

Guías de Práctica Clínica Informada en Evidencia: Diagnóstico y Manejo de la Tuberculosis Pediátrica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

**DIRECCION EJECUTIVA DE PREVENCIÓN Y
CONTROL DE TUBERCULOSIS**

MINISTERIO DE SALUD

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

**Guía de Práctica Clínica para el
diagnostico y Manejo de la Tuberculosis
en Pediatría**

- Versión extensa -

Ciudad de Lima / Perú / Diciembre 2018



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Hans Demetrio Vazquez Soplopuco
Jefe Insitucional

Dra. Marilu Miraval Toledo
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Cordinadora de la Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública.
UNAGESP

Cápac Yupanqui 1400 Jesús María Lima 11, Perú. Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Esta Guía de Práctica Clínica fue generada en respuesta a un requerimiento del Minsterio de Salud a través de la Direccion ejecutiva de la Estrategia Sanitaria Nacioanl de Tuberculosis y VIH

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<http://www.portal.ins.gob.pe/es/cnsp/cnsp-unagesp/unagesp/documentos-tecnicos-unagesp>

Para obtener este informe a texto completo en forma gratuita solicitarlo a:

unagesp@ins.gob.pe



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y manejo de la Tuberculosis en Pediatría - Versión extensa -. Lima: INS, Unidad de Análisis y Generación de Evidencias; 2018. Serie Guía Práctica Clínica N° 04-2018.

MINISTERIO DE SALUD

Dra Silvia Ester Pessah Eljay
Ministra de Salud

Dra Claudia Ugarte Taboada
Viceministra de Salud Pública

Dr Diego Rolando Venegas Ojeda
Viceministro De Prestaciones y Aseguramiento En Salud

Dr. GUSTAVO MARTÍN ROSELL DE ALMEIDA
Director General
Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública

MC. Julia Rosa María Ríos Vidal
Directora Ejecutiva de la Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis

GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUÍA (GDG)

GRUPO DE EXPERTOS CLÍNICOS (GEC)

Herminio Hernández Díaz
Médico Cirujano, Pediatra
Universidad Peruana Cayetano Heredia

Jocelyn Ramón Rojas
Licenciada en Enfermería
Sociedad Científica Peruana de Enfermería Pediátrica

Silvia Ramos Pereira
Médico Cirujano
Dirección de Redes Integradas de Salud Lima Norte

Vilma Ayala Elera
Licenciada en Enfermería
Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis

Noelia Niño Cuya
Licenciada en Enfermería
Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis

Patricia Huamán Sarmiento
Licenciada en Enfermería
Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis

Gloria Medina Santiago
Médico cirujano
Hospital Nacional Sergio Bernales

Edwin Freitas Chanamé
Comunicador Social
Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis

César Zevallos Aliaga
Médico Cirujano
Centro Materno Infantil César López Silva. Lima Sur

Manuel Toscano Rojas
Médico Cirujano, Neumólogo Pediatra
Hospital Daniel Alcides Carrión

Delia Terrones Rodríguez
Médico Cirujano, Pediatra
Hospital Daniel Alcides Carrión

Luz Zegarra Espinoza
Médico Cirujano, Pediatra
Hospital Nacional Sergio Bernales

Larissa Otero Vega
Medico Cirujano, Epidemiologa
Universidad Peruana Cayetano Heredia

Marco Tovar Huamaní
Médico Cirujano, Pediatra
Socios en Salud

Enma Cárdenas Riveros
Licenciada en Enfermería
Consejo Superior de Salud de las Fuerzas Militares y la Policía Nacional

Anyi Espinoza Rodríguez
Licenciada en Enfermería
Centro de Salud Huáscar XV, San Juan de Lurigancho

María Arteaga Mendoza
Licenciada en Enfermería
Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé

Max Saavedra Rodríguez
Médico Cirujano
Hospital EsSalud Aurelia Díaz Ufano

Yvonne Cortez Jara
Médico Cirujano
Centro de Salud Manuel Bonilla, Callo

Javier Jugo Rebaza
Médico Cirujano, Neumólogo Pediatra
Sociedad Peruana de Pediatría

Manuel Gutiérrez Sierra
Médico Cirujano, Neumólogo Pediatra
Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA (GEG)

Francisco Miguel Mestanza Malaspina
Médico Cirujano, Neumólogo Pediatra
Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé
Presidente Red Peruana de Tuberculosis Pediatría

Nair Lovatón Gudiel
Médico Cirujano, Neumólogo Pediatra
Hospital Cayetano Heredia Julio César Arbulú Vélez
Red Peruana de Tuberculosis Pediatría

Rafael Alejandro Ortiz Sousa
Médico Cirujano, Neumólogo Pediatra
Hospital Nacional María Auxiliadora
Red Peruana de Tuberculosis Pediatría

Carlos José Mendoza Fox
Médico Cirujano, Neumólogo Pediatra
Hospital Nacional Hipólito Unanue
Red Peruana de Tuberculosis Pediatría

Julio Cesar Arbulú Vélez
Médico Cirujano, Neumólogo Pediatra
Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Essalud
Red Peruana de Tuberculosis Pediatría

María Esperanza Mesta León
Médico Cirujano
Centro de Salud Materno Infantil Manuel Barreto
Red Peruana de Tuberculosis Pediatría

GRUPO METODOLÓGICO (GM)

Gloria María Carmona Clavijo

Cordinadora

Obstetríz. Magister en Salud Pública

Instituto Nacional de Salud

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP)

Celia Castillo Villacrez

Revisiones sistemáticas, tablas de evidencia GRADE, documentación y redacción final.

Médico Cirujano. Intensivista. Magister en Epidemiología.

Instituto Nacional de Salud

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP)

Adolfo Aramburú La Torre

Revisiones sistemáticas, estartegias de búsqueda y documentación

Nutricionista. Magister en Salud Pública.

Instituto Nacional de Salud

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP)

Barbara Rivero Cárdenas

Revisiones sistemáticas, estrategias de búsqueda y documentación

Nutricionista.

Instituto Nacional de Salud

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP)

SOPORTE GESTOR (SG)

Patricia Caballero Ñopo

Médico Infectóloga. Magister en Salud Pública

Instituto Nacional de Salud

Cordinadora de la Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP)

Nora Reyes Puma

Médico Cirujano. Magister en Salud Pública

Instituto Nacional de Salud

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP)

SOPORTE ADMINISTRATIVO (SA)

Vilma Ayala Elera

Enfermera. Magister en Gestion de Servicios de Salud

Centro Nacional de Excelencia para el tratamiento de tuberculosis

Dirección ejecutiva de la Estrategia Sanitaria Nacional de Tuberculosis

REPRESENTANTES DE LOS USUARIOS

Madres de familia y tutores de los pacientes pediátricos con tuberculosis del Centro de Salud

Materno Infantil Manuel Barreto, Hospital Nacional Hipólito Unanue y del Hospital Nacional

Madre-Niño San Bartolomé

REVISORES EXTERNOS

Manuel Gutiérrez Sierra
Médico Cirujano, Neumólogo Pediatra
Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas

Revez Ludovic.

Organización Panamericana de la Salud. Phd. Epidemiólogo, médico cirujano.
Metodólogo de asistencia técnica en el desarrollo de GPC.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dirección Ejecutiva de la Estrategia Sanitaria Nacional de Tuberculosis y del Ministerio de Salud por impulsar el desarrollo de la presente Guía de Práctica Clínica de acuerdo a la norma técnica vigente, brindando las facilidades necesarias a los miembros del grupo elaborador articulando el trabajo multidisciplinario e interinstitucional.

A los usuarios del servicio de tuberculosis pediátrica y a sus familiares representantes, por sus aportes sobre sus perspectivas en relación a la temática propuesta.

Agradecemos de forma especial, a la cooperación de la Organización Panamericana de la Salud, por su participación como revisores externos y su asesoría permanente en la transferencia tecnológica.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Tanto el grupo metodológico como el grupo elaborador han declarado no presentar conflicto de interés, esta declaración se realizó al inicio del proceso de elaboración y durante los diálogos deliberativos, las cuales fueron reuniones de consenso para formular las recomendaciones, celebradas el 17 y 24 de julio del 2018 en el auditorio del Centro de Excelencia del Ministerio de Salud. Todos los conflictos fueron revisados y analizados por miembros del GDG, con el fin de establecer qué profesionales quedarían excluidos de una parte o de todo el proceso de elaboración y qué profesionales podían participar en la votación durante el consenso de expertos.

FINANCIAMIENTO

Esta Guía de Práctica Clínica fue financiada por el Instituto Nacional de Salud y la Dirección ejecutiva de Prevención y Control de Tuberculosis

ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

La actualización de la presente guía debe ser realizada a los cinco años de acuerdo a los parámetros establecidos por el Ministerio de Salud, siguiendo la misma metodología y rigurosidad que se empleó para el desarrollo de la misma o según metodología sugerida por el ente gestor. La versión completa de esta guía proveerá los soportes metodológicos para su actualización, tales como las estrategias de búsqueda y las tablas de evidencia. Los temas podrán ser replanteados según la necesidad o aparición de nuevas evidencias que se deseen incluir en la guía.



Instituto Nacional de Salud

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico, ya que tiene como mandato proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en diversos campos, siendo uno de ellos; el campo de la salud pública, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. Dentro de la misión del Instituto Nacional de Salud se encuentra, la promoción, desarrollo y difusión de la investigación y de transferencia tecnológica en los diversos servicios de salud.

El Instituto Nacional de Salud a través de la Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) y por interés común con la Dirección ejecutiva de Prevención y Control de Tuberculosis del Ministerio de Salud, se ha encargado de la transferencia tecnológica para el desarrollo de guías de Práctica Clínica basadas en evidencia, utilizando el instrumento AGREE y sistema GRADE en la formulación de las de las preguntas de la GPC a partir del análisis de evidencia científica. Esta transferencia tecnológica se ha realizado a través de cursos-talleres, acompañamiento y monitoreo de las etapas que involucran la adaptación de guías de práctica clínica dirigidas tanto a profesionales de la Red Peruana de Tuberculosis Pediátrica como de otros hospitales de Lima y establecimientos de salud seleccionados para este proceso.

La Dirección General de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud, luego de haber cumplido con las etapas de revisión y validación del documento, agradece el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud, a la Dirección ejecutiva de la Estrategia Sanitaria Nacional de Tuberculosis y en especial la desinteresada colaboración y esfuerzo de todos el equipo de salud multidisciplinario que hicieron posible la culminación de esta importante herramienta para mejorar la calidad de atención.

SIGLAS Y ACRÓNIMOS

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

AGREE II: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation

OMS: Organización Mundial de Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

MINSA: Ministerio de Salud

GPC: Guía de Práctica Clínica

INS: Instituto Nacional de Salud

UNAGESP: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública

GEG: Grupo elaborador de la Guía

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

DIGEMID: Dirección General de medicamentos, insumos y drogas

DD: Diálogo deliberativo

REPETUP: Red Peruana de Tuberculosis Pediátrica

MDR: Multidrogo resistente.

Tabla de contenido

INTRODUCCIÓN	13
JUSTIFICACIÓN DEL DESARROLLO DE LA GUÍA	14
I. GENERALIDADES DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC)	14
1.1. CONFORMACIÓN DEL GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA (GEG)	14
1.2. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS	15
1.4. ALCANCE DE LA GPC	15
1.5 OBJETIVOS	15
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	15
1.5. POBLACIÓN A QUIEN SE DIRIGE LA GUIAS	16
1.6. USUARIOS DIANA DE LA GPC	17
II. RESUMEN DE RECOMENDACIONES	17
2.1 LISTA DE PREGUNTAS PICO DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TUBERCULOSIS PEDIÁTRICA....	17
2.2 RESUMEN DE RECOMENDACIONES	18
III. METODOLOGÍA	23
3.1. FORMULACIÓN DE LAS PREGUNTAS.....	23
3.2 IDENTIFICACIÓN Y GRADUACIÓN DE DESENLACES.....	23
3.3. BÚSQUEDA SISTEMÁTICA Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE GPC	24
3.4. PROCESO DE REVISIÓN Y SÍNTESIS DEL CONJUNTO DE LA EVIDENCIA	25
3.5. GRADUACIÓN DEL CUERPO DE LA EVIDENCIA.....	26
NIVELES DE EVIDENCIA:	26
3.6. FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES	26
3.7 FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN:.....	27
3.8. METODOLOGÍA PARA LA PARTICIPACIÓN DE LOS USUARIOS DE SERVICIOS DE SALUD	27
3.9. ACTUALIZACIÓN DE LA GPC.....	28
3.10. NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN IDENTIFICADOS EN ESTA GPC	28
IV. DESARROLLO DE LAS RECOMENDACIONES	29
V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
VI. ANEXOS	70

INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa transmisible causada por las especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Su localización preferente es el pulmón, aunque puede afectar cualquier órgano.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que 10.4 millones de personas desarrollaron tuberculosis (TB) en todo el mundo en el último año, lo que corresponde a una incidencia mundial de 140 casos por 100 000 habitantes (1). En el Perú (2), durante el 2017 se diagnosticaron 27 129 nuevos casos de tuberculosis, siendo el 8.6% (2686) menores de 18 años, de éstos 95 casos (3.5%) de tuberculosis multi droga resistente (MDR), 88 casos (3.2%) mono resistente a isonizida y 6 casos (0.2%) de tuberculosis extra droga resistente (XDR), lo que genera la necesidad de implementar medidas que garanticen la prevención de la enfermedad en las personas que tuvieron contacto con persona afectadas con tuberculosis y un adecuado tratamiento y seguimiento en los que se diagnostique la enfermedad.

En ese sentido, la presente guía de práctica clínica (GPC) informada en evidencia (GPC-IE) se ha realizado de manera sistemática, siguiendo la normativa actual vigente del Ministerio de Salud (3). Esta GPC-IE es una adaptación de algunas recomendaciones específicas y sostenidas en la Guía de Práctica clínica de Tuberculosis de National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del 2016 (4) y de algunas recomendaciones puntuales de la Guía de Tuberculosis Latente de la OMS del 2018, según la contextualización realizada con el panel de expertos sobre nuestra situación nacional (5). Es así, que esta GPC está basada en la mejor evidencia disponible y ofrece recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la tuberculosis en pacientes menores de 18 años con el fin de colaborar en la utilización oportuna y racional de los recursos de salud para la atención de los pacientes con tuberculosis menores de 18 años en nuestro país (5).

JUSTIFICACION DEL DESARROLLO DE LA GUÍA

De acuerdo a las estadísticas del MINSA de los últimos años (2010 al 2017) la TB infantil y del adolescente representa entre 9-13% del total de casos, con una tasa de incidencia entre 22.8 a 36 y de morbilidad entre 23.5 a 37.4 por 100000 habitantes, pero con tan sola una tasa de incidencia de frotis positivo para BK que oscila entre 7.3 y 16.8 (2).

Esto implica que la mayoría de pacientes en este grupo etáreo no tienen una confirmación diagnóstica bacteriológica a diferencia del adulto. Esto se debe básicamente a la dificultad que tiene el niño en producir una muestra adecuada y significativa de esputo para el estudio. Ante esto se ha optado por métodos alternativos como el aspirado gástrico (AG), que tiene como desventaja que para ser realizado adecuadamente se requiere de la hospitalización del paciente con el objetivo de tomar la muestra en ayunas antes de que el paciente se levante y habiendo pasado la noche con la sonda nasogástrica adecuadamente colocada.

Lo mencionado justifica la necesidad de contar con otro método alternativo para la toma de muestra. El esputo inducido tiene la ventaja de poder ser realizado en forma ambulatoria, ser seguro y al menos tan efectivo como el AG.

I. GENERALIDADES DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC)

1.1. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica (GEG)

El INS luego de recibir el requerimiento de la Dirección Ejecutiva de la Estrategia Sanitaria Nacional de Tuberculosis, en el cual se solicitaba apoyo metodológico para la elaboración de la presente guía según la normativa actual vigente; solicitó especificar a los clínicos que conformarían el grupo elaborador según los requerimientos de la norma vigente: experiencia profesional en el tópico de la GPC, conocimiento directo del ámbito sanitario donde se pretende implementar la guía, capacidad de trabajo en equipo y conocimientos de lectura crítica y análisis de evidencia.

El GEG estuvo conformado por expertos metodólogos de la UNAGESP/INS y por profesionales de la salud de la Red Peruana de Tuberculosis Pediátrica, quienes participaron en todas las etapas del desarrollo de la presente GPC-BE. El panel de expertos del diálogo deliberativo estuvo conformado por médicos generales, pediatras, neumólogos, infectólogos, neumólogos-pediatras, médico de familia, enfermeras, todos ellos representantes de los tres niveles de atención. Además, participaron los representantes de la Dirección de Salud Mental del Ministerio de Salud, ESSALUD, de la academia universitaria en Medicina.

1.2. Declaración de conflictos de interés

Antes de iniciar la primera etapa del proceso de elaboración de la guía todos los miembros del GEG respondieron el “FOR-CNSP N°39 ED.01 Declaración de conflictos de interés” del INS. El análisis de los reportes fue realizado por el equipo metodológico de la guía.

Ningún miembro declaró presentar conflictos de interés en los últimos 5 años en relación al tópico de la GPC. Los formularios físicos de estas declaraciones se encuentran archivados en los repositorios del Instituto Nacional de Salud.

1.4. Alcance de la GPC

Esta guía está dirigida al personal de la salud involucrado directamente en la atención de pacientes menores de 18 años con sospecha o diagnóstico tuberculosis, y a las instancias administrativas, y entes gubernamentales involucrados en la generación de políticas en salud. Esta GPC basada en la evidencia incluye los temas de diagnóstico y tratamiento de tuberculosis sin comorbilidades.

1.5 Objetivos

Brindar recomendaciones informadas en evidencia para el diagnóstico y tratamiento farmacológico, de la tuberculosis en menores de 18 años.

Objetivos Específicos

1. Determinar los métodos más apropiados para recolectar muestras respiratorias en menores de 18 años que no pueden expectorar espontáneamente.

2. Determinar qué otras pruebas además del cultivo deberían emplearse para diagnosticar tuberculosis respiratoria activa en menores de 18 años con sospecha de tuberculosis respiratoria.
3. Establecer las condiciones clínicas en tuberculosis en las que podría emplearse el uso de corticosteroides para disminuir la morbilidad y mortalidad en menores de 18 años con tuberculosis activa.
4. Definir el régimen del tratamiento en menores de 18 años con tuberculosis multidrogo-resistente.
5. Estandarizar los esquemas de tratamientos en menores de 18 años con tuberculosis latente por tuberculosis.
6. Establecer las condiciones clínicas en las que podría emplearse el tratamiento preventivo farmacológico en contactos menores de 18 años de pacientes con tuberculosis multidrogo-resistente.
7. Determinar en que condiciones se debería emplear el tratamiento farmacológico en contactos menores de 18 años de pacientes con tuberculosis pulmonar resistente a isoniazida.
8. Determinar cual es el tratamiento farmacológico en contactos menores de 18 años de pacientes con tuberculosis pulmonar resistente a isoniazida.
9. Determinar las terapias preventivas que deberían emplearse en todos los contactos menores de 18 años de pacientes con tuberculosis activa en instituciones.

1.5. Población a quien se dirige la guías

La presente GPC considera los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes menores de 18 años con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de tuberculosis activa, tuberculosis latente, tuberculosis MDR, tuberculosis pulmonar.
- Contactos menores de 18 años de pacientes con TB MDR, TB pulmonar resistente a isoniazida y TB activa.

Esta GPC no consideralos siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con comorbilidades específicas (ej: VIH/SIDA, Diabetes, etc) y gestantes menores de 18 años ya que podrían requerir de un tratamiento mas

individualizado y multidisciplinario, teniendo en cuenta, además, la potencial interacción de los distintos manejos clínicos.

1.6. Usuarios diana de la GPC

Los usuarios diana de esta GPC son los profesionales de la salud vinculados en el proceso de atención de pacientes menores de 18 años con sospecha; diagnóstico confirmado o tratamiento de tuberculosis, en los diferentes niveles de atención del Ministerio de Salud.

Las recomendaciones clínicas están dirigidas a los profesionales de la salud en los diferentes niveles de atención entre los que se encuentran:

- Establecimientos de salud de primer nivel: médicos generales, pediatra, enfermeras no especialistas
- Establecimientos de salud de segundo nivel: pediatra, neumólogo pediatra, enfermeras
- Establecimientos de salud de tercer nivel: pediatra, neumólogo pediatra, infectólogos, enfermeras especialistas.

II. RESUMEN DE RECOMENDACIONES

2.1 Lista de Preguntas PICO de la Guía de Práctica Clínica de Tuberculosis Pediátrica

➤ Diagnóstico

Pregunta 1: ¿Podría utilizarse la muestra de esputo inducido u otro método para recolectar muestras respiratorias de niños que no pueden expectorar espontáneamente?

Pregunta 2: ¿Podría utilizarse otras pruebas además del cultivo para diagnosticar tuberculosis respiratoria activa en menores de 18 años con sospecha de TB respiratoria?

➤ **Tratamiento de tuberculosis activa**

Pregunta 3: ¿Podría utilizarse el tratamiento estándar solo o el tratamiento estándar más corticoides para disminuir la morbilidad y mortalidad en menores de 18 años con TB activa (miliar, meníngea, pericárdica)?

➤ **Tratamiento de tuberculosis MDR**

Pregunta 4: ¿Podría utilizarse el tratamiento convencional o el tratamiento de menor duración para reducir la morbilidad y mortalidad en menores de 18 años con TB MDR?

Pregunta 5: ¿Podría utilizarse rifampicina más isoniazida por 3 meses o monoterapia de isoniazida por 6 a 9 meses en menores de 18 años con TB latente?

Pregunta 6: ¿Podría utilizarse rifapentina e isoniazida por 3 meses semanales o monoterapia de isoniazida en menores de 18 años con TB latente?

Pregunta 7: ¿Podría utilizarse tratamiento preventivo farmacológico o ningún tratamiento preventivo farmacológico en contactos menores de 18 años de pacientes con TB MDR?

Pregunta 8: ¿Podría utilizarse rifampicina por 4 meses o ningún tratamiento farmacológico en contactos menores de 18 años de pacientes con TB pulmonar resistente a isoniazida?

Pregunta 9: ¿Podría utilizarse terapias preventivas farmacológicas o terapias preventivas no farmacológicas en todos los contactos menores de 18 años de pacientes con TB activa en instituciones?

2.2 Resumen de recomendaciones

Nº	Recomendación	Fuerza de la recomendación	Nivel de la evidencia
1	<p>El panel de expertos recomienda obtener la muestra a través de esputo inducido en menores de 18 años con sospecha de tuberculosis pulmonar que no pueden expectorar espontáneamente.</p> <p>Consideraciones:</p> <p>Se deberá adecuar y definir los establecimientos de salud que podrían operar como centros de referencia donde se implementaría personal entrenado, ambiente adecuado y equipos necesarios para la prueba.; de tal manera que los niños puedan referirse a los EESS.</p>	<p>Recomendación fuerte a favor</p>	<p>⊕⊕⊕○ Moderada</p>

2	<p>El panel de expertos recomienda el uso de Xpert (según su disponibilidad en los establecimientos de salud) para el diagnóstico de tuberculosis respiratoria en menores de 18 años.</p> <p>Consideraciones;</p> <ul style="list-style-type: none"> - En caso de no contar con el equipo y los insumos se deberán referir a EESS centinela para la prueba 	Recomendación fuerte a favor	⊕⊕⊕○ Moderada
3	<p>El panel de expertos sugiere en el caso de tb meningea el uso de corticoides.</p> <p>Consideraciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> -En la situación de otros tipos de TB el uso de corticoide dependerá del juicio clínico del médico tratante. Esta es una sugerencia condicional, 	Recomendación condicional	⊕⊕○○ Baja
4	<p>La búsqueda sistemática de evidencia no reportó estudios de calidad que respondan directamente a la pregunta.</p> <p>En consecuencia, el panel de expertos recomienda: Se recomienda que el consultor en TB pediátrica de la Estrategia Sanitaria Nacional pueda elegir la aplicación de un esquema de tratamiento completo sin inyectables en los casos de niños con diagnóstico de TB leve (lesión única, intratoraxica, no extensa, no cavitaria y BK negativo), sin desnutrición severa y VIH negativo; teniendo en consideración la pruebas de sensibilidad para drogas de primera y segunda línea, así como la evolución del caso índice. En estos casos se deberá mantener un seguimiento estricto, de manera continua de acuerdo a la norma técnica vigente a cargo del consultor en TB pediatría.</p> <p>Esta es una recomendación basada en consenso de expertos.</p>	Recomendación basada en consenso de expertos	⊕○○○ Muy Baja
5	<p>Se recomienda ofrecer rifampicina mas isoniazida por tres meses como una alternativa en menores de 18 años con infección tuberculosis latente sensible condicional a las siguientes consideraciones:</p>	Recomendación débil a favor	⊕○○○ Muy baja

	<ul style="list-style-type: none"> • Esta recomendación implica una fuerte adecuación de los servicios de salud para hacerla factible, en relación a los ambientes, personal de salud, etc. • Considerar la posibilidad de incluir otros escenarios para otorgar el tratamiento. Por ejemplo durante el Control de Crecimiento y Desarrollo (CRED), o a través video conferencias. • Otorgar el tratamiento preventivo farmacológico a los contactos menores de 5 años independientemente del resultado del PPD, previo descarte TB activa. • Otorgar el tratamiento preventivo farmacológico a los mayores de 5 años infectados, previo descarte TB activa. • Tomar como referencia el esquema propuesto por la OMS para TB latente: rifampicina + isoniazida diaria por 3 meses 		
6	<p>Se recomienda usar rifapentina e isoniazida en mayores de 2 años y menores de 18 años con infección de tuberculosis latente sensible.</p> <p>Dosis recomendadas para TB latente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La rifapentina e isoniazida semanalmente por 3 meses (12 dosis) - Niños igual o mayores 12 años: Isoniazid: 15 mg kg , 2–11 years: isoniazid: 25 mg (por kg) <p>Rifapentine: 10.0–14.0 kg = 300 mg 14.1–25.0 kg = 450 mg / Isoniazid, 900 mg Rifapentine, 900 mg</p>	Recomendación fuerte a favor	⊕⊕○○ Baja
7	<p>Se recomienda usar el tratamiento preventivo farmacológico en los contactos menores de 18 años con infección de tuberculosis latente confirmada de pacientes con TB MDR, considerando lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los farmacos deben ser seleccionadas de acuerdo a la prueba de sensibilidad del caso índice y deben de consistir en una quinolona (levofloxacino, moxifloxacino), • El tratamiento preventivo debe ser dado por un profesional de salud entrenado en manejo de 	Recomendación fuerte a favor	⊕⊕○○ Baja

	tuberculosis en niños y la administración debe ser supervisada y monitorizada (DOT) con seguimiento hasta por dos años luego de la finalización del esquema.		
8	<p>Se sugiere otorgar tratamiento preventivo farmacológico con rifampicina por cuatro meses en contactos menores de 18 años resistentes a isoniazida condicional a las siguientes consideraciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Otorgar el tratamiento preventivo farmacológico a los contactos menores de 5 años independientemente del resultado del PPD, previo descarte TB activa. -Otorgar el tratamiento preventivo farmacológico a los mayores de 5 infectados, previo descarte TB activa. - Tomar como referencia el esquema propuesto por la OMS para TB latente: <p>Rifampicina diaria por 3-4 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niños 15mg (rango de 10-20) por kilogramo de peso, siendo dosis máxima 600mg • Adolescentes y adultos: 10 mg por kilogramo de peso, siendo dosis máxima 600mg 	Recomendación débil a favor	⊕○○○ Muy baja
9	<p>Se sugiere de manera condicional la priorización de contactos el uso de terapia preventiva farmacológica, previo descarte de enfermedad tuberculosa.</p> <p>Otorgar tratamiento preventivo farmacológico condicional a lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En los contactos priorizados menores de 5 años (intradomiciliario, o de mayor tiempo de exposición, como compañero de aula), independiente al resultado del PPD. 	Recomendación débil a favor	⊕⊕○○ Baja

	<ul style="list-style-type: none"> - En el caso de contactos priorizados mayores de 5 años, el tratamiento farmacológico dependerá del resultado del PPD - En los contactos priorizados que se les realice PPD y el resultado sea negativo, se debe considerar que existe un periodo de ventana de hasta 12 semanas para la positividad del PPD, por lo cual se deberá repetir el PPD. - En caso de no contar con PPD se deberá administrar tratamiento preventivo farmacológico a todos los contactos priorizados. <p>Ejemplo: a nivel de la escuela la priorización se realizará de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si en un aula hay un caso de TB pulmonar, deberá realizarse el estudio de contactos al aula completa y recibir tratamiento farmacológico preventivo, de acuerdo a lo anteriormente señalado. - Si el caso índice es la profesora de un grupo de aulas, deberá realizarse el estudio de contactos (a sus alumnos y otros contactos) a fin de indicar el tratamiento farmacológico preventivo que correspondiera. <p>Se sugiere en todos los contactos la terapia preventiva no farmacológica que incluye: educación sanitaria, medidas de control de infección por tuberculosis (administrativas, ambientales y protección respiratoria) en los escenarios implicados.</p>		
--	--	--	--

III. METODOLOGÍA

Para el desarrollo de la presente guía, se siguieron los pasos señalados en el Documento Técnico Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica RM 414-2015. MINSA (6).

3.1. Formulación de las preguntas

Las preguntas clínicas se formularon en formato PICO (*population, intervention comparison y outcome, por sus siglas en ingles*), fueron validadas con la participación de los miembros del GEG y fueron sometidas a un proceso de priorización. Estas preguntas fueron focalizadas en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis en menores de 18 años, según los alcances de esta Guía de Práctica Clínica.

Se trabajó en varios talleres para la formulación, discusión y ratificación de las preguntas PICO, en base a las preguntas clínicas en las cuales participaron profesionales de diversos Hospitales Nacionales del país y representantes de la Dirección Ejecutiva de Prevención de tuberculosis del Ministerio de Salud. En estas preguntas se reflejan las principales necesidades de información en relación a la atención de la tuberculosis pediátrica. En ese sentido, la norma de atención integral de la Tuberculosis, la cual incluye algunas directrices dirigidas a población pediátrica cubre otros aspectos básicos en la atención que ya han sido consensuados y normados en procesos anteriores (7).

3.2 Identificación y graduación de desenlaces

La identificación de desenlaces se realizó de forma paralela a la definición de preguntas clínicas y económicas mediante la metodología PICO. Para la graduación de los mismos por parte de los expertos clínicos se utilizó la Herramienta de la Guía Metodológica mediante la metodología establecida por el sistema GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), la cual sostiene la siguiente escala (8):

- 7-9: Desenlace crítico, es clave para la toma decisiones
- 4-6: Importante no crítico, no es clave en la toma de decisiones
- 1-3: No importante, se recomienda no incluirlo en la tabla de evaluación de resultados. No juega un papel en el proceso de elaboración de recomendaciones.

3.3. Búsqueda sistemática y evaluación de la calidad de GPC

Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica en bases de datos, metabuscadores y repositorios de GPC en Páginas Web de instituciones desarrolladoras de GPC reconocidas a nivel internacional (Anexo A).

Bases de datos y metabuscadores: MEDLINE/PubMed y TripDatabase

Repositorios de GPC: National Institute for Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), New Zealand Guidelines Group (NZGG), Canadian Medical Association (CMA), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Kingdom of Arabia Saudi-Ministry of Health Portal, U.S.Preventive Services Task Force, Guías de Práctica Clínica-Ministerio de Salud y Protección Social (MINSALUD), Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud de México (CENETEC), Guías Clínicas AUGÉ-Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud de España (GUIASALUD.ES), Ministerio de Salud Pública de Ecuador y Ministerio de Salud de Perú (MINSA).

Evaluación de la calidad de GPC

Esta se desarrolló en dos fases: primero se realizó una selección de título y resumen de las guías, mediante pares independientes del GEG y el equipo metodológico del INS, posteriormente se realizó un filtro de las GPC preseleccionadas para poder evaluar su calidad mediante el uso de la herramienta AGREE II (Anexo N° A).

En la búsqueda, se identificaron diez GPC relacionadas al tópico de interés. Dos de ellas pasaron los criterios de pre-selección y fueron evaluadas mediante el instrumento AGREE II por dos revisores de manera independiente. Ambas GPC evaluadas obtuvieron un puntaje aprobatorio (promedio total mayor de 60% y puntuación mayor del 60% en los siguientes dominios 1,3 y 5: alcance y objetivos, rigor metodológico, y aplicabilidad).

Finalmente se realizó la evaluación de la calidad de las GPC mediante la herramienta AGREE II a través de su plataforma virtual (4). La evaluación fue realizada por dos

integrantes del GEG y un metodólogo del INS para cada una de las tres guías evaluadas, las discrepancias entre ambos fueron resueltas por consenso.

Se decidió adaptar algunas recomendaciones de la Guía de práctica clínica de NICE 2016 y de la Guía de infección por tuberculosis Latente de la OMS 2018, por haber alcanzado la mayor puntuación en la evaluación de calidad mediante AGREE II, y enfocarse en la mayoría de las preguntas establecidas por los expertos para la elaboración de esta Guía (4,5,10).

3.4. Proceso de revisión y síntesis del conjunto de la evidencia

Se localizaron y evaluaron las estrategias de búsqueda de las preguntas clínicas de la GPC de NICE, y se ejecutaron nuevamente para incluir el periodo no cubierto. La búsqueda se realizó en una base de datos integrada que incluía: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register, EBM Reviews - ACP Journal Club, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects, EBM Reviews - Health Technology Assessment, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database, Embase, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions (R), tomando en consideración los niveles de jerarquía de evidencia, comenzando la búsqueda de revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes y opiniones de expertos, respectivamente.

Además de la búsqueda en las bases de datos referidas, se realizaron búsquedas básicas en buscadores bibliográficos como LILACS, SciELO y la literatura gris a fin de encontrar evidencia regional, nacional o local que nos permitió obtener información sobre los pacientes sus valores y preferencias.



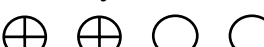

En caso de no existir nueva evidencia, se evaluó la calidad de la evidencia que sustentaba la recomendación, para proceder a adaptar la recomendación. En caso de existir nueva evidencia, se evaluó su calidad, se analizó si la nueva evidencia pudiera modificar las recomendaciones, para decidir si adoptar o modificar la recomendación, adicionando la fuerza y nivel de la recomendación. En el caso de preguntas que no estuvieron respondidas en ninguna de las GPC, se realizaron nuevas búsquedas sistemáticas.

Cabe resaltar que el GEG estuvo conformado por metodólogos con experiencia en el desarrollo de GPC del INS, neumólogos pediatras y médicos asistenciales de diversos hospitales de Lima y un grupo gestor. Este trabajo colaborativo permitió la transferencia tecnológica del INS hacia los clínicos en relación a al proceso de elaboración de GPC informadas por la evidencia, lo cual incluyó, entre sus procesos, la sistematización en GRADEpro, la revisión crítica de las evidencias en su contenido técnico y calidad.

3.5. Graduación del cuerpo de la evidencia

El conjunto de evidencia resultante de la búsqueda fue seleccionada por título y resumen por dos miembros del GEG y dos metodólogos del INS, luego se revisaron a texto completo los artículos seleccionados, las discrepancias entre revisores fueron resueltas por consenso. La calificación del cuerpo de la evidencia se realizó utilizando del sistema GRADE (11).

Niveles de evidencia:

Calidad de la evidencia GRADE	Características
Alta 	Existe muy poca probabilidad que nuevos estudios cambien la certeza de los resultados.
Moderada 	Probablemente puedan existir nuevos estudios que influyan en la confianza de los resultados estimados y puedan modificarlo.
Baja 	Es muy probable que nuevos estudios influyan en la confianza de los resultados estimados y los modifiquen.
Muy baja 	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

3.6. Formulación de las recomendaciones

La formulación de recomendaciones se efectuó por medio del sistema GRADE, que permitió integrar la mejor evidencia y la experiencia clínica de los miembros del GEG. Cada pregunta contaba con una tabla de evidencia GRADE construida en etapas previas del desarrollo de la

guía. Los Diálogos Deliberativos guiaron la participación de los expertos en la elaboración de recomendaciones a través la metodología GRADE.

3.7 Fuerza de la recomendación:

Fuerza de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Los efectos deseables superan los efectos indeseables. Se recomienda hacerlo
Debil a favor	Los efectos deseables probablemente superan los efectos indeseables. Se sugiere hacerlo
Débil en contra	Los efectos indeseables probablemente superan los efectos deseables. Se sugiere no hacerlo
Fuerte en contra	Los efectos indeseables superan los efectos deseables. Se recomienda no hacerlo
Punto de buena práctica	Recomendación considerada como incuestionable por ser ovbia en la práctica clínica. Además apoya o complementa en basea la experiencia la recomendación a la que se dirige.

3.8. Metodología para la participación de los usuarios de servicios de salud

Para la incorporación de la perspectiva de los usuarios, el GEG decidió utilizar una guía de conversación informal semi-estructurada conformada por preguntas abiertas dirigidas a recolectar la percepción de los usuarios o de sus tutores en relación a la elección del tipo de tratamiento y los eventos adversos de los mismos. Esta guía estuvo validada por clínicos y metodólogos. Estas conversaciones fueron realizadas de manera voluntaria, intencional por oportunidad a 6 pacientes con tuberculosis pediátrica y a sus cuidadores o tutores, que acudieron a la consulta externa. Luego de cada conversación informal, cada clínico elaboró un registro de campo en el cual se reportó lo expresado por el usuario y el contexto clínico del paciente.

Adicionalmente se realizó una búsqueda de evidencia cualitativa que pueda ampliarnos la perspectiva sobre la opinión de los usuarios.

3.9. Actualización de la GPC

Debido a que el tiempo que debe transcurrir para poder actualizar una GPC está definido entre 3 a 5 años, el GEG de la presente GPC decidió fijarlo en 3 años. Sin embargo, de existir nueva evidencia que pueda modificar o generar nuevas recomendaciones, deberá realizarse antes la actualización de la presente guía. Los temas no considerados en esta guía podrán ser abordados en la actualización.

3.10. Necesidades de investigación identificados en esta GPC

- Conocer en personas con tuberculosis resistente a los medicamentos si: ¿los regímenes de dosificación intermitente son tan efectivos como los regímenes de tratamiento farmacológico diario para reducir la mortalidad y la morbilidad?
- Determinar en menores de 18 con TB activa que se sospecha que es MDR-TB: i) ¿qué factores de pronóstico ayudan a determinar si una persona representa un riesgo de infección para los demás y debe permanecer aislada? ii) ¿qué duración del aislamiento es necesaria para minimizar el riesgo de infección para otros?
- Estudios de costo-beneficio del esputo inducido para la obtención de muestras respiratorias e menores de 18 años con sospecha de TB activa.
- Estudios de monitoreo y seguimiento sobre el manejo de esquemas de corta duración en menores de 18 años con TB MDR.
- Determinar si los tratamientos de corta duración limitan los costos y los eventos adversos.
- Estudios en relación con los fármacos de segunda línea como pyrazinamida o fluorquinolonas en menores de 18 años.
- Determinar el desarrollo y la eficacia de la presentación del medicamento en formatos más empáticos para la población infantil como jarabes.
- Desarrollo de evaluaciones económica del uso de rifampicina + isoniazida o solo isoniazida.
- Desarrollar un protocolo de seguimiento y monitoreo para la implementación del uso de rifapentina e isoniazida en mayores de 2 años y menores de 18 años con TB latente.

- Se plantea la necesidad de generar evidencias en relación a la resistencia a la isoniazida en nuestro contexto, por lo menos local y definir qué método debe utilizarse para definir resistencia a isoniazida.
- Estudios observacionales de seguimiento a las intervenciones preventivas en instituciones.

IV. DESARROLLO DE LAS RECOMENDACIONES

1. ¿Cuál es el método más efectivo para recolectar muestras respiratorias de niños que no pueden expectorar espontáneamente?

Recomendación:

El panel de expertos recomienda obtener la muestra a través de esputo inducido en menores de 18 años con sospecha de tuberculosis pulmonar que no pueden expectorar espontáneamente.

Consideraciones:

Se deberá adecuar y definir los establecimientos de salud que podrían operar como centros de referencia donde se implementaría personal entrenado, ambiente adecuado y equipos necesarios para la prueba.; de tal manera que los niños puedan referirse a los EESS.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor (Los beneficios deseables de la intervención sobrepasan los efectos indeseables.)

Calidad de la evidencia: moderada.

Introducción

El diagnóstico temprano de la tuberculosis es una de las más efectivas estrategias de control. Sin embargo, la obtención de una adecuada muestra para el aislamiento del mycobacterium es difícil de obtener en niños, sobre todo en los más (12,13).

Resumen de la evidencia

En la búsqueda sistemática se identificó dos revisiones sistemáticas con metanálisis y un estudio observacional.

El primero de ellos (**Gonzales et al 2012**). El aspirado gástrico (AG) y la broncoscopía con lavado bronco alveolar han sido utilizados como los métodos de elección para la toma de

muestra en pacientes paucibacilares. Sin embargo, estos métodos son relativamente invasivos, requieren mayores recursos y no siempre accesibles a la población pediátrica con tuberculosis (14).

La mencionada revisión sistemática con metanálisis sostiene que el EI (esputo inducido) detecta aproximadamente 3/4 de los casos confirmados con cultivos positivos bajo condiciones controladas en niños y adultos. Sin embargo resalta que la heterogeneidad significativa demostrada en el metanálisis, indica que el rendimiento diagnóstico en ciertas poblaciones puede diferir en forma significativa con respecto al estimado mencionado.

El segundo de ellos (**Kunkel et al 2016**), también es una revisión sistemática con metanálisis. Este menciona que estiman que sólo el 6.8% de casos de TB pediátrico tienen esputo positivo para mycobacterium frente al 52.0% en adultos. Es más, refieren que este porcentaje varía significativamente dependiendo de la edad del niño, con sólo un 0.5% de esputo positivo en pacientes de 0-4 años comparado con el 14.0% en niños de 5-14 años. Concluyen que el bajo porcentaje de esputo positivo en este análisis enfatiza la necesidad que tienen los programas nacionales en depender en criterios clínicos para el diagnóstico de TB en niños más que los resultados de esputo. Sin embargo, el mencionado estudio no menciona que tipo de esputo es el que analizó (15).

El tercero (**Ruiz Jiménez et al 2013**), es un estudio observacional de 22 casos. Se realizó EI y AG durante 3 días consecutivos, de acuerdo a un protocolo estandarizado. Todas las muestras fueron sometidas a coloración para BK, cultivo y PCR que incluyó Genotype MTBDR plus para resistencia a INH-RIF desde 2008. Concluye que el EI es seguro y bien tolerado por niños para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y es más conveniente que el AG. El incremento en el rendimiento diagnóstico de EI para TB pulmonar en niños lo ubica como una técnica complementaria (16).

De la evidencia a la recomendación

El panel de expertos junto al GEG consideró que siguiendo la pirámide de evidencias, se ha encontrado un metanálisis que responde a la pregunta en un sub grupo de población infantil. La cual presenta un nivel de calidad moderado.

Aceptabilidad

Teniendo en cuenta que el EI es un procedimiento no invasivo que permite obtener una muestra adecuada en pacientes que tienen dificultad para la expectoración como los niños y que se ha reportado su adecuada efectividad en comparación con otros métodos en diversos estudios (12) (13) (17) (18) (19); el panel de expertos manifestó su aceptabilidad a esta sugerencia remarcando que no todos los EESS cuentan con el equipo correspondiente para la nebulización, ambientes específicos ni personal entrenado. Por lo tanto, la aceptabilidad dependerá de la implementación de estos puntos.

Por otro lado, los tutores de los pacientes participantes expresan miedo e incertidumbre ante el uso de cualquier técnica de toma de muestra, puesto que podría causar en el niño vómitos, llanto. Sin embargo, mencionan que preferirían la “nebulización” frente al aspirado gástrico.

Factibilidad

Esta sugerencia se considera factible y dependiente de la disponibilidad de personal capacitado, equipo necesario y ambiente adecuado.

Hay que considerar que la relación de riesgo/beneficio y costo-beneficio son difíciles de calcular para un programa nacional de TB y datos extranjeros no son extrapolables a la realidad peruana. Teniendo en cuenta que la OMS no da una recomendación clara por falta de evidencia, se considerará el procedimiento en todos los casos TB pulmonar y en aquellos con sospecha de TB MDR en general (incluyendo extrapulmonar).

Uso de recursos

A la fecha de la búsqueda sistemática, no se han encontrado evaluaciones económicas de costo efectividad en relación a esta intervención.

Necesidades de Investigación

El panel de expertos plantea la necesidad de generar evidencias con un estudio costo-beneficio del esputo inducido.

2. ¿Qué otras pruebas además del cultivo son útiles para diagnosticar TB respiratoria en menores de 18 años?

El panel de expertos recomienda el uso de Xpert (según su disponibilidad en los establecimientos de salud) para el diagnóstico de tuberculosis respiratoria en menores de 18 años.

Consideraciones;

- En caso de no contar con el equipo y los insumos se deberán referir a EESS centinela para la prueba

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Moderada

Introducción

Según el último reporte de la OMS, “los niños representaron el 6,9% de los nuevos casos de TB notificados en el mundo en 2016” (20). Estos números subestiman la carga de la tuberculosis infantil, que es más alta debido a la dificultad en el diagnóstico de la tuberculosis infantil, enfatizando la necesidad de mejorar el diagnóstico (21).

La microscopía directa de frotis sigue siendo el método de diagnóstico de la tuberculosis más utilizado y ampliamente disponible en los países de bajos y medianos ingresos, particularmente en los entornos periféricos que no tienen acceso a laboratorios de mayor nivel. La microscopía es de poco valor en los niños, quienes típicamente tienen tuberculosis paucibacilar y tienen dificultad para producir y expectorar esputo. En los niños, los métodos de cultivo (tiempo: limitación) tienen una sensibilidad mayor, aunque altamente variable. Por estas razones, la confirmación microbiológica de la tuberculosis infantil es rara y el diagnóstico clínico se basa en una combinación de signos, síntomas, hallazgos radiológicos e identificación de un contacto con tuberculosis (22).

Resumen de la evidencia

En la búsqueda sistemática se identificó una revisión sistemática. Como producto de la búsqueda, luego selección por título y resumen se incluyó dicho estudio. Este único trabajo (Detjen et al, 2015) es un estudio de revisión sistemática y metaanálisis, que incluyeron 15

estudios con un total de 3640 niños menores de 16 años (0 – 15 años) en quienes se analizó un total de 4768 muestras respiratorias recolectadas: esputo directo, esputo inducido, lavado gástrico y aspirado nasofaríngeo. Donde se identificó:

Cultivo positivo para tuberculosis en un 12%, (420 de 3640) y Xpert fue positivo en un 11% (406 de 3640).

Comparado con cultivo, en muestras de esputo expectorado o inducido: La Sensibilidad del Xpert fue: 62% (intervalo de 51 - 73) y la Especificidad fue: 98% (intervalo de 97 – 99).

Comparado con cultivo, en muestras de lavado gástrico: La Sensibilidad del Xpert fue: 66% (51 – 81) y la Especificidad fue: 98% (94 – 100).

La sensibilidad y especificidad de Xpert para detectar la resistencia a la rifampicina fue del 86% (intervalo de 53-98) y 98% (94-100) respectivamente.

El estudio concluye que en comparación con la microscopía, Xpert ofrece una mejor sensibilidad para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en niños y su uso ampliado mejorará el diagnóstico de tuberculosis para niños. Aunque Xpert ayuda a proporcionar una confirmación rápida de la enfermedad, su sensibilidad sigue siendo subóptima en comparación con las pruebas de cultivo. Un resultado negativo de Xpert no descarta la tuberculosis. Aún es necesaria una buena perspicacia clínica para decidir cuándo iniciar el tratamiento antituberculoso y es crucial continuar la investigación para un mejor diagnóstico (23).

De la evidencia a la recomendación

El panel de expertos junto al GEG consideró que la evidencia disponible es moderada, por lo tanto deberíamos utilizar al Xpert dentro de los principales métodos de diagnóstico de tuberculosis respiratoria en niños, ya que nos proporciona una confirmación rápida de la enfermedad y más aún en la población pediátrica que tienen la característica de ser paucibacilares. Sin dejar de lado el Cultivo que hasta ahora es el método de diagnóstico confirmatorio estándar.

Valores y preferencias

Los padres de niños con tuberculosis respiratoria consideran que el tiempo que demora en salir el resultado del cultivo (método confirmatorio) es muy largo, por lo tanto al usar el Xpert en la

cual el resultado demora horas es algo muy favorable para disminuir el tiempo de espera en tener un resultado confirmatorio.

Aceptabilidad

El panel de expertos manifestó su aceptabilidad en considerar que el Xpert pasaría a primera línea para el diagnóstico sin excluir al cultivo.

Así mismo la guía de manejo de la tuberculosis del NICE (2016) sugiere que en niños menores de 15 años con sospecha de tuberculosis respiratoria se les deberían ofrecer un método de diagnóstico rápido (pruebas moleculares en muestras obtenidas por esputo directo, esputo inducido o lavado gástrico). Mientras que, en jóvenes de 16-18 años, se pueden utilizar los mismos criterios que en adultos para decidir si se solicitan pruebas moleculares rápidas de diagnóstico (4).

Cabe resaltar que el panel de expertos sugiere, que para que esto se aplique se debe garantizar que los EESS cuenten con los insumos y equipos necesarios, teniendo en cuenta que el Perú es un país con alta incidencia de TB que requiere un método de diagnóstico más rápido para evitar entre otros aspectos que los casos se tornen MDR.

Factibilidad

Esta sugerencia se considera factible y dependiente de la implementación de los insumos y equipos que al inicio podría ser en EESS centinela.

El objetivo de emplear el Xpert es realizar un diagnóstico más rápido en el paciente pediátrico y brindar información sobre la resistencia a la rifampicina. Se sabe que el cultivo estándar demora dos meses y nuestra Norma Técnica considera otros métodos, entre ellos MODS, que demora cerca de dos semanas. Sin embargo, considerando que en la población pediátrica existe un grupo vulnerable como son los niños menores de dos años, realizar un diagnóstico más rápido permitirá ganar tiempo para iniciar un tratamiento oportuno.

Uso de recursos

Los costos para los sistemas de salud, así como para los pacientes, deben tenerse en cuenta durante la consideración del uso de un nuevo método de diagnóstico, pero no se proporcionaron datos en los estudios incluidos.

Necesidades de Investigación

El panel de expertos plantea la necesidad de generar evidencias para mejorar el diagnóstico de TB en niños. Además de generar evidencias sobre costo - efectividad de un nuevo método de diagnóstico (Xpert).

3. ¿Podría utilizarse corticoides asociado al tratamiento standard para disminuir la morbilidad y mortalidad en menores de 18 años con tuberculosis activa?

Recomendación:

Se sugiere asociar corticoides al tratamiento standard para disminuir la morbilidad y mortalidad en menores de 18 años con tuberculosis activa condicional a las siguientes consideraciones:

-Otorgar tratamiento con corticoides vía endovenosa a pacientes con meningoencefalitis tuberculosa.

- Dexametasona: 0.3mg/Kg/día cada 6 horas por 14 días, luego hacer su retiro gradual.
- Metilprednisolona: 1mg/Kg/día cada 6 horas por 14 días, luego hacer su retiro gradual.

-El tratamiento con corticoides en los casos de tuberculosis pulmonar que genere insuficiencia respiratoria queda a criterio del médico tratante.

- El tratamiento con corticoides en los casos de tuberculosis pleural, pericárdica y laríngea que generen dificultad respiratoria como parte de la evolución de la enfermedad, queda a criterio del médico tratante.

Introducción

El tratamiento de la tuberculosis de acuerdo al órgano afectado está bien definido, sin embargo, es importante tener en cuenta que la afección de las meninges que genera el bacilo de la tuberculosis es una forma severa y potencialmente mortal.

Los corticoides se usan de forma frecuente asociados a los medicamentos antituberculosos, ya que ayudan a tratar la inflamación y el edema que conlleva el compromiso meníngeo, de esta manera disminuyen la presión que se genera en el encéfalo y médula espinal. Con ello disminuye el riesgo de muerte y de secuelas neurológicas residuales en los sobrevivientes.

Resumen de la evidencia

En la búsqueda sistemática se encontró un metanálisis publicado en la revista Lancet en el 2013, titulada: “Corticoides para la prevención de la mortalidad en personas con tuberculosis” (24), la cual incluyó siete ensayos clínicos, con un total de 1140 pacientes, que recibieron prednisolona o dexametasona además de los fármacos antituberculosos.

En general, los ensayos mostraron que los corticoides ayudan a disminuir el riesgo de muerte y secuela neurológica en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa.

Dexametasona: 0.3mg/Kg/día cada 6 horas por 14 días, luego hacer su retiro gradual.

Metilprednisolona: 1mg/Kg/día cada 6 horas por 14 días, luego hacer su retiro gradual

De la evidencia a la recomendación

El panel de expertos junto al GEG consideró que, aunque la evidencia disponible es muy limitada, este metanálisis reporta efectos deseables con el tratamiento antituberculoso asociado a corticoides, ya que éstos disminuyen la mortalidad y las secuelas neurológicas en los sobrevivientes con meningoencefalitis tuberculosa.

Valores y preferencias

No se contaron con estudios que expliquen las preferencias.

Aceptabilidad

El panel de expertos manifestó su aceptabilidad a esta sugerencia remarcando que el clínico podría considerar en las situaciones donde el paciente con diagnóstico de meningoencefalitis tuberculosa, reciba tratamiento adyuvante con corticoides, ya que estos disminuyen la mortalidad y las secuelas neurológicas en los sobrevivientes con este diagnóstico. Además, deja a criterio del clínico el uso de corticoides en pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar con insuficiencia respiratoria, pleural, pericárdica y laríngea.

Factibilidad

Esta sugerencia se considera factible y dependiente de la disponibilidad de personal capacitado.

Uso de recursos

Ala fecha de las búsquedas sistemáticas no se han encontrado evaluaciones económicas de costo efectividad en relación con esta intervención.

Necesidades de Investigación

El panel de expertos plantea la necesidad de generar evidencias en relación a la efectividad de los corticoides asociados al tratamiento tuberculoso en el manejo de la tuberculosis pulmonar, pleural, pericárdica y laríngea.

4. ¿Debería usarse tratamientos de menor duración vs tratamiento convencional (farmaco y duración) para reducir la morbilidad y mortalidad en menores de 18 años con TB MDR?

Recomendación:

La búsqueda sistemática de evidencia no reportó estudios de calidad que respondan directamente a la pregunta.

En consecuencia, el panel de expertos recomienda:

Se recomienda que el consultor en TB pediátrica de la Estrategia Sanitaria Nacional pueda elegir la aplicación de un esquema de tratamiento completo sin inyectables en los casos de niños con diagnóstico de TB leve (lesión única, intratoraxica, no extensa, no cavitaria y BK negativo), sin desnutrición severa y VIH negativo; teniendo en consideración la pruebas de sensibilidad para drogas de primera y segunda línea, así como la evolución del caso índice. En estos casos se deberá mantener un seguimiento estricto, de manera continua de acuerdo a la norma técnica vigente a cargo del consultor en TB pediátrica.

Recomendación basada en consenso de expertos.

Calidad de la evidencia: Muy Baja

Introducción

Aproximadamente 12 millones de personas en el mundo tienen TB, de los cuales 650 mil es MDR (20), estimándose q el 15% de esta carga corresponde a niños y considera que una proporción similar infantil para MDR, sobre todo en países en vías de desarrollo (25,26). La resistencia farmacológica en tuberculosis pediátrica es una necesidad de investigación aun insatisfecha. Sin embargo, el interés de contar con regímenes más cortos ha motivado el desarrollo de diversas iniciativas y estudios clínicos. La experiencia acumulada y las bases de datos de gran escala en relación sobre la efectividad de estos tratamientos acortados es limitada y el 2016 la OMS recomendó emplear regímenes acortados únicamente bajo condiciones de investigación y con monitoreo cercano para determinar la seguridad y eficacia durante y luego del tratamiento (10).

Resumen de la evidencia

En la búsqueda sistemática se encontró una revisión sistemática y una amplia base de datos individuales de pacientes (**HARAUSZ, 2018**) estudió tratamientos y resultados en niños TB MDR (27). Este estudio está conformado por una cohorte cuya inclusión debe permitir por lo menos 3 niños menores de 15 años según lugar de procedencia. De esta manera 33 estudios fueron elegibles, luego de revisar la base de datos 28 estudios observacionales de cohorte fueron incluidos en la revisión, de los cuales habían sido realizados en población adulta e infantil, para el metanálisis solo seleccionaron la población objetivo de la pregunta. Los autores de la revisión solo evaluaron la calidad de 17 estudios mediante una adaptación del instrumento The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para estudios de tipo cohorte. La información provino de estudios publicados y no publicados. Se analizó la información de 975 niños procedentes de 18 países, el 75% presentó confirmación bacteriológica y el 25% presentó diagnóstico clínico de TB-MDR. La edad media fue 7.1 años.

Los resultados de la RS son expresados en términos de éxito del tratamiento (cura/tratamiento completo), en dos grupos: bacteriológicamente diagnosticados y clínicamente diagnosticados, aunque no reportan efectos a favor o en contra de la intervención. Elaboraron un metanálisis de estudios observacionales, sin embargo no se reporta la heterogeneidad estadística presente entre los estudios, disminuyendo la calidad de la evidencia.

Sin embargo, el estudio reporta análisis estadísticos sobre el éxito del tratamiento en dos subgrupos: niños con comorbilidades como malnutrición y VIH, en donde la administración del tratamiento de TB MDR obtuvo resultados favorables a favor comparado con la no administración en los grupos diagnosticados bacteriológicamente y clínicamente, siendo mayor el beneficio en el primer grupo.

Además, los resultados refieren que el uso de agentes inyectables de segunda línea (amikacina, kanamicina y capreomicina) es un factor de riesgo para el éxito del tratamiento en niños con enfermedad severa.

Los resultados provienen de estudios observacionales, siendo recomendable contar con resultados de ensayos clínicos en los casos de uso de fármacos. No incluyen datos sobre efectos adversos ya que no fueron reportados completamente por los estudios individuales. La información brindada en la RS-MA debe ser interpretada cuidadosamente, ya que existió un

grupo de niños clínicamente diagnosticados, que como se menciona en el estudio pueden no haber presentado TB MDR y sus resultados podrían no ser reales. Estos resultados no reportan información sobre esquemas o regímenes de tratamiento ni tiempo de duración debido a la heterogeneidad clínica en el manejo de los pacientes en cada estudio.

A pesar de que la RS es de moderada calidad, los estudios incluidos en el MA son de moderada a baja calidad ya que se incluyeron estudios aún no publicados.

De la evidencia a la recomendación

El panel de expertos junto al GEG consideró que, aunque la evidencia disponible es de muy baja calidad y en la mayoría de casos responde a evidencia indirecta donde se ha incluido menores de 18 años sin diferenciar los hallazgos por grupos de edad; por tanto el panel de expertos consideró realizar una recomendación basada en consenso de expertos debido a la necesidad de tratamiento de esta población en nuestro país.

Valores y preferencias

En relación a los valores y preferencias de los pacientes el panel de expertos consideró incerteza o variabilidad importante. Entre los pacientes y cuidadores participantes en esta GPC se expresó que no es común diferenciar o conocer cuál es la diferenciación entre el Conocimiento del tratamiento (sea o no MDR) y sus efectos adversos (menos aun diferenciarlo sobre cual medicamento corresponde). Los padres o cuidadores conocen que se utilizan medicamentos e inyectables, y asocian las pastillas con las náuseas, ardor de estómago, etc.

También se expresó el uso de recompensas hacia el niño para que tomen los medicamentos. Este tratamiento implica que el niño deje de asistir al colegio/nido lo cual aísla al niño y le crea sensaciones de aislamiento o ansiedad y temor sobre si será aceptado cuando puedan retornar a sus clases o actividades cotidianas.

Un estudio en Brasil de **Medeiros et al (2014)** (32) sostuvo que los cuidadores notaron que los síntomas como fiebre, tos y sudoración se agravaron una vez iniciado el tratamiento (no especificado), lo cual incrementa el temor de los cuidadores. Además, se reportó que a los cuidadores les resulta difícil cada vez que el niño debe tomar los medicamentos; sin embargo, son conscientes que la vida de su hijo depende de la adherencia a la medicación (9)

Aceptabilidad

El panel de expertos manifestó en relación a la incerteza en relación a las diversas opciones de tratamiento de TB MDR pediátrica y las preocupaciones que generan en relación a sus posibles efectos tóxicos, el equipo de salud debe tener precaución y realizar un seguimiento en relación a este tratamiento tomando también como referencia la evidencia científica y los consensos mundiales. La Guía de la OMS del 2014 para programas nacionales de tuberculosis sobre el manejo de la tuberculosis en niños, sostiene que el tratamiento de TB-MDR y XDR-TB en niños se guía por los mismos principios y usa los mismos medicamentos de segunda línea que el tratamiento en adultos, aunque se desconocen las duraciones óptimas de los regímenes. MDR-TB se asocia con peores resultados de tratamiento y mayor mortalidad que la TB sensible a los medicamentos en los niños. En ese sentido recomienda que los niños con TB pulmonar demostrada o sospechada o meningitis tuberculosa causada por bacilos resistentes a múltiples fármacos pueden tratarse con una fluoroquinolona en el contexto de un programa de control de la TB-MDR que funciona bien y dentro de un régimen apropiado de TB-MDR. La decisión de tratar debe ser tomada por un médico con experiencia en el manejo de la TB pediátrica. Esta recomendación es respaldada por una de las revisiones sistemáticas que estamos considerando en esta GPC (Ettehad, 2012) (28), sin embargo, el estudio de IPD 2018 et al es la evidencia más actual.

La GPC del 2016 de la OMS (10), sobre el tratamiento para la tuberculosis resistente a los medicamentos recomendó un régimen más corto de TB-MDR para adultos y niños. En pacientes con TB-RR (resistente a isoniacida, resistente a rifampicina) o MDR-TB que no fueron tratados previamente con medicamentos de segunda línea y en quienes se excluyó la resistencia a fluoroquinolonas y agentes inyectables de segunda línea o se considera altamente improbable, una se puede utilizar un régimen más corto de MDR-TB de 9-12 meses en lugar de los regímenes más largos (recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia). Cabe mencionar que la evidencia que soporta esta recomendación en relación a población pediátrica es la misma que se ha considerado en esta GPC.

En relación a los regímenes de TB-MDR más largos para adultos y niños, la GPC de la OMS del 2016 recomienda en pacientes con TB-RR o TB-MDR, un régimen con al menos cinco medicamentos TB eficaces durante la fase intensiva, que incluye pirazinamida y cuatro medicamentos antituberculosos de segunda línea, uno del Grupo A y el otro del Grupo B, y al menos dos del Grupo C2 (recomendación condicional, muy poca certeza en la evidencia). Si el

número mínimo de medicamentos antituberculosos efectivos no se puede componer como se indicó anteriormente, un agente del Grupo D2 y se pueden agregar otros agentes del Grupo D3 para llevar el total a cinco. Por otro lado, en pacientes con TB-RR o TB-MDR, se recomienda que el régimen se fortalezca aún más con dosis altas de isoniacida y / o etambutol (recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia).

Esta GPC de OMS, recomienda que cualquier paciente, niño o adulto con TB-RR en el que la resistencia a la isoniacida esté ausente o sea desconocida, se trate con un régimen recomendado de TB-MDR. Podría ser un régimen más corto de TB-MDR o un régimen más largo de TB-MDR al que se agrega isoniazida.

Grupos de fármacos para el tratamiento de TB (OMS)

Grupo A = levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin;

Grupo B = amikacina, capreomicina, kanamicina, (estreptomicina);

Grupo C = etionamida (o protionamida), cicloserina (o terizidona), linezolid, clofazimina; en niños con enfermedad no grave se pueden excluir medicamentos del **Grupo B** (consulte el texto de las pautas sobre cómo se evaluó la gravedad de la enfermedad).

3 Grupo D2 = bedaquilina, delamanid;

Grupo D3 = ácido p-aminosalicílico, imipenem-cilastatina, meropenem, amoxicilina clavulánico, (tioacetazona).

Bedaquiline solo se recomienda para adultos; delamanid también puede usarse en pacientes de 6 a 17 años. En relación al bedaquiline y delamanid tanto la OMS en su reporte de agosto de 2018 (20) como el grupo SENTINEL PROJECT (33), sostienen que si bien consideran este fármaco como una opción en el tratamiento antibiótico. Ambos grupos concuerdan que a la fecha no hay evidencia suficiente que sustente su uso. En nuestro país, la elección de estos fármacos se debe considerar según cada caso clínico

Las pruebas que respaldan estas recomendaciones fueron 7 documentos: 3 no están disponibles 2 no incluye niños 2 incluyen pocos niños en combinación con adultos y los informes no permiten individualizar los resultados.

Estas recomendaciones se aplican a niños y adultos con tuberculosis resistente a la rifampicina / TB-MDR (ver también en consideraciones de subgrupos). En niños sin enfermedad grave (gravedad definida en los datos de pacientes pediátricos individuales (DPIP) sobre la base de un estado nutricional deficiente, enfermedad extensa en la radiografía de tórax, presencia de formas graves de enfermedad extrapulmonar y seropositividad al VIH), los agentes inyectables pueden ser excluidos del régimen.

Factibilidad

Esta sugerencia se considera factible y dependiente de la disponibilidad de personal capacitado. Considerando que los efectos indeseables de estos esquemas aún no han sido reportados se debe considerar un seguimiento y vigilancia continua. Estos esquemas resaltan la necesidad de presentaciones orales más amigables ya sean a través de jarabes u otros. Considerando además, que la Tuberculosis pleural o también ganglionar no son tan severas, entonces surge la discusión si considerarse para el tratamiento corto MDR. Finalmente, como OMS no lo incluye y como no existe la evidencia suficiente, solo se considerará tuberculosis pulmonar. Se considerará aquellos niños con tuberculosis sin comorbilidades.

Uso de recursos

Se realizaron búsquedas sistemáticas para identificar evaluaciones económicas, sin embargo no se encontraron resultado que evalúen esta intervención.

Necesidades de Investigación

El panel de expertos plantea la necesidad de generar evidencias en relación a la efectividad de los corticoides asociados al tratamiento tuberculoso en el manejo de la tuberculosis pulmonar, pleural, pericárdica y laríngea.

5. ¿Debería usarse o podría ofrecerse rifampicina más isoniazida por tres meses vs monoterapia con isoniazida de 6 a 9 meses para menores de 18 años con tuberculosis latente?

Recomendación:

El panel de expertos recomienda que podría ofrecerse rifampicina mas isoniazida por tres meses como una alternativa en menores de 18 años con tuberculosis latente condicional a las siguientes consideraciones:

- Esta recomendación implica una fuerte adecuación de los servicios de salud para hacerla factible.
- Considerar la posibilidad de incluir otros escenarios para otorgar el tratamiento. Por ejemplo durante el Control de Crecimiento y Desarrollo (CRED), o a través video conferencias.
- Otorgar el tratamiento preventivo farmacológico a los contactos menores de 5 años independientemente del resultado del PPD, previo descarte TB activa.
- Otorgar el tratamiento preventivo farmacológico a los mayores de 5 años infectados, previo descarte TB activa.
- Tomar como referencia el esquema propuesto por la OMS para TB latente: rifampicina + isoniazida diaria por 3 meses:

Rifampicina :

- Niños 15mg (rango de 10-20) por kilogramo de peso, siendo dosis máxima 600mg
- Adolescentes y adultos: 10 mg por kilogramo de peso, siendo dosis máxima 600mg día.

Isoniazida

- Niños 15mg (rango de 10-20) por kilogramo de peso, siendo dosis máxima 300mg
- Adolescentes y adultos: 10 mg por kilogramo de peso, siendo dosis máxima 300mg día.

Fuerza de la recomendación: Débil a favor (Los beneficios de la intervención probablemente sobrepasan los efectos indeseables)

Calidad de la evidencia: Muy baja

Introducción

Si bien el tratamiento de la TB activa es la prioridad para su control y erradicación, el tratamiento preventivo para niños y adolescentes con tuberculosis latente también es importante pues son el reservorio para nuevos casos en tiempos posteriores. El tratamiento con isoniazida (H) por nueve meses ha demostrado ofrecer una protección muy importante para evitar nuevos casos de tuberculosis y ha sido recomendado por diversas instituciones como la Asociación Americana de Pediatría y la Organización Mundial de la Salud. Sin embargo, la adherencia al tratamiento es el principal problema dado el largo tiempo que requiere para su uso y constituye un desafío que requiere ser atendido con el fin de obtener, entre otros aspectos, esquemas más factibles acortados e igual de efectivos para el paciente menor de 18 años sin dejar de lado la isoniazida como tratamiento estándar.

Resumen de la evidencia

En la búsqueda sistemática no se identificó ninguna revisión sistemática o meta análisis, sólo un ensayo clínico (**Spyridis 2007**) (34) y dos estudios observacionales (**Galli 2016, Van 2006**) (35,36).

El ensayo clínico (**Spyridis et al 2007**), fue un estudio prospectivo controlado randomizado durante un periodo de 11 años (1995-2005), la población de estudio fue menores de 15 años asintomáticos con PPD positivo y radiografía normal, contactos de pacientes con tuberculosis sensible. Fue un ensayo en dos periodos de tiempo el primero de 1995-1996 con dos grupos, uno que uso isoniazida por nueve meses (n=232) y la otra isoniazida + rifampicina por cuatro meses (n=238) y el segundo periodo de 1999-2002 con un grupo usando cuatro meses de isoniazida + rifampicina (n=236) y otro grupo usando tres meses de isoniazida + rifampicina (n=220). Todos los pacientes fueron observados por un periodo de tres a 11 años. Encontraron que el cumplimiento fue bueno tanto para los que recibieron solo isoniazida como los que recibieron isoniazida + rifampicina, pero comparando los grupos que recibieron solo isoniazida versus los que recibieron isoniazida + rifampicina, el cumplimiento fue mejor en el segundo. No hubo casos documentados de tuberculosis al final del tratamiento ni en el seguimiento posterior ni tampoco efectos adversos serios en ninguno de los grupos.

En el estudio de **Galli et al 2016**, la población estudiada fue de 484 niños (mayores de 2 años) con tuberculosis latente (sin especificar rangos de edades). En el 55% de los casos se empleó isoniazida por 6 meses y en el 45% se empleó isoniazida + rifampicina por 3 meses. Los efectos adversos fueron menores en el grupo que recibió isoniazida + rifampicina, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos. Cabe resaltar que el estudio se llevó a cabo en Italia, un país de baja incidencia en tuberculosis.

En el estudio retrospectivo de **Van Zyl et al 2006** (36), la población estudiada fue de 335 niños mayores de dos años, cuya mediana de edad fue 2.1 años. La adherencia al tratamiento quimio profiláctico de isoniazida + rifampicina por 3 meses fue significativamente mejor que la adherencia al tratamiento con únicamente isoniazida por 6 meses. Sin embargo, la adherencia del tratamiento quimio profiláctico sin supervisión es pobre. Los autores recomiendan el tratamiento quimio profiláctico por 3 meses con isoniazida + rifampicina.

De la evidencia a la recomendación

El panel de expertos recomienda que podría ofrecerse rifampicina más isoniazida por tres meses como una alternativa en menores de 18 años con tuberculosis latente. A pesar de que la evidencia es poca, los efectos deseables de la intervención parecen sobrepasar los efectos no deseables. Además es factible la incorporación del esquema utilizando ambos medicamentos si se tienen en cuenta algunas condiciones.

Aceptabilidad

El panel de expertos manifestó su aceptabilidad a esta sugerencia remarcando que el clínico podría considerar en las situaciones donde el caso índice del contacto (con Tuberculosis Latente) sea un paciente con tuberculosis pulmonar sensible otorgar el tratamiento para TB latente sugerido por la Guía de TB Latente (5) (OMS, 2018), el cual sostiene que en países con alta incidencia los niños \geq a 5 años y adolescentes que son contactos intra domiciliarios de pacientes con tuberculosis pulmonar y que no presentan TB activa deben recibir un tratamiento preventivo de tuberculosis.

El panel recomienda las dosis recomendadas por la guía OMS para tuberculosis latente

Rifampicina diaria por 3 meses:

* Niños 15mg (rango de 10-20) por kilogramo de peso, siendo dosis máxima 600mg

* Adolescentes y adultos: 10 mg por kilogramo de peso, siendo dosis máxima

Más Isoniazida diaria por 3 meses:

Niños 15mg (rango de 10-20) por kilogramo de peso, siendo dosis máxima 300mg

Adolescentes y adultos: 10 mg por kilogramo de peso, siendo dosis máxima 300mg día.

El panel de expertos también recomienda la investigación del tema brindando los beneficios y riesgos posibles así como el estudio de su implementación en los establecimientos de salud de acuerdo a disponibilidad de recursos y factibilidad de la intervención. Esta además debe ser supervisada por personal de salud

Factibilidad

Esta sugerencia se considera factible y dependiente de la disponibilidad de personal capacitado, ambientes adecuados y de los recursos disponibles dados por la estrategia nacional o de los que se puedan implementar en los establecimientos para cumplir el tratamiento preventivo también del suministro de nuevas formas de presentación de los medicamentos como las dosis fijas combinadas o presentaciones especiales como jarabes para niños más pequeños.

Uso de recursos

No existen estudios de costo efectividad en relación a esta intervención.

Necesidad de investigación

El panel de expertos plantea la necesidad de generar evidencias en relación a la resistencia a la isoniazida y rifampicina en nuestro contexto local y/o nacional.

6. ¿Debería usarse o podría ofrecerse rifapentina e isoniazida por 3 meses semanales versus monoterapia con isoniazida para menores de 18 años con tuberculosis latente?

Se recomienda usar rifapentina e isoniazida en mayores de 2 años y menores de 18 años con tuberculosis latente

Consideraciones:

- Tomar como referencia el esquema propuesto por la OMS:
- La rifapentina e isoniazida semanalmente por 3 meses (12 dosis)
- Niños igual o mayores 12 años: Isoniazida 15 mg/kg,
- Niños de 2–11 años: isoniazida: 25 mg (por kg)
- Rifapentina: 10.0–14.0 kg = 300 mg 14.1–25.0 kg = 450 mg /
- Dosis máxima: Isoniazid, 900 mg Rifapentine, 900 mg

Introducción

Una proporción subregistrada de la carga de enfermedad por TB latente y activa corresponde a niños (20). En ese sentido, el tratamiento para tuberculosis latente en niños es beneficioso tanto para los niños como su comunidad al prevenir el desarrollo de tuberculosis y posible transmisión futura (37,38). Para ello ya se han establecido tratamientos efectivos para tuberculosis activa, y diversos estudios han comenzado a determinar los tratamientos más efectivos para la prevención de tuberculosis latente considerando su contexto y duración.

Entre el 1950 y 1960 se estableció el que el uso de isoniazida diario por 12 meses era efectivo en prevenir tuberculosis en niños y adultos con tuberculosis latente (39,40). Luego de ello, por consenso se considera que regímenes más cortos de tratamiento tiene una relación importante con el incremento de la adherencia en estos grupos poblacionales (34,41)

Resumen de la evidencia

En la búsqueda sistemática se identificó un ensayo clínico aleatorio (Villarino et al, 2015) (42), en el cual el grupo de la intervención que participó en la terapia combinada de rifapentina e isoniazida el 88.1% completó el tratamiento mientras el 80% lo cumplió en el grupo que recibió

el tratamiento estándar. Además en el grupo de la intervención ninguno reportó dolor muscular, hepatotoxicidad o muerte atribuida al tratamiento, y ninguno de los 471 participantes del grupo de la intervención desarrolló tuberculosis enteral, mientras que en el grupo control desarrollaron tuberculosis 3 de los 434 participantes.

De la evidencia a la recomendación

El grupo de expertos observó que el tratamiento con rifapentina más isoniazida semanales durante 3 meses debería administrarse bajo observación directa, dado que las pruebas disponibles hasta la fecha se han obtenido en estas condiciones. Asimismo, observó que la administración de la rifapentina bajo supervisión directa reducirá la aceptación por parte de las personas tratadas. Por consiguiente, se aconsejó vivamente reexaminar esta cuestión una vez que haya más datos sobre el valor de la autoadministración. Los tratamientos que contienen rifampicina y rifapentina deberían prescribirse con cautela a las personas infectadas por el VIH que estén en tratamiento con antirretrovíricos, debido a las potenciales interacciones farmacológicas. El grupo de expertos manifestó su preocupación por el alto costo actual de la rifapentina y por el hecho de que no esté registrada en muchos países, lo cual limita su disponibilidad, con las consiguientes inequidades con respecto al acceso.

Valores y preferencias

Las madres de los niños con tuberculosis han manifestado la necesidad de tratamiento más corto a fin de que el niño pueda retomar sus actividades y que el padre pueda dedicarse con mayor exclusividad por un tiempo menor y así poder cumplir que el resto de sus labores de trabajo como padre de familia.

Aceptabilidad

Los programas nacionales de lucha contra la TB deberían diseñar intervenciones flexibles adaptadas al contexto local y a las necesidades de la población, a fin de garantizar que el inicio, la observancia y la compleción del tratamiento de la ITBL sean aceptables.

La TB latente afecta de forma desproporcionada a personas y grupos que ya son vulnerables desde el punto de vista social y médico, y como tal son necesarias medidas especiales para garantizar que la vulnerabilidad significativa de los grupos de interés no afecte la validez del consentimiento ni limite la efectividad de las intervenciones de salud pública.

Las políticas y prácticas nacionales apropiadas para reducir el impacto de la TB latente tienen sólidas justificaciones morales, sobre todo en grupos vulnerables. Las políticas también deben ser evaluadas desde una perspectiva ética después de su ejecución, tanto para detectar posibles consecuencias inesperadas como para garantizar que las pruebas en las que se basan siguen estando vigentes y siendo pertinentes

La OMS ha publicado una GPC sobre el manejo de tuberculosis latente en la cual, luego de considerar la evidencia científica que se ha incluido en nuestra GPC también incluyó una RS en adultos, ambas evidencias soportan su recomendación de un régimen de 3 meses semanales de rifapentina e isoniazida bajo sistema DOT (observación directa) (5).

A su vez, el CDC (USA) en junio del presente año informo en un comunicado la recomendación de emplear un régimen de 3 meses semanales de rifapentina e isoniazida en población menores de 17 años. A su vez agrego que el uso del DOT o SAT (tratamiento auto administrado por el propio paciente o por su cuidador) dependería del contexto local, preferencias y circunstancias individuales del paciente y otros riesgos como la posibilidad de que la enfermedad progrese (43)

Factibilidad

En la elección del tratamiento tanto los sistemas de salud como el personal de salud debe considerar las características de los pacientes que van a recibir el tratamiento con el fin de asegurar o viabilizar que este tratamiento será además de iniciado, completado.

El panel de expertos considera que este tipo de tratamiento podría ser auto administrado, más aun cuando los recursos para viabilizar el DOT podrían significar una barrera para la implementación de esta recomendación. El panel de expertos a su vez considera que tanto los pacientes como el personal de salud, prefiere regímenes más cortos de tratamiento siempre que sean efectivos.

Monitoreo

En la literatura hay muchas evaluaciones de costo efectividad, pero su gran heterogeneidad impide una valoración integral de costo efectividad de las intervenciones de atención de la ITBL, estratificada por grupos de población y tipos de intervención. La medición directa de

costo efectividad en entornos y poblaciones específicas sería fundamental para ampliar la estrategia de lucha contra la ITBL a nivel nacional o local.

Para el ejercicio de esta recomendación, es necesario evaluar a todos los pacientes por tuberculosis activa antes y durante el tratamiento de TB latente. Además se deberá informar al paciente y a sus cuidadores los posibles efectos adversos e indicarles la búsqueda de atención médica cuando estos efectos adversos se manifiesten, para su control y vigilancia. De acuerdo al CDC las principales reacciones en aparecer son reacciones de hipersensibilidad a las drogas como rash, hipotensión o trombocitopenia

Se sugieren realizar evaluaciones mensuales para vigilar la adherencia y efectos adversos, repitiendo la información sobre estos durante cada control al paciente. En caso de posibles efectos adversos severos, discontinuar 3HP y dar atención médica.

El manejo conservador y la continuación de 3 HP bajo observación podrían considerarse ante la presencia de efectos adversos leves a moderados siempre que sean determinados por el personal de salud encargado del tratamiento.

Necesidad de investigación

El panel de expertos plantea que son necesarios estudios diseñados cuidadosamente, entre ellos ensayos clínicos aleatorizados, para generar pruebas sobre la efectividad de intervenciones específicas de contexto destinadas a aumentar la observancia y la compleción del tratamiento. Dichos estudios deberían adaptarse a grupos de riesgo concretos y tener en cuenta los recursos disponibles y la infraestructura del sistema de salud.

7. ¿Debería usarse tratamiento preventivo farmacológico versus ningún tratamiento preventivo farmacológico para contactos menores de 18 años de pacientes con tuberculosis MDR?

Se recomienda usar el tratamiento preventivo farmacológico en los contactos menores de 18 años con tuberculosis latente confirmados de pacientes con TB MDR, considerando lo siguiente:

- las drogas deben ser seleccionadas de acuerdo a la prueba de sensibilidad del caso índice y deben de consistir en una quinolona (levofloxacino, moxifloxacino),
- el tratamiento preventivo debe ser dado por un consultor entrenado en manejo de tuberculosis en niños y la administración debe ser supervisada y monitorizada con seguimiento hasta por dos años luego de la finalización del esquema.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Baja

Introducción

Recomendaciones basadas en evidencia para el tratamiento de niños que podrían tener tuberculosis latente multidrogo resistente luego del contacto con un paciente con Tuberculosis multidrogo resistente (TB MDR) son escasas ya que la única evidencia disponible a la fecha son estudios de corto espectro. Sin embargo, ya se están desarrollando estudios los cuales informan ser concluidos para fines del 2021. En ese sentido al momento, el grosor de estas recomendaciones para manejo de contactos de TB MDR está basado en consenso de expertos (44).

Resumen de la evidencia

En la búsqueda se identificó una revisión sistemática reciente (**Padmapriyadarsini et al 2018**), que tuvo por objetivo determinar la efectividad de la quemoprofilaxis o terapia preventiva en reducir la incidencia de tuberculosis en niños contacto de pacientes con TB MDR y evaluar

efectos adversos (45). Solo dos estudios de cohortes fueron utilizados para elaborar el metaanálisis, ambos fueron realizados en Sudáfrica (**Seddon en 2013 y Schaaf en 2002**) (46,47)

El metaanálisis concluye con grado de evidencia moderada que el tratamiento dado cumple en prevenir enfermedad con buena tolerabilidad y aceptación. Una limitación es el periodo de seguimiento, en casi la mayoría de las pacientes del grupo intervenido, el cual fue de solo un año efectivo y algunos hasta de dos años, a pesar de que se sabe el 90% de pacientes contacto que hace enfermedad, lo hace dentro de los dos años siguientes a la infección (46). Adicionalmente, el estudio de Schaaf tiene en desfavor la poca cantidad de pacientes de la cohorte lo cual limita al estudio en extrapolar los resultados a la mayoría de los niños.

Respecto al metaanálisis un factor de sesgo podría ser también que no especifica en los pacientes que recibieron intervención cuántos de ellos podrían haber estado previamente infectados, solo habla de contactos. Si bien no hay un método exacto de poder determinar si los pacientes están infectados por *M. tuberculosis*, este dato podría ser un sesgo importante porque no es lo mismo tener in paciente expuesto con infección o sin ella respecto al riesgo de progresión de la enfermedad. Aun así los datos aunque sean insuficientes parecen indicar que efectivamente la terapia preventiva en contactos TB MDR es beneficiosa y muy tolerable aunque no se puedan sacar conclusiones categóricas respecto a sus beneficios por la falta principalmente de población de estudio.

De la evidencia a la recomendación

El panel de expertos recomienda usar el tratamiento preventivo farmacológico en los contactos menores de 18 años con tuberculosis latente confirmada de pacientes con TB MDR. Esta es una recomendación fuerte a favor de la intervención siendo los efectos deseables mayores a los efectos probables adversos y además de ser factible su implementación actualmente.

Aceptabilidad

El panel de expertos manifestó su aceptabilidad ante esta intervención considerando los factores de riesgo de los niños expuestos a casos índice con TB MDR, los cuales con TB latente actualmente carecen de terapia preventiva. Esta intervención debe ser realizada por consultores con experiencia en manejo de pacientes pediátricos evaluando los riesgos y beneficios del

mismo y asegurando seguimiento y monitorización adecuada de certeza de no ser portador de enfermedad previo a la terapia preventiva.

El panel sugiere el uso de terapia preventiva según lo dicho por OMS 2018 con el uso de una quinolona por 6 a 12 meses, aunque no hay evidencia de un tiempo adecuado (5).

En relación al personal de salud, el panel de expertos resaltó su interés y la necesidad de normas y/ directrices en que se den pautas sobre cómo debe llevarse a cabo esta intervención.

Factibilidad

Esta sugerencia se considera factible y dependiente de la disponibilidad de personal capacitado así como del adecuado suministro de recursos por la estrategia nacional a los establecimientos de salud.

Uso de recursos

A la fecha de las búsquedas sistemáticas no se han encontrado evaluaciones económicas de costo efectividad en relación a esta intervención.

Necesidad de investigación

El panel de expertos plantea la necesidad de generar evidencias en relación al uso de terapia preventiva en pacientes contacto TB MDR en el país.

8. ¿Podría utilizarse rifampicina por 4 meses versus tratamiento farmacológico en contactos menores de 18 años de pacientes con TB pulmonar resistente a isoniazida?

Recomendación:

Se sugiere otorgar tratamiento preventivo farmacológico con rifampicina por cuatro meses en contactos menores de 18 años resistentes a isoniazida condicional a las siguientes consideraciones:

-Otorgar el tratamiento preventivo farmacológico a los contactos menores de 5 años independientemente del resultado del PPD, previo descarte TB activa.

-Otorgar el tratamiento preventivo farmacológico a los mayores de 5 infectados, previo descarte TB activa.

- Tomar como referencia el esquema propuesto por la OMS para TB latente:

Rifampicina diaria por 3-4 meses:

- Niños 15mg (rango de 10-20) por kilogramo de peso, siendo dosis máxima 600mg
- Adolescentes y adultos: 10 mg por kilogramo de peso, siendo dosis máxima 600mg

Fuerza de la recomendación: Débil a favor

Calidad de la evidencia: Muy baja

Introducción

La isoniazida (H) es uno de los medicamentos de primera línea más importantes para el tratamiento de la tuberculosis activa (TB) y la infección latente de TB (LTBI), con una alta actividad bactericida y un buen perfil de seguridad. Sin embargo, la aparición de cepas de TB resistentes a la isoniazida amenaza con reducir la efectividad del tratamiento de la TB. Se estima que alrededor del 8% de los pacientes con TB en todo el mundo tienen TB resistente a isoniazida (Hr-TB) susceptible a la (48). En el Perú, la resistencia a isoniazida está incrementándose de manera aislada en los pacientes de diversos establecimientos de salud, sin tener aún una vigilancia uniforme y reportada. Estos pacientes que podrían ser adultos y niños, además de las implicancias de la resistencia a isoniazida para su tratamiento individual representan un

potencial foco de diseminación de la tuberculosis con resistencia a isoniazida, lo cual representa un desafío más en el necesario abordaje integral de la tuberculosis.

Resumen de la evidencia

En la búsqueda sistemática no se identificó ninguna revisión sistemáticas o ensayo clínico por lo cual se procedió a la búsqueda de estudios primarios. Como producto de la búsqueda, selección por título y resumen se incluyeron finalmente dos estudios observacionales.

El primero de ellos (**Tochon et al, 2011**) es un estudio observacional de 10 niños menores de 2 años expuestos a índices mono resistentes a isoniazida. Dos de ellos su caso índice (abuela y madre) eran resistente a isoniazida. Uno recibió tratamiento de isoniazida, rifampicina e pirazinamida por 6 meses desarrollando buena tolerancia al fármaco, placa adecuada y aspirado gástrico negativo al final de tratamiento. El siguiente niño recibió rifampicina y pirazinamida por 120 días, reportando molestias gastrointestinales leves y al seguimiento no desarrolló tuberculosos (49).

El segundo (**Livengood, 1985**) es un reporte de caso de dos pacientes adultos del cual, uno presentó tuberculosis pulmonar y resistencia a isoniazida por lo cual se realizó el PPD a sus contactos más cercanos (familiares y compañeros de trabajo, sumando en total 104), resultando 44 contactos con PPD positivo a los cuales se les otorgó un tratamiento preventivo con rifampicina y etambutol. Solo la mitad completó el tratamiento, el estudio no informa sobre el seguimiento, ni las razones de abandono del tratamiento. La siguiente paciente mujer cuyo caso índice fue su esposo con tuberculosis activa y resistente a isoniazida comenzó el tratamiento con rifampicina 600 mg/kg por 1 año con buena adherencia y resultados, sin embargo, su esposo empeoró y la paciente que dejó de cumplir el tratamiento desarrolló tuberculosis (50).

De la evidencia a la recomendación

El panel de expertos junto al GEG consideró que aunque la evidencia disponible es muy limitada, estos estudios observacionales reportan efectos deseables a través del tratamiento con rifampicina, más aun considerando nuestro contexto de país donde la resistencia a isoniazida es elevada y el mayor riesgo de desarrollar TB en relación a la edad del menor expuesto y priorizado; en el cual mientras más pequeño es el niño encontramos mayor riesgo de

enfermedad. A su vez consideró la necesidad de investigar sobre la resistencia a isoniazida en nuestro contexto nacional.

Aceptabilidad

El panel de expertos manifestó su aceptabilidad a esta sugerencia remarcando que el clínico podría considerar en las situaciones donde el caso índice del contacto (con Tb Latente) sea un paciente con tuberculosis pulmonar resistente a isoniazida otorgar el tratamiento para TB latente sugerido por la Guía de TB Latente, el cual sostiene que en países con alta incidencia los niños \geq a 5 años y adolescentes que son contactos intradomiciliarios de pacientes con tuberculosis pulmonar y que no presentan TB activa deben recibir un tratamiento preventivo de tuberculosis (5). Además, la Guía de la OMS, hace énfasis que este tratamiento individualizado debe realizarse luego de una evaluación rigurosa sobre la exposición, la certeza del caso índice, la información sobre la resistencia y susceptibilidad farmacológica del caso índice a fin de tenerlo en cuenta en la selección del fármaco del tratamiento preventivo.

El panel de expertos sugiere utilizar el régimen recomendado por la citada Guía:

Rifampicina diaria por 3-4 meses:

Niños 15mg (rango de 10-20) por kilogramo de peso, siendo dosis máxima 600mg

Adolescentes y adultos: 10 mg por kilogramo de peso, siendo dosis máxima 600mg

Asimismo, el foro de expertos llegó a la conclusión que es necesario investigar en este tema y sobre todo brindar información de los beneficios y riesgos de ella a la población. En relación al personal de salud, el panel de expertos resaltó su interés y la necesidad de normas y/ directrices en que se den pautas sobre cómo debe llevarse a cabo esta intervención.

Factibilidad

Esta sugerencia se considera factible y dependiente de la disponibilidad de personal capacitado.

Uso de recursos

A la fecha de las búsquedas sistemáticas no se han encontrado evaluaciones económicas de costo efectividad en relación a esta intervención.

Necesidades de Investigación

El panel de expertos plantea la necesidad de generar evidencias en relación a la resistencia a la isoniazida en nuestro contexto local y/o nacional.

Por otro lado también se consideró la necesidad de definir qué método debe utilizarse para definir resistencia a isoniazida.

9. ¿Debería usarse terapias preventivas farmacológicas versus terapias preventivas no farmacológicas para todos los contactos menores de 18 años de pacientes con TB respiratoria activa en instituciones?

Recomendación:

Se sugiere de manera condicional a la priorización de contactos el uso de terapia preventiva farmacológica, además se sugiere en todos los contactos la terapia preventiva no farmacológica que incluye: educación sanitaria, medidas de control de infección por tuberculosis (administrativas, ambientales y protección respiratoria) en los escenarios implicados.

Otorgar tratamiento preventivo farmacológico condicional a lo siguiente: Considerando como ejemplo a nivel de la escuela la priorización se realizará de la siguiente manera:

- Si en un aula hay un caso de TB respiratoria, el aula completa deberá recibir tratamiento farmacológico preventivo previa evaluación de PPD positivo.
- Si el caso índice es la profesora de un grupo de aulas, el tratamiento farmacológico preventivo deberá indicarse al grupo de aulas.
- En los contactos priorizados que se les realicé PPD y el resultado sea negativo, se debe considerar que existe un periodo de ventana de hasta 12 semanas para la positividad del PPD.

Fuerza de la recomendación: Débil a favor

Calidad de la evidencia: Baja

Introducción

Los niños <15 años contribuyen aproximadamente al $10 \pm 20\%$ de la carga de la enfermedad en áreas endémicas de TB (51). El riesgo de progresión de la enfermedad de TB en niños es significativamente mayor que en adultos, particularmente en niños <5 años (52,53). Además, existe un mayor riesgo de TB durante la adolescencia (54,55), que puede ser el resultado de una nueva infección o progresión de la infección latente de TB a la enfermedad activa.

Aunque los niños pequeños corren un gran riesgo de progresar a enfermedad grave y muerte (56), la terapia preventiva con isoniazida (IPT) disminuye la progresión de la enfermedad tuberculosa en un 59% en esta población vulnerable (54).

Dada la carga significativa de la enfermedad de TB en niños pequeños, y los desafíos continuos en el diagnóstico de tuberculosis infantil, la implementación exitosa del manejo de niños contacto de TB es una estrategia importante para prevenir la tuberculosis en los niños. Esta estrategia es también una oportunidad para la detección y el tratamiento temprano de casos (55).

Resumen de la evidencia

En la búsqueda sistemática se identificó una revisión sistemática.

Realizado por **Szkwarko et al, 2017**, es una revisión sistemática del manejo de niños contacto en países con alta incidencia de TB (57).

Esta revisión sistemática buscó qué estrategias se habían implementado, los resultados que se hayan obtenido en relación al CCM. Entre sus resultados encontraron el uso de isoniazida como terapia preventiva y siete desafíos:

1-Infraestructura: falta de priorización del programa nacional de TB, de documentos normativos que orienten la práctica clínica, gestión, monitoreo y evaluación, recursos insuficientes.

2-Vacios de Información, sobre los casos índices, en los pacientes, en el personal de salud, en cómo se da la educación en salud y su comprensión insuficiente por parte del paciente.

3- Actitudes: percepción de riesgo, relación entre el proveedor de salud y paciente.

4-Estigma

5-Acceso: costos del transporte, pruebas, tratamiento, tiempo, coordinación.

6-"Competing priorities" prioridades de la familia.

7-Tratamiento: Encontrando como barrera, el tamaño de la pastilla, el sabor, la duración, los efectos adversos, el que algunos padres no puedan darles la medicina al niños todos los días u olviden hacerlo.

En relación al uso de TPI:

Iniciación de TPI: En 24/37 estudios que incluyeron información sobre el inicio de TPI, las tasas variaron entre una iniciación baja de 2.3% en un estudio de Kenia y una alta de iniciación de 100% en estudios de India y Etiopía. En el 38% (9/24) de los estudios, se informaron tasas de iniciación de <50%.

Finalización de TPI: En 17/34 estudios, que incluyeron información sobre la finalización del TPI, las tasas variaron entre una tasa de finalización del 0% en un estudio sudafricano y un 94.5% de finalización en un estudio de Gambia. En el 59% (10/17) de los estudios, se informaron tasas de finalización de <50%. Hubo un estudio que midió la adherencia usando una prueba de orina, que muestra que de aquellos que completaron la TPI, 255/310 (82%) tuvieron una buena adherencia.

A su vez hallaron las recomendaciones que daba cada uno de los estudios seleccionados relacionados al:

-Fortalecimiento del sistema de salud

-Educación en salud

-Fortalecer la terapia preventiva: Los estudios incluidos recomendaron la necesidad de estudiar la eficacia y factibilidad de tratamientos de menor duración, la disponibilidad de la isoniazida, la sincronización de los casos índices y sus contactos, crear presentaciones farmacológicas más empáticas para los niños.

En el estudio explican principalmente sobre los desafíos que tienen en el manejo de contactos a nivel del sistema y las recomendaciones que dan sin mencionar cuales son las alternativas de terapia preventiva, excepto por la isoniazida.

En otro estudio de revisión por **Fox, 2017** sobre la prevención de la propagación de la TB MDR y la protección de los contactos del caso índice, y menciona que entre los contactos infectados se podrían realizar acciones no farmacológicas y farmacológicas (58).

Entre las alternativas no farmacológicas para reducir la progresión a la enfermedad se encuentran las siguientes:

-Los controles administrativos basados en instalaciones incluyen triaje para clasificación de los casos y el manejo de los flujos de pacientes para separar posibles pacientes con TB o MDR / XDR-TB.

- Hay pruebas limitadas para cuantificar el impacto de las medidas administrativas estandarizadas, pero es probable que los enfoques de sentido común sean rentables.

- Los controles de ingeniería y medio ambiente pueden incluir ventilación mejorada, flujo de aire dirigido y uso de luz ultravioleta para la irradiación germicida.

-Pequeños filtros de partículas, como las máscaras N95, protegen al usuario de partículas de aire contaminadas, pero son caros, deben ser ajustados para evitar fugas de aire y deben usarse durante todos los encuentros con los pacientes.

-Los paños lavables o las mascarillas quirúrgicas de un solo uso no protegen la piel. Si se usan en pacientes infecciosos, las mascarillas quirúrgicas pueden reducir la producción de aerosoles y ofrecer cierta protección a las personas que se encuentran cerca. El uso obligatorio de máscaras redujo la tasa de infección en un 56% (33%-70.5%) en salas de MDR-TB en Sudáfrica, lo que indica la inadecuación de esta estrategia si se utiliza de forma aislada. Sin embargo, asegurando que los pacientes enfermos usan máscaras faciales es desafiante y puede ofrecer una seguridad falsa al personal.

- La detección de contactos cercanos de pacientes enfermos es una importante prioridad de salud pública, y la detección temprana proporciona beneficios tanto para los individuos como para la población. La investigación de contacto familiar es importante para detectar a los miembros sintomáticos, especialmente a los niños pequeños vulnerables y aquellos que están inmunocomprometidos.

-En el nivel de la comunidad, el uso rutinario del cribado molecular y el análisis de redes sociales debe alertar a los funcionarios de salud pública sobre puntos de transmisión e identificar grupos adicionales de alto riesgo para los que puede ser necesario el cribado.

Alternativas farmacológicas para reducir la progresión a la enfermedad: La terapia preventiva promete reducir el riesgo de progresión de la enfermedad. Esto es respaldado por estudios observacionales de cohortes, pero se necesitan urgentemente ensayos aleatorizados para confirmar estas observaciones y guiar la formulación de políticas así mismo el impacto que se tendría si se dispusiera de vacunas.

De la evidencia a la recomendación

El panel de expertos junto al GEG consideró que la evidencia disponible es muy limitada, estos estudios son muy heterogéneos y no reportan eficazmente los efectos de las terapias preventivas farmacológicas y no farmacológicas ni reportan la importancia de los mismo por grupos etarios, sin embargo se hace hincapié en que todo contacto se debe realizar estudios para descartar enfermedad de TB activa, y que la elección de terapia preventiva farmacológica debería ser condicionada por la priorización de los contactos del caso índice, sin especificar exactamente embase a que es la priorización.

Aceptabilidad

El panel de expertos manifestó su aceptabilidad a esta sugerencia remarcando que las diferentes intervenciones están más dirigidas a los contactos priorizados (contacto frecuente y cercano con una persona con TB respiratoria bacilífera – OMS 2018).

En relación a la sugerencia las siguientes guías mencionan:

Guía NICE, 2016 (4):

Si un niño de 4 semanas a 2 años ha estado en contacto directo con personas con tuberculosis pulmonar o laríngea con frotis positivo que no han tenido al menos 2 semanas de tratamiento antituberculoso:

- Descartar TB activa.
- Empezar el tratamiento para la infección TB latente y realizar una prueba de Mantoux (PPD-TUBERCULINA).

- Si la prueba de Mantoux no es concluyente, remita al niño a un especialista en TB.
- Si la prueba de Mantoux es positiva (5 mm o más, independientemente del historial de BCG), vuelva a evaluar la posibilidad de TB activa; si esta evaluación es negativa, complete el tratamiento para la TB latente.
- Si la prueba de Mantoux es negativa, continúe el tratamiento para la infección TB latente, vuelva a evaluar la posibilidad de TB activa después de 6 semanas y repita la prueba de Mantoux, si la prueba de Mantoux es negativa, considere un ensayo de liberación de interferón-gamma.

Si un niño o joven entre 2 y 17 años ha estado en contacto cercano con personas con tuberculosis pulmonar o laríngea:

- Ofrecer la prueba de Mantoux.
- Si la prueba de Mantoux no es concluyente, remita al niño o joven a un especialista en tuberculosis.
- Si la prueba de Mantoux es positiva (5 mm o más, independientemente del historial de BCG), evalúe la posibilidad de TB activa; si esta evaluación es negativa, ofrézcales tratamiento para la infección de TB latente.
- Si la prueba inicial de Mantoux es negativa, ofrezca un ensayo de liberación de interferón-gamma después de 6 semanas y repita la prueba de Mantoux.

Si se sospecha de infección TB latente en niños y jóvenes que se prevé que están o están actualmente inmunodeprimidos (por ejemplo, si provienen de un país de alta incidencia o han estado en contacto cercano con personas con sospecha de tuberculosis pulmonar o laríngea confirmada), consulte a un especialista en tuberculosis.

Evaluar a los visitantes de un niño con sospecha de TB activa en el hospital por síntomas de TB infecciosa, y mantenerlos separados de otras personas hasta que se los excluya como fuente de infección.

Los equipos multidisciplinarios de TB deben coordinar las investigaciones de contacto de incidentes o brotes en lugares donde la persona con TB activa pasa una cantidad de tiempo considerable. Los ejemplos incluyen lugares de trabajo, escuelas, universidades, guarderías.

Identifique a las personas con las que la persona con TB con frecuencia pasa un tiempo considerable.

- Considere extender la búsqueda de contactos en las escuelas para incluir a los niños y los maestros que participan en actividades extracurriculares, y al personal no docente, sobre la base de:

- El grado de infectividad del caso índice

- El período de tiempo que el caso índice estuvo en contacto con otros

- Si los contactos son inusualmente susceptibles a la infección

- La proximidad del contacto.

- Trate los casos secundarios de TB con frotis positivo como casos índice para el estudio de contactos.

- Si no se encuentra el caso índice de la infección de TB de un alumno escolar, y el niño no está en un grupo de alto riesgo para tuberculosis, debe considerarse la búsqueda y el cribado de los contactos (ya sea por indagación de síntomas o radiografía de tórax) miembros relevantes del personal en la escuela.

Guía de OMS, 2018 (5):

En países con una alta incidencia de TB, los niños de ≥ 5 años, adolescentes y adultos que son contactos domiciliarios de personas con tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente que no tienen TB activa mediante una evaluación clínica apropiada o de acuerdo con las directrices nacionales, pueden recibir TB tratamiento preventivo (recomendación condicional de baja calidad de evidencia).

Factibilidad

Esta sugerencia se considera factible y dependiente de la cooperación bilateral continua entre las instituciones y los establecimientos de salud.

Actualmente la Norma Técnica indica que, para evitar la infección de TB en población expuesta, las persona con TB activa debe usar mascarillas durante el periodo de contagio, cubrirse la boca y nariz al toser, estornudar, reír y desechar con cuidado el papel usado. Además,

señala la promoción de la ventilación natural en la vivienda, escuela, transporte o trabajo, abriendo puertas y ventanas. Adicionalmente, considera que todo recién nacido debe recibir la vacuna BCG. Respecto a los trabajadores de salud, considera que se debe asegurar la disponibilidad de respiradores N95 (7).

Las estrategias de educación para la salud deberían idealmente ser longitudinales, disponibles bajo demanda y basadas en la práctica con el fin de proporcionar un apoyo al manejo continuo de niños contacto de TB respiratoria activa. Con los rápidos avances tecnológicos y las redes móviles generalizadas en HBCs, el uso de programas de mensajería móvil como WhatsApp Messenger o la utilización de videoconferencias como el modelo ECHO podría permitir a los programas nacionales de tuberculosis brindar educación continua a las áreas rurales a un costo mínimo (57).

Uso de recursos

A la fecha de las búsquedas sistemáticas no se han encontrado evaluaciones económicas de costo efectividad en relación a esta intervención.

Necesidades de Investigación

El panel de expertos plantea la necesidad de generar evidencias en relación a la efectividad de las terapias preventivas farmacológicas, efectividad de las terapias preventivas no farmacológicas y la comparación entre éstas en la población pediátrica.

También es necesario generar evidencia sobre realmente que contactos se benefician de terapias preventivas farmacológicas y si hay factores asociados a ello como es la edad y la evidencia de infección.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. La mortalidad de la tuberculosis se ha reducido a cerca de la mitad desde 1990 [Internet]. [cited 2018 Dec 28]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/detail/28-10-2015-tuberculosis-mortality-nearly-halved-since-1990>
2. Rios J. Situación de Tuberculosis en el Perú y la respuesta del estado (Plan de intervención, Plan de acción) [Internet]. [cited 2018 Dec 17]. Available from: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180605122521.pdf>
3. Ministerio de Salud. Documento Técnico Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica [Internet]. 2015. Available from: ftp://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/calidad/normas/documentos/doc_M-GPC1.pdf
4. Internal Clinical Guidelines Team (UK). Tuberculosis: Prevention, Diagnosis, Management and Service Organisation [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 [cited 2018 Dec 28]. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338750/>
5. WHO | Latent TB Infection : Updated and consolidated guidelines for programmatic management [Internet]. WHO. 2018 [cited 2018 Dec 28]. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>
6. MINSA C de la A de S. Metodología para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica [Internet]. 2015 [cited 2018 Dec 28]. Available from: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3301.pdf>
7. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las personas afectadas por Tuberculosis [Internet]. Dirección General de Salud de las Personas. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis; 2013. Available from: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180308083418.pdf>
8. Mc GRADE Centre McMaster University. GIN-McMaster Lista de comprobación del proceso de elaboración de guías de práctica clínica [Internet]. [cited 2018 Aug 27]. Available from: <https://cebgrade.mcmaster.ca/GDCtranslations/guidelinechecklists/spanish.html#GuidelineGroupMembershiptable>
9. The AGREE Research Trust. AGREE Advancing the science of practice guidelines [Internet]. 2014 [cited 2018 Aug 27]. Available from: <https://www.agreetrust.org/>
10. World Health Organization, Global Tuberculosis Programme. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. [Internet]. 2016 [cited 2018 Dec 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390455/>
11. GRADE Working Group. GRADE Handbook [Internet]. 2013 [cited 2018 Aug 27]. Available from: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>
12. Brown M, Varia H, Bassett P, Davidson RN, Wall R, Pasvol G. Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2007 Jun 1;44(11):1415–20.

13. Jones FL. The relative efficacy of spontaneous sputa, aerosol-induced sputa, and gastric aspirates in the bacteriologic diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Dis Chest*. 1966 Oct;50(4):403–8.
14. Gonzalez-Angulo Y, Wiysonge CS, Geldenhuys H, Hanekom W, Mahomed H, Hussey G, et al. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2012 Jul;31(7):1619–30.
15. Kunkel A, Abel zur Wiesch P, Nathavitharana RR, Marx FM, Jenkins HE, Cohen T. Smear positivity in paediatric and adult tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016 Jun 13 [cited 2018 Dec 28];16(1):282. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1617-9>
16. Ruiz Jiménez M, Guillén Martín S, Prieto Tato LM, Cacho Calvo JB, Álvarez García A, Soto Sánchez B, et al. “Induced sputum versus gastric lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children.” *BMC Infect Dis* [Internet]. 2013 May 16 [cited 2018 Dec 28];13(1):222. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-222>
17. Kawada H, Suzuki N, Takeda Y, Toyoda E, Takahara M, Kobayashi N, et al. [The usefulness of induced sputum in the diagnosis of pulmonary tuberculosis]. *Kekkaku*. 1996 Nov;71(11):603–6.
18. Anderson C, Inhaber N, Menzies D. Comparison of sputum induction with fiber-optic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Nov;152(5 Pt 1):1570–4.
19. Hatherill M, Hawkrigde T, Zar HJ, Whitelaw A, Tameris M, Workman L, et al. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child*. 2009 Mar;94(3):195–201.
20. WHO | Global tuberculosis report 2018 [Internet]. [cited 2018 Dec 28]. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
21. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet Lond Engl*. 2014 May 3;383(9928):1572–9.
22. Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS, Enarson DA, Beyers N. The bacteriologic yield in children with intrathoracic tuberculosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006 Apr 15;42(8):e69-71.
23. Detjen AK, DiNardo AR, Leyden J, Steingart KR, Menzies D, Schiller I, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2015 Jun [cited 2018 Dec 28];3(6):451–61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4756280/>
24. Gopalakrishnan M, Saurabh S. Corticosteroids for prevention of tuberculosis mortality. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2018 Dec 30];13(11):915–6. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(13\)70229-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(13)70229-9/abstract)
25. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2004 May;8(5):636–47.

26. Sandgren A, Cuevas LE, Dara M, Gie RP, Grzemska M, Hawkridge A, et al. Childhood tuberculosis: progress requires an advocacy strategy now. *Eur Respir J* [Internet]. 2012 Aug [cited 2018 Dec 28];40(2):294–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3409406/>
27. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredon T, Seddon JA, et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLOS Med* [Internet]. 2018 Jul 11 [cited 2018 Dec 28];15(7):e1002591. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002591>
28. Ettehad D, Schaaf H, Seddon J, S Cooke G, Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Vol. 12*. 2012. 449 p.
29. Aung T, Laganovska G, Hernandez Paredes TJ, Branch JD, Tsorbatzoglou A, Goldberg I. Twice-daily brinzolamide/brimonidine fixed combination versus brinzolamide or brimonidine in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2014 Dec;121(12):2348–55.
30. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2014 Oct;18(10):1188–94.
31. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Aït-Khaled N, Abena Foe JL, Trébuq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2015 May;19(5):517–24.
32. Silva T de MV da, Santos MÁ dos, Almeida F de A, Silva T de MV da, Santos MÁ dos, Almeida F de A. Understanding the experiences of caregivers of children with tuberculosis in directly observed therapy. *Rev Esc Enferm USP* [Internet]. 2014 Dec [cited 2018 Dec 28];48(SPE2):39–45. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0080-62342014000800039&lng=en&nrm=iso&tlng=en
33. Sentinel Project [Internet]. Sentinel Project. [cited 2018 Dec 28]. Available from: <http://sentinel-project.org/>
34. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Sep 15;45(6):715–22.
35. Galli L, Lancella L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini BM, et al. Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016 Jun [cited 2018 Dec 28];17(6):960. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/6/960>
36. van Zyl S, Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2006 Jan;10(1):13–8.
37. Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2008 Jun;8(6):359–68.

38. Rutherford ME, Hill PC, Triasih R, Sinfield R, van Crevel R, Graham SM. Preventive therapy in children exposed to Mycobacterium tuberculosis: problems and solutions. Trop Med Int Health TM IH. 2012 Oct;17(10):1264–73.
39. Lincoln EM. The effect of antimicrobial therapy on the prognosis of primary tuberculosis in children. Am Rev Tuberc. 1954 May;69(5):682–9.
40. Lincoln EM, Vera Cruz PG. Progress in treatment of tuberculosis. Results of antimicrobial therapy in a group of 420 children with tuberculosis. Pediatrics. 1960 Jun;25:1035–42.
41. Horsburgh CR, Goldberg S, Bethel J, Chen S, Colson PW, Hirsch-Moverman Y, et al. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. Chest. 2010 Feb;137(2):401–9.
42. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. JAMA Pediatr. 2015 Mar;169(3):247–55.
43. Borisov AS. Update of Recommendations for Use of Once-Weekly Isoniazid-Rifapentine Regimen to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 28];67. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6725a5.htm>
44. Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multidrug-Resistant Tuberculosis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2017 Jun 15;64(12):1670–7.
45. Padmapriyadarsini C, Das M, Burugina Nagaraja S, Rajendran M, Kirubakaran R, Chadha S, et al. Is Chemoprophylaxis for Child Contacts of Drug-Resistant TB Patients Beneficial? A Systematic Review [Internet]. Tuberculosis Research and Treatment. 2018 [cited 2018 Dec 28]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/trt/2018/3905890/>
46. Seddon JA, Hesselning AC, Finlayson H, Fielding K, Cox H, Hughes J, et al. Preventive therapy for child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2013 Dec;57(12):1676–84.
47. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. Pediatrics. 2002 May;109(5):765–71.
48. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017 p. Licence: CC BY-NCSA 3.0 IGO.
49. Tochon M, Bosdure E, Salles M, Beloncle C, Chadelat K, Dagorne M, et al. Management of young children in contact with an adult with drug-resistant tuberculosis, France, 2004-2008. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2011 Mar;15(3):326–30.
50. Livengood JR, Sigler TG, Foster LR, Bobst JG, Snider DE. Isoniazid-resistant tuberculosis. A community outbreak and report of a rifampin prophylaxis failure. JAMA. 1985 May 17;253(19):2847–9.

51. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014 Aug;2(8):e453-459.
52. Marais BJ. Childhood tuberculosis: epidemiology and natural history of disease. *Indian J Pediatr*. 2011 Mar;78(3):321-7.
53. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2004 Apr;8(4):392-402.
54. Ayieko J, Abuogi L, Simchowitz B, Bukusi EA, Smith AH, Reingold A. Efficacy of isoniazid prophylactic therapy in prevention of tuberculosis in children: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2014 Feb 20;14:91.
55. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. [Internet]. World Health Organization; 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181164/9789241549172_eng.pdf?sequence=1
56. Zar HJ, Pai M. Childhood tuberculosis - a new era. *Paediatr Respir Rev*. 2011 Mar;12(1):1-2.
57. Szkwarko D, Hirsch-Moverman Y, Du Plessis L, Du Preez K, Carr C, Mandalakas AM. Child contact management in high tuberculosis burden countries: A mixed-methods systematic review. *PLoS ONE* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2018 Aug 27];12(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5538653/>
58. Fox GJ, Schaaf HS, Mandalakas A, Chiappini E, Zumla A, Marais BJ. Preventing the spread of multidrug-resistant tuberculosis and protecting contacts of infectious cases. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Mar;23(3):147-53.

VI. ANEXOS

ANEXO 1: CRITERIOS DE SELECCIÓN DE GPC

Repositorios	Palabras clave	Encontradas	Pre - seleccionadas	Nombre de la GPC	Disponible
NICE	tuberculosis	2	1	tuberculosis nice guideline 2016	si
				tuberculosis quality standart 2016	si
SIGN	tuberculosis	0	0		
Canadian Medical Association	tuberculosis	2	2	canadian tuberculosis standart 2014	si
AHRQ	tuberculosis	0	0	NA	NA
Ministry of Health Portal. Kingdom of Arabia Saudi	NA	NA	NA	NA	NA
Ministry of Health New Zealand	tuberculosis	1	Na	NA	NA
Australian Government	tuberculosis	1	0	NA	NA
US Preventive Service Taskforce	tuberculosis	1	0	NA	NS
WHO/OPS	tuberculosis	2	2	TB LATENTE, TB MDR	si
Ministerio de Salud de Colombia		0		no se encuentran GPC tb	NA
cenetec -Mexico		1		Dx y Tx en pacientes nuevos	SI
Ministerio de Salud CHILE		0		no se encuentran GPC tb	NO
Sistema Nacional de Salud España		1		Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la tuberculosis	No
Ministerio de Salud Ecuador		1		Prevencion diagnostico y tratamiento de la tb	Si
Ministerio de Salud Perú		0		norma técnica 2013	Si

Anexo 2: Criterios de pre-selección de GPC identificadas en la búsqueda

1. **Instrucciones:** Previa lectura de las GPC recopiladas mediante la búsqueda, proceda a responder “SI”/”NO” según corresponda a cada uno de los criterios establecidos. Las GPC deberán cumplir con los 8 criterios para poder ser evaluada mediante AGREE II.

GPC/ CRITERIOS DE PRE SELECCIÓN	GPC N°01: Mexico, 2009	GPC N°02: NICE 2016	GPC N°03: Ecuador 2015	GPC N°04: canadians tuberculosis standards	GPC N°05: oms 2018 TB Latente
1. Año de publicación no menor de 3 a 5 años	No	Si	Si	si	Si
2. Coincide con el tópico de estudio	Si, parcialmente	Si	Si	si	Si, parcialmente
3. ¿La Población objetivo es similar?	Si	Si	Si	si	Si, parcialmente
4. ¿Se da información sobre la conformación del grupo de autores?	Si	Si	Si	si	Si
5. ¿Se describe el proceso de desarrollo de la guía?	Si	Si	si	no	Si
6.¿Se realizaron búsquedas de información en múltiples bases de datos?	Si	Si	No, solo google	no	Si
7.¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	No	Si	No	no	No
8.¿Se establecen recomendaciones dentro del documento basadas en la evidencia encontrada?	No	Si	Si	Si parcialmente	Si
Aplica para evaluación mediante AGREE II	No	Si	NO	NO	SI

ANEXO 3.

CONSOLIDADO DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE GPC MEDIANTE

AGREE II

EVALUACIÓN GLOBAL.NICE

Título: National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis: Prevention, diagnosis, management and service organisation (NG33). Reino Unido: NICE; 2016. 554 p.

Calidad global de la Guía: 6/7

¿Guía recomendada para su uso? Sí.

Dominio	%
1. Alcance y Objetivo	90.4
2. Participación de los implicados	80.9
3. Rigor en la elaboración	89.3
4. Claridad de la presentación	100
5. Aplicabilidad	85.7
6. Independencia editorial	100
Promedio global	91.1

EVALUACIÓN GLOBAL.OMS.TB.LATENTE

Título: Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Who.2018

Calidad global de la Guía: 6/7

¿Guía recomendada para su uso? Sí.

Dominio	%
1. Alcance y Objetivo	92
2. Participación de los implicados	78
3. Rigor en la elaboración	72
4. Claridad de la presentación	94
5. Aplicabilidad	77
6. Independencia editorial	71
Promedio global	83

ANEXO 4.

Formulación de preguntas en estructura PICO

P1. ¿Cuál es el método más efectivo para recolectar muestras respiratorias de niños que no pueden expectorar espontáneamente?

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Población infantil menor de 18 años con sospecha de TB respiratoria	Diferentes enfoques para recolectar muestras de esputo, incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> ○ Inducción de esputo, ○ Lavado gástrico, ○ Lavado broncoalveolar, ○ Hisopado laríngeo, ○ Aspirado nasofaríngeo y ○ Fisioterapia respiratoria 	Otros enfoques para coleccionar muestras de esputo	<ul style="list-style-type: none"> ○ Frotis positivo ○ Cultivo positiva ○ Prueba genética positiva (PCR, NAAT) ○ Volumen de muestra ○ Número de eventos de recolección requeridos para hacer un diagnóstico ○ Tiempo para el diagnóstico o inicio del tratamiento ○ Aceptabilidad del enfoque (desde la perspectiva del paciente, cuidador y clínico) ○ Control de reinfección ○ Eventos adversos ○ Calidad de vida relacionada con la salud

P2. Además del cultivo, ¿qué otras pruebas son efectivas para establecer un diagnóstico preciso de TB respiratoria activa en niños y jóvenes con sospecha de tuberculosis respiratoria?

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Población infantil menor de 18 años con sospecha de TB respiratoria	Pruebas diagnósticas para TB respiratoria activa	Cultivo o enfoque combinado	<ul style="list-style-type: none"> ○ Precisión diagnóstica: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo. ○ Tiempo para el diagnóstico o inicio del tratamiento ○ Aceptabilidad del enfoque por el paciente o trabajador de salud ○ Eventos adversos ○ Resultados del tratamiento (mortalidad, cura, éxito o fracaso del tratamiento, recaída, calidad de vida relacionada con la salud)

P3. En personas con TB activa que reciben el régimen estándar recomendado (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol), ¿los corticosteroides como complemento del régimen de tratamiento antituberculoso disminuyen la morbilidad y la mortalidad en comparación con el régimen estándar recomendado solo?

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Población infantil menor de 18 años con TB respiratoria activa	Régimen estándar (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol)	Régimen estándar (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) más corticosteroides	<ul style="list-style-type: none"> ○ Mortalidad ○ Morbilidad por cualquier causa

P4. En personas con TB MDR ¿cuál es el régimen (tipo de medicamento) y duración más efectivo de medicamentos antituberculosos para reducir la mortalidad y la morbilidad?

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Población infantil menor de 18 años con TB respiratoria multidrogo resistente (TBC MDR)	Tratamiento farmacológico contra TBC MDR	No aplica	<ul style="list-style-type: none"> ○ Mortalidad ○ Morbilidad por cualquier causa

P5. ¿Debería ofrecerse rifampicina más isoniazida 3 meses como opción de tratamiento preventivo para niños y adolescentes menores de 18 años como alternativa a la monoterapia con isoniazida de 6 o 9 meses en países con alta incidencia de TB?

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Población infantil menor de 18 años con sospecha de TB respiratoria	Tratamiento farmacológico con rifampicina más isoniazida durante 3 meses	Tratamiento farmacológico con isoniazida durante 9 meses	<ul style="list-style-type: none"> ○ Prevención del desarrollo de TB respiratoria activa

P6. ¿Debería ofrecerse rifapentina e isoniazida 3 meses semanales como un régimen alternativo a la monoterapia con isoniazida para el tratamiento de tuberculosis latente en países con alta incidencia de TB?

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Población infantil menor de 18 años con TB respiratoria latente	Tratamiento farmacológico con rifapentina más isoniazida durante 3 meses	Tratamiento farmacológico con isoniazida durante 3 meses	Eficacia del tratamiento

P7. ¿Debería recomendarse el tratamiento preventivo para los contactos de pacientes con tuberculosis MDR o resistente a la rifampicina?

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Población infantil menor de 18 años expuesta a pacientes con TBC MDR o resistente a rifampicina	Tratamiento preventivo de tuberculosis	No tratamiento u otros enfoques	Prevención de infección de tuberculosis

P8. ¿Cuál es la seguridad y eficacia de otorgar tratamiento preventivo con rifampicina por 4 meses en contactos de pacientes con TB pulmonar resistente a la isoniazida?

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Población infantil menor de 18 años expuesta a pacientes con TBC resistente a isoniazida	Tratamiento preventivo de tuberculosis	No tratamiento u otros enfoques	Eficacia y seguridad del tratamiento

P9. Para personas en entornos institucionales (incluidos hospitales, escuelas, residencias, refugios para personas sin hogar, prisiones y establecimientos religiosos) que tienen TB activa sospechosa o confirmada, ¿qué medidas de control de infección son más eficaces para prevenir la transmisión de la infección de TB a otras personas?

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Población infantil menor de 18 años con TB pulmonar	<p>Medidas para prevenir la transmisión de tuberculosis en entornos institucionales, pudiendo incluir</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Personal: uso de máscaras, higiene ○ Administrativo: aislamiento o reducción en los movimientos del paciente, reducción del tiempo para el diagnóstico, inicio del tratamiento, recolección de muestras en habitaciones aisladas, personal de control de infecciones dedicado ○ Ingeniería: salas de aislamiento, ventilación mejorada (incluyendo ventiladores de extracción, flujo de aire laminar), luces UV 	Otras medidas para prevenir la transmisión de tuberculosis en entornos institucionales	<ul style="list-style-type: none"> ○ Riesgo de infección o enfermedad tuberculosa: número de casos de TB identificados / número de personas en riesgo o evaluadas ○ Aceptabilidad del enfoque ○ Riesgo de exposición: cantidad de contacto con un caso de TB ○ Calidad de vida relacionada con la salud

Anexo 5: Glosario de Terminos

Bacterias resistentes: bacterias que no pueden ser destruidas con un medicamento específico.

Contacto: persona que ha pasado tiempo con una persona que tiene tuberculosis infecciosa.

Cultivo: prueba para determinar si hay bacterias de la tuberculosis presente en las flemas o en otros líquidos corporales. En la mayoría de los laboratorios, esta prueba puede tardar entre 2 y 4 semanas.

Enfermedad de tuberculosis: enfermedad en la que las bacterias de la tuberculosis se multiplican y atacan diferentes partes del cuerpo. Los síntomas de la enfermedad de tuberculosis incluyen debilidad, pérdida de peso, fiebre, falta de apetito, escalofríos y sudores por la noche. Otros síntomas de la enfermedad de tuberculosis dependen del área del cuerpo donde estén proliferando las bacterias. Si la enfermedad de tuberculosis está en los pulmones (tuberculosis pulmonar), los síntomas pueden incluir tos intensa, dolor en el pecho o tos con sangre. Una persona con enfermedad de tuberculosis puede ser contagiosa y transmitir la tuberculosis a otras personas.

Espuito: flema proveniente del interior de los pulmones que se expulsa al toser. El esputo se examina para detectar la presencia de bacterias de la tuberculosis mediante un frotis; una parte del esputo también se puede usar para hacer un cultivo.

Frotis: prueba para determinar la presencia de bacterias de la tuberculosis en las flemas. Para realizar esta prueba, el personal del laboratorio unta la flema en un portaobjetos de vidrio, tiñe la muestra con un colorante especial y analiza si hay bacterias de la tuberculosis en el portaobjetos. Por lo general, los resultados de esta prueba tardan un día.

Infección de tuberculosis latente: una afección en la que las bacterias de la tuberculosis están vivas en el cuerpo pero inactivas. Las personas con la infección de tuberculosis latente no tienen ningún síntoma, no se sienten mal, no pueden transmitir la tuberculosis a los demás y, por lo general, tienen una reacción positiva a la prueba cutánea. Sin embargo, estas personas pueden enfermarse de la tuberculosis si no se tratan la tuberculosis latente.

Isoniacida o INH: medicina usada para prevenir la enfermedad de tuberculosis en las personas que tienen la infección de tuberculosis latente. Además, la isoniacida es uno de los cuatro medicamentos que suelen usarse para tratar la enfermedad de tuberculosis.

Mycobacterium tuberculosis: bacterias causantes de la infección de tuberculosis latente y la enfermedad de tuberculosis.

Negativo: por lo general, se refiere al resultado de una prueba. Si usted tiene una reacción negativa a la prueba cutánea de la tuberculina o a la prueba de sangre, es probable que no tenga la infección por tuberculosis.

Positivo: por lo general, se refiere al resultado de una prueba. Si usted tiene una reacción positiva a la prueba cutánea de la tuberculina o a la prueba de sangre, es probable que tenga la infección por tuberculosis.

Prueba cutánea de la tuberculina: prueba que se usa a menudo para detectar si alguien se infectó con las bacterias de tuberculosis. Se inyecta un líquido denominado tuberculina en la piel en la parte inferior del brazo. Si usted tiene una reacción positiva a esta prueba, es probable que tenga la infección de

tuberculosis. Podrá ser necesario hacer otras pruebas para saber si tiene la infección de tuberculosis latente o la enfermedad de tuberculosis.

Radiografía de tórax: fotografía del interior del tórax. La radiografía de tórax es una fotografía del pecho tomada con rayos X. Un médico puede analizar esta placa para determinar si las bacterias de la tuberculosis han afectado los pulmones.

Rifampina o rifampicina (RIF): uno de los cuatro medicamentos que suelen usarse para tratar la enfermedad de tuberculosis.

Rifapentina (RPT): uno de dos medicamentos usados para tratar la infección de tuberculosis latente.

Terapia por observación directa (DOT, por sus siglas en inglés): una forma de ayudar a los pacientes a tomar sus medicamentos para la tuberculosis. Si usted recibe terapia por observación directa, se reunirá con un miembro del personal de salud todos los días o varias veces por semana en un lugar acordado por ambos. Puede ser la clínica especializada en tuberculosis, su hogar, trabajo o cualquier otro lugar que le resulte conveniente. Tomará sus medicamentos bajo la supervisión de un miembro del personal de salud.

Tuberculosis extremadamente resistente (XDR, por sus siglas en inglés): una forma poco común de tuberculosis resistente a casi todos los medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis.

Tuberculosis extrapulmonar: enfermedad de tuberculosis que afecta cualquier parte del cuerpo que no sean los pulmones (por ej., los riñones, la columna vertebral, el cerebro o los ganglios linfáticos).

Tuberculosis multirresistente (TB MDR, por sus siglas en inglés): una forma de la enfermedad de tuberculosis causada por bacterias resistentes a dos o más de los principales medicamentos, la isoniacida y la rifampina.

Tuberculosis pulmonar: enfermedad de tuberculosis que afecta los pulmones y que por lo general provoca una tos que dura 3 semanas o más. En la mayoría de los casos, la enfermedad de tuberculosis es pulmonar.

Tuberculina (PPD, por sus siglas en inglés): líquido que se inyecta en la piel en la parte inferior del brazo durante la prueba cutánea de la tuberculosis. Si usted tiene la infección de tuberculosis latente, es probable que tenga una reacción positiva a la tuberculina.

Dialogo Deliberativo. Es una herramienta metodológica que permite la participación de los actores claves involucrados en algún tema específico de salud en el análisis de la evidencia, la discusión de sus hallazgos, la contextualización local y la clínica pertinente, empleando el sistema GRADE; permitiendo el consenso y la priorización en la formulación de las recomendaciones emitidas por la GPC-BE adaptada.

Ref: Centros para el Control y la prevención de enfermedades. CDC.US. Departamento de Salud y Servicios Humanos. Glosario de Terminos Relacionados con La Tuberculosis [revisado el 13 de agosto de 2018] En línea. Disponible en:<https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/faqs/glossary.htm>

ANEXO 6

Guía de conversación semiestructurada para la recolección de la perspectiva de los pacientes

Proceso de recolección de la perspectiva de los pacientes

El GEG, priorizando la comodidad y accesibilidad del paciente y su cuidador, optó por recoger las perspectivas de los pacientes a través de conversaciones informales con los cuidadores y propios pacientes menores de 18 años que deseen de forma voluntaria y anónima (en caso el cuidador lo desee) participar en estas conversaciones, las cuales no han sido grabadas ni transcritas parcial ni literalmente.

Los clínicos luego de mantener estas conversaciones en los consultorios de los diversos establecimientos de salud realizaron registros de campo en el cual reportaron lo manifestado por el paciente, teniendo en cuenta su contexto social y clínico. Los registros de campo de los diversos establecimientos de salud fueron discutidos y analizados por el GEG reportándose en las tablas de recomendaciones del sistema GRADE los principales temas manifestados por los pacientes y sus cuidadores, lo cual fue considerado para la formulación de las recomendaciones con todo el panel de expertos.

Pauta de conversación informal.

Dirigido a tutores y/o pacientes menores de 18 años con tuberculosis

- Fecha:
- Contexto:
- Antecedentes:
- Perfil del participante:

Temas considerados para la conversación

1. ¿Como es el proceso para obtener la flema que se enviará al laboratorio para ver si un niño tiene tuberculosis?
¿Cuáles son los pro u contras (ventajas o desventajas) que encuentra en este proceso de botar la flema? (en niños menores de 7 años) (en niños mayores de 7 años)
¿Conoce a otros niños con Tuberculosis?
Para los niños, sobre todo los más pequeños o los bebés, que tienen no pueden o tienen dificultad en botar la flema para mandar a laboratorio, cuál es su opinión ante la posibilidad de nebulizarlo (ponerle oxígeno con una mascarilla y equipo) para conseguir la muestra (flema)?
2. ¿Sobre el diagnóstico, como cree que es este proceso de saber si un niño tiene tb? Que le parece el tiempo que toma este diagnóstico?
3. Cuando algún niño es hospitalizado, tiene tuberculosis y el médico indica ponerle corticoides, ¿Conoce usted si el paciente expresa algún malestar o incomodidad por el tratamiento ya sea en general o de manera puntual?
4. ¿Como es el tratamiento convencional de la tuberculosis en un niño a joven menor de 18 años (duración, cuantas veces debe tomarse al día, que es lo que se debe tomar, cuales son los cambios que genera en su entorno en relación a otros niños)
¿Cuál es su opinión o comentario sobre este tratamiento? (pros, contras, ventajas o desventajas) (Le parece bueno, difícil de cumplir, tedioso, muy largo, etc)
¿Como cree que podría mejorar este tratamiento? (en la forma como se da, en lo que se da, en quien lo da, etc)

- ¿Como recibe su niño el tratamiento, es decir, acepta tomar los medicamentos? Se resiste? Como ha afrontado o como ha intentado convencerlo para que lo tome?
5. ¿Cuáles son las dificultades (barreras, limitaciones) que tienen los niños con tuberculosis MDR (en su tratamiento, en su socialización con su familia, escuela y barrio)?
 6. ¿Cuáles son las dificultades (barreras, limitaciones) que tienen los niños con tuberculosis latente (en su tratamiento, en su socialización con su familia, escuela y barrio)?
 7. ¿Cuáles son las dificultades (barreras, limitaciones) que tienen los niños con tuberculosis pulmonar con resistencia a la isionazida (en su tratamiento, en su socialización con su familia, escuela y barrio)?
 8. En relación a los contactos (sobre todo niños o menores de 18 años) de un niño con tb MDR como es actualmente la forma de prevención? ¿Como cree que debería ser? Porque?
 9. En relación a los contactos (sobre todo niños o menores de 18 años, sea en su escuela u otro) de un niño con tb activa como es actualmente la forma de prevención? Como cree que debería ser? Porque?

ANEXO 7

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Estrategias de búsqueda

Pregunta 1

Buscador: Ovid (Embase, Pubmed, Cochrane)

N°	Búsquedas	Resultados
1	Mycobacterium tuberculosis/	107318
2	exp Tuberculosis/	388888
3	(tb* or tuberculos* or koch*).tw.	599859
4	1 or 2 or 3	733619
5	Sputum/	43148
6	((sputum* or mucus* or phlegm*) adj4 (induce* or induct*)).tw.	9934
7	Gastric Lavage/	6097
8	(gastric* adj4 (irrigat* or lavage* or wash*)).tw.	3877
9	Bronchoalveolar Lavage/	50505
10	((bronchopulmonary or bronchial* or bronchioalveolar or bronchio alveolar or broncho alveolar or bronchoalveolar or lung*) adj4 (irrigat* or aspirat* or lavage* or wash*)).tw.	85600
11	BAL.tw.	34924
12	(tracheal* adj4 (lavage* or aspirat* or wash*)).tw.	4590
13	diagnostic techniques, respiratory system/ or respiratory function tests/ or bronchoscopy/	159056
14	((lung* or respiratory*) adj4 (test* or technique* or aspirat*)).tw.	53808
15	(bronchoscop* or nebuliz* or nebulis*).tw.	88085
16	((cough* or laryng*) adj4 (swab* or plate* or smear*)).tw.	590
17	((nasal or nasopharyn*) adj4 (irrigat* or lavage* or aspirat* or swab* or wash*)).tw.	23331
18	(chest adj2 (physio* or physical therap*)).tw.	2943
19	((forced or directed) adj2 (exhalat* or expirat* or cough)).tw.	48831
20	(chest* adj2 (shak* or percuss* or vibrat*)).tw.	576
21	huff*.tw.	1016
22	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	447614
23	4 and 22	29894
24	limit 23 to human	26719
25	limit 24 to (english or spanish)	20010
26	ADOLESCENT/ or MINORS/	3410880
27	(adolescen\$ or teen\$ or youth\$ or young or juvenile? or minors or highschool\$).ti,ab.	1670328
28	exp CHILD/	4312573
29	(child\$ or schoolchild\$ or "school age" or "school aged" or preschool\$ or toddler\$ or kid? or kindergar\$ or boy? or girl?).ti,ab.	3135592
30	exp INFANT/	2072118

31	(infan\$ or neonat\$ or newborn\$ or baby or babies).ti,ab.	1512402
32	exp PEDIATRICS/ or exp PUBERTY/	206436
33	(p?ediatric\$ or pubert\$ or prepubert\$ or pubescen\$ or prepubescen\$).ti,ab.	855942
34	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33	8699600
35	25 and 34	4626
36	limit 35 to yr="2014 - 2018"	1180
37	limit 36 to (meta analysis or systematic reviews)	29
38	limit 36 to clinical trial	43

Pregunta 2

Buscador: Ovid (Embase, Pubmed, Cochrane)

N°	Búsquedas	Resultados
1	exp Tuberculosis/	388888
2	(tb* or tuberculos* or koch*).tw.	599859
3	1 or 2	720522
4	Microscopy/	168983
5	Radiography/	570477
6	X-Rays/	85804
7	Radiology/	74303
8	((microscop* or x-ray* or "x ray*" or CT* genome* or radiolog* or radiograph*) adj4 diagnos*).tw.	90388
9	Culture Techniques/	49321
10	Culture Media/	229314
11	Tuberculin test/	33097
12	Interferon gamma release tests/	3712
13	((Lowenstein adj4 Jensen) or Ogawa*).tw.	5551
14	(serological adj4 (typ* or test* or assay* or diagnos* or technique* or analys*)).tw.	49653
15	((haemagglutination* or radioimmuno*) adj4 (typ* or test* or assay* or diagnos* or technique* or analys*)).tw.	24954
16	((ELISA* or Quantiferon* or ELISPOT* or T-SPOT* or "T SPOT*") adj4 (typ* or test* or assay* or diagnos* or technique* or analys*)).tw.	175225
17	(automated adj4 liquid adj4 culture).tw.	147
18	("Blood culture*" or "Mycobacteria Growth Indicator*" or BACTEC* or MGIT*).tw.	60330
19	(microculture* adj4 techniqu*).tw.	195
20	("septi-chek AFB" or difco* or probtec*).tw.	1210
21	("mb bact*" or mb-bact*).tw.	188
22	((("enzyme linked" or enzyme-linked) adj1 (immunospot* or immunosorbent*)).tw.	171059
23	(ESP adj4 myco*).tw.	21
24	("Microscopic Observation Drug Susceptibility" or MODS).tw.	4445

25	(colorimetric adj4 (typ* or test* or assay* or diagnos* or technique* or analys*)),.tw.	21222
26	"tuberculin skin test".tw.	7959
27	neopterin*.tw.	7445
28	Griess*.tw.	6250
29	(MTT adj4 reduction* adj4 (typ* or test* or assay* or diagnos* or technique* or analys*)),.tw.	1533
30	biopsy.tw.	671343
31	((C-reactive adj4 protein) or CRP).tw.	193760
32	(("erythrocyte sedimentation*" or ESR) adj4 diagnos*).tw.	680
33	("interferon gamma" adj4 (typ* or test* or assay* or diagnos* or technique* or analys*)),.tw.	7690
34	IGRA.tw.	2176
35	Mantoux*.tw.	3884
36	(phage-based* or "phage based" or mycobacteriophage* or "adenosine desaminase*" or ADA).tw.	26638
37	(antigen adj4 detection* adj4 (typ* or test* or assay* or diagnos* or technique* or analys*)),.tw.	5779
38	Nucleic acid amplification techniques/	14743
39	(("single stranded conformation polymorphism" or "nucleic acid*" or nucleic-acid* or NAAT* or "isothermal amplification" or "restriction enzyme fragmentation*") adj4 (typ* or test* or assay* or diagnos* or technique* or analys*)),.tw.	20784
40	(Genexpert or gene-xpert or "gene xpert").tw.	1289
41	(Polymerase adj2 reaction adj2 single adj2 strand adj2 conformation adj2 polymorphism*).tw.	3388
42	(PCR-SSCP or PCR SSCP).tw.	6188
43	(Amplicor adj4 MTB adj4 (typ* or test* or assay* or diagnos* or technique* or analys*)),.tw.	84
44	COBAS*.tw.	8766
45	taqman.tw.	35461
46	(("ligase chain reaction" or LCX*) adj4 (typ* or test* or assay* or diagnos* or technique* or analys*)),.tw.	904
47	(("Mycobacterium tuberculosis*" or MTB) adj4 (typ* or test* or assay* or diagnos* or technique* or analys*)),.tw.	9892
48	("BD-ProbeTec" or "BD ProbeTec" or Amplified-M or "Amplified M" or "Loop-mediated Isothermal Amplification" or LAMP or AccuProbe or GenoQuick or FluoroType or IS6110 or rif-lip or "rif lip").tw.	42674
49	(("Gen Probe" or Gen-Probe or Genotype or "INNO LIPA" or INNO-LIPA or Genotype or "Mycobacterial interspersed repetitive*" or MIRU or MDR-TB) adj4 (typ* or test* or assay* or diagnos* or technique* or analys*)),.tw.	38877
50	Molecular Diagnostic Techniques/	19019
51	("molecular diagnos*" adj4 (typ* or test* or assay* or diagnos* or technique* or analys*)),.tw.	30380
52	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51	2702139
53	3 and 52	102795

54	limit 53 to humans	83228
55	limit 54 to (english or spanish)	65073
56	limit 55 to yr="2014 - 2018"	17335
57	limit 56 to (meta analysis or systematic reviews)	385
58	limit 56 to clinical trial	528

Pregunta 3

Buscador: Ovid (Embase, Pubmed, Cochrane)

N°	Búsquedas	Resultados
1	Mycobacterium tuberculosis/	107318
2	(tb* or tuberculos* or koch*).tw.	589859
3	exp Tuberculosis/	388888
4	1 or 2 or 3	733619
5	adolescent/ or minors/	3410880
6	(adolescenc\$ or teen\$ or youth\$ or young or juvenile? or minors or highschool\$).ti,ab.	1670328
7	exp child/	4312573
8	(child\$ or schoolchild\$ or "school age" or "school aged" or preschool\$ or toddler\$ or kid? or kindergar\$ or boy? or girl?).ti,ab.	3135592
9	exp infant/	2072118
10	(infan\$ or neonat\$ or newborn\$ or baby or babies).ti,ab.	1512402
11	exp pediatrics/ or exp puberty/	206436
12	(p?ediatic\$ or pubert\$ or prepubert\$ or pubescen\$ or prepubescen\$).ti,ab.	855942
13	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	8699600
14	4 and 13	130172
15	exp Isoniazid/	71744
16	("Isonicotinic Acid Hydrazide" or "Hydrazide, Isonicotinic Acid" or Phthivazid* or "Isonicotinic Acid Vanillylidenehydrazide" or "Acid Vanillylidenehydrazide, Isonicotinic" or "Vanillylidenehydrazide, Isonicotinic Acid" or Ftivazide or Tubazide or Isonex).tw.	3928
17	15 or 16	72755
18	exp Rifampin/ or exp Rifamycins/	104834
19	(Benemycin or Rifampicin or Rimactan or Tubocin or Rifadin or Rimactane or Rifomycins).tw.	35264
20	18 or 19	114835
21	exp Pyrazinamide/	24971
22	(Pyrazinamide or Tisamid).tw	8483
23	21 or 22	27597
24	exp Ethambutol/	31356
25	(Dexambutol or Etibi or EMB?Fatol or Etambutol Llorente or Llorente, Etambutol or Ethambutol Hydrochloride or Hydrochloride, Ethambutol or M?ambutol or EMB?Hefa).tw.	788
26	24 or 25	31404
27	exp steroids/	2246324
28	(steroid* or corticosteroids or glucocorticoids or hydrocortisone or dexamethasone or prednisolone or prednisone or methylprednisone).tw.	911913
29	27 or 28	2568521

30	14 and 17 and 20 and 23 and 26 and 29	636
31	limit 30 to (meta analysis or systematic reviews)	2
32	4 and 13 and 29	6833
33	limit 32 to (meta analysis or systematic reviews)	87
34	limit 32 to clinical trial	574

Pregunta 4

Buscador: Ovid (Embase, Pubmed, Cochrane)

N°	Búsquedas	Resultados
1	exp Tuberculosis, Multidrug-Resistant/	12649
2	Multidrug-resistant.ab,ti.	51393
3	MDR-TB.ab,ti.	7289
4	multi-drug resistant.ab,ti.	11847
5	Multidrug Resistant.ab,ti.	51393
6	MDR.ab,ti.	40505
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	88795
8	exp Drug Therapy/	3700595
9	(treat* or manage* or regimen* or therapy or drug*).ti,ab.	16466668
10	8 or 9	17655334
11	7 and 10	67000
12	limit 11 to humans	48854
13	limit 12 to "all child (0 to 18 years)"	30844
14	limit 13 to (meta analysis or systematic reviews)	274

Pregunta 5

Buscador: Embase

°	Búsquedas	Resultados
1	(adolescent[MeSH Terms]) OR minors[MeSH Terms]	1861411
2	(adolescen*[Title/Abstract] OR teen*[Title/Abstract] OR youth*[Title/Abstract] OR young[Title/Abstract] OR juvenile*[Title/Abstract] OR minors[Title/Abstract] OR highschool*[Title/Abstract])	748652
3	child[MeSH Terms]	1767570
4	(child*[Title/Abstract] OR schoolchild*[Title/Abstract] OR "school age"[Title/Abstract] OR "school aged"[Title/Abstract] OR preschool*[Title/Abstract] OR toddler*[Title/Abstract] OR kid*[Title/Abstract] OR kindergar*[Title/Abstract] OR boy*[Title/Abstract] OR girl*[Title/Abstract])	1827421
5	infant[MeSH Terms]	1063597
6	(infan*[Title/Abstract] OR neonat*[Title/Abstract] OR newborn*[Title/Abstract] OR baby[Title/Abstract] OR babies[Title/Abstract])	718015
7	(pediatrics[MeSH Terms]) OR puberty[MeSH Terms]	69877
8	(pediatric*[Title/Abstract] OR pubert*[Title/Abstract] OR prepubert*[Title/Abstract] OR pubescen*[Title/Abstract] OR prepubescen*[Title/Abstract])	297365
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	4536561
10	(rifampin[MeSH Terms]) OR rifamycins[MeSH Terms]	20355
11	rifampin OR rifamycins	24112
12	(Benemycin[Text Word] OR Rifampicin[Text Word] OR Rimactan[Text Word] OR Tubocin[Text Word] OR Rifadin[Text Word] OR Rimactane[Text Word] OR Rifomycins[Text Word])	14574

13	#10 OR #11 OR #12	30931
14	isoniazid[MeSH Terms]	17951
15	isoniazid	23355
16	("Isonicotinic Acid Hydrazide" OR "Hydrazide, Isonicotinic Acid" OR Phthivazid* OR "Isonicotinic Acid Vanillylidenehydrazide" OR "Acid Vanillylidenehydrazide, Isonicotinic" OR "Vanillylidenehydrazide, Isonicotinic Acid" OR Ftivazide OR Tubazide OR Isonex)	23552
17	#14 OR #15 OR #16	23552
18	#9 AND #13 and #17	1937
19	#9 and #17	4510
20	#18 OR #19	4510
19	limit 16 to humans	4137
20	limit 17 to (meta analysis or systematic reviews)	62
21	limit 17 to clinical trial	409

Pregunta 6

Buscador: Embase

N°	Búsquedas	Resultados
1	adolescent/ or minors/	3410880
2	(adolescens\$ or teen\$ or youth\$ or young or juvenile? or minors or highschool\$).ti,ab.	1670328
3	exp child/	4312573
4	(child\$ or schoolchild\$ or "school age" or "school aged" or preschool\$ or toddler\$ or kid? or kindergar\$ or boy? or girl?).ti,ab.	3135592
5	exp infant/	2072118
6	(infan\$ or neonat\$ or newborn\$ or baby or babies).ti,ab.	1512402
7	exp pediatrics/ or exp puberty/	206436
8	(p?ediatric\$ or pubert\$ or prepubert\$ or pubescen\$ or prepubescen\$).ti,ab.	855942
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	8699600
10	exp Tuberculosis/	388888
11	(tb* or tuberculos* or koch*).tw.	599859
12	10 or 11	720522
13	(rifapentine or rifapex or piftin or DL 473 or DL-4-73 or MDL 473).tw.	939
14	exp Isoniazid/	71744
15	("Isonicotinic Acid Hydrazide" or "Hydrazide, Isonicotinic Acid" or Phthivazid* or "Isonicotinic Acid Vanillylidenehydrazide" or "Acid Vanillylidenehydrazide, Isonicotinic" or "Vanillylidenehydrazide, Isonicotinic Acid" or Ftivazide or Tubazide or Isonex).tw.	3928
16	14 or 15	72755
17	9 and 12 and 13 and 16	59
18	limit 17 to humans	58
19	limit 18 to (meta analysis or systematic reviews)	11
20	limit 18 to clinical trial	14

Pregunta 7

Buscador: Pubmed

N°	Búsquedas	Resultados
1	(adolescent[MeSH Terms]) OR minors[MeSH Terms]	1861411
2	(adolescen*[Title/Abstract] OR teen*[Title/Abstract] OR youth*[Title/Abstract] OR young[Title/Abstract] OR juvenile*[Title/Abstract] OR minors[Title/Abstract] OR highschool*[Title/Abstract])	748652
3	child[MeSH Terms]	1767570
4	child* OR schoolchild* OR "school age" OR "school aged" OR preschool* OR toddler* OR kid* OR kindergar* OR boy* OR girl*	2619142
5	infant[MeSH Terms]	1063597
6	(infan*[Title/Abstract] OR neonat*[Title/Abstract] OR newborn*[Title/Abstract] OR baby[Title/Abstract] OR babies[Title/Abstract])	718015
7	(pediatrics[MeSH Terms]) OR puberty[MeSH Terms]	69877
8	(pediatric*[Title/Abstract] OR pubert*[Title/Abstract] OR prepuberty[Title/Abstract] OR pubescent[Title/Abstract] OR prepubescen*[Title/Abstract])	288274
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	4396699
10	exposed[Title/Abstract]	413563
11	contact*[Title/Abstract]	345279
12	#10 OR #11	746413
13	(tuberculosis[MeSH Terms]) OR tuberculosis, multidrug resistant[MeSH Terms]	184315
14	Multidrug-resistant[Title/Abstract]	23904
15	MDR-TB[Title/Abstract]	3164
16	multi-drug resistant[Title/Abstract]	4827
17	Multidrug resistant[Title/Abstract]	23904
18	MDR[Title/Abstract]	18088
19	(tuberculosis, latent[MeSH Terms]) OR infection, latent tuberculosis[MeSH Terms]	1965
20	(latent TB[Title/Abstract] OR latent tuberculosis[Title/Abstract])	4029
21	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR 18 OR #19 OR #20	217485
22	exp Drug Therapy/	1240098
23	(treat*[Title/Abstract] OR manage*[Title/Abstract] OR regimen*[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR drug*[Title/Abstract])	6992047
24	#22 OR #23	7434436
25	#9 AND #12 AND #21 AND #24	1041
26	limit 25 to humans	1332
27	limit 26 to (meta analysis or systematic reviews)	47
28	limit 26 to clinical trial	43

Pregunta 8

Buscador: Pubmed

Población general

N°	Búsquedas	Resultados
1	exposed[Title/Abstract]	413563
2	contact*[Title/Abstract]	345279
3	#1 OR #2	746413
4	tuberculosis[MeSH Terms]	184315
5	tuberculosis[Title/Abstract]	197757
6	(tuberculosis, latent[MeSH Terms]) OR infection, latent tuberculosis[MeSH Terms]	1965
7	(latent TB[Title/Abstract] OR latent tuberculosis[Title/Abstract])	4029
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	236129
9	isoniazid resistant[Title/Abstract]	693
10	Isoniazid Monoresistance	95
11	isoniazid-resistant[Title/Abstract]	693
12	Isoniazid Mono-Resistant[Title/Abstract]	17
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	793
14	#8 AND #13	767
15	(rifampin[MeSH Terms]) OR rifamycins[MeSH Terms]	20355
16	(rifampin OR rifamycins)	24112
17	(Benemycin[Text Word] OR Rifampicin[Text Word] OR Rimactan[Text Word] OR Tubocin[Text Word] OR Rifadin[Text Word] OR Rimactane[Text Word] OR Rifomycins[Text Word])	14574
18	#15 OR #16 OR #17	30931
19	#3 AND #14 and #18	16

Población pediátrica

N°	Búsquedas	Resultados
1	adolescent/ or minors/	3410880
2	(adolescen*[Title/Abstract] OR teen*[Title/Abstract] OR youth*[Title/Abstract] OR young[Title/Abstract] OR juvenile*[Title/Abstract] OR minors[Title/Abstract] OR highschool*[Title/Abstract])	748652
3	child[MeSH Terms]	1767570
4	(child\$ or schoolchild\$ or "school age" or "school aged" or preschool\$ or toddler\$ or kid? or kindergar\$ or boy? or girl?).ti,ab.	2619142
5	infant[MeSH Terms]	1063597
6	(infan*[Title/Abstract] OR neonat*[Title/Abstract] OR newborn*[Title/Abstract] OR baby[Title/Abstract] OR babies[Title/Abstract])	718015
7	(pediatrics[MeSH Terms]) OR puberty[MeSH Terms]	69877
8	(pediatric*[Title/Abstract] OR pubert*[Title/Abstract] OR prepubert*[Title/Abstract] OR pubescen*[Title/Abstract] OR prepubescen*[Title/Abstract])	297365
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	4400569
10	exposed[Title/Abstract]	413563
11	contact*[Title/Abstract]	345279

12	#10 OR #11	746413
13	tuberculosis[MeSH Terms]	184315
14	tuberculosis[Title/Abstract]	197757
15	(tuberculosis, latent[MeSH Terms]) OR infection, latent tuberculosis[MeSH Terms]	1965
16	(latent TB[Title/Abstract] OR latent tuberculosis[Title/Abstract])	4029
17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	236129
18	isoniazid resistant[Title/Abstract]	693
19	Isoniazid Monoresistance	95
20	isoniazid-resistant[Title/Abstract]	693
21	Isoniazid Mono-Resistant[Title/Abstract]	53
22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	823
23	#17 AND #22	797
24	(rifampin[MeSH Terms]) OR rifamycins[MeSH Terms]	20355
25	(rifampin OR rifamycins)	24112
26	(Benemycin[Text Word] OR Rifampicin[Text Word] OR Rimactan[Text Word] OR Tubocin[Text Word] OR Rifadin[Text Word] OR Rimactane[Text Word] OR Rifomycins[Text Word])	14574
27	#24 OR #25 OR #26	30931
28	#9 AND #12 AND #23 and #27	7

Pregunta 9

Buscador: Pubmed

N°	Búsquedas	Resultados
1	mycobacterium tuberculosis[MeSH Terms]	45792
2	tuberculosis[MeSH Terms]	184901
3	(tb or tuberculos* or koch*)	322619
4	#1 OR #2 OR #3	326044
5	infection control[MeSH Terms]	58999
6	cross infection[MeSH Terms]	55134
7	communicable disease control[MeSH Terms]	308817
8	prevention and control[MeSH Terms]	181
9	preventive measures[MeSH Terms]	1321
10	prevention, primary[MeSH Terms]	139120
11	respiratory protective devices[MeSH Terms]	1888
12	masks[MeSH Terms]	8703
13	hygiene[MeSH Terms]	38100
14	((sputum OR cough OR respiratory OR inhal* OR expectorate*) AND (practice* OR behaviour OR behavior))	70463
15	(airborne AND (precaution* OR transmission* OR isolation*))	3273
16	(transmission AND (precaution* OR control))	127678
17	(ventilat* OR air-flow OR airflow* OR "air change")	183867
18	((ultraviolet OR UV) AND (extract* OR irradiat* OR fan* OR light*))	70198
19	((reduc* OR avoid* OR manag*) AND (overcrowd* OR mass* OR gathering*))	283493

20	isoniazid[MeSH Terms]	18001
21	isoniazid AND rifapentine	184
22	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	1099865
23	orphanage[MeSH Terms]	415
24	child day care centers[MeSH Terms]	4771
25	schools[MeSH Terms]	105616
26	"child protective services"	908
27	"child welfare agency"	98
28	"child welfare agencies"	177
29	"child care center"	245
30	orphanage	879
31	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	112103
32	#4 AND #22 AND #31	208
33	Filtro: humanos	199

Estrategia de búsqueda

Pregunta 5 Buscador: Ovid (Embase, Pubmed, Cochrane)

N°	Búsquedas	Resultados
1	adolescent/ or minors/	3410880
2	(adolescenc\$ or teen\$ or youth\$ or young or juvenile? or minors or highschool\$).ti,ab.	1670328
3	exp child/	4312573
4	(child\$ or schoolchild\$ or "school age" or "school aged" or preschool\$ or toddler\$ or kid? or kindergar\$ or boy? or girl?).ti,ab.	3135592
5	exp infant/	2072118
6	(infan\$ or neonat\$ or newborn\$ or baby or babies).ti,ab.	1512402
7	exp pediatrics/ or exp puberty/	206436
8	(p?ediatric\$ or pubert\$ or prepubert\$ or pubescen\$ or prepubescen\$).ti,ab.	855942
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	8699600
10	exp Rifampin/ or exp Rifamycins/	104834
11	(Benemycin or Rifampicin or Rimactan or Tubocin or Rifadin or Rimactane or Rifomycins).tw.	35264
12	10 or 11	114835
13	exp Isoniazid/	71744
14	("Isonicotinic Acid Hydrazide" or "Hydrazide, Isonicotinic Acid" or Phthivazid* or "Isonicotinic Acid Vanillylidenehydrazide" or "Acid Vanillylidenehydrazide, Isonicotinic" or "Vanillylidenehydrazide, Isonicotinic Acid" or Ftivazide or Tubazide or Isonex).tw.	3928
15	13 or 14	72755
16	9 and 12 and 15	7385
17	limit 16 to humans	7074
18	limit 17 to (meta analysis or systematic reviews)	48
19	limit 17 to clinical trial	596

Pregunta 7 Buscador: Ovid (Embase, Pubmed, Cochrane)

N°	Búsquedas	Resultados
1	adolescent/ or minors/	3410880
2	(adolescenc\$ or teen\$ or youth\$ or young or juvenile? or minors or highschool\$).ti,ab.	1670572
3	exp child/	3136200
4	(child\$ or schoolchild\$ or "school age" or "school aged" or preschool\$ or toddler\$ or kid? or kindergar\$ or boy? or girl?).ti,ab.	4312573
5	exp infant/	2072118
6	(infan\$ or neonat\$ or newborn\$ or baby or babies).ti,ab.	1512619
7	exp pediatrics/ or exp puberty/	206436
8	(p?ediatric\$ or pubert\$ or prepubert\$ or pubescen\$ or prepubescen\$).ti,ab.	856262
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	8700647
10	exposed.ti,ab.	922161
11	contact*.ti,ab	757925
12	10 or 11	1652473
13	exp tuberculosis/ or exp Tuberculosis, Multidrug-Resistant/	388888
14	Multidrug-resistant.ab,ti.	51393
15	MDR-TB.ab,ti.	7289
16	multi-drug resistant.ab,ti.	11847
17	Multidrug Resistant.ab,ti.	51393
18	MDR.ab,ti.	40505
19	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	459385
20	exp Drug Therapy/	3700595
21	(treat* or manage* or regimen* or therapy or drug*).ti,ab.	16472032
22	20 or 21	17660698
23	9 and 12 and 19 and 22	3269
24	limit 23 to humans	3121
25	limit 24 to (meta analysis or systematic reviews)	62
26	limit 24 to clinical trial	105

Pregunta 8 Buscador: Ovid (Embase, Pubmed, Cochrane)

N°	Búsquedas	Resultados
1	adolescent/ or minors/	3410880
2	(adolescenc\$ or teen\$ or youth\$ or young or juvenile? or minors or highschool\$).ti,ab.	1670572
3	exp child/	3136200
4	(child\$ or schoolchild\$ or "school age" or "school aged" or preschool\$ or toddler\$ or kid? or kindergar\$ or boy? or girl?).ti,ab.	4312573
5	exp infant/	2072118
6	(infan\$ or neonat\$ or newborn\$ or baby or babies).ti,ab.	1512619
7	exp pediatrics/ or exp puberty/	206436
8	(p?ediatric\$ or pubert\$ or prepubert\$ or pubescen\$ or prepubescen\$).ti,ab.	856262
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	8700647
10	exposed.ti,ab.	922161
11	contact*.ti,ab	757925
12	10 or 11	1652473
13	exp tuberculosis/	388888
14	isoniazid resistant.ti,ab.	1415
15	Isoniazid Monoresistance.ti,ab.	42
16	isoniazid-resistant.ti,ab.	1415
17	Isoniazid Mono-Resistant.ti,ab.	36
18	14 or 15 or 16 o 17	1482
19	13 and 18	897
20	exp Rifampin/ or exp Rifamycins/	104834
21	(Benemycin or Rifampicin or Rimactan or Tubocin or Rifadin or Rimactane or Rifomycins).tw.	35264
22	20 or 21	114835
23	9 and 12 and 19 and 22	11
24	limit 23 to humans	11

Pregunta 9 Buscador: Ovid (Embase, Pubmed, Cochrane)

N°	Búsquedas	Resultados
1	Mycobacterium tuberculosis/	107318
2	exp Tuberculosis/	388888
3	(tb or tuberculos* or koch*).tw.	400370
4	1 or 2 or 3	535123
5	Infection Control/	100853
6	Cross Infection/	74024
7	Communicable Disease Control/	20547
8	infectious disease transmission, patient-to-professional/ or infectious disease transmission, professional-to-patient/ or Disease outbreaks/ or Disease Transmission, Infectious/	194916
9	Occupational Diseases/	109045
10	((infect* or disease* or contamin* or prevent* or minimi*) adj4 (transmit* or transmi* or communic*).tw.	191340
11	*mass screening/	71869
12	((tuberculos* or tb) adj2 (screen* or surveillance*).tw.	6619
13	Respiratory Protective Devices/	3253
14	Patient Isolation/	3953
15	Patient Isolators/	680
16	Length of stay/	224853
17	Air Pollution, Indoor/	23895
18	Masks/	7437
19	Ventilation/	25731
20	Air microbiology/	264322
21	Time to treatment/	13876
22	(time adj2 treat*).tw.	79744
23	((sputum or cough or respiratory or inhal* or expectorate*) adj4 (practice* or behaviour or behavior or etiquette* or hygiene or microbiology or procedure*).tw.	8567
24	((face* or cough* or droplet*) adj4 shield*).tw.	436
25	(aerosol-generat* or "aerosol generat*).tw.	1814
26	(patient* adj4 (isolat* or quarantine or separate or separation or separated or segregate or segregation or segregated)).tw.	163209
27	((isolat* or quarantine or separate or separation or separated or segregate or segregation or segregated) adj4 (time or duration or length or period*).tw.	61513
28	(airborne adj4 (precaution* or transmission* or isolation*).tw.	1714
29	mask*.tw.	167760
30	(respirator* adj4 (control* or protect* or filter* or atmosphere* or particulate* or purif* or equipment)).tw.	27138
31	((positive adj air adj pressure adj respirator*) or PAPR).tw.	267
32	(portable adj4 particulate adj4 filter*).tw.	11
33	((isolation or isolated or single) adj4 (room* or ward* or bed* or area*).tw.	23706
34	(transmission adj4 (precaution* or control)).tw.	9387
35	(negative adj1 pressure adj1 (room* or facilit*).tw.	146
36	(sputum adj4 booth*).tw.	4
37	(ventilat* or air-flow* or airflow* or "air change").tw.	415151

38	((ultraviolet or UV) adj4 (extract* or irradiat* or fan* or light*).tw.	56889
39	((High adj1 Efficiency adj1 Particulate adj1 Air*) or HEPA).tw.	4133
40	("Ultraviolet Germicidal Irradiation" or UVGI).tw.	200
41	((restrict* or reduce*) adj4 movement*).tw.	15659
42	(infect* adj1 control* adj1 (team* or staff or consultant* or nurse* or doctor*).tw.	2158
43	((barrier or infection*) adj4 nurse*).tw.	3145
44	(auto* adj door* adj close*).tw.	8
45	congregate.tw.	1885
46	((reduc* or avoid* or manag*) adj4 (overcrowd* or mass* or gathering*).tw.	50040
47	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46	2186362
48	4 and 47	51562
49	limit 48 to humans	43212
50	limit 49 to (english or spanish)	33738

Busqueda sobre valores y referencias de los pacientes:

Percepción y actitudes de los familiares, personal de salud, entre otros frente a tratamientos y métodos de diagnóstico para población pediátrica con tuberculosis.

Buscado: Pubmed

N°	Búsquedas	Resultados
1	mycobacterium tuberculosis[MeSH Terms]	45604
2	tuberculosis[MeSH Terms]	184513
3	((tb* OR tuberculos* OR koch*))	328805
4	#1 OR #2 OR #3	332227
5	(adolescent[MeSH Terms]) OR minors[MeSH Terms]	1864440
6	(adolescen* OR teen* OR youth OR young OR juvenile* OR minors OR highschool*)	2673464
7	child[MeSH Terms]	1769900
8	(child* OR schoolchild* OR "school age" OR "school aged" OR preschool* OR toddler* OR kid* OR kindergar* OR boy* OR girl*)	2624545
9	infant[MeSH Terms]	1064784
10	((infan* OR neonat* OR newborn* OR baby OR babies))	1437265
11	(pediatrics[MeSH Terms]) OR puberty[MeSH Terms]	69961
12	((pediatric* OR pubert* OR prepubert* OR pubescen* OR prepubescen*))	726816
13	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR 10 OR #11 OR #12	4896144
14	#4 AND 13	786971
15	"Diagnostic Techniques, Respiratory System"[Mesh]	269883
16	"Diagnostic Tests, Routine"[Mesh]	9955
17	"Therapeutics"[Mesh]	4151814
18	"therapy" [Subheading]	6442267
19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	8287818
20	#13 AND #19	334040
21	(evaluation, qualitative[MeSH Terms]) OR qualitative research[MeSH Terms]	985046
22	((patient preference[MeSH Terms]) OR Patient Acceptance of Health Care[MeSH Terms]) OR Patient Comfort[MeSH Terms]) OR treatment refusal[MeSH Terms]	148158
23	health knowledge, attitudes, practice[MeSH Terms]	95934
24	#21 OR #22 OR #23 OR #24	1372382
25	#20 AND 24	31814
26	Filtro: Humanos	30782
27	Filtro: últimos 10 años	14241
28	Filtro: estudios observacionales	329

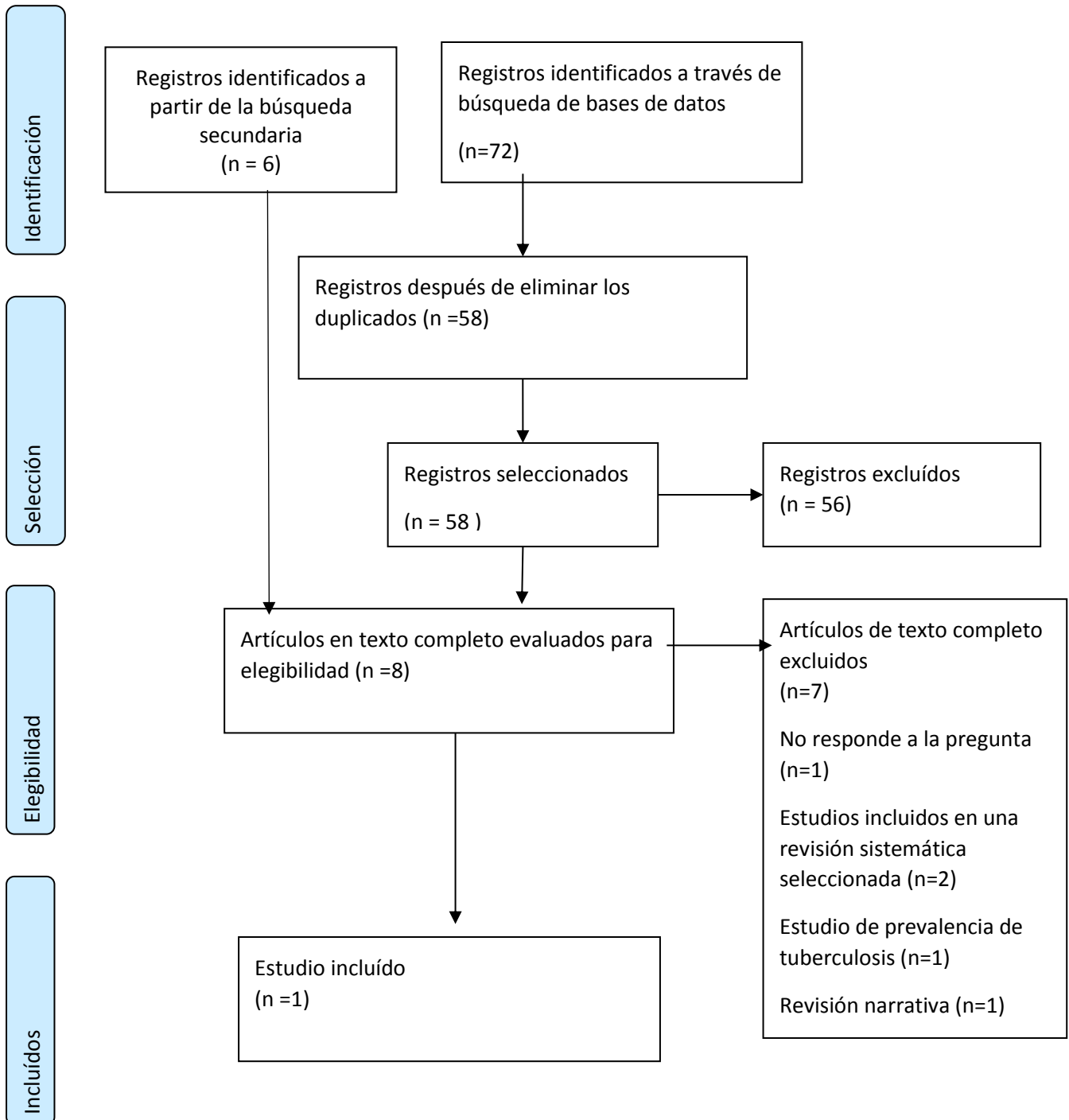
Scielo	
(tuberculosis AND (child OR infant OR pediatric OR pubert OR adolescent OR minor)) AND ("patient preference" OR "patient comfort" OR qualitative OR attitude OR adherence OR compliance)	
Resultados	23

Lilacs	
(tuberculosis AND (child OR infant OR pediatric OR pubert OR adolescent OR minor)) AND ("patient preference" OR "patient comfort" OR qualitative OR attitude OR adherence OR compliance)	
Resultados	54

Anexo 8: Flujogramas de selección de evidencias

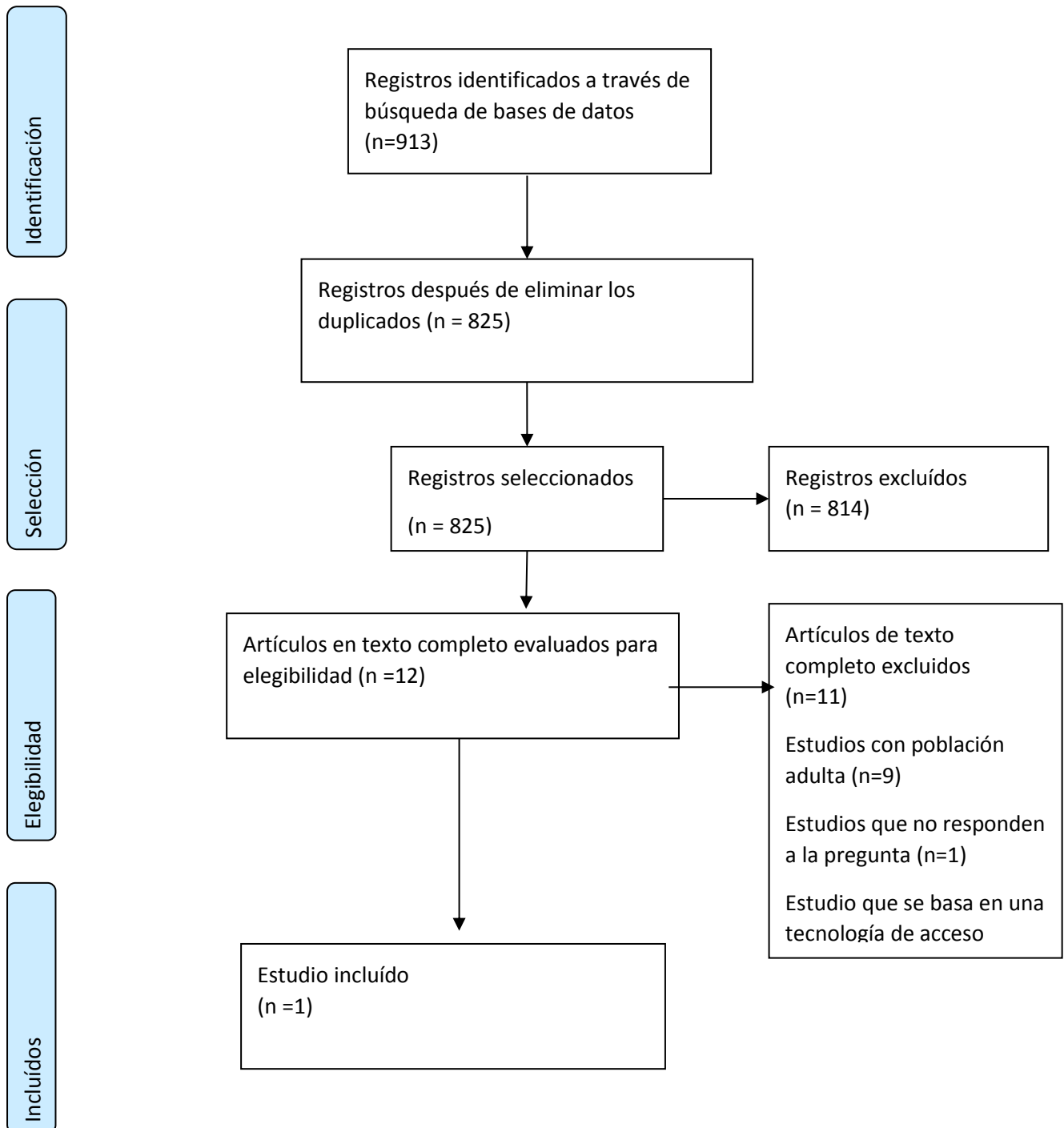
Pregunta 1 ¿Cuál es el método más efectivo para recolectar muestras respiratorias de niños que no pueden expectorar espontáneamente?

Figura 1. Flujograma del proceso de selección de artículos, según PRISMA



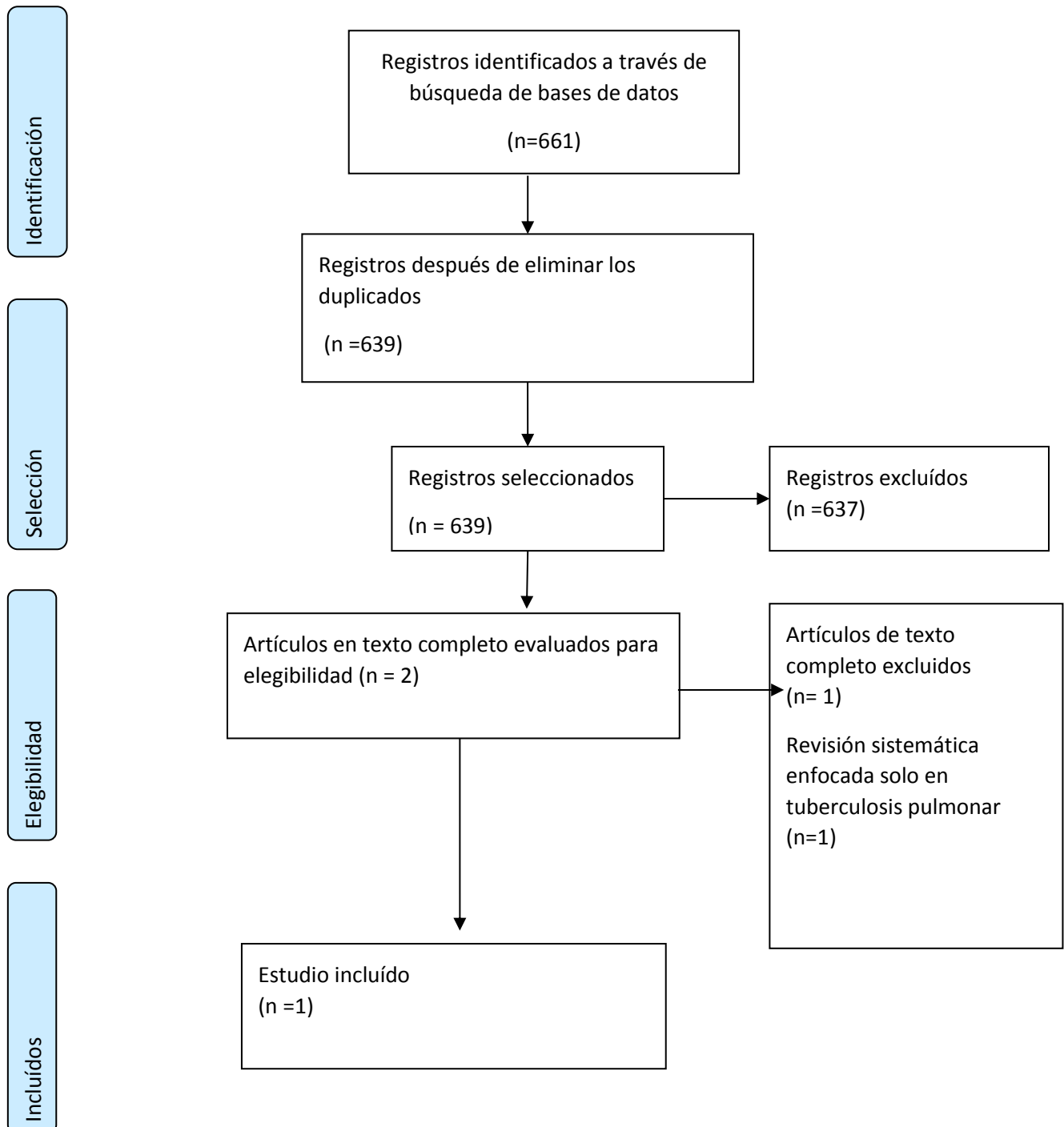
Pregunta 2 Además del cultivo, ¿qué otras pruebas son efectivas para establecer un diagnóstico preciso de TB respiratoria activa en niños y jóvenes con sospecha de tuberculosis respiratoria?

Figura 1. Flujograma del proceso de selección de artículos, según PRISMA



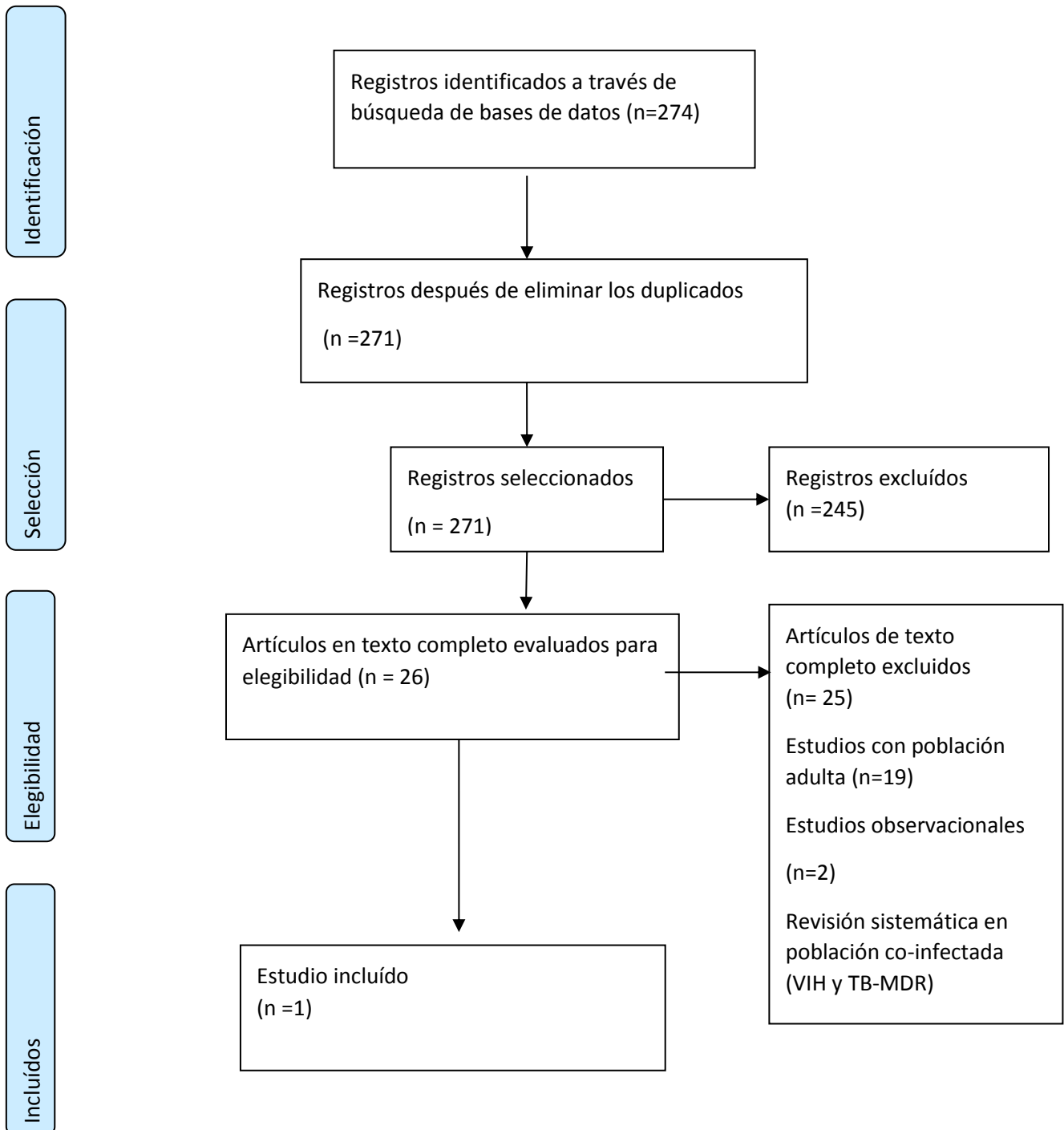
Pregunta 3 En personas con TB activa que reciben el régimen estándar recomendado (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol), ¿los corticosteroides como complemento del régimen de tratamiento antituberculoso disminuyen la morbilidad y la mortalidad en comparación con el régimen estándar recomendado solo?

Figura 1. Flujograma del proceso de selección de artículos, según PRISMA



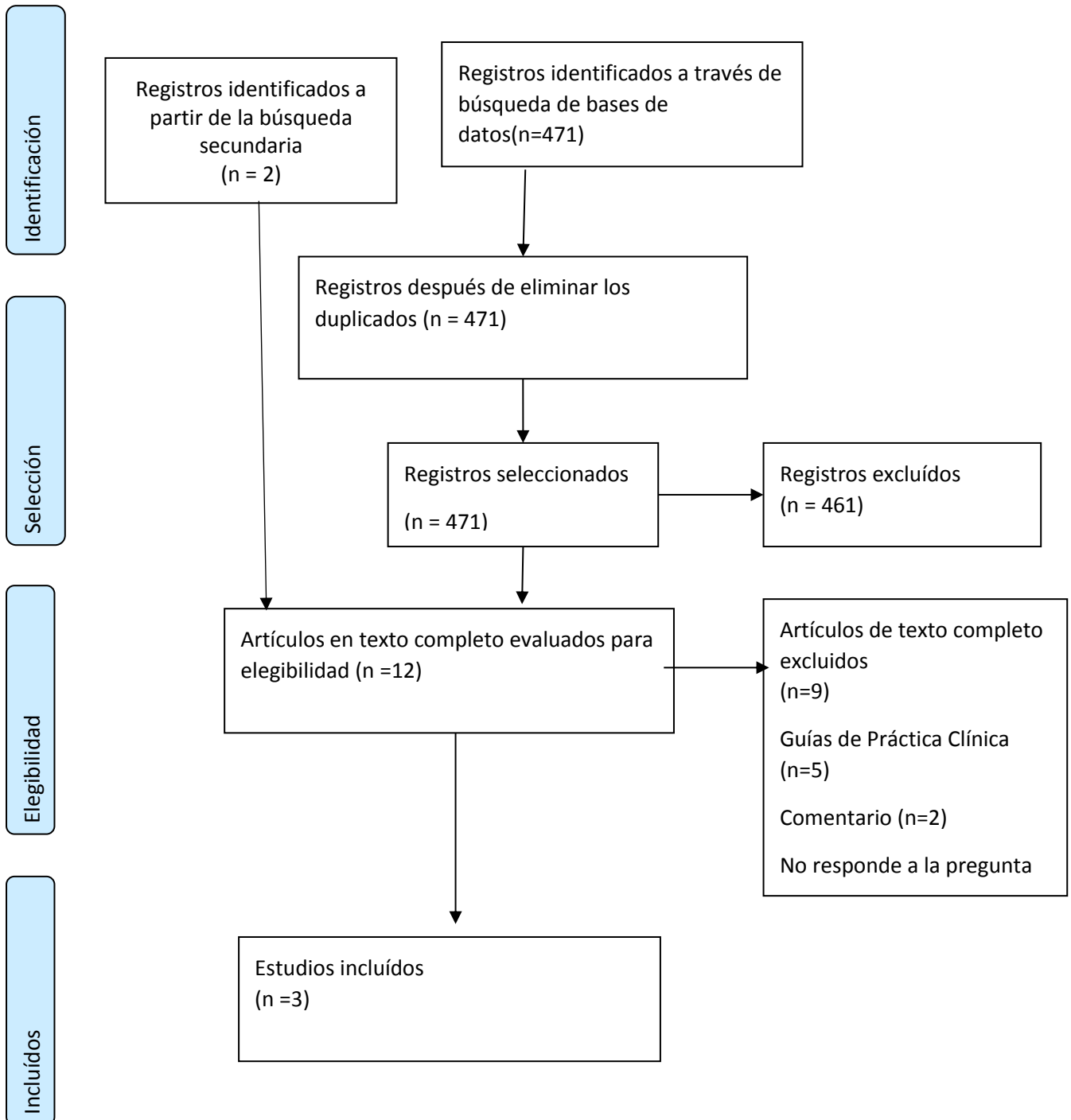
Pregunta 4 En personas con TB MDR ¿cuál es el régimen (tipo de medicamento) y duración más efectivo de medicamentos antituberculosos para reducir la mortalidad y la morbilidad?

Figura 1. Flujograma del proceso de selección de artículos, según PRISMA



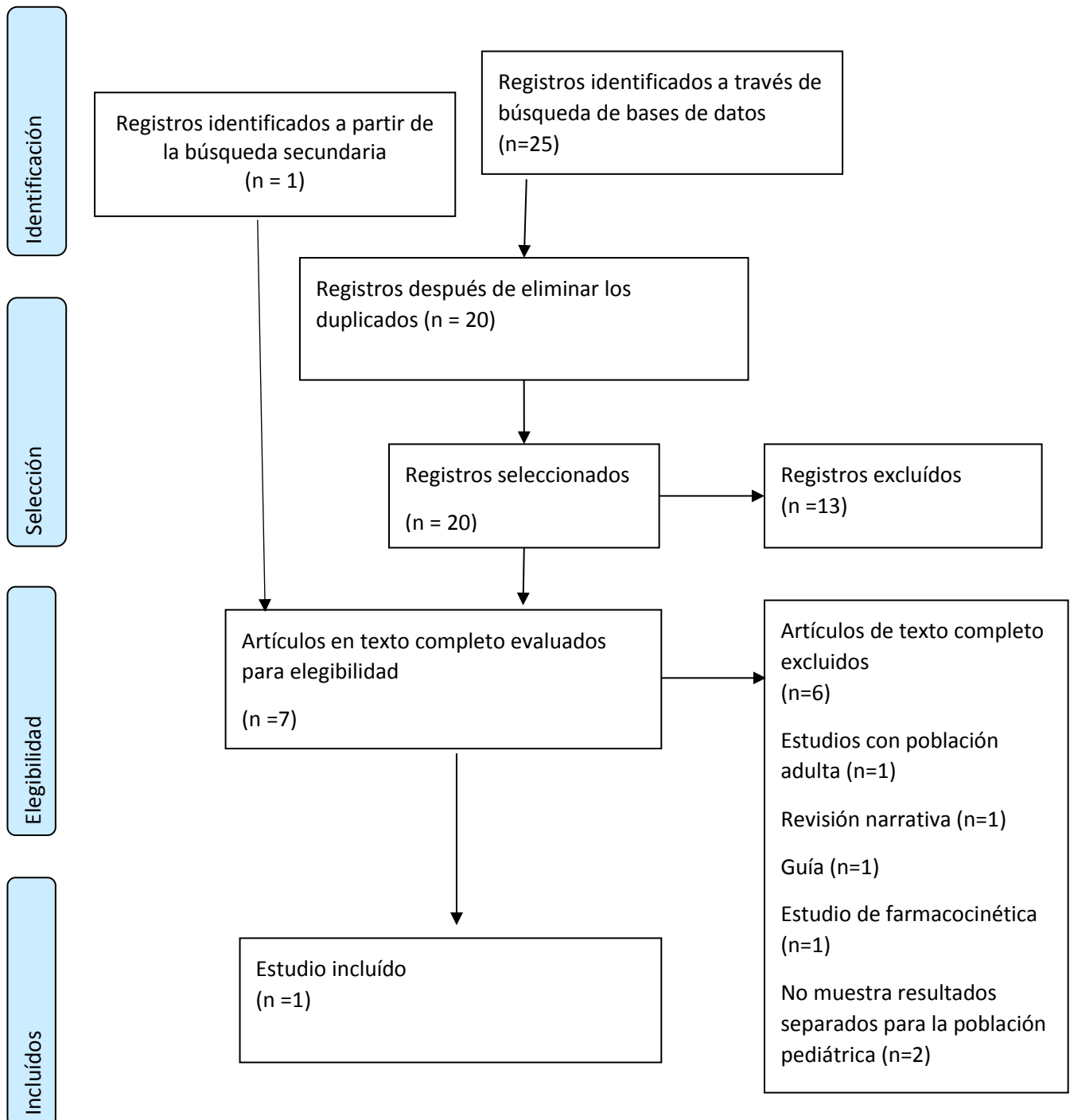
Pregunta 5 ¿Debería ofrecerse rifampicina más isoniazida 3 meses como opción de tratamiento preventivo para niños y adolescentes menores de 18 años como alternativa a la monoterapia con isoniazida de 6 o 9 meses en países con alta incidencia de TB?

Figura 1. Flujograma del proceso de selección de artículos, según PRISMA



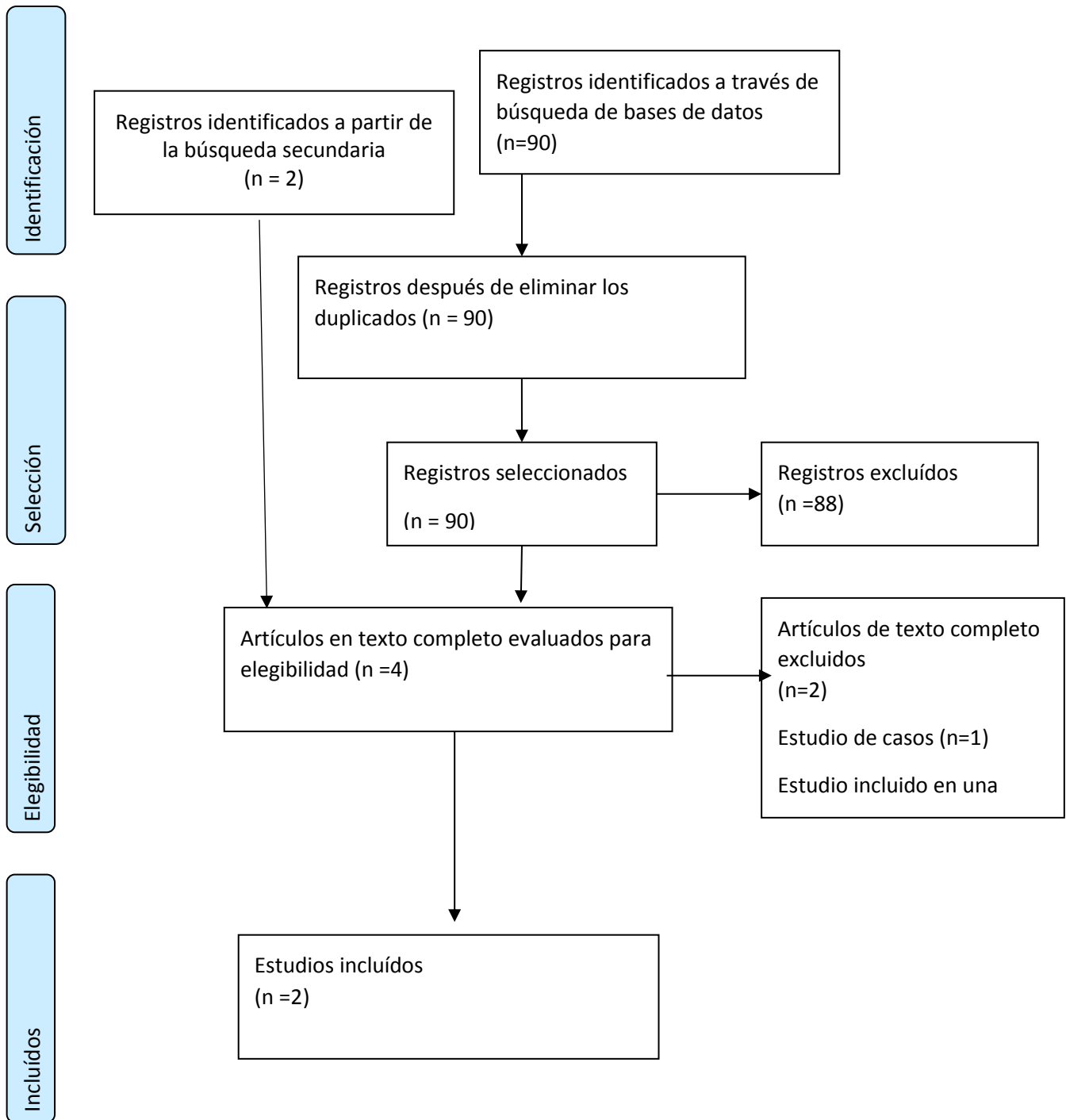
Pregunta 6 ¿Debería ofrecerse rifapentina e isoniazida 3 meses semanales como un régimen alternativo a la monoterapia con isoniazida para el tratamiento de la LTBI en países con alta incidencia de TB?

Figura 1. Flujograma del proceso de selección de artículos, según PRISMA



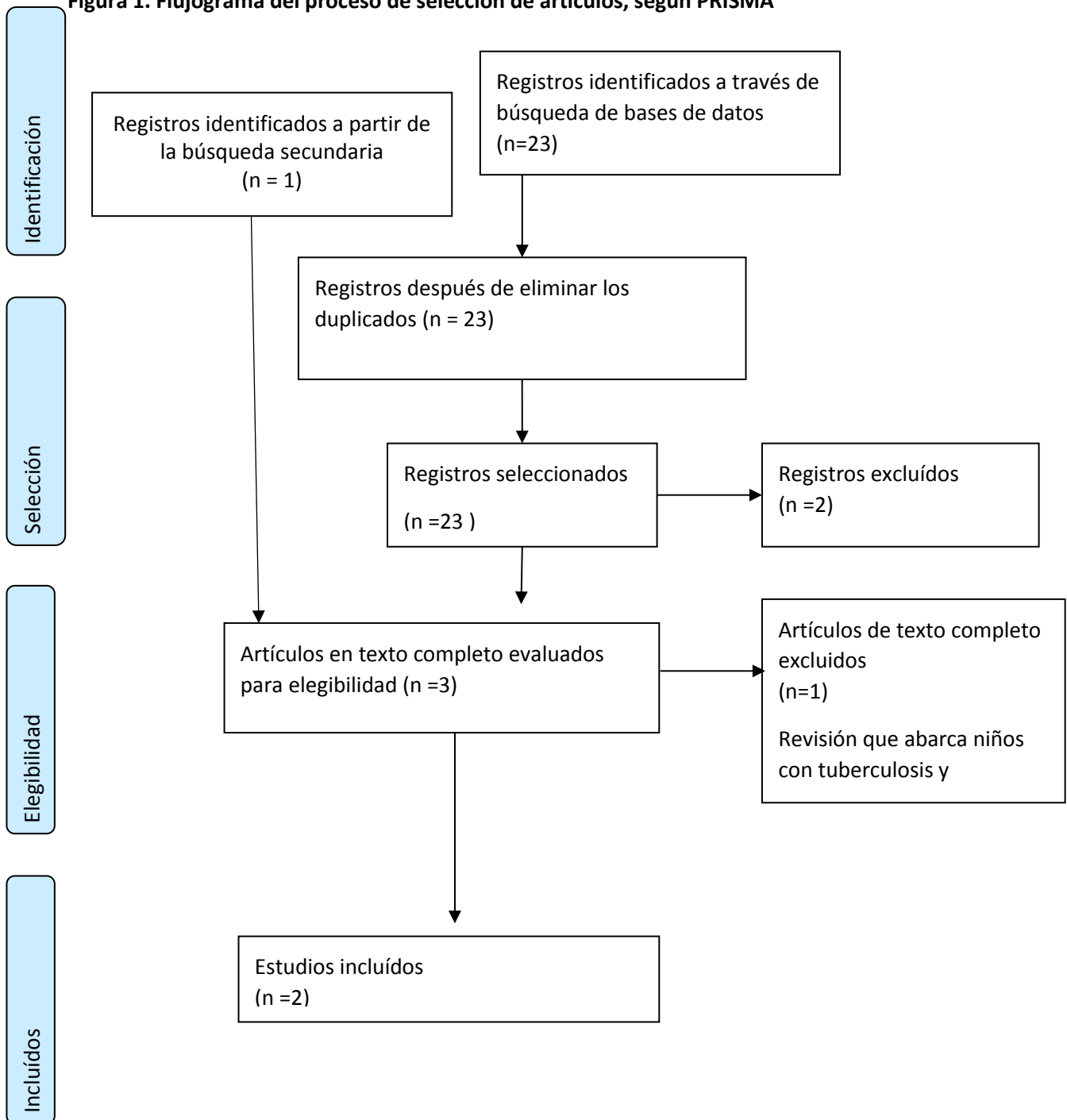
Pregunta 7 ¿Debería recomendarse el tratamiento preventivo para los contactos de pacientes con tuberculosis MDR o resistente a la rifampicina?

Figura 1. Flujograma del proceso de selección de artículos, según PRISMA



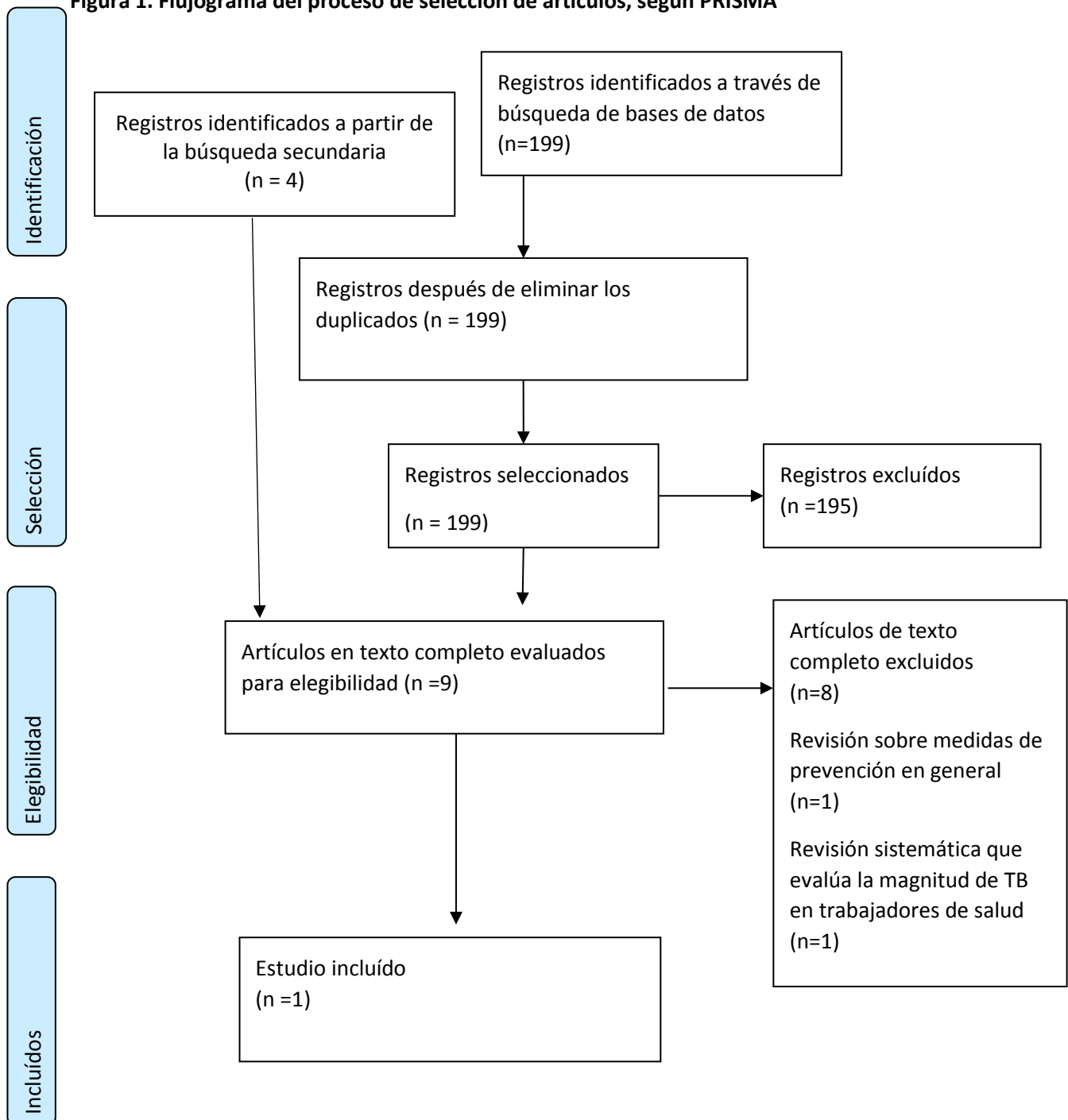
Pregunta 8 ¿Podría utilizarse rifampicina por 4 meses o ningún tratamiento farmacológico en contactos menores de 18 años de pacientes con TB pulmonar resistente a isoniazida?

Figura 1. Flujograma del proceso de selección de artículos, según PRISMA



Pregunta 9 ¿Debería recomendarse el tratamiento preventivo farmacológico vs. terapias no farmacológicas para los contactos menores de 18 años de pacientes con tuberculosis activa en instituciones?

Figura 1. Flujograma del proceso de selección de artículos, según PRISMA



Anexo 9

Tablas de recomendaciones. GRADE

PREGUNTA 1

Debería usarse muestra de esputo inducido vs otro método para recolectar muestras respiratorias de niños que no pueden expectorar espontáneamente?	
POPULATION:	recolectar muestras respiratorias de niños que no pueden expectorar espontáneamente
INTERVENTION:	muestra de esputo inducido
COMPARISON:	otro método
REFERENCE:	Gonzales. Esputo inducido en niños. Revisión sistemática y metanálisis 2011
SETTING:	¿Cuál es el método más efectivo para recolectar muestras respiratorias de niños que no pueden expectorar espontáneamente?

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>El diagnóstico temprano de la TB es una de las más efectivas estrategias de control. Sin embargo la obtención de la micobacteria de la TB es difícil de obtener en niños, sobre todo en los más pequeños. [Early diagnosis to reduce the period of infectivity is considered to be one of the most effective tuberculosis (TB) control strategies. However, the isolation of Mycobacterium tuberculosis is difficult in children (1,2)]</p> <p>(1) World Health Organization (WHO) (2009) Global tuberculosis control —epidemiology, strategy, financing. WHO report 2009. WHO/HTM/ TB/2009.411. WHO, Geneva, Switzerland. Available online at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/en/index.html</p> <p>2. Marais BJ, Hesselink AC, Gie RP, Schaaf HS, Enarson DA, Beyers N (2006) The bacteriologic yield in children with intrathoracic tuberculosis. Clin Infect Dis 42(8):e69–e71</p>	
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ● Varies ○ Don't know 	<p>Gonzales et al 2012. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis</p> <p>Del esputo inducido vs otras pruebas</p> <p>La RS citada sostiene que el SI (esputo inducido) detecta proximadamente 3/4 de los cultivos positivos bajo condiciones controladas entre niños y adultos. A su vez, también sostiene que el diagnóstico oportuno en ciertas poblaciones puede diferir. Si bien el lavado gástrico y el uso de fibra óptica también pueden presentarse como procedimientos diagnósticos apropiados, estos métodos son relativamente invasivos, requieren mayores recursos y no siempre accesibles a las poblaciones pediátricas con TB.</p> <p>"[Gastric lavage and fiberoptic bronchoscopy (FOB) with lavage have been regarded as the optimal diagnostic procedures in persons with paucibacillary TB [4–7]. However, these methods are relatively invasive and not always accessible in TB-endemic settings [8].</p> <p>Sputum induction (SI) will detect approximately three-quarters of Mycobacterium tuberculosis culture-positive cases under study conditions, among children and adults. However, the significant heterogeneity demonstrated in this metaanalysis indicates that the diagnostic yield in certain study populations may differ significantly from this estimate.</p> <p>The use of fiberoptic bronchoscopy (FOB) as the comparator method was associated with a lower diagnostic yield in the univariate analysis, but the interpretation of this effect was confounded by the use of lower nebulized saline concentration in the same studies. FOB use and saline concentration were not independently associated with diagnostic yield and, therefore, the use of a particular nebulized saline concentration cannot be recommended on the basis of the diagnostic yield. "</p> <p>Jimenez et al 2013. Induced sputum versus gastric lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children</p> <p>This is an observational study from 22 cases . "IS and GL were performed on three consecutive days, according to a standardized protocol. In all samples, BK staining, culture and PCR were carried out, including Genotype MTBDR plus for resistance to INH-RIF</p> <p>(Isoniazid-Rifampin) since 2008. IS appears to be safe and well tolerated by children for diagnosis of PTB and is more convenient than GL.</p> <p>Increasing the diagnostic yield of PTB (pulmonar) in children with PTB may be a complementary technique.</p> <p>Kunkel et al 2016. Smear positivity in pediatric and adult tuberculosis: systematic review and meta-analysis.</p> <p>Esta RS no menciona que tipo de esputo es el que analizó.</p> <p>"We estimated that just 6.8 % of paediatric TB cases are sputum smear positive, compared with 52.0 % of adults. Furthermore, we show that this percentage varies greatly depending on the age of the children, with the percentage smear positive just 0.5 % among children aged 0– 4 compared with 14.0 % among children aged 5–14."</p>	
---	--	--

	"The low percentages of smear positivity in this analysis emphasise the degree to which national TB programs dependent on sputum smear microscopy will need to rely on clinical diagnoses of TB in children "	
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Gonzales et al 2012. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis</p> <p>Del esputo inducido vs otras pruebas</p> <p>La RS citada sostiene que el SI (esputo inducido) detecta proximadamente 3/4 de los cultivos positivos bajo condiciones controladas entre niños y adultos. A su vez, también sostiene que el diagnóstico oportuno en ciertas poblaciones puede diferir. Si bien el lavado gástrico y el uso de fibra óptica también pueden presentarse como procedimientos diagnósticos apropiados, estos métodos son relativamente invasivos, requieren mayores recursos y no siempre accesibles a las poblaciones pediátricas con TB.</p> <p>"[Gastric lavage and fiberoptic bronchoscopy (FOB) with lavage have been regarded as the optimal diagnostic procedures in persons with paucibacillary TB [4–7]. However, these methods are relatively invasive and not always accessible in TB-endemic settings [8].</p> <p>Sputum induction (SI) will detect approximately three-quarters of Mycobacterium tuberculosis culture-positive cases under study conditions, among children and adults. However, the significant heterogeneity demonstrated in this metaanalysis indicates that the diagnostic yield in certain study populations may differ significantly from this estimate.</p> <p>The use of fiberoptic bronchoscopy (FOB) as the comparator method was associated with a lower diagnostic yield in the univariate analysis, but the interpretation of this effect was confounded by the use of lower nebulized saline concentration in the same studies. FOB use and saline concentration were not independently associated with diagnostic yield and, therefore, the use of a particular nebulized saline concentration cannot be recommended on the basis of the diagnostic yield. "</p> <p>Jimenez et al 2013. Induced sputum versus gastric lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children</p> <p>This is an observational study from 22 cases . "IS and GL were performed on three consecutive days, according to a standardized protocol. In all samples, BK staining, culture and PCR were carried out, including Genotype MTBDR plus for resistance to INH-RIF</p> <p>(Isoniazid-Rifampin) since 2008. IS appears to be safe and well tolerated by children for diagnosis of PTB and is more convenient than GL.</p>	

	<p>Increasing the diagnostic yield of PTB (pulmonar) in children with PTB may be a complementary technique.</p> <p>Kunkel et al 2016. Smear positivity in pediatric and adult tuberculosis: systematic review and meta-analysis.</p> <p>Esta RS no menciona que tipo de esputo es el que analizó.</p> <p>"We estimated that just 6.8 % of paediatric TB cases are sputum smear positive, compared with 52.0 % of adults. Furthermore, we show that this percentage varies greatly depending on the age of the children, with the percentage smear positive just 0.5 % among children aged 0– 4 compared with 14.0 % among children aged 5–14."</p> <p>"The low percentages of smear positivity in this analysis emphasise the degree to which national TB programs dependent on sputum smear microscopy will need to rely on clinical diagnoses of TB in children "</p>	
--	--	--

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Tablas GRADE. Siguiendo la piramide de evidencias, se ha encontrado un metanálisis que responde a la pregunta en un sub grupo de población infantil. La cual presenta un nivel de calidad moderado. /</p>	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>No todos los EESS I 1,2-3 (postas médicas) cuenta con el equipo correspondiente para la nebulización.</p> <p>Los tutores de los pacientes participantes expresan miedo e incertidumbre ante el uso de cualquier técnica, puesto que podría causar en el niño vómitos, llanto. Sin embargo, mencionan que preferirían la "nebulización".</p>	<p>La aceptabilidad dependerá de la experticia de quien la hace.</p> <p>La nebulacion e suna herramienta par aluego realizar la tencina de obtener el esputo inducido</p>

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ● Varies ○ Don't know 	<p>Efecto (Dx TB). Sputum induction as intervencion: (Observe children studies)</p> <p><i>See Appendix 1</i></p>	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>La NT 2013 indica la obtencion del esputo y que se puede obtener hasta en dos ocasiones en el mismo día tanto para baciloscopia como para cultivo</p> <p>-SI es un procedimiento no invasivo que permite obtener una muestra en pacientes que tienen dificultad par ala expectoracion, como los niños. Ha sido reportado efectivo en comparacion con otras alternativas en diversos estudios.</p> <p>Sputum induction (SI) is a non-invasive procedure that allows sputum to be obtained from patients who are unable to expectorate or who produce insufficient sputum.</p> <p>SI has been reported to be as effective as, or superior to, gastric lavage or FOB for the diagnosis of TB [9, 10].</p> <p>Kawada et al. found SI to be better than gastric aspiration in TB suspects [11].</p> <p>Anderson et al. reported that the diagnostic yield of SI is as good as FOB for the diagnosis of smear-negative pulmonary TB (PTB) [12]. Hatherill et al. found the diagnostic yield of SI in children to be equivalent to that of gastric lavage [13].</p> <p>9. Brown M, Varia H, Bassett P, Davidson RN, Wall R, Pasvol G (2007) Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. Clin Infect Dis 44(11):1415–1420</p> <p>10. Jones FL Jr (1966) The relative efficacy of spontaneous sputa, aerosol-induced sputa, and gastric aspirates in the bacteriologic diagnosis of pulmonary tuberculosis. Dis Chest 50(4):403–408</p> <p>11. Kawada H, Suzuki N, Takeda Y, Toyoda E, Takahara M, Kobayashi N, Suzuki T, Kudo K, Kabe J (1996) The usefulness of induced sputum in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Kekkaku 71(11):603–606</p>	<p>Dirección Regional del Callao, en el primer nivel: no todos los establecimientos cuentan con nebulizador, solo hay en el tópic. Debería implementarse las áreas apropiadas para que sea factible. También implica capacitar al personal, específicamente para que nebulicen los casos probables de TB.</p> <p>DISA Callao: en relación al lavado gástrico vs esputo inducido, no todos los EE.SS cuentan con nebulizadores, los que tienen, los ubican en el tópic, zonas que cuentan con alto tránsito por lo que no se mantendría las medidas necesarias para evitar el contagio, es necesario entrenar al personal de salud.</p> <p>La idea es reducir tiempos, algunos centros deberían contar con la adecuación necesaria para que se realice el diagnóstico lo más rápido posible.</p> <p>La cantidad de pacientes pediátricos con TB no es mucha. Centro de salud satélite para que se pueda realizar el procedimiento.</p> <p>Es importante priorizar a quien se debe tomar la muestra, es decir no necesariamente a otdo niño con sospecha porque estuvo expuesto, esta situacion no podría darse abasto en los EESS. POr ejemplo a un niño que luce sano sin ppd positivo y con radiografía normal no requiere esputo</p>

	<p>12. Anderson C, Inhaber N, Menzies D (1995) Comparison of sputum induction with fiber-optic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 152(5 Pt 1):1570–1574</p> <p>13. Hatherill M, Hawkrigde T, Zar HJ, Whitelaw A, Tameris M, Workman L, Geiter L, Hanekom WA, Hussey G (2009) Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? Arch Dis Child 94(3):195–201</p>	<p>inducido. Debería ser en aquellos niños con sospecha de tb pulmonar.</p> <p>En ese sentido habrá que justificar la razón por la cual se realizara el esputo sea por razones clínicas, de contacto, etc.</p> <p>Considerar que de todas formas la placa es determinante, no es usual ir a descartar sin radiografía de tórax.</p>
--	---	---

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>It follows that the risk–benefit and cost–benefit ratios for SI in a national TB control program are difficult to estimate. These results can not be extrapolated at peruvian level.</p> <p>Esta intervención implica disponer del equipo necesario para la nebulización en los eess I-4</p> <p><u>Muestreo en un solo día</u></p> <p>Estudio cualitativo en cuidadores brasileros</p> <p>Cuidadores mencionaron que la necesidad de acudir varias veces a la semana al centro de salud interrumpe con su trabajo, lo cual afecta su situación económica. La situación se agrava cuando el niño depende de un solo familiar.</p> <p>1. Silva Thatiana de Medeiros Vale da, Santos Maria Áurea dos, Almeida Fabiane de Amorim. Understanding the experiences of caregivers of children with tuberculosis in directly observed therapy. Rev. esc. enferm. USP . 2014; 48(spe2): 39-45</p>	<p>Tb pleural o tb ganglionar no son tan severas, entonces deberían considerarse para el tto corto MDR. Finalmente, como OMS no lo incluye y como no existe la evidencia suficiente, solo se considerará tuberculosis pulmonar.</p> <p>Se considerará aquellos niños con tuberculosis sin comorbilidades.</p>

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies

JUICIO							
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

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

CONCLUSIONES

Recommendation

El panel de expertos recomienda obtener la muestra a través de esputo inducido en menores de 18 años con sospecha de tb pulmonar que no pueden expectorar espontáneamente. Esta es una recomendación fuerte basada en evidencia de moderada calidad.

Consideraciones: Se deberá adecuar y definir un establecimiento de salud que podrá operar como "centinela" a fin de que los niños puedan referirse a este EESS para la prueba

Subgroup considerations

Pregunta adaptada del NICE (What is the most effective method of collecting respiratory samples from children unable to expectorate spontaneously?)

29. Send multiple respiratory samples (3 deep cough sputum samples, preferably including 1 early morning sample) for TB microscopy and culture. [2016]

-This should be before starting treatment if possible, or, failing that, within 7 days of starting treatment in people with life-threatening disease. [2006, amended 2016]

- Obtain spontaneously-produced, deep cough sputum samples if possible, otherwise use:

- 3 inductions of sputum in children and young people (see recommendation 102) [new 2016]

In that sense:

Se recomienda utilizar esputo inducido para recolectar muestras respiratorias en niños que no pueden expectorar espontáneamente. Esta es una recomendación fuerte basada en evidencia de moderada calidad.

Consideraciones:

Para obtener la muestra de esputo inducido la evidencia sostiene que no es necesario hospitalizar al niño ni obtener muestras en días seguidos. Sosteniendo que en un solo día se pueden obtener la muestra requerida empleando entre una o diversas técnicas, resaltando además la factibilidad del esputo inducido.

Implementation considerations

Técnica para realizar el esputo inducido: Induction was obtained using inhaled salbutamol via a metered dose inhaler attached to oxygen at a flow rate of 5 liters per minute on 5 ml of 5% sterile saline for 15 minutes (8,9). This was followed by physiotherapy (chest percussion, vibration and active cycle breathing) and sputum collection by expectoration or from the naso/oropharynx using a mucus extractor in those unable to expectorate. (source: systematic review)

Research priorities

Un estudio costo-beneficio del esputo inducido.

Appendix

Table 1 Detailed description of the studies included in the meta-analysis

Citation	Country	Study population	Category of TB suspect	Sample size	Study HIV prevalence (%)	Saline	Comparator procedures	Total SI samples	Total comparator samples	TB diagnosis (by SI)	TB diagnosis (by comparator)	Total TB diagnosis
Hensler et al. (1961) [27]	US	Adults	S _{NEG} /S _{UNPROD}	78	0	10	GL	3	3	19	14	70
Reek and Nanda (1962) [30]	US	Adults	S _{NEG} /S _{UNPROD}	67	0	10	SS	NS [†]	NS [†]	8	3	10
Yue and Cohen (1967) [23]	US	Adults	S _{NEG} /S _{UNPROD}	189	0	10	GL	NS [†]	NS [†]	138	84	153
Anderson et al. (1995) [12]	Canada	Adults	S _{NEG} /S _{UNPROD}	92	0	3	FOB	1	1	20	19	26
Zar et al. (2000) [24]	SA	Children	All	142	70	5	GL	1	2	15	9	16
Conde et al. (2000) [14]	Brazil	Adults	All	251	17	3	FOB	1	1	94	103	143
McWilliams et al. (2002) [27]	NZ	Adults	All	129	0	3	FOB	3	1	26	1	27
Zar et al. (2005) [25]	SA	Children	All	250	38	5	GL	3	3	51	38	62
Vargas et al. (2005) [32]	Peru	Adults	S _{NEG} /S _{UNPROD}	212	100	20	ST	1	1	9	15	15
Iriso et al. (2005) [33]	Uganda	Children	All	126	49	3	PLNB	1	1	30	6	36
Brown et al. (2007) [9]	UK	Adults	S _{NEG} /S _{UNPROD}	140	4	3	GL/FOB	3	3/1	42	37	54
Schoch et al. (2007) [31]	Switzerland	Adults	All	101	0	3	FOB/SS	2	1/2	27	28	33
Owens et al. (2007) [34]	UK	Children	S _{NEG} /S _{UNPROD}	94	47	3	NPA	NS [†]	NS [†]	19	21	24
Ganguly et al. (2008) [28]	India	Adults	S _{NEG} /S _{UNPROD}	52	0	3	FOB	NS [†]	NS [†]	7	5	20
Morse et al. (2008) [26]	Botswana	Adults	All	140	81	20	GL	NS [†]	NS [†]	48	13	57
Hatherill et al. (2009) [13]	SA	Children	All	1,654	2	5	GL	2	2	108	127	194
Bell et al. (2009) [29]	Malawi	Adults	S _{NEG} /S _{PRODUCT}	111	68	3	FOB/GL/SS	NS [†]	NS [†]	13	26	18

"Category of TB suspect" differentiates studies that only included TB suspects that were smear-negative and sputum-productive (S_{NEG}/S_{PRODUCT}) or smear-negative and sputum-unproductive (S_{NEG}/S_{UNPROD}) at prescreening from studies that included all smear-negative TB suspects. NS[†] refers to included studies in which the total number of samples per procedure was not clearly specified

Country abbreviations: SA, South Africa; NZ, New Zealand; UK, United Kingdom; US, United States

Procedure abbreviations: FOB, fiberoptic bronchoscopy with bronchoalveolar lavage; GL, gastric lavage; NPA, nasopharyngeal aspiration; PLNB, pleural/lymph node biopsy; SS, spontaneous sputum; ST, string test

PREGUNTA 2

Debería usarse otras pruebas además del cultivo vs para diagnosticar TB respiratoria activa en menores de 18 años con sospecha de TB respiratoria?

POPULATION:	diagnosticar TB respiratoria activa en menores de 18 años con sospecha de TB respiratoria
INTERVENTION:	otras pruebas además del cultivo
MAIN OUTCOMES:	Dx de TB confirmado por CULTIVO y EXPERT; Xpert against culture / Pooled and predicted median sensitivity (pooled 95% credible interval; predicted 95% credible interval) / Pooled and predicted median specificity (pooled 95% credible interval; predicted 95% credible interval); Smear microscopy against culture / / Pooled and predicted median sensitivity (pooled 95% credible interval; predicted 95% credible interval) / Pooled and predicted median specificity (pooled 95% credible interval; predicted 95% credible interval);
SETTING:	Que otras pruebas además del cultivo son útiles para diagnosticar tb respiratoria activa en menores de 18 años?

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>The 530 000–999 792 cases of tuberculosis every year in children account for at least 6% of the global burden of the disease.^{1–3} These numbers underestimate the burden of childhood tuberculosis, which is higher due to difficulty in diagnosis of childhood tuberculosis, emphasising the need for improved diagnostics. Smear microscopy remains the most used and widely available tuberculosis diagnostic method in low-income and middle-income countries, particularly in peripheral settings that do not have access to higher-level laboratories. Microscopy is of little value in children, who typically have paucibacillary tuberculosis and have difficulty producing sputum. In children, culture methods (time: limitation) have a greater, yet highly variable, sensitivity. For these reasons, microbiological confirmation of childhood tuberculosis is rare and clinical diagnosis relies on a combination of signs, symptoms, radiological findings, and identification of a tuberculosis contact (4)</p> <p>WHO. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization; 2014.</p> <p>2. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. <i>Lancet Glob Health</i>. 2014; 2:e453–59. [PubMed: 25103518]</p> <p>3. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. <i>Lancet</i>. 2014; 383:1572–79. [PubMed: 24671080]</p>	

	4. Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. <i>Pediatrics</i> . 2006; 118:e1350–59. [PubMed: 17079536]	
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Lancet 2015. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis</p> <p>-Culture tests were positive for tuberculosis in 12% (420 of 3640)</p> <p>-Xpert was positive in 11% (406 of 3640) with:</p> <p>- Compared with culture:</p> <p>Xpert sensitivity: 62% (95% credible interval 51–73)</p> <p>Xpert specificity: 98% (97–99)</p> <p>-Use of expectorated or induced sputum samples</p> <p>sensitivity 66% (51–81)</p> <p>specificity: 98% (96–99)</p> <p>- Xpert's pooled sensitivity and specificity to detect rifampicin resistance was 86% (95% credible interval 53–98) and 98% (94–100), respectively.</p> <p><i>Conclusion:</i> Compared with microscopy, Xpert offers better sensitivity for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children and its scale-up will improve access to tuberculosis diagnostics for children. Although Xpert helps to provide rapid confirmation of disease, its sensitivity remains suboptimum compared with culture tests. A negative Xpert result does not rule out tuberculosis. Good clinical acumen is still needed to decide when to start antituberculosis therapy and continued research for better diagnostics is crucial.</p>	
Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Lancet 2015. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis</p> <p>-Culture tests were positive for tuberculosis in 12% (420 of 3640)</p> <p>-Xpert was positive in 11% (406 of 3640) with:</p> <p>- Compared with culture:</p> <p>Xpert sensitivity: 62% (95% credible interval 51–73)</p> <p>Xpert specificity: 98% (97–99)</p>	

	<p>-Use of expectorated or induced sputum samples</p> <p>sensitivity 66% (51–81)</p> <p>specificity: 98% (96–99)</p> <p>- Xpert’s pooled sensitivity and specificity to detect rifampicin resistance was 86% (95% credible interval 53–98) and 98% (94–100), respectively.</p> <p><i>Conclusion:</i> Compared with microscopy, Xpert offers better sensitivity for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children and its scale-up will improve access to tuberculosis diagnostics for children. Although Xpert helps to provide rapid confirmation of disease, its sensitivity remains suboptimum compared with culture tests. A negative Xpert result does not rule out tuberculosis. Good clinical acumen is still needed to decide when to start antituberculosis therapy and continued research for better diagnostics is crucial.</p>	
--	--	--

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 	Moderada	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>Tiempo para diagnosticar: Una madre desconoce del tiempo que tardaría confirmar el diagnóstico de tuberculosis pero confía en el tiempo que el profesional considere. Mientras que otra considera que el tiempo (hasta dos meses) es muy largo.</p>	

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>"Compared with microscopy, Xpert offers better sensitivity for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children and its scale-up will improve access to tuberculosis diagnostics for children. Although Xpert helps to provide rapid confirmation of disease, its sensitivity remains suboptimum compared with culture tests. A negative Xpert result does not rule out tuberculosis"</p> <p>Favor: Xpert</p>	Alta especificidad.
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>Other important outcomes are needed to show the true effect of Xpert on health systems and patients in routine settings. One study reported time to treatment initiation (median 8-5 days for culture-positive children, 17 days for culture-negative children), postulating that 25% of Xpert-positive children could have received antituberculosis treatment at least 31 days earlier, whereas 50% could have received treatment 6 or more days earlier compared with use if culture was used.¹⁶</p> <p>Rachow A, Clowes P, Saathoff E, et al. Increased and expedited case detection by Xpert MTB/RIF assay in childhood tuberculosis: a prospective cohort study. Clin Infect Dis. 2012; 54:1388–96. [PubMed: 22474220]</p> <p><u>Pregunta adaptada de NICE</u> (Apart from culture, what other tests are effective in establishing an accurate diagnosis of active respiratory TB in children and young people with suspected respiratory TB)</p> <p>Recommendation 32:</p> <p>In children aged 15 years or younger with suspected pulmonary TB, offer rapid diagnostic nucleic acid amplification tests for the M. tuberculosis complex (M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum). Usually only 1 nucleic acid amplification test is needed per specimen type (for example, spontaneous sputum, induced sputum or gastric lavage).</p> <p>Recommendation 33.</p>	<p>El xpert pasaria a primera linea para el diagnostico sin excluir al cultivo. en los EESS que cuenten con los insumos y equipo.</p> <p>Considerando que el Perú es un país con alta incidencia en Tb que requiere cada vez un dx mas rápido para evitar entre otros aspectos q los casos se tornen MDR</p>

	In young people aged 16–18 years use the same criteria as in adults to decide whether to request rapid diagnostic nucleic acid amplification tests .	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Costs for health systems, as well as for patients, have to be taken into account during consideration of the use of a new diagnostic, but no data were provided in the studies included. Additional data are needed to improve use of Xpert (panel)</p> <p>En relación al interferon gamma esta es una herramienta que aún no esta disponible en nuestro pais en el sector público, y que posiblemente aún no es necesariamente prioritario.</p>	<p>Se podran implementar EESS centinela para aquellos EESS que no cuenten con el equipo e insumos</p> <p>El objetivo de emplear el Xpert es agilizar y diagnosticar más rápido al paciente pediátrico. El Cultivo estándar toma dos meses. La norma dice que debería ir a cultivo rápida (Moods). Sin embargo, esto no especifica resistencia, solo si hay TB o no. Xpert permite diagnosticar sin determinar el el estado de resistencia.</p> <p>Por ahora en la dirección callao tiene Xpert por un cooperando, pero utilizan Moods, este demoraría uno días.</p> <p>Se está coordinando por empresas cooperantes el ingreso de Xpert. En los menores de 2 años, si sale positivo, ganaría tiempo para iniciar el tto.</p> <p>Una alternativa podria ser localizar centros en los que se pensaría utilizar el Xpert (se esperan 36 unidades).</p> <p>Xpert no diagnostica resistencia a isoniazida.</p> <p>Xpert está reemplazando de BK positivo (primera línea).</p> <p>El beneficio sería el diagnóstico oportuno ya que no tendrían que esperar la referencia a un hospital de mayor complejidad, lo que incrementaría la oportunidad de atención. La cantidad de pacientes no es muy grande.</p> <p>No todos los hospitales o EE.SS podría implementar la prueba Gene Xpert lo que busca una oportunidad diagnostica. Esta prueba no determina el inicio del tto.</p> <p>En la práctica se cuenta con la tecnología (MODDS), sin embargo los técnicos de laboratorio no lo usan, por lo tanto no se estaría ejecutando la NTS del 2013 que indica su realización.</p>

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	---	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

EL panel de expertos recomienda de forma condicional a su disponibilidad el uso de Xpert para el diagnóstico de TB respiratoria en menores de 18 años. Esta es una recomendación condicional a favor de la intervención (Xpert) con evidencia de moderada calidad.

Subgroup considerations

PREGUNTA 3

Debería usarse tratamiento standard solo vs tratamiento estandard mas corticosteriodes para disminuir la morbilidad y la mortalidad en menores de 18 con TB activa (miliar, meningea o pericardica)?	
POPULATION:	disminuir la morbilidad y la mortalidad en menores de 18 con TB activa (miliar, meningea o pericardica)
INTERVENTION:	tratamiento standard solo
COMPARISON:	tratamiento estandard mas corticosteriodes
MAIN OUTCOMES:	Prevention of mortality with steroid use for tuberculosis, stratified by organ system affected (pulmonary, meningitis, pleurisy, pericarditis, peritonitis (población mixta); Using rifampicin-containing antituberculosis regimens (pulmonary, meningitis, pleurisy, pericarditis); Pediatrica. Keidan and Todd (1961, 6 m to 15 y), Nemir et al (1963, children up to 4 m), Toppet et al (1990, 4m to 15y), Escobar (1975 1 m to 14 y), Schoeman et al (1997, 4-13y); Nemir et al (1963 children up 4m). Prevention of mortality with steroid use for tb, estratified by organ system affected (pulmonary); Escobar et al (meningitis). Prevention of mortality with steroid use for tb, estratified by organ system affected; Schoeman et al (meningitis). Prevention of mortality with steroid use for tb, estratified by organ system affected ;
SETTING:	En personas con TB activa (, miliar, meningea, pericardica) que reciben el régimen estándar recomendado (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol), ¿los corticosteroides como complemento del régimen de tratamiento antituberculoso disminuyen la morbilidad y la mortalidad en comparación con el régimen estándar recomendado solo?

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>About 8.7 million incident cases of tuberculosis occur annually, and the disease causes nearly 1.4 million deaths each year (1,2) In clinical care, one enduring question is whether to use corticosteroids routinely in addition to antituberculous drugs. The inflammatory response to infection damages tissues and treatment with steroids might counter this effect. But, steroids can make people vulnerable to other infections. could worsen the outcome of infection with mycobacterium tuberculosis, and pharmacokinetic interactions between tb drugs and steroids have been documented. (8-12)</p> <p>WHO. Global tuberculosis report 2012. Geneva: World Health Organization, 2012.</p> <p>2 Raviglione M, Marais B, Floyd K, et al. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments. Lancet 2012; 379: 1902–13.</p> <p>8. Bergrem H, Refvem OK. Altered prednisolone pharmacokinetics in patients treated with rifampicin. Acta Med Scand 1983; 213: 339–43.</p> <p>9 Edwards OM, Galley JM, Courtenay-Evans RJ, Hunter J, Tait AD. Changes in cortisol metabolism following rifampicin therapy.</p>	

	<p>Lancet 1974; 304: 549–51.</p> <p>10 Kaojarern S, Supmonchai K, Phuapradit P, Mokkhavea C, Krittiyanunt S. Effect of steroids on cerebrospinal fluid penetration of antituberculous drugs in tuberculous meningitis. Clin Pharmacol Ther 1991; 49: 6–12.</p> <p>11 Sarma GR, Kailasam S, Nair NG, Narayana AS, Tripathy SP. Effect of prednisolone and rifampin on isoniazid metabolism in slow and rapid inactivators of isoniazid. Antimicrob Agents Chemother 1980; 18: 661–66.</p> <p>12 Wagay AR, Singhal KC, Bhargava R. Alteration in the levels of pyrazinamide in pleural fluid following simultaneous administration of prednisolone in patients of tubercular pleural effusion. Indian J Physiol Pharmacol 1990; 33: 259–62.</p>	
--	---	--

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>Lancet. 2013. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis</p> <p>Steroids could be effective in reducing mortality for all forms of tuberculosis, including pulmonary tuberculosis. However, further evidence is needed since few recent trials have assessed the effectiveness of corticosteroids in patients with pulmonary tuberculosis.</p> <p>Mortality was lower in patients who were given steroids for every included tuberculosis organ system</p> <p>Just 5/41 old studies included exclusively children: 3 tb pulmonar, 2 tb meningitis</p> <p>See GRADE tables</p> <p>Obs: El uso de corticosteroide podría ser beneficioso a corto plazo sólo en aquellos paciente con elevado compromiso pulmonar (infrecuente), pero aun no hay evidencia contundente hacia ella. la mejora es transitoria pero no de manera continua. No a largo plazo.</p>	

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know 	<p>Lancet. 2013. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis</p> <p>Steroids could be effective in reducing mortality for all forms of tuberculosis, including pulmonary tuberculosis. However, further evidence is needed since few recent trials have assessed the effectiveness of corticosteroids in patients with pulmonary tuberculosis.</p> <p>Mortality was lower in patients who were given steroids for every included tuberculosis organ system</p> <p>Just 5/41 old studies included exclusively children: 3 tb pulmonar, 2 tb meningitis</p>	

	<p>See GRADE tables</p> <p>Obs: El uso de corticosteriode podria ser beneficioso a corto plazo sólo en aquellos paciente con elevado compromiso pulmonar (infrecuente), pero aun no hay evidencia contundente hacia ella. la mejora es transitoria pero no de manera continua. No a largo plazo.</p>	
--	--	--

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	See GRADE tables.	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ● Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>Esta indicacion esta basada al criterio clínico del medico tratante. Por lo general se aplica en casos de pacientes gravemente enfermo hospitalizados con Tb meníngea, pericárdica, miliar, laríngea con obstrucción o obstrucción endobronqueal.</p> <hr/> <p>Estudio cualitativo en Brasil</p> <p>Cuidadores notaron que los síntomas como fiebre, tos y sudoración se agravaron una vez iniciado el tratamiento (no especificado), lo cual incrementa el temor de los cuidadores. Cuidadora: <i>"after she started taking it [the medication], I noticed that the symptoms seemed to increase; I don't know... then I got a little desperate... she was crying a lot, [and] i saw that the medicine was causing her pain, so she had to take the medication and then take [additional] medicine for the pain."</i></p> <p>A los cuidadores les resulta difícil cada vez que el niño debe tomar los medicamentos; sin embargo son conscientes que la vida de su hijo depende de la adherencia a la medicación. Cuidadora: <i>"...However, you have to do it, so the worst doesn't happen because the worst is what's difficult, isn't it? [The researcher asks what the worst is] Death".</i></p> <p>1. Silva Thatiana de Medeiros Vale da, Santos Maria Áurea dos, Almeida Fabiane de Amorim. Understanding the experiences of caregivers of children with tuberculosis in directly observed therapy. Rev. esc. enferm. USP . 2014; 48(spe2): 39-45</p>	

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input checked="" type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Lancet. 2013. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis</p> <p>Overall, corticosteroids resulted in a significant and clinically important reduction in mortality, whatever the organ group affected. The overall reduction in mortality from steroid use was 17% (RR 0.83, 95% CI 0.74–0.92). Although effects on mortality have previously been shown for tuberculous meningitis¹⁷ and pericarditis,¹⁶ there has been uncertainty with respect to pulmonary tuberculosis and other forms of extra pulmonary tuberculosis such as tuberculous pleurisy.¹⁵ The exact mechanisms of the benefit from steroids are not clear, but are related to the host response to the tuberculosis pathogen (including excessive inflammation), and so effects in one organ system might well be relevant to others with respect to mortality outcomes.</p> <p>Probablemente a favor de la comparación, para los casos de tuberculosos meningea</p> <p>15. Engel ME, Matchaba PT, Volmink J. Corticosteroids for tuberculous pleurisy. Cochrane Database Syst Rev 2007; 4: CD001876.</p> <p>16 Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis. Cochrane Database Syst Rev 2002; 4: CD000526.</p> <p>17 Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. Cochrane Database Syst Rev 2008; 1: CD002244.</p>	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		<p>El panel de expertos sugiere en el caso de tb meningea el uso de corticoides. En la situación de otros tipos de tb la elección del corticoide dependerá del juicio clínico del médico tratante</p>
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know	<p>Estudio observacional longitudinal entre el 2008 y 2009 en Argentina, cuya población fue niños <16 años con diagnóstico de tuberculosis, atendidos de forma ambulatoria u hospitalizados. Se observó que la tasa de abandono al tratamiento (no especificado) correspondió al 50% de los pacientes en el año 2008 (n=12) y en el 2009 fue del 44,44% (n=18).</p> <p>1. Bisero Elsa, Luque Graciela, Borda María Elena, Melillo Karina, Zapata Alejandra, Varela Silvana. Tuberculosis en una población pediátrica atendida en un hospital público. Adherencia al tratamiento: Estudio descriptivo. Rev. amer. med. respiratoria. 2013; 13(4): 184-189</p>	<p>Esta situación clínica son casos muy específicos por lo cual impide generalidades básicas. Hay efecto probado en la tb meningéa, pero en otros tipos de TB dependerá de la valoración del clínico.</p>

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	---	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

El panel de expertos sugiere en el caso de tb meningea el uso de corticoides. En la situacion de otros tipos de tb la eleccion del corticoide dependerá del juicio clínico del médico tratante. Esta es una sugerencia condicional, basada en evidencia de baja calidad

Subgroup considerations

Recommendation Nice 2016

67. At the start of an anti-TB treatment regimen, offer children and young people with active **TB of the central nervous system** dexamethasone or prednisolone. This should initially be at a high dose with gradual withdrawal over 4–8 weeks in line with the British National Formulary for Children.

69. At the start of an anti-TB treatment regimen, offer children and young people with active **pericardial TB** oral prednisolone in line with the British National Formulary for Children. Gradually withdraw prednisolone 2–3 weeks after starting treatment.

Recommendation OMS.2017.TB,MDR (adults)

1.6.1. *In patients with tuberculous meningitis, an initial adjuvant corticosteroid therapy with dexamethasone or prednisolone tapered over 6–8 weeks should be used (Strong recommendation, moderate certainty in the evidence).*

1.6.2. *In patients with tuberculous pericarditis, an initial adjuvant corticosteroid therapy may be used (Conditional recommendation, very low certainty in the evidence).*

Implementation considerations

For corticosteroids use (Critchley et al 2013):

Five trials, all in patient with tuberculous meningitis, used dexamethasone. The doses and durations used in these studies were more consistent than in the trials that used other steroids, although these also showed substantial variation (doses ranged from 2.25 mg/day to 16 mg/day and durations ranged from 4 to 8 weeks).

Intravenous corticotropin was given in five trials: three used doses of 200–300 mg per day; 23, 24, 62 one 27, 28 used 60 international units every 4 days, tapered over 13 weeks; and one 60 used a 16 h drip on days 11–14 at 0.5 units/kg up to maximum of 50 units (units were not defined).

Two trials used intravenous hydrocortisone (one 60 at 4 mg/kg every 24 h; and one 57 with a dose of 150–250 mg) and two used triamcinolone (one 32 at 0.11 mg/kg, tapered over 10 weeks; and one 61 with a 200 mg dose of intrapericardial triamcinolone hexacetone).

PREGUNTA 4

Debería usarse tratamientos de menor duración vs tratamiento convencional (farmaco y duración) para reducir la morbilidad y mortalidad en menores de 18 años con TB MDR?

POPULATION:	reducir la morbilidad y mortalidad en menores de 18 años con TB MDR
INTERVENTION:	tratamientos de menor duración
COMPARISON:	tratamiento convencional (farmaco y duración)
SETTING:	En las personas (menores de 18) con TB MDR ¿cuál es el régimen (tipo de medicamento) y duración más efectivo de medicamentos antituberculosos para reducir la mortalidad y la morbilidad? cual es el tratamiento mas efectivo (tipo de farmaco y duración para reducir la mortalidad y morbilidad en personas menores de 18 años

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>An estimated 12 million people worldwide have tuberculosis, of whom about 650 000 have multidrug-resistant (MDR) disease.¹ Childhood tuberculosis is estimated to account for 10–15% of the global tuberculosis burden,² and probably accounts for a similar proportion when considering only drug-resistant disease. The highest rates of paediatric MDR tuberculosis are reported in low-income countries,² Paediatric drug-resistant tuberculosis is a neglected concern, with few children being treated relative to the estimated disease burden.¹⁰</p> <p>Aproximadamente 12 millones de personas en el mundo tienen TB, de los cuales 650 mil es MDR (1), estimándose q el 15% de esta carga corresponde a niños y considera q un proporción similar infantil para MDR, sobre todo en países en vías de desarrollo (1,2)</p> <p>The interest in reducing the duration of treatment for MDR-TB has motivated a number of initiatives to treat patients with shorter regimens under programmatic as well as trial conditions. Experience and data on the effect of shorter MDR-TB regimens was limited until recently and before the 2016 update of the guidelines WHO advised that shorter regimens were to be used only under operational research conditions and with close monitoring for effectiveness and safety during and after the end of treatment. (WHO guideline.TB.MDR 2016)</p> <p>1. WHO. Global tuberculosis control: WHO report. www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf (accessed Feb 7, 2012).</p> <p>2 Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. <i>Int J Tuberc Lung Dis</i> 2004; 8: 636–47.</p> <p>10. Sandgren A, Cuevas LE, Dara M, et al. childhood tuberculosis: progress requires advocacy strategy now. <i>Eur Respir J</i> (in press).</p>	

Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>Harausz 2018. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data metaanalysis</p> <p>A cohort was eligible for inclusion if it included a minimum of three children (aged <15 years). 33 studies were eligible for inclusion, with IPD provided for 28 of these. All data were from published or unpublished observational cohorts.</p> <p>They analyzed data from 975 children from 18 countries; 731 (75%) had bacteriologically confirmed and 244 (25%) had clinically diagnosed MDR-TB. The median age was 7.1 years.</p> <p>They found that, in general, children do well when treated with the second-line MDR-TB medications (78% overall had successful treatment outcomes), despite the fact that there was a high burden of severe disease.</p> <p>Second-line injectable agents and high-dose isoniazid were associated with treatment success. However, a high proportion of children with non-severe disease who received no second-line injectable agents still did well; therefore, children with non-severe disease may be able to be spared from these toxic medications.</p> <p><i>"Consideration should be given to using high-dose isoniazid in treatment regimens, and if children have non-severe disease, the possibility of excluding second-line injectable agents from the treatment regimen should be considered."</i></p>	<p>bk positivo inyectable menos de 6 meses</p> <p>implica monitoreo</p>
Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ● Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>Harausz 2018. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data metaanalysis</p> <p>A cohort was eligible for inclusion if it included a minimum of three children (aged <15 years). 33 studies were eligible for inclusion, with IPD provided for 28 of these. All data were from published or unpublished observational cohorts.</p> <p>They analyzed data from 975 children from 18 countries; 731 (75%) had bacteriologically confirmed and 244 (25%) had clinically diagnosed MDR-TB. The median age was 7.1 years.</p> <p>They found that, in general, children do well when treated with the second-line MDR-TB medications (78% overall had successful treatment outcomes), despite the fact that there was a high burden of severe disease.</p> <p>Second-line injectable agents and high-dose isoniazid were associated with treatment success. However, a high proportion of children with non-severe disease who received no second-line injectable agents still did well; therefore, children with non-severe disease may be able to be spared from these toxic medications.</p> <p><i>"Consideration should be given to using high-dose isoniazid in treatment regimens, and if children have non-severe disease, the possibility of excluding second-line injectable agents from the treatment regimen should be considered."</i></p>	

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES						
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Desenlaces</th> <th style="width: 15%;">Importancia</th> <th style="width: 35%;">Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tasa de éxito vs falla/muerte por el uso de la droga</td> <td>CRÍTICO</td> <td style="text-align: center;"> ⊕○○○ MUY BAJA^a </td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Los agentes inyectables de segunda línea son amikacina, kanamicina y capreomicina.</p>	Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)	Tasa de éxito vs falla/muerte por el uso de la droga	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^a	
Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)						
Tasa de éxito vs falla/muerte por el uso de la droga	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^a						

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>Estudio cualitativo en Brasil</p> <p>Cuidadores notaron que los síntomas como fiebre, tos y sudoración se agravaron una vez iniciado el tratamiento (no especificado), lo cual incrementa el temor de los cuidadores. Cuidadora: <i>"after she started taking it [the medication], I noticed that the symptoms seemed to increase; I don't know... then I got a little desperate... she was crying a lot, [and] i saw that the medicine was causing her pain, so she had to take the medication and then take [additional] medicine for the pain."</i></p> <p>Los cuidadores les resulta difícil cada vez que el niño debe tomar los medicamentos; sin embargo son conscientes que la vida de su hijo depende de la adherencia a la medicación. Cuidadora: <i>"...However, you have to do it, so the worst doesn't happen because the worst is what's difficult, isn't it? [The researcher asks what the worst is] Death"</i>.</p> <p>1. Silva Thatiana de Medeiros Vale da, Santos Maria Áurea dos, Almeida Fabiane de Amorim. Understanding the experiences of caregivers of children with tuberculosis in directly observed therapy. Rev. esc. enferm. USP . 2014; 48(spe2): 39-45</p> <p><u>Barreras y oportunidades frente al tratamiento de TB-MDR</u></p> <p>Conocimiento del tratamiento y efectos adversos: Las cuidadoras conocen que se utilizan medicamentos e inyectables, y asocian las pastillas con las náuseas, ardor de estómago, etc.</p> <p>Una madre no conoce el tratamiento de TB-MDR (es un paciente con VIH)</p> <p>Uso de recompensas: El uso de recompensas al niño para que estos tomen los medicamentos fue mencionado por una madre de una menor de 4 años.</p> <p>Asistencia al colegio/nido: Las entrevistadas mencionan que los menores han dejado el colegio/nido.</p>	

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>About the intervention: Standard treatment</p> <p>Dena Ettehad.2012. Treatnt outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis</p> <p>The duration of treatment reported for children in this review was on average less than that reported for adults. Children with MDR TB can be successfully treated as good as, if not better than adults. Nevertheless more a third of children had adverse events.</p> <p>-The pooled estimate for treatment success was 81.67% (95% CI 72.54–90.80).</p> <p>Across all studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5.9% (95% CI 1.3–10.5) died, - 6.2% (2.3–10.2) defaulted, and -39.1% (28.7–49.4) had an adverse event. <p>About the comparison: is not available published evidence in children yet, but Who has recommended a shorter treatment based on evidence in adults, actual TB context and expert panels consensus.</p> <p>OMS.2018. Children were generally excluded from studies of shorter MDR-TB treatment regimens. However, given that the same medicines have been in use in paediatric MDR-TB regimens for many years, there is no plausible biological reason to believe that these regimens are less effective or safe in children than in adults. As a result, it is recommended that children with confirmed RR-TB or MDR-TB be given the same consideration for treatment with a shorter MDR-TB treatment regimen as adults.</p>	<p>comparador: tto convencional</p> <p>intervencion: tto acertado</p> <p>condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - enfermedad tb no severa (tb localizada, vih negativo, bk negativo, ausencia de desnutrición severa) - que no presente reacciones adversas moderadas o severas durante el tto acertado - que no haya resistencia a los fármacos a emplear (quinolona, aminoglicosidos) - incluido únicamente tb pulmonar
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Because of uncertainties about diagnosis and the best treatment regimens, and concerns about the toxic effects associated with MDR tuberculosis treatment, health-care providers are cautious about treating paediatric MDR tuberculosis.</p> <p>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2014</p> <p>Management of drug resistant TB in children</p> <p>Treatment</p> <p>The treatment of MDR-TB and XDR-TB in children is guided by the same principles and uses the same second-line drugs as the treatment in adults, although optimal durations of regimens are not</p>	

	<p>known. MDR-TB is associated with poorer treatment outcomes and higher mortality than drug-sensitive TB in children</p> <p>Recommendation:</p> <p>Children with proven or suspected pulmonary TB or tuberculous meningitis caused by multi-drug resistant bacilli can be treated with a fluoroquinolone in the context of a well-functioning MDR-TB control programme and within an appropriate MDR-TB regimen. The decision to treat should be taken by a clinician experienced in managing paediatric TB. (Strong recommendation, very low quality evidence)</p> <p>This recommendation is supported by the same RS that we are using (Ettehad, 2012)</p> <p>OMS 2016. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update</p> <p>Recommendation:</p> <p><u>Shorter MDR-TB regimen for adults and children.</u> In patients with RR-TB (isoniazid-resistant, rifampicin-resistant) or MDR-TB who were not previously treated with second-line drugs and in whom resistance to fluoroquinolones and second-line injectable agents was excluded or is considered highly unlikely, a shorter MDR-TB regimen of 9–12 months may be used instead of the longer regimens (conditional recommendation, very low certainty in the evidence).</p> <p>These recommendation is supporte by:</p> <p><u>Longer MDR-TB regimens for adults and children</u></p> <p>2a) In patients with RR-TB or MDR-TB, a regimen with at least five effective TB medicines during the intensive phase is recommended, including pyrazinamide and four core second-line TB medicines – one chosen from Group A, one from Group B, and at least two from Group C2</p> <p>(conditional recommendation, very low certainty in the evidence). If the minimum number of effective TB medicines cannot be composed as given above, an agent from Group D2 and other agents from Group D3 may be added to bring the total to five.</p> <p>2b) In patients with RR-TB or MDR-TB, it is recommended that the regimen be further strengthened with high-dose isoniazid and/or ethambutol (conditional recommendation, very low certainty in the evidence).</p> <p>It is recommended that any patient – child or adult – with RR-TB in whom isoniazid resistance is absent or unknown be treated with a recommended MDR-TB regimen. It could either be a shorter MDR-TB regimen, or a longer MDR-TB regimen to which isoniazid is added.</p> <p>Group A=levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin; Group B=amikacin, capreomycin, kanamycin, (streptomycin);</p> <p>Group C= ethionamide (or prothionamide), cycloserine (or terizidone), linezolid, clofazimine; in children with nonsevere disease Group B medicines may be excluded (see guidelines text for how disease severity was assessed).</p> <p>3 Group D2=bedaquiline, delamanid; Group D3=p-aminosalicylic acid, imipenem–cilastatin, meropenem, amoxicillin clavulanate, (thioacetazone). Bedaquiline is only recommended for adults; delamanid may also be used in patients aged 6–17 years.</p> <p><i>The evidence that support these recomendation were 7 papers: 3 are not available 2 does not included children 2 include few children in combnation with adults and the reports do not let individualize the outcomes</i></p> <p>Recommedation:</p> <p>The recommendations apply to children and adults with rifampicin-resistant TB/MDR-TB (see also under Subgroup considerations).</p> <p>In children without severe disease (severity defined in the paediatric individual patient data (pIPD) on the basis of poor nutritional status, extensive disease on chest radiography, presence of severe</p>	
--	---	--

	forms of extrapulmonary disease and HIV sero-positivity), the injectable agents may be excluded from the regimen. (supported by a systematic review unpublished completely)	
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>The best possible duration of treatment for MDR tuberculosis is not established, and recommendations are largely based on expert opinion.</p> <p>Dena Ettehad.2012. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis Another limitation is the difficulty in identifying the drug that causes a particular adverse event, because children were treated with multiple drugs with overlapping toxicities.</p> <hr/> <p>Estudio observacional longitudinal entre el 2008 y 2009 en Argentina, cuya población fue niños <16 años con diagnóstico de tuberculosis, atendidos de forma ambulatoria u hospitalizados. Se observó que la tasa de abandono al tratamiento (no especificado) correspondió al 50% de los pacientes en el año 2008 (n=12) y en el 2009 fue del 44,44% (n=18).</p> <p>1. Bisero Elsa, Luque Graciela, Borda María Elena, Melillo Karina, Zapata Alejandra, Varela Silvana. Tuberculosis en una población pediátrica atendida en un hospital público. Adherencia al tratamiento: Estudio descriptivo. Rev. amer. med. respiratoria. 2013; 13(4): 184-189</p>	

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know

JUICIO							
			the comparison				
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	---	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

El panel de expertos recomienda emplear un regimen acortado a pacietes TB MDR de 9 -12 meses de manera condicional a las siguientes consideraciones:

Condiciones:

- enfermedad tb no severa (tb localizada, vih negativo, bk negativo, ausencia de desnutrición severa)
- que no presente reacciones adversas moderadas o severas durante el tto acortado
- que no haya resistencia a Iso farmacos a emplear (quinolona, aminoglucoSIDOS)
- incluido unicamente tb pulmonar
- Debe ser DOT
- In patients with RR-TB (isoniazid-resistant, rifampicin-resistant) or MDR-TB who were not previously treated with second-line drugs and in whom resistance to fluoroquinolones and second-line injectable agents was excluded or is considered highly unlikely, a shorter MDR-TB regimen of 9–12 months may be used instead of the longer regimens (conditional recommendation, very low certainty in the evidence).

Esta es una recomendacion condicional a favro dela intervencion (tratamiento de menor duraci3n) basada en evidencia de baja calidad

Subgroup considerations

The GEG agree have in consideration the OMS 2016. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update

Recommendations:

Shorter MDR-TB regimen for adults and children. In patients with RR-TB (isoniazid-resistant, rifampicin-resistant) or MDR-TB who were not previously treated with second-line drugs and in whom resistance to fluoroquinolones and second-line injectable agents was excluded or

is considered highly unlikely, a shorter MDR-TB regimen of 9–12 months may be used instead of the longer regimens (conditional recommendation, very low certainty in the evidence).

Longer MDR-TB regimens for adults and children

2a) In patients with RR-TB or MDR-TB, a regimen with at least five effective TB medicines during the intensive phase is recommended, including pyrazinamide and four core second-line TB medicines – one chosen from Group A, one from Group B, and at least two from Group C2 (conditional recommendation, very low certainty in the evidence). If the minimum number of effective TB medicines cannot be composed as given above, an agent from Group D2 and other agents from Group D3 may be added to bring the total to five.

2b) In patients with RR-TB or MDR-TB, it is recommended that the regimen be further strengthened with high-dose isoniazid and/or ethambutol (conditional recommendation, very low certainty in the evidence).

It is recommended that any patient – child or adult – with RR-TB in whom isoniazid resistance is absent or unknown be treated with a recommended MDR-TB regimen. It could either be a shorter MDR-TB regimen, or a longer MDR-TB regimen to which isoniazid is added.

Group A=levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin; Group B=amikacin, capreomycin, kanamycin, (streptomycin);

Group C= ethionamide (or prothionamide), cycloserine (or terizidone), linezolid, clofazimine; in children with nonsevere disease Group B medicines may be excluded (see guidelines text for how disease severity was assessed).

3 Group D2=bedaquiline, delamanid; Group D3=p-aminosalicylic acid, imipenem–cilastatin, meropenem, amoxicillin clavulanate, (thioacetazone). Bedaquiline is only recommended for adults; delamanid may also be used in patients aged 6–17 years.

The evidence that support these recommendation were 7 papers: 3 are not available 2 does not included children 2 include few children in combination with adults and the reports do not let individualize the outcomes

Recommendation:

The recommendations apply to children and adults with rifampicin-resistant TB/MDR-TB (see also under Subgroup considerations).

In children without severe disease (severity defined in the paediatric individual patient data (pIPD) on the basis of poor nutritional status, extensive disease on chest radiography, presence of severe forms of extrapulmonary disease and HIV sero-positivity), the injectable agents may be excluded from the regimen. (supported by a systematic review unpublished completely)

Implementation considerations

Considerando que los efectos indeseables de estos esquemas aún no han sido reportados se debe considerar un seguimiento. Estos esquemas resaltan la necesidad de presentaciones orales más amigables

Considerado además, que la Tb pleural o tb ganglionar no son tan severas, entonces deberían considerarse para el tto corto MDR. Finalmente, como OMS no lo incluye y como no existe la evidencia suficiente, solo se considerará tuberculosis pulmonar.

Se considerará aquellos niños con tuberculosis sin comorbilidades.

Research priorities

Shortening treatment duration is an important goal for MDR tuberculosis management programmes, and fewer drugs and shorter treatment durations (12 months compared with 18 months for adults) can potentially suffice in early, non-extensive childhood disease.

Future research should further assess the potential for shorter treatment as a method to limit costs and adverse events

High-quality studies on the optimization of the regimen composition (e.g. reducing duration of pyrazinamide) and duration in children and adults, particularly the role of high-dose isoniazid, fluoroquinolones, and other second-line medicine

Realizar protocolos observacionales o de cohortes que impliquen un seguimiento a esta recomendación

PREGUNTA 5

Debería usarse o podría ofrecerse rifampicina más isoniazida por 3 meses vs monoterapia con isoniazida de 6 o 9 meses para menores de 18 años con TB latente?	
POPULATION:	menores de 18 años con TB latente
INTERVENTION:	o podría ofrecerse rifampicina más isoniazida por 3 meses
COMPARISON:	monoterapia con isoniazida de 6 o 9 meses
MAIN OUTCOMES:	NUEVO COMPROMISO RADIOLÓGICO COMPATIBLE CON TB (seguimiento: rango 7 años a 11 años ; evaluado con : Radiografía de Tórax); EVENTOS ADVERSOS (seguimiento: media 3 años ; evaluado con : Presentación de Síntomas y Enzimas Hepáticas elevadas) Spiridys; EVENTOS ADVERSOS (seguimiento: media 97-190 días ; evaluado con : Test de Toxicidad Hepática y Sintomatología) Spiridys; ADHERENCIA AL TRATAMIENTO (seguimiento: media 3 años ; evaluado con : Medición de drogas en tiras reactivas de orina y asistencia a consultas de seguimiento) Spiridys; ADHERENCIA AL TRATAMIENTO (seguimiento: media 2 meses ; evaluado con : Completamiento en mas del 80% del tratamiento sin interrupción >2 meses) S Van Zil; Side effects. Gally 20016;
SETTING:	¿Podría ofrecerse rifampicina más isoniazida por 3 meses como opción de tratamiento preventivo para niños y adolescentes menores de 18 años como alternativa a la monoterapia con isoniazida de 6 o 9 meses en países con alta incidencia de TB?

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Si bien el control de la TB activa es la prioridad en su control, la identificación de ttos para niños y y adolescentes con tb latente tambien es importante. En ello, el tto con isoniazida por 9 meses puede ofrecer una proteccion muy importante y ha sido reocmendado por diversas instituciones como a AAP. Sin embargo la adherencia al tto es su principal problema y desafio q requiere ser atentido con el fin de obtener, entro otros aspectos, esquemas mas factibles, para el paciente menor de 18 años.</p>	<p>El principal factor es el tiempo de tto, el porcentaje de cumplimiento de isoniazida que es de 6 a 9 meses , disminuyendo la adherencia, surge la idea de plantear un tto acortado sin dejar de lado la isoniacida vs el tto estándar.</p>
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies 	<p>En el RCT de Spyridis et 2007. Concluyó que el tratamiento acortado en niños (mayores de 2 años) con isoniazida y rifampicina por 3-4 meses es seguro y se mostró superior a la monoterapia con isoniazida por 9 meses. A su vez, no se detectó eventos adversos serios. Ademas, es tto de 3-4 meses con R+I</p>	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Don't know 	<p>demonstró mejor tolerancia y cumplimiento superior al ser comparado con la monoterapia de</p> <p>En el RCT de Galli et al 2006. De 484 niños (mayores de 2 años) con Tb latent (sin especificar rangos de edades) , Isoniazida (en 6 meses) se empleó en el 55% de los casos y en el 45% se empleo R+I (3 meses), los efectos adversos fueron menores en este ultimo grupo. (Italia e sun pais de baja incidencia en TB)</p> <p>En el estudio retrospectivo de Vab Zyl et al 2006. De 335 niños cuya mediana de edad fue 2.1 años, (Todos mayores de 2) la adherencia a tto quimioprofilactico de R+I por 3 meses fue significativamente mejor que la adherencia al tto co unicamente I POR 6 meses. Sin embargo la adherencia del tto quimiprofilactico sin supervision es pobre. Concluyendo en recomendar el tto quimiop. 3 meses (R+I)</p>	
--	--	--

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>En el RCT de Spyridis et 2007. Concluyó que el tratamiento acortado en niños (mayores de 2 años) con isoniazida y rifampicina por 3-4 meses es seguro y se mostró superior a la monoterapia con isoniazida por 9 meses. A su vez, no se detectó eventos adversos serios. Además, es tto de 3-4 meses con R+I demostró mejor tolerancia y cumplimiento superior al ser comparado con la monoterapia de</p> <p>En el RCT de Galli et al 2006. De 484 niños (mayores de 2 años) con Tb latent (sin especificar rangos de edades) , Isoniazida (en 6 meses) se empleó en el 55% de los casos y en el 45% se empleo R+I (3 meses), los efectos adversos fueron menores en este ultimo grupo. (Italia e sun pais de baja incidencia en TB)</p> <p>En el estudio retrospectivo de Vab Zyl et al 2006. De 335 niños cuya mediana de edad fue 2.1 años, (Todos mayores de 2) la adherencia a tto quimioprofilactico de R+I por 3 meses fue significativamente mejor que la adherencia al tto co unicamente I POR 6 meses. Sin embargo la adherencia del tto quimiprofilactico sin supervision es pobre. Concluyendo en recomendar el tto quimiop. 3 meses (R+I)</p>	

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Tablas GRADE</p>	

Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ● Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 		
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>Spydiris 2007 ECA. La adherencia al tto fue excelente grupo izonasida (9) 66% grupo izonasida mas rifampicina (4) 78% en el 1er grupo.</p> <p>Las principales razones para la adherencia moderada fueron</p> <p>Primer periodo: Grupo 9 meses (I) vs 3 meses (R+I) / Segundo periodo: Grupo 4 meses (I+R) vs 3 meses (R+I)</p> <p>-rechazo a tomar la medicina 44% vs 9% / 28% vs 17%</p> <p>-nauseas, dolor en epigastrio 27% vs 20% / 11% vs 17%</p> <p>-descontinuidad por el medico tratante 10% vs 52% / 50% vs 41%</p> <p>-comprension incompleta de las indicaciones del tto 19% vs 20% / 11% vs 25%.</p> <p>En el RCT de Galli et al 2006. Los efectos adversos fueron menores en el grupo. (Italia e sun pais de baja incidencia en TB)</p> <p>En el estudio retrospectivo de Vab Zyl et al 2006. la adherencia a tto quimioprofilactico de R+I por 3 meses fue significativamente mejor que la adherencia al tto co unicamente I por 6 meses. Sin embargo la adherencia del tto quimioprofilactico sin supervision es pobre. Concluyendo en recomendar el tto quimiop. 3 meses (R+I) : intervención</p>	<p>Atpi es auto administrada, no se vigila, la madre es la que supervisa el tto, si el tto es auto administrado sin vigilancia, la madre refiere que culmina el tto por eventos adversos como diarrea, etc. Lo que comunica mucho tiempo después de que ya culmino o detuvo el tto.</p> <p>Los esquemas acortados deben ser siempre observados</p> <p>Si se recomienda:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. preocupa tener la cantidad de personal para poder implementar la intervención 2. los niños que probablemente están expuestos van a ir a un ee.ss por 3 meses donde también asisten pacientes MDR 3. tambien preocupa que los padres de los niños que asisten al tto podrían tener la preocupación de contagiar a otros niños o personas 4. preocupa si el siendo un pcte podría exponer a otros <p>Municipios saludables o que la maestra supervise la administración del medicamento</p>
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>From: OMS guideline 2018. Daily rifampicin plus isoniazid for 3–4 months WHO Guideline 2018 [LATENT TUBERCULOSIS INFECTION: UPDATED AND CONSOLIDATED GUIDELINES FOR PROGRAMMATIC MANAGEMENT]: :</p> <p>A systematic review and its update in 2017 (Rangaka, 2014) showed that the efficacy and the safety profile of 3–4 months' daily rifampicin plus isoniazid were similar to those of 6 months' isoniazid. The previous GDG therefore concluded that daily rifampicin plus isoniazid could be used as an alternative to isoniazid in settings with low TB incidence (Indian Councils). We conducted a new review to compare the effectiveness in children of rifampicin plus isoniazid daily for 3 months with isoniazid for 6 or 9 months. We identified one RCT and two observational studies (Spyridis 2007, Galli 2016, Van 2006). The authors of the RCT reported no clinical disease in either group and used new radiographic findings suggestive of active TB as a proxy for clinical disease. Fewer participants given daily rifampicin plus isoniazid than those given 9 months of isoniazid developed radiographic changes (RR 0.49, 95% CI 0.32;0.76).</p> <p>The authors also reported a lower risk for adverse events (RR 0.33, 95% CI 0.20;0.56) and a higher adherence rate (RR 1.07, 95% CI 1.01;1.14) among children given daily rifampicin plus isoniazid. Similar findings were reported in the two observational studies .</p> <p>Indian Council:</p> <p>Tuberculosis Research Centre, Indian Council of Medical Research. Risk of tuberculosis among contacts of isoniazid-resistant and isoniazid-susceptible cases. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(6):782–8.</p> <p>Radhakrishna S, Frieden TR, Subramani R, Santha T, Narayanan PR, Indian Council of Medical R. Additional risk of developing TB for household members with a TB case at home at intake: a 15-year study. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(3):282–8.</p>	<p>Desde la perspectiva de la gestión del eess</p> <p>-personal de salud suficiente?</p> <p>-tratamiento observado?</p> <p>-ambientes diferenciados para evitar posibilidad de contagio?</p> <p>-adecuación de ambientes y horarios diferenciados?</p> <p>-los cuidadores podrán llevar a los niños de -manera continua al eess? esto incrementaría la posibilidad de contagio.</p> <p>-se podría implementar presentación más empáticas o amigables en relación a la presentación de los fármacos (ejm jarabes)</p> <p>-Se podría utilizar las presentaciones combinadas para empatizar la cantidad de insumos a ofrecer</p>

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>En la NT 2013, se indica terapia preventiva con isoniacida a personas con tb latente incluyendo mayores y menores de 15 años</p> <p>No tenemos de manera local un costeo de este esquema de tratamiento (R+I).</p>	<p>La madre también podría supervisar el tratamiento no necesariamente el clínico. Esta opción permitiría otorgar un tto más amigable que menor duración en meses pero se aumentará a dos fármacos.</p> <p>Hay que considerar que demandaría el DOT incluyendo el espacio físico donde se atenderá al px con tb latente. Actualmente por lo general se cuenta con un solo ambiente en los servicios. EN</p>

	<p>A la fecha no se ha encontrado evidencia en relacion a la resistencia que podria o no general la rifampicina al darla de manera masiva en los contactos.</p> <p>niño prom 10 kg</p> <p>esq tradicional</p> <p>isionazida 1 (0.08) tableta diaria por 180 dias: 14.90 soleS</p> <p>esq alterno:</p> <p>rifampicina 5ml diario por 3 meses (14 soles). cada 12 dias 1 frasco jarabe. Para 90 dias serequiere 8 frascos (112 soles)</p> <p>isionazida 1 (0.08) por 90 dias: 7.5 soles</p> <p>tto farmacológico total: 119.75</p> <p>fuelle: CENARES</p>	<p>todo caso podrian emplearse horarios diferenciados.</p> <p>Para ello se requerirá mayor personal, en la práctica las técnicas de enfermería realizan el grosor del trabajo. En ese sentido es importante considerar evitar una recaga al personal.</p>
--	---	---

RESUMEN DE JUICIOS

JUICIO							
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

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

CONCLUSIONES

Recommendation

El panel de expertos recomienda que podría ofrecerse rifampicina mas isoniazida or tres meses como una alternativa en menores de 18 años con tb latente. Esta es una recomendacion condicional basada en evidencia de muy baja calidad.

Consideraciones

Esta recomendacion implica una fuerte adecuacion de los servicios de salud para hacerla factible

Considerar la posibilidad de incluir otros escenarios (ejm CRED, cideo conferencias) par aotrogar el tto.

Justification

Disminuye la duración del tto y la frecuencia de la necesidad de acudir al eess, optimizando la adherencia.

Subgroup considerations

TB.Latent. 2018.OMS PG 3

-Isoniazid monotherapy for 6 months is recommended for treatment of LTBI in both adults and children in countries with high and low TB incidence. (Strong recommendation, high-quality evidence. Existing recommendation). (No es el caso de Perú)

-Rifampicin plus isoniazid daily for 3 months should be offered as an alternative to 6 months of isoniazid monotherapy as preventive treatment for children and adolescents aged < 15 years in countries with a high TB incidence. (Strong recommendation, low-quality evidence. New recommendation) (Si es el caso). The same evidende support ours recommendation

En ese sentido, luego de analizar la evidencia considerada por la GPC de la OMS 2018 sobre TB latente, el panel podría considerar recomendar rifampicina mas isoniazida por 3 meses

Implementation considerations

En la eleccion del tto preventivo de R+I POR 3-4 meses o la monoterapia con Isoniacida, se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Valoracion clínica de los potenciales efectos adversos de ambos esquemas en relaciona la tolerancia y disposición del paciente
- Preferencia y disponibilidad del paciente
- Si es costeable
- Disponibilidad del medicamento
- Valoracion clínica de los potenciales efectos adversos de ambos esquemas en relaciona la tolerancia y disposición del paciente

Research priorities

Presentación del medicamento: jarabe para los niños.

Evaluación económica del uso de rifampicina + isoniazida o solo isoniazida.

PREGUNTA 6

Debería usarse rifapentina e isoniazida 3 meses semanales vs monoterapia con isoniazida para menores de 18 años con TB latente?

POPULATION:	menores de 18 años con TB latente
INTERVENTION:	rifapentina e isoniazida 3 meses semanales
COMPARISON:	monoterapia con isoniazida
MAIN OUTCOMES:	EFICACIA DEL TRATAMIENTO (seguimiento: rango 3 meses a 33 meses ; evaluado con : Casos de TB detectados por confirmación de cultivo o diagnóstico clínico con criterios CDC y ATS); TERMINACIÓN DEL TRATAMIENTO (seguimiento: media 3 años ; evaluado con : Culminación del tratamiento); ADHERENCIA DEL TRATAMIENTO (seguimiento: media 3 años ; evaluado con : Interrupción del tratamiento a causa de eventos adversos);
SETTING:	¿Debería ofrecerse rifapentina e isoniazida 3 meses semanales como un régimen alternativo a la monoterapia con isoniazida para el tratamiento de la LTBI en países con alta incidencia de TB?

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Asubstantial portion of the global burden of active and latent tuberculosis (TB) is found in children.(1) Treatment of latent Mycobacterium tuberculosis infection (LTBI) in children is beneficial, both for the child and for public health, because it prevents development of TB and limits future M tuberculosis transmission.(2-3).</p> <p>Soonafter effective treatment was established for active TB, studies began to determine whether treatment of LTBI could prevent active TB, aswell as inwhat settings and with what duration.</p> <p>In the 1950s and 1960s, (4-5) established that isoniazid givendaily for 12months waseffective in preventingTBin adultsandchildrenwithLTBI. Shorter LTBI treatment regimens are associatedwithimproved adherenceandtreatment completion in adults and children.(6-7)</p> <p>1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.</p>	

	<p>2. Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2008;8(6):359-368.</p> <p>3. Rutherford ME, Hill PC, Triasih R, Sinfield R, van Crevel R, Graham SM. Preventive therapy in children exposed to <i>Mycobacterium tuberculosis</i>: problems and solutions. <i>Trop Med Int Health.</i> 2012; 17(10):1264-1273.</p> <p>4. Lincoln EM. The effect of antimicrobial therapy on the prognosis of primary tuberculosis in children. <i>Am Rev Tuberc.</i> 1954;69(5):682-689.</p> <p>5. Lincoln EM, Vera Cruz PG. Progress in treatment of tuberculosis: results of antimicrobial therapy in a group of 420 children with tuberculosis. <i>Pediatrics.</i> 1960;25(6):1035-1042.</p> <p>6. Horsburgh CR Jr, Goldberg S, Bethel J, et al; Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. <i>Chest.</i> 2010;137(2):401-409.</p> <p>7. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, 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. <i>Clin Infect Dis.</i> 2007;45(6):715-722.</p>	
--	--	--

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Villarino 2015</p> <p>Of 471 in the combination-therapy group, 415 (88.1%) completed treatment vs 351 of 434 (80.9%) (P = .003).</p> <p>Neither arm had any hepatotoxicity or treatment-attributed death.</p> <p>None of the 471 in the combination-therapy group developed tuberculosis vs 3 of 434 (cumulative rate, 0.74%) in the isoniazid-only group,</p>	

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Villarino 2015</p> <p>Of 471 in the combination-therapy group, 415 (88.1%) completed treatment vs 351 of 434 (80.9%) (P = .003).</p> <p>Neither arm had any hepatotoxicity or treatment-attributed death.</p> <p>None of the 471 in the combination-therapy group developed tuberculosis vs 3 of 434 (cumulative rate, 0.74%) in the isoniazid-only group,</p>	

Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies	See GRADE tables	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability	Las madres de los niños con TB consideran que el tiempo (6 meses) es largo.	
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the	Villarino 2015 Of 471 in the combination-therapy group, 415 (88.1%) completed treatment vs 351 of 434 (80.9%) (P = .003). Neither arm had any hepatotoxicity or treatment-attributed death. None of the 471 in the combination-therapy group developed tuberculosis vs 3 of 434 (cumulative rate, 0.74%) in in the isoniazid-only group,	

intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p><u>Guidelines WHO LTIB.2018:</u></p> <p>A new systematic review was conducted to compare the effectiveness of a 3-month weekly regimen of rifapentine plus isoniazid with that of isoniazid monotherapy. The review covered TWO RCTs, which were analysed for children and adolescents, who could not be stratified according to HIV status because the relevant studies were lacking. No significant difference was found in the incidence of active TB between participants given a 3-month weekly regimen of rifapentine plus isoniazid and 6 or 9 months of isoniazid monotherapy (RR 0.73, 95% CI 0.23;2.30). Furthermore, the risk for hepatotoxicity was significantly lower with the 3-month weekly regimen of rifapentine plus isoniazid in adults with HIV (RR 0.26, 95% CI 0.12;0.55) and those without HIV (RR 0.16, 95% CI 0.10;0.27). The weekly regimen was also associated with a higher completion rate in all subgroups (adults with HIV: RR 1.25, 95% CI 1.01;1.55; adults without HIV: RR 1.19, 95% CI 1.16;1.22, children and adolescents: RR 1.09, 95% CI 1.03;1.15).</p> <p>In all the studies, the 3-month regimen of weekly rifapentine plus isoniazid was given under direct observation.</p> <p><u>CDC. Update of Recommendations for Use of Once-Weekly Isoniazid-Rifapentine Regimen to Treat Latent <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Infection.</u> Morbidity and Mortality Weekly Report. S Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. June 29, 2018. Vol. 67. No. 25</p> <p>CDC continues to recommend use of the short-course combination regimen of once-weekly isoniazid-rifapentine for 12 weeks (3HP) for treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) in adults. With regard to age limits, HIV infection, and administration of the treatment, CDC now also recommends the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • use of 3HP in persons aged 2–17 years; • use of 3HP in persons with LTBI who are living with human immunodeficiency virus (HIV) infection, including acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and taking antiretroviral medications with acceptable drug-drug interactions with rifapentine*; and • use of 3HP by directly observed therapy (DOT) or self-administered therapy (SAT) in persons aged ≥2 years; the health care provider should choose the mode of administration (DOT versus SAT) based on local practice, individual patient attributes and preferences, and other considerations, including risk 	n

	for progression to severe forms of tuberculosis disease.	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Guideline: WHO. LTI2018pg 3</p> <p>The selection of treatment options by programmes and clinicians should consider the characteristics of the clients who are to receive treatment to ensure that it is not only initiated but also completed.</p> <p>The GDG noted that all the treatment options can be self-administered.</p> <p>An RCT showed that self-administered treatment of the 3-month regimen of weekly rifapentine plus isoniazid is not inferior to directly observed treatment (Garcia 2014); however, there is little further evidence on self-administration of this regimen.</p> <p>The GDG noted that a requirement for a direct observation could be a significant barrier to the implementation.</p> <p>The GDG further noted that individuals receiving treatment, clinicians providing treatment and programme managers prefer shorter to longer regimens</p> <p><u>CDC. Update of Recommendations for Use of Once-Weekly Isoniazid-Rifapentine Regimen to Treat Latent <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Infection. Morbidity and Mortality Weekly Report</u></p> <p>Evaluate all patients for active tuberculosis disease both before and during treatment of LTBI.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inform the patient or parents or legal guardians about possible adverse effects and instruct them to seek medical attention when symptoms of possible adverse reaction first appear; particularly drug hypersensitivity reactions, rash, hypotension, or thrombocytopenia. • Conduct monthly evaluations to assess treatment adherence and adverse effects, with repeated patient education regarding adverse effects at each visit. • Conduct blood tests at subsequent clinical encounters for patients whose baseline testing is abnormal and for others at risk for liver disease. Discontinue 3HP if a serum AST concentration is ≥ 5 times the upper limit of normal in the absence of symptoms or ≥ 3 times the upper limit of normal in the presence of symptoms. • In case of a possible severe adverse reaction, discontinue 3HP and provide supportive medical care. <p>Conservative management and continuation of 3HP under observation can be considered in the presence of mild to moderate adverse events as determined by health care provider.</p>	

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

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

CONCLUSIONES

Recommendation

El panel de expertos recomienda usar rifapentina e isoniazida en mayores de 2 años y menores de 18 años con Tb Latente. Esta es una recomendación fuerte basada en evidencia de baja calidad.

Subgroup considerations

La rifapentina e isoniazida semanalmente por 3 meses debe ofrecerse como una alternativa al régimen de 6 meses de isoniazida como una terapia preventiva en menores de 18 años considerando que Perú es un país de alta incidencia a TB. (Guideline: WHO. LTI2018)

Dosis recomendadas para TB latente:

- La rifapentina e isoniazida semanalmente por 3 meses (12 dosis)

- Niños igual o mayores 12 años: Isoniazid: 15 mg kg ,

2–11 years: isoniazid: 25 mg (por kg)

Rifapentine: 10.0–14.0 kg = 300 mg 14.1–25.0 kg = 450 mg / Isoniazid, 900 mg Rifapentine, 900 mg

Implementation considerations

En la elección del tratamiento tanto los sistemas de salud como el personal de salud debe considerar las características de los pacientes que van a recibir el tratamiento con el fin de asegurar que este tratamiento será además de iniciado, completado.

EL GEG considera que este tipo de tratamiento podría ser auto administrado, más aun cuando los recursos para viabilizar el DOT podrían significar una barrera para la implementación de esta recomendación. El RCT de Garcia et al demuestra que el tratamiento de 3 meses en un régimen semanal de rifapentina e isoniazida no es inferior al DOT, sin embargo aun se requiere de mayor evidencia.

El panel de expertos a su vez considera que tanto los pacientes como el personal de salud prefiere regímenes mas cortos de tratamiento siempre que sean efectivos.

Monitoring and evaluation

Evaluar a todos los pacientes por tb activa antes y durante el tratamiento de TB latente.

Informar al pacientes y a sus cuidadores los posibles efectos adversos e indicarles la búsqueda de atención médica cuando estos efectos adversos se manifiesten para su control y vigilancia.

De acuerdo al CDC las principales reacciones en aparecer son reacciones de hipersensibilidad a las drogas como rash, hipotensión o trombocitopenia

Realizar evaluaciones mensuales para vigilar la adherencia y efectos adversos, repitiendo la información sobre estos durante cada control al paciente.

En caso de posibles efectos adversos severos discontinuar 3HP y dar atención médica

El manejo conservador y la continuación de 3 HP bajo observación podría considerarse ante la presencia de efectos adversos leves a moderados siempre que sean determinados por el personal de salud encargado del tratamiento.

Research priorities

Se requiere un protocolo de seguimiento y monitoreo a la implementación de esta recomendación.

PREGUNTA 7

Debería usarse tratamiento preventivo farmacológico vs ningún tratamiento preventivo farmacológico para contactos menores de 18 años de pacientes con tuberculosis MDR?

POPULATION:	contactos menores de 18 años de pacientes con tuberculosis MDR
INTERVENTION:	tratamiento preventivo farmacológico
COMPARISON:	ningún tratamiento preventivo farmacológico
MAIN OUTCOMES:	Schaaf et al 2002 tto INH/PZA/EMB/ETA por 6 meses. Tb incidence; Adler Shohet et al 2014 tto LEV and PZA por 9 meses; Williams et al 2013 tto 2 fármacos por 6-12 meses; Incidencia en tb. Is Chemoprophylaxis for Child Contacts of Drug-Resistant TB Patients Beneficial? A Systematic Review;
SETTING:	¿Debería recomendarse el tratamiento preventivo (farmacológico) para los contactos menores de 18 años de pacientes con tuberculosis MDR?

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Recomendaciones basadas en evidencia para el tto de personas o contactos que podrían tener tb latente con MDR luego del contacto con un paciente TB MDR son prácticamente ausentes ya que la única evidencia disponible a la fecha son estudios observacionales de corto espectro. Sin embargo ya se están desarrollando ECA los cuales informan ser concluidos para fines del 2021. En ese sentido al momento, el grosor de estas recomendaciones están basadas en consenso de expertos. (1)</p> <p>Suzanne Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multidrug-Resistant Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2017 Jun 15;64(12):1670-1677. doi: 10.1093/cid/cix208. Review. PMID: 28329197 Free PMC Article</p>	
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies 	<p>I. Suzanne. Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multidrug-Resistant Tuberculosis (2017)</p>	

<p>o Don't know</p>	<p>Esta Rs realizada en evidencias que consideren contactos con LTBI tratados al menos con 1 fármaco del cual su MDR-TB index sea susceptible.</p> <p>Our PICO question was: "Among contacts to infectious MDR-TB patients with presumed MDR-LTBI, should MDR-LTBI treatment compared with no effective medical treatment be used?"</p> <p>Participants (contacts): " ... persons having contact to infectious MDR-TB, who had documented LTBI test reactivity or presumed (for children <5 years of age or living with human immunodeficiency virus [HIV]) LTBI, treated or untreated MDR-LTBI, and TB incidence rates.... We used individual study definitions of contacts and of LTBI, based on positive reactions to tuberculin skin tests (TSTs), but included child contacts <5 years of age or any contacts with HIV as having presumed LTBI and eligible for LTBI treatment regardless of TST result. We considered that persons having contact to infectious MDR-TB were effectively treated for LTBI if they received ≥ 1 medication "</p> <p>De los 6 estudios seleccionados, sólo 3 incluyó población infantil (sin precisar los rangos):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. "Adler-Shohet et al [22] observed 31 children with MDR-LTBI prospectively for 2 years in California. Twenty-six were treated with LEV and pyrazinamide (PZA) for 9 months, and 57% (15/26) completed treatment. Five children received no treatment. There was no TB incidence. While all treated children experienced adverse effects, 42% (11/26) resulted in treatment discontinuation. " 2. "Schaaf et al [21] performed a prospective observational study from 1994–2000 of 105 children <5 years of age who had household contact to infectious MDR-TB in South Africa. Molecular results were unavailable for some index cases. Forty-one (39%) received effective treatment with 3–4 drug combinations of INH/PZA/EMB/ETA (isoniacida, pirazinamida, etambutol, etionamida) for 6 months. All children completed ≥ 6 months of treatment and were followed for 30 months. Two of 41 (5%) treated children developed TB, vs 13 of 64 (20%) untreated children. While the use of ETA caused adverse gastrointestinal effects in some, all children continued to complete at least 6 months of therapy " 3. Williams et al [23] retrospectively reviewed 12 children with MDR-LTBI in the United Kingdom and followed them for 2 years. Regimens varied for the 8 treated children, but included 2 effective medications for 6–12 months and all completed. Four children received no treatment. There were no incident TB cases. <p>Esta RS concluye que en general que: " We found a reduced risk of TB incidence with treatment for MDR-LTBI, suggesting effectiveness in prevention of progression to MDR-TB, and confirmed cost-effectiveness. therefore results should be cautiously interpreted. "</p> <p>II. Is Chemoprophylaxis for Child Contacts of Drug-Resistant TB Patients Beneficial? A Systematic Review 2018. Esta revisión encontró solo 2 estudios cuyos hallazgos reportados permitieron realizar un metanálisis, sugiriendo que el tto quimioprofiláctico para los contactos pediátricos de personas con TB MDR es beneficioso, adicionando q evidencia que rechaze esta terapia es limitada. Entre estos dos estudios reporta los hallazgos de Schaff 2014 y los de:</p>	
---------------------	---	--

	<p>Participants: " they were defined in the original study. For example, Seddon et al. 2013 defined "contacts" as children < 5 years of age with significant exposure to an infectious (sputum smear of culture positive) pulmonary MDR-TB source patient "</p> <p>" Seddon et al. (2013) described the tolerability and toxicity of a standard MDR-TB preventive therapy regimen given to childhood contacts of adults with ofloxacin-susceptible MDR-TB and described the treatment outcomes [7]. This study included children below 5 years of age and children living with human immunodeficiency virus (HIV) infection below 15 years at the time of screening between May 2010 and April 2011. Children were initiated on preventive therapy with ofloxacin, ethambutol, and high dose isoniazid for a period of six months. A total of 186 childhood contacts were identified, given preventive therapy, and followed up for a period of at least 12 months. "</p> <p>La revisión sistemática mas reciente (Padmapriyadarsini ,feb 2018) incluye un meta análisis en base a 2 estudios que cumplen los criterios de búsqueda y selección de artículos, en lo que se refiere a efectividad de efecto protector de Terapia preventiva (TP) para casos índice de TB MDR y presentación de efectos adversos de evalúen la tolerabilidad de la misma. Los datos fueron extraídos de dos estudios realizados en zona de alta incidencia de tuberculosis (Seddon en 2013 y Scaaf en 2003).</p> <p>El Meta análisis incluye grupo de intervención (al cual se le dio tratamiento) y un grupo control y compara estos dos brazos y concluye con grado de evidencia moderada que el tratamiento dado cumple en prevenir enfermedad. Sin embargo en el estudio de Seddon no tuvieron grupo control en forma intencional por la cual no pudieron comparar ellos el efecto benefactor de la terapia para contacto TB MDR dando ellos mismos una limitación a su estudio. Otra limitación probable es el periodo de seguimiento en casi la mayoría de paciente del grupo intervenido, el cual fue de solo un año efectivo y algunos hasta de dos años, aunque bien sabemos que el 90% de pacientes contacto que hace enfermedad lo hace dentro de los dos años siguientes a la infección.</p> <p>El estudio de Scaaf tiene en desfavor la poca cantidad de pacientes de la cohorte lo cual limita al estudio en extrapolar los resultados a la mayoría de niños.</p> <p>Respecto al meta análisis un factor de sesgo podría ser también que no especifica en los pacientes que recibieron intervención cuántos de ellos podrían haber estado previamente infectados, solo habla de contactos. Si bien no hay un método exacto de poder determinar si los pacientes están infectados por M. tuberculosis, este dato podría ser un sesgo importante porque no es lo mismo tener in paciente expuesto con infección o sin ella respecto al riesgo de progresión de la enfermedad.</p> <p>Aun así los datos aunque sean insuficientes parecen indicar que efectivamente la terapia preventiva en contactos TB MDR es beneficiosa y muy tolerable aunque no se puedan sacar conclusiones categóricas respecto a sus beneficios por la falta principalmente de población de estudio.</p>	
--	--	--

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>I. Suzanne. Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multidrug-Resistant Tuberculosis (2017)</p> <p>Esta Rs realizada en evidencias que consideren contactos con LTBI tratados al menos con 1 fármaco del cual su MDR-TB index sea susceptible.</p> <p>Our PICO question was: "Among contacts to infectious MDR-TB patients with presumed MDR-LTBI, should MDR-LTBI treatment compared with no effective medical treatment be used?"</p> <p>Participants (contacts): " ... persons having contact to infectious MDR-TB, who had documented LTBI test reactivity or presumed (for children <5 years of age or living with human immunodeficiency virus [HIV]) LTBI, treated or untreated MDR-LTBI, and TB incidence rates.... We used individual study definitions of contacts and of LTBI, based on positive reactions to tuberculin skin tests (TSTs), but included child contacts <5 years of age or any contacts with HIV as having presumed LTBI and eligible for LTBI treatment regardless of TST result. We considered that persons having contact to infectious MDR-TB were effectively treated for LTBI if they received ≥1 medication "</p> <p>De los 6 estudios seleccionados, sólo 3 incluyó población infantil (sin precisar los rangos):</p> <p>1. "Adler-Shohet et al [22] observed 31 children with MDR-LTBI prospectively for 2 years in California. Twenty-six were treated with LEV and pyrazinamide (PZA) for 9 months, and 57% (15/26) completed treatment. Five children received no treatment. There was no TB incidence. While all treated children experienced adverse effects, 42% (11/26) resulted in treatment discontinuation. "</p> <p>2. "Schaaf et al [21] performed a prospective observational study from 1994–2000 of 105 children <5 years of age who had household contact to infectious MDR-TB in South Africa. Molecular results were unavailable for some index cases. Forty-one (39%) received effective treatment with 3–4 drug combinations of INH/PZA/EMB/ETA (isoniacida, pirazinamida, etambutol, etionamida) for 6 months. All children completed ≥6 months of treatment and were followed for 30 months. Two of 41 (5%) treated children developed TB, vs 13 of 64 (20%) untreated children. While the use of ETA caused adverse gastrointestinal effects in some, all children continued to complete at least 6 months of therapy "</p> <p>3. Williams et al [23] retrospectively reviewed 12 children with MDR-LTBI in the United Kingdom and followed them for 2 years. Regimens varied for the 8 treated children, but included 2 effective medications for 6–12 months and all completed. Four children received no treatment. There were no incident TB cases.</p> <p>Esta RS concluye que en general que: " We found a reduced risk of TB incidence with treatment for MDR-LTBI, suggesting effectiveness</p>	

	<p>in prevention of progression to MDR-TB, and confirmed cost-effectiveness. therefore results should be cautiously interpreted. "</p> <p>II. Is Chemoprophylaxis for Child Contacts of Drug-Resistant TB Patients Beneficial? A Systematic Review 2018. Esta revisión encontró solo 2 estudios cuyos hallazgos reportados permitieron realizar un metanálisis, sugiriendo que el tto quimiprofilactico para los contactos pediátricos de personas con TB MDR es beneficioso, adicionando q evidencia que rechaze esta terapia es limitada. Entre estos dos estudios reporta los hallazgos de Schaff 2014 y los de:</p> <p>Participants: " they were defned in the original study. For example, Seddon et al. 2013 defned "contacts" as children < 5 years of age with signifcant exposure to an infectious (sputum smear of culture positive) pulmonary MDR-TB source patient "</p> <p>" Seddon et al. (2013) described the tolerability and toxicity of a standard MDR-TB preventive therapy regimen given to childhood contacts of adults with ofoxacin-susceptible MDR-TB and described the treatment outcomes [7]. This study included children below 5 years of age and children living with human immunodeficiency virus (HIV) infection below 15 years at the time of screening between May 2010 and April 2011. Children were initiated on preventive therapy with ofoxacin, ethambutol, and high dose isoniazid for a period of six months. A total of 186 childhood contacts were identified, given preventive therapy, and followed up for a period of at least 12 months. "</p> <p>La revisión sistemática mas reciente (Padmapriyadarsini ,feb 2018) incluye un meta análisis en base a 2 estudios que cumplen los criterios de búsqueda y selección de artículos, en lo que se refiere a efectividad de efecto protector de Terapia preventiva (TP) para casos índice de TB MDR y presentación de efectos adversos de evalúen la tolerabilidad de la misma. Los datos fueron extraídos de dos estudios realizados en zona de alta incidencia de tuberculosis (Seddon en 2013 y Scaaf en 2003).</p> <p>El Meta análisis incluye grupo de intervención (al cual se le dio tratamiento) y un grupo control y compara estos dos brazos y concluye con grado de evidencia moderada que el tratamiento dado cumple en prevenir enfermedad. Sin embargo en el estudio de Seddon no tuvieron grupo control en forma intencional por la cual no pudieron comparar ellos el efecto benefactor de la terapia para contacto TB MDR dando ellos mismos una limitación a su estudio. Otra limitación probable es el periodo de seguimiento en casi la mayoría de paciente del grupo intervenido, el cual fue de solo un año efectivo y algunos hasta de dos años, aunque bien sabemos que el 90% de pacientes contacto que hace enfermedad lo hace dentro de los dos años siguientes a la infección.</p> <p>El estudio de Scaaf tiene en desfavor la poca cantidad de pacientes de la cohorte lo cual limita al estudio en extrapolar los resultados a la mayoría de niños.</p> <p>Respecto al meta análisis un factor de sesgo podría ser también que no especifica en los pacientes que recibieron intervención cuántos de ellos podrían haber estado previamente infectados, solo habla de contactos. Si bien no hay un método exacto de poder determinar si los pacientes están infectados por M. tuberculosis, este dato podría ser un sesgo importante porque no es lo mismo tener in paciente expuesto con infección o sin ella respecto al riesgo de progresión de la enfermedad.</p>	
--	--	--

	Aun así los datos aunque sean insuficientes parecen indicar que efectivamente la terapia preventiva en contactos TB MDR es beneficiosa y muy tolerable aunque no se puedan sacar conclusiones categóricas respecto a sus beneficios por la falta principalmente de población de estudio.	
--	--	--

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies	See GRADE tables	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input checked="" type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability	<p>Socialización con la familia: Dentro de las medidas que ha adoptado una familia tras el diagnóstico de TB, están el uso de mascarilla por parte de la menor y la separación de la habitación a una privada.</p> <p>Acudir al centro de salud: Las entrevistadas mencionaron dificultad para acudir al centro de salud porque deja de trabajar y por el gasto que implica. Sin embargo, una de las madres de una menor de 11 años mencionó que a veces la menor acude sola.</p>	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison	<p>En aquellos que recibieron y no tto y entre aquellos que cumplieron o no tto.</p> <p>1. En la RS Suzanne Marks</p>	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>Adler-Shohet et al. De 31 niños confirmados como MDR-TBL, 5 no recibieron tto, todos losq recibieron tto presentaron efectos adversos y 42% tuvo discontinuidad en el tto 8en el esquema de pza, que no e susual emplear)</p> <p>"Schaaf et al. 105 children <5 years of age who had household contact to infectious MDR-TB in South Africa. Molecular results were unavailable for some index cases. Forty-one (39%) received effective treatment with 3–4 drug combinations of INH/PZA/EMB/ETA (isoniacida, pirazinamida, etambutol, etionamida) for 6 months (you have 61% dont received).</p> <p>All children (41) completed ≥6 months of treatment and were followed for 30 months.</p> <p>Two of 41 (5%) treated children developed TB, vs 13 of 64 (20%) untreated children.</p> <p>While the use of ETA caused adverse gastrointestinal effects in some, all children continued to complete at least 6 months of therapy "</p> <p>Williams et al [23] retrospectively reviewed 12 children with MDR-LTBI in the United Kingdom and followed them for 2 years. Regimens varied for the 8 treated children, but included 2 effective medications for 6–12 months and all completed. Four children received no treatment. There were no incident TB cases.</p> <p>2. En la RS de Padmapriyadarsini 2018, se concluye que todos los estudios reportan adversos efectos en todos los fármacos empleados, los cuales fueron mayores con etionamida y pirazinamida y menores con las fluorquinolonas .</p> <p>La discontinuidad del tto fue reportado principalmente en contactos con etionamida por los efectos gastrointestinales.</p>	
---	--	--

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>OMS Guideline 2018. LTIB:</p> <p>In selected high-risk household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis, preventive treatment may be considered based on individualised risk assessment and a sound clinical justification.</p> <p>OMS Guideline 2018. LTIB: Remarks</p> <p>-The preventive treatment should be individualized after a careful assessment of the intensity of exposure, the certainty of the source case, reliable information on the drug resistance pattern of the source case and potential adverse events.</p> <p>-The preventive treatment should be given only to household contacts at high risk (e.g. children, people receiving immunosuppressive therapy and people living with HIV).</p> <p>The drugs should be selected according to the drug susceptibility profile of the source case.</p>	<p>adicionar lista de chequeo para faciiaatr el monitoreo</p> <p>confirmar q es tb latente (sin importar la edad)</p> <p>(levofloxacinao con ethambutol o sin ethambutol)</p>

	<p>-Confirmation of infection with LTBI tests is required.</p> <p>-This recommendation must not affect on-going placebo-controlled clinical trials of MDR-TB contacts on ethical grounds. The results of such clinical trials are crucial for updating this recommendation.</p> <p>-Strict clinical observation and close monitoring for the development of active TB disease for at least 2 years are required, regardless of the provision of preventive treatment</p>	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		<p>No es un nro grande (pacientes) ya contamos con levofloxacina</p> <p>implica que sea supervisado (DOT) esto implica un fortalecimiento de los recursos humanos</p> <p>Adecuacion de ambiente para MDR y aquellos que no lo son</p>

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know

JUICIO							
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	---	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

El panel de expertos recomienda usar el tto preventivo farmacológico en los contactos menores de 18 años con tlatente confirmada de pacientes con TB MDR. Esta es una recomendacion condicional fuerte a favor de la intervencion.

CONSIDERACIONES:

- Este tratamiento preventivo debe ser individualizado luego de una evaluación clínica sobre la intensidad de la exposición, la certeza del caso índice y la información disponible sobre la resistencia farmacológica del caso índice incluyendo los potenciales efectos adversos.
- El tratamiento preventivo debe entregarse solo a menores de 18 años contactos intradomiciliarios de alto riesgo.
- La selección del fármaco debe realizarse según la susceptibilidad farmacológica del caso índice
- Se requiere la confirmación de infección de TB latente
- Se debe realizar una observación clínica estricta y un monitoreo cercano como mínimo de 2 años para vigilar el desarrollo de TB activa a pesar de la provisión de tratamiento preventivo

En ese sentido, el panel de expertos recomienda usar tratamiento preventivo en los contactos mas proximos (familiares con los que conviven) de pacientes con TB MDR según su riesgo individual y condición clínica

PREGUNTA 8

Debería usarse Rifampicina por 4 meses vs ningún tratamiento farmacológico para contactos menores de 18 años de pacientes con TB pulmonar resistente a isoniazida?

POPULATION:	contactos menores de 18 años de pacientes con TB pulmonar resistente a isoniazida
INTERVENTION:	Rifampicina por 4 meses
COMPARISON:	ningún tratamiento farmacológico
MAIN OUTCOMES:	Tochon et al 2011. Management of young children in contact with an adult with drug-resistant tuberculosis, France, 2004–2008; Livengood. 1985. Isoniazid-Resistant Tuberculosis A Community Outbreak and Report of a Rifampin Prophylaxis Failure.;
SETTING:	¿Cual es la seguridad y eficacia de otorgar tratamiento preventivo con rifampicina por 4 meses en contactos de pacientes con TB pulmonar resistente a la isoniazida?

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Isoniazid (H) is one of the most important first-line medicines for the treatment of active tuberculosis (TB) and latent TB infection (LTBI), with high bactericidal activity and a good safety profile. The emergence of TB strains resistant to isoniazid threaten to reduce the effectiveness of TB treatment (1). About 8% of TB patients worldwide are estimated to have rifampicin-susceptible, isoniazid-resistant TB (Hr-TB).</p> <p>1. Global tuberculosis report 2017 [WHO/HTM/TB/2017.23] Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259366/1/9789241565516-eng.pdf?ua=1 World Health Organization: Geneva. 2017.</p>	En nuestro país hay alta incidencia a isoniazida.
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Tochon et al 2011. Management of young children in contact with an adult with drug-resistant tuberculosis, France, 2004–2008</p> <p>Es un estudio observacional de 10 niños menores de 2 años expuestos a índices monoresistentes. Dos de ellos su caso índice (abuela y madre) era resistente a isoniazida. Uno recibió tto de isoniazida, rifampicina e pirazinamida por 6 meses (buena tolerancia, placa adecuada y aspirad</p>	<p>En nuestro contexto la resistencia a isoniazida es elevada</p> <p>Se plantea la necesidad de investigación en relación a la resistencia a isoniazida</p>

	<p>gástrico negativo al final de tto) , el otro niño recibió rifampicina y pirazinamida (120 días). Molestias gastrointestinales. No hizo TB.</p> <p>Livengood. 1985. Isoniazid-Resistant Tuberculosis A Community Outbreak and Report of a Rifampin Prophylaxis Failure.</p> <p>Only 2 case reports:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Un paciente con tb pulmonar y resistencia isoniazida de sus 104 contactos mas cercanos (familiares y compañeros de trabajo) 44 PPD positivo y se les dió tto preventivo con rifampicina y etambutol. Solo la mitad completo el tto. 2. Una paciente cuyo índice fue su esposo con tb activa y resistente a isoniazida comenzo tto con rifampicina 600 mg/kg por 1 año con buena adherencia y resultados sin embargo su esposo empeoró y ella tb desarrolló tb. 	<p>Tener en cuenta el riesgo en relacion a la edad del menor: mientras mas pequeño mayor riesgo de enfermedad</p>
--	---	---

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Tochon et al 2011. Management of young children in contact with an adult with drug-resistant tuberculosis, France, 2004–2008</p> <p>Es un estudio observacional de 10 niños menores de 2 años expuestos a índices monoresistentes. Dos de ellos su caso índice (abuela y madre) era resistente a isoniazida. Uno recibió tto de isoniazida, rifampicina e pirazinamida por 6 meses (buena tolerancia, placa adecuada y aspirado gástrico negativo al final de tto) , el otro niño recibió rifampicina y pirazinamida (120 días). Molestias gastrointestinales. No hizo TB.</p> <p>Livengood. 1985. Isoniazid-Resistant Tuberculosis A Community Outbreak and Report of a Rifampin Prophylaxis Failure.</p> <p>Only 2 case reports:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Un paciente con tb pulmonar y resistencia isoniazida de sus 104 contactos mas cercanos (familiares y compañeros de trabajo) 44 PPD positivo y se les dió tto preventivo con rifampicina y etambutol. Solo la mitad completo el tto. 2. Una paciente cuyo índice fue su esposo con tb activa y resistente a isoniazida comenzo tto con rifampicina 600 mg/kg por 1 año con buena adherencia y resultados sin embargo su esposo empeoró y ella tb desarrolló tb. 	

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	See grade tables.	
---	-------------------	--

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	<p><u>Socialización con /barrio/escuela/amigos</u></p> <p>Las entrevistadas evitan que los menores salgan, no la envía al nido/colegio. <i>“Ella iba al colegio y tiene sus amiguitas, pero ahora ya no las ve y está aburrida en la casa”.</i></p> <p>Una entrevistada expresa el miedo de la menor por un posible rechazo de sus amigos. <i>“Ella tiene pena porque no ve a sus amigas y tiene miedo de que cuando regrese al colegio no se quieran acercar a ella”</i></p>	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes 	El clínico podría considerar en la situación donde el caso índice del contacto (expuesto o con TB latente) sea un paciente con TB pulmonar	El tto por el momento debe dirigirse al infectado 8TB latente)

<ul style="list-style-type: none"> ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>resistente a isoniazida otorgar el tratamiento para tb latente segun el esquema sugerido por</p> <p>OMS.TBLT. GUIDELINE 2018.</p> <p>In countries with a high TB incidence, children aged ≥ 5 years, adolescents and adults who are household contacts of people with bacteriologically confirmed pulmonary TB who are found not to have active TB by an appropriate clinical evaluation or according to national guidelines may be given TB preventive treatment.</p> <p>Remarks:</p> <p>"-The preventive treatment should be individualized after a careful assessment of the intensity of exposure, the certainty of the source case, reliable information on the drug resistance pattern of the source case and potential adverse events.</p> <p>-The preventive treatment should be given only to household contacts at high risk (e.g. children, people receiving immunosuppressive therapy and people living with HIV).</p> <p>-The drugs should be selected according to the drug susceptibility profile of the source case.</p> <p>Confirmation of infection with LTBI tests is required.</p> <p>-Recommended dosages:</p> <p>Daily rifampicin alone for 3–4 months: Children, 15 mg (range, 10–20 mg): Maximum dose 600 mg"</p>	
---	---	--

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 		<p>valorar:</p> <p>-otorgar el tto preventivo farmacológico a los contactos menores de 5 años independientemente del resultado del PPD</p> <p>-otorgar el tto preventivo farmacológico a los mayores de 5 años otorgar tto solo a los que presenten PPD positivo previo descarte tb activa.</p>

RESUMEN DE JUICIOS

JUICIO							
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	---	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

El panel de expertos sugiere otorgar tto preventivo farmacológico con rifampicina en contactos menores de 18 años resistentes a isoniazida condicional a las siguientes consideraciones:

- Otorgar el tto preventivo farmacológico a los contactos menores de 5 años independientemente del resultado del PPD, previo descarte tb activa.
- Otorgar el tto preventivo farmacológico a los mayores de 5 años otorgar tto solo a los infectados, previo descarte tb activa.

Esta es una recomendación leve basada en evidencia de baja calidad

Research priorities

Se plantea la necesidad de generar evidencias en relacion a la resistencia a la isoniazida en nuestro contexto, por lo menos local.

Definir qué método debe utilizarse para definir resistencia a isoniazida.

Definir que nos da seguridad de que es resistente a isoniazida?, cual prueba solo genotype, o se confirma por cultivo (prom de 2 meses). (esta será una necesidad de investigación)

PREGUNTA 9

Debería usarse terapias preventivas farmacológicas vs terapias preventivas NO farmacológicas para todos los contactos menores de 18 años de pacientes con TB activa en instituciones?

POPULATION:	todos los contactos menores de 18 años de pacientes con TB activa en instituciones
INTERVENTION:	terapias preventivas farmacológicas
COMPARISON:	terapias preventivas NO farmacológicas
MAIN OUTCOMES:	Health system strengthening; Health education; Improved preventive therapy.;
SETTING:	Para personas en entornos institucionales (incluidos hospitales, escuelas, residencias, refugios para personas sin hogar, prisiones y establecimientos religiosos) que tienen TB activa sospechosa o confirmada, ¿Se debería dar terapias farmacológicas preventivas a todos los contactos menores de 18 años de pacientes con TB?

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Children <15 years contribute approximately 10±20% of disease burden in TB-endemic areas [1]. The risk of TB disease progression in children is significantly higher than in adults, particularly in children <5 years [2, 3]. Additionally, there is increased risk of TB during adolescence [5, 6], which may result from new infection or progression of latent TB infection to active disease.</p> <p>Although young children are at great risk of progressing to severe disease and death [4], isoniazid preventive therapy (IPT) decreases the progression of TB disease by 59% in this vulnerable population [5].</p> <p>Given the significant burden of TB disease in young children, and the continued challenges in child TB diagnostics, successful implementation of child contact management (CCM) is an important upstream strategy to prevent TB in children. CCM is also an opportunity for early case detection and treatment [6].</p> <p>1. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. <i>Lancet Glob Health</i>. 2014; 2(8):e453±9. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70245-1 PMID: 25103518</p> <p>2. Marais BJ. Childhood tuberculosis: epidemiology and natural history of disease. <i>Indian J Pediatr</i>. 2011;</p>	<p>El desafío esta en como abordar a los niños que estan expuestos a peronas con TB en instituciones como escuelas, nidos, guarderías.</p> <p>EN experiencias en el Calleo, en enfoque TPI se dirige a centros educativos, si hay un caso de tb el enfoque es el aula, se enfoca en los niños que se encuentran en el aula y se hace un descarte de TB a toda el aula.</p> <p>Pero para ello hay que articular con la esucela y instancias superiores como la UGEL.</p> <p>Hasta el momento de la búsqueda la información es epidemiológica, se habla de cuántos tienen TB en una institución. No hay estudios prospectivos, que evalúen cómo ha funcionado un determinada intervención. Hay necesidad de una investigación operativa.</p> <p>En el enfoque de escuelas un contacto priorizado estaria representaod por los compañeros del aula.</p>

	<p>78(3):321±7. https://doi.org/10.1007/s12098-010-0353-1 PMID: 21213073</p> <p>3. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intrathoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. <i>Int J Tuberc Lung Dis</i>. 2004; 8(4):392±402. PMID: 15141729</p> <p>4. Zar HJ, Pai M. Childhood tuberculosis: a new era. <i>Paediatr Respir Rev</i>. 2011; 12(1):1±2. https://doi.org/10.1016/j.prrv.2010.09.004 PMID: 21172667</p> <p>5. Ayieko J, Abuogi L, Simchowitz B, Bukusi EA, Smith AH, Reingold A. Efficacy of isoniazid prophylactic therapy in prevention of tuberculosis in children: a meta-analysis. <i>BMC Infect Dis</i>. 2014; 14:91. https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-91 PMID: 24555539</p> <p>6. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015. http://www.who.int/tb/publications/systematic_screening/en/. Accessed on Jun 22, 2017.</p>	
--	--	--

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Child contact management (CCM) in high tuberculosis burden countries: A mixed methods systematic review.</p> <p>Esta RS buscó que estrategias se habían implementado, los resultados que se habían obtenido en relación al CCM. En tres de sus resultados encontraron el uso de isoniazida como terapia preventiva y siete desafíos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1-Infraestructura: falta de priorización del programa nacional de TB, de documentos normativos que orienten la práctica clínica, gestión, monitoreo y evaluación, recursos insuficientes 2-Vación de Información, sobre los casos índices, en los pacientes, en el personal de salud, en cómo se da la educación en salud y su comprensión insuficiente por parte del paciente 3- Actitudes: percepción de riesgo, relación entre el proveedor de salud y paciente 4-Estigma 5-Acceso. costos del transporte, pruebas, tiempo, coordinación 6-"Competing priorities" prioridades de la familia 7-Tratamiento: Encontrando como barrera, el tamaño de la píldora, el sabor, la duración, los efectos adversos, el que 	<p>Para nuestro contexto se requiere investigación operativa en relación a las intervenciones preventivas que se realizan en escuelas o guarderías, que incluyan un seguimiento y descripción detallada de las intervenciones.</p>

	<p>algunos padres no puedan darles la medicina al niños todos los dias o olviden hacerlo.</p> <p>"IPT initiation. In 24/37 studies that included information regarding IPT initiation, rates varied between a low of 2.3% initiation in a Kenyan study and a high of 100% initiation in studies from India and Ethiopia. In 38% (9/24) of studies, initiation rates of <50% were reported.</p> <p>IPT completion. In 17/34 studies, which included information regarding IPT completion, rates varied between a completion rate of 0% in a South African study to 94.5% completion in a study from the Gambia. In 59% (10/17) of studies, completion rates of <50% were reported. There was one study that measured adherence using a urine test, showing that of those who completed IPT, 255/310 (82%) had good adherence."</p> <p>Improved preventive therapy. Fourteen studies recommended improving preventive therapy delivery, which includes studying the efficacy and feasibility of implementing shorter regimens (n = 6), ensuring availability of INH (n = 4), synchronizing index case and child contact visits (n = 1), and creating child friendly formulations (n = 5).</p> <p>A su vez hallaron las recomendaciones que daba cada uno de los estudios seleccionado relacionados al:</p> <ul style="list-style-type: none"> -fortalecimiento del sistema de salud -educacion en salud -fortalecer la terapia preventiva: Los estudios incluidos recomendaron la necesidad de estudiar la eficacia y factibilidad de tratamientos de menor duración, la disponibilidad de la isoniazida, la sincronizacion de Iso casos indices y sus contactos, crear presentaciones farmacológicas mas empáticas para los niños. <p>OBS: Explica principalmente sobre los desafios que tienen en la manEjo de contactos a nivel de sistema y las recomendaciones que dan sin mencionar cuales son las alternativas de terapia preventiva, exepcto por la isoniazida</p> <p>Fox 2017. Review. Preventing the spread of multidrug-resistant tuberculosis and protecting contacts of infectious cases.</p> <p>Among infected contacts, preventive therapy promises to reduce the risk of disease progression. This is supported by observational cohort studies, but randomized trials are urgently needed to confirm these observations and guide policy formulation.</p> <p>Non pharmacological alternatives to reduce progression to disease :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Facility-based administrative controls include cough triage systems and management of patient flows to separate 	
--	---	--

	<p>possible TB or MDR/XDR-TB patients. -There is limited evidence to quantify the impact of standardized administrative measures, but common-sense approaches are likely to be cost-effective. --Engineering and environmental controls may include improved ventilation, directed airflow and use of ultraviolet light for germicidal irradiation</p> <p>-Small particulate filters, such as N95 masks, protect the wearer from airborne infection, but are expensive, must be tight fitting to prevent air leaks and should be worn during all patient encounters.</p> <p>-Washable cloths or single-use surgical facemasks do not protect the If worn by infectious patients, surgical facemasks may reduce aerosol production and offer some protection to people in close proximity. Obligatory wearing of facemasks reduced the rate of infection by 56% (33%e70.5%) in</p> <p>MDR-TB wards in South Africa, indicating the inadequacy of this strategy if used in isolation . However, ensuring that infectious</p> <p>patients wear facemasks is challenging and may offer false reassurance to staff.</p> <p>-Screening of close contacts of infectious patients is an important public health priority, with early detection providing benefits for both individuals and the population. Household contact investigation is important to screen symptomatic members, especially vulnerable young children and those who are immunocompromised</p> <p>-At the community level, routine use of molecular typing and social network analysis should alert public health officials to transmission hotspots and identify additional high-risk groups for whom screening may be required.</p> <p>Farmacological alternatives to reduce progression to disease</p> <p>Preventive therapy and Immunization</p>	
--	--	--

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Child contact management (CCM)in high tuberculosis burden countries: A mixedmethods systematic review.</p> <p>Esta RS buscó que estrategias se habian implementado, los resultados que se hayan obtenido en relacion al CCM. En tre sus resultados encontraron el uso de isionazida como terapia preventiva y siete desafios:</p> <p>1-Infraestructura: falta de priorizacion del prog nac de TB, de documentos normativos que orienten la práctica clínica, gestion, monitoreo y evaluación, recursos insuficientes</p>	

	<p>2-Vacion de Información, sobre los casos indices, en los pacientes, en el personal de salud, en como se da la educación en slud y su comprension insuficiente por parte del paciente</p> <p>3- Actitudes: percepción de riesgo, relacion entre le proveedor d salud y paciente</p> <p>4-Estigma</p> <p>5-Acceso. costos del transporte, pruebas, tto, tiempo, cordinación</p> <p>6-"Competing priorities" prioridades de la familia</p> <p>7-Tratamiento: Encontrando como barrera, el tamaño de la pildora, el sabor, la duración, los efectos adversos, el que algunos padres no puedan darles la medicina al niños todos los dias o olviden hacerlo.</p> <p>"IPT initiation. In 24/37 studies that included information regarding IPT initiation, rates varied between a low of 2.3% initiation in a Kenyan study and a high of 100% initiation in studies from India and Ethiopia. In 38% (9/24) of studies, initiation rates of <50% were reported.</p> <p>IPT completion. In 17/34 studies, which included information regarding IPT completion, rates varied between a completion rate of 0% in a South African study to 94.5% completion in a study from the Gambia. In 59% (10/17) of studies, completion rates of <50% were reported. There was one study that measured adherence using a urine test, showing that of those who completed IPT, 255/310 (82%) had good adherence."</p> <p>Improved preventive therapy. Fourteen studies recommended improving preventive therapy delivery, which includes studying the efficacy and feasibility of implementing shorter regimens (n = 6), ensuring availability of INH (n = 4), synchronizing index case and child contact visits (n = 1), and creating child friendly formulations (n = 5).</p> <p>A su vez hallaron las recomendaciones que daba cada uno de los estudios seleccionado relacionados al:</p> <ul style="list-style-type: none"> -fortalecimiento del sistema de salud -educacion en salud -fortalecer la terapia preventiva: Los estudios incluidos recomendaron la necesidad de estudiar la eficacia y factibilidad de tratamientos de menor duración, la disponibilidad de la isoniazida, la sincronizacion de Iso casos indices y sus contactos, crear presentaciones farmacológicas mas empáticas para los niños. <p>OBS: Explica principalmente sobre los desafios que tienen en la manEjo de contactos a nivel de sistema y las</p>	
--	---	--

	<p>recomendaciones que dan sin mencionar cuales son las alternativas de terapia preventiva, exepcto por la isoniazida</p> <p>Fox 2017. Review. Preventing the spread of multidrug-resistant tuberculosis and protecting contacts of infectious cases.</p> <p>Among infected contacts, preventive therapy promises to reduce the risk of disease progression. This is supported by observational cohort studies, but randomized trials are urgently needed to confirm these observations and guide policy formulation.</p> <p>Non pharmacological alternatives to reduce progression to disease :</p> <p>-Facility-based administrative controls include cough triage systems and management of patient flows to separate possible TB or MDR/XDR-TB patients. -There is limited evidence to quantify the impact of standardized administrative measures, but common-sense approaches are likely to be cost-effective. --Engineering and environmental controls may include improved ventilation, directed airflow and use of ultraviolet light for germicidal irradiation</p> <p>-Small particulate filters, such as N95 masks, protect the wearer from airborne infection, but are expensive, must be tight fitting to prevent air leaks and should be worn during all patient encounters.</p> <p>-Washable cloths or single-use surgical facemasks do not protect the If worn by infectious patients, surgical facemasks may reduce aerosol production and offer some protection to people in close proximity. Obligatory wearing of facemasks reduced the rate of infection by 56% (33%e70.5%) in</p> <p>MDR-TB wards in South Africa, indicating the inadequacy of this strategy if used in isolation . However, ensuring that infectious</p> <p>patients wear facemasks is challenging and may offer false reassurance to staff.</p> <p>-Screening of close contacts of infectious patients is an important public health priority, with early detection providing benefits for both individuals and the population. Household contact investigation is important to screen symptomatic members, especially vulnerable young children and those who are immunocompromised</p> <p>-At the community level, routine use of molecular typing and social network analysis should alert public health officials to transmission hotspots and identify additional high-risk groups for whom screening may be required.</p> <p>Farmacological alternatives to reduce progression to disease</p> <p>Preventive therapy and Inmunization</p>	
<p>Certainty of evidence</p>		

What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 		
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p><u>(medidas de prevención de los contactos de casos de TB en colegios, institutos, universidades)</u></p> <p>Las entrevistadas son conscientes que un alguien con tuberculosis puede contagiar a personas cercanas.</p> <p>Medidas de prevención: Una entrevista considera que la alimentación es fundamental para evitar el contagio y en aquellos que muestren síntomas deben acudir al centro de salud. Mientras que otra, menciona el uso de pastillas y el diagnóstico por una radiografía de pulmones.</p>	
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● Don't know 	Without evidence at the DD time.	<p>contacto priorizado: intradomiciliarios</p> <p>A nivel nacional encontramos mayores brotes de tb en escuelas.</p> <p>En ele caso de las escuelas que tienen asignado un promotor de salud, este debería</p> <p>El acceso a las tx preventivas debe ser a todos las escuelas tanto a publicas como privadas, pero implica el compromiso no solo del MINSA -DIRIS tambien de la UGEL. INPE, municipios locales. Resaltar trabajo articulado ewl cual debe ser inter municipales porque existen los esquemas de que un menro presenta tb en un distrito X y estudia en el colegio ubicado en el distrito Y.</p>

		<p>Se han reportados experiencias donde hay padres de familia que no aceptan que sus hijos participen en un depistaje de tb en la escuela. Es necesario que profesores participen.</p> <p>En un colegio nacional es más fácil intervenir, en colegios privados es más difícil intervenir. Importante involucrar a actores de educación.</p> <p>Municipios actualmente contratan “agentes comunitarios”, no hay una sola ruta que sigan todas las instituciones y permita la real articulación .</p> <p>En la directiva el director es el que debe articular en caso de un brote de TB.</p>
--	--	--

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>From NICE 2016</p> <p>5.If a child aged between 4 weeks and 2 years has been in close contact with people with smear-positive pulmonary or laryngeal TB who have not had at least 2 weeks of anti-TB treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Assess for active TB. -Start treatment for latent TB (see section 7) and carry out aMantoux (PPD-TUBERCULINA) test. -If the Mantoux test is inconclusive, refer the child to a TBspecialist. -If the Mantoux test is positive (5 mm or larger, regardless ofBCG history), reassess for active TB; if this assessment is negative, complete treatment for latent TB. -If the Mantoux test is negative, continue treatment for latent TB, reassess for active TB after 6 weeks and repeat the Mantoux test: -if the Mantoux test is negative, consider an interferon-gamma release assay <p>6. If a child or young person aged between 2 and 17 years has beenin close contact with people with pulmonary or laryngeal TB:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Offer Mantoux testing. 	<p>Definir contacto ´riorizado: intradomiciñario, compañeros mas cercanos en sistutuciones edaucativos (alumnos con los que se comparte el aula), contacto frecuente con una personal bacilifera (OMS 2018)</p> <p>COMUNIDAD EDUCATIVA MINEDU</p>

	<p>-If the Mantoux test is inconclusive, refer the child or young person to a TB specialist.</p> <p>-If the Mantoux test is positive (5 mm or larger, regardless of BCG history), assess for active TB; if this assessment is negative, offer them treatment for latent TB infection.</p> <p>-If the initial Mantoux test is negative, offer an interferon-gamma release assay after 6 weeks and repeat the Mantoux test.</p> <p>11. If latent TB is suspected in children and young people who are anticipated to be or are currently immunocompromised (for example, if they are from a high incidence country or have been in close contact with people with suspected infectious or confirmed pulmonary or laryngeal TB), refer to a TB specialist.</p> <p>101. Assess any visitors to a child with suspected active TB in hospital for symptoms of infectious TB, and keep them separate from other people until they have been excluded as a source of infection (see sections 3.1 and 11). [new 2016]</p> <p>230. Multidisciplinary TB teams should coordinate incident or outbreak contact investigations at places where the person with active TB spends significant amounts of time. Examples include workplaces, schools, colleges, universities, childcare settings.</p> <p>Identify people that the person with TB frequently spends substantial time with as outlined in the Active case finding section.</p> <p>277. Consider extending contact tracing in schools to include children and teachers involved in extracurricular activities, and non-teaching staff, on the basis of:</p> <ul style="list-style-type: none"> - the degree of infectivity of the index case - the length of time the index case was in contact with others - whether contacts are unusually susceptible to infection - the proximity of contact. [2006, amended 2016] <p>278. Treat secondary cases of smear-positive TB as index cases for contact tracing. [2006]</p> <p>279. If the index case of a school pupil's TB infection is not found, and the child is not in a high-risk group for TB, contact tracing and screening (by either symptom enquiry or chest X-ray) should be considered for all relevant members of staff at the school. [2006]</p> <p>FROM WHO 2018.</p> <p>P2. In countries with a high TB incidence, children aged ≥ 5 years, adolescents and adults who are household contacts of people with bacteriologically confirmed pulmonary TB who are found not to have active TB by an appropriate</p>	
--	--	--

	clinical evaluation or according to national guidelines may be given TB preventive treatment. (Conditional recommendation, low-quality evidence. New recommendation)	
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Lo factible e implementar la comparación: Terapias preventivas NO farmacológicas</p> <p>La NT 2013 indica que para evitar la infección de TB en población expuesta debe usar mascarillas durante el periodo de contagio, cubrirse la boca y nariz al toser, estornudar, reír y desechar con cuidado el papel usado. Además de señalar la promoción de la ventilación natural en la vivienda, escuela, transporte o trabajo.</p> <p>Todo Rn debe recibir la vacuna BCG.</p> <p>Priorizar la ventilación natural abriendo puertas y ventanas.</p> <p>Asegurar respiradores N95 en trabajadores de salud</p> <p>Szkwarko 2017. Health education strategies should ideally be longitudinal, available on demand, and practice-based in order to provide ongoing CCM support. With rapid technological advances and widespread mobile networks in HBCs, using mobile messaging programs such as WhatsApp Messenger or utilizing videoconferencing like the ECHO model could enable NTPs to provide continuous education to rural areas at minimal cost.</p>	<p>En necesario una mayor promoción y difusión de la Ley TB</p> <p>Estas intervenciones en instituciones son factibles sólo si hay cooperación bilateral continua independientemente de la persona que este a cargo de las instituciones</p>

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			

BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	---	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

El panel de experto sugiere de manera condicional a la priorización de contactos el uso de terapia farmacológica preventiva, además sugiere en todos los contactos la terapia no farmacológica que incluye educación sanitaria, medidas de control de infección por tuberculosis (administrativas, ambientales y de protección respiratoria) en los escenarios implicados. Esta es una recomendación condicional a favor de la intervención.

A nivel de escuela la priorización se realizará de la siguiente manera:

Si en un aula hay un caso infectado, el aula completa deberá recibir la indicación de tto preventivo farmacológico, previa evaluación de ppd positivo.

Si por ejemplo, el caso infectado es la profesora de un grupo de 5 aulas, el tto preventivo farmacológico deberá indicarse a las 5 aulas.

Subgroup considerations

En un contacto intradomiciliario o priorizado (en aula escolar) al cual se le realiza ppd y el resultado es negativo, se debe considerar el periodo de ventana el cual consiste entre el tiempo que se inhala el bacilo y se realiza la reacción inmunológica (infección). Este tiempo puede tomar hasta 12 semanas) hipersensibilidad lenta (localizar evidencia). En ese sentido se debe considerar como un punto de **buena práctica clínica (ratificar con NICE)** la reevaluación con ppd (ojo)

Research priorities

Estudios observacionales de seguimiento a las intervenciones preventivas en instituciones

