

Infección latente por tuberculosis

Directrices
actualizadas
y unificadas
para el manejo
programático



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

Infección latente por tuberculosis

Directrices actualizadas y unificadas para
el manejo programático



**Organización
Panamericana
de la Salud**



**Organización
Mundial de la Salud**

OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**

Versión oficial en español de la obra original en inglés

Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management

© World Health Organization 2018

ISBN: 978-92-4-155023-9

Infección latente por tuberculosis. Directrices actualizadas y unificadas para el manejo programático

ISBN: 978-92-75-32057-0

© Organización Panamericana de la Salud 2018

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia 3.0 OIG Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra para fines no comerciales, siempre que se cite correctamente, como se indica a continuación. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) refrenda una organización, productos o servicios específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS. En caso de adaptación, debe concederse a la obra resultante la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons. Si se hace una adaptación de la obra, incluso traducciones, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: "La presente adaptación no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la adaptación. La edición original en inglés será el texto auténtico y vinculante".

Toda mediación relativa a las controversias que se deriven con respecto a la licencia se llevará a cabo de conformidad con las Reglas de Mediación de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual.

Forma de cita propuesta. *Infección latente por tuberculosis. Directrices actualizadas y unificadas para el manejo programático.* Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2018. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Catalogación (CIP). Puede consultarse en <http://iris.paho.org>.

Ventas, derechos y licencias. Para comprar publicaciones de la OPS, véase www.publications.paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/permissions.

Materiales de terceros. Si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, por ejemplo cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descargo generales. Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Índice

| | |
|--|-----|
| Nota de agradecimiento | v |
| Declaración y manejo de conflictos de intereses | vii |
| Abreviaturas | ix |
| Definiciones | x |
| Resumen | 1 |
| 1. Introducción | 6 |
| 2. Identificación de los grupos de población que necesitan pruebas para la detección y el tratamiento de la infección latente por tuberculosis | 11 |
| 3. Algoritmos para descartar la tuberculosis activa | 18 |
| 4. Realización de pruebas de detección de la ILTB | 26 |
| 5. Opciones para el tratamiento de la ILTB | 28 |
| 6. Tratamiento preventivo para contactos de pacientes con TB-MDR | 33 |
| 7. Cuestiones relativas a la implementación | 36 |
| 8. Prioridades para la investigación | 40 |
| 9. Referencias | 42 |
| Anexo 1. Cuadros del perfil GRADE para las recomendaciones nuevas | 47 |
| Anexo 2. Cuadros: de la evidencia a la decisión y método GRADE (www.who.int/tb) | |
| Anexo 3. Encuesta sobre los valores y las preferencias con respecto al tratamiento de la infección latente por tuberculosis (www.who.int/tb) | |

Nota de agradecimiento

Coordinación general y redacción de las directrices

Yohhei Hamada y Haileyesus Getahun coordinaron la formulación y la redacción de las directrices bajo la dirección general de Mario Raviglione.

Grupo de orientación de la OMS

Andrei Dadu (Programa contra la tuberculosis y la tuberculosis multirresistente o extremadamente farmacorresistente, Oficina Regional de la OMS para Europa); Meg Doherty (Departamento de VIH/Sida, OMS); Dennis Falzon (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS); Nathan Ford (Departamento de VIH/Sida, OMS); Haileyesus Getahun (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS); Christopher Gilpin (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS); Malgorzata Grzemska (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS); Yohhei Hamada (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS); Andreas Reis (Información, Evidencia e Investigación, OMS); Wilson Were (Salud de la madre, del recién nacido, del niño y del adolescente, OMS).

Copresidentes del Grupo de Elaboración de las Directrices de la OMS

Alberto Matteelli (Universidad de Brescia, Centro Colaborador de la OMS para la coinfección de tuberculosis/VIH y la eliminación de la tuberculosis, Italia) y Nandi Siegfried (epidemiólogo clínico independiente, Sudáfrica)

Experto en el método GRADE para el Grupo de Elaboración de las Directrices de la OMS

Nandi Siegfried (epidemiólogo clínico independiente, Sudáfrica).

Miembros del Grupo de Elaboración de las Directrices de la OMS

Si Thu Aung (Programa Nacional contra la Tuberculosis, Departamento de Salud Pública, Ministerio de Salud, Myanmar); Rolando Cedillos (Servicio de Infectología y Programa Nacional de ITS/VIH/SIDA, El Salvador); Richard Chaisson (Centro de Investigaciones sobre la Tuberculosis, Universidad Johns Hopkins, Estados Unidos de América); Padmapriyadarsini Chandrasekaran (Instituto Nacional para la Investigación sobre la Tuberculosis, India); Lucy Chesire (Consortio de Lucha contra la Tuberculosis, Kenya); Betina Durovni (Universidad Federal de Rio de Janeiro, Brasil); Diana Gibb (Consejo de Investigaciones Médicas, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte); Stephen Graham (Centro para la Salud Internacional del Niño, Universidad de Melbourne, Australia); Sally Hargreaves (Imperial College London, Reino Unido); Diane Havlir (Universidad de California, Estados Unidos); Nguyen van Hung (Hospital Nacional del Pulmón, Viet Nam); Mohammed Al Lawati (médico consultor, Omán); Alberto Matteelli (Universidad de Brescia, Centro Colaborador de la OMS para la coinfección de tuberculosis/VIH y la eliminación de la tuberculosis, Italia); Lindiwe Mvusi (Departamento Nacional de Salud, Sudáfrica); Nadia Ismail Abu Sabrah (médica y epidemióloga consultora sobre tuberculosis, Jordania); Marieke van der Werf (Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades, Suecia); Wim Vandeveld (Junta Asesora Comunitaria del Programa Mundial contra la Tuberculosis, Sudáfrica); Irina Vasilyeva (Ministerio de Salud, Federación de Rusia).

Observadores

Anand Date (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos); Ya Diul Mukadi (Agencia para el Desarrollo Internacional de Estados Unidos [USAID]).

Revisores sistemáticos

Yalemzewed Assefa (Universidad de Queensland, Australia); Yibeltal Assefa (Universidad de Queensland, Australia); Ioana Diana Olaru (Centro de Investigaciones Borstel, Alemania); Darshini Govindasamy (Consejo Sudafricano de Investigación Médica, Sudáfrica); Yohhei Hamada (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS); Sandra Kik (Fundación KNCV contra la Tuberculosis, Países Bajos); Katharina Kranzer (Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Reino Unido); Johnny Lujan (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS); Molebogeng Xheedha Rangaka (University College London, Reino Unido); Karl Schenkel (Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS); Solomon Woldeyohannes (Universidad de Queensland, Australia).

Revisores expertos

Sevim Ahmedov (USAID, Estados Unidos); Taye Tolera Balcha (Instituto de Investigaciones Armauer Hansen, Etiopía); Amy Bloom (USAID, Estados Unidos); Anne Detjen (UNICEF); Christine Ho (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos); Sundari Mase (Oficina de la OMS en la India); Michael Kimerling (Fundación KNCV contra la Tuberculosis, Países Bajos); Giovanni Battista Migliori (Centro Colaborador de la OMS para la tuberculosis y enfermedades pulmonares, Fundación S. Maugeri, Italia); Zelalem Temesgen (Clínica Mayo, Estados Unidos).

Otros colaboradores

Liani Smit (Universidad de Stellenbosch y Departamento de Salud del Cabo Occidental, Sudáfrica) hizo aportes para la encuesta sobre valores y preferencias; Enrico Girardi y Monica Sanè Schepisi (Instituto Nacional de Enfermedades Infeciosas L. Spallanzani, Italia) proporcionaron los resultados de una revisión sistemática actualizada de la costoefectividad de las pruebas para la detección y el tratamiento de la tuberculosis latente.

Personal y consultores de la OMS

Programa Mundial contra la Tuberculosis: Annabel Baddeley, Ernesto Jaramillo, Avinash Kanchar, Knut Lönnroth, Kefas Samson, Karin Weyer

Departamento de VIH: Satvinder Singh

Financiamiento

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID) y el Ministerio de Salud de la República de Corea proporcionaron apoyo económico para la elaboración de estas directrices.

Declaración y manejo de conflictos de intereses

Todos los colaboradores llenaron el formulario de declaración de intereses de la OMS. Las declaraciones fueron evaluadas por tres miembros del Grupo de Orientación para determinar si había algún conflicto de intereses económicos que justificara la exclusión de algún miembro del Grupo de Elaboración de las Directrices, del Grupo de Revisión Externa o de los debates mantenidos durante la elaboración de las directrices. Los conflictos de intereses de índole intelectual no se consideraron como motivo de exclusión del Grupo de Elaboración de las Directrices, en vista de que uno de los criterios de selección había sido tener una amplia experiencia con la infección latente por tuberculosis (ILTB). Además, la diversidad y representatividad del grupo eran suficientemente amplias para equilibrar y superar cualquier posible conflicto de intereses de tipo intelectual. Antes de la reunión se dieron a conocer al público las biografías de los miembros del Grupo de Elaboración de las Directrices, de acuerdo con la política de la OMS sobre conflictos de intereses. Los formularios llenados fueron examinados al comienzo de la reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices; en ese momento los miembros tuvieron la oportunidad de actualizar sus declaraciones.

Grupo de Elaboración de las Directrices

Los miembros del Grupo de Elaboración de las Directrices que se indican a continuación declararon intereses que se consideró que no representaban un conflicto con la política de la OMS o los objetivos de la reunión. Ninguno de los miembros declaró tener intereses económicos comerciales que estuvieran relacionados de forma directa o indirecta con los objetivos de la reunión.

- Padmapriyadarsini Chandrasekaran declaró que su empleador había recibido subvenciones de la USAID para investigaciones en el marco del Proyecto Modelo de DOTS.
- Diana Gibb declaró que estaba coordinando un centro de ensayos CHAMP para la tuberculosis, financiado por el Consejo de Investigaciones Médicas, el Departamento para el Desarrollo Internacional y el Wellcome Trust.
- Stephen Graham declaró que Challenge TB le había pagado para que proporcionara asistencia técnica en Viet Nam entre el 2012 y el 2016 para capacitación, exámenes de detección y tratamiento preventivo en relación con niños que habían estado en contacto con la enfermedad. Actualmente es coinvestigador en el V-QUIN y recibió subvenciones para investigación del Consejo Nacional de Investigaciones Sanitarias y Médicas de Australia. También es coinvestigador principal de DETECT Child TB (diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis en los niños) en Uganda y recibió subvenciones para la investigación de ELMA Philanthropies y la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias.
- Diane Havlir declaró que había recibido apoyo de los Institutos Nacionales de Salud para investigaciones sobre la tuberculosis.
- Marieke van der Werf declaró que había trabajado en el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades, que está interesado en el manejo de la ILTB. Fue oponente en la defensa de una tesis doctoral que incluía estudios sobre la ILTB y recibió una remuneración de DKK 6.741,16.
- Wim Vandeveldede declaró que había sido presidente voluntario de la Junta Asesora Comunitaria del Programa Mundial contra la Tuberculosis. En calidad de tal representó los intereses y las necesidades de las comunidades afectadas por la tuberculosis.

Los demás integrantes del Grupo no declararon conflictos de intereses.

Grupo de Revisión Externa

El siguiente miembro del Grupo de Revisión Externa declaró intereses que se consideró que no representaban un conflicto con la política de la OMS:

- Michael Kimerling declaró que su empleador había recibido subvenciones de la USAID para una investigación sobre un tratamiento de tres meses con rifapentina semanal en combinación con isoniazida y de UNITAID para la implementación del tratamiento.

Los demás integrantes del Grupo no declararon conflictos de intereses.

Revisores de la evidencia

Los siguientes investigadores hicieron las revisiones sistemáticas de la evidencia (pacientes, intervención, comparador y resultados, PICO) para estas directrices:

- PICO 1: Darshini Govindasamy, Consejo Sudafricano de Investigaciones Médicas, Sudáfrica; Katharina Kranzer, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Reino Unido, e Ioana Diana Oлару, Centro de Investigaciones Borstel, Alemania
- PICO 2: Yohhei Hamada, Johnny Lujan y Karl Schenkel, Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS
- PICO 3: Yalemzewed Assefa, Yibeltal Assefa y Solomon Woldeyohannes, Universidad de Queensland, Australia
- PICO 4: Sandra Kik, Fundación KNCV contra la Tuberculosis, Países Bajos, y Molebogeng Xheedha Rangaka, University College London, Reino Unido
- PICO 5: Yalemzewed Assefa, Yibeltal Assefa y Solomón Woldeyohannes, Universidad de Queensland, Australia
- PICO 6 y 7: Yohhei Hamada, y Karl Schenkel, Programa Mundial contra la Tuberculosis, OMS

Estos revisores no participaron en la formulación de recomendaciones para la política.

Los siguientes revisores declararon intereses que se consideró que no representaban un conflicto con la política de la OMS o los objetivos de la reunión:

- Darshini Govindasamy declaró que su institución (Consejo Sudafricano de Investigaciones Médicas) y su unidad de investigación habían recibido subsidios para estudios sobre la tuberculosis.
- Katharina Kranzer declaró que había trabajado como consultora del laboratorio de referencia nacional (Centro de Investigaciones Borstel). Su empleador recibió fondos para que ella dictara conferencias en varias universidades de Alemania, Gilead, Termo Fisher Scientific y Roche. Se consideró que ninguna de estas actividades representaba un conflicto de intereses importante en vista del tema de la revisión y la naturaleza del trabajo que ella había hecho. Además, la presencia de otros dos revisores en el equipo, que seleccionaron las monografías e introdujeron y analizaron los datos, superaría cualquier posible conflicto de intereses.

Los otros revisores de la evidencia no declararon ningún conflicto de intereses.

Todas las declaraciones de intereses se encuentran en un archivo electrónico en el Programa Mundial contra la Tuberculosis de la OMS.

Abreviaturas

| | |
|--------|---|
| BCG | bacilo de Calmette-Guérin |
| GRADE | clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones |
| IC | intervalo de confianza |
| IGRA | prueba de liberación de interferón gamma (por su sigla en inglés) |
| ILTB | infección latente por tuberculosis |
| PICO | pacientes, intervención, comparador y resultados (por su sigla en inglés) |
| PPD | derivado proteínico purificado (prueba cutánea de tuberculina) (por su sigla en inglés) |
| TAR | tratamiento antirretroviral |
| TB | tuberculosis |
| TB-MDR | tuberculosis multirresistente |
| TNF | factor de necrosis tumoral (por su sigla en inglés) |

Definiciones

Nota: Las definiciones que figuran a continuación se aplican a los términos tal como se emplean en estas directrices. En otros contextos podrían tener significados diferentes.

Adolescente: Persona de 10 a 19 años.

Adulto: Persona mayor de 19 años.

Caso índice (paciente índice) de tuberculosis: Caso nuevo o recurrente de tuberculosis detectado inicialmente en una persona de cualquier edad, en un hogar específico o en otro entorno comparable donde otras personas puedan haber estado expuestas. El caso índice es el caso en el cual se centra una investigación de contactos, pero no es necesariamente el caso fuente.

Contacto: Toda persona que haya estado expuesta a un caso de tuberculosis (véase la definición más abajo).

Contacto del hogar: Persona que compartió el mismo espacio habitado cerrado que el caso índice durante una o varias noches, o durante períodos diurnos frecuentes o prolongados en los tres meses precedentes al comienzo del tratamiento actual.

Investigación de contactos: Proceso sistemático para detectar casos de tuberculosis que no se habían diagnosticado anteriormente entre los contactos de un caso índice. En algunos entornos, la meta es administrar pruebas para detectar la ILTB a fin de buscar candidatos para el tratamiento preventivo. La investigación de contactos consiste en la detección, la priorización y la evaluación clínica.

Infección latente por tuberculosis (ILTB): Estado de respuesta inmunitaria persistente a la estimulación por antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* sin indicios de manifestaciones clínicas de tuberculosis activa. No hay ninguna prueba de referencia para la detección directa de la infección por *M. tuberculosis* en los seres humanos. La gran mayoría de las personas infectadas no tienen signos o síntomas de tuberculosis, pero corren el riesgo de tener tuberculosis activa.

Lactante: Menor de 1 año.

Niño: Persona menor de 10 años.

País con incidencia alta de tuberculosis: País con una tasa de incidencia de tuberculosis igual o superior a 100/100 000 según las estimaciones de la OMS.

País con incidencia baja de tuberculosis: País con una tasa de incidencia de tuberculosis inferior a 100/100 000 según las estimaciones de la OMS.

Tratamiento preventivo: Tratamiento que se ofrece a las personas que se considera que corren el riesgo de contraer tuberculosis a fin de reducir el riesgo; denominado también tratamiento de la ILTB.

Tuberculosis (TB): Enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis*. En este documento generalmente se habla de "tuberculosis activa" para distinguirla de la ILTB.

Tuberculosis confirmada bacteriológicamente: Tuberculosis diagnosticada en una muestra biológica por baciloscopia, cultivo o prueba molecular aprobada por la OMS, como Xpert® MTB/RIF.

Resumen

La infección latente por tuberculosis (ILT) es un estado de respuesta inmunitaria persistente a la estimulación por antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* sin indicios de manifestaciones clínicas de tuberculosis activa. No hay ninguna prueba de referencia para la ILTB. Las directrices de la OMS sobre la ILTB tienen en cuenta la probabilidad de progresión a tuberculosis activa en un grupo en riesgo específico, las características epidemiológicas y la carga de la tuberculosis, la disponibilidad de recursos y la probabilidad de un gran impacto en la salud pública. Se han formulado dos recomendaciones fragmentadas para el manejo de la ILTB, de las cuales emanaron varios documentos de orientación, lo cual dificulta su aplicación. Por consiguiente, varios Estados Miembros de la OMS solicitaron directrices unificadas para el manejo de la ILTB.

Las directrices actualizadas y unificadas de este documento responden a esa solicitud. Constituyen un conjunto integral de recomendaciones de la OMS sobre el manejo programático de la ILTB y proporcionan una base y una justificación para las directrices nacionales. Estas directrices reemplazan documentos de política anteriores de la OMS sobre el manejo de la ILTB en las personas con infección por el VIH y los contactos del hogar de las personas con tuberculosis y otros grupos en riesgo. Las directrices fueron preparadas de conformidad con los requisitos y el proceso recomendado por el Comité de Examen de Directrices de la OMS. Se realizaron siete revisiones sistemáticas para actualizar las recomendaciones y formular otras nuevas. El Grupo de Elaboración de las Directrices consideró la calidad de la evidencia, los beneficios y los perjuicios, los valores y las preferencias, la equidad, los costos, la aceptabilidad y la factibilidad del cumplimiento en la formulación de las recomendaciones y la determinación de su fuerza.

Las recomendaciones se presentan de una manera lógica según la cascada de la atención para el manejo de la ILTB: identificar los grupos de población en riesgo (adultos y niños con infección por el VIH, adultos y niños seronegativos al VIH que son contactos de casos de tuberculosis y otros grupos en riesgo seronegativos al VIH); descartar la tuberculosis activa; administrar pruebas para detectar la ILTB; proporcionar tratamiento; monitorear los eventos adversos; verificar que el paciente cumpla el tratamiento y lo termine, y efectuar el seguimiento y la evaluación. Las recomendaciones se clasifican en las siguientes categorías: recomendaciones existentes, que ya habían sido aprobadas por el Comité de Examen, habían sido publicadas y siguen siendo válidas; recomendaciones actualizadas, que ya habían sido aprobadas por el Comité de Examen, pero que, luego de un análisis de la evidencia, fueron examinadas por el Grupo de Elaboración de las Directrices y se actualizaron (incluso para aclararlas); y recomendaciones nuevas. Hay diez recomendaciones existentes, siete actualizadas y siete nuevas.

En general, el Grupo de Elaboración de las Directrices analizó la evidencia de las revisiones sistemáticas y examinó detalladamente cada grupo en riesgo identificado en lo que respecta a la prevalencia de la ILTB, el riesgo de progresión a tuberculosis activa y la incidencia de tuberculosis activa en comparación con la población general. El Grupo utilizó el principio orientador de que el beneficio individual supera el riesgo como piedra angular de las recomendaciones sobre las pruebas para la detección y el tratamiento de la ILTB. El Grupo encontró indicios claros del beneficio de las pruebas para la detección y el tratamiento sistemático de la ILTB para las personas con infección por el VIH y los lactantes y los menores de 5 años que son contactos del hogar de pacientes con tuberculosis pulmonar, en todos los entornos, independientemente de los antecedentes epidemiológicos de tuberculosis. De manera análoga, el Grupo concluyó que los grupos seronegativos al VIH en riesgo clínico, como los pacientes que están comenzando el tratamiento con medicamentos contra el factor de necrosis tumoral (TNF) que reciben diálisis, están preparándose para un trasplante de órgano o hematológico o tienen silicosis, también se beneficiarían de las pruebas para la detección y el tratamiento de la ILTB, independientemente de los antecedentes epidemiológicos de tuberculosis, debido a su mayor riesgo de progresión a tuberculosis activa.

A continuación se presentan las recomendaciones.

A. Identificación de los grupos de población en riesgo que necesitan pruebas para la detección y tratamiento de la ILTB

Adultos, adolescentes, niños y lactantes con infección por el VIH

- Los adultos y adolescentes con infección por el VIH y resultado desconocido o positivo de la prueba cutánea de tuberculina (PPD por su sigla en inglés) que tengan pocas probabilidades de tener tuberculosis activa deben recibir tratamiento preventivo de la tuberculosis como parte de un paquete integral de atención para la infección por el VIH, independientemente del grado de inmunodepresión. También se debe administrar tratamiento preventivo a aquellos que estén recibiendo tratamiento antirretroviral (TAR), a los que hayan recibido tratamiento anteriormente para la tuberculosis y a las embarazadas. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta. Recomendación existente)*
- Los menores de 12 meses con infección por el VIH que estén en contacto con un caso de tuberculosis y se investiguen para determinar si tienen tuberculosis deben recibir tratamiento preventivo con isoniacida durante seis meses si los resultados de la investigación son negativos para la tuberculosis. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Recomendación actualizada)*
- Los niños mayores de 12 meses con infección por el VIH que se considere improbable que tengan tuberculosis sobre la base de la detección de síntomas y que no tengan contacto con un caso de tuberculosis deben recibir tratamiento preventivo con isoniacida durante seis meses como parte de un paquete integral de prevención y atención de la infección por el VIH si viven en un entorno con prevalencia alta de tuberculosis. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja. Recomendación existente)*
- Todos los niños con infección por el VIH que hayan concluido el tratamiento de la tuberculosis pueden recibir isoniacida durante seis meses más. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad baja. Recomendación existente)*

Contactos del hogar seronegativos al VIH

- Los menores de 5 años seronegativos al VIH que sean contactos del hogar de personas con tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente y que se determine que no tienen tuberculosis activa en una evaluación clínica apropiada o según las directrices nacionales deben recibir el tratamiento preventivo de la tuberculosis. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta. Recomendación actualizada)*
- En los países con incidencia baja de tuberculosis, los adultos, los adolescentes y los niños que sean contactos del hogar de personas con tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente deben ser sometidos sistemáticamente a las pruebas para la detección y el tratamiento de la ILTB. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta a moderada. Recomendación existente)*
- En los países con incidencia alta de tuberculosis, los niños mayores de 5 años, los adolescentes y los adultos que sean contactos del hogar de personas con tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente y que se determine que no tienen tuberculosis activa en una evaluación clínica apropiada o según las directrices nacionales podrían recibir el tratamiento preventivo de la tuberculosis. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad baja. Recomendación nueva)*

Otros grupos en riesgo seronegativos al VIH

- Los pacientes que estén comenzando el tratamiento con medicamentos anti-TNF, los pacientes que reciban diálisis, los pacientes que estén preparándose para un trasplante de órgano o hematológico y los pacientes que tengan silicosis deben ser sometidos sistemáticamente a las pruebas de detección y al tratamiento de la ILTB. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja o muy baja. Recomendación actualizada)*

- En países con incidencia baja de tuberculosis, podrían considerarse las pruebas para la detección y el tratamiento sistemáticos de la ILTB para la población privada de libertad, el personal de salud, los inmigrantes de países con una carga alta de tuberculosis, las personas sin hogar y las personas que consumen drogas ilícitas. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad baja o muy baja. Recomendación existente)*
- No se recomiendan pruebas sistemáticas de la ILTB para las personas diabéticas, las personas con consumo nocivo de alcohol, los fumadores de tabaco y las personas con peso inferior al normal a menos que ya estén incluidos en las recomendaciones anteriores. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja. Recomendación existente)*

B. Algoritmos para descartar la tuberculosis activa

- Se debe realizar el tamizaje para la tuberculosis de los adultos y adolescentes con infección por el VIH según un algoritmo clínico. Es poco probable que quienes no refieran ningún síntoma como tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna tengan tuberculosis activa y se les debe ofrecer tratamiento preventivo, independientemente de su situación con respecto al TAR. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Recomendación actualizada)*
- Se puede ofrecer la radiografía de tórax a las personas con infección por el VIH que estén recibiendo TAR y administrar tratamiento preventivo a aquellas que no tengan resultados anormales en la radiografía de tórax. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad baja. **Recomendación nueva**)*
- Los adultos y adolescentes con infección por el VIH que sean tamizados para la tuberculosis según un algoritmo clínico y que refieran cualquier síntoma como tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna podrían tener tuberculosis activa y deben ser examinados para determinar si tienen tuberculosis y otras enfermedades que causan esos síntomas. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Recomendación actualizada)*
- Los lactantes y los niños con infección por el VIH que tengan aumento insuficiente de peso, fiebre, tos actual o antecedentes de contacto con un caso de tuberculosis deben ser examinados para determinar si tienen tuberculosis y otras enfermedades que causan esos síntomas. Si la evaluación no muestra la presencia de tuberculosis, se les debe ofrecer tratamiento preventivo, independientemente de su edad. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja. Recomendación actualizada)*
- Se puede usar la ausencia de síntomas de tuberculosis y de resultados anormales en la radiografía de tórax para descartar la tuberculosis activa en contactos del hogar mayores de 5 años seronegativos al VIH y otros grupos en riesgo antes del tratamiento preventivo. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja. **Recomendación nueva**)*

C. Realización de pruebas de detección de la ILTB

- Para diagnosticar la ILTB se puede usar la prueba cutánea de tuberculina (PPD) o la prueba de liberación de interferón gamma (IGRA). *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja. **Recomendación nueva**)*
- Las personas con infección por el VIH que tienen un resultado positivo en una prueba de detección de la ILTB se benefician más del tratamiento preventivo que las que tienen un resultado negativo. En los casos en que sea factible, se puede usar la prueba de detección de la ILTB para detectar a estas personas. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta. Recomendación existente)*
- La prueba de detección de la ILTB (prueba cutánea de tuberculina o prueba de liberación de interferón gamma) no es un requisito para iniciar el tratamiento preventivo en las personas con infección por el VIH o en los contactos del hogar menores de 5 años. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Recomendación actualizada)*

D. Opciones para el tratamiento de la ILTB

- Se recomienda la monoterapia con isoniacida durante seis meses para el tratamiento de la ILTB tanto en los adultos como en los niños en los países con incidencia alta o baja de tuberculosis. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta. Recomendación existente)*
- En los países con incidencia alta de tuberculosis, como tratamiento preventivo para niños y adolescentes menores de 15 años se debe ofrecer rifampicina en combinación con isoniacida diariamente durante tres meses como alternativa a la monoterapia con isoniacida durante seis meses. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja. **Recomendación nueva**)*
- En los países con incidencia alta de tuberculosis, como tratamiento preventivo para adultos y niños se puede ofrecer rifapentina e isoniacida semanalmente durante tres meses como alternativa a la monoterapia con isoniacida durante seis meses. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad moderada. **Recomendación nueva**)*
- En los países con incidencia baja de tuberculosis y como alternativa a la monoterapia con isoniacida durante seis meses se recomiendan las siguientes opciones para el tratamiento de la ILTB: isoniacida durante nueve meses, rifapentina e isoniacida semanalmente durante tres meses, isoniacida y rifampicina durante tres o cuatro meses, o rifampicina sola durante tres o cuatro meses. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada a alta. Recomendación existente)*
- En entornos con incidencia y transmisión altas de la tuberculosis, los adultos y los adolescentes con infección por el VIH y resultado desconocido o positivo de la PPD que tengan poca probabilidad de tener tuberculosis activa deben recibir tratamiento preventivo con isoniacida durante 36 meses como mínimo aunque estén recibiendo TAR. También se debe administrar tratamiento preventivo con isoniacida independientemente del grado de inmunodepresión, de los antecedentes de tratamiento antituberculoso anterior y del embarazo. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad baja. Recomendación existente)*

E. Tratamiento preventivo para los contactos de pacientes con TB-MDR

- Para algunos contactos del hogar de alto riesgo de pacientes con tuberculosis multirresistente (TB-MDR), podría considerarse el tratamiento preventivo basado en la evaluación individualizada del riesgo y con una justificación clínica sólida. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja. **Recomendación nueva**)*

Otras consideraciones importantes

Monitoreo de eventos adversos

Se debe reducir al mínimo el riesgo de eventos adversos durante el tratamiento preventivo. Las personas que reciben tratamiento para la ILTB deben ser monitoreadas de manera sistemática y regular en consultas mensuales con prestadores de servicios de salud. El que prescriba el tratamiento debe explicar el proceso de la enfermedad y la justificación del tratamiento y destacar la importancia de completarlo. Se les debe recomendar enfáticamente a las personas que reciben tratamiento que se comuniquen con sus prestadores de servicios de salud si, entre una consulta y otra, presentan síntomas tales como anorexia, náuseas, vómitos, malestar abdominal, fatiga o debilidad persistente, orina de color oscuro, heces pálidas o ictericia. Si el paciente no puede consultar a un prestador de servicios de salud tras la aparición de tales síntomas, debe suspender el tratamiento de inmediato.

Cumplimiento y finalización del tratamiento preventivo

El cumplimiento del tratamiento completo y su finalización son determinantes importantes del beneficio clínico, tanto para la persona como para el éxito del programa. Las intervenciones deben adaptarse a las necesidades específicas de los grupos en riesgo y al contexto local a fin de asegurar el cumplimiento y la finalización del tratamiento.

Manejo programático, seguimiento y evaluación

El programa nacional debe preparar un plan nacional para el manejo programático de la ILTB y priorizar los grupos que se determine que son de alto riesgo sobre la base de las características epidemiológicas locales y el sistema de salud. Se debe crear un entorno propicio para la política y el programa, con políticas y procedimientos normalizados de trabajo a nivel nacional y local para facilitar el cumplimiento de las recomendaciones contenidas en estas directrices. El manejo programático de la ILTB debe incluir sistemas de seguimiento y evaluación concordantes con los sistemas nacionales para el monitoreo y el seguimiento de los pacientes. Hay que adoptar instrumentos apropiados para el registro y la notificación, con indicadores estandarizados.

1. Introducción

1.1 Antecedentes

La infección latente por tuberculosis (ILT) es un estado de respuesta inmunitaria persistente a la estimulación por antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* sin evidencia de manifestaciones clínicas de tuberculosis activa (1). Como no hay una “prueba de referencia” para la ILTB, no se conoce la carga mundial con certeza; sin embargo, se estima que hasta un tercio de la población mundial está infectada por *M. tuberculosis* (2-4). La gran mayoría de estas personas no tienen ningún signo o síntoma de tuberculosis y no son infecciosas, aunque corren el riesgo de contraer tuberculosis activa y volverse infecciosas. Varios estudios han revelado que, en término medio, entre 5% y 10% de las personas infectadas contraerán tuberculosis activa en el curso de su vida, generalmente en los cinco primeros años después de la infección inicial (5). El riesgo de tuberculosis activa después de la infección depende de varios factores; el más importante es el estado inmunitario (1).

La prevención de la tuberculosis activa mediante el tratamiento de la ILTB es un componente fundamental de la Estrategia Fin de la TB, de la OMS (6). La eficacia de los tratamientos actuales se sitúa entre 60% y 90% (1). Sin embargo, hay que sopesar con cuidado el posible beneficio del tratamiento con el riesgo de eventos adversos relacionados con los medicamentos. Las pruebas para la detección y el tratamiento en masa de la ILTB en toda la población no son factibles porque las pruebas son imperfectas, existe el riesgo de efectos colaterales graves y mortales, y el costo sería elevado, con un impacto no comprobado en la salud pública. Sin embargo, para las personas infectadas de los grupos en los cuales el riesgo de progresión a una enfermedad activa excede considerablemente el riesgo de la población general, los beneficios son mayores que los perjuicios. El manejo de la ILTB abarca un conjunto integral de intervenciones: detectar y realizar la prueba a las personas que deben hacérsela; administrar un tratamiento seguro y eficaz, de tal manera que la mayoría de las personas que comiencen un tratamiento lo terminen sin riesgo o con un riesgo mínimo de eventos adversos; y hacer el seguimiento y la evaluación del proceso.

1.2 Justificación

Las directrices actuales de la OMS sobre la ILTB se basan en la probabilidad de progresión a tuberculosis activa en grupos en riesgo específicos, las características epidemiológicas subyacentes y la carga de la tuberculosis, la disponibilidad de recursos y la probabilidad de un impacto más amplio en la salud pública. Por consiguiente, se recomienda el manejo de la ILTB para las personas con infección por el VIH (7), para los contactos del hogar menores de 5 años de personas con tuberculosis pulmonar (8) en todos los entornos, incluidos aquellos con incidencia alta de tuberculosis (tasa de incidencia anual estimada de tuberculosis de 100 o más por 100 000 habitantes), y para los contactos adultos de personas con tuberculosis y otros grupos en riesgo clínico que viven en entornos con incidencia baja de tuberculosis (tasa de incidencia anual estimada de tuberculosis de menos de 100 por 100 000 habitantes) (9-11). El Grupo de Elaboración de las Directrices anterior estableció por consenso el límite para definir la incidencia alta o baja de tuberculosis en un país (9, 10). Aunque sus recomendaciones llevaron a un aumento notable del tratamiento preventivo de la tuberculosis, en particular en personas con infección por el VIH, la cobertura mundial de la intervención todavía es muy baja (12). Además, las recomendaciones fragmentadas dieron lugar a una multiplicidad de documentos de orientación, lo cual dificultó su aplicación. Por consiguiente, varios Estados Miembros de la OMS solicitaron directrices unificadas para el manejo de la ILTB a fin de asegurar la ejecución de los programas se hiciera de una manera armonizada y sin problemas. Asimismo, hay más interés en el manejo programático de la ILTB como parte de la Estrategia Fin de la TB, incluida la eliminación de la tuberculosis (13).

1.3 Alcance

Las presentes directrices unificadas consisten en un conjunto integral de recomendaciones de la OMS para el manejo de la ILTB que facilitarán la aplicación de la Estrategia Fin de la TB. Incluyen recomendaciones actualizadas de las directrices de la OMS del 2011 sobre la búsqueda intensificada de casos de tuberculosis y el tratamiento preventivo con isoniacida para las personas con infección por el VIH en entornos con recursos limitados, así como recomendaciones sobre el uso de pruebas para la detección de la ILTB. También se incluyen otras recomendaciones pertinentes aprobadas por el Comité de Examen de Directrices (recuadro 1). Las directrices que se presentan aquí son las más recientes y completas de la OMS para el manejo programático de la ILTB. Se espera que sirvan de base y de justificación para la formulación de directrices nacionales para el manejo de la ILTB adaptadas a las características epidemiológicas nacionales y locales de la tuberculosis, la disponibilidad de recursos, la infraestructura de salud y otros determinantes nacionales y locales.

RECUADRO 1.

Directrices que se han actualizado o unificado

- Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement_igra_oct2011.pdf).
- Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf).
- Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77741/1/9789241504492_eng.pdf).
- Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Segunda edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf).
- Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB and HIV-prevalence settings: 2015 update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174052/1/9789241508872_eng.pdf).
- Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137336/9789243548906_spa.pdf?sequence=1).

1.4 Meta

Estas directrices están dirigidas principalmente a los programas nacionales de prevención y control de la tuberculosis y el VIH o sus equivalentes en los ministerios de salud y para otras instancias normativas que trabajan en el campo de la tuberculosis, el VIH y las enfermedades infecciosas. Son también apropiadas para funcionarios de otros ministerios sectoriales que trabajan en las áreas de la salud, incluidos los servicios penitenciarios, los servicios sociales y de inmigración (como ministerios de justicia o servicios correccionales), y médicos clínicos y profesionales de salud pública que trabajan en los campos de la tuberculosis, el VIH, las enfermedades infecciosas, la prevención, la salud en la niñez y las enfermedades no transmisibles, como la enfermedad renal crónica y el cáncer.

1.5 Elaboración de las directrices

De conformidad con el proceso recomendado por el Comité de Examen de Directrices de la OMS (14), se establecieron tres grupos: el Grupo de Orientación sobre las Directrices, integrado por personal de la OMS, incluso de las oficinas regionales; el Grupo de Elaboración de las Directrices, integrado por un experto en metodología de directrices, expertos en contenido externos, gerentes de programas nacionales contra la tuberculosis, académicos y representantes de grupos de pacientes y de la sociedad civil, que hicieron aportes en todas las etapas del proceso; y el Grupo de Revisión Externa, integrado por expertos interesados en la ILTB, que revisaron el borrador de las directrices.

El Grupo de Orientación preparó el documento en el cual se estableció el alcance de las directrices y se indicaron las preguntas clave en formato PICO (sigla en inglés de población, intervención, comparador y resultado), las revisiones sistemáticas requeridas como base para las recomendaciones y el proceso para elaborar las directrices. El Grupo también consideró preguntas sobre los aspectos del manejo programático de la ILTB para el cual era probable que hubiera evidencia nueva.

Se formularon las siete preguntas clave siguientes:

1. PICO 1: ¿Cuál es la prevalencia de la ILTB, el riesgo de progresión a tuberculosis activa y la prevalencia acumulativa de la tuberculosis activa en los contactos del hogar no infectados por el VIH en diferentes grupos etarios en países con alta incidencia de tuberculosis?
2. PICO 2: ¿Cuál es la exactitud de la detección de síntomas recomendada por la OMS para descartar la tuberculosis activa en las personas con VIH que están recibiendo tratamiento antirretroviral?
3. PICO 3: ¿Qué exactitud tienen la detección de síntomas y la radiografía de tórax para descartar la tuberculosis activa en contactos de casos de tuberculosis pulmonar no infectados por el VIH en países con incidencia alta de tuberculosis?
4. PICO 4:¹ ¿Se podría usar la prueba de liberación de interferón gamma como opción en vez de la prueba cutánea de tuberculina para determinar quiénes corren el mayor riesgo de progresión de la ILTB a la tuberculosis activa en entornos con incidencia alta de tuberculosis?
5. PICO 5: ¿Se debe ofrecer rifampicina diariamente durante tres meses en combinación con isoniacida (3RH) para el tratamiento preventivo de niños y adolescentes menores de 15 años como alternativa a la monoterapia con isoniacida (INH) durante un período de seis a nueve meses en países con incidencia alta de tuberculosis?
6. PICO 6: ¿Se debe ofrecer rifapentina e isoniacida semanalmente durante tres meses como opción en vez de monoterapia con isoniacida para el tratamiento de la ILTB en países con incidencia alta de tuberculosis?
7. PICO 7: ¿Se debe recomendar el tratamiento preventivo para contactos de pacientes con tuberculosis multirresistente o resistente a la rifampicina?

Se distribuyó a todos los integrantes del Grupo de Elaboración de las Directrices una lista de los posibles resultados de interés para cada pregunta. El Grupo calificó la importancia de cada resultado en una escala del 1 al 9, en la cual un puntaje de 1 a 3 significaba que no era importante, de 4 a 6 que era importante y de 7 a 9 que era fundamental. Se usó el promedio de los puntajes para cada resultado a fin de priorizar el resultado y seleccionar los resultados más importantes para cada pregunta PICO. Los resultados seleccionados para cada pregunta y el puntaje de su importancia se presentan en los **anexos 1 y 2**.

Para estas directrices se realizaron siete revisiones sistemáticas nuevas o actualizadas. Las recomendaciones existentes se analizaron en el Grupo de Elaboración de las Directrices y se actualizaron y se aclararon en la medida de lo necesario. Además, se hizo una encuesta en línea para determinar las preferencias y los valores de los grupos de población afectados por el manejo de la ILTB (**anexo 3**). Se organizó una serie de reuniones

¹ Esta pregunta PICO no figuraba en el documento original de determinación del alcance presentado al Comité de Examen de Directrices de la OMS, sino que se agregó posteriormente, a sugerencia del Grupo de Elaboración de las Directrices, con la anuencia de la Secretaría del Comité de Examen de Directrices.

virtuales, copresididas por un experto técnico y un experto en metodología de directrices, a fin de evaluar la evidencia para cada pregunta PICO y formular recomendaciones. Se usaron los cuadros “de la evidencia a la decisión” elaborados con la interfaz GRADEpro para guiar las deliberaciones sobre beneficios y perjuicios, la calidad de la evidencia, el costo, la factibilidad, la aceptabilidad, la equidad, los valores y las preferencias (14). Las recomendaciones y su fuerza fueron determinadas por el Grupo de Elaboración de las Directrices sobre la base de estos factores. El experto en metodología de directrices facilitó las deliberaciones a fin de alcanzar el consenso, que se definió como acuerdo unánime o mayoritario. Las recomendaciones de las directrices existentes de la OMS fueron evaluadas inicialmente por el Grupo de Orientación y posteriormente fueron examinadas y aprobadas por el Grupo de Elaboración de las Directrices. Se incluyeron también las recomendaciones válidas que no requerían actualización. Todos los integrantes del Grupo de Elaboración de las Directrices revisaron las directrices y la documentación y las refrendaron. Los comentarios del Grupo de Revisión Externa fueron evaluados por el Grupo de Orientación a fin de incorporarlos en la versión definitiva de las directrices.

Hay 10 recomendaciones existentes, siete actualizadas y siete nuevas. Los cuadros del método GRADE (clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones) para las siete recomendaciones nuevas se presentan en el [anexo 1](#). En el [anexo 2](#) se presentan cuadros detallados de la evidencia a la decisión para cada pregunta PICO y los resultados de las revisiones sistemáticas, en tanto que la encuesta sobre valores y preferencias se presenta en el [anexo 3](#).

1.6 Calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones

La calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se evaluaron con el método GRADE (15). En este proceso, la calidad de la evidencia consiste en el grado de confianza de que las estimaciones del efecto (deseable o indeseable) se aproximen a los efectos reales de interés. La utilidad de una estimación del efecto depende del grado de confianza en esa estimación: cuanto mejor es la calidad de la evidencia, más probable es que pueda formularse una recomendación fuerte. La decisión sobre el peso de la evidencia también depende de otros factores. La fuerza de una recomendación refleja el grado de confianza que tiene el Grupo de Elaboración de las Directrices en que los efectos deseables sean mayores que los efectos indeseables. Los efectos deseables consisten en resultados beneficiosos en materia de salud (por ejemplo, prevención y diagnóstico temprano de la tuberculosis, reducción de la morbilidad y mortalidad relacionadas con la tuberculosis), una carga más pequeña de tuberculosis y más ahorros, mientras que los efectos indeseables consisten en perjuicios, una carga mayor y mayores costos. Las “cargas” incluyen el cumplimiento de las recomendaciones por parte de los programas, los pacientes y los cuidadores (por ejemplo, las familias), como someterse a pruebas más frecuentes y tomar más medicamentos.

La calidad de la evidencia se clasifica en cuatro niveles:

| | |
|-----------------|---|
| <i>Alta</i> | Estamos muy seguros de que el efecto verdadero se aproxima a la estimación del efecto. |
| <i>Moderada</i> | Estamos moderadamente seguros de que el efecto verdadero tiene probabilidad de aproximarse a la estimación del efecto, pero es posible que sea muy diferente. |
| <i>Baja</i> | Nuestra confianza en el efecto estimado es limitada: es posible que el efecto verdadero sea muy diferente. |
| <i>Muy baja</i> | Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: el efecto verdadero probablemente sea muy diferente. |

Las recomendaciones contenidas en estas directrices son fuertes o condicionales.

En el caso de una recomendación *fuerte*, el Grupo de Elaboración de las Directrices estaba seguro de que los efectos deseables del cumplimiento serían mayores que los efectos indeseables. Esto podría estar a favor o en contra de una intervención.

En el caso de una recomendación *condicional*, el Grupo de Elaboración de las Directrices concluyó que los efectos deseables del cumplimiento probablemente sean mayores que los efectos indeseables, pero no estaba

seguro del balance. Las razones de la falta de confianza eran la ausencia de evidencia de calidad alta (pocos datos para apoyar la recomendación), estimaciones imprecisas de los beneficios o perjuicios (la evidencia nueva podría cambiar la razón de riesgo a beneficio), la incertidumbre o la variación en el valor de los resultados para diferentes personas (aplicable solo a un grupo, población o entorno específico) y beneficios pequeños o beneficios que no se equiparan con el costo (incluido el costo de cumplir la recomendación).

1.7 Publicación, aplicación, evaluación y vencimiento

Estas directrices se publicarán en el sitio web de la OMS por lo menos en cuatro idiomas (inglés, francés, español y ruso) y podrán descargarse libremente. Las directrices impresas se distribuirán ampliamente en conferencias y reuniones regionales e internacionales de directores de programas en todas las regiones. Se monitoreará regularmente la aplicación de las recomendaciones en el sistema anual de recopilación de datos de la OMS para el seguimiento de los datos mundiales sobre la tuberculosis. La OMS actualizará las directrices cinco años después de su publicación o antes si hay evidencia nueva que requiera una revisión.

1.8 Presentación de las directrices y las recomendaciones

La estructura general de estas directrices y de las recomendaciones sigue la cascada lógica del manejo de la ILTB: detectar los grupos de población en riesgo (adultos y niños con infección por el VIH, adultos y niños seronegativos al VIH que son contactos de casos de tuberculosis y otros grupos en riesgo seronegativos al VIH); descartar la tuberculosis activa; administrar pruebas para la detección de la ILTB; proporcionar tratamiento; monitorear los eventos adversos; cumplir el tratamiento y terminarlo, y efectuar el seguimiento y la evaluación. Las recomendaciones se clasifican en *existentes* (recomendaciones que se publicaron en directrices anteriores aprobadas por el Comité de Examen y que siguen siendo válidas), *actualizadas* (recomendaciones que se publicaron en directrices anteriores aprobadas por el Comité de Examen, para las cuales se examinó la evidencia y que se debatieron en el Grupo de Elaboración de las Directrices y se actualizaron, incluso para aclararlas) y *nuevas* (recomendaciones formuladas para las directrices actuales).

2. Identificación de los grupos de población que necesitan pruebas para la detección y el tratamiento de la infección latente por tuberculosis

No todas las personas infectadas por *M. tuberculosis* contraen tuberculosis activa. Se estima que el riesgo de que una persona con ILTB progrese a tuberculosis activa en algún momento de su vida se sitúa entre 5% y 10% (5). El riesgo es particularmente alto en menores de 5 años y en personas con inmunidad comprometida (1). Como el tratamiento preventivo implica riesgos y costos, el tratamiento preventivo de la infección por *M. tuberculosis* debe focalizarse selectivamente en los grupos de población que mayor riesgo corren de progresión a tuberculosis activa, ya que son los que más se beneficiarían del tratamiento de la ILTB.

Al seleccionar los grupos de población en riesgo para el manejo programático de la ILTB, hay que tener en cuenta las características epidemiológicas y el perfil de transmisión de la tuberculosis en el país, a fin de que el tratamiento ofrezca una protección duradera. Por consiguiente, un componente fundamental del manejo programático debe ser una evaluación clínica integral individual que tenga en cuenta el equilibrio entre los riesgos y los beneficios para la persona que reciba tratamiento.

En esta sección se describen los grupos de población en riesgo para quienes se recomiendan las pruebas y el tratamiento de la ILTB.

2.1 Adultos y adolescentes con infección por el VIH

Los adultos y adolescentes con infección por el VIH y resultado desconocido o positivo de la prueba cutánea de tuberculina (PPD por su sigla en inglés) que tengan pocas probabilidades de tener tuberculosis activa deben recibir tratamiento preventivo de la tuberculosis como parte de un paquete integral de atención para la infección por el VIH, independientemente del grado de inmunodepresión. También se debe administrar tratamiento preventivo a aquellos que estén recibiendo tratamiento antirretroviral (TAR), a los que hayan recibido tratamiento anteriormente para la tuberculosis y a las embarazadas. (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta. Recomendación existente*).

Fuente de la recomendación existente: Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011
(http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_ng.pdf).

Resumen de la evidencia

La tuberculosis es la causa más frecuente de muerte relacionada con el sida en todo el mundo, a pesar del progreso en el acceso al TAR (16). La tuberculosis causó la muerte de alrededor de 400 000 personas con infección por el VIH en el 2016, es decir, un tercio de todas las muertes debidas al VIH. Los datos mundiales del 2016 indican que las personas con infección por el VIH tenían 21 veces más probabilidades (intervalo de confianza [IC] de 95%: 16-27) de contraer tuberculosis activa que las personas sin infección por el VIH (12).

En una revisión sistemática de 12 ensayos controlados aleatorizados de 8578 personas con infección por el VIH (17), se observó que el tratamiento preventivo reducía el riesgo general de tuberculosis en 33% (efecto relativo [RR]: 0,67, IC de 95%: 0,51-0,87) en las personas con infección por el VIH. Para las personas con resultado positivo de la PPD, la reducción del riesgo fue mayor: 64% (RR 0,36, IC de 95%: 0,22-0,61). Aunque la reducción no fue estadísticamente significativa, fue de 14% en las personas con resultado negativo de la PPD (RR 0,86, IC de 95%: 0,59-1,26) y en las personas con resultado desconocido (RR 0,86, IC de 95%: 0,48-1,52). Sin embargo, la mayoría de los estudios comprendidos en la revisión se hicieron antes de que

comenzara a usarse el TAR y ahora hay evidencia creciente de estudios de observación y ensayos controlados aleatorizados de la efectividad del tratamiento preventivo para las personas que están recibiendo TAR. En un ensayo controlado aleatorizado en doble ciego de 1329 personas con infección por el VIH que recibían TAR, se observó que las personas que recibían TAR y tenían resultado negativo en la PPD o la prueba de IGRA se beneficiaban más del tratamiento preventivo con isoniacida que las personas con resultado positivo en cualquiera de esas dos pruebas (18). Un ensayo controlado aleatorizado de 2056 personas con infección por el VIH (19) y datos de seguimiento (20) mostró los beneficios acumulativos del tratamiento preventivo en combinación con el TAR en la reducción tanto de la incidencia como de la mortalidad general por tuberculosis. El efecto protector duró más de cinco años (20).

Justificación de la recomendación

El Grupo de Elaboración de las Directrices analizó la evidencia de las revisiones sistemáticas y examinó cada grupo en riesgo identificado detalladamente para determinar la prevalencia de la ILTB, el riesgo de progresión a tuberculosis activa y la incidencia de tuberculosis activa en comparación con la incidencia en la población general. El Grupo llegó a la conclusión de que la evidencia muestra un beneficio claro de las pruebas y el tratamiento sistemáticos de la ILTB para las personas con infección por el VIH.

Se debe administrar tratamiento preventivo a adultos y adolescentes con infección por el VIH, independientemente de su estado inmunitario, estén o no recibiendo TAR, en vista de la evidencia del efecto protector adicional con el TAR. Una revisión sistemática de estudios realizados antes de que comenzara a usarse el TAR mostró la utilidad de proporcionar tratamiento preventivo a las personas con infección por el VIH inmediatamente después de terminar el tratamiento antituberculoso en países con incidencia alta de tuberculosis (7, 21). Por consiguiente, se recomienda el tratamiento preventivo para las personas que fueron tratadas anteriormente para la tuberculosis. Sin embargo, no se encontró evidencia de que el tratamiento preventivo fuese beneficioso para las personas que habían finalizado el tratamiento para la tuberculosis multirresistente o extremadamente farmacorresistente o para las que estaban recibiendo TAR al mismo tiempo.

Las embarazadas con infección por el VIH corren el riesgo de contraer tuberculosis, que puede tener consecuencias graves tanto para la madre como para el feto (22). Como la isoniacida y la rifampicina —los medicamentos que se usan comúnmente para el tratamiento preventivo— son seguras para las embarazadas (23), el embarazo no debe considerarse como un impedimento para que las mujeres con infección por el VIH reciban tratamiento preventivo. No obstante, se requiere un criterio clínico sólido a fin de determinar el mejor momento para administrarlo.

No hay evidencia acerca de los ciclos repetidos de tratamiento preventivo; en consecuencia, no se hace ninguna recomendación en estas directrices. Sin embargo, en los entornos con transmisión alta de tuberculosis (según la definición de las autoridades locales), se recomienda de manera condicional el tratamiento preventivo con isoniacida durante 36 meses o más (24) (véase la [sección 5](#)). No se han hecho suficientes ensayos clínicos sobre los ciclos repetidos de tratamiento preventivo, que serán esenciales para actualizar estas directrices.

2.2 Lactantes y niños con infección por el VIH

- Los menores de 12 meses con infección por el VIH que estén en contacto con un caso de tuberculosis y se investiguen para determinar si tienen tuberculosis deben recibir tratamiento preventivo con isoniacida durante seis meses si los resultados de la investigación son negativos para la tuberculosis. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Recomendación actualizada)*
- Los niños mayores de 12 meses con infección por el VIH que se considere improbable que tengan tuberculosis sobre la base de la detección de síntomas y que no tengan contacto con un caso de tuberculosis deben recibir tratamiento preventivo con isoniacida durante seis meses como parte de un paquete integral de prevención y atención de la infección por el VIH si viven en un entorno con prevalencia alta de tuberculosis. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja. Recomendación existente)*

- Todos los niños con infección por el VIH que hayan concluido el tratamiento de la tuberculosis pueden recibir isoniacida durante seis meses más. (*Recomendación condicional, evidencia de calidad baja. Recomendación existente*)

Fuente de las recomendaciones existentes y actualizadas: Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_ng.pdf).

Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática realizada para las directrices anteriores abarcó dos estudios que se hicieron en Sudáfrica. Uno mostró una reducción considerable de la mortalidad, así como protección contra la tuberculosis, en niños con infección por el VIH que recibieron isoniacida durante seis meses (25). Pero el otro ensayo controlado aleatorizado no mostró ningún beneficio del tratamiento preventivo en los menores de un año infectados por el VIH sin exposición conocida a un caso de tuberculosis que fueron diagnosticados en los primeros tres o cuatro meses de vida, que tuvieron acceso rápido a TAR y que fueron monitoreados cuidadosamente todos los meses para determinar si habían estado expuestos nuevamente a la tuberculosis o a otra enfermedad (26).

Pocos ensayos controlados aleatorizados incluían niños que recibían TAR. En un ensayo en el que se estudiaron a 167 niños que recibían TAR, la incidencia de tuberculosis fue menor en los que recibieron tratamiento preventivo que en los niños que no lo recibieron, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (razón de tasas de incidencia: 0,51, IC de 95%: 0,15-1,75) (27). En un estudio de cohortes se observó un efecto protector acumulativo del tratamiento preventivo en los niños que recibían TAR (28).

Justificación de las recomendaciones

En relación con los menores de 12 meses con infección por el VIH, el Grupo de Elaboración de las Directrices señaló que debe administrarse tratamiento preventivo solo a los que tengan antecedentes de contacto en el hogar con una persona con tuberculosis y que no tengan tuberculosis sobre la base de investigaciones realizadas de acuerdo con las directrices nacionales, debido a los pocos datos sobre los beneficios. El Grupo recomendó enfáticamente el tratamiento preventivo para los niños mayores de 12 meses con infección por el VIH, a pesar de la mala calidad de la evidencia, debido a los claros beneficios observados en adultos con infección por el VIH y el alto riesgo de tuberculosis activa en las personas con infección por el VIH.

El Grupo de Elaboración de las Directrices observó que, aunque la evidencia de la eficacia del tratamiento preventivo en niños que están recibiendo TAR es limitada, es biológicamente verosímil, en vista de la evidencia de los efectos acumulativos en adultos con infección por el VIH que están recibiendo TAR. Por lo tanto, se recomienda el tratamiento preventivo para los niños, estén o no recibiendo TAR.

No hay evidencia con respecto al tratamiento preventivo en los niños con infección por el VIH después de la finalización del tratamiento antituberculoso. Sin embargo, igual que los adultos, el tratamiento preventivo beneficiaría a los niños con infección por el VIH que están expuestos a reinfección y a la reaparición de la tuberculosis. Por consiguiente, el Grupo de Elaboración de las Directrices recomendó de manera condicional que todos los niños con infección por el VIH que han sido tratados para la tuberculosis y que viven en entornos con incidencia, prevalencia y transmisión altas de la tuberculosis (según la definición de las autoridades nacionales) reciban un ciclo del tratamiento preventivo. El tratamiento preventivo puede iniciarse inmediatamente después de la última dosis de tratamiento para la tuberculosis o con posterioridad, según el criterio clínico.

2.3 Contactos del hogar seronegativos al VIH de una persona con tuberculosis pulmonar

- Los menores de 5 años seronegativos al VIH que sean contactos del hogar de personas con tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente y que se determine que no tienen tuberculosis activa en una evaluación clínica apropiada o según las directrices nacionales deben recibir el tratamiento preventivo de la tuberculosis. (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta. Recomendación actualizada*)
- En los países con incidencia baja de tuberculosis, los adultos, los adolescentes y los niños que sean contactos del hogar de personas con tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente deben ser sometidos sistemáticamente a las pruebas de detección y al tratamiento de la ILTB. (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta a moderada. Recomendación existente*)
- En los países con incidencia alta de tuberculosis, los niños mayores de 5 años, los adolescentes y los adultos que sean contactos del hogar de personas con tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente y que se determine que no tienen tuberculosis activa en una evaluación clínica apropiada o según las directrices nacionales podrían recibir el tratamiento preventivo de la tuberculosis. (*Recomendación condicional, evidencia de calidad baja. Recomendación nueva*)

Comentario: La evaluación clínica apropiada debe incluir una valoración de la intensidad y el riesgo de la exposición, el riesgo de desarrollar tuberculosis activa o la determinación de la presencia de una infección por medio de la prueba para la detección de la ILTB.

Fuente de la recomendación existente: Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137336/9789243548906_spa.pdf?sequence=1).

Resumen de la evidencia

Actualizamos una revisión sistemática realizada para las directrices anteriores (9, 10), centrándonos en los contactos del hogar en países con incidencia alta de tuberculosis. El objetivo de la revisión era determinar la prevalencia de la ILTB, la progresión a tuberculosis activa y la prevalencia acumulativa de tuberculosis activa en los contactos del hogar, estratificados por edad. Agregamos 19 estudios publicados entre el 2014 y el 2016. Los cuadros de la evidencia a la decisión y los cuadros del método GRADE se presentan en los **anexos 1 y 2**.

La prevalencia de la ILTB fue mayor en niños mayores de 1 año y adolescentes mayores de 15 años y en adultos que en menores de 5 años, que presentaban el mayor riesgo de progresión a tuberculosis activa. En comparación con los contactos del hogar que sean menores de 5 años, la razón de riesgo combinado de progresión a tuberculosis activa fue inferior en los niños de 5 a 15 años (0,28, IC de 95%: 0,12-0,65, cuatro estudios) y en los mayores de 15 años (0,22, IC de 95%: 0,08-0,60, tres estudios). Todos los contactos del hogar, independientemente de su edad, tuvieran o no ILTB, corrían un riesgo mucho mayor de progresión a tuberculosis activa que la población general (**cuadro 1**).

Justificación de las recomendaciones

El Grupo de Elaboración de las Directrices observó un riesgo mucho mayor de contraer tuberculosis activa en los menores de 1 año y los menores de 5 años. Además, la enfermedad puede presentarse rápidamente en los niños pequeños, que corren el mayor riesgo de contraer una enfermedad grave y diseminada asociada con morbilidad y mortalidad altas. Por consiguiente, el Grupo recomendó enfáticamente el tratamiento preventivo de los contactos del hogar que sean menores de 5 años, independientemente de los antecedentes epidemiológicos de tuberculosis, pero solo después de descartar la tuberculosis activa. El tratamiento preventivo también podría considerarse de manera condicional para los contactos del hogar en grupos de otras edades, según lo que indique el criterio clínico al evaluar los beneficios y los perjuicios para las personas y las características epidemiológicas de la tuberculosis a nivel nacional y local, teniendo en cuenta en particular la transmisión continua de la tuberculosis. El Grupo también señaló que la disponibilidad de recursos y la capacidad de la infraestructura de salud para evaluar la intensidad, el riesgo de exposición y la aparición de

Cuadro 1. Estimaciones combinadas del riesgo de tuberculosis activa en los contactos del hogar estratificados por edad y estado inicial de la ILTB en comparación con la población general

| Edad (años) | Estado inicial positivo para la ILTB | | | | Independientemente del estado inicial de la ILTB | | | |
|-------------------|--------------------------------------|----------------------|------------------------|---------------------|--|---------------------|------------------------|---------------------|
| | Seguimiento < 12 meses | | Seguimiento < 24 meses | | Seguimiento < 12 meses | | Seguimiento < 24 meses | |
| | Número de estudios | Razón de riesgo | Número de estudios | Razón de riesgo | Número de estudios | Razón de riesgo | Número de estudios | Razón de riesgo |
| Población general | - | 1,0 (referencia) | - | 1,0 (referencia) | - | 1,0 (referencia) | - | 1,0 (referencia) |
| 0-4 | 2 | 24,3 (0,73-811,0) | 3 | 22,9 (7,7-68,6) | 3 | 25,9 (16,9-39,7) | 5 | 14,8 (9,8-22,3) |
| 5-14 | 2 | 27,1 (17,5-54,1) | 3 | 8,2 (2,3-29,4) | 3 | 24,1 (16,9-34,4) | 5 | 6,3 (2,9-13,7) |
| ≥ 15 | 1 | 30,7 (17,5-54,1) | 2 | 13,4 (9,5-18,8) | 1 | 24,7 (14,2-43,0) | 3 | 11,7 (7,6-18,0) |

tuberculosis activa, para sopesar los beneficios y los perjuicios y para descartar la tuberculosis activa antes del inicio del tratamiento son consideraciones importantes en la condicionalidad de la recomendación.

2.4 Otros grupos en riesgo seronegativos al VIH

- Los pacientes que estén comenzando el tratamiento anti-TNF, los pacientes que reciban diálisis, los pacientes que estén preparándose para un trasplante de órgano o hematológico y los pacientes que tengan silicosis deben ser sometidos sistemáticamente a las pruebas de detección y al tratamiento de la ILTB. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja o muy baja. Recomendación actualizada)*
- En países con incidencia baja de tuberculosis, podrían considerarse las pruebas de detección y el tratamiento sistemáticos de la ILTB para la población privada de libertad, el personal de salud, los inmigrantes de países con una carga alta de tuberculosis, las personas sin hogar y las personas que consumen drogas ilícitas. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad baja o muy baja. Recomendación existente)*
- No se recomiendan pruebas sistemáticas de la ILTB para las personas diabéticas, las personas con consumo nocivo de alcohol, los fumadores de tabaco y las personas con peso inferior al normal a menos que ya estén incluidos en las recomendaciones anteriores. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja. Recomendación existente)*

Comentario: Las pruebas para la detección y el tratamiento de la ILTB deben hacerse observando de manera estricta los derechos humanos y las más rigurosas consideraciones éticas. Por ejemplo, los resultados positivos de la prueba o el tratamiento para la ILTB no deben afectar a la situación migratoria de una persona o retrasar la posibilidad de que migre.

Fuente de las recomendaciones existentes: Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137336/9789243548906_spa.pdf?sequence=1).

Resumen de la evidencia

El Grupo de Elaboración de las Directrices consideró las tres revisiones sistemáticas que se hicieron en relación con las directrices anteriores para la ILTB a fin de determinar cuáles de los 24 grupos de población en riesgo definidos deben tener prioridad para las pruebas para la detección y el tratamiento de la ILTB en esta actualización (9, 10). Había evidencia de una mayor prevalencia de la ILTB, un mayor riesgo de progresión de la ILTB a tuberculosis activa y una mayor incidencia de tuberculosis activa en los 15 grupos de riesgo siguientes: adultos y niños que están en contacto con personas con tuberculosis, estudiantes y personal de salud, personas con infección por el VIH, pacientes que reciben diálisis, inmigrantes de países con una carga

alta de tuberculosis, pacientes que están comenzando el tratamiento con anti-TNF, personas que consumen drogas ilícitas, presos, personas sin hogar, pacientes que están preparándose para un trasplante de órgano o hematológico, pacientes con silicosis, pacientes con diabetes, personas alcohólicas, fumadores de tabaco y personas con peso inferior al normal. Se notificó un riesgo mayor de progresión a tuberculosis activa en cuatro de los 15 grupos: personas con infección por el VIH, adultos y niños que son contactos de personas con tuberculosis, pacientes que reciben diálisis y personas con peso inferior al normal. Se notificó un riesgo mayor de tuberculosis activa en todos los grupos excepto en las personas con peso inferior al normal.

Justificación de las recomendaciones

El Grupo de Elaboración de las Directrices observó que las personas de grupos en riesgo clínico seronegativas al VIH, como los pacientes que estaban comenzando el tratamiento con anti-TNF, los pacientes que recibían diálisis, los pacientes que se preparaban para un trasplante de órgano o hematológico y los pacientes con silicosis, se beneficiarían de las pruebas para la detección y el tratamiento de la ILTB, independientemente de los antecedentes epidemiológicos de tuberculosis, debido a que tienen un mayor riesgo de progresión a tuberculosis activa. El Grupo formuló recomendaciones fuertes a pesar de la evidencia de calidad baja o muy baja al concluir que los grupos en riesgo indicados presentaban un mayor riesgo de progresión a tuberculosis activa y que los beneficios del tratamiento son mayores que los posibles perjuicios.

El Grupo de Elaboración de las Directrices también llegó a la conclusión de que es posible que la evidencia sobre los beneficios de las pruebas para la detección y el tratamiento sistemáticos de la ILTB no sea mayor que la evidencia sobre los perjuicios en los siguientes grupos en riesgo: personal de salud, inmigrantes de países con una carga alta de tuberculosis, población privada de libertad, personas sin hogar y personas que consumen drogas ilícitas. Sin embargo, el Grupo consideró que los beneficios podrían superar los perjuicios en mayor medida en los entornos con incidencia baja de tuberculosis que en los entornos con incidencia alta de tuberculosis debido a los antecedentes epidemiológicos de tuberculosis y a los riesgos de transmisión y reinfección. La decisión de someter a pruebas y tratar sistemáticamente a estos grupos para la ILTB debe tomarse de acuerdo con las características epidemiológicas y el contexto local de la tuberculosis, la estructura del sistema de salud, la disponibilidad de recursos y las prioridades generales en materia de salud. Hay que dar prioridad a las personas que contrajeron la infección tuberculosa recientemente, documentada por la conversión de negativo a positivo en las pruebas de detección de la ILTB (prueba de liberación de interferón gamma o prueba cutánea de la tuberculina). El Grupo también llegó a la conclusión de que se debe dar prioridad a los inmigrantes recientes que pasaron de países con una carga alta de tuberculosis a uno con una carga baja. Sin embargo, el Grupo destacó que el estado de una persona con resultado positivo de la prueba de detección de la ILTB o que reciba tratamiento para la ILTB no debe afectar el proceso, los procedimientos o la situación migratoria.

El Grupo de Elaboración de las Directrices observó la escasez de datos de ensayos clínicos sobre los beneficios y los perjuicios de la prueba y el tratamiento sistemáticos de la ILTB para los pacientes con diabetes, las personas con consumo nocivo de alcohol, los fumadores de tabaco y las personas con peso inferior al normal. El Grupo llegó a la conclusión de que los beneficios de las pruebas para la detección y el tratamiento sistemáticos de estos grupos en riesgo no son mayores que los riesgos, a menos que formen parte de los grupos a los que se hace referencia en las recomendaciones, independientemente de los antecedentes epidemiológicos de tuberculosis.

El Grupo estuvo de acuerdo en que la asignación de prioridad a los grupos sobre la base de su riesgo y el contexto local y nacional (por ejemplo, características epidemiológicas, disponibilidad de recursos) sería aceptable para las personas y los principales interesados, entre ellos los médicos clínicos y los directores de programas. Observó que el alto riesgo de transmisión continua de tuberculosis en ciertos grupos en riesgo — como el personal de salud (incluidos los estudiantes), los presos (y el personal penitenciario), los inmigrantes de países con incidencia alta, las personas sin hogar y las personas que consumen drogas ilícitas— requiere atención para que no se comprometa el beneficio del tratamiento como consecuencia de la reinfección.

Consideraciones para la aplicación

En la decisión de los programas nacionales contra la tuberculosis y otros interesados directos sobre los grupos en riesgo prioritarios para el manejo programático de la ILTB, se debe tener en cuenta principalmente la evidencia al proporcionar una prevención duradera de la progresión a tuberculosis activa (por ejemplo, ausencia de transmisión y reinfección continua). Además, los beneficios deben ser mayores que los riesgos para las personas del grupo y los recursos deben usarse de manera eficiente. El Grupo de Elaboración de las Directrices señaló que la asignación de prioridad a los grupos en riesgo para las pruebas para la detección y el tratamiento de la ILTB podría redundar en ahorros para el sistema de atención de salud. El Grupo observó la utilidad del TAR para prevenir la tuberculosis en las personas con infección por el VIH, subrayando la importancia de asegurar que todas reciban TAR de acuerdo con la política actual de la OMS (29).

3. Algoritmos para descartar la tuberculosis activa

En esta sección se recomiendan algoritmos para descartar la tuberculosis activa antes de administrar tratamiento preventivo.

3.1 Adultos, adolescentes, niños y lactantes con infección por el VIH

3.1.1 Adultos y adolescentes con VIH

- Se debe realizar el tamizaje para la tuberculosis de los adultos y adolescentes con infección por el VIH según un algoritmo clínico. Es poco probable que quienes no refieran ningún síntoma como tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna tengan tuberculosis activa y se les debe ofrecer tratamiento preventivo, independientemente de su situación con respecto al TAR. (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Recomendación actualizada*)
- Se puede ofrecer la radiografía de tórax a las personas con infección por el VIH que estén recibiendo TAR y administrar tratamiento preventivo a aquellas que no tengan resultados anormales en la radiografía de tórax. (*Recomendación condicional, evidencia de calidad baja. Recomendación nueva*)
- Los adultos y adolescentes con infección por el VIH que sean tamizados para la tuberculosis según un algoritmo clínico y que refieran cualquier síntoma como tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna podrían tener tuberculosis activa y deben ser examinados para determinar si tienen tuberculosis y otras enfermedades que causan esos síntomas. (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Recomendación actualizada*)

Comentario: La radiografía de tórax no debe ser un requisito para iniciar el tratamiento preventivo.

Resumen de la evidencia

Es necesario descartar la tuberculosis activa antes de iniciar el tratamiento preventivo. En el 2011, la OMS realizó una revisión sistemática y un metanálisis de datos de pacientes y recomendó el tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante una combinación de síntomas: tos actual, pérdida de peso, sudoración nocturna y fiebre. La revisión indicó que este tamizaje de los síntomas tenía una sensibilidad de 79%, una especificidad de 50% y un valor predictivo negativo de 97,7% con una prevalencia de la tuberculosis de 5%. La mayoría de las personas con infección por el VIH que estaban incluidas en los estudios abarcados por la revisión sistemática no estaban recibiendo TAR (30).

Durante la actualización de las directrices, realizamos una revisión sistemática para evaluar el desempeño del tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de cuatro síntomas en las personas con infección por el VIH que estaban recibiendo TAR y en aquellas que no estaban recibiendo TAR. Se consideraron 17 estudios con información de ese tipo. Los cuadros de la evidencia a la decisión y los cuadros del método GRADE se presentan en los **anexos 1 y 2**.

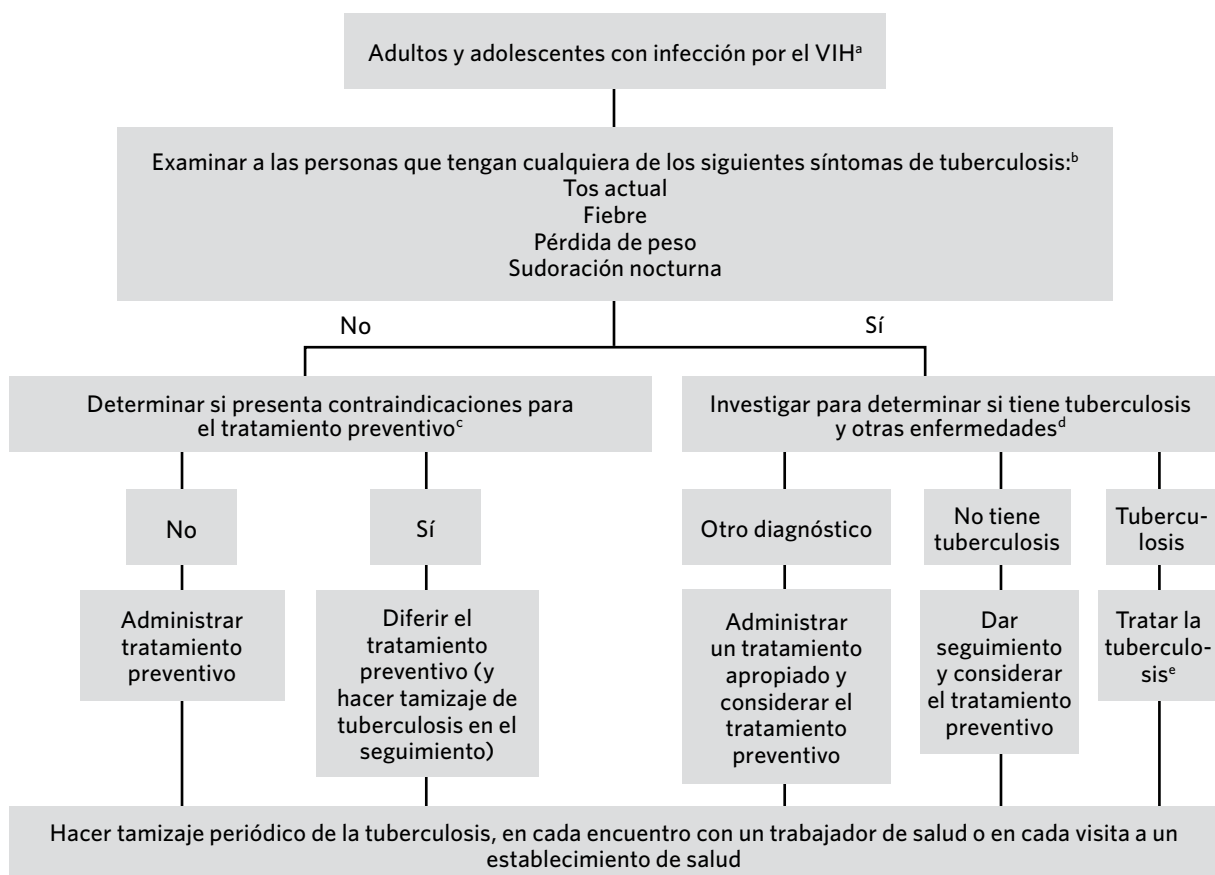
La sensibilidad combinada del tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de cuatro síntomas para las personas con infección por el VIH que estaban recibiendo TAR fue de 51,0% (IC de 95%: 28,4-73,2) y la especificidad fue de 70,7% (IC de 95%: 47,7-86,4). La sensibilidad combinada del tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de síntomas para las personas con infección por el VIH que no estaban recibiendo TAR fue de 89,3% (IC de 95%: 82,6-93,6) y la especificidad fue de 27,2% (IC de 95%: 17,3-40,0). Dos estudios proporcionaron datos sobre la combinación de la radiografía de tórax y el tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección

de síntomas en personas con VIH que estaban recibiendo TAR. La sensibilidad combinada fue mayor (84,6%, IC de 95%: 69,7-92,9), pero la especificidad fue menor (29,8%, IC de 95%: 26,3-33,6) que con la detección de síntomas solamente.

En todos los estudios, la mediana de la prevalencia de la tuberculosis en personas con infección por el VIH que estaban recibiendo TAR era de 1,5% (amplitud intercuartil: 0,6-3,5%). Con una prevalencia de la tuberculosis de 1%, el valor predictivo negativo del tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de síntomas era de 99,3% y aumentaba 0,2% al agregar una radiografía de tórax con resultado anormal.

En la revisión no se encontró ningún estudio en el cual se hubiera agregado la radiografía de tórax al tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de síntomas para las embarazadas. El algoritmo para la detección de la tuberculosis en adultos y adolescentes con infección por el VIH se presenta en la **figura 1**.

Fig. 1 Algoritmo para el tamizaje de la tuberculosis en adultos y adolescentes con infección por el VIH



^a Hay que evaluar a cada adulto y adolescente a fin de determinar si reúnen las condiciones para recibir TAR. Se debe dar prioridad a las medidas de control de la infección a fin de reducir la transmisión de *M. tuberculosis* en todos los entornos donde se proporcione atención.

^b Se puede hacer una radiografía de tórax, en particular para las personas con infección por el VIH que están recibiendo TAR, pero no es necesaria para clasificar a los pacientes en grupos con tuberculosis y sin tuberculosis. En entornos con prevalencia alta de la infección por el VIH y prevalencia alta de tuberculosis en las personas con infección por el VIH (por ejemplo, superior a 10%), se debe considerar seriamente la adición de otras investigaciones sensibles.

^c Las contraindicaciones son hepatitis activa (aguda o crónica), consumo regular y excesivo de alcohol y síntomas de neuropatía periférica. Los antecedentes de tuberculosis y el embarazo actual no deben ser contraindicaciones para comenzar el tratamiento preventivo. Aunque la prueba de detección de la ILTB no es un requisito para iniciar el tratamiento preventivo, donde sea factible puede hacerse como parte del examen para determinar si el paciente reúne los requisitos para recibir tratamiento.

^d Hay que usar Xpert® MTB/RIF como prueba de diagnóstico inicial para la tuberculosis. Las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de medicamentos antirretrovirales para tratar y prevenir la infección por el VIH (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf) contienen algoritmos detallados para las personas con infección por el VIH que se sospecha que tienen tuberculosis.

^e Hay que reanudar el tamizaje periódico de la tuberculosis después de la finalización del tratamiento para la enfermedad activa.

Justificación de las recomendaciones

En general, el Grupo de Elaboración de Directrices estuvo de acuerdo en que el tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de cuatro síntomas es muy útil para descartar la tuberculosis activa antes de administrar tratamiento preventivo a las personas con VIH, reciban o no tratamiento antirretroviral. También se observaron posibles beneficios marginales de la adición de la radiografía de tórax con resultado anormal al tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de cuatro síntomas. Asimismo, un mayor uso de la radiografía de tórax identificaría más falsos positivos, de modo que más personas se someterían a estudios de la tuberculosis y otras enfermedades. Por consiguiente, el grupo reiteró que la radiografía de tórax agrega valor solo si no representa un obstáculo para la administración de tratamiento preventivo a las personas con VIH. Aunque no se encontró ningún estudio de la función aditiva de la radiografía de tórax en las pruebas de las embarazadas, el Grupo de Elaboración de Directrices señaló que las embarazadas con infección por el VIH también podrían beneficiarse, siempre que se observen buenas prácticas clínicas para prevenir cualquier riesgo importante para el feto (31).

3.1.2 Niños con infección por el VIH

Los lactantes y los niños con infección por el VIH que tengan aumento insuficiente de peso, fiebre, tos actual o antecedentes de contacto con un caso de tuberculosis deben ser examinados para determinar si tienen tuberculosis y otras enfermedades que causan esos síntomas. Si la evaluación no muestra la presencia de tuberculosis, se les debe ofrecer tratamiento preventivo, independientemente de su edad. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja. Recomendación actualizada).*

El aumento insuficiente de peso consiste en la pérdida de peso notificada, un peso muy bajo para la edad (inferior a -3 z), un peso inferior al normal (peso para la edad inferior a -2 z), la pérdida de peso confirmada (más de 5%) desde la última consulta o el aplanamiento de la curva de crecimiento.

Los niños < de un año deben recibir tratamiento preventivo solo si tienen antecedentes de contacto del hogar con un caso de tuberculosis y se ha descartado la tuberculosis activa en las investigaciones.

Resumen de la evidencia

Los lactantes y los niños con infección por el VIH deben someterse sistemáticamente a tamizaje de la tuberculosis como parte de la atención clínica corriente, estén o no recibiendo profilaxis para la tuberculosis o TAR. En una revisión sistemática realizada para las directrices anteriores se encontró poca evidencia sobre el mejor método para detectar la tuberculosis en lactantes y niños (7). Sobre la base de estos pocos estudios y de la opinión de expertos, el grupo anterior de elaboración de directrices recomendó un tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de síntomas centrada en el aumento insuficiente de peso, la fiebre, la tos actual y antecedentes de contacto con un caso de tuberculosis. Realizamos una nueva revisión sistemática para evaluar el desempeño de este tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de síntomas. La única publicación que encontramos fue el resumen para una conferencia de un estudio de 176 niños de 12 años o menos hospitalizados con infección por el VIH en Kenya (32). El estudio tenía una sensibilidad de 100% (IC de 95%: 76,8-100,0) y una especificidad de 4,3% (IC de 95%: 1,8-8,7).

Justificación de la recomendación

El Grupo de Elaboración de las Directrices observó que había muy pocos datos sobre la utilidad del tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de síntomas para los niños con infección por el VIH. En un estudio se indicó que el tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de síntomas actualmente recomendada para los niños con infección por el VIH funciona bien, pero no se ha informado sobre ningún estudio acerca de los perjuicios o las dificultades del tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de síntomas (por ejemplo, los recursos necesarios

para su aplicación). El tamizaje basado en los síntomas generalmente es aceptado por los usuarios y es factible en entornos de recursos limitados.

Por consiguiente, el Grupo de Elaboración de las Directrices presentó la misma recomendación fuerte. Los niños con infección por el VIH que dan positivo en el tamizaje de la tuberculosis podrían tener tuberculosis y deben evaluarse para determinar si tienen esta y otras enfermedades. Si en la evaluación no se encuentra tuberculosis, hay que ofrecer tratamiento preventivo a los niños con infección por el VIH independientemente de su edad; solo los menores de 1 año con antecedentes de contacto en el hogar con una persona con tuberculosis que hayan sido investigados para determinar si tienen tuberculosis según las directrices nacionales deben recibir tratamiento preventivo. El Grupo también señaló que los médicos clínicos deben ampliar el diagnóstico diferencial a fin de incluir otras enfermedades que pueden causar tos actual, fiebre y un aumento insuficiente de peso en los niños con infección por el VIH. El algoritmo para la detección de la tuberculosis en los niños mayores de 1 año con infección por el VIH se muestra en la [figura 2](#).

3.2 Lactantes, niños y adultos seronegativos al VIH que son contactos del hogar de una persona con tuberculosis pulmonar

3.2.1 Lactantes y menores de 5 años seronegativos al VIH

Resumen de la evidencia

Actualizamos una revisión sistemática anterior de los algoritmos de tamizaje para las personas seronegativas al VIH y las personas que no se sabe su estado con respecto al VIH (33). En la revisión se encontró un solo estudio en niños pequeños (con una edad media de 19,2 meses) en el cual se evaluaron diversos síntomas, como retraso en el crecimiento y tos prolongada. En el informe no se abordó la combinación de síntomas para descartar la tuberculosis (34).

La [figura 3](#) es un algoritmo sencillo para descartar la tuberculosis activa en contactos del hogar que sean menores de 5 años antes del tratamiento preventivo (8). El algoritmo puede ser usado por personal de salud a nivel periférico. La investigación sobre el tamizaje basado en síntomas de los niños que son contactos de personas con tuberculosis indica que esta estrategia de manejo de contactos es segura y más factible en entornos con recursos limitados que el tamizaje de contactos basado en el diagnóstico (35, 36). Además, en un estudio reciente de modelización se observó que la administración de tratamiento preventivo sin la prueba de detección de la ILTB es costoefectiva para los menores de 5 años que son contactos de personas con tuberculosis (37).

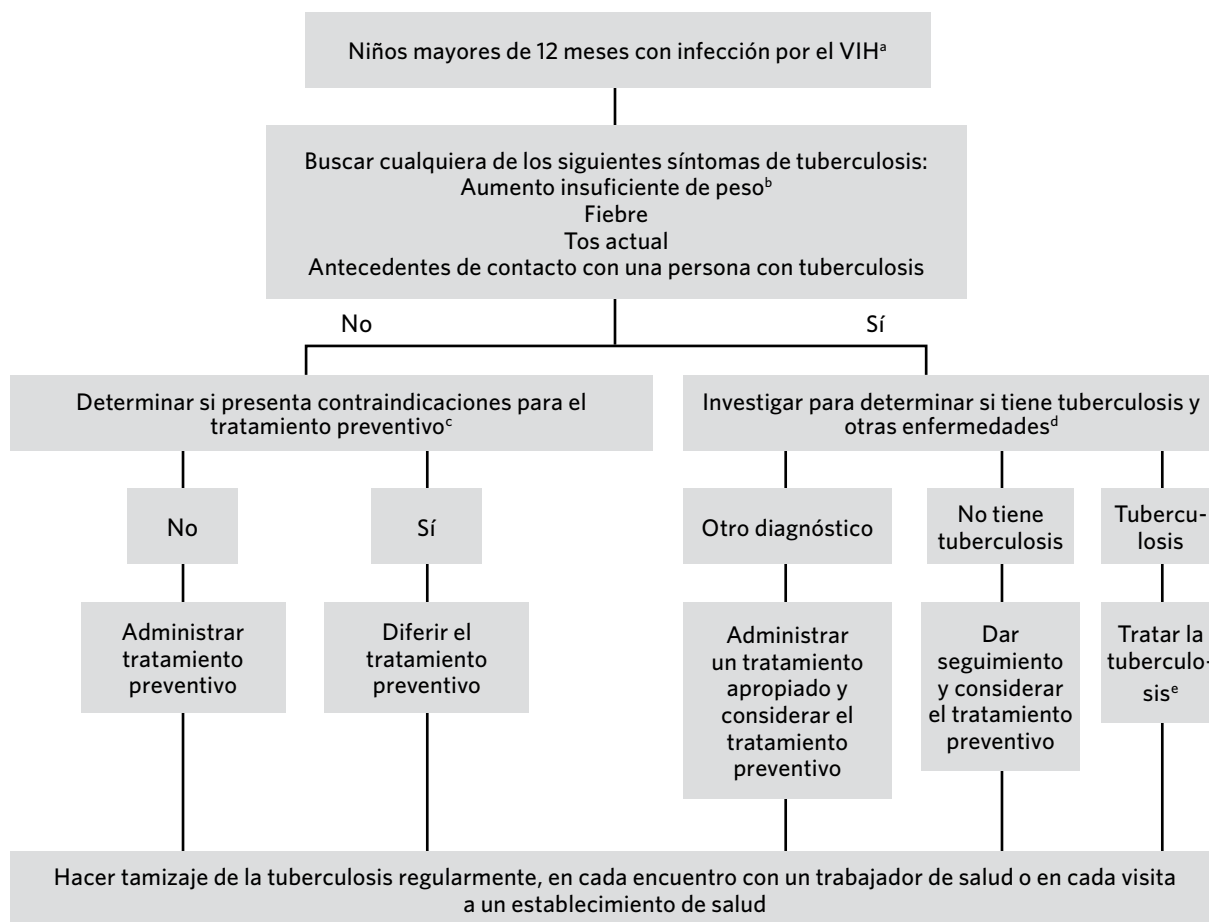
3.2.2 Contactos del hogar mayores de 5 años seronegativos al VIH y otros grupos en riesgo

Se puede usar la ausencia de síntomas de tuberculosis y de resultados anormales de la radiografía de tórax para descartar la tuberculosis activa en contactos del hogar mayores de 5 años seronegativos al VIH y otros grupos en riesgo antes del tratamiento preventivo. (*Recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja. Recomendación nueva*).

Resumen de la evidencia

Actualizamos la revisión sistemática anterior usada para las directrices del 2015 (9, 10) a fin de determinar la sensibilidad y la especificidad del tamizaje basado en los síntomas o en la radiografía de tórax para descartar la tuberculosis activa en las personas seronegativas al VIH y las personas que no se sabe su estado respecto al VIH. La revisión abarcó 33 estudios, entre ellos 17 recién encontrados. Los cuadros de la evidencia a la decisión y los cuadros del método GRADE se presentan en los [anexos 1 y 2](#). Para mostrar la forma en que se prevé que los diversos algoritmos de tamizaje y de diagnóstico descarten la tuberculosis activa, se construyó un modelo sencillo para comparar los seis criterios siguientes para el tamizaje: a) cualquier síntoma de tuberculosis, b)

Fig. 2 Algoritmo para el tamizaje de la tuberculosis en niños mayores de 1 año con infección por el VIH



^a Todos los menores de 1 año deben recibir tratamiento preventivo si tienen antecedentes de contacto en el hogar con un caso de tuberculosis.

^b El aumento insuficiente de peso consiste en la pérdida de peso notificada, un peso muy bajo para la edad (inferior a -3 z), un peso inferior al normal (peso para la edad inferior a -2 z), la pérdida de peso confirmada (más de 5%) desde la última consulta o el aplanamiento de la curva de crecimiento

^c Las contraindicaciones son hepatitis activa (aguda o crónica) y síntomas de neuropatía periférica. Los antecedentes de tuberculosis no deben ser contraindicación para comenzar el tratamiento preventivo. Aunque la prueba de detección de la ILTB no es un requisito para iniciar el tratamiento preventivo, donde sea factible puede hacerse como parte del examen para determinar si el paciente reúne los requisitos para recibir tratamiento.

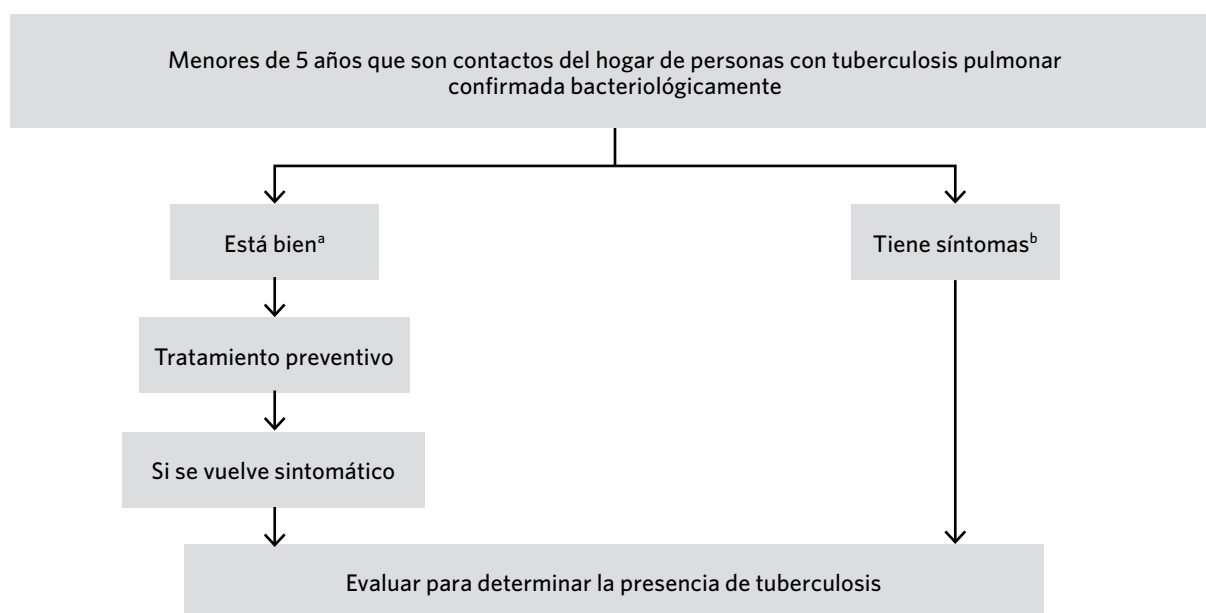
^d Hay que usar Xpert® MTB/RIF como prueba de diagnóstico inicial para la tuberculosis. Las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de medicamentos antirretrovirales para tratar y prevenir la infección por el VIH (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf) contienen algoritmos detallados para las personas con infección por el VIH que se sospecha que tienen tuberculosis.

^e Hay que reanudar los exámenes regulares para la detección de la tuberculosis después de finalizar el tratamiento para la enfermedad activa.

cualquier tipo de tos, c) tos durante más de dos o tres semanas, d) anomalía en la radiografía de tórax evocadora de tuberculosis, e) cualquier anomalía en la radiografía de tórax y f) combinación de cualquier anomalía en la radiografía de tórax o cualquier síntoma de tuberculosis. El modelo indicó que la combinación de cualquier anomalía en la radiografía de tórax y la presencia de cualquier síntoma evocador de tuberculosis (es decir, cualquier tipo de tos de cualquier duración, hemoptisis, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, dolor torácico, disnea y fatiga) tendría la mayor sensibilidad (100%) y el mayor valor predictivo negativo (100%) para descartar la tuberculosis.

En la **figura 4** se presenta el algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento focalizados de la ILTB y la exclusión de la tuberculosis activa en contactos del hogar mayores de 5 años y otros grupos de población en riesgo.

Fig. 3 Algoritmo para el tamizaje de tuberculosis en lactantes y menores de 5 años seronegativos al VIH que son contactos del hogar de personas con tuberculosis



^a Para que se considere que están bien, los niños deben estar libres de todo síntoma de tuberculosis o que no esté relacionado con la tuberculosis.

^b Los síntomas más comunes relacionados con la tuberculosis son tos persistente, fiebre, no comer bien o tener anorexia, pérdida de peso, retraso en el crecimiento, fatiga, menor disposición al juego y menor actividad. Si se sospecha tuberculosis, consúltese el capítulo 3 de la orientación para los programas nacionales contra la tuberculosis sobre el tratamiento de la tuberculosis en los niños, segunda edición (www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/).

^c 10 mg/kg (7-15 mg/kg) de isoniacida al día durante 6 meses. Otra opción es un esquema de rifapentina en combinación con isoniacida semanalmente durante tres meses o rifampicina en combinación con isoniacida diariamente durante tres meses (véase la sección 5).

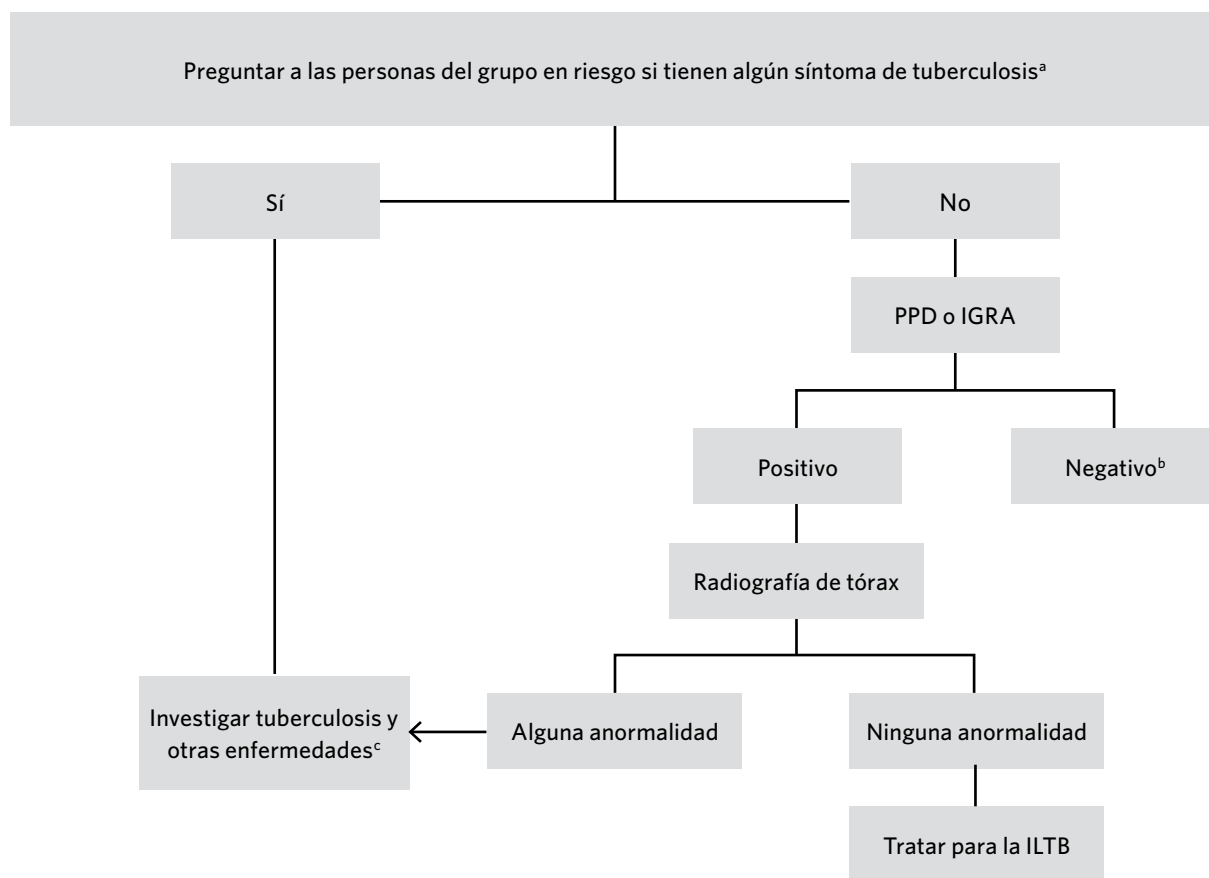
^d Si se diagnostica tuberculosis, hay que iniciar el tratamiento e inscribir al niño en el programa nacional contra la tuberculosis. Si se descarta la tuberculosis, se debe determinar si el niño reúne las condiciones para recibir tratamiento preventivo.

Justificación de la recomendación sobre los contactos del hogar seronegativos al VIH

El Grupo de Elaboración de las Directrices observó que no había datos nuevos y estuvo de acuerdo en seguir usando los algoritmos existentes basados en síntomas (**fig. 3**) para los lactantes y niños seronegativos al VIH que son contactos del hogar de casos de tuberculosis. El Grupo reiteró que se debe descartar la tuberculosis activa, principalmente por medio de investigaciones, según las directrices nacionales. Observó que el tamizaje de los niños que son contactos podría incluir la prueba de detección de la ILTB y radiografía de tórax, aunque la ausencia de esas investigaciones no debe representar un obstáculo para el diagnóstico de tuberculosis activa o la administración de tratamiento preventivo. A falta de estas pruebas, la evaluación clínica de por sí es suficiente para decidir si la persona reúne las condiciones para recibir tratamiento preventivo, en particular en el caso de los menores de 5 años que son contactos del hogar de un caso de tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente.

El Grupo de Elaboración de las Directrices señaló también que la detección de síntomas con o sin radiografía de tórax debe ser aceptable para las personas y los directores de programas. La radiografía de tórax podría aumentar la confianza de los prestadores de servicios de salud en la ausencia de tuberculosis activa y reducir su preocupación por la aparición de resistencia a los medicamentos antituberculosos. Sin embargo, agregar la radiografía de tórax puede ocasionar costos e inconvenientes para los usuarios, ya que más usuarios tendrán que someterse a estudios de la tuberculosis y otras enfermedades. El Grupo observó la dificultad de evaluar las preferencias de los niños, que no se habían documentado sistemáticamente.

Fig. 4 Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento focalizados de la ILTB y el descarte de la tuberculosis activa en contactos del hogar mayores de 5 años seronegativos al VIH y otros grupos de población en riesgo



^a Algún síntoma de tuberculosis: tos, hemoptisis, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, dolor torácico, disnea, fatiga. Se puede ofrecer una prueba de detección del VIH según las directrices locales o nacionales o el criterio clínico. De manera análoga, en esta etapa podrían hacerse radiografías del tórax.

^b A las personas a las que no se les indique el tratamiento de la ILTB hay que proporcionarles información acerca de la tuberculosis, incluida la importancia de solicitar atención si se presentan síntomas de tuberculosis.

^c Al investigar si alguien tiene tuberculosis, se deben seguir las directrices nacionales. Además, las personas en quienes se descarte tuberculosis después de la investigación (incluidas las personas con lesiones radiológicas fibróticas) pueden considerarse para el tratamiento de la ILTB.

3.3 Consideraciones para la aplicación

Agregar una radiografía de tórax con resultado anormal al tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección de síntomas complicaría la logística, aumentando el costo, el volumen de trabajo, la infraestructura y el personal capacitado necesario. El Grupo de Elaboración de Directrices señaló que la radiografía de tórax no debe ser un requisito o un obstáculo para iniciar el tratamiento preventivo de la tuberculosis en las personas con VIH debido a la necesidad de recursos adicionales, en vista del aumento marginal del valor predictivo negativo.

Las personas con VIH que tienen cualquiera de los cuatro síntomas o un resultado anormal de la radiografía de tórax pueden tener tuberculosis activa y deben realizarse estudios de la tuberculosis y otras enfermedades. Hay que usar Xpert[®] MTB/RIF como prueba de diagnóstico inicial. Deben investigarse otras enfermedades que causan cualquiera de los cuatro síntomas, de conformidad con las directrices nacionales y la buena práctica clínica. Las personas con VIH que presentan cualquiera de los cuatro síntomas, pero en quienes se descarta la tuberculosis activa mediante estudios, pueden ser consideradas para el tratamiento preventivo.

Se recomienda usar el método de tamizaje de detección de los cuatro síntomas para todas las personas con VIH cada vez que visitan a un establecimiento de salud o establecen contacto con un trabajador de salud. Como la combinación de la radiografía de tórax con la detección de síntomas en cada visita podría representar una carga considerable para el sistema de salud y para los usuarios, debe usarse solo para descartar la tuberculosis activa antes de administrar tratamiento preventivo, con la debida observancia de las buenas prácticas clínicas. El papel de la radiografía de tórax en el tamizaje regular de la tuberculosis y su frecuencia óptima son inciertos. Las autoridades locales deben definir su aplicación y frecuencia sobre la base de las características epidemiológicas locales, la infraestructura de salud y los recursos disponibles.

Es fundamental asegurar el seguimiento y la investigación adecuada de la tuberculosis y otras enfermedades en los contactos del hogar con resultados anormales de la radiografía de tórax o síntomas de tuberculosis. Las investigaciones deben realizarse de conformidad con las directrices nacionales y una práctica clínica sólida. Los contactos en quienes se descarte la tuberculosis activa después de las investigaciones podrían considerarse para el tratamiento preventivo.

Es esencial asegurar la disponibilidad de la radiografía de tórax y de personal de salud capacitado (por ejemplo, radiólogos) para realizar el tamizaje basado en síntomas. En los lugares donde no se pueda hacer una radiografía de tórax, la ausencia de cualquier síntoma de tuberculosis por sí sola podría considerarse como criterio antes del tratamiento preventivo. Ofrecería la mayor sensibilidad entre las posibilidades de tamizaje sistemático para descartar la tuberculosis activa mediante la detección sobre la base de los síntomas y su valor predictivo negativo es alto en la mayoría de los entornos.

4. Realización de pruebas de detección de la ILTB

- Para diagnosticar la ILTB se puede usar la prueba cutánea de tuberculina (PPD) o la prueba de liberación de interferón gamma (IGRA). *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad muy baja. Recomendación nueva)*

Comentario: La disponibilidad y la asequibilidad de las pruebas determinarán cuál elegirán los médicos clínicos y los directores de programas. Ni la PPD ni la IGRA pueden usarse para diagnosticar la tuberculosis activa o para el diagnóstico de los adultos que se sospecha que tienen tuberculosis activa.

- Las personas con infección por el VIH que tienen un resultado positivo en una prueba de detección de la ILTB se benefician más del tratamiento preventivo que las que tienen un resultado negativo. En los casos en que sea factible, se puede usar la prueba de detección de la ILTB para detectar a estas personas. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta. Recomendación existente)*
- La prueba de detección de la ILTB (prueba cutánea de la tuberculina o prueba de liberación de interferón gamma) no es un requisito para iniciar el tratamiento preventivo en las personas con infección por el VIH o en los contactos del hogar menores de 5 años. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Recomendación actualizada)*

Fuente de la recomendación existente: Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_ng.pdf).

Resumen de la evidencia

No hay ningún método de referencia para diagnosticar la ILTB. La PPD y la IGRA requieren una respuesta inmunitaria competente para identificar a las personas con tuberculosis y son pruebas imperfectas para medir la progresión a una enfermedad activa.

Se actualizó una revisión sistemática anterior para comparar el desempeño predictivo de la IGRA y la PPD para detectar los casos nuevos de tuberculosis activa en países con incidencia alta de tuberculosis (38). Se incluyeron solamente estudios en los cuales se comparó la PPD con la IGRA en la misma población (estudios “en igualdad de condiciones”). Se estimaron las razones de riesgo relativo de tuberculosis en las personas con resultado positivo y en las personas con resultado negativo de la PPD y la IGRA. Los cuadros de la evidencia a la decisión y los cuadros del método GRADE se presentan en los **anexos 1 y 2**.

Se encontraron cinco estudios prospectivos de cohortes, con un total de 7769 participantes; cuatro de los estudios se habían encontrado por primera vez. Tres de los estudios se hicieron en Sudáfrica y dos en la India (18, 39–42). Los estudios abarcaban personas con infección por el VIH, embarazadas, adolescentes, personal de salud y contactos del hogar. La estimación combinada de la razón de riesgo para la PPD fue de 1,49 (IC de 95%: 0,79–2,80) y para la IGRA fue de 2,03 (IC de 95%: 1,18–3,50). Aunque la estimación para la IGRA fue algo mayor que para la PPD, los IC de 95% de las estimaciones para ambas pruebas coincidieron en parte y fueron imprecisos. Además, había poca evidencia de la utilidad predictiva de las pruebas en los grupos específicos de población en riesgo.

Justificación de las recomendaciones

La evidencia analizada y las recomendaciones se aplican solamente al uso de las dos pruebas de liberación de interferón gamma comerciales (QuantiFERON®-TB Gold In-Tube y TSPOT®.TB). El Grupo de Elaboración

de las Directrices llegó a la conclusión de que la comparación de la PPD y la IGRA en la misma población no aporta pruebas firmes de que una de ellas sea preferible para predecir la progresión a tuberculosis activa. El Grupo observó que la PPD puede requerir menos recursos que la IGRA y puede ser más conocida para los profesionales en entornos con recursos limitados; sin embargo, la escasez recurrente y los desabastecimientos mundiales de la PPD reducen su uso en la ampliación del manejo programático de la ILTB. El Grupo también señaló que la equidad y el acceso podrían afectar la selección y el tipo de prueba utilizado. Sin embargo, en las preferencias de los usuarios y los programas influyen varios factores, como la necesidad de infraestructura de laboratorio compleja (por ejemplo, para la IGRA) y los posibles costos adicionales para los usuarios (por ejemplo, viajes) y los programas (por ejemplo, instalaciones y pruebas). El Grupo recomendó enfáticamente ambas pruebas como opciones equivalentes con ventajas y desventajas relativamente similares.

El Grupo recalcó que la escasez mundial de la PPD debe abordarse urgentemente e instó a que se invierta más en la investigación de pruebas nuevas de la ILTB con un mejor valor predictivo.

El Grupo advirtió que el desempeño imperfecto de estas pruebas puede llevar a resultados negativos falsos, en particular para los niños pequeños y las personas inmunodeprimidas, como las personas con VIH. El Grupo destacó la importancia de las pruebas para identificar la conversión reciente de un resultado negativo a un resultado positivo, en particular en los contactos de personas con tuberculosis pulmonar, en cuyo caso se aconseja iniciar el tratamiento preventivo. No obstante, en estudios recientes de trabajadores de salud sometidos a series de pruebas para detectar la ILTB en Estados Unidos, se observó que las conversiones de negativo a positivo y las reversiones de positivo a negativo se detectan más comúnmente con la IGRA que con la PPD (43). Por lo tanto, hay que usar un criterio clínico sólido al interpretar los resultados de estas pruebas cuando se hacen en serie.

El Grupo recomendó que la prueba de detección de la ILTB no sea un requisito para iniciar el tratamiento preventivo de la tuberculosis en las personas con VIH y contactos del hogar menores de 5 años, especialmente en países con incidencia alta de tuberculosis, en vista de que los beneficios son claros y son mayores que los riesgos. Los lactantes seronegativos al VIH, los contactos del hogar que sean menores de 5 años y las personas con VIH con resultado negativo de la prueba de detección de la ILTB deben evaluarse caso por caso para determinar su riesgo de exposición a la tuberculosis y la ventaja adicional del tratamiento preventivo.

Consideraciones para la aplicación

El Grupo de Elaboración de Directrices señaló que la disponibilidad y la asequibilidad de las pruebas podrían determinar qué prueba usar para detectar la ILTB. Otras consideraciones incluyen la estructura del sistema de salud, la factibilidad de la implementación y la infraestructura necesaria.

La costoefectividad incremental de la IGRA y la prueba de cutánea de la tuberculina parece depender principalmente de su exactitud. La vacunación con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) desempeña un papel decisivo en la reducción de la especificidad de la PPD, llevando a la elección de estrategias en las que solo se usa la IGRA. Sin embargo, el Grupo observó que el impacto de la vacunación con BCG en la especificidad de la PPD depende de la cepa de vacuna utilizada, la edad a la cual se administra la vacuna y el número de dosis administradas. Cuando la BCG se administra al nacer, como ocurre en la mayor parte del mundo, tiene un impacto variable y limitado en la especificidad de la PPD (44). Por consiguiente, el Grupo estuvo de acuerdo en que los antecedentes de vacunación con BCG tienen un efecto limitado en la interpretación de los resultados de la PPD en etapas posteriores de la vida; en consecuencia, la vacunación con BCG no debe ser un factor determinante al seleccionar una prueba.

La IGRA es más costosa y técnicamente más compleja que la PPD. Hay que tener en cuenta las dificultades operativas al decidir qué prueba usar. Por ejemplo, para la IGRA, hay que hacer una extracción de sangre, que puede ser difícil, en particular en los niños muy pequeños, y se necesita infraestructura de laboratorio, conocimientos técnicos especializados y equipo costoso. Sin embargo, se necesita una sola visita para obtener el resultado (aunque es posible que los pacientes tengan que volver para averiguarlo). La PPD es menos costosa y puede realizarse en el terreno, pero requiere cadena de frío, dos visitas a un establecimiento de salud y capacitación para la inyección intradérmica, la lectura y la interpretación.

5. Opciones para el tratamiento de la ILTB

- Se recomienda la monoterapia con isoniacida durante seis meses para el tratamiento de la ILTB tanto en los adultos como en los niños en los países con incidencia alta o baja de tuberculosis. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta. Recomendación existente)*
- En los países con incidencia alta de tuberculosis, como tratamiento preventivo para niños y adolescentes menores de 15 años se debe ofrecer rifampicina en combinación con isoniacida diaria durante tres meses como alternativa a la monoterapia con isoniacida durante seis meses. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja. Recomendación nueva)*
- En los países con incidencia alta de tuberculosis, como tratamiento preventivo para adultos y niños se puede ofrecer rifapentina e isoniacida semanalmente durante tres meses como alternativa a la monoterapia con isoniacida durante seis meses. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad moderada. Recomendación nueva)*
- En los países con incidencia baja de tuberculosis y como alternativa a la monoterapia con isoniacida durante seis meses se recomiendan las siguientes opciones para el tratamiento de la ILTB: isoniacida durante nueve meses, rifapentina e isoniacida semanalmente durante tres meses, isoniacida y rifampicina durante tres o cuatro meses, o rifampicina sola durante tres o cuatro meses. *(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada a alta. Recomendación existente).*

Comentario: Los tratamientos con rifampicina y rifapentina se deben prescribir con cuidado a las personas con VIH que reciben TAR debido a las posibles interacciones medicamentosas.

- En entornos con incidencia y transmisión altas de la tuberculosis, los adultos y los adolescentes con infección por el VIH y resultado desconocido o positivo de la PPD que tengan poca probabilidad de tener tuberculosis activa deben recibir tratamiento preventivo con isoniacida durante 36 meses como mínimo aunque estén recibiendo TAR. También se debe administrar tratamiento preventivo con isoniacida independientemente del grado de inmunodepresión, de los antecedentes de tratamiento antituberculoso anterior y del embarazo. *(Recomendación condicional, evidencia de calidad baja. Recomendación existente).*

Comentario: Las personas con infección por el VIH en entornos con incidencia y transmisión altas de la tuberculosis, independientemente del resultado de la PPD, se benefician más del tratamiento preventivo con isoniacida durante 36 meses o más que durante seis meses. El tratamiento preventivo con isoniacida a más largo plazo brinda una mayor protección a las personas con resultado positivo en la PPD y un beneficio adicional considerable a las que reciben TAR. Se debe usar la PPD siempre que sea factible, pero no es un requisito para el tratamiento preventivo con isoniacida. Las personas con resultado negativo en la PPD no deben recibir tratamiento preventivo con isoniacida durante 36 meses. Las autoridades nacionales deben definir cuáles son los entornos con incidencia y transmisión altas de la tuberculosis, considerando las características epidemiológicas y la transmisión local de la tuberculosis y la infección por el VIH.

Fuentes de las recomendaciones existentes:

Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137336/9789243548906_spa.pdf?sequence=1).

Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf).

Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Segunda edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf).

Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB and HIV-prevalence settings: 2015 update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174052/1/9789241508872_eng.pdf).

5.1 Monoterapia con isoniacida administrada diariamente

Monoterapia con isoniacida durante seis meses

La monoterapia con isoniacida administrada diariamente durante seis meses es el tratamiento estándar para adultos y niños que viven en países con incidencia alta o baja de tuberculosis. Varias revisiones sistemáticas han demostrado su eficacia preventiva. Una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados con personas con infección por el VIH (17) mostró que la monoterapia con isoniacida reduce el riesgo general de tuberculosis en un 33% (RR 0,67; IC de 95%: 0,51-0,87) y la eficacia preventiva llegó a 64% para las personas con resultado positivo en la PPD (RR 0,36; IC de 95%: 0,22-0,61). Además, la efectividad del esquema de seis meses no fue significativamente diferente de la efectividad de la monoterapia con isoniacida administrada a diario durante 12 meses (RR 0,58; IC de 95%: 0,3-1,12) (17). Una revisión sistemática reciente de ensayos controlados aleatorizados también mostró una reducción mucho mayor de la incidencia de tuberculosis en los participantes que recibieron tratamiento durante seis meses que en los que recibieron un placebo (razón de posibilidades, 0,65; IC de 95%: 0,50-0,83) (45).

Monoterapia con isoniacida durante nueve meses

No se encontró ningún ensayo clínico controlado de la monoterapia con isoniacida durante nueve meses en comparación con un tratamiento de seis meses de duración. Sin embargo, la repetición del análisis y la modelización de los ensayos con isoniacida realizados por el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos en los años cincuenta y sesenta mostró que el beneficio de la isoniacida aumenta progresivamente cuando se la administra durante nueve o diez meses y se estabiliza posteriormente (46).

Monoterapia con isoniacida durante 36 meses

En una revisión sistemática y metanálisis de tres ensayos controlados aleatorizados de personas con infección por el VIH en entornos con prevalencia y transmisión altas de tuberculosis, se observó que el tratamiento preventivo continuo con isoniacida puede reducir el riesgo de tuberculosis activa 38% más que un tratamiento con isoniacida durante seis meses (47). El efecto fue mayor en las personas con resultado positivo en la PPD (49% en relación con la tuberculosis activa y 50% en lo que se refiere a la muerte). En las personas con resultado negativo en la PPD, el efecto no fue significativo con ninguno de los dos tratamientos, aunque la estimación puntual mostró una reducción de 27% en la incidencia de tuberculosis.

5.2 Rifampicina e isoniacida diaria durante tres o cuatro meses

Una revisión sistemática (48) y su actualización en el 2017 (45) mostraron que la efectividad y el perfil de seguridad de la rifampicina e isoniacida administrada diariamente durante tres o cuatro meses eran similares a los de la isoniacida durante seis meses. Por consiguiente, el grupo que antes estaba a cargo de la elaboración de directrices concluyó que la rifampicina administrada diariamente en combinación con isoniacida podría ser una opción a la isoniacida en entornos con incidencia baja de tuberculosis (9, 10). Hicimos una nueva revisión para comparar la efectividad en los niños de la rifampicina e isoniacida administrada diariamente durante tres meses y la isoniacida administrada durante seis o nueve meses. Los cuadros de la evidencia a la decisión y los cuadros del método GRADE se presentan en los **anexos 1 y 2**. Encontramos un ensayo controlado aleatorizado y dos estudios de observación (49-51). Los autores del ensayo controlado aleatorizado (50) no notificaron ninguna enfermedad clínica en ninguno de los dos grupos y usaron los resultados nuevos de radiografías que indicaban tuberculosis activa como indicador sustitutivo de la enfermedad clínica. En el grupo que recibió rifampicina e isoniacida diariamente se observaron menos cambios radiográficos que en el grupo que recibió isoniacida durante nueve meses (RR 0,49, IC de 95%: 0,32-0,76). Los autores también notificaron un riesgo menor de eventos adversos (RR 0,33, IC de 95%: 0,20-0,56) y una tasa mayor de cumplimiento (RR 1,07, IC de 95%: 1,01-1,14) en los niños que recibieron rifampicina diariamente en combinación con isoniacida. En los dos estudios de observación se notificaron resultados similares (49, 51).

5.3 Monoterapia con rifampicina administrada diariamente durante tres o cuatro meses

En una revisión sistemática anterior realizada para las directrices del 2015 para la ILTB (48), las cuales fueron actualizadas en el 2017 (45), se observó que la rifampicina administrada diariamente durante tres o cuatro meses tenía una efectividad similar a la isoniacida administrada durante seis meses (razón de posibilidades, 0,78; IC de 95%: 0,41-1,46). La revisión también mostró que las personas que recibían rifampicina diariamente durante tres o cuatro meses tenían un riesgo menor de hepatotoxicidad que las que recibían monoterapia con isoniacida (razón de posibilidades, 0,03; IC de 95%: 0,00-0,48).

5.4 Rifapentina e isoniacida semanalmente durante tres meses

Se hizo una nueva revisión sistemática para comparar la efectividad de un esquema de rifapentina e isoniacida semanal durante tres meses con la efectividad de la monoterapia con isoniacida. La revisión abarcó cuatro ensayos controlados aleatorizados (52-55), que se analizaron en relación con tres subgrupos: adultos con infección por el VIH, adultos sin infección por el VIH, y niños y adolescentes que no podían estratificarse según su situación con respecto a la infección por el VIH porque no se habían hecho los estudios pertinentes. Los cuadros de la evidencia a la decisión y los cuadros del método GRADE se presentan en los **anexos 1 y 2**.

Dos de los ensayos controlados aleatorizados abarcaron adultos con infección por el VIH de Sudáfrica, Perú y varios países con incidencia baja de tuberculosis. No se observó una diferencia significativa en la incidencia de tuberculosis activa en los participantes que recibieron un esquema de rifapentina e isoniacida semanal durante tres meses y los que recibieron monoterapia con isoniacida durante seis o nueve meses (RR 0,73, IC de 95%: 0,23-2,30). Además, el riesgo de hepatotoxicidad fue mucho menor con el esquema de rifapentina e isoniacida semanal durante tres meses, tanto para los adultos con infección por el VIH (RR 0,26, IC de 95%: 0,12-0,55) como para los adultos sin VIH (RR 0,16, IC de 95%: 0,10-0,27). El esquema semanal también estaba asociado a una tasa de finalización mayor en todos los subgrupos (adultos con VIH: RR 1,25, IC de 95%: 1,01-1,55; adultos sin VIH: RR 1,19, IC de 95%: 1,16-1,22, niños y adolescentes: RR 1,09, IC de 95%: 1,03-1,15). Un ensayo controlado aleatorizado incluía una comparación entre un esquema de rifapentina e isoniacida semanal durante tres meses y monoterapia continua con isoniacida en adultos con infección por el VIH (52). No se encontró una diferencia significativa en la incidencia de tuberculosis en un análisis sobre la intención de administrar tratamiento; sin embargo, un análisis realizado de acuerdo con el protocolo mostró una tasa menor de infección tuberculosa o muerte en los participantes que recibieron isoniacida de forma continua. En todos los estudios, el esquema de rifapentina e isoniacida semanal durante tres meses fue administrado bajo observación directa.

En un estudio en 112 embarazadas sobre el esquema de rifapentina e isoniacida semanal durante tres meses, las tasas de aborto espontáneo y defectos congénitos fueron similares a los de la población general de Estados Unidos (56).

Justificación de las recomendaciones

Al seleccionar las opciones para el tratamiento, es necesario que los programas y los médicos clínicos tengan en cuenta las características de los usuarios que recibirán tratamiento para asegurar no solo que lo inicien, sino también que lo terminen. El Grupo de Elaboración de las Directrices estuvo de acuerdo en que los beneficios de todas las opciones terapéuticas son mayores que los posibles perjuicios. También señaló que todas las opciones terapéuticas pueden ser autoadministradas. En un ensayo controlado aleatorizado se observó que el tratamiento con rifapentina autoadministrada semanalmente en combinación con isoniacida durante tres meses no es inferior al tratamiento bajo observación directa (57). Sin embargo, hay poca evidencia adicional sobre la autoadministración de este esquema. El Grupo señaló que el requisito de la observación directa podría ser un obstáculo importante para la implementación y agregó que las personas que reciben tratamiento, los médicos clínicos que lo proporcionan y los directores de programas prefieren tratamientos más cortos.

Sobre la base de la práctica existente, y ante la falta de una comparación directa, el Grupo de Elaboración de las Directrices consideró que la isoniacida administrada durante nueve meses es una opción equivalente a la

Cuadro 2. Dosis recomendadas de medicamentos para el tratamiento de la ILTB

| Esquema farmacológico | Dosis por kg de peso corporal | Dosis máxima |
|--|--|---|
| Isoniacida sola diariamente durante seis o nueve meses | Adultos: 5 mg Niños: 10 mg (amplitud: 7-15 mg) | 300 mg |
| Rifampicina sola diariamente durante tres o cuatro meses | Adultos: 10 mg Niños: 15 mg (amplitud: 10-20 mg) | 600 mg |
| Isoniacida diariamente en combinación con rifampicina durante tres o cuatro meses | Isoniacida: Adultos: 5 mg Niños: 10 mg (amplitud: 7-15 mg) Rifampicina: Adultos: 10 mg Niños: 15 mg (amplitud: 10-20 mg) | Isoniacida: 300 mg Rifampicina: 600 mg |
| Rifapentina semanalmente en combinación con isoniacida durante tres meses (12 dosis) | Mayores de 12 años: 15 mg de isoniacida De 2 a 11 años: 25 mg de isoniacida Rifapentina: 10,0-14,0 kg = 300 mg 14,1-25,0 kg = 450 mg 25,1-32,0 kg = 600 mg 32,1-50,0 kg = 750 mg > 50 kg = 900 mg | Isoniacida: 900 mg Rifapentina: 900 mg |

isoniacida durante seis meses en países con incidencia baja de tuberculosis y una buena infraestructura de salud. Observó, sin embargo, que el tratamiento con isoniacida durante seis meses es preferible al tratamiento de nueve meses desde el punto de vista de la factibilidad, los recursos necesarios y la aceptabilidad para los pacientes.

La recomendación de que las personas con infección por el VIH reciban monoterapia con isoniacida diariamente durante 36 meses como mínimo es condicional, ya que el tratamiento preventivo con isoniacida continua depende de las características epidemiológicas y la transmisión de la tuberculosis, la infraestructura de salud y las prioridades programáticas.

El Grupo de Elaboración de las Directrices estuvo de acuerdo por unanimidad en que los beneficios de la rifampicina administrada diariamente en combinación con isoniacida durante tres meses para menores de 1 año y menores de 15 años son mayores que los perjuicios, dado su perfil de seguridad, una mayor tasa de finalización del tratamiento en comparación con la monoterapia con isoniacida y la disponibilidad de combinaciones de rifampicina e isoniacida en dosis fijas adaptadas a los niños. Por consiguiente, el Grupo hizo una recomendación fuerte a pesar de la mala calidad de la evidencia.

Consideraciones para la aplicación

Resistencia a los medicamentos anti-TB y vigilancia

No hay indicios de una asociación significativa entre la resistencia bacteriana a los fármacos antituberculosos y el uso de isoniacida o rifamicinas para el tratamiento de la ILTB (58, 59). No obstante, antes de iniciar el tratamiento preventivo de la tuberculosis hay que descartar la tuberculosis activa (sección 3) y es necesario hacer un seguimiento con regularidad para asegurar la detección temprana de las personas que contraen tuberculosis activa mientras reciben tratamiento preventivo. Hay que establecer sistemas nacionales de vigilancia de la resistencia a los fármacos antituberculosos en los países que realizan el manejo programático de la ILTB.

Interacciones con medicamentos antirretrovirales

Debido a la posibilidad de interacciones medicamentosas, los tratamientos con rifampicina y rifapentina deben recetarse con cuidado a las personas con infección por el VIH que están recibiendo TAR. Además, no deben administrarse a las personas que reciben inhibidores de la proteasa o nevirapina. El Grupo de Elaboración de las

Directrices observó que el esquema de rifapentina semanal en combinación con isoniacida durante tres meses puede ser administrado a pacientes que reciben tratamientos antirretrovirales basados en efavirenz sin ajustar la dosis, según un estudio de farmacocinética (60). La administración de rifapentina con raltegravir resultó ser segura y bien tolerada (61). No deben administrarse tratamientos con rifapentina junto con dolutegravir hasta que se cuente con más información. El Grupo subrayó la urgente necesidad de estudios de farmacocinética del esquema de rifampicina semanal en combinación con isoniacida durante tres meses concomitantemente con otros medicamentos, en particular antirretrovirales.

Monitoreo de eventos adversos

Como las personas que reciben tratamiento para la ILTB no tienen una enfermedad activa, hay que reducir al mínimo el riesgo de eventos adversos durante el tratamiento. Se han observado reacciones adversas a la isoniacida (elevación asintomática de las concentraciones de enzimas hepáticas en el suero, neuropatía y hepatotoxicidad periférica), la rifampicina y la rifapentina (reacciones cutáneas, reacciones de hipersensibilidad, intolerancia del aparato digestivo y hepatotoxicidad). Aunque la mayoría de estas reacciones son menores y ocurren rara vez, se debe prestar atención específicamente a la prevención de la hepatotoxicidad inducida por medicamentos.

Las personas que reciben tratamiento para la ILTB deben ser monitoreadas sistemáticamente en consultas mensuales con prestadores de atención, que deben explicar el proceso de la enfermedad y la justificación del tratamiento y destacar la importancia de completarlo. Se debe aconsejar a los pacientes que reciben tratamiento que se comuniquen con su prestador de atención en cualquier momento si notan que tienen síntomas tales como anorexia, náuseas, vómitos, malestar abdominal, fatiga o debilidad persistente, orina de color oscuro, heces pálidas o ictericia. Si el paciente no puede consultar a un prestador de atención tras la aparición de tales síntomas, debe suspender el tratamiento de inmediato.

No hay suficiente evidencia para apoyar que se realice una prueba de la función hepática inicial (62). Sin embargo, se la recomienda enfáticamente, donde sea factible, para las personas con los siguientes factores de riesgo: antecedentes de hepatopatía, consumo regular de alcohol, hepatopatía crónica, infección por el VIH, personas mayores de 35 años, embarazo o puerperio (los tres meses siguientes al parto). Para las personas con resultados anormales de la prueba inicial, se requiere un criterio clínico sólido para asegurar que el beneficio del tratamiento preventivo de la tuberculosis sea mayor que los riesgos, y la prueba debe repetirse sistemáticamente en las consultas posteriores. A los pacientes que presentan síntomas mientras están recibiendo tratamiento hay que hacerles las pruebas de laboratorio correspondientes (por ejemplo, pruebas de la función hepática para las personas con síntomas de hepatotoxicidad).

Las personas con riesgo de neuropatía periférica, como aquellas con desnutrición, dependencia crónica del alcohol, infección por el VIH, insuficiencia renal o diabetes, o que estén embarazadas o amamantando, deben recibir suplementos de vitamina B6 junto con los tratamientos con isoniacidas.

Cumplimiento y finalización del tratamiento preventivo

El cumplimiento del ciclo completo de tratamiento y su finalización son determinantes importantes del beneficio clínico para las personas y el éxito de los programas. En una revisión sistemática realizada para las directrices de la ILTB que la OMS publicó en el 2015 (9, 10) se observaron resultados heterogéneos de las intervenciones para mejorar el cumplimiento y la finalización del tratamiento, y se consideró que la evidencia no era concluyente. El Grupo de Elaboración de las Directrices señaló que las intervenciones para asegurar el cumplimiento y la finalización del tratamiento deben adaptarse a las necesidades específicas de los grupos en riesgo y al contexto local. En las directrices de la OMS para el tratamiento de la tuberculosis activa sensible a los medicamentos se proponen varias intervenciones para facilitar el cumplimiento del tratamiento (63), que podrían aplicarse al tratamiento de la ILTB. En la medida de lo posible, deben usarse combinaciones medicamentosas en dosis fijas, como cotrimoxazol más isoniacida e isoniacida en combinación con rifampicina, para reducir el número de pastillas que hay que tomar. Las preocupaciones por el cumplimiento del tratamiento no deben ser un obstáculo para la administración de tratamiento preventivo.

6. Tratamiento preventivo para contactos de pacientes con TB-MDR

Para algunos contactos del hogar de alto riesgo de pacientes con tuberculosis multirresistente (TB-MDR), podría considerarse el tratamiento preventivo basado en la evaluación individualizada del riesgo y con una justificación clínica sólida. (*Recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja. Recomendación nueva*).

Comentarios

El tratamiento preventivo debe individualizarse después de realizar una evaluación cuidadosa de la intensidad de la exposición, la certidumbre del caso fuente, información fidedigna sobre el tipo de farmacorresistencia del caso fuente y los posibles eventos adversos.

Se debe administrar tratamiento preventivo solo a los contactos del hogar de alto riesgo (por ejemplo, niños, personas que reciben tratamiento inmunodepresor y personas con VIH).

Los medicamentos deben seleccionarse según el perfil de sensibilidad a los medicamentos del caso fuente.

Se requiere confirmación de la infección por medio de pruebas para detectar la ILTB.

Por razones de ética, esta recomendación no afecta a los ensayos clínicos en curso, controlados con placebo, de contactos de TB-MDR. Los resultados de tales ensayos clínicos son cruciales para actualizar esta recomendación.

Se requiere una observación clínica estricta y un monitoreo minucioso de la aparición de tuberculosis activa por lo menos durante dos años, independientemente de la administración de tratamiento preventivo.

Resumen de la evidencia

Se actualizó una revisión sistemática de la eficacia del tratamiento preventivo para los contactos de personas con tuberculosis multirresistente (TB-MDR) realizada para las directrices de la ILTB del 2015 (9, 10). La revisión actualizada comprendió 10 estudios (seis nuevos y cuatro de la revisión anterior) que permitieron hacer comparaciones entre los participantes que recibieron tratamiento preventivo de la TB-MDR y los que no. Debido a la heterogeneidad clínica de los estudios, no se pudo hacer un metanálisis. De los 10 estudios, uno fue excluido porque se usó solo monoterapia con isoniacida y otros cinco estudios fueron excluidos porque menos de 20 participantes finalizaron el tratamiento preventivo de la tuberculosis. Por consiguiente, la calidad de la evidencia se basó en solo cuatro estudios. Los cuadros de la evidencia a la decisión y los cuadros del método GRADE se presentan en los [anexos 1 y 2](#).

En un estudio no se notificó ningún caso de tuberculosis en el grupo que recibió la intervención ni en el grupo de control (64), mientras que en otro se notificó un caso de tuberculosis activa debida a una cepa sensible a los medicamentos que era diferente del caso fuente (65). En los otros dos estudios (66, 67) se abordó la efectividad del tratamiento preventivo. En un estudio de 119 cohortes, 104 contactos con ILTB iniciaron el tratamiento preventivo a base de fluoroquinolona. De esos contactos, 93 completaron el tratamiento (89%) y ninguno presentó tuberculosis activa, mientras que 3 de los 15 contactos (20%) que rechazaron el tratamiento contrajeron TB-MDR (razón de posibilidades: 0,02, IC de 95%: 0,000,39) (66). En el otro estudio hubo tuberculosis confirmada o probable en 2 de los 41 niños (4,9%) que recibían tratamiento preventivo adaptado y en 13 de los 64 niños (20,3%) que no recibían un tratamiento preventivo adecuado (razón de posibilidades: 0,2, IC de 95%: 0,04-0,94) (67).

Los medicamentos usados en estos estudios fueron principalmente fluoroquinolonas (por ejemplo, moxifloxacino, levofloxacino) con o sin otros agentes (por ejemplo, etambutol y etionamida). En ninguno de

los estudios se hizo una comparación del riesgo de eventos adversos, aunque en uno se informó que no podían atribuirse eventos adversos graves al tratamiento preventivo basado en fluoroquinolona (66). La mediana de la proporción de participantes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos en todos los estudios fue de 5,1% (amplitud intercuartil: 1,9-30,2%).

Justificación de las recomendaciones

En general, el Grupo de Elaboración de Directrices consideró que los posibles beneficios del tratamiento preventivo focalizado en los contactos de TB-MDR sobre la base de evaluaciones del riesgo individual son mayores que los perjuicios, pero reconoció la incertidumbre con respecto a la efectividad de la intervención debida a la falta de ensayos controlados aleatorizados. También observó que el tratamiento preventivo para contactos de TB-MDR sería aceptable, en particular para pacientes y personal de salud. El Grupo recalzó que se debe administrar tratamiento a determinadas personas después de una evaluación cuidadosa del riesgo, incluida la intensidad de la exposición, la certidumbre del caso fuente, información fidedigna sobre el tipo de farmacorresistencia del caso índice y los posibles eventos adversos. Debe administrarse solo a contactos del hogar que corren un gran riesgo (por ejemplo, niños, personas que reciben tratamiento inmunodepresor y personas con VIH). Se requiere confirmación de la infección mediante la prueba de detección de la ILTB antes de iniciar el tratamiento individualizado.

Consideraciones para la aplicación

Monitoreo minucioso y adhesión al tratamiento

Es esencial monitorear de manera minuciosa los eventos adversos y la adhesión al tratamiento. Los tipos de eventos adversos dependen de los medicamentos usados. Los eventos adversos comunes asociados con cada medicamento figuran en la lista del manual complementario a las directrices de la OMS para el tratamiento programático de la tuberculosis resistente a los medicamentos antituberculosos (68). Los efectos adversos deben monitorearse de acuerdo con el marco de la OMS para el monitoreo y el manejo de la seguridad de los medicamentos para la tuberculosis activa (69). El Grupo de Elaboración de las Directrices reiteró que se necesita una observación clínica estricta y un monitoreo minucioso de la tuberculosis activa basados en la buena práctica clínica y las directrices nacionales por lo menos durante dos años, independientemente de la administración de tratamiento preventivo. Cuando se administra tratamiento preventivo de la tuberculosis también deben tenerse en cuenta las interacciones con antirretrovirales, inmunodepresores y otros tipos de medicamentos.

Consentimiento informado

Como la recomendación se basa en evidencia de calidad muy baja, hay que proporcionar a los usuarios información detallada acerca de los beneficios y los perjuicios del tratamiento preventivo y pedir un consentimiento informado explícito. En vista de la incertidumbre acerca del equilibrio entre los beneficios y los perjuicios, se requiere el consentimiento informado, preferentemente por escrito, basado en el contexto local y la práctica en situaciones similares.

Selección del esquema farmacológico

El tratamiento preventivo de contactos de personas con TB-MDR debe basarse en información fidedigna sobre el perfil de farmacorresistencia del caso fuente. Se considera que las fluoroquinolonas de última generación (por ejemplo, la levofloxacina y la moxifloxacina) son componentes importantes de un tratamiento preventivo a menos que la cepa del caso fuente sea resistente a estos medicamentos. Aunque ha habido preocupación por el uso de fluoroquinolonas en los niños porque se observó retraso del desarrollo de los cartílagos en animales (70), no se ha demostrado que haya efectos similares en los seres humanos (68, 71, 72). Hay poca evidencia con respecto a la duración del tratamiento, que debe basarse en el criterio clínico. Los regímenes usados en los estudios realizados hasta ahora duraron 6, 9 y 12 meses.

Recursos y factibilidad

Para un enfoque programático, se debe contar con todos los recursos necesarios, incluso para la comprobación con garantía de calidad de la sensibilidad a los medicamentos, los medicamentos necesarios y un sistema de monitoreo minucioso de los perjuicios y los eventos adversos. Se debe evaluar cuidadosamente la factibilidad de administrar tratamiento preventivo según la disponibilidad de recursos, así como los antecedentes y el estado del tratamiento preventivo de la tuberculosis sensible a los medicamentos.

7. Cuestiones relativas a la implementación

7.1 Consideraciones éticas

La prueba y el tratamiento de la ILTB plantean diversas cuestiones de ética (73, 74). Primero, la ILTB es, por definición, asintomática. Eso cambia las obligaciones de ética que impondría la tuberculosis activa. Por ejemplo, debido a la ausencia de un riesgo inmediato de transmisión, sería contrario a la ética restringir la migración de una persona porque tiene ILTB. En segundo lugar, es difícil determinar con exactitud el riesgo individual de tuberculosis activa, lo cual plantea un reto en cuanto a la comunicación. El consentimiento informado requiere una comunicación eficaz y adecuada de la incertidumbre de la prueba de detección de la ILTB, el riesgo de contraer tuberculosis activa, los posibles efectos colaterales del tratamiento y los beneficios en cuanto a protección. El riesgo y la incertidumbre deben comunicarse de formas apropiadas desde el punto de vista cultural y lingüístico y se debe obtener retroalimentación después de los programas de tamizaje. En tercer lugar, la ILTB afecta desproporcionadamente a personas y grupos que ya son vulnerables desde el punto de vista social y médico. Por consiguiente, hay que tratar de asegurar la equidad y respetar los derechos humanos para que la vulnerabilidad de los grupos destinatarios no les impida el acceso a los exámenes de detección y al tratamiento. En toda intervención para grupos vulnerables se debe reducir al mínimo el riesgo de estigmatización. Las políticas deben evaluarse desde una perspectiva ética después de su ejecución a fin de considerar los posibles efectos inesperados y asegurar que la evidencia en la que se basen esté actualizada y sea pertinente (75).

7.2 Gestión de programas, seguimiento y evaluación

Los programas nacionales deben preparar un plan nacional para el manejo programático de la ILTB, en el cual se asigne prioridad a los grupos en alto riesgo sobre la base de las condiciones epidemiológicas locales y las características del sistema de salud. Deben crear una política y un ambiente programático propicios, con políticas y procedimientos normalizados de trabajo a nivel nacional y local para facilitar la aplicación de las recomendaciones contenidas en estas directrices. Eso debe incluir la promoción de la cobertura universal de salud y el financiamiento público del manejo de la ILTB. Además, deben asignarse recursos exclusivamente para la formación de recursos humanos y la prestación de servicios en la comunidad. Los programas nacionales contra la tuberculosis deben asegurar la participación válida de los grupos de población afectados, sus comunidades, el sector privado, otros programas de salud pertinentes y ministerios sectoriales en la planificación y la ejecución de las intervenciones. Se insta al programa nacional contra la tuberculosis a que asegure el acceso a la atención integral a personas con factores coexistentes de riesgo de tuberculosis, como la diabetes, la desnutrición y el tabaquismo.

El tratamiento preventivo de la tuberculosis para las personas con infección por el VIH debe ser un componente central de la atención preventiva de la infección por el VIH y debe involucrar a los programas nacionales de VIH y los prestadores de servicios relacionados con el VIH. El tratamiento preventivo no debe considerarse como una intervención aislada, sino que debe formar parte de un paquete integral de atención.

La cobertura de la investigación de contactos y el tratamiento de la ILTB en los niños que son contactos y las personas con infección por el VIH se encuentran entre los 10 indicadores básicos principales para el seguimiento de la ejecución de la Estrategia Fin de la TB. El manejo programático de la ILTB debe incluir sistemas de seguimiento y evaluación que concuerden con los sistemas nacionales de monitoreo y vigilancia del paciente (76). Hay que adoptar mecanismos apropiados de registro y notificación y medir indicadores estandarizados (**cuadro 3**) para fundamentar con regularidad las decisiones relativas a la ejecución de programas. En algunos

casos podrían requerirse cambios en la legislación nacional (por ejemplo, disponer la notificación obligatoria de la ILTB) y en el marco normativo, que deben abordarse según el contexto local y nacional. Es importante fomentar la participación del sector privado y asegurar el registro y la notificación adecuados tanto en el sector público como en el sector privado. El monitoreo electrónico de casos facilitará el registro y la notificación para el manejo de la ILTB.

Cuadro 3. Indicadores de seguimiento y evaluación para el manejo programático de la ILTB (recomendación de la OMS)

| INDICADOR | NUMERADOR | DENOMINADOR | FINALIDAD |
|---|--|--|--|
| INDICADORES BÁSICOS MUNDIALES Y NACIONALES | | | |
| 1 | Proporción de menores de 5 años que son contactos del hogar de casos de tuberculosis (según las directrices nacionales) y se han sometido a investigaciones para la tuberculosis | Total de menores de 5 años que son contactos del hogar de casos de tuberculosis (según las directrices nacionales) durante el período de notificación | Mide la capacidad del programa para asegurar la investigación eficaz de contactos, componente clave del diagnóstico, y la prevención de la tuberculosis en los menores de 5 años |
| 2 | Proporción de menores de 5 años que son contactos del hogar de casos de tuberculosis (según las directrices nacionales) y reúnen los requisitos para el tratamiento preventivo de la tuberculosis que han comenzado el tratamiento | Total de menores de 5 años que son contactos del hogar de casos de tuberculosis que reúnen los requisitos para el tratamiento preventivo de la tuberculosis durante el período de notificación | Mide la capacidad del programa para iniciar el tratamiento en menores de 5 años que son contactos del hogar y reúnen los requisitos para el tratamiento preventivo de la tuberculosis |
| 3 | Proporción de personas con infección por el VIH recién inscritas para la atención de la infección por el VIH que reúnen los requisitos y que han iniciado el tratamiento preventivo de la tuberculosis | Total de personas con infección por el VIH que reúnen los requisitos y que se habían inscrito para la atención de la infección por el VIH durante el período de notificación | Mide la capacidad del programa para iniciar el tratamiento de todas las personas que reciben atención para la infección por el VIH que reúnen los requisitos para el tratamiento preventivo de la tuberculosis |
| INDICADORES BÁSICOS NACIONALES | | | |
| 4 | Proporción de personas de grupos en riesgo (según la definición de las directrices nacionales) que reúnen los requisitos y que se han realizado la prueba de detección de la ILTB | Total de personas de los grupos en riesgo que reúnen los requisitos para la prueba durante el período de notificación | Mide la cobertura de la prueba de los grupos en riesgo que reúnen los requisitos para el tratamiento preventivo de la tuberculosis |
| 5 | Proporción de personas de los grupos en riesgo (según las directrices nacionales) con resultado positivo en la prueba de detección de la ILTB que reúnen los requisitos para el tratamiento preventivo de la tuberculosis y que han comenzado el tratamiento | Total de personas de los grupos en riesgo con resultado positivo en la prueba de detección de la ILTB que reúnen los requisitos para el tratamiento preventivo de la tuberculosis durante el período de notificación | Mide la capacidad del programa para iniciar el tratamiento de las personas de grupos en riesgo que reúnen los requisitos para el tratamiento preventivo de la tuberculosis |
| 6 | Proporción de personas de grupos en riesgo (según las directrices nacionales) con resultado positivo en la prueba de detección de la ILTB que iniciaron el tratamiento preventivo de la tuberculosis y terminaron el ciclo | Total de personas de los grupos en riesgo con resultado positivo en la prueba de detección de la ILTB que comenzaron el tratamiento preventivo de la tuberculosis durante el período de notificación | Mide la capacidad del programa para asegurar que las personas de los grupos en riesgo cumplan el ciclo completo de tratamiento |
| 7 | Proporción de personas con infección por el VIH que reúnen los requisitos y que completaron un ciclo de tratamiento preventivo de la tuberculosis | Total de personas con infección por el VIH que reúnen los requisitos y que comenzaron el tratamiento preventivo de la tuberculosis durante el período de notificación | Mide la capacidad del programa para asegurar que las personas con infección por el VIH cumplan el ciclo completo de tratamiento |

| | | | | |
|---------------------------|--|--|---|--|
| 8 | Proporción de menores de 5 años que son contactos del hogar de casos de tuberculosis (según las directrices nacionales) y que han completado un ciclo de tratamiento preventivo de la tuberculosis | Número de menores de 5 años que son contactos del hogar de casos de tuberculosis (según las directrices nacionales) y que completaron un ciclo de tratamiento preventivo de la tuberculosis durante el período de notificación | Total de menores de 5 años que son contactos del hogar de casos de tuberculosis (según las directrices nacionales) y que comenzaron el tratamiento preventivo de la tuberculosis durante el período de notificación | Mide la capacidad del programa para asegurar que los menores de 5 años que son contactos del hogar de casos de tuberculosis cumplan el ciclo completo de tratamiento |
| INDICADOR OPTATIVO | | | | |
| 9 | Tasa de incidencia de la tuberculosis en grupos en riesgo (tal como se definen en las directrices nacionales) | Total de casos de tuberculosis recién notificados en grupos en riesgo durante el período de notificación | Total de personas de grupos en riesgo | Mide el impacto del programa en la incidencia de tuberculosis en los grupos en riesgo |

De la referencia (12)

8. Prioridades para la investigación

Al revisar la evidencia para las recomendaciones se observó que existen brechas en la investigación que deben cerrarse con urgencia, además de las que se encontraron durante la preparación de las directrices del 2015.

8.1 Riesgo de progresión a tuberculosis activa en los grupos de población en riesgo

La evidencia sobre los riesgos de progresión de la ILTB a la enfermedad activa en varios grupos de población en riesgo será crucial para determinar los posibles beneficios del tratamiento de la ILTB y para diseñar intervenciones de salud pública apropiadas. En particular, no hay ensayos clínicos con evidencia sólida para los siguientes grupos: pacientes con diabetes, personas en las que se observa un consumo nocivo de alcohol, fumadores de tabaco, personas con peso inferior al normal, personas expuestas a la sílice, pacientes que reciben tratamiento con esteroides, pacientes con trastornos reumatológicos, grupos indígenas y pacientes con cáncer. Podrían explorarse tanto la medición directa de la incidencia de tuberculosis activa como los métodos para medir el riesgo de tuberculosis activa (por ejemplo, la genotipificación para medir el riesgo de reactivación).

También se necesita evidencia de los perjuicios diferenciales y la aceptabilidad de la prueba y el tratamiento para la ILTB en grupos en riesgo específicos, teniendo en cuenta eventos socialmente adversos tales como la estigmatización.

8.2 Definición del mejor algoritmo para descartar la tuberculosis activa

Se necesitan estudios operativos y clínicos para descartar la tuberculosis activa antes de administrar tratamiento preventivo. Hay que evaluar el desempeño y la factibilidad de los algoritmos propuestos en estas directrices. En particular, hay pocos datos sobre los niños y las embarazadas. También deben explorarse estrategias para ahorrar costos y aumentar la factibilidad (por ejemplo, uso de servicios móviles para las radiografías de tórax).

8.3 Mejora de las pruebas de diagnóstico y del desempeño de las pruebas para detectar la ILTB en los grupos de población en riesgo

Se necesitan con urgencia pruebas de diagnóstico que tengan mejor desempeño y valor predictivo en lo que se refiere a la reactivación de la tuberculosis. Además, hay que evaluar el desempeño de las pruebas para detectar la ILTB en diversos grupos de población en riesgo y determinar la mejor manera de usar las herramientas disponibles (por ejemplo, combinación o uso secuencial de la PPD y la IGRA) en cada grupo de población en riesgo.

8.4 Opciones para el tratamiento de la ILTB

Es prioritario hacer investigaciones para encontrar tratamientos más cortos y mejor tolerados que los recomendados actualmente. Es esencial realizar estudios sobre la efectividad y los eventos adversos en ciertos grupos en riesgo (por ejemplo, personas que consumen drogas, personas con trastornos debidos al consumo de alcohol y personas mayores). En particular, hay muy pocos datos (o ninguno) sobre el uso de rifapentina en menores de 2 años y embarazadas. Se necesitan estudios sobre la farmacocinética de las interacciones entre regímenes que contienen rifamicina y otros medicamentos, en particular los antirretrovirales. Además,

hay que evaluar la durabilidad de la protección conferida por el tratamiento preventivo en entornos donde la tuberculosis es endémica, incluida la efectividad de los ciclos repetidos de tratamiento preventivo.

8.5 Monitoreo de eventos adversos

Se necesitan estudios prospectivos aleatorizados para determinar los beneficios incrementales del monitoreo sistemático de los niveles de enzimas hepáticas en comparación con la educación y la observación clínica para prevenir eventos adversos clínicos graves, estratificando la evidencia por población en riesgo.

8.6 Riesgo de resistencia a los medicamentos antituberculosos tras el tratamiento de la ILTB

Se necesitan sistemas de vigilancia y estudios clínicos basados en programas para vigilar el riesgo de resistencia bacteriana a los medicamentos usados en el tratamiento de la ILTB. Se debe prestar especial atención a los regímenes que contienen rifamicina debido a la escasez de datos.

8.7 Cumplimiento y finalización del tratamiento

Se necesitan estudios diseñados con cuidado, incluidos ensayos controlados aleatorizados, que generen evidencia sobre la efectividad de las intervenciones dependientes del contexto para mejorar el cumplimiento y la finalización del tratamiento. Los estudios deben abarcar grupos específicos en riesgo, según los recursos disponibles y la infraestructura del sistema de salud. El uso de la “salud digital” para mejorar el cumplimiento es un área importante. Se necesitan más investigaciones acerca de la efectividad de la autoadministración de tratamiento con rifampicina semanalmente en combinación con isoniacida durante tres meses.

8.8 Costoefectividad

Aunque se han hecho varios estudios acerca de la costoefectividad del tratamiento preventivo de la tuberculosis, su gran heterogeneidad impide una evaluación integral de la costoefectividad del manejo de la ILTB estratificada por grupo de población y tipo de intervención. La medición directa de la costoefectividad en ciertos entornos y grupos de población permitiría ampliar la estrategia para la ILTB a nivel nacional o local.

8.9 Tratamiento preventivo para contactos de personas con TB-MDR

Se necesitan urgentemente ensayos controlados aleatorizados con suficiente peso para actualizar la recomendación sobre el tratamiento preventivo para contactos de personas con TB-MDR. Habría que hacer ensayos con grupos de población tanto adulta como pediátrica y con grupos en riesgo, como las personas con infección por el VIH. Hay que optimizar la composición, la dosificación y la duración del tratamiento preventivo de la TB-MDR y se debe investigar el posible papel de los medicamentos más nuevos que tienen buenas propiedades de esterilización. Es necesario evaluar en condiciones operativas la efectividad y la seguridad del tratamiento preventivo para contactos de personas con TB-MDR. Es importante obtener más evidencia del riesgo de progresión a tuberculosis activa que corren los contactos de personas con TB-MDR para comprender los beneficios del tratamiento preventivo.

8.10 Gestión de programas

Se necesitan investigaciones epidemiológicas para determinar la carga de la ILTB en diversos entornos geográficos y grupos en riesgo y como base para intervenciones adaptadas a nivel nacional y local, con enfoques comunitarios integrados. También se necesitan investigaciones de los modelos de prestación de servicios para que los pacientes sean bien manejados, con intervenciones adicionales para los fumadores de tabaco, los consumidores de drogas ilícitas y las personas con consumo nocivo de alcohol. Los modelos de implementación en el hogar podrían aumentar la efectividad y la eficiencia de las intervenciones. Es necesario crear y evaluar herramientas para facilitar el seguimiento y la evaluación del manejo programático de la ILTB.

9. Referencias

1. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2127-35.
2. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1009-21.
3. 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;2(8):e4539.
4. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*. 2016;13(10):e1002152.
5. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*. 1974;99(2):131-8.
6. Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new end TB strategy. *Lancet*. 2015;385(9979):1799-801.
7. OMS. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. 2011.
8. OMS. Guidance for National tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Segunda edición. 2014.
9. OMS. Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. 2015.
10. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1563-76.
11. WHO. Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low- and Middle-Income Countries. 2012.
12. OMS. Informe mundial sobre la tuberculosis 2017.
13. Lonnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015;45(4):928-52.
14. WHO. WHO Handbook for Guideline Development - Segunda edición. 2014.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924.
16. Ford N, Matteelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B, et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1):20714.
17. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1.
18. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boule A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014.

19. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808-22.
20. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guehi C, Kabran M, Ntakpe JB, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1080-e9.
21. Bruins WS, van Leth F. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(3):161-9.
22. Gupta A, Nayak U, Ram M, Bhosale R, Patil S, Basavraj A, et al. Postpartum Tuberculosis Incidence and Mortality among HIV-Infected Women and Their Infants in Pune, India, 2002-2005. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;45(2):241-9.
23. Bothamley G. Drug Treatment for Tuberculosis during Pregnancy: Safety Considerations. *Drug Safety*. 2001;24(7):553-65.
24. OMS. Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB and HIV-prevalence settings: 2015 update. 2015.
25. Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, Karpakis J, Hussey G, Schaaf HS, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;334(7585):136.
26. Madhi SA, Nachman S, Violari A, Kim S, Cotton MF, Bobat R, et al. Primary Isoniazid Prophylaxis against Tuberculosis in HIV-Exposed Children. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(1):21-31.
27. Gray DM, Workman LJ, Lombard CJ, Jennings T, Innes S, Grobbelaar CJ, et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected children on antiretroviral therapy: a pilot study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(3):322-7.
28. Frigati LJ, Kranzer K, Cotton MF, Schaaf HS, Lombard CJ, Zar HJ. The impact of isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy on tuberculosis in children infected with HIV in a high tuberculosis incidence setting. *Thorax*. 2011;66(6):496-501.
29. OMS. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection Recommendations for a public health approach - Segunda edición. 2016.
30. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain KP, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*. 2011;8(1):e1000391.
31. OMS. Chest radiography in tuberculosis detection-Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. 2016.
32. Cranmer L, Pavlinac P, Njuguna I, Otieno V, Maleche-Obimbo E, Moraa H, et al. Performance of WHO TB symptom screen in hospitalized HIV-positive Kenyan children. 47.a Conferencia Mundial de Salud Pulmonar de la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias; 2016; Liverpool, Reino Unido.
33. Van't Hoog AHL, Mitchell E, et al. A systematic review of the sensitivity and specificity of symptom and chest radiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIV-negative persons and persons with unknown HIV status. Report to WHO. 2013. www.who.int/tb/Review2Accuracyofscreeningtests.pdf. 2013.
34. Mulenga H, Tameris MD, Luabeya KK, Geldenhuys H, Scriba TJ, Hussey GD, et al. The Role of Clinical Symptoms in the Diagnosis of Intrathoracic Tuberculosis in Young Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(11):1157-62.
35. Kruk A, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ. Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved feasibility in resource-limited settings. *Pediatrics*. 2008;121(6):e1646-52.

36. Triasih R, Robertson CF, Duke T, Graham SM. A prospective evaluation of the symptom-based screening approach to the management of children who are contacts of tuberculosis cases. *Clin Infect Dis*. 2015;60(1):12-8.
37. Mandalakas AM, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ, Sinanovic E. Modelling the cost-effectiveness of strategies to prevent tuberculosis in child contacts in a high-burden setting. *Thorax*. 2013;68(3):247-55.
38. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):45-55.
39. Mahomed H, Hawkrigde T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M, et al. The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold(R) in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *PLoS One*. 2011;6(3):e17984.
40. Mathad JS, Bhosale R, Balasubramanian U, Kanade S, Mave V, Suryavanshi N, et al. Quantitative IFN-gamma and IL-2 Response Associated with Latent Tuberculosis Test Discordance in HIV-infected Pregnant Women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(12):1421-8.
41. McCarthy KM, Scott LE, Gous N, Tellie M, Venter WD, Stevens WS, et al. High incidence of latent tuberculosis infection among South African health workers: an urgent call for action. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(6):647-53.
42. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in a High TB-Burden Setting. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169539.
43. Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, Reves R, Schluger N, Weinfurter P, et al. Interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(1):77-87.
44. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med*. 2011;8(3):e1001012.
45. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: An updated network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2017;167(4):248-55.
46. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(10):847-50.
47. Den Boon S, Matteelli A, Ford N, Getahun H. Continuous isoniazid for the treatment of latent tuberculosis infection in people living with HIV. *AIDS*. 2016;30(5):797-801.
48. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Munoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(6):419-28.
49. 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*. 2016;17(6).
50. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis*. 2007;45(6):715-22.
51. 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*. 2006;10(1):13-8.
52. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*. 2011;365(1):11-20.

53. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*. 2016;30(10):1607-15.
54. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(23):2155-66.
55. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):247-55.
56. Moro R, Scott N, Vernon A, Goldberg S, Schwartzman K, Narita M, et al. Pregnancy Safety Assessment of 3 Months of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid and 9 Months of Daily Isoniazid: A Post-Hoc Analysis of the PREVENT TB and the iAdhere Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:A7859. En: American Thoracic Society 2016 International Conference; 2016; San Francisco.
57. Belknap R, Holland D, Feng PJ, Millet JP, Cayla JA, Martinson NA, et al. Self-administered Versus Directly Observed Once-Weekly Isoniazid and Rifapentine Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(10):689-97.
58. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(5):744-51.
59. den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculous infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1065-71.
60. Podany AT, Bao Y, Swindells S, Chaisson RE, Andersen JW, Mwelase T, et al. Efavirenz Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in HIV-Infected Persons Receiving Rifapentine and Isoniazid for Tuberculosis Prevention. *Clin Infect Dis*. 2015;61(8):1322-7.
61. Weiner M, Egelund EF, Engle M, Kiser M, Prihoda TJ, Gelfond JA, et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(4):1079-85.
62. Sotgiu G, Matteelli A, Getahun H, Girardi E, Sañé Schepisi M, Centis R, et al. Monitoring toxicity in individuals receiving treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review versus expert opinion. *The European Respiratory Journal*. 2015;45(4):1170-3.
63. OMS. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). 2017.
64. Garcia-Prats AJ, Zimri K, Mramba Z, Schaaf HS, Hesselning AC. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(11):1292-8.
65. Trieu L, Proops DC, Ahuja SD. Moxifloxacin Prophylaxis against MDR TB, New York, New York, USA. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(3):500-3.
66. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(8):912-8.
67. 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;109(5):765-71.
68. OMS. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. 2014.
69. OMS. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): Framework for implementation. 2015. Takizawa T, Hashimoto K, Minami T, Yamashita S, Owen K. The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs. *Hum Exp Toxicol*. 1999;18(6):3929.

70. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use--safety report. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(1):127-9; discussion 60-2.
71. Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(1):118-22; discussion 23-6.
73. Denholm JT, Matteelli A, Reis A. Latent tuberculous infection: ethical considerations in formulating public health policy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(2):137-40.
74. OMS. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy. 2017.
75. Kass NE. An ethics framework for public health. *Am J Public Health.* 2001;91(11):1776-82.
76. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Hauer B, Pontali E, Migliori GB. Advancing global programmatic management of latent tuberculosis infection for at risk populations. *European Respiratory Journal.* 2016;47(5):1327-30.

Anexo 1. Cuadros del perfil GRADE para las recomendaciones nuevas

PICO 1: ¿Cuál es la prevalencia de la ILTB, el riesgo de progresión a tuberculosis activa y la prevalencia acumulativa de la tuberculosis activa en los contactos del hogar no infectados por el VIH en diferentes grupos etarios en países con incidencia alta de tuberculosis?

Prevalencia y riesgo de ILTB en contactos del hogar seronegativos al VIH en países con incidencia alta de tuberculosis

| Número de estudios | Evaluación de la calidad | | | | | Número de casos positivos para ILTB/ Número de personas sometidas a pruebas | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|--|--------------------------|-----------------------------|----------------------|--------------------|----------------------------|---|-----------|------------------|-------------------------------|----------|-------------|
| | Diseño | Riesgo de sesgo | Incongruencia | Carácter indirecto | Imprecisión | Comparador | 0-5 años | RR (IC de 95%) | Absoluto por 1000 (IC de 95%) | | |
| COMPARACIÓN DE GRUPOS ETARIOS: DE 5 A 10 AÑOS Y DE 0 A 5 AÑOS | | | | | | | | | | | |
| 14 (1-14) | Transversal | No es grande ^{1,2} | Grande ³ | No es grande | No es grande ⁴ | 2265/8507 | 1298/9526 | 1,62 (1,25-2,11) | 85,1 (34,2-151,1) | Moderada | Importante |
| COMPARACIÓN DE GRUPOS ETARIOS: DE 10 A 15 AÑOS Y DE 0 A 5 AÑOS | | | | | | | | | | | |
| 11 (1, 3, 5, 7-14) | Transversal | No es grande ⁵ | Grande ⁶ | No es grande | No es grande ⁷ | 2616/6782 | 1093/9005 | 2,33 (1,55-3,50) | 161,6 (67,2-303,3) | Moderada | Importante |
| COMPARACIÓN DE GRUPOS ETARIOS: DE 5 A 15 AÑOS Y DE 0 A 5 AÑOS | | | | | | | | | | | |
| 16 (3, 5, 8, 10, 12, 15-25) | Transversal | Grande ⁸ | Grande ⁹ | No es grande | No es grande ¹⁰ | 3709/8772 | 1605/5095 | 1,32 (1,11-1,56) | 99,7 (34,9-176,5) | Baja | Importante |
| COMPARACIÓN DE GRUPOS ETARIOS: MAYORES DE 15 AÑOS Y DE 0 A 5 AÑOS | | | | | | | | | | | |
| 19 (3-5, 8-10, 12-14, 16, 17, 19, 20-26) | Transversal | No es grande ¹¹ | Grande ¹² | No es grande | No es grande ¹³ | 13218/21962 | 1979/6763 | 2,04 (1,53-2,63) | 293,9 (155,1-475,7) | Moderada | Importante |

1 Posible sesgo de selección en (2), ya que solo 69% de los participantes eran contactos del hogar.

2 Posible clasificación errónea: en ocho estudios (3-5, 7, 10, 11, 13, 14) no se indicó si los contactos del hogar con tuberculosis activa habían sido excluidos del análisis o no se proporcionaron datos suficientes para calcular el número de contactos del hogar con tuberculosis activa por estrato etario.

3 Gran heterogeneidad de los estudios ($I^2 = 94\%$), debida probablemente a las diferencias en los antecedentes de la incidencia de la tuberculosis. Las razones de riesgo de dos estudios (1, 5) mostraron efecto opuesto.

4 Tamaño pequeño de la muestra en (5) ($n < 50$).

5 Posible clasificación errónea: en los informes de siete estudios (3, 5, 6, 10, 11, 13, 14) no se indicó si los contactos del hogar con tuberculosis activa habían sido excluidos del análisis o no se proporcionaron datos suficientes para calcular el número de contactos del hogar con tuberculosis activa por estrato etario.

6 Gran heterogeneidad de los estudios ($I^2 = 97\%$), debida probablemente a las diferencias en los antecedentes de la incidencia de la tuberculosis. La razón de riesgo de un estudio (5) mostró el efecto opuesto.

- 7 Gran intervalo de confianza de la razón de riesgo combinado. Tamaño pequeño de la muestra en (5) (n < 50) y (12) (n < 100).
- 8 Posible sesgo de selección en (15), ya que solo 89% de los participantes eran contactos del hogar.
- 9 Gran heterogeneidad de los estudios ($I^2 = 93\%$), debida probablemente a las diferencias en los antecedentes de la tuberculosis. Las razones de riesgo de tres estudios mostraron efectos opuestos (5, 19, 21).
- 10 Tamaño pequeño de la muestra en (5) y (18) (n < 50).
- 11 Posible clasificación errónea: en los informes de diez estudios (3-5, 10, 13, 14, 20, 21, 23, 26) no se indicó si los contactos del hogar con tuberculosis activa habían sido excluidos del análisis o no se proporcionaron datos suficientes para calcular el número de contactos del hogar con tuberculosis activa por estrato etario.
- 12 Gran heterogeneidad de los estudios ($I^2 = 98\%$), probablemente debida a las diferencias en los antecedentes de la incidencia de la tuberculosis.
- 13 Tamaño pequeño de la muestra en (5) y (26) (n < 100).

Aparición de tuberculosis activa en contactos del hogar con ILTB en países con incidencia alta de tuberculosis

| Número de estudios | Diseño | Evaluación de la calidad | | | | | Número de contactos (tuberculosis activa/ILTB) | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|--|---------|--------------------------|--------------|---------------------|--------------------|---------------------|--|----------|---------------------|-------------------------------|----------|-------------|
| | | Riesgo de sesgo | Limitaciones | Incongruencia | Carácter indirecto | Imprecisión | Comparador | 0-5 años | RR (IC de 95%) | Absoluto por 1000 (IC de 95%) | | |
| COMPARACIÓN DE GRUPOS ETARIOS: DE 5 A 15 AÑOS Y DE 0 A 5 AÑOS | | | | | | | | | | | | |
| 4 (8, 13, 15, 16) | Cohorte | No es grande | No es grande | Grande ¹ | No es grande | Grande ² | 54/1329 | 73/630 | 0,28 (0,12-0,65) | 83,8 (40,3-102,3) | Baja | Fundamental |
| COMPARACIÓN DE GRUPOS ETARIOS: MAYORES DE 15 AÑOS Y DE 0 A 5 AÑOS | | | | | | | | | | | | |
| 3 (8, 13, 16) | Cohorte | No es grande | No es grande | Grande ³ | No es grande | No es grande | 186/4746 | 73/595 | 0,22 (0,08-0,60) | 95,5 (49,1-112,6) | Moderada | Fundamental |

Como había pocos estudios en las otras categorías, en el cuadro se presentan solo datos de estudios en países con incidencia alta de tuberculosis con un seguimiento de uno o dos años.

- 1 Grandes incongruencias debidas a la heterogeneidad ($I^2 = 71\%$). Un estudio reveló un mayor riesgo en el grupo de 5 a 15 años. Eso no se observó en los otros estudios.
- 2 Pocos eventos.
- 3 Gran heterogeneidad de los estudios ($I^2 = 89,3\%$), probablemente debida a las diferencias en los antecedentes de la tuberculosis y los métodos utilizados para el diagnóstico de la tuberculosis activa.

Prevalencia acumulativa de la tuberculosis activa en contactos del hogar, independientemente del estado inicial de la ILTB, en países con incidencia alta de tuberculosis

| Número de estudios | Evaluación de la calidad | | | | | | | | Número de contactos (tuberculosis activa/número de contactos) | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|--|--------------------------|-----------------|--------------|---------------------|--------------------|--------------|--------------|----------|---|-------------------------------|------------------|----------|------------|-------------|
| | Diseño | Riesgo de sesgo | Limitaciones | Incongruencia | Carácter indirecto | Imprecisión | Comparador | | RR (IC de 95%) | Absoluto por 1000 (IC de 95%) | | | | |
| | | | | | | | 0-5 años | O-5 años | | | | | | |
| COMPARACIÓN DE GRUPOS ETARIOS: DE 5 A 15 AÑOS Y DE 0 A 5 AÑOS | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 (8, 13, 15, 16, 18, 27) ¹ | Cohorte | No es grande | No es grande | Grande ² | No es grande | No es grande | No es grande | 131/4389 | 203/2903 | 0,39 (0,18-0,85) | 42,9 (10,6-57,6) | Moderada | Importante | |
| COMPARACIÓN DE GRUPOS ETARIOS: MAYORES DE 15 AÑOS Y DE 0 A 5 AÑOS | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 (8, 13, 16, 27) | Cohorte | No es grande | No es grande | No es grande | No es grande | No es grande | No es grande | 417/1085 | 192/2764 | 0,68 (0,56-0,83) | 22 (12,1-30,3) | Alta | Importante | |

Como había pocos estudios en las otras categorías, en el cuadro se presentan solamente datos de estudios realizados en países con incidencia alta de tuberculosis con un seguimiento de uno o dos años.

¹ Se excluyó un estudio atípico (28) debido a la incertidumbre acerca de los casos incluidos (casos coprevalentes y casos incidentes).

² Gran heterogeneidad de los estudios ($I^2 = 87,6\%$), probablemente debida a las diferencias en los antecedentes de la incidencia de la tuberculosis.

Tuberculosis activa en contactos del hogar con ILTB y en la población general en países con incidencia alta de tuberculosis (12 meses)

| TUBERCULOSIS ACTIVA EN CONTACTOS DEL HOGAR CON ILTB EN PAÍSES CON INCIDENCIA ALTA DE TUBERCULOSIS COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN GENERAL (SEGUIMIENTO DE 12 MESES) | | | | | | | | | | | |
|---|---------|--------------------------|---------------------------|--------------------|-------------------------|--|--------------------------------|------------------------|-------------------------------|----------|-------------|
| Número de estudios | Diseño | Evaluación de la calidad | | | | Número de contactos (tuberculosis activa/contactos con ILTB) | | Efecto | | Calidad | Importancia |
| | | Riesgo de sesgo | Incongruencia | Carácter indirecto | Imprecisión | Comparador | Población general ¹ | RR (IC de 95%) | Absoluto por 1000 (IC de 95%) | | |
| COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 0 A 5 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL | | | | | | | | | | | |
| 2 (8,15) | Cohorte | Grande | Grande ³ | No es grande | Muy grande ⁴ | 0/35 32/230 | 41/10 000 13/10 000 | 24,32 (0,73-811,02) | 63 (-0,7-2187,1) | Muy baja | Fundamental |
| COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 5 A 9 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL | | | | | | | | | | | |
| 1 (8) | Cohorte | Grande ² | No es grande | No es grande | Grande ⁶ | 12/298 | 13/10 000 | 30,98 (14,26-67,31) | 39 (17,2-86,2) | Baja | Fundamental |
| COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 10 A 14 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL | | | | | | | | | | | |
| 1 (8) | Cohorte | Grande ² | No es grande | No es grande | Grande ⁶ | 26/363 | 13/10 000 | 55,1 (28,55-106,33) | 70,3 (35,8-136,9) | Baja | Fundamental |
| COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 5 A 15 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL | | | | | | | | | | | |
| 2 (8,15) | Cohorte | Grande ² | No es grande ⁵ | No es grande | Grande ⁶ | 4/67 38/661 | 41/10 000 13/10 000 | 27,13 (17,47-54,07) | 70,5 (21,3-220,7) | Baja | Fundamental |
| COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR MAYORES DE 15 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL | | | | | | | | | | | |
| 1 (8) | Cohorte | Grande ³ | No es grande | No es grande | Grande ⁶ | 155/3879 | 13/10 000 | 30,74 (17,46-54,07) | 38,7 (21,4-69) | Baja | Fundamental |

¹ La ILTB no se aplica a la población general.

² Sesgo de determinación sumamente probable. Los casos de tuberculosis en la población general fueron detectados pasivamente, mientras que los casos de tuberculosis en los contactos fueron detectados activamente. Por consiguiente, se podrían sobrestimar los riesgos relativos y absolutos. La composición de la población general y la población del estudio difiere (población general de todas las edades en comparación con un grupo etario específico).

³ Gran heterogeneidad ($I^2 = 83,9\%$) de los estudios, probablemente debida a las diferencias en los antecedentes de la tuberculosis.

⁴ Gran imprecisión con un gran intervalo de confianza para las estimaciones del efecto, probablemente debida al tamaño pequeño del estudio y al número de eventos incluidos en los resultados.

⁵ $I^2 = 72,5\%$, que indica una heterogeneidad moderada, probablemente debida a diferencias en los antecedentes de la prevalencia de la tuberculosis; sin embargo, se observa una tendencia en todos los grupos etarios y estudios.

⁶ Pocos eventos y gran intervalo de confianza.

Tuberculosis activa en contactos del hogar con ILTB en comparación con la población general en países con incidencia alta de tuberculosis (24 meses)

| TUBERCULOSIS ACTIVA EN CONTACTOS DEL HOGAR CON ILTB EN PAÍSES CON INCIDENCIA ALTA DE TUBERCULOSIS COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN GENERAL (SEGUIMIENTO DE HASTA 24 MESES) ¹ | | | | | | | | | | | |
|---|---------|--------------------------|---------------------------|--------------------|---------------------|--|--------------------------------|---------------------|-------------------------------|----------|-------------|
| Número de estudios | Diseño | Evaluación de la calidad | | | | Número de contactos (tuberculosis activa/contactos con) | | Efecto | | Calidad | Importancia |
| | | Riesgo de sesgo | Incongruencia | Carácter indirecto | Imprecisión | Comparador | Población general ² | RR (IC de 95%) | Absoluto por 1000 (IC de 95%) | | |
| COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 0 A 5 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL | | | | | | | | | | | |
| 3 (8,15/16) | Cohorte | Grande ³ | Grande ⁴ | No es grande | Grande ⁵ | 0/35 | 82/10 000 | 22,87 (7,65-68,63) | 108,6 (33-334,6) | Muy baja | Importante |
| | | | | | | 26/320 | 41/10 000 | | | | |
| | | | | | | 32/230 | 26/10 000 | | | | |
| COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 5 A 9 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL | | | | | | | | | | | |
| 1 (8) | Cohorte | Grande ³ | No es grande | No es grande | Grande ⁵ | 2/298 | 26/10 000 | 15,49 (7,89-30,4) | 37,7 (17,9-76,4) | Baja | Importante |
| COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 10 A 14 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL | | | | | | | | | | | |
| 1 (8) | Cohorte | Grande ³ | No es grande | No es grande | Grande ⁵ | 26/363 | 26/10 000 | 27,55 (16,16-46,96) | 69 (39,4-119,5) | Baja | Importante |
| COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 5 A 15 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL | | | | | | | | | | | |
| 3 (8,15/16) | Cohorte | Grande ³ | Grande ⁶ | No es grande | Grande ⁵ | 4/67 | 82/10 000 | 8,22 (2,3-29,36) | 35,8 (6,5-140,8) | Muy baja | Importante |
| | | | | | | 6/475 | 41/10 000 | | | | |
| | | | | | | 38/661 | 26/10 000 | | | | |
| COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR MAYORES DE 15 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL | | | | | | | | | | | |
| 2 (8,16) | Cohorte | Grande ³ | No es grande ⁷ | No es grande | No es grande | 26/571 | 41/10 000 | 13,35 (9,46-18,83) | 41,4 (28,3-59,7) | Moderada | Importante |
| | | | | | | 155/3879 | 26/10 000 | | | | |

1 Estas comparaciones se basan en estudios con un seguimiento de 24 meses como máximo. La incidencia de la tuberculosis en la población general se multiplicó por 2 para estimar el número de casos que se producían en un período de 24 meses.

2 La ILTB no se aplica a la población general.

3 Sesgo de determinación es sumamente probable: Los casos de tuberculosis en la población general se detectaron pasivamente; los casos de tuberculosis en los contactos se detectaron activamente. Como resultado, podrían haberse sobreestimado los riesgos relativos y absolutos. Difiere la composición de la población general y la población de estudio (población general de todas las edades frente a un grupo de edad específico). La incidencia de la tuberculosis en la población se calculó al multiplicar la tasa de notificación anual por un factor de 2.

4 Gran heterogeneidad de los estudios, probablemente debida a las diferencias en los antecedentes de la incidencia de la tuberculosis ($I^2 = 84,4\%$).

5 Pocos eventos y gran intervalo de confianza.

6 $I^2 = 88,1\%$, que indica una gran heterogeneidad, probablemente debida a diferencias en los antecedentes de la prevalencia de la tuberculosis; sin embargo, se observa una tendencia en todos los grupos etarios y estudios.

7 $I^2 = 16\%$.

Tuberculosis activa en contactos del hogar, independientemente del estado inicial de la ILTB, en comparación con la población general en países con incidencia alta de tuberculosis (12 meses)

| PREVALENCIA ACUMULATIVA DE TUBERCULOSIS ACTIVA EN CONTACTOS DEL HOGAR, INDEPENDIEMENTE DEL ESTADO INICIAL DE LA ILTB, EN PAÍSES CON INCIDENCIA ALTA DE TUBERCULOSIS | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------|--------------------------|---------------------------|--------------------|---------------------|------------|--|------------------------|--------------------------------------|----------|------------|---------|-------------|
| COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN GENERAL (SEGUIMIENTO DE 12 MESES) | | | | | | | | | | | | | |
| Número de estudios | Diseño | Evaluación de la calidad | | | | | Número de contactos (tuberculosis activa/ número de contactos) | | | Efecto | | Calidad | Importancia |
| | | Riesgo de sesgo | Incongruencia | Carácter indirecto | Imprecisión | Comparador | Población general | RR (IC de 95%) | Riesgo absoluto por 1000 (IC de 95%) | | | | |
| COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 0 A 5 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL | | | | | | | | | | | | | |
| 3 (8,15,18) | Cohorte | Grande ¹ | No es grande ² | No es grande | Grande ³ | 2/31 | 28/10 000 | 25,86 (16,87-39,66) | 68 (43,4-105,7) | Baja | Importante | | |
| | | | | | | 9/108 | 41/10 000 | | | | | | |
| | | | | | | 73/1791 | 13/10 000 | | | | | | |
| COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 5 A 9 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL | | | | | | | | | | | | | |
| 1 (8) | Cohorte | Grande ¹ | No es grande | No es grande | Grande ³ | 35/1464 | 13/10 000 | 18,39 (9,75-34,68) | 22,6 (11,4-43,8) | Baja | Importante | | |
| COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 10 A 14 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL | | | | | | | | | | | | | |
| 1 (8) | Cohorte | Grande ¹ | No es grande | No es grande | Grande ³ | 45/1340 | 13/10 000 | 25,83 (13,97-47,76) | 32,3 (16,9-60,8) | Baja | Importante | | |
| COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 5 A 15 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL | | | | | | | | | | | | | |
| 3 (8, 15, 18) | Cohorte | Grande ¹ | No es grande ² | No es grande | Grande ³ | 8/102 | 28/10 000 | 24,11 (16,89-34,43) | 63,2 (43,4-91,4) | Baja | Importante | | |
| | | | | | | 16/161 | 41/10 000 | | | | | | |
| | | | | | | 80/2804 | 13/10 000 | | | | | | |
| COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR MAYORES DE 15 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL | | | | | | | | | | | | | |
| 1 (8) | Cohorte | Grande ¹ | No es grande | No es grande | No es grande | 301/9380 | 13/10 000 | 24,68 (14,18-42,98) | 30,8 (17,1-54,6) | Moderada | Importante | | |

¹ Sesgo de determinación sumamente probable porque los casos de tuberculosis en la población general se detectaron pasivamente, mientras que los casos de tuberculosis en los contactos se detectaron activamente. En consecuencia, podrían sobrestimarse los riesgos relativos y absolutos. La composición de la población del estudio difiere (población general de todas las edades frente a un grupo etario específico).

² I² = 0%.

³ Pocos eventos y amplio IC.

Tuberculosis activa en contactos del hogar, independientemente del estado inicial de la ILTB, en comparación con la población general en países con incidencia alta de tuberculosis (24 meses)

| PREVALENCIA ACUMULATIVA DE TUBERCULOSIS ACTIVA EN CONTACTOS DEL HOGAR, INDEPENDIEMENTE DEL ESTADO INICIAL DE LA ILTB, EN PAISES CON INCIDENCIA ALTA DE TUBERCULOSIS COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN GENERAL (SEGUIMIENTO DE 24 MESES) ¹ | | | | | | | | | | | | |
|--|---------|--------------------------|---------------------------|--------------------|---------------------|---|--|-----------------------|----------------------------------|----------|------------|-------------|
| Número de estudios | Diseño | Evaluación de la calidad | | | | Imprecisión | Número de contactos (tuberculosis activa/número de contactos) | | Efecto | | Calidad | Importancia |
| | | Riesgo de sesgo | Incongruencia | Carácter indirecto | Comparador | | Población general | RR (IC de 95%) | Riesgo absoluto por 1000 (95 IC) | | | |
| COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 0 A 5 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL | | | | | | | | | | | | |
| 5 (8, 15, 16, 18, 27) | Cohorte | Grande ² | No es grande ³ | No es grande | Grande ⁴ | 2/31 38/335 9/108 55/508 73/1791 | 55/10 000 100/10 000 82/10 000 41/10 000 26/10 000 | 14,8 (9,82-22,3) | 83,9 (53,6-129,5) | Baja | Importante | |
| COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 5 A 9 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL | | | | | | | | | | | | |
| 1 (8) | Cohorte | Grande ² | No es grande | No es grande | Grande ⁴ | 35/1464 | 26/10 000 | 9,2 (5,55-15,23) | 21,3 (11,8-37) | Baja | Importante | |
| COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 10 A 14 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL | | | | | | | | | | | | |
| 1 (8) | Cohorte | Grande ² | No es grande | No es grande | Grande ⁴ | 45/1340 | 26/10 000 | 12,92 (8,0-20,86) | 31 (18,2-51,6) | Baja | Importante | |
| COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR DE 5 A 15 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL | | | | | | | | | | | | |
| 5 (8, 15, 16, 18, 27) | Cohorte | Grande ² | Grande ⁵ | No es grande | No es grande | 8/102 5/439 16/161 10/691 80/2804 | 55/10 000 100/10 000 82/10 000 41/10 000 26/10 000 | 6,29 (2,88-13,72) | 32,2 (11,4-77,4) | Baja | Importante | |
| COMPARACIÓN: CONTACTOS DEL HOGAR MAYORES DE 15 AÑOS Y POBLACIÓN GENERAL | | | | | | | | | | | | |
| 3 (8, 16, 27) | Cohorte | Grande ² | No es grande ⁶ | No es grande | No es grande | 34/432 49/719 301/9380 | 100/10000 41/10000 26/10000 | 11,67 (7,55-18,02) | 59,4 (36,5-94,7) | Moderada | Importante | |

¹ Estas comparaciones se hicieron en estudios con un seguimiento de 24 meses como máximo. La incidencia de la tuberculosis en la población general se multiplicó por 2 para estimar el número de casos que se produjeron en un período de 24 meses.

- 2 Sesgo de determinación sumamente probable porque los casos de tuberculosis en la población general se detectaron pasivamente, mientras los casos de tuberculosis en los contactos se detectaron activamente. En consecuencia, podrían sobrestimarse los riesgos relativos y absolutos. La composición de la población general y la población del estudio difiere (población general de todas las edades frente a un grupo etario específico). La incidencia de la tuberculosis en la población general se multiplicó por 2.
- 3 Heterogeneidad moderada de los estudios ($I^2 = 67,1\%$), probablemente debida a las diferencias en los antecedentes de la incidencia de la tuberculosis.
- 4 Pocos eventos y amplio IC.
- 5 Gran heterogeneidad de los estudios ($I^2 = 87,5\%$), probablemente debida a las diferencias en los antecedentes de la incidencia de la tuberculosis.
- 6 Heterogeneidad moderada de los estudios ($I^2 = 72,5\%$), probablemente debida a las diferencias en los antecedentes de la incidencia de la tuberculosis.

PICO 2: ¿Cuál es la exactitud de la detección de síntomas recomendada por la OMS para descartar la tuberculosis activa en las personas con VIH que están recibiendo tratamiento antirretroviral?

Detección de cuatro síntomas más resultados de la radiografía de tórax para descartar la tuberculosis activa en las personas con infección por el VIH

Población: Adultos y adolescentes con infección por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral

| Sensibilidad | | Prevalencia | | 10% | | | | | | | |
|--|--------------------------------|--|--|--------------------|---------------|---------------------|----------------------|---|---------------------------------------|--|--|
| Especificidad | | Prevalencia | | 5% | | | | | | | |
| 0,85 (IC de 95%: 0,70-0,93) | | 0,30 (IC de 95%: 0,26-0,33) | | 10% | | | | | | | |
| Resultado | Número de estudios y pacientes | Diseño del estudio | Factores que pueden reducir la calidad de la evidencia | | | | | Efecto por 1.000 pacientes sometidos a prueba | | | Calidad de la evidencia de la exactitud de la prueba |
| | | | Riesgo de sesgo | Carácter indirecto | Incongruencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | Probabilidad de 1% antes de la prueba | Probabilidad de 5% antes de la prueba | Probabilidad de 10% antes de la prueba | |
| Positivos verdaderos (pacientes con tuberculosis activa) | 2 estudios, 646 pacientes | Transversal (estudio sobre la exactitud del tipo de cohorte) | No es grande | No es grande | No es grande | Grande ¹ | Ninguno ² | 8 (7-9) | 42 (35-46) | 85 (70-93) | ⊕⊕⊕○ Moderada |
| Negativos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como pacientes sin tuberculosis activa) | | | | | | | | | | | |
| Negativos verdaderos (pacientes sin tuberculosis activa) | 2 estudios, 646 pacientes | Transversal (estudio sobre la exactitud del tipo de cohorte) | No es grande | No es grande | No es grande | No es grande | Ninguno ² | 295 (260-327) | 283 (250-314) | 268 (237-297) | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Positivos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como pacientes con tuberculosis activa) | | | | | | | | | | | |

De las referencias 29 y 30:

¹ Estimación imprecisa de la sensibilidad; se descontó un punto.

² No se excluyó la posibilidad de que hubiera un sesgo de publicación, pero no se consideró suficientemente preocupante como para rebajar el puntaje.

PICO 3: ¿Qué exactitud tienen la detección de síntomas y la radiografía de tórax para descartar la tuberculosis activa en contactos de casos de tuberculosis pulmonar no infectados por el VIH en países con incidencia alta de tuberculosis?

Resultados de la radiografía de tórax para descartar la tuberculosis activa en contactos de casos de tuberculosis sin infección por el VIH en países con incidencia alta de tuberculosis

Prueba índice: cualquier anomalía en la radiografía de tórax | Prueba de referencia: cultivo de esputo o baciloscopia

Lugar de la prueba: triaje

Trazo de la prueba al tratamiento: resultado positivo de la radiografía de tórax → prueba confirmatoria (cultivo micobacteriano o GeneXpert®) → quimioterapia para la tuberculosis (de 6 a 9 meses con antibióticos)

| Resultado | Número de estudios y pacientes | Diseño del estudio | Factores que pueden reducir la calidad de la evidencia | | | | | Efecto por 100 000 | Calidad de la evidencia |
|--|--------------------------------|--|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------|--|-------------------------|
| | | | Riesgo de sesgo | Carácter indirecto | Incongruencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | | |
| Positivos verdaderos (pacientes con tuberculosis activa) | 7 estudios, 251 410 pacientes | Transversal (estudio sobre la exactitud del tipo de cohorte) | Grande ¹ | No es grande ² | No es grande ³ | No es grande ⁴ | Ninguno ⁵ | Sensibilidad: 0,94 (IC de 95%: 0,86-0,98) | Moderada |
| Negativos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como pacientes sin tuberculosis activa) | | | | | | | | Especificidad: 0,87 (IC de 95%: 0,80-0,92) | |
| Negativos verdaderos (pacientes sin tuberculosis activa) | 7 estudios, 251 410 pacientes | Transversal (estudio sobre la exactitud del tipo de cohorte) | Grande ¹ | No es grande ² | No es grande ³ | No es grande ⁴ | Ninguno ⁵ | Prevalencia (2%): 1882 (1716-1954) | Moderada |
| Positivos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como pacientes con tuberculosis activa) | | | | | | | | Prevalencia (5%): 4705 (4290-4885) | |
| Negativos verdaderos (pacientes sin tuberculosis activa) | 7 estudios, 251 410 pacientes | Transversal (estudio sobre la exactitud del tipo de cohorte) | Grande ¹ | No es grande ² | No es grande ³ | No es grande ⁴ | Ninguno ⁵ | Prevalencia (2%): 118 (46-284) | Moderada |
| Positivos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como pacientes con tuberculosis activa) | | | | | | | | Prevalencia (5%): 295 (115-710) | |
| Negativos verdaderos (pacientes sin tuberculosis activa) | 7 estudios, 251 410 pacientes | Transversal (estudio sobre la exactitud del tipo de cohorte) | Grande ¹ | No es grande ² | No es grande ³ | No es grande ⁴ | Ninguno ⁵ | Prevalencia (2%): 85 064 (78106-89 866) | Moderada |
| Positivos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como pacientes con tuberculosis activa) | | | | | | | | Prevalencia (5%): 82 460 (75715-87 115) | |
| Negativos verdaderos (pacientes sin tuberculosis activa) | 7 estudios, 251 410 pacientes | Transversal (estudio sobre la exactitud del tipo de cohorte) | Grande ¹ | No es grande ² | No es grande ³ | No es grande ⁴ | Ninguno ⁵ | Prevalencia (2%): 12 936 (8134-19894) | Moderada |
| Positivos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como pacientes con tuberculosis activa) | | | | | | | | Prevalencia (5%): 12 540 (7 885-19285) | |

De las referencias 31 a 37:

- Limitaciones del diseño del estudio (véase QUADAS-2): alto riesgo de sesgo de selección en un estudio (31). En todos los estudios, menos de la mitad de los participantes recibieron la norma de referencia; la exactitud se calculó dando por supuesto que los participantes que no recibieron la norma de referencia tuvieron un resultado negativo en el cultivo o la baciloscopia (no tenían tuberculosis activa).
- Carácter indirecto (véase QUADAS-2): cierta inquietud por la aplicabilidad de la norma de referencia en dos estudios. No se descontaron puntos.
- Incongruencia: poca heterogeneidad de la sensibilidad o la especificidad (basada en una inspección visual de los IC).
- Imprecisión: estimaciones precisas de la sensibilidad y la especificidad.
- Sesgo de publicación: no se aplica (la evidencia del sesgo de publicación en estudios sobre la exactitud de la prueba de diagnóstico es muy limitada).

Cualquier síntoma para descartar la tuberculosis activa en contactos de casos de tuberculosis sin infección por el VIH en países con incidencia alta de tuberculosis

Prueba índice: cualquier síntoma | Prueba de referencia: cultivo de esputo o baciloscopia

Lugar de la prueba: triaje

Trayecto de la prueba al tratamiento: resultado positivo para síntomas → prueba confirmatoria (cultivo micobacteriano o GeneXpert®) → quimioterapia para la tuberculosis (de 6 a 9 meses con antibióticos)

| Resultado | Número de estudios y pacientes | Diseño del estudio | Factores que pueden reducir la calidad de la evidencia | | | | Efecto por 100 000 | Calidad de la evidencia | |
|--|--------------------------------|--|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------|---|----------------------|
| | | | Riesgo de sesgo | Carácter indirecto | Incongruencia | Imprecisión | | | Sesgo de publicación |
| Positivos verdaderos (pacientes con tuberculosis activa) | 11 estudios, 357 609 pacientes | Transversal (estudio sobre la exactitud del tipo de cohorte) | Muy grande ¹ | No es grande ² | No es grande ³ | No es grande ⁴ | Ninguno ⁵ | Sensibilidad: 0,73 (IC de 95%:0,64-0,80) Especificidad: 0,77 (IC de 95%:0,61-0,87) Prevalencia (2%): 1460 (1282-1608) Prevalencia (5%): 3650 (3205-4020) | ⊕○○○ Baja |
| Negativo falso (pacientes clasificados incorrectamente como pacientes sin tuberculosis activa) | | | | | | | | | |
| Negativos verdaderos (pacientes sin tuberculosis activa) | 11 estudios, 357 609 pacientes | Transversal (estudio sobre la exactitud del tipo de cohorte) | Muy grande ¹ | No es grande ² | Grande ³ | Grande ⁴ | Ninguno ⁵ | Prevalencia (2%): 74 970 (60 074-85 260) Prevalencia (5%): 72 675 (58 235-82 650) | ⊕○○○ Muy baja |
| Positivos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como pacientes con tuberculosis activa) | | | | | | | | | |

De las referencias 37-34, 36, 38-43:

- Limitaciones del diseño del estudio (véase QUADA 5-2): alto riesgo de sesgo de selección en un estudio (den Boon, 2006) y riesgo de sesgo poco claro para la norma de referencia en dos estudios. En 9 de los 11 estudios, menos de la mitad de los participantes recibieron la norma de referencia; la exactitud se calculó dando por supuesto que los participantes que no recibieron la norma de referencia tuvieron un resultado negativo en el cultivo o la baciloscopia (no tenían tuberculosis activa).
- Carácter indirecto (véase QUADA 5-2): ningún motivo importante de preocupación con respecto a la aplicabilidad.
- Incongruencia: heterogeneidad moderada de la sensibilidad y gran heterogeneidad de la especificidad (basada en la inspección visual de los IC); se descontaron puntos por la especificidad.
- Imprecisión: estimaciones precisas para la sensibilidad y estimación imprecisa para la especificidad.
- Sesgo de publicación: no se aplica (la evidencia para evaluar el sesgo de publicación en estudios sobre la exactitud de la prueba diagnóstica es muy limitada).

PICO 4: ¿Se podría usar la prueba de liberación de interferón gamma como opción en vez de la prueba cutánea de tuberculina para determinar quiénes corren el mayor riesgo de progresión de la ILTB a la tuberculosis activa en entornos con incidencia alta de tuberculosis?

PPD o IGRA para identificar a las personas que corren el mayor riesgo de progresión a tuberculosis activa

Evaluaciones comparativas directas de la PPD y la IGRA (N = 5)

Pregunta de la revisión: En las personas con alto riesgo de ILTB que no reciben tratamiento preventivo de la tuberculosis, ¿con qué prueba (PPD o IGRA), cuando da resultado positivo, se puede determinar mejor quiénes tienen un mayor riesgo de progresión?

Resultado: Utilidad de la PPD en comparación con la IGRA comercial para predecir la progresión a tuberculosis activa.

Pacientes o población: Estudios longitudinales de adultos y niños sin tuberculosis activa al inicio del estudio que no recibían tratamiento preventivo.

Entorno: Cohortes de la comunidad, personas que asistían a consultorios externos (por ejemplo, personas seropositivas al VIH), participantes en ensayos aleatorizados controlados y contactos del hogar en países con incidencia alta.

Prueba índice: PPD (RT23 purificados de proteína del derivado o purificados de proteína del derivado S) o pruebas comerciales de sangre de liberación de interferón gamma (QuantiferON®-TB Gold In-Tube y T-SPOT®.TB)

Importancia: Siguen surgiendo estudios longitudinales del valor predictivo del resultado positivo de la IGRA en países con incidencia alta de tuberculosis ($\approx 100/100\ 000$). Es importante determinar si la IGRA puede usarse como sustituto de la PPD, cuyo uso se ha extendido.

Norma de referencia: Todos los diagnósticos de tuberculosis activa incidente (confirmados microbiológicamente o no).

Estudios: Cualquier diseño de estudio longitudinal (por ejemplo, cohorte prospectiva o retrospectiva) en países con incidencia alta de tuberculosis, independientemente del estado inmunológico (por ejemplo, infectado por el VIH o no) o de los antecedentes de vacunación con BCG. El seguimiento promedio debe ser de un año como mínimo, pero puede ser activo o pasivo.

| Número de estudios y pacientes | Diseño | Calidad | | | Efecto | | Calidad (GRADE) | Importancia | |
|---|-------------------------------------|------------------|---|--------------------|--|--|--|----------------------------------|-----------------|
| | | Riesgo de sesgo | Incongruencia | Carácter indirecto | Imprecisión | Relativo (combinado) | | | Efecto absoluto |
| A. RESULTADO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA: PROGRESIÓN A TUBERCULOSIS ACTIVA EN PERSONAS SIN TRATAR | | | | | | | | | |
| 5 (N = 7675 para la PPD, N = 7641 para la IGRA) (44-48) | Seguimiento prospectivo de cohortes | Grande (A1) (-1) | Grande PPD: I2 = 64,4% IGRA: I2 = 49,6% (A2) (-1) | No es grande (A3) | PPD: gran imprecisión IGRA: sin una gran imprecisión (A4) (-1) | PPD RR = 1,49 (IC: 0,79-2,80) I2 = 64,4% IGRA RR = 2,03 (IC: 1,18-3,50) I2 = 49,6% | PPD: 10 más por 1000 (de 4 menos a 37 más) IGRA: 15 más por 1000 (de 3 más a 36 más) | Muy baja $\oplus\circ\circ\circ$ | Fundamental |

| Número de estudios y pacientes | Diseño | Calidad | | | Efecto | | Calidad (GRADE) | Importancia |
|--|--|------------------|--|--------------------|----------------------|--|---|---------------------------------|
| | | Riesgo de sesgo | Incongruencia | Carácter indirecto | Imprecisión | Relativo (combinado) | | |
| B. RESULTADO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA (ANÁLISIS DE SUBGRUPOS): PROGRESIÓN A TUBERCULOSIS ACTIVA EN PERSONAS INMUNODEPRIMIDAS (CON INFECCIÓN POR EL VIH Y OTROS TRASTORNOS DE INMUNODEPRESIÓN) | | | | | | | | |
| 2 (N = 725 para la PPD, N = 710 para la IGRA) (44, 45) | Seguimiento prospectivo de cohorte de mujeres con infección por el VIH antes y después del TAR Seguimiento prospectivo de cohorte de personas con VIH | Grande (B1) (-1) | Grande PPD: I2 = 77,4% IGRA: I2 = 78,7% (B2) (-1) | Grande (B3) (-1) | Muy grande (B4) (-2) | PPD RR = 1,64 (IC: 0,24-11,18) IGRA RR = 4,07 (IC: 0,18-92,72) | PPD: 39 más por 1000 (de 46 menos a 616 más) IGRA: 149 más por 1000 (de 40 menos a 4438 más) | Muy baja ⊕○○○ Fundamental |
| C. RESULTADO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA (ANÁLISIS DE SUBGRUPOS): PROGRESIÓN A TUBERCULOSIS ACTIVA EN CONTACTOS DE CASOS DE TUBERCULOSIS | | | | | | | | |
| 1 (N = 1511 para la PPD, N = 1498 para la IGRA) (48) | Seguimiento prospectivo | Grande (C1) (-1) | No se evaluó; un solo estudio (C2) | Grande C3 (-1) | Grande C4 (-1) | PPD RR, un solo estudio = 1,31 (IC: 0,85-2,04) IGRA RR, un solo estudio = 1,87 (IC: 1,12-3,11) | PPD: 14 más por 1000 (de 7 menos a 45 más) IGRA: 28 más por 1000 (de 4 más a 69 más) | Muy baja ⊕○○○ Fundamental |
| D. RESULTADO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA (ANÁLISIS DE SUBGRUPOS): PROGRESIÓN A TUBERCULOSIS ACTIVA EN PERSONAL DE SALUD QUE ATIENDE A PACIENTES TUBERCULOSOS | | | | | | | | |
| 1 (N = 195 para la PPD, N = 189 para la IGRA) (47) | Seguimiento prospectivo | Grande (D1) (-1) | No se evaluó; un solo estudio (D2) | Grande D3 (-1) | Muy grande D4 (-2) | PPD RR, un solo estudio = 0,40 (IC: 0,02-9,81) IGRA RR, un solo estudio = 3,10 (IC: 0,13-75,04) | PPD: 6 menos por 1000 (de 9 menos a 82 más) IGRA (no se puede computar la diferencia) | Muy baja ⊕○○○ Fundamental |
| E. RESULTADO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA (ANÁLISIS DE SUBGRUPOS): PROGRESIÓN A TUBERCULOSIS ACTIVA EN ADOLESCENTES EN UN ENTORNO DE INCIDENCIA ALTA | | | | | | | | |
| 1 (N = 5244 para ambas pruebas) (46) | Seguimiento prospectivo | Grande (E1) (-1) | No se evaluó; un solo estudio (E2) | Grande E3 (-1) | No es grande E4 | PPD RR, un solo estudio = 2,71 (IC: 1,42-5,15) IGRA RR, un solo estudio = 2,89 (IC: 1,55-5,41) | PPD: 9 más por 1000 (de 2 más a 21 más) IGRA: 10 más por 1000 (de 3 más a 22 más) | Muy baja ⊕○○○ Fundamental |

Notas del cuadro de resumen del método GRADE

Calidad general:

Se descontó un punto de todos los estudios porque ninguno fue un ensayo controlado aleatorizado. El puntaje más bajo que se puede recibir para la calidad es 1 sobre 4; no se da un puntaje negativo. Evaluación de la calidad: se basa en la medición del efecto relativo (RR o razón de tasas de incidencia) para la PPD y la IGRA. No se descontaron puntos de los estudios si las estimaciones para ambas pruebas tenían un puntaje alto para un elemento específico de la calidad del método GRADE.

Otras consideraciones relativas a la calidad de los estudios: se tuvieron en cuenta los ítems de calidad de la escala de Newcastle-Ottawa al evaluar el riesgo de sesgo. Se descuenta un punto si hay al menos una preocupación. A1: Es posible que haya un riesgo de sesgo (sesgo de selección, sesgo de incorporación, sesgo de determinación o sesgo de publicación). Los métodos para determinar la presencia de tuberculosis incluyeron métodos microbiológicos, pero no todos los casos incidentes de tuberculosis se confirmaron definitivamente mediante cultivo. El sesgo de publicación no fue evaluado formalmente, pero se preveía que fuese probable. Hay varios estudios prospectivos de gran alcance, en curso o inéditos, y sus resultados no se incluyeron en este análisis; sin embargo, no se prevé que los resultados adicionales cambien las conclusiones generales de esta revisión.

A2: Gran incongruencia sin explicación de la estimación del RR de la PPD. Se descontaron puntos por las grandes incongruencias en ambas estimaciones.
A3: Aunque se incluyeron pocos estudios, representaban una variedad de grupos de población, incluidos adultos y niños, personas inmunodeprimidas y contactos de personas con tuberculosis, y aportaron evidencia directa para estos grupos.

A4: Gran imprecisión de la estimación del RR de la PPD. El límite inferior del IC de 95% indica la falta de valor predictivo. Se descontaron puntos si se encontró una gran imprecisión en la estimación.

B1: Es posible que haya un riesgo de sesgo (sesgo de selección, sesgo de incorporación, sesgo de determinación o sesgo de publicación). No se pudo descartar el sesgo de incorporación para la cohorte de mujeres antes del parto y después del parto porque no había información pertinente; por otro lado, la selección suscitaba preocupación. Las normas de referencia usadas en el estudio de cohortes que recibieron tratamiento antirretroviral no inclúan pruebas índice y los asesores no estaban trabajando en anonimato en lo que se refiere a los resultados iniciales de la PPD de los registros de pacientes. Los métodos para evaluar la tuberculosis inclúan métodos microbiológicos, pero no todos los casos incidentes de tuberculosis fueron diagnosticados de forma definitiva. El sesgo de publicación no fue evaluado formalmente, pero se preveía que fuese probable. Hay varios estudios prospectivos de gran alcance, en curso o inéditos, y sus resultados no se incluyeron en este análisis; sin embargo, no se prevé que los resultados adicionales cambien las conclusiones generales de esta revisión.

B2: Gran incongruencia sin explicación de la estimación del RR tanto de la PPD como de la IGRA.

B3: Esta estimación combinada se basa en solo dos estudios: uno de personas con VIH que recibían tratamiento antirretroviral con una mediana del número de linfocitos CD4+ de aproximadamente 250 y uno de mujeres con infección por el VIH antes del parto y después del parto. No se encontró evidencia directa para el tratamiento de pacientes que no habían recibido tratamiento, de pacientes infectados por el VIH con un número elevado de linfocitos CD4 o de otros subgrupos de personas con VIH (por ejemplo, niños).

B4: Imprecisión muy grande de las estimaciones del RR de la PPD y la IGRA. Los IC de 95% son grandes e indican tanto un desempeño predictivo considerable como la falta de utilidad predictiva. Los estudios abarcaron pocos eventos.

C1: Es posible que haya un riesgo de sesgo, que podría ser sesgo de selección, sesgo de incorporación (no pudo evaluarse debido a falta de información) o sesgo de publicación. El sesgo de publicación no fue evaluado formalmente, pero se preveía que fuese probable. Hay varios estudios prospectivos de gran alcance, en curso o inéditos, y sus resultados no se incluyeron en este análisis; sin embargo, no se prevé que los resultados adicionales cambien las conclusiones generales de esta revisión.

C2: No se evaluó la incongruencia.

C3: Este estudio aislado abarcó los contactos de casos domésticos en un país con incidencia alta. No se encontró evidencia directa para otros subgrupos de contactos de casos.

C4: Las estimaciones del efecto de la PPD son muy imprecisas. El límite inferior del IC de 95% indica la falta de utilidad predictiva.

D1: Es posible que haya un riesgo de sesgo, que podría ser sesgo de selección, sesgo de determinación (no se usaron pruebas microbiológicas para diagnosticar la tuberculosis), sesgo de incorporación o sesgo de publicación. El sesgo de publicación no fue evaluado formalmente, pero se preveía que fuese probable. Hay varios estudios prospectivos de gran alcance, en curso o inéditos, y sus resultados no se incluyeron en este análisis; sin embargo, no se prevé que los resultados adicionales cambien las conclusiones generales de esta revisión.

D2: No se evaluó la incongruencia.

D3: Este estudio aislado comprendía a los trabajadores de atención de salud en un consultorio de atención primaria de salud. No se encontró evidencia directa para otros subgrupos de trabajadores de atención de salud o todos los entornos de atención de salud.

D4: Imprecisión muy grande del efecto de la IGRA y la PPD. Los IC de 95% son grandes e indican tanto un desempeño predictivo considerable como la falta de utilidad predictiva.

E1: Es posible que haya un riesgo de sesgo, que podría ser sesgo de selección, sesgo de determinación (inclusión de pruebas índice en los métodos para determinar la presencia de tuberculosis incidente) y sesgo de publicación. El sesgo de publicación no fue evaluado formalmente, pero se preveía que fuese probable. Hay varios estudios prospectivos de gran alcance, en curso o inéditos, y sus resultados no se incluyeron en este análisis; sin embargo, no se prevé que los resultados adicionales cambien las conclusiones generales de esta revisión.

E2: No se evaluó la incongruencia.

E3: Este estudio aislado abarcó adolescentes en un entorno de incidencia alta. No se encontró evidencia directa para otros subgrupos de niños o adolescentes.

E4: Sin una gran imprecisión: pocos eventos con muestra de gran tamaño.

PICO 5: ¿Se debe ofrecer rifampicina diariamente durante tres meses en combinación con isoniacida (3RH) para el tratamiento preventivo de niños y adolescentes menores de 15 años como opción en vez de monoterapia con isoniacida (INH) durante un periodo de seis a nueve meses en países con incidencia alta de tuberculosis?

Rifampicina e isoniacida administrada diariamente durante tres meses en niños y adolescentes menores de 15 años

Calidad general: baja

| Número de estudios | Evaluación de la calidad | | | | | | Número de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|---|--------------------------|---------------------------|---------------|---------------------|---------------------|-----------------------|--|--|------------------------|--|------------------|-------------|
| | Diseño del estudio | Riesgo de sesgo | Incongruencia | Carácter indirecto | Imprecisión | Otras consideraciones | Rifampicina e isoniacida diariamente durante 3 o 4 meses | Monoterapia con isoniacida durante 6 a 9 meses | Relativo (IC de 95%) | Absoluto (95%CI) | | |
| | | | | | | | 3 o 4 meses | 6 a 9 meses | (IC de 95%) | (95%CI) | | |
| 1 (49) | Ensayo aleatorizado | Grande ¹ | No es grande | Grande ² | No es grande | Ninguna | 26/220 (11,8%) | 48/200 (24,0%) | RR 0,492 (0,318-0,762) | 122 menos por 1000 (de 57 menos a 164 menos) | ⊕⊖⊖⊖ Baja | Fundamental |
| 0 | MORTALIDAD | | | | | | | | | | | |
| EVENTOS ADVERSOS (SEGUIMIENTO DE 3 A 7 AÑOS Y DE 7 A 11 AÑOS; EVALUADOS MEDIANTE EL RECONOCIMIENTO DE SÍNTOMAS Y ENZIMAS HEPÁTICAS ELEVADAS) | | | | | | | | | | | | |
| 1 (49) | Ensayo aleatorizado | Muy grande ^{1,3} | No es grande | Grande ⁴ | No es grande | Ninguna | 27/650 (4,2%) | 25/200 (12,5%) | RR 0,332 (0,197-0,559) | 83 menos por 1000 (de 55 menos a 100 menos) | ⊕⊖⊖⊖ Muy baja | Fundamental |
| EVENTOS ADVERSOS (SEGUIMIENTO CON UNA MEDIANA DE 97 A 197 DÍAS; EVALUADOS CON PRUEBA DE TOXICIDAD HEPÁTICA Y EXAMEN CLÍNICO) | | | | | | | | | | | | |
| 1 (50) | Estudio de observación | Grande ⁵ | No es grande | Grande ⁴ | Grande ⁶ | Ninguna | 1/220 (0,5%) | 5/264 (1,9%) | RR 0,24 (0,03-2,04) | 14 menos por 1000 (de 18 menos a 20 más) | ⊕⊖⊖⊖ Muy baja | Fundamental |

| Evaluación de la calidad | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------------|---------------------|---------------|---------------------|---------------------|-----------------------|--|--|----------------------|---|------------------|-------------|
| Número de estudios | Diseño del estudio | Riesgo de sesgo | Incongruencia | Carácter indirecto | Imprecisión | Otras consideraciones | Número de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia |
| | | | | | | | Rifampicina e isoniacida diariamente durante 3 o 4 meses | Monoterapia con isoniacida durante 6 a 9 meses | Relativo (IC de 95%) | Absoluto (95%CI) | | |
| TASA DE CONCLUSIÓN (SEGUIMIENTO DE 3 A 7 AÑOS Y DE 7 A 11 AÑOS)# | | | | | | | | | | | | |
| 1 (49) | Ensayo aleatorizado | Grande ⁷ | No es grande | Grande ⁴ | No es grande | Ninguna | 220/238 (92,4%) | 200/232 (86,2%) RR 1,07 | RR 1,07 (1,01-1,14) | 60 más por 1000 (de 9 más a 121 más) | ⊕⊕○○ Baja | Fundamental |
| TASA DE CONCLUSIÓN (EVALUADA SOBRE LA BASE DE LA CONCLUSIÓN DE MÁS DEL 80% DEL TRATAMIENTO SIN INTERRUPCIÓN DURANTE MÁS DE DOS MESES) | | | | | | | | | | | | |
| 1 (51) | Estudios de observación | Grande ⁵ | No es grande | No es grande | Grande ⁸ | Ninguna | 48/72 (66,7%) | 29/105 (27,6%) | RR 2,41 (1,70-3,43) | 389 más por 1000 (de 193 más a 671 más) | ⊕○○○ Muy baja | Fundamental |
| TUBERCULOSIS RESISTENTE A LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS | | | | | | | | | | | | |
| 0 | | | | | | | | | No puede estimarse | | - | Importante |

De las referencias 49 a 51:

- Aunque había un riesgo de sesgo de selección, las características de los dos grupos eran similares. En el análisis de los resultados del tratamiento no se incluyeron los pacientes que no lo cumplieron bien. Se rebajó un nivel.
- No había enfermedad clínica. El resultado notificado fue los resultados nuevos de la radiografía indicadores de una posible enfermedad activa. No se hicieron comparaciones con 6H. Se rebajó un nivel.
- Alto riesgo de sesgo de detección debido a la falta de anonimato. El grupo de RH incluía participantes inscritos durante el segundo período, cuyas características eran diferentes y no fueron asignados aleatoriamente a los grupos de RH y 9H. Se rebajaron dos niveles.
- No se hizo una comparación con 6H. Se rebajó un nivel.
- Riesgo de sesgo debido a la falta de comparabilidad de los grupos. Se rebajó un nivel.
- Tasa baja de eventos y amplio IC de 95%. Se rebajó un nivel.
- Falta de anonimato. La prueba de cumplimiento del tratamiento fue realizada en casa por los padres. Aunque había un riesgo de sesgo de selección, las características de los dos grupos eran similares. Se rebajó un nivel.
- Amplio IC de 95%. Se rebajó un nivel.

Se notificaron las tasas de cumplimiento; se consideraba que el cumplimiento no era bueno si no se detectaba medicamento en las tiras para análisis de orina, si los pacientes no regresaban para las visitas de seguimiento o si se perdían en el seguimiento. En el análisis se consideró que el cumplimiento deficiente equivalía a no concluir el tratamiento.

PICO 6: ¿Se debe ofrecer rifapentina e isoniacida semanalmente durante tres meses como alternativa a la monoterapia con isoniacida para el tratamiento de la ILTB en países con incidencia alta de tuberculosis?

Rifapentina en combinación con isoniacida administrada semanalmente durante tres meses o monoterapia con isoniacida administrada diariamente para el tratamiento de la ILTB en adultos con infección por el VIH

Población: Adultos infectados por el VIH

Comparación: Monoterapia con isoniacida durante un período de seis a nueve meses

Calidad general: alta

| Número de estudios | Evaluación de la calidad | | | | | | | Número de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|---|-----------------------------------|---------------------------|---------------|---------------------------|---------------------|-----------------------|---|--------------------------------|------------------------|--|------------------|-------------|-------------|
| | Diseño del estudio | Riesgo de sesgo | Incongruencia | Carácter indirecto | Imprecisión | Otras consideraciones | Rifapentina + isoniacida semanalmente durante 3 meses | Isoniacida durante 6 o 9 meses | Relativo (IC de 95%) | Absoluto (IC de 95%) | | | |
| TUBERCULOSIS ACTIVA | | | | | | | | | | | | | |
| 2 (52, 53) | Ensayos controlados aleatorizados | No es grande | No es grande | No es grande ¹ | Grande ² | Ninguna | 26/534 (4,9%) | 28/520 (5,4%) | RR 0,733 (0,234-2,295) | 14 menos por 1000 (de 41 menos a 70 más) | ⊕⊕⊕○ Moderada | Fundamental | |
| MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS | | | | | | | | | | | | | |
| 2 (52, 53) | Ensayos controlados aleatorizados | No es grande | No es grande | No es grande ¹ | Grande ² | Ninguna | 23/535 (4,3%) | 30/513 (5,8%) | RR 0,746 (0,438-1,270) | 15 menos por 1000 (de 16 más a 33 menos) | ⊕⊕⊕○ Moderada | Importante | |
| CUALQUIER EVENTO ADVERSO (DE GRADO III O IV) | | | | | | | | | | | | | |
| 2 (52, 53) | Ensayos controlados aleatorizados | Grande ³ | No es grande | No es grande ¹ | No es grande | Ninguna | 39/535 (7,3%) | 59/513 (11,5%) | RR 0,627 (0,426-0,921) | 43 menos por 1000 (de 9 menos a 66 menos) | ⊕⊕⊕○ Moderada | Fundamental | |
| HEPATOTOXICIDAD | | | | | | | | | | | | | |
| 2 (52, 53) | Ensayos controlados aleatorizados | No es grande ⁴ | No es grande | No es grande ¹ | No es grande | Ninguna | 8/535 (1,5%) | 30/513 (5,8%) | RR 0,256 (0,118-0,553) | 44 menos por 1000 (de 26 menos a 52 menos) | ⊕⊕⊕⊕ Alta | Fundamental | |

| Número de estudios | Evaluación de la calidad | | | | | | | Número de pacientes | | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|--|-----------------------------------|-----------------|---------------|---------------------------|-------------------------|-----------------------|---|--------------------------------|-------------------------|--|--------------|-------------|---------|-------------|
| | Diseño del estudio | Riesgo de sesgo | Incongruencia | Carácter indirecto | Imprecisión | Otras consideraciones | Rifapentina + isoniacida semanalmente durante 3 meses | Isoniacida durante 6 o 9 meses | Relativo (IC de 95%) | Absoluto (IC de 95%) | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| TUBERCULOSIS RESISTENTE A LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 (52, 53) | Ensayos controlados aleatorizados | No es grande | No es grande | No es grande ¹ | Muy grande ⁵ | Ninguna | 3/534 (0,6%) | 1/520 (0,2%) | RR 2,001 (0,259-15,436) | 2 más por 1000 (de 1 menos a 28 más) | ⊕⊕○○ Baja | Importante | | |
| TASA DE CONCLUSIÓN | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 (52, 53) | Ensayos controlados aleatorizados | No es grande | No es grande | No es grande ¹ | No es grande | Ninguna | 497/534 (93,1%) | 397/520 (76,3%) | RR 1,255 (1,014-1,553) | 195 más por 1000 (de 11 más a 422 más) | ⊕⊕⊕⊕ Alta | Fundamental | | |

1 Aunque uno de los ensayos se realizó en países con incidencia baja de tuberculosis, es poco probable que eso afecte el efecto relativo de la rifapentina más isoniacida comparado con la monoterapia con isoniacida. No se rebajó el puntaje.

2 Los IC de 95% del efecto relativo y el efecto absoluto indican beneficios y perjuicios apreciables con 3HP.

3 Ambos ensayos se hicieron sin anonimato, lo cual puede haber introducido un sesgo en la determinación de los eventos adversos.

4 Aunque los ensayos se hicieron sin anonimato, es poco probable que eso afecte la detección de hepatotoxicidad, que se hace generalmente con una medición objetiva (es decir, análisis de sangre). No se rebajó el puntaje.

5 Tasas de eventos muy bajas. El límite superior de los IC de 95% del efecto relativo y el efecto absoluto indica un perjuicio apreciable con 3HP. Se rebajó dos niveles.

Rifapentina semanal durante tres meses en combinación con isoniacida o monoterapia diaria con isoniacida para el tratamiento de la ILTB en adultos sin infección por el VIH

Población: Adultos sin infección por el VIH

Comparación: Monoterapia con isoniacida durante 6 o 9 meses

Calidad general: moderada

| Número de estudios | Evaluación de la calidad | | | | | | | Efecto | | Calidad | Importancia | |
|---|--------------------------------|---------------------------|---------------|---------------------|---------------------------|-----------------------|--|--------------------------------|------------------------|--|------------------|----------------------|
| | Diseño del estudio | Riesgo de sesgo | Incongruencia | Carácter indirecto | Imprecisión | Otras consideraciones | Rifapentina + isoniacida durante 3 meses | Isoniacida durante 6 o 9 meses | Relativo (IC de 95%) | | | Absoluto (IC de 95%) |
| TUBERCULOSIS ACTIVA | | | | | | | | | | | | |
| 1 (54) | Ensayo controlado aleatorizado | No es grande | No es grande | Grande ¹ | No es grande ² | Ninguna | 7/3986 (0,2%) | 15/3745 (0,4%) | RR 0,438 (0,179-1,074) | 2 menos por 1000 (de 0 menos a 3 menos) | ⊕⊕⊕○ Moderada | Fundamental |
| MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS | | | | | | | | | | | | |
| 1 (54) | Ensayo controlado aleatorizado | No es grande | No es grande | Grande ¹ | No es grande ³ | Ninguna | 31/3986 (0,8%) | 39/3759 (1,0%) | RR 0,740 (0,462-1,183) | 3 menos por 1000 (de 2 más a 6 menos) | ⊕⊕⊕○ Moderada | Importante |
| CUALQUIER EVENTO ADVERSO (DE GRADO III O IV) | | | | | | | | | | | | |
| 1 (54) | Ensayo controlado aleatorizado | Grande ⁴ | No es grande | Grande ¹ | No es grande | Ninguna | 229/4040 (5,7%) | 244/3759 (6,5%) | RR 0,873 (0,733-1,040) | 8 menos por 1000 (de 3 más a 17 menos) | ⊕⊕○○ Baja | Fundamental |
| HEPATOTOXICIDAD | | | | | | | | | | | | |
| 1 (54) | Ensayo controlado aleatorizado | No es grande ⁵ | No es grande | Grande ¹ | No es grande | Ninguna | 18/4040 (0,4%) | 103/3759 (2,7%) | RR 0,163 (0,099-0,268) | 23 menos por 1000 (de 20 menos a 25 menos) | ⊕⊕⊕○ Moderada | Fundamental |

| Número de estudios | Evaluación de la calidad | | | | | | | Número de pacientes | | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|--|--------------------------------|-----------------|---------------|---------------------|---------------------------|-----------------------|--|--------------------------------|------------------------|---|------------------|-------------|---------|-------------|
| | Diseño del estudio | Riesgo de sesgo | Incongruencia | Carácter indirecto | Imprecisión | Otras consideraciones | Rifapentina + isoniacida durante 3 meses | Isoniacida durante 6 o 9 meses | Relativo (IC de 95%) | Absoluto (IC de 95%) | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| TUBERCULOSIS RESISTENTE A LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 (54) | Ensayo controlado aleatorizado | No es grande | No es grande | Grande ¹ | No es grande ³ | Ninguna | 1/3986 (0,0%) | 2/3745 (0,1%) | RR 0,470 (0,043-5,179) | 0 menos por 1000 (de 1 menos a 2 más) | ⊕⊕⊕○ Moderada | Importante | | |
| TASA DE CONCLUSIÓN | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 (54) | Ensayo controlado aleatorizado | No es grande | No es grande | Grande ¹ | No es grande | Ninguna | 3273/3985 (82,1%) | 2585/3745 (69,0%) | RR 1,190 (1,159-1,221) | 131 más por 1000 (de 110 más a 153 más) | ⊕⊕⊕○ Moderada | Fundamental | | |

1 No se hizo ninguna comparación con isoniacida durante seis meses; 2,7% de los participantes en el estudio eran seropositivos al VIH. Aunque el ensayo se hizo en países con incidencia baja de tuberculosis, es poco probable que eso influya en el efecto de la rifapentina más isoniacida en comparación con la monoterapia con isoniacida. Se rebajó un nivel.

2 Aunque el IC de 95% del RR es grande, hubo pocos eventos y el IC del efecto absoluto es reducido. El resultado también se encuadró en el margen de no inferioridad preestablecido. No se rebajó.

3 Aunque el IC de 95% del RR es grande, hubo pocos eventos y el IC del efecto absoluto es reducido. No se rebajó.

4 El diseño del ensayo sin anonimato puede haber introducido un sesgo de determinación. Se rebajó un nivel.

5 Aunque el ensayo se hizo sin anonimato, es poco probable que eso afecte la detección de la hepatotoxicidad, que se hace generalmente con una medición objetiva (es decir, análisis de sangre). No se rebajó.

Rifapentina con isoniacida semanal durante tres meses o monoterapia con isoniacida administrada diariamente para el tratamiento de la ILTB en niños y adolescentes

Población: Niños y adolescentes

Comparación: Isoniacida durante 6 o 9 meses

Calidad general: moderada

| Número de estudios | Evaluación de la calidad | | | | | | | | | | Efecto | Calidad | Importancia |
|--|--------------------------------|---------------------------|---------------|---------------------|---------------------------|-----------------------|--|--|------------------------|---|------------------|-------------|-------------|
| | Diseño del estudio | Riesgo de sesgo | Incongruencia | Carácter indirecto | Imprecisión | Otras consideraciones | Número de pacientes | | Relativo (IC de 95%) | Absoluto (IC de 95%) | | | |
| TUBERCULOSIS ACTIVA | | | | | | | | | | | | | |
| 1 (55) ¹ | Ensayo controlado aleatorizado | No es grande | No es grande | Grande ¹ | No es grande ² | Ninguna | Rifapentina + isoniacida durante 3 meses 0/471 (0,0%) | Isoniacida durante 6 o 9 meses 3/434 (0,7%) | RR 0,132 (0,007-2,542) | 6 menos por 1000 (de 7 menos a 11 más) | ⊕⊕⊕○ Moderada | Fundamental | |
| MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS | | | | | | | | | | | | | |
| 1 (55) | Ensayo controlado aleatorizado | No es grande | No es grande | Grande ¹ | No es grande ³ | Ninguna | 0/539 (0,0%) | 2/493 (0,4%) | RR 0,183 (0,009-3,802) | 3 menos por 1000 (de 4 menos a 11 más) | ⊕⊕⊕○ Moderada | Importante | |
| CUALQUIER EVENTO ADVERSO (GRADO III O IV) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 (55) | Ensayo controlado aleatorizado | Grande ⁴ | No es grande | Grande ¹ | No es grande ³ | Ninguna | 7/539 (1,3%) | 8/493 (1,6%) | RR 0,875 (0,320-2,396) | 2 menos por 1000 (de 11 menos a 23 más) | ⊕⊕○○ Baja | Fundamental | |
| HEPATOTOXICIDAD | | | | | | | | | | | | | |
| 1 (55) | Ensayo controlado aleatorizado | No es grande ⁵ | No es grande | Grande ¹ | No es grande | Ninguna | 0/539 (0,0%) | 0/493 (0,0%) | No puede estimarse | 0 menos por 1000 (de 4 menos-4 más) | ⊕⊕⊕○ Moderada | Fundamental | |
| TUBERCULOSIS RESISTENTE A LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS | | | | | | | | | | | | | |
| 0 | | | | | | | | | No puede estimarse | | - | Importante | |

| Número de estudios | Evaluación de la calidad | | | | | | Número de pacientes | | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|---------------------------|--------------------------------|-----------------|---------------|---------------------|--------------|-----------------------|--|--------------------------------|------------------------|---------------------------------------|------------------|-------------|-------------|
| | Diseño del estudio | Riesgo de sesgo | Incongruencia | Carácter indirecto | Imprecisión | Otras consideraciones | Rifapentina + isoniacida durante 3 meses | Isoniacida durante 6 o 9 meses | Relativo (IC de 95%) | Absoluto (IC de 95%) | | | |
| TASA DE CONCLUSIÓN | | | | | | | | | | | | | |
| 1 (55) | Ensayo controlado aleatorizado | No es grande | No es grande | Grande ¹ | No es grande | Ninguna | 415/471 (88,1%) | 351/434 (80,9%) | RR 1,089 (1,030-1,153) | 72 más por 1000 (de 24 más a 124 más) | ⊕⊕⊕○ Moderada | Fundamental | |

¹ No se hizo ninguna comparación con isoniacida durante seis meses. Aunque el ensayo se hizo en países con incidencia baja de tuberculosis, es poco probable que eso influya en el efecto de la rifapentina más isoniacida en comparación con la monoterapia con isoniacida. Se rebajó un nivel.

² Aunque el IC de 95% del RR es grande, hubo pocos eventos y el IC del efecto absoluto es reducido. El resultado también se encuadró en el margen de no inferioridad preestablecido. No se rebajó.

³ Aunque el IC de 95% del RR es grande, hubo pocos eventos y el IC del efecto absoluto es reducido. No se rebajó.

⁴ El diseño del ensayo sin anonimato puede haber introducido un sesgo de determinación.

⁵ Aunque el ensayo se hizo sin anonimato, es poco probable que eso afecte la detección de la hepatotoxicidad, que se hace generalmente con una medición objetiva (es decir, análisis de sangre). No se rebajó.

PICO 7: ¿Se debe recomendar el tratamiento preventivo para contactos de pacientes con TB-MDR o resistente a la rifampicina? Tratamiento preventivo para contactos de pacientes con TB-MDR o resistente a la rifampicina

Se excluyeron cinco estudios en los cuales menos de 20 participantes finalizaron el tratamiento preventivo de la tuberculosis, así como un estudio de Kristi en el cual se usó solamente monoterapia con isoniacida.

Calidad general: muy baja

| Número de estudios | Evaluación de la calidad | | | | | | | Número de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|--|--------------------------|-------------------------|---------------|--------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|---------------------|----------------------------------|--|------------------|-------------|-------------|
| | Diseño del estudio | Riesgo de sesgo | Incongruencia | Carácter indirecto | Imprecisión | Otras consideraciones | Tratamiento preventivo | Ningún tratamiento | Relativo (IC de 95%) | Absoluto (IC de 95%) | | | |
| INCIDENCIA DE TUBERCULOSIS ACTIVA (TANTO SENSIBLE A LOS MEDICAMENTOS COMO RESISTENTE A LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS) | | | | | | | | | | | | | |
| 4 (56-59) | De observación | Muy grande ¹ | No es grande | No es grande | Muy grande ³ | Ninguna | 2/41 (4,9%) | 13/64 (20,3%) | 0,20 (0,04-0,94) ⁴ | 154 menos por 1000 (de 273 menos a 36 menos) | ⊕○○○ Muy baja | Fundamental | |
| | | | | | | | 0/93 (0%) | 3/15 (20%) | 0,02 (0,00-0,39) ⁵ | 200 menos por 1000 (de 403 menos a 3 más) | | | |
| | | | | | | | 0/21 (0%) | 0/10 (0%) | - ⁶ | 0 más por 1000 (de 138 menos a 138 más) | | | |
| | | | | | | | 0/30 (0%) | 0/166 (0%) | - ⁷ | 0 más por 1000 (de 45 menos a 45 más) | | | |
| INCIDENCIA DE TB-MDR | | | | | | | | | | | | | |
| 3 ² (56, 57, 59) | De observación | Muy grande ¹ | No es grande | No es grande | Muy grande ³ | Ninguna | 0/93 (0%) | 3/15 (20%) | 0,02 (0,00-0,39) ⁵ | 200 menos por 1000 (de 403 menos a 3 más) | ⊕○○○ Muy baja | Fundamental | |
| | | | | | | | 0/21 (0%) | 0/10 (0%) | - ⁶ | 0 más por 1000 (de 138 menos a 138 más) | | | |
| | | | | | | | 0/30 (0%) | 0/166 (0%) | - ⁷ | 0 más por 1000 (de 45 menos a 45 más) | | | |

| Número de estudios | Evaluación de la calidad | | | | | | | | | | Calidad | Importancia |
|--|--------------------------|-----------------|---------------|--------------------|-------------|-----------------------|------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|---------|-------------|
| | Diseño del estudio | Riesgo de sesgo | Incongruencia | Carácter indirecto | Imprecisión | Otras consideraciones | Número de pacientes | | Efecto | | | |
| | | | | | | | Tratamiento preventivo | Ningún tratamiento | Relativo (IC de 95%) | Absoluto (IC de 95%) | | |
| MORTALIDAD | | | | | | | | | | | | |
| 0 | No hay evidencia | | | | | | | | No puede estimarse | | - | Importante |
| EVENTOS ADVERSOS | | | | | | | | | | | | |
| 0 | No hay evidencia | | | | | | | | No puede estimarse | | - | Fundamental |
| APARICIÓN DE LA RESISTENCIA A LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS | | | | | | | | | | | | |
| 0 | No hay evidencia | | | | | | | | | | | Importante |

1. Riesgo de sesgo de selección del grupo de control; en ninguno de los estudios se hicieron ajustes para tener en cuenta los factores de confusión. Se rebajaron dos niveles.

2. Se excluyó el estudio de Shaaf et al. porque no se notificó la incidencia de TB-MDR.

3. Tamaño pequeño de la muestra y amplio IC de 95%. Se rebajaron dos niveles.

4. Referencia (58)

5. Referencia (56)

6. Referencia (57)

7. Referencia (59)

Referencias

1. Kasambira TS, Shah M, Adrian PV, Holshouser M, Madhi SA, Chaisson RE, et al. QuantiFERON-TB Gold In-Tube for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(5):628-34.
2. Kenyon TA, Creek T, Laserson K, Makhoa M, Chimidza N, Mwasekaga M, et al. Risk factors for transmission of Mycobacterium tuberculosis from HIV-infected tuberculosis patients, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(10):843-50.
3. Klausner JD, Ryder RW, Baende E, Lelo U, Williame JC, Ngamboli K, et al. Mycobacterium tuberculosis in household contacts of human immunodeficiency virus type 1-seropositive patients with active pulmonary tuberculosis in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis.* 1993;168(1):106-11.
4. Bokhari SY, Ahmad A, Shaikh MY, Ahmad I. A study of tuberculosis contacts. *J Pak Med Assoc.* 1987;37(2):48-52.
5. Biraro IA, Kimuda S, Egesa M, Cose S, Webb EL, Joloba M, et al. The Use of Interferon Gamma Inducible Protein 10 as a Potential Biomarker in the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Uganda. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146098.
6. Rutherford ME, Nataprawira M, Yulita I, Apriani L, Maharani W, van Crevel R, et al. QuantiFERON(R)-TB Gold In-Tube assay vs. tuberculin skin test in Indonesian children living with a tuberculosis case. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(4):496-502.
7. Tornee S, Kaewkungwal J, Fungladda W, Silachamroon U, Akarasewi P, Sunakorn P. Risk factors for tuberculosis infection among household contacts in Bangkok, Thailand. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health.* 2004;35(2):375-83.
8. Zelner JL, Murray MB, Becerra MC, Galea J, Lecca L, Calderon R, et al. Bacillus Calmette-Guerin and isoniazid preventive therapy protect contacts of patients with tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(7):853-9.
9. 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.
10. 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.
11. Narain R, Nair SS, Rao GR, Chandrasekhar P. Distribution of tuberculous infection and disease among households in a rural community. *Bull World Health Organ.* 1966;34(4):639-54.
12. WHO Tuberculosis Chemotherapy Centre. An investigation of household contacts of open cases of pulmonary tuberculosis amongst the Kikuyu in Kiambu, Kenya. *Bull World Health Organ.* 1961;25(6):831-50.
13. Andrews RH, Devadatta S, Fox W, Radhakrishna S, Ramakrishnan CV, Velu S. Prevalence of tuberculosis among close family contacts of tuberculous patients in South India, and influence of segregation of the patient on early attack rate. *Bull World Health Organ.* 1960;23:463-510.
14. Loudon RG, Williamson J, Johnson JM. An analysis of 3,485 tuberculosis contacts in the city of Edinburgh during 1954-1955. *Am Rev Tuberc.* 1958;77(4):623-43.

15. Triasih R, Robertson C, Duke T, Graham SM. Risk of infection and disease with Mycobacterium tuberculosis among children identified through prospective community-based contact screening in Indonesia. *Trop Med Int Health*. 2015;20(6):737-43.
16. Whalen CC, Zalwango S, Chiunda A, Malone L, Eisenach K, Joloba M, et al. Secondary attack rate of tuberculosis in urban households in Kampala, Uganda. *PLoS One*. 2011;6(2):e16137.
17. Lewinsohn DA, Zalwango S, Stein CM, Mayanja-Kizza H, Okwera A, Boom WH, et al. Whole blood interferon-gamma responses to mycobacterium tuberculosis antigens in young household contacts of persons with tuberculosis in Uganda. *PLoS One*. 2008;3(10):e3407.
18. Amanullah F, Ashfaq M, Khowaja S, Parekh A, Salahuddin N, Lotia-Farrukh I, et al. High tuberculosis prevalence in children exposed at home to drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(5):520-7.
19. Ma N, Zalwango S, Malone LL, Nsereko M, Wampande EM, Thiel BA, et al. Clinical and epidemiological characteristics of individuals resistant to M. tuberculosis infection in a longitudinal TB household contact study in Kampala, Uganda. *BMC Infect Dis*. 2014;14:352.
20. Rathi SK, Akhtar S, Rahbar MH, Azam SI. Prevalence and risk factors associated with tuberculin skin test positivity among household contacts of smear-positive pulmonary tuberculosis cases in Umerkot, Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(10):851-7.
21. Lienhardt C, Fielding K, Sillah J, Tunkara A, Donkor S, Manneh K, et al. Risk factors for tuberculosis infection in sub-Saharan Africa: a contact study in The Gambia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(4):448-55.
22. Jones-Lopez EC, White LF, Kirenga B, Mumbowa F, Ssebidi M, Moine S, et al. Cough Aerosol Cultures of Mycobacterium tuberculosis: Insights on TST/IGRA Discordance and Transmission Dynamics. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138358.
23. Kifai EJ, Bakari M. Mantoux skin test reactivity among household contacts of HIV-infected and HIV-uninfected patients with sputum smear positive TB in Dar es Salaam, Tanzania. *East Afr J Public Health*. 2009;6(2):211-8.
24. Nunn P, Mungai M, Nyamwaya J, Gicheha C, Brindle RJ, Dunn DT, et al. The effect of human immunodeficiency virus type-1 on the infectiousness of tuberculosis. *Tuber Lung Dis*. 1994;75(1):25-32.
25. Espinal MA, Perez EN, Baez J, Henriquez L, Fernandez K, Lopez M, et al. Infectiousness of Mycobacterium tuberculosis in HIV-1-infected patients with tuberculosis: a prospective study. *Lancet*. 2000;355(9200):275-80.
26. Hesselning AC, Mandalakas AM, Kirchner HL, Chegou NN, Marais BJ, Stanley K, et al. Highly discordant T cell responses in individuals with recent exposure to household tuberculosis. *Thorax*. 2009;64(10):840-6.
27. Guwatudde D, Nakakeeto M, Jones-Lopez EC, Maganda A, Chiunda A, Mugerwa RD, et al. Tuberculosis in household contacts of infectious cases in Kampala, Uganda. *Am J Epidemiol*. 2003;158(9):887-98.
28. Lees AW, Allan GW, Smith J, Tyrrell WF. Pulmonary tuberculosis in contacts: a ten year survey. *Dis Chest*. 1961;40:516-21.
29. Ahmad Khan F, Verkuijl S, Parrish A, Chikwava F, Ntuny R, El-Sadr W, et al. Performance of symptom-based tuberculosis screening among people living with HIV: not as great as hoped. *AIDS*. 2014;28(10):1463-72.
30. Nguyen DT, Bang ND, Hung NQ, Beasley RP, Hwang LY, Graviss EA. Yield of chest radiograph in tuberculosis screening for HIV-infected persons at a district-level HIV clinic. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(2):211-7.
31. den Boon S, White NW, van Lill SW, Borgdorff MW, Verver S, Lombard CJ, et al. An evaluation of symptom and chest radiographic screening in tuberculosis prevalence surveys. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(8):876-82.

32. Ministry of Health. Report on National TB Prevalence Survey 2009-2010. Nay Pyi Taw, Ministry of Health, Department of Health, 2012.
33. van't Hoog AH, Meme HK, Laserson KF, Agaya JA, Muchiri BG, Githui WA, et al. Screening strategies for tuberculosis prevalence surveys: the value of chest radiography and symptoms. *PLoS One*. 2012;7(7):e38691.
34. Kapata N, Chanda-Kapata P, Ngosa W, Metitiri M, Klinkenberg E, Kalisvaart N, et al. The Prevalence of Tuberculosis in Zambia: Results from the First National TB Prevalence Survey, 2013-2014. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146392.
35. Kebede AH, Alebachew Z, Tsegaye F, Lemma E, Abebe A, Agonafir M, et al. The first population-based national tuberculosis prevalence survey in Ethiopia, 2010-2011. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(6):635-9.
36. Senkoro M, Mfinanga S, Egwaga S, Mtandu R, Kamara DV, Basra D, et al. Prevalence of pulmonary tuberculosis in adult population of Tanzania: a national survey, 2012. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1014-21.
37. Law I, Sylavanh P, Bounmala S, Nzabintwali F, Paboriboune P, lem V, et al. The first national tuberculosis prevalence survey of Lao PDR (2010-2011). *Trop Med Int Health*. 2015;20(9):1146-54.
38. Adetifa IM, Kendall L, Bashorun A, Linda C, Omoleke S, Jeffries D, et al. A tuberculosis nationwide prevalence survey in Gambia, 2012. *Bull World Health Organ*. 2016;94(6):433-41.
39. Ayles H, Schaap A, Nota A, Sismanidis C, Tembwe R, De Haas P, et al. Prevalence of tuberculosis, HIV and respiratory symptoms in two Zambian communities: implications for tuberculosis control in the era of HIV. *PLoS One*. 2009;4(5):e5602.
40. Corbett EL, Zezai A, Cheung YB, Bandason T, Dauya E, Munyati SS, et al. Provider-initiated symptom screening for tuberculosis in Zimbabwe: diagnostic value and the effect of HIV status. *Bull World Health Organ*. 2010;88(1):13-21.
41. Datta M, Radhamani MP, Sadacharam K, Selvaraj R, Rao DL, Rao RS, et al. Survey for tuberculosis in a tribal population in North Arcot District. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(3):240-9.
42. Gopi PG, Subramani R, Radhakrishna S, Kolappan C, Sadacharam K, Devi TS, et al. A baseline survey of the prevalence of tuberculosis in a community in south India at the commencement of a DOTS programme. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(12):1154-62.
43. Ministry of Health. Report National TB Prevalence Survey, 2002 Cambodia. Phnom Penh, National Tuberculosis Control Programme, 2005.
44. Mathad JS, Bhosale R, Balasubramanian U, Kanade S, Mave V, Suryavanshi N, et al. Quantitative IFN-gamma and IL-2 Response Associated with Latent Tuberculosis Test Discordance in HIV-infected Pregnant Women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(12):1421-8.
45. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9944):682-90.
46. Mahomed H, Hawkrige T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M, et al. The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold(R) in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *PLoS One*. 2011;6(3):e17984.
47. McCarthy KM, Scott LE, Gous N, Tellie M, Venter WD, Stevens WS, et al. High incidence of latent tuberculous infection among South African health workers: an urgent call for action. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(6):647-53.
48. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in a High TB-Burden Setting. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169539.

49. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis.* 2007;45(6):715-22.
50. 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.* 2016;17(6).
51. van Zyl S, Marais BJ, Hesseling AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(1):13-8.
52. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med.* 2011;365(1):11-20.
53. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *AIDS.* 2016;30(10):1607-15.
54. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. *New England Journal of Medicine.* 2011;365(23):2155-66.
55. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):247-55.
56. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(8):912-8.
57. Garcia-Prats AJ, Zimri K, Mramba Z, Schaaf HS, Hesseling AC. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(11):1292-8.
58. Schaaf HS, Garcia-Prats AJ, Hesseling AC, Seddon JA. Managing multidrug-resistant tuberculosis in children: review of recent developments. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(3):2119.
59. Trieu L, Proops DC, Ahuja SD. Moxifloxacin Prophylaxis against MDR TB, New York, New York, USA. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(3):500-3.



**Organización
Panamericana
de la Salud**



**Organización
Mundial de la Salud**

OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**

Para más información, diríjase a:

Organización Mundial de la Salud
20, Avenue Appia CH-1211 Ginebra 27 Suiza
Programa Mundial contra la Tuberculosis
Sitio web: www.who.int/tb

ISBN 978-92-75-32057-0

