



RECOMENDACIÓN

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Artritis idiopática juvenil - 2019

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con artritis idiopática juvenil que van iniciar tratamiento biológico ¿Se debe “realizar QuantiFERON o ELISPOT” en comparación a “no realizar”?

B. PREGUNTA CLÍNICA PRECISADA

En personas con artritis idiopática juvenil que van iniciar tratamiento biológico ¿Se debe “realizar QuantiFERON o ELISPOT” en comparación a “realizar test cutáneo de tuberculina”?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con artritis idiopática juvenil que van iniciar tratamiento biológico.

Intervención: Realizar QuantiFERON o ELISPOT.

Comparación: Test cutáneo de tuberculina.

Desenlaces (outcomes): Exactitud diagnóstica, impacto diagnóstico.

C. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre artritis idiopática juvenil (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

En las preguntas que comparan tests diagnósticos, se considera necesario distinguir dos enfoques para abordarlas: *impacto diagnóstico* y *exactitud diagnóstica*. Se estableció priorizar estudios que evaluarán el *impacto diagnóstico del test*, es decir aquellos que comparan los resultados en salud de los pacientes diagnosticados/tratados en función a los resultados de un test. En caso de no encontrar

este tipo de estudios, se utilizan estudios que evalúan la *exactitud diagnóstica del test*, es decir aquellos que miden qué tan bien el test clasifica a los pacientes respecto a si tienen o no una condición.¹

Los resultados de la búsqueda se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

D. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas que analizan estudios en personas con artritis idiopática juvenil que van a iniciar tratamiento con biológicos, en los cuales se evalúa la detección de tuberculosis latente mediante la realización de test basados en interferón en comparación con un estándar de referencia. Se identificaron 4 revisiones sistemáticas que incluyeron 21 estudios primarios, de los cuales ninguno corresponde a ensayo aleatorizado. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [ELISpot comparado test de tuberculina para diagnóstico de tuberculina](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	4 [1-4]
Estudios primarios	21 estudios observacionales [5-25]

Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que todas las revisiones sistemáticas y ensayos son relevantes, ya que abordan específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel.

Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que existe una revisión sistemática [3] que:

1. Incluye el total de los estudios posiblemente relevantes [5, 10, 11, 12, 13, 20, 21, 25]
2. Entrega un estimador agregado del efecto (metanálisis) para los desenlaces de interés.

Por lo tanto, se decidió utilizar la información proveniente de esta revisión para construir la tabla de resumen de resultados.

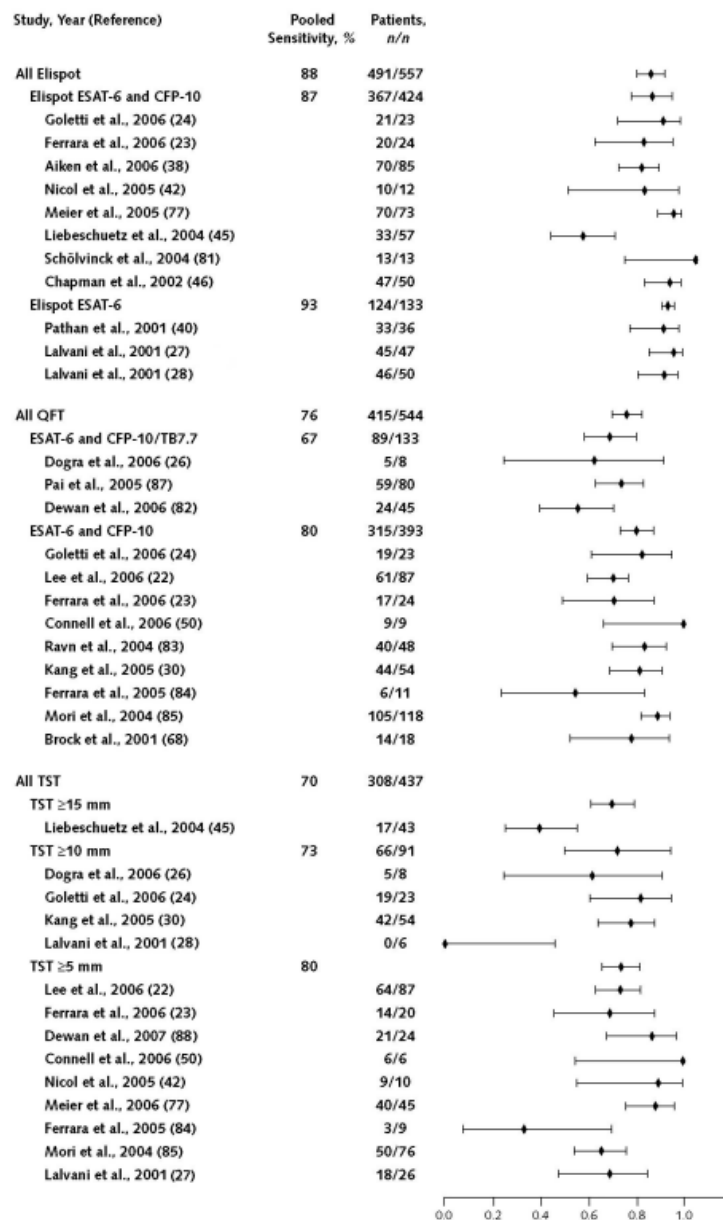
¹ Schünemann HJ, Schünemann AHJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* [Internet]. 2008 May 17 [cited 2018 Aug 1];336(7653):1106–10.

² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Metanálisis

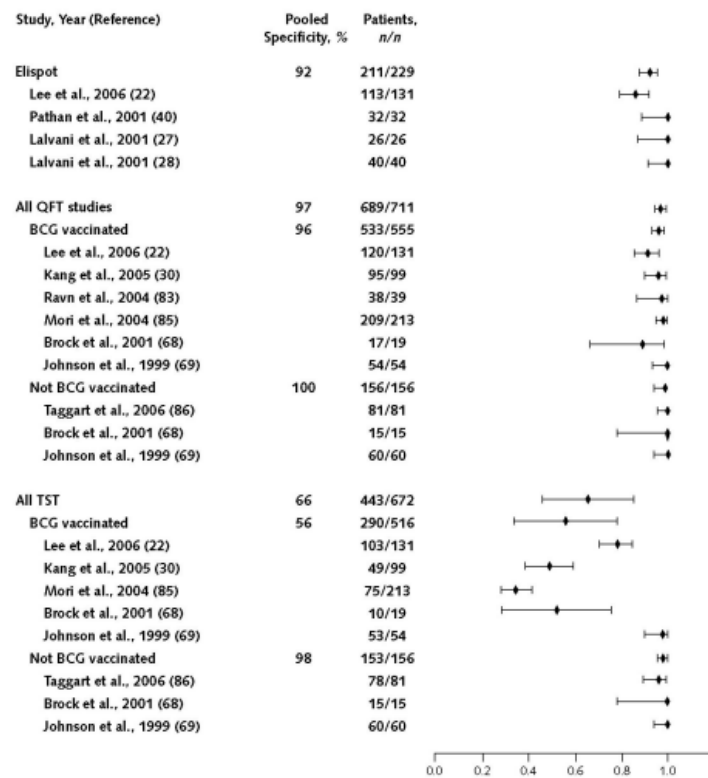
Sensibilidad

Figure 1. Forest plot of studies estimating sensitivity of the 3 tests in patients with active tuberculosis as a surrogate for latent tuberculosis infection.



Especificidad

Figure 2. Forest plot of studies estimating specificity of the 3 tests in populations at very low risk for latent tuberculosis infection.



Point estimates for specificity and 95% CIs are shown. BCG = bacille Calmette-Guérin; QFT = QuantiFERON; TST = tuberculin skin test.

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

REALIZAR QUANTI FERON o ELISPOT EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL QUE VAN A INICIAR TRATAMIENTO BIOLÓGICO			
Pacientes	Personas con artritis idiopática juvenil que van iniciar tratamiento biológico.		
Test	Realizar QuantiFERON o ELISPOT.		
Comparación	Test cutáneo de tuberculina		
Impacto diagnóstico			
Desenlaces	Efecto		
Morbilidad o mortalidad	No se identificaron estudios evaluando el impacto, por lo que el desenlace estimado está basado en la exactitud diagnóstica del test y de las consecuencias esperadas a partir de cada resultado.		
Exactitud diagnóstica			
Gold standard	Seguimiento clínico		
Desenlaces	Efecto por 1000 pacientes testeados (IC 95%) Prevalencia hipotética 0,014%*	Certeza de la evidencia (GRADE)**	Mensajes clave en términos sencillos
QuantiFERON o ELISPOT		Test cutáneo de tuberculina	
Sensibilidad: 76 a 88% Especificidad: 92 a 97%		Sensibilidad: 73 a 80% Especificidad: 56 a 98%	
1 revisión sistemática [3] (cantidad de pacientes no reportada) Población hipotética de 100.000 personas con 14 enfermos con tuberculosis latente y 99.986 sanos.			
Pacientes con tuberculosis latente (verdaderos positivos)	QuantiFERON o ELISPOT		En una población de 100.000 pacientes con artritis idiopática juvenil que inicia tratamiento biológico, al utilizar QuantiFERON o ELISPOT podrían diagnosticarse correctamente entre 11 y 12 pacientes comparado con test cutáneo de tuberculina que podría diagnosticar entre 10 y 11 pacientes de los 14 que realmente tienen tuberculosis latente, pero la certeza de la evidencia es baja.
	11 a 12	⊕⊕○○ ¹ Baja	
	Test cutáneo de tuberculina		
	10 a 11	⊕⊕○○ ¹ Baja	
Pacientes incorrectamente clasificados de no tener tuberculosis latente (falsos negativos)	QuantiFERON o ELISPOT		En una población de 100.000 pacientes con artritis idiopática juvenil que inicia tratamiento biológico, al utilizar QuantiFERON o ELISPOT podrían diagnosticarse correctamente entre 91.987 y 96.986 pacientes comparado con test cutáneo de tuberculina que podría diagnosticar entre 55.992 y 97.986 personas de los 99.986 personas que realmente no tienen tuberculosis latente. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
	2 a 3	⊕⊕○○ ¹ Baja	
	Test cutáneo de tuberculina		
	3 a 4	⊕⊕○○ ¹ Baja	
Pacientes sin tuberculosis latente (verdaderos negativos)	QuantiFERON o ELISPOT		En una población de 100.000 pacientes con artritis idiopática juvenil que inicia tratamiento biológico, al utilizar QuantiFERON o ELISPOT podrían diagnosticarse correctamente entre 91.987 y 96.986 pacientes comparado con test cutáneo de tuberculina que podría diagnosticar entre 55.992 y 97.986 personas de los 99.986 personas que realmente no tienen tuberculosis latente. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
	91.987 a 96.986	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	
	Test cutáneo de tuberculina		
	55.992 a 97.986	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	
Pacientes incorrectamente clasificados de tener tuberculosis latente (falsos positivos)	QuantiFERON o ELISPOT		En una población de 100.000 pacientes con artritis idiopática juvenil que inicia tratamiento biológico, al utilizar QuantiFERON o ELISPOT podrían diagnosticarse correctamente entre 91.987 y 96.986 pacientes comparado con test cutáneo de tuberculina que podría diagnosticar entre 55.992 y 97.986 personas de los 99.986 personas que realmente no tienen tuberculosis latente. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
	3.000 a 7.999	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	
	Test cutáneo de tuberculina		
	2.000 a 43.994	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	

IC: Intervalo de confianza del 95% // GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

*La prevalencia de tuberculosis proviene de datos de MINSAL [26].

**Certeza de exactitud diagnóstica.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que no se evalúan pacientes con artritis idiopática juvenil que inician terapia con biológicos. Además, la sensibilidad proviene de la estimación de pacientes con sospecha de tuberculosis activa. Se disminuyó un nivel adicional, ya que la comparación entre los test es indirecta.

² Se disminuyeron dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza lleva a decisiones muy diferentes, especialmente en los valores verdaderos negativos y falsos positivos.

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2019.

REFERENCIAS

1. Chiappini E, Bonsignori F, Accetta G, Boddi V, Galli L, Biggeri A, De Martino M. Interferon- γ release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a literature review. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2012;25(2):335-43.
2. Greveson K. Can ELISpot replace the tuberculin skin test for latent tuberculosis?. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*. 2010;18(20):1248-54.
3. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Annals of internal medicine*. 2007;146(5):340-54.
4. Rogerson TE, Chen S, Kok J, Hayen A, Craig JC, Sud K, Kable K, Webster AC. Tests for Latent Tuberculosis in People With ESRD: A Systematic Review. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2013;61(1):33-43.
5. Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, Pathan AA, Ewer K, Ayles H, Reece WH, Mwinga A, Godfrey-Faussett P, Lalvani A. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells. *AIDS (London, England)*. 2002;16(17):2285-93.
6. Chung WK, Zheng ZL, Kim HS, Park JW, Lee HJ, Chang JH, Jeong JY, Kim S, Lee HH, Yang J. Serial testing of interferon-gamma-release assays for the diagnosis of latent tuberculosis in hemodialysis patients. *The Journal of infection*. 2010;61(2):144-9.
7. Connell TG, Ritz N, Paxton GA, Buttery JP, Curtis N, Ranganathan SC. A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB gold and T-SPOT.TB in children. *PloS one*. 2008;3(7):e2624.
8. Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, Magdorf K. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;45(3):322-8.
9. Domínguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvão M, Latorre I, Milà C, Blanco S, Jiménez MA, Prat C, Lacombe A, Altet N, Ausina V. Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2008;15(1):168-71.
10. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, Monk P, Lalvani A. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet*. 2003;361(9364):1168-73.
11. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Piro R, Meacci M, Meccugni B, Dori IM, Andreani A, Bergamini BM, Mussini C, Rumpianesi F, Fabbri LM, Richeldi L. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. *Lancet*. 2006;367(9519):1328-34.
12. Hill PC, Brookes RH, Adetifa IM, Fox A, Jackson-Sillah D, Lugos MD, Donkor SA, Marshall RJ, Howie SR, Corrah T, Jeffries DJ, Adegbola RA, McAdam KP. Comparison of enzyme-linked immunospot assay and tuberculin skin test in healthy children exposed to Mycobacterium tuberculosis. *Pediatrics*. 2006;117(5):1542-8.

13. Hill PC, Brookes RH, Fox A, Fielding K, Jeffries DJ, Jackson-Sillah D, Lugos MD, Owiafe PK, Donkor SA, Hammond AS, Otu JK, Corrah T, Adegbola RA, McAdam KP. Large-scale evaluation of enzyme-linked immunospot assay and skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection against a gradient of exposure in The Gambia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;38(7):966-73.
14. Kampmann B, Whittaker E, Williams A, Walters S, Gordon A, Martinez-Alier N, Williams B, Crook AM, Hutton AM, Anderson ST. Interferon-gamma release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2009;33(6):1374-82.
15. Kim SH, Lee SO, Park IA, et al.. Diagnostic usefulness of a T cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant candidates before transplantation. *Transplant Infect Dis*. 2010;
16. Lee SS, Chou KJ, Su IJ, Chen YS, Fang HC, Huang TS, Tsai HC, Wann SR, Lin HH, Liu YC. High prevalence of latent tuberculosis infection in patients in end-stage renal disease on hemodialysis: Comparison of QuantiFERON-TB GOLD, ELISPOT, and tuberculin skin test. *Infection*. 2009;37(2):96-102.
17. Murakami S, Takeno M, Kirino Y, Kobayashi M, Watanabe R, Kudo M, Ihata A, Ueda A, Ohno S, Watanuki Y, Kaneko T, Ishigatsubo Y. Screening of tuberculosis by interferon-gamma assay before biologic therapy for rheumatoid arthritis. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*. 2009;89(2):136-41.
18. Nicol MP, Davies MA, Wood K, Hatherill M, Workman L, Hawkrigde A, Eley B, Wilkinson KA, Wilkinson RJ, Hanekom WA, Beatty D, Hussey G. Comparison of T-SPOT.TB assay and tuberculin skin test for the evaluation of young children at high risk for tuberculosis in a community setting. *Pediatrics*. 2009;123(1):38-43.
19. Passalent L, Khan K, Richardson R, Wang J, Dedier H, Gardam M.. Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a head-to-head comparison of the T-SPOT.TB test, tuber- culin skin test, and an expert physician panel. 2007;
20. Richeldi L, Ewer K, Losi M, Hansell DM, Roversi P, Fabbri LM, Lalvani A. Early diagnosis of subclinical multidrug-resistant tuberculosis. *Annals of internal medicine*. 2004;140(9):709-13.
21. Shams H, Weis SE, Klucar P, Lalvani A, Moonan PK, Pogoda JM, Ewer K, Barnes PF. Enzyme-linked immunospot and tuberculin skin testing to detect latent tuberculosis infection. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(9):1161-8.
22. Triverio PA, Bridevaux PO, Roux-Lombard P, Niksic L, Rochat T, Martin PY, Saudan P, Janssens JP. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(6):1952-6.
23. Vassilopoulos D, Stamoulis N, Hadziyannis E, Archimandritis AJ. Usefulness of enzyme-linked immunospot assay (Elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(7):1271-6.
24. Winthrop KL, Nyendak M, Calvet H, Oh P, Lo M, Swarbrick G, Johnson C, Lewinsohn DA, Lewinsohn DM, Mazurek GH. Interferon-gamma release assays for diagnosing

- mycobacterium tuberculosis infection in renal dialysis patients. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2008;3(5):1357-63.
25. Zellweger JP, Zellweger A, Ansermet S, de Senarclens B, Wrighton-Smith P. Contact tracing using a new T-cell-based test: better correlation with tuberculosis exposure than the tuberculin skin test. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2005;9(11):1242-7.
26. MINSAL. "Tuberculosis" Informe de Situación Chile: 2016. 2016. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2017/06/Informe-de-Situaci%C3%B3n-de-Tuberculosis-2016.pdf

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

#1 (elispot* AND (skin* AND test* AND tubercul*) OR TST*)