



Artículo Traducido

Metanálisis: nuevas pruebas para el diagnóstico de infección tuberculosa latente. Áreas de incertidumbre y recomendaciones para investigar

Autora de la traducción: M^a Paz González Rodríguez. CS Barrio del Pilar. Área 5. Madrid (España). Correo electrónico: paz.gonzalez@ctv.es

Los autores del artículo original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo

Evid Pediatr. 2008; 4: 64 doi: vol4/2008_numero_3/2008_vol4_numero3.8.htm

Cómo citar este artículo

González Rodríguez MP. Metanálisis: nuevas pruebas para el diagnóstico de infección tuberculosa latente. Áreas de incertidumbre y recomendaciones para investigar. Evid Pediatr. 2008;4:64. Traducción autorizada de : Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection. Areas of uncertainty and recommendatios for research. Ann Intern Med. 2007; 146 : 340-54. University of York. Centre of Reviews and Dissemination (CRD). Database of Abstracts of Review of Effects (DARE) (fecha de consulta: 15-7-2008). Disponible en : <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=12007008087>

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en:http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008_numero_3/2008_vol4_numero3.8.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-08. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

Metanálisis: nuevas pruebas para el diagnóstico de infección tuberculosa latente. Áreas de incertidumbre y recomendaciones para investigar

Autora de la traducción: M^a Paz González Rodríguez. CS Barrio del Pilar. Área 5. Madrid (España). Correo electrónico: paz.gonzalez@ctv.es

Los autores del artículo original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo

PROCEDENCIA

University of York. Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Copyright 2006. University of York. Traducción autorizada.

Autores de la revisión sistemática: Menzies D, Pai M, Comstock G. URL del original en inglés disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339619?ordinalpos=2&itool=Entrez_System2.P Entrez.Pubmed .Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum

Autores del resumen estructurado: Revisores del CRD. URL de la revisión en inglés disponible en : <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=12007008087>

Artículo traducido

Título:

Metanálisis: nuevas pruebas para el diagnóstico de infección tuberculosa latente. Áreas de incertidumbre y recomendaciones para investigar.

Autores:

Menzies D, Pai M, Comstock G.

Origen:

Annals of Internal Medicine.

Año de publicación:

2007

Volumen:

146 (5)

Páginas:

340-354

Resumen del CRD

Esta revisión compara los estudios de liberación del interferon gamma (IGRAs) con las pruebas cutáneas de tuberculina para diagnosticar la infección tuberculosa latente. Los autores concluyen que los nuevos IGRAs son prometedores y tienen una buena especificidad, pero que es preciso realizar más estudios. Las conclusiones cautelosas se basan en los resultados pero existen limitaciones en la búsqueda y en los métodos de revisión que hacen difícil confirmar su fiabilidad.

Tipo de documento

Es un resumen estructurado escrito por revisores del CRD. El original reúne una serie de criterios de calidad. Desde septiembre de 1996 los resúmenes se envían a los autores para su comentario. Se incorpora información adicional si procede. Se anota como [A:...].

Objetivos de los autores:

Comparar la precisión y la reproducibilidad de las pruebas IGRAs que están comercializadas o pruebas internas equivalentes, con la prueba de tuberculina para diagnosticar la infección tuberculosa latente (TB).

Intervenciones específicas incluidas en la revisión:

Se seleccionaron los estudios que utilizaron QuantiFERON (QFT) o prueba de Elispot con incubación por la noche (16 a 24 horas) in vitro o estimulada con linfocitos periféricos estimulados con antígenos RD1. Las pruebas específicas incluidas en la revisión fueron ESAT-6, ESAT-6 y CFP-10 (QFT-G), ESAT-6 y CFP-10 y TB7.7 (QFT-IT), Elispot (ESAT-6 únicamente), Elispot-ESAT-6 y CFP 10 y T-SPOT (ESAT-6 y CFP-10). Algunos estudios compararon una o más de estas pruebas con la prueba de tuberculina. En estudios que valoraron la concordancia de dos o más pruebas, todas debían realizarse de forma simultánea en todos los pacientes. Los estudios en los que la segunda prueba se realizó únicamente en los pacientes seleccionados en base a los resultados de la primera prueba se excluyeron. Los estudios que valoraron la reproducibilidad tuvieron que realizar al menos dos pruebas en las mismas personas. Los estudios incluidos utilizaron los mismos valores de corte para las pruebas internas y las comerciales, pero utilizaron puntos de corte diferentes al medir la reacción a la prueba de tuberculina (mayor o igual a 5, 10 o 15 mm).

Pruebas de referencia con la que las nuevas pruebas se compararon:

No se especificaron criterios de inclusión en relación con la prueba de referencia. La mayoría de los estudios incluidos no utilizaron una prueba estándar de referencia para la TB latente; utilizaron TB activa como medida indirecta de TB latente.

Participantes incluidos en la revisión:

Los estudios que valoraron la sensibilidad debían incluir pacientes con TB activa o en contacto con una persona con TB activa y debían registrar un gradiente de exposición definido de forma clara, de al menos dos categorías (alta y baja exposición). Los estudios que valoraron la especificidad debían de incluir residentes permanentes en países de baja incidencia con una edad promedio menor de 40 años sin exposición ocupacional, por viajes o de cualquier otro tipo a la TB. La edad media o mediana de los participantes fue de 3 a 53 años. Los estudios incluyeron personas con diferentes riesgos de TB latente; algunos estudios incluyeron pacientes con inmuno supresión. En algunos estudios los participantes habían recibido previamente la vacunación de Calmette-Guerin (BCG); otros estudios se realizaron en gente que no había sido vacunada previamente.

Resultados valorados en la revisión:

No se especificaron los criterios de inclusión relacionados con los resultados. La revisión informó de la sensibilidad, especificidad y tasas de concordancia entre IGRAs y la prueba de tuberculina.

Diseño de los estudios incluidos en la revisión:

No se especificaron los criterios de inclusión relacionados con el diseño de los estudios. La mayoría de los estudios incluidos fueron transversales; un número pequeño realizó pruebas seriadas en cohortes.

Fuentes consultadas para la identificación de los estudios primarios:

Se realizó la búsqueda en MEDLINE desde el comienzo hasta Octubre del 2006; los términos de búsqueda se describieron. Las búsquedas se restringieron a los estudios publicados en inglés. Se identificaron estudios adicionales mediante el cribado de las referencias de los artículos identificados y mediante la búsqueda manual de los volúmenes de International Journal of Tuberculosis and Lung Disease en los 5 años previos.

Análisis de la validez:

Los estudios se valoraron para dos criterios de calidad: cegamiento de los técnicos que realizaron las pruebas a los pacientes acerca de su estado clínico, los resultados de otras pruebas y la realización del IGRA en relación a la prueba de tuberculina y el tratamiento. En estudios que estimaron la sensibilidad, el patrón oro clínico debía ser determinado sin saber la utilización de los resultados de las pruebas que se estaban evaluando. Los estudios de elevada calidad de TB activa fueron aquellos que confirmaron el diagnóstico microbiológico o histológico. Los estudios de elevada calidad acerca de la reproducibilidad fueron aquellos que tuvieron elevadas tasas de participación de las personas seleccionadas y elevadas tasas de completar los protocolos de las pruebas, y que valoraron la adherencia al tratamiento o los resultados en los estudios de los pacientes tratados.

Un revisor realizó un estudio de calidad, mientras que un segundo revisor valoró una muestra aleatoria del 20% de los estudios incluidos para determinar el grado de acuerdo.

¿Como se tomaron las decisiones sobre la pertinencia de los estudios primarios?:

Dos revisores seleccionaron de forma independiente los estudios para incluirlos en la revisión.

¿Cómo se obtuvieron los datos de los estudios primarios?:

Un revisor recogió los datos, y un segundo revisor valoró una muestra aleatoria del 20% de los estudios incluidos para determinar el acuerdo. Se calculó la sensibilidad o la especificidad de cada estudio.

Número de estudios incluidos en la revisión:

Se incluyeron cincuenta y ocho estudios: en 8 evaluaron pruebas seriadas de cohortes y 50 fueron estudios transversales. El tamaño de la muestra osciló entre menos de 10 a más de 500.

¿Como se combinaron los estudios?:

Los estudios individuales que estimaron la sensibilidad y especificidad se resumieron en gráficos de efectos. Se realizó un metanálisis de efectos fijos para agregar la sensibilidad y la especificidad, ponderado por el tamaño de la muestra. La agregación se realizó únicamente para las estimaciones de sensibilidad en pacientes con TB activa como una medida indirecta de TB latente y de especificidad en poblaciones de bajo riesgo. Los métodos utilizados en otro tipo de estudios (agrupados según la exposición, concordancia entre los pacientes de riesgo elevado, y los efectos de la inmunosupresión y el tratamiento) fueron muy diferentes para permitir su agregación.

¿Como se investigaron las diferencias entre los estudios?:

Para analizar la heterogeneidad se utilizó el chi cuadrado. Los estudios se agruparon según la prueba, la referencia estándar y la población. Los análisis se realizaron con estos grupos. También se realizaron análisis de subgrupos (agrupados según la especificidad de la prueba, estado de vacunación y tamaño de la reacción de la prueba de tuberculina), en las que la sensibilidad o especificidad se agruparon de forma separada en cada grupo.

Resultados de la revisión:

- Sensibilidad utilizando la tuberculosis como una medida indirecta de infección latente (22 estudios).

Tres pruebas (prueba cutánea de tuberculina, QuantiFERON y Elispot o T-Spot.TB) tuvieron una sensibilidad subóptima. La sensibilidad agregada de la prueba de tuberculina fue del 71% (intervalo de confianza 95%, IC: 65,74; 14 estudios), la sensibilidad agregada de QuantiFERON fue 76% (IC 95%: 70,83; 13 estudios), y la sensibilidad agregada de Elispot o T-SPOT.TB fue 88% (IC 95%: 81, 85; 12 estudios). Los estudios tuvieron una heterogeneidad significativa ($p < 0,001$).

- Sensibilidad utilizando un gradiente de exposición como un indicador de la probabilidad de infección TB latente.

Los estudios compararon IGRA y prueba de tuberculina (10 estudios). La prevalencia de pruebas positivas de IGRA y prueba de tuberculina fue mayor en el grupo más expuesto. En los grupos menos expuestos, la proporción de resultados positivos de prueba de tuberculina fue mayor que el IGRA en estudios de poblaciones que habían sido vacunadas de BCG a edades mayores (2 estudios).

- Especificidad de estudios en población sana con bajo riesgo de infección TB (11 estudios).

La especificidad agregada fue 66% (IC 95%: 46,86) para la prueba de tuberculina (8 estudios). La especificidad fue mayor para la prueba IGRAs: la especificidad agregada fue 97% (IC 95%: 95,99) para QuantiFERON (9 estudios) y 92% (IC 95%: 88,95) para Elispot o T-SPOT.TB (4 estudios). La heterogeneidad fue significativa en las tres pruebas ($p < 0,01$). Ninguno de los estudios incluyó una referencia estándar, por lo que existió la posibilidad de que algunos de los pacientes incluidos pudiesen tener infección TB

latente. La prueba de tuberculina fue más específica entre los que no habían recibido la vacuna BCG (especificidad agregada 98%, IC 95%: 96,100; 3 estudios) que entre los que habían sido vacunados (especificidad agregada 56%, IC 95%: 34, 78; 5 estudios). Las estimaciones de la especificidad para el QuantiFERON fueron similares entre quienes habían sido y no habían sido vacunados.

- Discordancia entre IGRAs y prueba de tuberculina (14 estudios).

La discordancia entre IGRAs y la prueba de tuberculina fue frecuente y en general inexplicada, aunque puede estar relacionada con diferentes definiciones de resultados positivos.

- Pruebas seriadas (7 cohortes tratadas y 1 cohorte sin tratar). Reversión de los resultados de IGRA de positivo a negativo fue frecuente en dos estudios en los que se valoró este aspecto.

¿Se informó sobre los costes de la revisión?

No.

Conclusiones de los autores:

Los nuevos IGRAs son prometedores y tienen una especificidad excelente, pero son necesarios estudios adicionales.

Comentario del CRD

Se trata de una revisión bien descrita de un tema complejo. El objetivo se definió de forma clara con unos criterios de inclusión bien definidos. La búsqueda de la literatura se limitó a los estudios en inglés incluidos en una base de datos electrónica más una revista de interés, y no se realizaron intentos para identificar estudios no publicados. Por lo tanto se podrían haber perdido estudios importantes y los resultados estar sesgados por el lenguaje y el tipo de publicación. Se describieron detalles del proceso de revisión, pero no incluyeron los pasos apropiados para minimizar el sesgo en la extracción de datos y la valoración de la calidad en la cual únicamente se comprobó una muestra de un 20% de los estudios. Por lo que se podrían haber producido sesgos y errores de los revisores durante estos pasos de la revisión.

Los métodos utilizados para combinar los resultados fueron apropiados en vista de los datos, aunque las estimaciones combinadas se deben interpretar con precaución debido a la heterogeneidad significativa. Se procedió a la tabulación de los resultados de los estudios individuales como el resumen/informe; esto fue de ayuda para interpretar los resultados, así como la inclusión de gráficos de interés. Las conclusiones se apoyan en los resultados pero se deben de interpretar con cautela debido a las limitaciones descritas.

¿Cuáles son las implicaciones de ésta revisión?

Para la práctica: Los autores afirman que IGRA es más útil en las poblaciones vacunadas de BCG, especialmente en las que han recibido varias BCG o que han sido vacunados después de la infancia.

Para la investigación: Los autores señalan la necesidad

de investigaciones adicionales. En particular, estudios independientes que evalúen lo siguiente: reproducibilidad de IGRA (ya que la mayoría de los estudios se han realizado por investigadores que han diseñado la prueba); variabilidad de la prueba, incluyendo los efectos de diferentes métodos de manejo de las muestras; variabilidad biológica; la sensibilidad de la prueba de tuberculina en comparación con IGRA en pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana, otras personas con inmunosupresión, adictos a drogas por vía parenteral y ancianos; razones para la falta de concordancia entre la prueba de tuberculina y los resultados de IGRA; y la viabilidad, utilidad y coste de IGRAs en diferentes poblaciones y lugares. Son precisos amplios estudios de cohortes para determinar el riesgo de TB en gente con pruebas discordantes. También existe una necesidad urgente para evaluar IGRAs para diagnosticar TB en niños.

Asignación de descriptores:

Términos indexados por la NLM. Descriptores: Adult; Child; Cross-Sectional-Studies; Immunocompromised-Host; Immunologic-Tests/mt [methods]; Immunologic-Tests/st [standards]; Interferon-Type-II/bl [blood]; Reproducibility-of-Results; Research-Design/st [standards]; Sensitivity-and-Specificity; Tuberculin-Test/st [standards]; Tuberculosis/di [diagnosis]

Número de acceso:

12007008087

Fecha de entrada en la base de datos:

31 agosto 2007

Idioma de la revisión:

Inglés.

Dirección para correspondencia con los autores de la revisión original:

Dr D Menzies, Respiratory Epidemiology and Clinical Research Unit, Montreal Chest Institute, 3650 St-Urbain, Room K1.24, Montreal, PQ H2X2=4, Canadá Correo electrónico: dick.menzies@mcgill.ca

Vínculo para acceder a la referencia de la revisión en Pubmed:

17339619