



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**PROCEDIMIENTOS PARA DIAGNÓSTICO RÁPIDO Y DE CERTEZA
DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR EN EL NIÑO. REVISIÓN
SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:
DRA. MÓNICA ADRIANA ASTURIZAGA MALLEA**


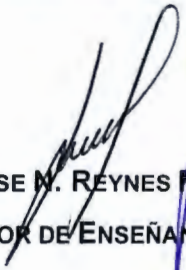
**TUTORES:
DR. LORENZO FELIPE PÉREZ FERNÁNDEZ
DR. IGNACIO MORA MAGAÑA**



MÉXICO, D.F.

2010

**PROCEDIMIENTOS PARA DIAGNÓSTICO RÁPIDO Y DE
CERTEZA DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR EN EL NIÑO.
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**





**DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA INP**



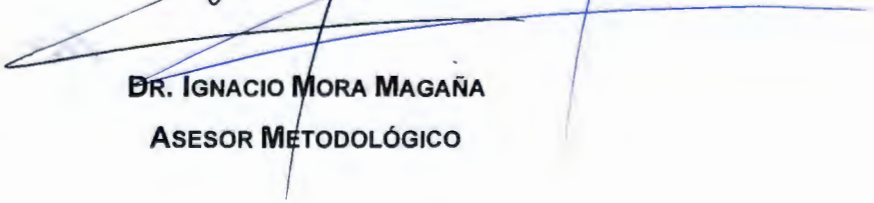
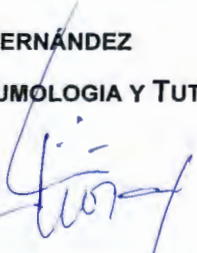
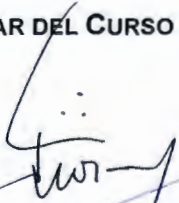
DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. LORENZO FELIPE PÉREZ FERNÁNDEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUMOLOGIA Y TUTOR



**DR. IGNACIO MORA MAGAÑA
ASESOR METODOLÓGICO**

Dedicatoria

A mi mamá, porque sin ella nada sería posible y por ser mi ejemplo de mujer.

INDICE

I.	Resumen	4
II.	Introducción	5
III.	Planteamiento del problema	11
IV.	Pregunta de investigación	11
V.	Justificación	12
VI.	Objetivo	12
VII.	Criterios de inclusión de los estudios	12
VIII.	Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios	14
IX.	Criterios de exclusión	16
X.	Metodología	16
XI.	Análisis estadístico	18
XII.	Resultados	19
XIII.	Discusión	23
XIV.	Conflictos de interés	26
XV.	Implicaciones para la práctica clínica y la investigación	26
XVI.	Bibliografía	27
XVII.	Cuadros y gráficas	30

PROCEDIMIENTOS PARA DIAGNÓSTICO RÁPIDO Y DE CERTEZA DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR EN EL NIÑO. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

I. Resumen

El diagnóstico de la tuberculosis en el paciente pediátrico todavía es motivo de investigación. Últimamente se han informado procedimientos diagnósticos bacteriológicos, inmunológicos, serológicos y genéticos que pretenden resolver el problema del diagnóstico con certeza y premura en el paciente pediátrico con sospecha de tuberculosis pulmonar.

El objetivo es conocer la utilidad diagnóstica de estos procedimientos en comparación con los procedimientos de cultivo de Lowenstein-Jensen (LJ) y anatomopatológicos, en el estudio del niño con sospecha o diagnóstico de tuberculosis pulmonar reportados en la literatura.

Se incluyeron en el estudio artículos de prueba diagnóstica que comparaban una estas nuevas pruebas con cultivo de LJ, baciloscopía positiva, realizados en una población pediátrica de 0 a 18 años, que respondan al menos a tres primeras preguntas del CASPE y reporten sensibilidad, especificidad o los datos suficientes para armar una tabla 2x2. Los artículos fueron revisados por dos revisores, en caso de desacuerdo la publicación fue analizada por un tercer revisor. Para la evaluación de la calidad metodológica se utilizó la herramienta STARD y QUADAS. El análisis estadístico fue hecho mediante las gráficas de Forest plot y curva ROCs que relacionan ambas.

Se encontraron 256 artículos con las palabras clave, de estos fueron potencialmente elegibles 56, de los cuales solo 3 se incluyeron en la revisión, el resto de artículos tenían como población pediátrica y adulta, sin lograr separar los datos, o no tenían como prueba de referencia cultivo LJ o estudio de anatomía patológica. Los tres artículos incluidos tuvieron una calidad

metodológica pobre. Las tres publicaciones tenían como prueba de interés PCR en secreción bronquial y como prueba de referencia cultivo LJ, encontrando que esta prueba no diagnóstica la enfermedad, pero si descarta la misma.

Con los resultados de esta revisión concluimos que aún no se resuelve el problema de diagnóstico de certeza y premura en el paciente pediátrico con sospecha tuberculosis.

II. Introducción

En la época de la inmunología clínica y de la medicina molecular y genómica, la historia natural de la tuberculosis y su peculiar patogenia siguen siendo motivo de investigación acerca de la compleja interacción entre el medio ambiente y los factores genéticos del huésped que modulan la respuesta del organismo que es infectado por *M. tuberculosis*. De igual manera, la elevada incidencia y morbilidad alcanzadas por la tuberculosis a nivel global en las últimas décadas, y la particular dificultad para establecer el diagnóstico temprano, oportuno y de certeza en el paciente pediátrico, motivan la realización de este estudio ¹.

El diagnóstico de Tuberculosis pulmonar en el adulto se establece en función de criterios informados en el testimonio histórico de la tuberculosis pulmonar en las etapas clínica, patogénica, bacteriológica, radiológica y terapéutica.

Estos criterios etiológicos son difícilmente aplicables en el paciente pediátrico porque el niño no expectora; el análisis del lavado gástrico que sería el equivalente del esputo no constituye una práctica sistemática para el pediatra, además, las formas linfohematógenas y ganglionares que prevalecen en los niños pequeños no son bacilíferas². A todo lo anterior hay que añadir que el cultivo del *Mycobacterium* requiere de un tiempo prolongado para su aislamiento, por lo cual, aun en el caso de pacientes bacilíferos el diagnóstico de certeza se ve necesariamente retardado²⁻³. Sobre estas bases se plantea la necesidad de contar con parámetros clínicos, exámenes de laboratorio y

estudios de imagen que permitan establecer con CERTEZA y con PREMURA el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en el paciente pediátrico, sobre todo en las formas graves de evolución galopante que se presentan en lactantes y preescolares.

Los criterios que definen a la tuberculosis varían según el objetivo operacional. Desde el punto de vista de salud pública un caso de tuberculosis se define como "un individuo que expectora bacilos de la tuberculosis" ⁴, lo cual refleja que el interés primordial estriba en la detección y control de la fuente de infección pero que, evidentemente, no pretende diagnosticar las formas no bacilíferas de la enfermedad. Otros autores, reconociendo lo inespecífico del cuadro clínico señalan que el diagnóstico de certeza de tuberculosis se establece únicamente cuando se obtiene del órgano enfermo un cultivo positivo para alguna cepa del género *Mycobacterium* o bien cuando el daño tisular muestra inflamación granulomatosa, necrosis caseosa y tinción positiva para bacilos ácido alcohol resistentes ⁵.

Cuando se pretende extrapolar al paciente pediátrico los conocimientos adquiridos en el paciente adulto encontramos que no siempre aplican; por ejemplo: La expresión clínica de la tuberculosis pulmonar, además de polimorfa e inespecífica, es sustancialmente diferente, de hecho corresponde a una bacilemia con frecuente participación meningoencefálica. Las formas de diseminación linfohematógena de la enfermedad, que son prevalentes en el paciente pediátrico ⁶, dificultan la recuperación de la *M. tuberculosis* en las secreciones corporales. El aparato inmune del niño al nacimiento es completo en lo orgánico pero su competencia funcional se desarrolla con el crecimiento a medida que adquiere experiencia inmunológica natural o inducida por medio de vacunas ⁷, de igual manera se explica que, la intradermoreacción al PPD que en el adulto es altamente sensible y específica, en el paciente pediátrico con diagnóstico de tuberculosis comprobado por criterios bacteriológicos,

frecuentemente es negativa. Por estas y otras muchas razones se ha dicho con verdad que “el niño no es un adulto chiquito”.

Otros autores, confrontando seguramente el mismo problema, informaron en 1969 un sistema llamado de puntaje en el cual asignaron un valor aritmético a cada uno de los siguientes parámetros: bacteriológico, anatomopatológico, inmunológico celular, radiológico, clínico, epidemiológico, antecedente de vacunación con BCG, y en base a sumas y restas obtuvieron un resultado que les permitió: descartar tuberculosis, continuar su investigación, justificar el tratamiento de prueba, o establecer el diagnóstico de certeza ⁸. En México se informó una modificación a este sistema que permitió establecer el diagnóstico de certeza de tuberculosis pulmonar en el 93.4% de los niños estudiados en un hospital de concentración de enfermedades pulmonares ⁹. (Cuadro 1)

Cuadro 1. Criterios para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en el niño

Aislamiento de Baar	7 puntos
Granuloma específico	4 puntos
PPD Positivo con 10 mm o más	3 puntos
Antecedente epidemiológico de contacto TB	2 puntos
Radiografía de tórax sugestiva	2 puntos
Cuadro Clínico Compatible	3 puntos
Antecedentes de vacunación BCG	(-) 2 puntos

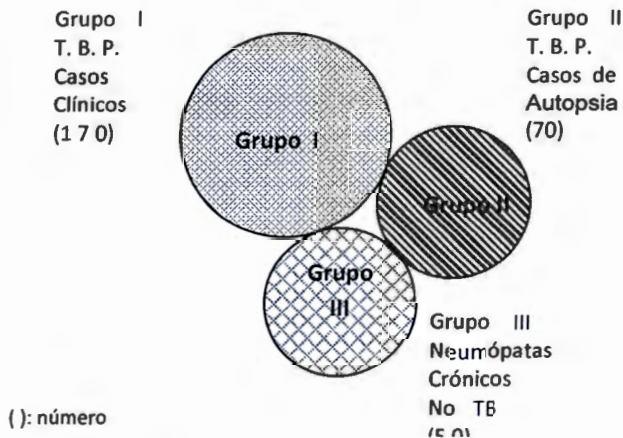
Hasta 2 puntos	No es tuberculosis
De 3 a 4 puntos	El diagnóstico de tuberculosis es posible y deberá investigarse a fondo
De 5 a 6 puntos	El diagnóstico es factible y amerita prueba terapéutica
De 7 o más puntos	El diagnóstico es de certeza

Cuando se aplicaron estos sistemas de puntaje a pacientes referidos a un hospital pediátrico de tercer nivel de atención médica, se encontró que los sistemas de puntaje para diagnóstico de tuberculosis pulmonar en el niño son bastante sensibles cuando se aplican a una población seleccionada, que consulta por síntomas predominantemente respiratorios y que es estudiada por especialistas neumólogos sensibilizados para investigar tuberculosis sistemáticamente. Estos sistemas son completamente específicos porque que no dejan margen para tener resultados falsos positivos puesto que su especificidad está dada por el aislamiento de *M. tuberculosis* o por la presencia de granuloma específico, sin embargo, en la población que asiste a un hospital pediátrico general, en la cual se incluyen: pacientes probablemente tuberculosos, pacientes tuberculosos con graves enfermedades asociadas y pacientes neumópatas crónicos no tuberculosos, los sistemas de puntaje acusan un importante margen de error, además de no tener aplicación práctica porque varios de los estudios que se valoran, no se practican rutinariamente sino que requieren de un alto índice de sospecha de tuberculosis por parte del médico tratante. En otras palabras, permiten apoyar el diagnóstico de tuberculosis cuando se sospecha la enfermedad, pero no son de gran ayuda en los casos graves, atípicos, de difícil diagnóstico, que son frecuentes en la edad pediátrica¹⁰.

En la literatura especializada no se encuentra informado en qué proporción son positivos o negativos los parámetros que se utilizan en el diagnóstico clínico, de laboratorio y de imagen de la tuberculosis pulmonar en el niño, por esta razón se fijó como segundo objetivo en esta línea de investigación, cuantificar la sensibilidad y la especificidad en cada uno de estos parámetros, de manera de poder informar al médico tratante el valor relativo y la utilidad práctica de estos elementos como ayuda diagnóstica, tanto en las formas crónicas que corresponden a la tuberculosis propia del adulto como en las formas agudas y graves propias del paciente pediátrico.

La sensibilidad y especificidad de los parámetros utilizados en los sistemas de puntaje para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en niños fueron investigados en tres grupos de pacientes que a su vez representan los tres problemas que al respecto confronta el pediatra en su práctica clínica pediátrica ¹⁰.

Figura 1 Los tres grupos de pacientes que representan el problema que se confronta en la práctica clínica



Grupo I. Integrado por pacientes con probable tuberculosis pulmonar, que de hecho fueron tratados con antifímicos y dados de alta con ese diagnóstico, pero en los cuales no fue posible fundamentar los criterios bacteriológicos o anatomopatológicos de certeza

Grupo II. Integrado por casos de tuberculosis pulmonar comprobada en materia de autopsia en base a criterios anatomopatológicos de certeza

Grupo III. Integrado por pacientes con neumopatía crónica de diferente etiología, en los cuales se descartó con certeza el diagnóstico de tuberculosis pulmonar.

Los valores relativos, tanto de sensibilidad cuanto de especificidad para el mismo tipo de población se resumen en el Cuadro 2.

Cuadro 2 Valor relativo de cada uno de los parámetros investigados en el proceso diagnóstico de tuberculosis pulmonar en el niño

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
	TBP clínica (n=170)	TBP Autopsia (n=70)	Neumopatía Crónica No TB (n=50)
Estudios	Sensibilidad		Especificidad
Radiografía de tórax	78%	70%	86%
Paciente susceptible (No vacunado con BCG)	72%	76%	65%
Cuadro clínico	68%	70%	0%
Prueba tuberculínica (Mantoux)	66%	39%	98%
Antecedentes epidemiológicos (contacto con enfermo TB)	55%	74%	95%
Baciloscopía	39%	36%	100%

Estos resultados sugieren que:

El cuadro clínico de la tuberculosis pulmonar en el niño se expresa en forma variable, polimorfa e inespecífica. Las formas graves de la enfermedad frecuentemente se asocian con enfermedades propias de la edad pediátrica y de nuestro medio como son: la desnutrición, la afección neurológica y la sepsis, cuya severidad ocupa la atención del clínico y enmascara la tuberculosis. A mayor abundamiento, los resultados de los estudios

diagnósticos específicos como es la intradermoreacción a la tuberculina, con frecuencia se muestran disminuidos o negativos; por esta razón, la mayor dificultad diagnóstica se encontró en el grupo de lactantes y preescolares que ingresaron gravemente enfermos e incluso fallecieron, con múltiples trastornos agregados y con resultados normales o negativos en los estudios específicos para diagnóstico de tuberculosis ¹⁰.

III. Planteamiento del problema

Los investigadores básicos han informado nuevos procedimientos de diagnóstico bacteriológico, molecular, inmunológico y genómico para diagnóstico rápido de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en pacientes adultos; que están teniendo mucho realce y adquiriendo importancia en el abordaje de un paciente con sospecha de tuberculosis. Los casos pediátricos reportados o incluidos son verdaderamente escasos. Se plantea la necesidad de conocer la gradación científica y el nivel de evidencia de este último grupo de informes en la literatura especializada y de investigar su eventual aplicación en el paciente pediátrico.

IV. Pregunta de investigación

Paciente:	0- 18 años con sospecha de tuberculosis pulmonar
Exposición:	métodos de diagnóstico inmunológicos, moleculares y genómicos
Comparación:	métodos de diagnóstico bacteriológico y anatomopatológico
Resultado:	utilidad diagnóstica

¿Cual es la utilidad diagnóstica de los procedimientos inmunológicos, serológicos y genómicos en el diagnóstico rápido y de certeza de la

tuberculosis pulmonar en el niño, comparados con los procedimientos usuales de diagnóstico: cultivo en medio de LJ y anatomopatológicos por presencia de granuloma específico y tinción positiva para bacilos ácido alcoholresistentes, reportados en la literatura?

V. Justificación

A pesar de que la tuberculosis es una enfermedad cuya epidemiología es importante y que su diagnóstico es motivo de investigación, no se ha encontrado un método de certeza, rápido y de bajo costo que permita realizar el diagnóstico en el paciente pediátrico. Con esta revisión sistemática se pretende identificar entre los métodos usuales y los actuales cual es el método más útil que nos ayude con el diagnóstico en niños, de manera rápida y certera en países en desarrollo, como México, donde la incidencia de la tuberculosis es alta y no se cuenta con los recursos para realizar todas las pruebas actuales.

VI. Objetivo

- Conocer la utilidad diagnóstica de los procedimientos inmunológicos, serológicos y genómicos en comparación con los procedimientos de cultivo LJ y anatomopatológicos, en el estudio del niño con sospecha o diagnóstico de tuberculosis pulmonar reportados en la literatura.

VII. Criterios de inclusión de los estudios

1. Tipo de estudio

Estudio de prueba diagnóstica que compare una prueba o más de las siguientes: Quantiferon gama, ELISA- SPOT, MOODS, BACTEC, PCR, Amplificación de las ácidos nucleicos por hibridación, Amplificación de las ácidos nucleicos por transcripción, Reacción de la cadena de ligasa, Prueba

de bacteriófagos y Sistema colorímetro, donde el estudio de referencia sea el estudio anatomopatológico o cultivo LJ o frotis positivo, donde se reporte al menos la sensibilidad y la especificidad, de los parámetros de utilidad diagnóstica.

2. Tipo de participante

Pacientes entre 0- 18 años con sospecha diagnóstica de tuberculosis pulmonar.

3. Tipo de exposición de interés

- Quantiferon gama
- T- SPOT
- MODS
- BACTEC
- ESAT- 6
- CFP
- Antígenos para MBT
- PCR
- Amplificación de las ácidos nucleicos por hibridación
- Amplificación de las ácidos nucleicos por transcripción
- Reacción de la cadena de ligasa
- Prueba de bacteriófagos
- Sistema colorímetro
- LAM
- ADA

4. Tipo de exposición de comparación

- Baciloscopia
- Cultivo por LJ
- Estudio anatomopatológico

5. Tipos de medidas de resultado

a. Medidas de resultado primarias

Utilidad diagnóstica identificada como:

Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo, Valor predictivo negativo, Razón de verosimilitud positivo, Razón de verosimilitud negativo, o al menos que el artículo proporcione los datos suficientes para construir una tabla de 2 x2.

b. Medidas de resultado secundarias

- Costo
- Tiempo para establecer el diagnóstico

6. CASPE

Que cumpla con al menos las tres primeras preguntas del CASPE (Critical Appraisal Skills Program Español)

VIII. Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios

1. Bases de datos

- EMBASE
- PUBMED
- LILACS
- ARTEMISA
- SCIELO

2. Palabras clave

- Tuberculosis, Lung
- Tuberculoses, Pulmonary
- Pulmonary Tuberculoses
- Pulmonary Tuberculosis
- Pulmonary Consumption
- Consumption, Pulmonary
- Consumptions, Pulmonary
- Pulmonary Consumptions
- Pulmonary Phthisis
- Phthises, Pulmonary
- Phthisis, Pulmonary
- Pulmonary Phthises
- Quantiferon gama
- T- SPOT
- MODS
- BACTEC
- ESAT- 6
- CFP
- Antígenos para MBT
- PCR
- Amplificación de las ácidos nucleicos por hibridación
- Amplificación de las ácidos nucleicos por transcripción

- Reacción de la cadena de ligasa
- Prueba de bacteriófagos
- Sistema colorímetro
- LAM
- ADA

3. Limitantes

- edad 0- 18 años
- humanos

IX. Criterios de exclusión

Artículos en los que su muestra fueron pacientes con sospecha o diagnóstico de tuberculosis extrapulmonares.

X. Metodología

1. Evaluación de la calidad metodológica

Dos revisores evaluarán de forma independiente la elegibilidad de los estudios para su inclusión, usando como herramienta CASPE. Se utilizarán los criterios y los métodos de STARD y QADAS, para evaluar la calidad metodológica de los ensayos incluidos. La evaluación de la calidad de los ensayos incluidos se basó en el que al menos debían cumplir las tres primeras preguntas del CASPE. La calidad se define como sí, no, o no puede decirse, para cada categoría. Las diferencias sobre la inclusión de los ensayos según su calidad se resolvieron después de consultar con el tercer autor de la revisión. Se utilizará un formulario de obtención de datos para ayudar a la extracción de la información y los datos pertinentes de

cada estudio incluido. Dos autores de la revisión extraerán los datos por separado, los compararan y resolverán las diferencias por consenso. Cualquier disconformidad entre ambos será resuelta mediante la consulta con el tercer revisor.

2. Variables

	Definición
Autor	Persona que ha hecho alguna obra científica, literaria o artística, en este caso quien o quienes han escrito un artículo.
Año	Periodo del calendario en el que fue escrito el artículo
Población	Conjunto de todos los elementos que comparten un grupo común de características, y forman el universo para el propósito del problema de investigación.
Prueba de interés	Quantiferon gama, ELISA- SPOT, MOODS, BACTEC, PCR, Amplificación de las ácidos nucleicos por hibridación, Amplificación de las ácidos nucleicos por transcripción, Reacción de la cadena de ligasa, Prueba de bacteriófagos y Sistema colorímetro.
Comparador de interés	Estudio anatomopatológico, baciloscopia positiva, cultivo positivo.
Verdadero positivo	Número de casos donde el resultado positivo de una prueba de interés coincide con el resultado positivo de la prueba comparación (prueba de oro).
Falso positivo	Número de casos donde el resultado positivo de una prueba de interés no coincide con el resultado negativo de la prueba comparación (prueba de oro).
Verdadero negativo	Número de casos donde el resultado negativo de una prueba de interés coincide con el resultado negativo de la prueba comparación (prueba de oro).
Falso negativo	Número de casos donde el resultado negativo positivo de una prueba de interés no

	coincide con el resultado positivo de la prueba comparación (prueba de oro).
Sensibilidad	Probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad.
Especificidad	Probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los sanos.
Valor predictivo positivo	Probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en una prueba.
Valor predictivo negativo	Probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano.
Razón de verosimilitud positiva	Se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado positivo en los pacientes enfermos entre la probabilidad de un resultado positivo entre los sanos.
Razón de verosimilitud negativa	Se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado negativo en presencia de enfermedad entre la probabilidad de un resultado negativo en ausencia de la misma.
Costo	Cantidad que se da o se paga por algo en dólares.
Tiempo de diagnóstico	Tiempo que transcurre desde la toma de muestra hasta el informe final de la prueba.
Lugar	País donde se realizó la investigación.
Conflictos de interés	Situaciones en las que el juicio del científico concierne a su interés primario, la integridad de una investigación, tiende a estar indebidamente influenciado por un interés secundario, de cualquier tipo.

XI. Análisis estadístico

- a. Inicialmente se presentaran los resultados de cada estudio individualmente, (año de publicación, región geográfica, total de enfermos y total de sanos, forma de selección de los pacientes y características metodológicas), con la determinación de DOR (razón de momios del diagnóstico) y su correspondiente intervalo de confianza al 95%
- b. Probaremos la presencia implícita o no del efecto del punto de corte con el coeficiente de Spearman para correlación entre la sensibilidad y la especificidad.
- c. Determinaremos la distribución de la heterogeneidad. A través de la gráfica de DOR y sus intervalos de confianza al 95% que puede mostrar la presencia o no de estudios *extremos*.
- d. En caso de que los estudios sean homogéneos y no hay evidencia de un efecto implícito del punto de corte, usaremos un análisis basado en un modelo de efectos fijos y se graficará una curva de ROCs.
- e. Si es el caso de que se evidencie heterogeneidad entre los estudios, el análisis se limitará a un aspecto cualitativo. Si es posible con los datos obtenidos se hará un análisis del subgrupo homogéneo y finalmente usaremos un análisis basado en un modelo de efectos aleatorios.

XII. Resultados

Se revisaron las bases de datos: EMBASE, PUBMED, LILACS, ARTEMISA y SCIELO. Las palabras claves utilizadas fueron: Tuberculosis, Lung; Tuberculoses, Pulmonary; ; Pulmonary Tuberculoses; Pulmonary Tuberculosis; Pulmonary Consumption; Consumption, Pulmonary; Consumptions, Pulmonary; Pulmonary Consumptions; Pulmonary Phthisis; Phthises, Pulmonary; Phthisis,

Pulmonary; Pulmonary Phthises; Quantiferon gama; T- SPOT; MODS: 6 artículos; BACTEC; ESAT- 6; CFP; Antígenos para MBT; PCR; amplificación de las ácidos nucleicos por hibridación; amplificación de las ácidos nucleicos por transcripción; reacción de la cadena de ligasa; prueba de bacteriófagos; sistema colorímetro; LAM; ADA.

Los limitantes utilizados en la selección de los artículos fueron: edad 0- 18 años y humanos. Lo anterior permitió identificar 269 artículos de interés, con la siguiente distribución:

- Quantiferon gama: 31 artículos
- T- SPOT: 3 artículos
- MOODS: 6 artículos
- BACTEC: 28 artículos
- ESAT- 6: 27 artículos
- CFP: 25 artículos
- Antígenos para MBT: 9 artículos
- PCR: 129 artículos
- Amplificación de las ácidos nucleicos por hibridación: 0 artículos
- Amplificación de las ácidos nucleicos por transcripción: 0 artículos
- Reacción de la cadena de ligasa: 0 artículos
- Prueba de bacteriófagos: 1 artículo
- Sistema colorímetro: 0 artículos
- LAM: 9 artículos
- ADA: 1 artículo

Al revisar los títulos y los resúmenes de estos artículos quedaron 56 artículos potencialmente elegibles, posterior al cual se revisó el artículo en toda su extensión.

213 artículos no fueron considerados para esta revisión por las siguientes razones: se encontraban realizados en adultos, no tenían como prueba de referencia baciloscopia positiva, cultivo LJ o estudio anatomopatológico o no eran estudios de prueba diagnóstica.

De los 56 artículos restantes, fueron excluidos 53, de los cuales 10 artículos tenían como población niños y adultos y no permitían extraer los datos de los niños, 13 artículos no se pudieron obtener por ningún medio (compra y solicitud a bibliotecas); 21 artículos no tenían como referencia baciloscopia, cultivo LJ o estudio anatomopatológico, 6 fueron artículos repetidos, en 2 artículos no se pudo armar la tabla de 2x2 y 1 artículo no era una prueba diagnóstica.

De los 10 artículos que tenían como población niños y adultos, se intentó separar los datos de adultos y niños, se envió un correo electrónico a los autores de 8 artículos que tenían disponible el correo electrónico, contestaron cinco (Khan 2006, Figueirêdo 2009, Singh 2008, Greenaway 2005, Minh 2009) pero ninguno envió los datos solicitados (no tenían la base de datos disponible por cambio de domicilio, utilizaron otro tipo de prueba diagnóstica de referencia, utilizaron una base de dato prestada). De igual manera se envió el correo electrónico a los autores de los 2 artículos en los que no se pudo armar la tabla de 2x2, pero no tuvimos respuesta.

A los tres artículos restantes se pasaron la herramienta CASPE, los tres artículos tenían criterios de elegibilidad, luego se evaluó la calidad metodológica con las herramientas QUADAS y STARD quedando solo 1 artículo con un puntaje mayor a 7. Los instrumentos QUADAS y STARD se usan asignando solamente una respuesta afirmativa o negativa respecto a la

característica que evalúa cada reactivo, es decir que tiene una respuesta binaria; lo anterior facilita la aplicación del instrumento pero limita la apreciación real del artículo que se está evaluando, por lo cual en la preparación de este material optamos por asignar una calificación de 1 a 10 a cada reactivo, por ejemplo, si el artículo cuenta con todo lo que evalúa el reactivo "x" se asignan 10 puntos, si no lo tiene se asigna solamente un punto, si lo tiene pero no es explícito se asignan 3-4 puntos, si lo tiene y es explícito pero no completo se asignan 7-8 puntos. De esta manera se obtuvieron las calificaciones sobre calidad metodológica que se observan en el cuadro 3.

Cuadro 3
Calidad metodológica de los artículos incluidos

	Neu 1999	Gómez- Pastrana 2001	Bolaños 2000	Total
Edad	3.9 años	NR	Menos de 15 años	
Número de pacientes	27	72	25	124
Número de muestras	17	135	74	226
Tipo de muestra	Aspirado gástrico	Aspirado gástrico, LAB	Aspirado gástrico, esputo	
Prueba de interés	PCR	PCR	PCR	
Prueba de comparación	LJ	LJ	LJ	
Tiempo	NR	NR	32 días vs 4 días	
Costo	NR	NR	NR	
Lugar	USA	España	España	
STARD	5.44	7.12	5.48	
QUADAS	6.42	8.07	6.78	

NR= no se reportó; PCR= reacción en cadena a la polimerasa; LJ= medio Lowestein Jansen; LAB= lavado bronquialveolar; USA= Estados Unidos de América

La sensibilidad y especificidad se obtuvieron del artículo y solo en el caso de Neu 1999 se calculó partiendo de los valores que el mismo reporta. Estos valores se pueden observar en las gráfica 2, y son sensibilidad: Bolaños 2000 0.50 (0.12, 0.88), Gómez- Pastrana 0.52 (0.30, 0.74) Gómez- Pastrana(2) 0.81 (0.58, 0.95) y Neu 0.50 (0.07, 0.93); y especificidad: Bolaños 2000 0.97 (0.89, 1.0), Gómez- Pastrana 0.85 (0.73, 0.93) Gómez- Pastrana(2) 0.74 (0.60, 0.85) y Neu 0.87 (0.66, 0.97).

El valor predictivo positivo y negativo se calculó manualmente, partiendo de la tabla 2x2. Estos valores se pueden observar en la gráfica 3 y son valor predictivo positivo: Bolaños 2000 0.60 (0.23, 0.88), Gómez- Pastrana 2001 0.58 (0.36, 0.77) Gómez- Pastrana 2001 (2) 0.55 (0.38, 0.71) y Neu 1999 0.40 (0.11, 0.77); y valor predictivo negativo: Bolaños 2000 0.95 (0.87, 0.98), Gómez- Pastrana 2001 0.82 (0.70, 0.90) Gómez- Pastrana 2001(2) 0.91 (0.78, 0.96) y Neu 1999 0.91 (0.72, 0.97).

De igual manera se calculo el valor de similitud positiva y negativa, estos valores son para valor de verosimilitud positiva: Bolaños 2000 16.5, Gómez- Pastrana 2001 3.53, Gómez- Pastrana 2001 (2) 3.06 y Neu 1999 3.83; y valor de verosimilitud negativa: Bolaños 2000 0.51, Gómez- Pastrana 2001 0.55, Gómez- Pastrana 2001 (2) 0.25 y Neu 1999 0.57.

Se realizó la curva que relaciona especificidad y sensibilidad, encontrando que los estudios tienen una especificidad alta y sensibilidad baja (Gráfica 4).

Las medidas de resultado secundarias fueron costo y tiempo, sin embargo ninguno de los tres artículos reportó costo, y solo un artículo, Bolaños 2000, reportó el tiempo que fue de 8 semanas para cultivo LJ y 4 días para la prueba de PCR.

XIII. Discusión

Los criterios para establecer o descartar con certeza el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en el paciente pediátrico han sido informados en la

literatura especializada, sin embargo se plantea la necesidad de fundamentar el diagnóstico con premura toda vez que el niño es particularmente lábil y por que las formas de diseminación linfohematógena y de diseminación meningoencefálica requieren del tratamiento correcto y oportuno. En la literatura especializada se proponen nuevos procedimientos microbiológicos, moleculares, serológicos y genéticos como alternativa para resolver el problema planteado independientemente de su complejidad en el proceso y del costo económico. La importancia de este trabajo estriba en que da conocer que todos estos procedimientos destinados a resolver alguna vez el problema que se plantea no han logrado este objetivo.

Los resultados de la búsqueda de los artículos de prueba diagnóstica en población pediátrica son escasos, sin embargo en la literatura especializada se informan valores de sensibilidad y especificidad. Hoy en día se siguen usando los valores reportados en estudios en la población adulta en el diagnóstico del paciente pediátrico. De las 13 pruebas diagnósticas consideradas inicialmente, en cuatro no se obtuvieron resultados en niños, de las 9 pruebas diagnósticas en las que si se encontró artículos, la mayoría no tenían como prueba de referencia las pruebas de certeza: baciloscopia, cultivo LJ y estudio anatomopatológico, o bien no separaban la población pediátrica de la adulta.

Es importante mencionar que de los 269 artículos que se obtuvieron con las palabras claves y las limitantes, 56 artículos quedaron como potencialmente elegibles, pero de estos 10 fueron imposibles de descargar o solicitar los artículos en bibliotecas o por compra, siendo esto una limitante para nuestro estudio.

En otro número importante, a pesar que hacían referencia a la utilidad diagnóstica de una prueba de interés no reportaban especificidad ni sensibilidad, e incluso no se pudo armar la tabla 2x2. Como ya se ha mencionado, los restantes fueron artículos con una población pediátrica y adulta, que

informaban un solo valor para ambas poblaciones, a pesar de la diferencia en cuanto a la etiopatogenia y formas de la tuberculosis.

De los artículos que no separaron la población pediátrica de la adulta, 6 artículos tenían como prueba de referencia PCR, 1 artículos Quantiferon , 2 artículos MODS, 1 ESAT- 6/CFP y 1 Bacteriófagos/ BACTEC. De los 6 artículos de PCR, 4 se realizaron con una muestra sérica y 2 en esputo. Con estos últimos dos artículos se pudo comparar con los tres artículos incluidos en nuestro estudio, encontrando una gran diferencia, estos dos artículos tenían una sensibilidad cercana al 1.0 y una especificidad cerca del 0.4; ambos valores son análogos en relación de los artículos en pacientes pediátricos. Esto debido a las características bacilíferas del paciente adulto.

En cuanto a la evaluación de la calidad metodológica se realizó de acuerdo a las herramientas para la evaluación metodológica, STARD Y QUADAS, que evalúan la descripción, la selección de la población, la realización de los métodos de prueba y métodos estadísticos, el informe de los resultados en relación a los pacientes, las pruebas e incluso la discusión; los tres artículos incluidos tuvieron una calidad metodológica pobre, porque los puntajes fueron bajos, ya que no tenían la información completa o la carecían, lo que ilustra sobre el escaso rigor metodológico con que se realizaron los estudios.

Los tres artículos evaluaron PCR en esputo, lavado gástrico y lavado broncoalveolar, versus cultivos LJ, por lo que se pudieron comparar. Los artículos incluidos tienen una sensibilidad baja, cerca del 0.5 y sensibilidad alta, cercana al 1.0, lo que indica que es una prueba que permite identificar mejor a los pacientes sin tuberculosis pulmonar (*a los sanos*) que a los pacientes con tuberculosis pulmonar (*a los enfermos*).

Los valores más útiles al clínico en la cabecera del paciente son el valor predictivo positivo que estuvo cerca de 0.5 y el valor predictivo negativo que

se acercó al 1.0. Esto nos indica que las pruebas diagnósticas evaluadas identifican con mayor eficiencia al sujeto sano, o al menos con no tuberculosis.

Estos resultados están en relación con las características de la tuberculosis en el paciente pediátrico, cuya forma más común es la linfohematógena, donde no hay eliminación de los bacilos de *M. tuberculosis* en las secreciones respiratorias (esputo) y en caso de que el niño presente tuberculosis pulmonar, no es capaz de expectorar de manera adecuada, por esta razón en los tres estudios se realizó la toma de muestra por aspirado gástrico, sin embargo la sensibilidad de esta forma de toma muestra es de 40 al 60% ².

No encontramos artículos publicados que reporten un estudio de economía de la salud (minimización de costos, costo beneficio, costo utilidad) en prueba diagnóstica para tuberculosis. Wong 1998 reporta únicamente el costo de los reactivos y no toma en cuenta el valor de los equipos ni del personal que realiza el procedimiento ¹⁴.

Los resultados de esta revisión bibliográfica tienen importancia en el ámbito clínico porque permite debatir los parámetros de utilidad diagnóstica reportados en la literatura para estas pruebas en pacientes pediátricos; porque de 256 artículos solo 3 (1%) cumplieron los criterios de elegibilidad, e incluso es importante recalcar que la calidad metodológica de estos fue pobre, infiriendo que el campo de estudio de la tuberculosis pulmonar en el niño es aún motivo de investigación, que aún no se resuelve el problema de poder ofrecer un método de certeza y premura al paciente pediátrico.

XIV. Conflictos de interés

Declaramos que los investigadores involucrados en este proyecto que no recibimos beneficios económicos en efectivo o en especie por la realización de esta revisión sistemática.

XV. Implicaciones para la práctica clínica y la investigación

Los resultados de esta revisión sistemática resaltan la importancia que aún tiene el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en niños. Todavía no tenemos una herramienta con utilidad diagnóstica alta, aunque si podemos descartar a los sujetos sanos.

La escasez de publicaciones de estudios de prueba diagnóstica con alto rigor metodológico para identificar la tuberculosis pulmonar en el particular ámbito de la población pediátrica, nos permite destacar la urgencia de que se realicen estos.

Esta revisión se dirigió a estudiar PCR versus Cultivo Lowestein Jensen, aun falta por estudiar al resto de pruebas diagnósticas que identifican esta patología.

XVI. Bibliografía

1. <http://www.WHO.int/tb/publications/globalreport/2009>
2. Lighter J, Rigaud M. Diagnosing Childhood Tuberculosis: Traditional and Innovative Modalities. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2009;39:61-88
3. Programa Nacional de Tuberculosis. Guía Práctica para la Atención de la Tuberculosis en Niños, Niñas y Adolescentes . ISBN 970-721-334-5
4. Heather JM. Primary tuberculosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2001;7:133-41.
5. Leopoldo Cortejoso editor. Tuberculosos celebres. Grandes Personalidades forjadas por la tuberculosis. 2ª. ed. Barcelona: Editorial Mateu; 1958.
6. Tuberculosis chemotherapy center, Madras. A concurrent comparison of intermittent (twice weekly) isoniazid plus streptomycin and daily isoniazid plus PAS in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis. *Bull world Health Organ* 1964; 31: 247-71.

7. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet* 1995; 345:1545-1548.
8. Stegen G, Hones K, Kaplan P. Criteria for diagnosis of childhood tuberculosis. *Pediatrics* 1969; 43: 260-65.
9. Toledo GA, Katz A, Montiel VJ, Rico MF. Criterios de diagnóstico en tuberculosis infantil. *Rev Mex Pediatr* 1979; 4 : 239 – 243.
10. Pérez-Fenández LF, Ridaura Sanz C, Gomez CR. Bases para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en el niño. *Bol Med Hosp Infant Méx* 1984;41:155-61.

Artículos incluidos

11. Gómez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, Anguita ML, López-Barrio AM, Navarro J et al. Comparison of Amplicor, In-House Polymerase Chain Reaction, and Conventional Culture for the Diagnosis of Tuberculosis in Children. *Clinical Infectious Diseases* 2001;32:17–22.
12. Neu N, Saiman L, Pablo G.. Diagnosis of pediatric tuberculosis in the modern era.. *Pediatr Infect Dis J* Febrero 1999;18(2):122-6
13. Bolaños M, Pena MJ, Campos-Herrero MI, Lafarga B. Utilidad de la detección de *Mycobacterium tuberculosis* mediante amplificación genómica en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en la infancia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000;18:174-6.

Artículos no incluidos

14. Wong CF, Yew WW, Chan CY, Au LY, Cheung SE, Cheng AF. Rapid diagnosis of smear- negative pulmonary tuberculosis via fiberoptic bronchoscopy: utility of polymerase chain reaction in bronchial aspirates as an adjunct to transbronchial biopsies. *Respir Med* 1998;92:815-9.

- 15.Minh DT, Ngoc NT, Wolbers M, Ngoc T, Dang N, Van T et al. Microscopic Observation Drug Susceptibility Assay (MODS) for Early Diagnosis of Tuberculosis in Children.. PLoS diciembre 2009;4(12):e8341.
- 16.Gomez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, Anguita ML, López AM, André A et al. Diagnosis of Tuberculosis in Children Using a Polymerase Chain Reaction. *Pediatric Pulmonology* 1999;28:344–51
- 17.Alfonso R, Romero RE, Patarroyo ME, Murillo LA. Mtp-40 and Alpha Antigen Gene Fragment Amplification for the Detection of Mycobacterium tuberculosis in Colombian Clinical Specimens. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002;97(8): 1157- 63.
- 18.Singh S, Saluja TP, Kaur M, Khilnani GC. Comparative Evaluation of FASTPlaque Assay With PCR and Other Conventional In Vitro Diagnostic Methods for the Early
- 19.Detection of Pulmonary Tuberculosis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2008;22:367–74.
- 20.Figueirêdo J, Lapa LM, De Albuquerque R, Lyra MM, Santos A, Coutinho FG et al. Performance of nested PCR in the specific detection of Mycobacterium tuberculosis complex in blood samples of pediatric patients. *J Bras Pneumol.* 2009;35(7):690-7.
- 21.Greenaway C, Lienhardt C, Adegbola R, Brusasca P, McAdam K, Menzie D. Humoral response to Mycobacterium tuberculosis antigens in patients with tuberculosis in the Gambia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(10):1112–9
- 22.Khan MA, Mirza SH, Abbasi SA, Butt T, Anwar M. Peripheral blood-based polymerase chain reaction in diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2006;18(2): 25-8.

23. Wolf H, Mendez M, Gilman RH, Sheen P, Soto G, Velarde AK et al. Diagnosis of Pediatric Pulmonary Tuberculosis by Stool PCR *Am J Trop Med Hyg* 2008;79(6): 893–8.
24. Querol JM, Farga MA, Granda D, Gimeno C, Garcia-de-Lomas J. The Utility of Polymerase Chain Reaction (PCR) in the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis. *CHEST* 1995;107:1631-35
25. Ha DTM, Lan NTN, Wolbers M, Duong TN, Quang ND, et al. (2009) Microscopic Observation Drug Susceptibility Assay (MODS) for Early Diagnosis of Tuberculosis in Children. *PLoS ONE* 4(12): e8341.
26. Arias M, Mello FC, Pavón A, Marsico AG, Alvarado-Gálvez C, Rosales S et al. Clinical Evaluation of the Microscopic-Observation Drug-Susceptibility Assay for Detection of Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:674–80
27. Dewan PK, Grinsdale J, Kawamura LM. Low Sensitivity of a Whole-Blood Interferon-g Release Assay for Detection of Active Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:69–73.
28. Chee C, Gan SH, KhinMar KW, Barkham TM, Koh CW, Liang S et al. Comparison of Sensitivities of Two Commercial Gamma Interferon Release Assays for Pulmonary Tuberculosis. *Journal Of Clinical Microbiology* 2008;46:1935–40.

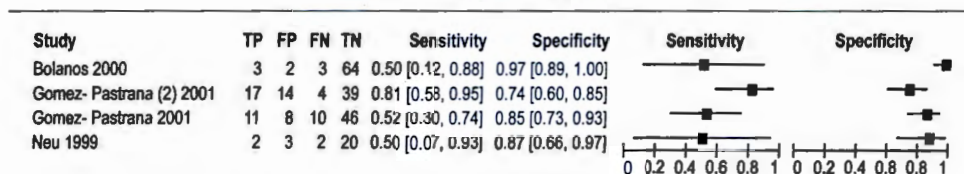
XVII. Cuadros y gráficas

Cuadro 3
Calidad metodológica de los artículos incluidos

	Neu 1999	Gómez- Pastrana 2001	Bolaños 2000	Total
Edad	3.9años	NR	Menos de 15años	
Número de pacientes	27	72	25	124
Número de muestras	17	135	74	226
Tipo de muestra	Aspirado gástrico	Aspirado gástrico, LAB	Aspirado gástrico, esputo	
Prueba de interés	PCR	PCR	PCR	
Prueba de comparación	LJ	LJ	LJ	
Tiempo	NR	NR	32días vs 4días	
Costo	NR	NR	NR	
Lugar	USA	España	España	
STARD	5.44	7.12	5.48	
QUADAS	6.42	8.07	6.78	

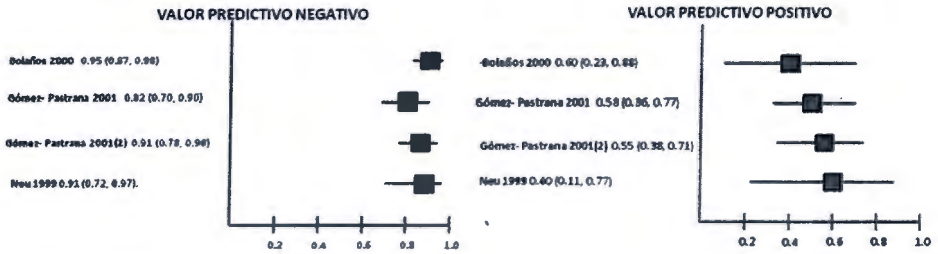
NR= no se reportó; PCR= reacción en cadena a la polimerasa; LJ= medio Lowestein Jansen; LAB= lavado bronquioalveolar; USA= Estados Unidos de América

Gráfica 2
Forest plot de sensibilidad y especificidad



Gráfica 3

Forest plot de valor predictivo positivo y negativo



Gráfica 4
Curva ROC's

