



**Universidad
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE ENFERMERÍA
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ENFERMERÍA
EN SALUD FAMILIAR Y COMUNITARIA**

**EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA CON ISONIAZIDA EN COMPARACIÓN CON
OTRAS TERAPIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CON LA
TUBERCULOSIS LATENTE**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ENFERMERÍA EN SALUD
FAMILIAR Y COMUNITARIA**

PRESENTADO POR:

**LIC. SÁNCHEZ PARINANGO, EVA MARÍA
LIC. TORRES HILARIO, ZENOVIA ELENA**

ASESOR

Dra. PÉREZ SIGUAS, ROSA EVA

**LIMA – PERÚ
2019**

Dedicatoria

El presente trabajo va dedicado a todas las personas que nos apoyaron y ayudaron durante todo este tiempo.

Agradecimiento

Nuestro agradecimiento especial a nuestra maestra Dra. Rosa Eva Pérez Sigvas por permitirnos avanzar y aprender más acerca de esta metodología y poder culminar así nuestro trabajo.

Asesor

Dra. Pérez Siguas, Rosa Eva

Jurado

Presidente: Dra. Rivera Lozada De Bonilla, Oriana

Secretario: Mg. Zavaleta Gutierrez, Violeta Aidee

Vocal: Mg. Balladares Chavez, Maria Del Pilar

Índice

DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTO	III
ASESOR	IV
JURADO	V
ÍNDICE	VI
ÍNDICE DE TABLAS.....	VII
RESUMEN	VIII
ABSTRACT.....	IX
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	10
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	13
1.3 OBJETIVO	13
CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS.....	14
2.1. DISEÑO DE ESTUDIO: REVISIÓN SISTEMÁTICA.....	14
2.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	14
2.3 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	14
CAPÍTULO III: RESULTADOS.....	16
3.1. TABLAS.....	16
CAPITULO IV: DISCUSIÓN	29
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	32
5.1 CONCLUSIONES.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estudios revisados sobre la efectividad de la terapia preventiva con isoniacida en comparación con otras terapias para el tratamiento de la infección con tuberculosis latente.	16
Tabla 2. Resumen de estudios sobre Efectividad de la terapia Preventiva con Isoniacida en comparación con otras terapias para el tratamiento de la infección con tuberculosis latente.	26

RESUMEN

Objetivo: Sistematizar las evidencias sobre la efectividad de la terapia con Isoniazida en comparación con otras terapias para el tratamiento de la infección con la tuberculosis latente. **Material y Métodos:** Es una revisión sistemática, los artículos fueron sometidos a una revisión crítica de la literatura, usando el sistema de evaluación Grade reconociendo así el grado de evidencia, estos estudios fueron encontrados en las bases de datos: PubMed, Science direct, Cochrane, Epistemonikos. De los 10 artículos encontrados, el 40% (n= 4/10) son revisiones sistemáticas, el 10% (n=1/10) son meta análisis, 30% (n= 3/10) son ensayos aleatorizados controlado y el 20 % (n= 2/10) son estudio de cohorte. Además, estos artículos proceden de los países de EEUU (60%), seguida de Canadá (20%), luego Australia (10%) y España (10%). **Resultados:** Se encontró que el 100% (n=10/10) señalan que la terapia preventiva de isoniazida por 6 meses es tan eficaz que las otras terapias para el tratamiento de la infección con tuberculosis latente, sin embargo, todas las otras terapias por ser más cortas mostraron mayor adherencia y menos efectos adversos en comparación con los 6 meses de isoniazida.

Conclusión: La mayoría de los artículos revisados (10/10) refiere que la terapia preventiva de isoniazida por 6 meses es tan eficaz que las otras terapias para el tratamiento de la infección con la tuberculosis latente, sin embargo, las otras terapias más cortas muestran mayor adherencia y menos efectos adversos.

Palabras clave: “Efectividad”; “isoniazida”; “Rifapentina”; “Tuberculosis”.

ABSTRACT

Objective: Systematize the evidence on the effectiveness of Isoniazide therapy compared to other therapies for the treatment of latent tuberculosis infection.

Material and Methods: It is a systematic review, the articles were subjected to a critical review of the literature, using the Grade evaluation system recognizing the degree of evidence, these studies were found in the databases: PubMed, Science direct, Cochrane, Epistemonikos. Of the 10 articles found, 40% (n = 4/10) are systematic reviews, 10% (n = 1/10) are meta-analyzes, 30% (n = 3/10) are randomized controlled trials and 20% (n = 2/10) are cohort study. In addition, these items come from the US countries (60%), followed by Canada (20%), then Australia (10%) and Spain (10%). **Results:** It was found that 100% (n = 10/10) indicate that preventive isoniazid therapy for 6 months is so effective that the other therapies for the treatment of latent tuberculosis infection, however, all other therapies for being more Shorts showed greater adherence and fewer adverse effects compared to 6 months of isoniazid. **Conclusion:** Most of the articles reviewed (10/10) report that preventive isoniazid therapy for 6 months is so effective that the other therapies for the treatment of latent tuberculosis infection, however, the other shorter therapies show greater adherence. and less adverse effects.

Keywords: "Effectiveness"; " Isoniazid"; " rifapentine "; "Tuberculosis".

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del Problema

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que en la actualidad se ha posicionado entre las 10 principales causas de mortalidad en el mundo. En el año 2016, aproximadamente 10,4 millones de personas padecieron la enfermedad y casi 1,7 millones murieron por causa de ella. A su vez, un gran número de niños sufrieron de tuberculosis y de ellos 250 000 murieron, incluyendo niños con tuberculosis y VIH, siendo este grupo etario el más vulnerable. Los países en vía de desarrollo son aquellos donde hubo más fallecimientos de tuberculosis. No obstante, la tuberculosis sigue considerándose un problema de salud pública la tuberculosis multidrogorresistente y además constituye un gran riesgo de salud para la población. Según la OMS, mostraron que hay 600 000 nuevos casos de resistencia a la rifampicina, 490 000 de ellos tenían TB-MDR. Entre los años 2000 y 2016 se estima que sobrevivieron 53 millones de personas con tuberculosis debido a la disponibilidad de servicios diagnósticos oportunos y tratamiento adecuado. Terminar con la tuberculosis en el año 2030 es una meta importante y está relacionada con los Objetivos de Desarrollo Sostenible elaborados en el 2015 (1).

En el 2018 el lema del día mundial de la Tuberculosis fue «Se buscan líderes para un mundo sin Tuberculosis», este lema se enfocó en la adquisición de un compromiso para poner fin a la Tuberculosis, en todos los niveles, desde los niveles políticos, hasta líderes comunitarios, personas afectadas por la tuberculosis, defensores de la sociedad civil, trabajadores sanitarios, médicos o Enfermeros, ONG y otros asociados. Todas estas personas pueden liderar los esfuerzos por poner fin a la tuberculosis en su propio trabajo o entorno (2).

A nivel del Perú, actualmente ocupa el puesto quince de causas de muerte y puesto veintisiete de carga de enfermedad. Esto a su vez hace una afectación en la sociedad del país. Las tasas informadas de incidencia (considerados los nunca tratados por cada cien mil ciudadanos) y de morbilidad total (considerados los nuevos y antes tratados por cada cien mil ciudadanos), lo cual se ha observado que hubo solo un 3% disminución de casos por incidencia durante los años 2012 al 2016 (3).

El plan que está dado para la intervención en la prevención y control de la tuberculosis, en Lima Metropolitana y algunas regiones durante los años 2018 a 2020, su meta es disminuir la incidencia de la tuberculosis sensible y resistente, en base a la detección temprana, diagnóstico oportuno y llevar un tratamiento adecuado, para que así se logre acabar la transmisión de la enfermedad en la población (4).

En el Perú el tratamiento profiláctico con isoniazida (TPI), indicado a menores de 19 años que tienen como contacto directo a un familiar con tuberculosis pulmonar, previa evaluación clínica que indica que no están con tuberculosis activa. La profilaxis con isoniazida se brinda en dosis diarias, de una sola toma, de 10 mg/Kg/día (máximo 300 mg por día) durante 6 meses. El tratamiento en personas con VIH el periodo de TPI será de 12 meses acompañado de 50 mg/día de piridoxina. Se ha demostrado por hechos científicos que existe gran número de infección de tuberculosis en personas mayores de edad, que tienen contactos con infección latente no diagnosticada y tampoco tratada. Lo cual se considera que a mayor riesgo de infección la intervención quimioprofiláctica deberá realizarse lo antes posible tomando en cuenta los contactos del domicilio (5).

Siendo siempre la isoniaciza el fármaco que previene la tuberculosis activa en diversos pacientes en riesgo de contraer la tuberculosis por ser contactos directos de pacientes afectados con este mal, la isoniacida es un agente único y se ha utilizado en este papel durante al menos 45 años y los regímenes de seis y doce meses teniendo un efecto similar, sin embargo, en nuestra realidad evidenciamos que el tratamiento TPI no siempre es cumplido ya sea porque la madre se olvida de darle el tratamiento diariamente en casa al niño o porque el tratamiento es muy largo ya no lo terminan; por lo cual se debe buscar otra forma de tratamiento que mejore esta adherencia y se cumpla como debe ser para así evitar que se desarrolle la enfermedad de la tuberculosis (6).

El tratamiento de observación directa o también llamado Tratamiento directamente observado (DOT) se recomienda para pacientes que reciben tratamiento de tuberculosis en todas las formas, con este tipo de terapia, los pacientes en los regímenes anteriores podrían cambiarse a una dosis de 2 a 3 veces por semana después de completar las 2 semanas iniciales o primera fase del tratamiento diario, luego en la segunda fase Los que toman medicamentos 2 veces por semana no deben omitir ninguna dosis, es muy importante la supervisión directa al paciente para el éxito de la adherencia al tratamiento (7).

El objetivo del tratamiento preventivo con isoniazida (TPI) es reducir el riesgo de reactivación de la tuberculosis. El tratamiento con isoniazida (INH) es el estándar tradicional y se han recomendado regímenes de 6 y 9 meses de INH. Sin embargo, el curso prolongado de tratamiento requerido con INH ha llevado al desarrollo de varios regímenes alternativos basados en rifampicina (8).

Hoy en día, la OMS sugiere los siguientes regímenes como opciones para el tratamiento de LTBI: 6 meses de INH (INH-6), 9 meses de INH (INH-9), INH y rifapentina una vez a la semana durante 12 semanas (INH / RPT- 3), 3-4 meses diarios de INH más rifampicina (INH / RFMP 3-4), y 3-4 meses diarios de rifampina sola (RFMP 3-4) [2]. INH / RPT-3 es un régimen relativamente nuevo, cuya simplicidad y corta duración ofrecen un atractivo considerable en la persona con

tuberculosis latente, dentro de la estrategia del control de tuberculosis utilizamos el régimen de 6 meses para el tratamiento con isoniacida en forma preventiva para los contactos de los pacientes con tuberculosis según la edad que le corresponda (9).

El tratamiento farmacológico de las terapias combinadas son tabletas combinadas de tres medicamentos en una sola presentación (rifampicina, isoniacida y pirazinamida) están disponibles para su uso en la fase inicial de dos meses del tratamiento, y de dos medicamentos (rifampicina e isoniacida) en la fase de continuación del tratamiento de cuatro meses, Las terapias combinadas también contribuyen a la efectividad y a la adherencia al tratamiento farmacológico de la tuberculosis. (10).

1.2 Formulación del problema.

La pregunta formulada para la revisión sistemática se desarrolló bajo la metodología PICO y fue la siguiente:

P = Paciente/ Problema	I = Intervención	C = Intervención de comparación	O = Outcome Resultados
Personas con infección latente de tuberculosis	Con terapia con isoniacida	otras terapias	Mayor efectividad en la prevención de tuberculosis latente

¿Cuál es la efectividad de la terapia con Isoniacida en comparación con otras terapias para el tratamiento de la infección con tuberculosis latente?

1.3 Objetivo

Sistematizar las evidencias sobre la efectividad de la terapia con Isoniacida en comparación con otras terapias para el tratamiento de la infección con tuberculosis latente.

CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño de estudio: Revisión sistemática.

La enfermería basada en la evidencia identifica diversos estudios sobresalientes en la practica clínica. Estas revisiones sistemáticas tienen un diseño de investigación observacional y retrospectivo, que se encarga de recopilar información de muchos estudios.

2.2. Población y muestra.

La población fue compuesta por el análisis extenuante de 10 artículos de investigación científica halladas en las distintas bases de datos revisadas en idioma español e inglés, con una antigüedad de diez años.

2.3 Procedimiento de recolección de datos

Para la recolección de datos se hicieron varias búsquedas en las diversas fuentes de información, nacionales e internacionales que tenían como tema principal la efectividad de la terapia con Isoniacida en comparación con otras terapias para el tratamiento de la infección con la tuberculosis latente. De estos artículos analizados se seleccionaron solo 10 para el análisis de la información

presentada, cabe mencionar que fueron los más relevantes respecto a la temática desarrollada.

Se utilizó el algoritmo de búsqueda siguiente:

Tuberculosis and terapia

Isoniacidad and otros tratamientos

Tuberculosis activa and tratamiento

Utilizándose las bases de datos reconocidas como Medline, PubMed, Science direct, epistemonikos.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

3.1. Tablas

Tabla 1. Estudios revisados sobre la efectividad de la terapia preventiva con isoniacida en comparación con otras terapias para el tratamiento de la infección con tuberculosis latente.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

1. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Numero
<u>Doan TN Fox</u> <u>GJ, Meehan</u> <u>MT, Scott</u> <u>N, Ragonnet R,</u>	2019	Coste-efectividad de 3 meses de rifapentina e isoniazida semanalmente en comparación con otros regímenes de tratamiento estándar para la infección tuberculosa latente: un estudio de análisis de decisión (11). Cost-effectiveness of 3 months of weekly rifapentine and isoniazid compared with other standard treatment regimens for latent tuberculosis infection: a decision analysis study (11).	Journal of antimicrobial Chemotherapy https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30295760 Australia	Volumen 74 Número 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Estudio de cohorte	10000 personas con LTB.		En comparación con ningún tratamiento preventivo, 3HP-DOT, 3HP-SAT, 4R, 3RH, 9H y 6H previnieron 496, 470, 442, 418, 370 y 276 casos adicionales de TB activa por cada 10000 pacientes, respectivamente. Todos los regímenes redujeron los costos y aumentaron los AVAC en comparación con ningún tratamiento preventivo. 3HP fue más rentable bajo el DOT que bajo el SAT a un costo de US \$ 27948 por el QALY obtenido.	Tres meses de rifapentina mas izoniacida semanal es más rentable que otros regímenes. Un mayor reconocimiento de los beneficios de los regímenes de corta duración puede contribuir a la ampliación de la prevención y al logro de los objetivos de 'Fin de la TB'.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

2.Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Numero
Zenner D; Beer N; Harris RJ; Lipman MC; Stagg HR; Van Der Werf MJ.	2017	Tratamiento de la infección latente de tuberculosis: un metaanálisis de red actualizado (12). Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis (12).	Annals of Internal Medicine https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28761946 EEUU	Volumen 167 Numero 4

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Cuantitativos Metaanálisis	53 artículos científicos	No aplica	Identificamos 1576 artículos en la búsqueda de la base de datos, y de éstos, 1434 quedaron después de la duplicación (Suplemento Figura 1). Se seleccionaron ocho artículos y se usaron para actualizar o agregar a los 53 estudios incluidos en la revisión original (Tabla 1 del Suplemento). Dos de los informes adicionales proporcionaron datos de estudios que se habían incluido en la revisión original (12, 13). El artículo de Samandari y sus colegas de 2015 (12) coincidió con su artículo de 2011 (14); el primero se usó para proporcionar una actualización del resultado del desarrollo de la TB activa, pero no informó ningún resultado adicional de hepatotoxicidad. El artículo de Sterling and associates 2016 (13) proporcionó una actualización para las personas que viven con el VIH en su artículo original de 2011 (15). En interés del poder analítico, de este modo conserva el estudio anterior para el análisis general, pero utiliza el estudio posterior para el análisis estratificado del VIH. Danel et al. (16) incluyeron 4 grupos, 2 comparando pacientes con terapia antirretroviral diferida (TAR) y 2 comparando pacientes con iniciación temprana de TAR.	Existe evidencia de la eficacia y seguridad de la monoterapia con isoniazida de 6 meses, monoterapia con rifampicina y terapias combinadas con isoniazida y rifampicina de 3 a 4 meses.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

3.Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Numero
Timothy R. Sterling, M.D., M. Elsa Villarino, M.D., M.P.H., Andrey S. Borisov, M.D., M.P.H.,	2011	Tres meses de rifapentina e isoniazida para la infección tuberculosa latente (13). Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection (13).	The New England Journal of Medicine https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2215003 <u>5</u> EEUU	Volumen 365 Numero 23

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Estudio Controlado Aleatorizado	7731		En el análisis modificado del tipo intención de tratar (intention-to-treat analysis), la tuberculosis se desarrolló en 7 de 3986 sujetos en el grupo de terapia de combinación (tasa acumulada, 0.19%) y en 15 de 3745 sujetos en el grupo de solo isoniazida (tasa acumulada, 0.43%), por una diferencia de 0.24 puntos porcentuales. Las tasas de finalización del tratamiento fueron 82.1% en la combinación grupo de terapia y 69.0% en el grupo de solo isoniazida (P <0.001). Tasas de la interrupción permanente del fármaco debido a un evento adverso fue del 4,9% en la combinación grupo de terapia y 3.7% en el grupo de solo isoniazida (P = 0.009). Tasas de la hepatotoxicidad relacionada con el fármaco evaluada por el investigador fue del 0.4% y 2.7%, respectivamente (P <0.001)	El uso de rifapentina más isoniazida durante 3 meses fue tan eficaz como 9 meses de la isoniazida sola para prevenir la tuberculosis y tuvo una tasa de finalización del tratamiento más alta. El monitoreo de seguridad a largo plazo será importante.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

4. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Numero
Pease C; Hutton B; Yazdi F; Wolfe D; Hamel C; Quach P; Skidmore B; Moher	2017	Eficacia y tasas de finalización de rifapentina e isoniazida (3HP) en comparación con otros regímenes de tratamiento para la infección tuberculosa latente (14). Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses (14).	BioMedCentral Infectious Diseases https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387294/ Canada	Volumen 17 Numero 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Cuantitativos Revisión sistemática con metaanálisis	Artículos científicos	No aplica	Dieciséis ECA (n = 44,149) y 14 ECA (n = 44,128) se incluyeron en los análisis de eficacia y finalización. Los estudios se publicaron entre 1968 y 2015, y hubo diversidad en la edad del paciente y las comorbilidades. Todos los regímenes de interés, excepto el INH-9, mostraron beneficios significativos en la prevención de la TB activa en comparación con el placebo. Las comparaciones entre los regímenes activos no revelaron diferencias significativas. Si bien las definiciones de finalización del régimen variaron entre los estudios, los regímenes de 3-4 meses se asociaron con una mayor probabilidad de finalización adecuada.	La mayoría de los regímenes activos mostraron una capacidad para reducir el riesgo de TB activa en relación con ningún tratamiento, sin embargo, no se encontraron diferencias importantes entre los regímenes activos. Regímenes más cortos basados en rifampicina pueden ofrecer beneficios comparables a los regímenes más largos de INH. Es más probable que se completen regímenes de 3-4 meses de duración que los regímenes más largos.

DATOS DE CONTENIDO

5. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Numero
Simkins J; Abbo LM; Camargo JF; Rosa R; Morris MI.	2017	Doce semanas de rifapentina más isoniazida versus 9 meses de isoniazida para el tratamiento de la tuberculosis latente en los candidatos a trasplante renal (15).	Original Clinical Science General https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27548	Volumen 101
		Twelve-Week Rifapentine Plus Isoniazid Versus 9-Month Isoniazid for the Treatment of Latent Tuberculosis in Renal Transplant Candidates (15).	035 EEUU	Numero 6

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Resultados	Conclusión
estudio de cohorte	153 pacientes		De 153 pacientes, 43 (28%) y 110 (72%) comenzaron con RPT / INH de 12 semanas y INH a los 9 meses, respectivamente. Las tasas de cumplimiento del tratamiento y la visita de seguimiento mensual fueron más altas en el grupo de RPT / INH de 12 semanas (40 [93%] frente a 52 [47%], P <0.001) y (11/40 [28%] frente a 13 / 104 [13%], P = 0.03), respectivamente. Las elevaciones de transaminasas no se observaron en el grupo RPT / INH, pero ocurrieron en 6 (5%) del grupo INH. No hubo diferencias en las reacciones adversas que llevaron a la interrupción del tratamiento de LTBI.	RPT / INH de doce semanas parece ser una excelente opción para LTBI en RTC. Tiene una mayor tasa de finalización del tratamiento y causa menos elevaciones de transaminasas, y los recordatorios semanales pueden ser una alternativa cuando la terapia observada directa no es factible.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

6. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Numero
Sharma SK, Sharma A, Kadiravan T, Tharyan P,	2013	Rifamicinas (rifampicina, rifabutina y rifapentina) en comparación con isoniazida para prevenir la tuberculosis en personas VIH negativas con riesgo de TB activa (16). Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB (16).	Biblioteca Cochrane https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23828 580 EEUU	Volumen 5 Numero 7

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática		No aplica	<p>Rifampicina (tres / cuatro meses) versus INH (seis meses) más personas en estos ensayos completaron el curso más corto. Los eventos adversos limitantes del tratamiento no fueron significativamente diferentes, pero la rifampicina causó menos hepatotoxicidad (RR 0,12; IC del 95%: 0,05 a 0,30; cuatro ensayos, 1674 participantes; <i>evidencia de calidad moderada</i>).</p> <p>Rifampicina más INH (tres meses) versus INH (seis meses) no detectó una diferencia entre las personas que recibieron rifampicina más INH en comparación con INH solo para la aparición de TB activa.</p> <p>Rifampicina más pirazinamida (dos meses) versus INH (seis meses) sin diferencias estadísticamente significativas entre los regímenes de tratamiento. Semanalmente, rifapentina observada directamente más INH (tres meses) versus diaria, INH autoadministrada (nueve meses) el tratamiento semanal observado directamente no es inferior a nueve meses de INH autoadministrada para la incidencia de TB activa.</p>	<p>El uso de rifampicina sola no ha demostrado tasas más altas de TB activa en comparación con regímenes más largos con INH. La INH mas rifampicina en periodos cortos pueden no ofrecer más ventaja sobre INH sola y más larga duración. La rifampicina combinada con pirazinamida se asocia con más eventos adversos. Un régimen semanal de rifapentina más INH tiene tasas de finalización más altas y menos toxicidad hepática</p>

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

7.- Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Numero
Johnson KT, Churchyard GJ, Sohn H, Dowdy DW.	2018	Coste-efectividad de la terapia preventiva para la tuberculosis con isoniazida y rifapentina versus isoniazida sola en entornos de alta carga (17). Cost-effectiveness of Preventive Therapy for Tuberculosis With Isoniazid and Rifapentine Versus Isoniazid Alone in High-Burden Settings (17).	Sociedad de Enfermedades Infecciosas de America https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29617965 EEUU	Volumen 67 Numero 7

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Revisión Sistemática y Meta-análisis			Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades han recomendado el régimen de corta duración de isoniazida-rifapentina de 3 meses administrado por la terapia observada directamente. Sin embargo, los regímenes de mayor duración siguen siendo los tratamientos de infección de tuberculosis latente más recetados. La limitación en la adopción de isoniazida-rifapentina a los 3 meses en los EE. UU. Puede deberse a la preferencia de los pacientes por la terapia auto administrada, la falta de familiaridad de los proveedores con la isoniazida-rifapentina a los 3 meses o la falta de recursos para respaldar la terapia observada directamente. Esta revisión examina la evidencia más reciente con respecto a la efectividad, seguridad y finalización del tratamiento con isoniazida-rifapentina a los 3 meses cuando se compara directamente con otros regímenes de infección de tuberculosis latente que comprenden principalmente el tratamiento con isoniazida durante 9 meses	El régimen de 3 meses de isoniazida-rifapentina es tan seguro y eficaz como otros regimenes de infección de tuberculosis latente recomendados y logra tasas de finalización del tratamiento significativamente más altas.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

8. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Numero
Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A,	2018	Cuatro meses de rifampicina o nueve meses de isoniazida para la tuberculosis latente en adultos (18). Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults (18).	The new england journal of medicine https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30067931 EEUU	Volumen 379 Numero 5

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Revisión Sistemática	847 personas		Entre los 3443 pacientes en el grupo de rifampicina, la tuberculosis activa confirmada se desarrolló en 4 y la tuberculosis activa diagnosticada clínicamente se desarrolló en 4 durante 7732 personas / año de seguimiento, en comparación con 4 y 5 pacientes, respectivamente, entre 3416 pacientes en el grupo con isoniacida Durante 7652 persona-años de seguimiento. Las diferencias en las tasas (rifampicina menos isoniacida) fueron menores a 0.01 casos por 100 personas / año (intervalo de confianza [IC] del 95%, -0.14 a 0.16) para tuberculosis activa confirmada y menos de 0.01 casos por 100 personas / año (IC 95%, -0.23 a 0.22) para tuberculosis confirmada o clínicamente diagnosticada.	El régimen de 4 meses de rifampicina no fue inferior al régimen de 9 meses de isoniacida para la prevención de la tuberculosis activa y se asoció con una mayor tasa de finalización del tratamiento y una mayor seguridad

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

9. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Numero
Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow	2018	Seguridad y efectos secundarios de la rifampicina versus isoniacida en niños (19). Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children (19).	The new england journal of medicine https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1714284 Canadá	Volumen 379 Numero 5

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño Investigación	Población y Muestra	Resultados	Conclusiones
Ensayo controlado aleatorio	844 niños (<18 años de edad) con infección latente por M. tuberculosis	De los niños que se sometieron al azar, 829 fueron elegibles para su inclusión en el análisis modificado de intención de tratar. Un total de 360 de 422 niños (85,3%) en el grupo de rifampicina completó la terapia por protocolo, en comparación con 311 de 407 (76,4%) en el grupo de isoniacida (diferencia ajustada en las tasas de finalización del tratamiento, 13,4 puntos porcentuales 95; 95 % intervalo de confianza [IC], 7.5 a 19.3). La tuberculosis activa, incluido 1 caso con resistencia a la isoniacida, se diagnosticó en 2 niños en el grupo de isoniacida durante 542 personas-año de seguimiento, en comparación con ningún caso en el grupo de rifampicina durante 562 persona-años (diferencia de tasas, -0,37 casos por 100 personas-años; IC del 95%, -0,88 a 0,14).	Entre los niños menores de 18 años, el tratamiento con 4 meses de rifampicina tuvo tasas similares de seguridad y eficacia, pero una tasa de adherencia mejor que 9 meses de tratamiento con isoniacida.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

10.- Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Numero
Salinas C, Pascual S, Diez R, Aguirre U, Egurrola M, Altube L, Capelastegui A.	2010	Curso de tres meses de rifampicina e isoniazida para el tratamiento de la infección tuberculosa latente (20). Three-month course of rifampicin and isoniazid for the treatment of latent tuberculous infection (20).	Medicina Clínica https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800162 España	Volumen 135 Numero 7

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusiones
ensayo controlado			Entre los años 2000–2008 se indicó tratamiento para la ILT en 547 contactos. El 7,8% rechaza el tratamiento, el 34,1% con la pauta de 6H, el 63,5% con la pauta de 3RH y el 2,3% a otras pautas. Un total de 84,97% (147/173) de los pacientes con la pauta de 6H y un 92,55% (302/322) con la pauta de 3RH completaron el tratamiento (p¼0,024). Abandonaron por hepatotoxicidad el 2,37% (4/169) y el 1,6% (5/313) de los pacientes con pauta de 6H y 2RH, respectivamente (p¼0,33). No hubo enfermos entre los pacientes que completaron el tratamiento en ninguna de las 2 pautas de estudio	Hubo una mayor adherencia (estadísticamente significativa) y menor hepatotoxicidad con la pauta de 3RH. Ambas pautas demostraron una total efectividad.

Tabla 2. Resumen de estudios sobre Efectividad de la terapia Preventiva con Isoniazida en comparación con otras terapias para el tratamiento de la infección con tuberculosis latente.

Diseño de estudio / Título	Conclusiones	Calidad de evidencias (según sistema Grade)	Fuerza de recomendación	País
Metaanálisis Tratamiento de la infección latente de tuberculosis: un metaanálisis de red actualizado	Existe evidencia de la eficacia y seguridad de la monoterapia con isoniazida de 6 meses, monoterapia con rifampicina y terapias combinadas con isoniazida y rifampicina de 3 a 4 meses.	Alta	Fuerte	EEUU
Revisión Sistemática con metaanálisis Eficacia y tasas de finalización de rifapentina e isoniazida (3HP) en comparación con otros regímenes de tratamiento para la infección tuberculosa latente	La mayoría de los regímenes activos mostraron una capacidad para reducir el riesgo de TB activa en relación con ningún tratamiento, sin embargo, no se encontraron diferencias importantes entre los regímenes activos. Regímenes más cortos basados en rifampicina pueden ofrecer beneficios comparables a los regímenes más largos de INH. Es más probable que se completen regímenes de 3-4 meses de duración que los regímenes más largos.	Alta	Fuerte	Canada
Revisión Sistemática Rifamicinas (rifampicina, rifabutina y rifapentina) en comparación con isoniazida para prevenir la tuberculosis en personas VIH negativas con riesgo de TB activa	La finalización del tratamiento es mayor y los eventos adversos pueden ser menores con regímenes de rifampicina más cortos. La INH mas rifampicina en periodos cortos pueden no ofrecer más ventaja sobre INH sola y más larga duración. La rifampicina combinada con pirazinamida se asocia con más eventos adversos. Un régimen semanal de rifapentina más INH tiene tasas de	Alta	Fuerte	EEUU

	finalización más altas y menos toxicidad hepática			
Revisión Sistemática y Meta-análisis	El régimen de 3 meses de isoniazida-rifapentina es tan seguro y eficaz como otros regímenes de infección de tuberculosis latente recomendados y logra tasas de finalización del tratamiento significativamente más altas.	Alta	Fuerte	EEUU
Coste-efectividad de la terapia preventiva para la tuberculosis con isoniacida y rifapentina versus isoniazida sola en entornos de alta carga				
Revisión Sistemática	El estudio concluye que el régimen de 4 meses de rifampicina no fue inferior al régimen de 9 meses de isoniacida para la prevención de la tuberculosis activa y se asoció con una mayor tasa de finalización del tratamiento y una mayor seguridad	Alta	Fuerte	EEUU
Cuatro meses de rifampicina o nueve meses de isoniazida para la tuberculosis latente en adultos.				
ECA	El uso de rifapentina más isoniazida durante 3 meses fue tan eficaz como 9 meses de la isoniazida sola para prevenir la tuberculosis y tuvo una tasa de finalización del tratamiento más alta.	Alta	Fuerte	EEUU
Tres meses de rifapentina e isoniazida para la infección tuberculosa latente	El monitoreo de seguridad a largo plazo será importante. Con las intervenciones de capacitación lo padres pueden tener un efecto positivo en el comportamiento de los niños con TDAH. También puede reducir el estrés de los padres y aumentar la confianza de los padres.			
ECA	Entre los niños menores de 18 años, el tratamiento con 4 meses de rifampicina tuvo tasas similares de seguridad y eficacia, pero una tasa de adherencia mejor que 9 meses de tratamiento con isoniacida.	Alta	Fuerte	Canadá
Seguridad y efectos secundarios de la rifampicina versus isoniacida en niños				
ECA	Hubo una mayor adherencia (estadísticamente significativa) y menor hepatotoxicidad con la	Alta	Fuerte	EEUU
Tres meses de rifapentina e isoniazida				

para la infección tuberculosa latente	pauta de 3RH. Ambas pautas demostraron una total efectividad			
Estudio Retrospectivo	RPT / INH de doce semanas parece ser una excelente opción para LTBI en RTC. Tiene una mayor tasa de finalización del tratamiento y causa menos elevaciones de transaminasas, y los recordatorios semanales pueden ser una alternativa cuando la terapia observada directa no es factible. Sin embargo, en los pacientes del grupo 1 el aumento de medicación fue inferior al del grupo psicoeducación 2. También encontramos una mejoría en las puntuaciones de interés cultural de la Escala de Ambiente Familiar (FES) y en las del Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ) (> 50% de pacientes tuvieron puntuaciones normales en 4 de las 5 sub-escalas). Los padres evaluaron el programa "muy útil". Resultados son consistentes con la literatura	Moderada	Debil	EEUU
Estudio de cohorte	Tres meses de rifapentina			
Coste-efectividad de 3 meses de rifapentina e isoniazida semanalmente en comparación con otros regímenes de tratamiento estándar para la infección tuberculosa latente: un estudio de análisis de decisión	semanal más isoniacida son más rentables que otros regímenes. Un mayor reconocimiento de los beneficios de los regímenes de corta duración puede contribuir a la ampliación de la prevención y al logro de los objetivos de 'Fin de la TB'.	Alta	Fuerte	Australia

CAPITULO IV: DISCUSIÓN

En la búsqueda de datos se examinó la efectividad de la terapia con isoniazida en comparación con otras terapias para el tratamiento de la infección con la tuberculosis latente, donde se encontraron diversos artículos científicos y para ello se utilizó la base de datos Pubmed, Medline, Cochrane, scielo, epistemonikos.

De los 10 artículos revisados sistemáticamente 4 de los 10 artículos que representan el 40% son revisiones sistemáticas, 1 de los 10 artículos que representa el 10% son meta análisis, 3 de los 10 artículos que representan el 30% son ensayos aleatorizados controlado y 2 de los 10 artículos que representan el 20 % son estudios de cohorte.

Según los resultados obtenidos de la revisión sistemática realizada en el presente estudio, 6 de los 10 artículos que representan el 60% son de EEUU, 2 de los 10 artículos que representan el 20% son de Canadá, 1 de 10 artículos que representan el 10% son de Australia (10%) y España (10%).

Según los resultados obtenidos de la revisión sistemática, muestran que, del total de 10 artículos revisados, el 90% (n=9/10) de estos, muestran que la terapia preventiva de isoniacida por 6 meses es tan eficaz que las otras terapias siempre que cumplan el tiempo indicado para garantizar así la prevención de la tuberculosis latente.

Tan Doan (11), refiere que la izoniacida más rifampetina es más rentable que otros regímenes, además manifiestan en su estudio que los regímenes cortos contribuirían en la prevención de la tuberculosis. Zenner D (12), refiere la eficacia y seguridad que se tiene en la en la terapia con izoniacida durante 6 meses, también que la rifampicina sola y las terapias combinadas con 3 a 4 meses de izoniacida y rifampicina son eficaces y seguras.

Para Sterling (13), el tratamiento de izoniazida mas rifapentina durante 3 meses fue tan efectivo como el tratamiento de 9mese de izoniacida sola para la prevención de la tuberculosis y tuvo una alta tasa de finalización del tratamiento.

Christopher Pease y col (14), refieren que los regímenes más cortos asados en rifampicina pueden ofrecer beneficios comparables con los tratamientos más largos con izoniacida.

Jacques Simkins y col (15), expresan que el tratamiento con rifapentina mas izoniazida por doce semanas viene a ser una excelente opción para la infección de tuberculosis latente en candidatos a transplante renal, además de tener una alta tasa de finalización del tratamiento y menos elevaciones de transaminasas, en especial cuando no se puede realizar la terapia del DOTS.

Sharma y col. (16), refieren que el uso de rifampicina sola demostró tasas más altas de TB activa en comparación con regímenes más largas con Isoniacida. Además, que los pacientes finalizan el tratamiento en mayor proporción y los eventos adversos son menores con regímenes de rifampicina más cortos. A su vez La Isoniacida mas rifampicina en periodos cortos pueden no tener más ventaja sobre la izoniacida sola y más larga duración. Un régimen semanal de rifapentina más INH tiene tasas de finalización más altas y menos toxicidad hepática

Jhonson y col. (17), refiere que un régimen de 3 meses de rifapentina mas izoniazida semanales pueden ser una alternativa rentable al tratamiento con izoniazida en entornos de alta carga, pero esto también dependerá del precio de la rifapentina, las tasas de finalización y la disposición local del producto.

Menzies D y col. (18), manifiestan que el régimen de 4 meses de rifampicina no fue inferior al régimen de 9 meses de ionizada para el tratamiento de la infección con tuberculosis latente y se asoció a mayores tasas de finalización del tratamiento y una mejor seguridad.

Thierno Diallo y col. (19), refiere que el tratamiento con 4 meses de rifampicina en niños menores de 18 años tuvo tasas similares de seguridad y eficacia, pero una mayor adherencia que los 9 meses de tratamiento con isoniazida.

Salinas C. y col. (20), refiere que hubo una mejor adherencia y una menor hepatotoxicidad utilizando la terapia de rifampicina mas izoniacida durante 3 meses.

Pero en todos los estudios refieren que se sigan investigando más estos tratamientos, ya que no los refieren al 100% y en algunos casos las revisiones son de baja calidad de evidencia.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

- La terapia con isoniazida es igual de eficaz que otras terapias preventivas, pero se ha evidenciado que algunas de estas últimas (que son más cortas) favorecen la tasa de finalización al tratamiento con lo cual se garantiza la protección de desarrollar la tuberculosis latente porque en la realidad se evidencia que muchos de los pacientes no cumplen el tratamiento diario o no lo concluyen como está indicado lo cual no garantiza su protección.
- Se ha evidenciado que la terapia preventiva con rifapentina más Isoniacida de 1 vez por semana por tres meses y la de Rifampicina diaria por 4 meses tiene mayor adherencia y menos hepatotoxicidad en comparación con la terapia de isoniazida lo cual garantiza la prevención de la TB activa.

5.2 Recomendaciones

- Realizar más estudios en Perú sobre la tasa de finalización(adherencia) y efectos adversos de la terapia con isoniazida puesto que en nuestra realidad hemos evidenciado que muchos de los pacientes no cumplen el tiempo que se indica por ser prolongado.
- Poner en práctica las otras terapias preventivas recomendadas por la OMS en Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la salud. Unidos para poner fin a la tuberculosis: no dejar a nadie atrás [sede Web]. Ginebra-Suiza: OMS; 2017 [actualizado 24 marzo de 2017; acceso 4 de junio de 2019]. Available from: <http://www.who.int/campaigns/tb-day/2017/es/>.
2. Organización Mundial de la salud. Día Mundial de la Tuberculosis [sede Web]. Ginebra-Suiza: OMS; 2018 [actualizado 24 marzo de 2018; acceso 24 de junio de 2019]. Available from: <https://www.who.int/campaigns/tb-day/2018/event/es/>.
3. Ministerio de salud. Estrategia Sanitaria Nacional del control y prevención de tuberculosis [sede Web]. Lima-Perú: MINSA; 2016 [actualizado 7 junio de 2016; acceso 19 de junio de 2019]. Available from: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/>
4. Ministerio de salud. Resolución Ministerial N° 247 [sede Web]. Lima-Perú: MINSA; 2018 [actualizado 22 marzo de 2018; acceso 19 de junio de 2019]. Available from: <https://www.elperulegal.com/2018/03/resolucion-ministerial-n-247-2018minsa.html>.
5. Ministerio de salud. Norma Técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis [sede Web]. Lima-Perú: MINSA; 2014 [actualizado 8 noviembre de 2014; acceso 19 de junio de 2019]. Available from: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180308083418.pdf>.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis: Prevention, Diagnosis, Management and Service Organization. Internal Clinical Guidelines Team: London; 2016. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361246/>

7. Talha N., Akshay A., Abdul H. Active Tuberculosis; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513246/>
8. Clemax C, Arango M, Figueiredo R. Profilaxis con isoniazida en niños y jóvenes con infección latente por Mycobacterium tuberculosis. Salud y Ciencia [revista en Internet] 2014 [acceso 10 de junio de 2019]; 20(1): 242-265. Available from: <https://www.siicsalud.com/dato/sic/206/137884.pdf>
9. Centers for Disease Control and Prevention. Esquemas posológicos para el tratamiento de la infección de tuberculosis latente [sede Web]. Estados Unidos: CDC; 2018 [actualizado 24 marzo de 2018; acceso 19 de junio de 2019]. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/treatment/ltbi.htm>
10. Floyd K, Glaziou P, Zumla A, Raviglione M. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era. Lancet Respir Med [revista en Internet] 2018 [acceso 21 de junio de 2019]; 6(4): 299-314. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(18\)30057-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(18)30057-2/fulltext)
11. Doan G, Meehan M, Scott N, Ragonnet R. Cost-effectiveness of 3 months of weekly rifapentine and isoniazid compared with other standard treatment regimens for latent tuberculosis infection: a decision analysis study. Journal of antimicrobial Chemotherapy [revista en Internet] 2019 [acceso 25 de junio de 2019]; 74(1): 218-227. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30295760>
12. Zenner D; Beer N; Harris R; Lipman M; Stagg H; Van Der Werf M. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis. Annals of Internal Medicine [revista en Internet] 2017 [acceso 25 de junio de 2019]; 167(4): 248-255. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28761946>

13. Sterling T, Villarino E, Borisov A. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *The New England Journal of Medicine* [revista en Internet] 2011 [acceso 25 de junio de 2019]; 365(23): 2155-2166. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150035>
14. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Quach P, Skidmore B. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. *Bio Med Central Infectious Diseases* [revista en Internet] 2017 [acceso 22 de junio de 2019]; 17(1): 265-269. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387294/>
15. Simkins J, Abbo L, Camargo J, Rosa R; Morris M. Twelve-Week Rifapentine Plus Isoniazid Versus 9-Month Isoniazid for the Treatment of Latent Tuberculosis in Renal Transplant Candidates. *Original Clinical Science General* [revista en Internet] 2017 [acceso 26 de junio de 2019]; 101(6): 1468-1472. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27548035>
16. Sharma S, Sharma A, Kadiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Cochrane Database Syst Rev* [revista en Internet] 2013 [acceso 25 de junio de 2019]; 5(7): 1-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30295760>
17. Johnson K, Churchyard G, Sohn H, Dowdy D. Cost-effectiveness of Preventive Therapy for Tuberculosis with Isoniazid and Rifapentine Versus Isoniazid Alone in High-Burden Settings. *Clin Infect Dis* [revista en Internet] 2018 [acceso 25 de junio de 2019]; 67(7): 1072-1078. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29617965>

18. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *The new england journal of medicine* [revista en Internet] 2018 [acceso 25 de junio de 2019]; 379(5): 440-453. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30067931>
19. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A. Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children. *The new england journal of medicine* [revista en Internet] 2018 [acceso 25 de junio de 2019]; 379(5): 454-463. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1714284>
20. Salinas C, Pascual S, Diez R, Aguirre U, Egurrola M, Altube L, Capelastegui A. Three-month course of rifampicin and isoniazid for the treatment of latent tuberculous infection. *Med Clin* [revista en Internet] 2010 [acceso 30 de junio de 2019]; 135(7): 293-299. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800162>