

Metodología para evaluar pruebas de diagnóstico de una enfermedad sin gold standard a propósito de la TB pediátrica

XXIV Jornadas Internacionales de Tuberculosis

Rosa M^a Abellana

`rabellana@ub.edu`

<https://orcid.org/0000-0003-4487-4431>

Unitat de Bioestadística. Departament Fonaments Clínics.
Universitat de Barcelona

- 1 Introducción
- 2 Analisis de clase latente
 - Una prueba diagnóstica
 - Estimación de los parámetros
 - Extensiones de la técnica
- 3 Caso Ejemplo
 - Material y métodos
 - Resultados
- 4 Conclusiones
- 5 Referencias

Introducción

Prueba o test diagnóstico

- Es un instrumento importante en la práctica y la investigación clínica.

Introducción

Prueba o test diagnóstico

- Es un instrumento importante en la práctica y la investigación clínica.
- Herramienta tomar decisión médica sobre estado de salud de un paciente.

Introducción

Prueba o test diagnóstico

- Es un instrumento importante en la práctica y la investigación clínica.
- Herramienta tomar decisión médica sobre estado de salud de un paciente.
- Conocer el funcionamiento o la calidad es de vital importancia.

Introducción

Prueba o test diagnóstico

- Es un instrumento importante en la práctica y la investigación clínica.
- Herramienta tomar decisión médica sobre estado de salud de un paciente.
- Conocer el funcionamiento o la calidad es de vital importancia.
- Calidad del test evaluamos mediante la validez y la seguridad.

Introducción

Prueba o test diagnóstico

- Es un instrumento importante en la práctica y la investigación clínica.
- Herramienta tomar decisión médica sobre estado de salud de un paciente.
- Conocer el funcionamiento o la calidad es de vital importancia.
- Calidad del test evaluamos mediante la validez y la seguridad.
- Centramos caso prueba diagnóstica con dos posibles resultados: positivo y negativo.
 - Resultado prueba diagnostica en escala cuantitativa \Rightarrow punto de corte para determinar positivo o negativo

Calidad del test:

- Validez de una prueba:

Calidad del test:

- Validez de una prueba: Capacidad para distinguir entre los individuos que tienen la enfermedad, de aquellos que no la tienen.

Calidad del test:

- Validez de una prueba: Capacidad para distinguir entre los individuos que tienen la enfermedad, de aquellos que no la tienen.
 - Sensibilidad (S).
 - Especificidad (E).

Calidad del test:

- Validez de una prueba: Capacidad para distinguir entre los individuos que tienen la enfermedad, de aquellos que no la tienen.
 - Sensibilidad (S).
 - Especificidad (E).
- Seguridad de una prueba:

Calidad del test:

- Validez de una prueba: Capacidad para distinguir entre los individuos que tienen la enfermedad, de aquellos que no la tienen.
 - Sensibilidad (S).
 - Especificidad (E).
- Seguridad de una prueba: Certeza que un test prediga la presencia o ausencia de la enfermedad en un paciente

Calidad del test:

- Validez de una prueba: Capacidad para distinguir entre los individuos que tienen la enfermedad, de aquellos que no la tienen.
 - Sensibilidad (S).
 - Especificidad (E).
- Seguridad de una prueba: Certeza que un test prediga la presencia o ausencia de la enfermedad en un paciente
 - Valor predictivo positivo (VPP).
 - Valor predictivo negativo (VPN).

PRUEBA PERFECTA \Rightarrow SENSIBILIDAD ESPECIFICIDAD \Rightarrow **100%**

CONOCIDO \Rightarrow TEST DE REFERENCIA, PERFECTO, *GOLD STANDARD*

		Enfermedad		TOTAL
Prueba diagnóstica	Positivo (+)	Verdaderos Positivos	Falsos Positivos	Positivos
	Negativo (-)	Falsos Negativos	Verdaderos Negativos	Negativos
TOTAL		Enfermos	Sanos	N

		Enfermedad		TOTAL
Prueba diagnóstica	Positivo (+)	Verdaderos Positivos	Falsos Positivos	Positivos
	Negativo (-)	Falsos Negativos	Verdaderos Negativos	Negativos
TOTAL		Enfermos	Sanos	N

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Verdaderos (+)}}{\text{Enfermos}} \quad \text{VPP} = \frac{\text{Verdaderos (+)}}{\text{Positivos}}$$

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Verdaderos (-)}}{\text{Sanos}} \quad \text{VPN} = \frac{\text{Verdaderos (-)}}{\text{Negativos}}$$

- Evaluación de la validez y seguridad de un test se realiza comparando los resultados del test de diagnóstico con un test de referencia considerado *gold standard*.

- Evaluación de la validez y seguridad de un test se realiza comparando los resultados del test de diagnóstico con un test de referencia considerado *gold standard*.
- Handicap:
 - No hay un test de referencia perfecto.

- Evaluación de la validez y seguridad de un test se realiza comparando los resultados del test de diagnóstico con un test de referencia considerado *gold standard*.
- Handicap:
 - No hay un test de referencia perfecto.
 - Impracticable test de referencia (costes, accesibilidad y riesgo prueba).

- Evaluación de la validez y seguridad de un test se realiza comparando los resultados del test de diagnóstico con un test de referencia considerado *gold standard*.
- Handicap:
 - No hay un test de referencia perfecto.
 - Impracticable test de referencia (costes, accesibilidad y riesgo prueba).
- Utilizar un test de referencia imperfecto \Rightarrow Mala clasificación estado de los pacientes \Rightarrow Sesgo en las estimaciones de la validez y seguridad de una prueba.

- Posibles soluciones:

- Posibles soluciones:

- Combinar posibles test de diagnósticos y diseñar un consenso.
- Alternativa: Técnica estadística conocida como análisis de clase latente (ACL).

ACL: Una prueba diagnóstica

- Introducir una variable no observable (latente) sobre el estado real del paciente .

ACL: Una prueba diagnóstica

- Introducir una variable no observable (latente) sobre el estado real del paciente .
- En el caso de un solo test de diagnóstico:

ACL: Una prueba diagnóstica

- Introducir una variable no observable (latente) sobre el estado real del paciente .
- En el caso de un solo test de diagnóstico:
 - a y b el nombre de positivos y negativos de la prueba (observados).

ACL: Una prueba diagnóstica

- Introducir una variable no observable (latente) sobre el estado real del paciente .
- En el caso de un solo test de diagnóstico:
 - a y b el nombre de positivos y negativos de la prueba (observados).
 - Y_1 e Y_2 la información que no es observable (*missing*) por no existir *gold standard*.

ACL: Una prueba diagnóstica

- Introducir una variable no observable (latente) sobre el estado real del paciente .
- En el caso de un solo test de diagnóstico:
 - a y b el nombre de positivos y negativos de la prueba (observados).
 - Y_1 e Y_2 la información que no es observable (*missing*) por no existir *gold standard*.
 - Y_1 e Y_2 el número de positivos reales de a y b .

ACL: Una prueba diagnóstica

- Introducir una variable no observable (latente) sobre el estado real del paciente .
- En el caso de un solo test de diagnóstico:
 - a y b el número de positivos y negativos de la prueba (observados).
 - Y_1 e Y_2 la información que no es observable (*missing*) por no existir *gold standard*.
 - Y_1 e Y_2 el número de positivos reales de a y b .

		Realidad (no observable)		TOTAL
		Positivo	Negativo	
Prueba diagnóstica	Positivo	Y_1	$a - Y_1$	a
	Negativo	Y_2	$b - Y_2$	b
TOTAL		$Y_1 + Y_2$	$N - (Y_1 + Y_2)$	N

- Problemática de los ACL: Más parámetros a estimar que los grados de libertad de los datos necesarios para poder estimar estos parámetros.

- Problemática de los ACL: Más parámetros a estimar que los grados de libertad de los datos necesarios para poder estimar estos parámetros.

Nº de pruebas	Grados de libertad	Solución
Una prueba		
Prevalencia		
Sensibilidad	Uno	Imponer restricciones
Especificidad		a los parámetros
Dos pruebas		Ej.: sensibilidad o la especificidad
Prevalencia		de uno de los dos test es conocida
Dos Sensibilidad	Tres	
Dos Especificad		

- Problemática de los ACL: Más parámetros a estimar que los grados de libertad de los datos necesarios para poder estimar estos parámetros.

Nº de pruebas	Grados de libertad	Solución
Una prueba		
Prevalencia		
Sensibilidad	Uno	Imponer restricciones
Especificidad		a los parámetros
Dos pruebas		Ej.: sensibilidad o la especificidad
Prevalencia		de uno de los dos test es conocida
Dos Sensibilidad	Tres	
Dos Especificad		

- Solución: Estimar los parámetros mediante aproximaciones Bayesianas.

- Problemática de los ACL: Más parámetros a estimar que los grados de libertad de los datos necesarios para poder estimar estos parámetros.

Nº de pruebas	Grados de libertad	Solución
Una prueba		
Prevalencia	Uno	Imponer restricciones a los parámetros
Sensibilidad		
Especificidad		
<hr/>		
Dos pruebas		
Prevalencia	Tres	Ej.: sensibilidad o la especificidad de uno de los dos test es conocida
Dos Sensibilidad		
Dos Especificad		

- Solución: Estimar los parámetros mediante aproximaciones Bayesianas.
- Ventaja:
 - Permite reflejar nuestras creencias mediante distribución previa.
 - Estimar Y_1 e Y_2 .

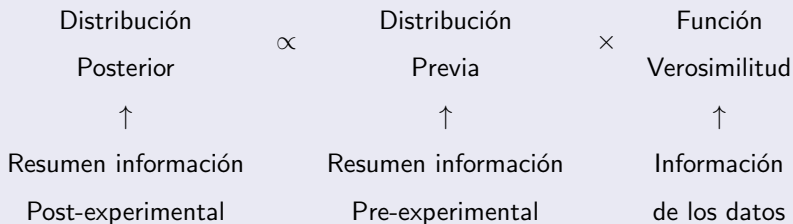
Estimación de los parámetros a ACL

Estimación : Prevalencia, Sensibilidad y Especificidad mediante métodos bayesianos utilizando muestreo de Gibbs Sampling

Estimación de los parámetros a ACL

Estimación : Prevalencia, Sensibilidad y Especificidad mediante métodos bayesianos utilizando muestreo de Gibbs Sampling

Teorema Bayesiano:



Selección parámetros de las distribuciones previas

Selección parámetros de las distribuciones previas

- Distribuciones previas:

Prevalencia $\Rightarrow \pi \sim \text{Beta}(\alpha_\pi, \beta_\pi)$

Sensibilidad $\Rightarrow S \sim \text{Beta}(\alpha_S, \beta_S)$

Especificidad $\Rightarrow E \sim \text{Beta}(\alpha_E, \beta_E)$

- Estos hiperparámetros α y β aportan las creencias que deben ser fijadas en base a anteriores informaciones de los datos observados.

Selección parámetros de las distribuciones previas

- Distribuciones previas:

Prevalencia $\Rightarrow \pi \sim \text{Beta}(\alpha_\pi, \beta_\pi)$

Sensibilidad $\Rightarrow S \sim \text{Beta}(\alpha_S, \beta_S)$

Especificidad $\Rightarrow E \sim \text{Beta}(\alpha_E, \beta_E)$

- Estos hiperparámetros α y β aportan las creencias que deben ser fijadas en base a anteriores informaciones de los datos observados.
- Información debe ser cuidadosamente estudiada, en base a:
 - Estudios científicos previos
 - Opiniones subjetivas de los expertos

Análisis Bayesiano

Resultado final \implies distribución posterior \implies no un valor numérico
(estimación puntual)

Análisis Bayesiano

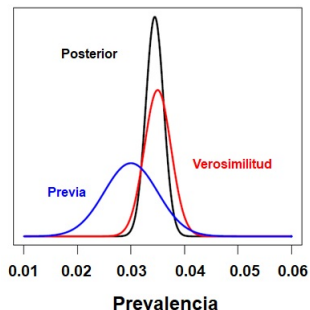
Resultado final \implies distribución posterior \Rightarrow no un valor numérico (estimación puntual)

Distribución posterior obtener información \implies la media, mediana, o intervalos de credibilidad de los parámetros.

Análisis Bayesiano

Resultado final \Rightarrow distribución posterior \Rightarrow no un valor numérico (estimación puntual)

Distribución posterior obtener información \Rightarrow la media, mediana, o intervalos de credibilidad de los parámetros.



Extensiones de la técnica

Extensiones de la técnica

- Más de un test diagnóstico. Modelos para considerar la posible correlación entre los resultados de los test.

Extensiones de la técnica

- Más de un test diagnóstico. Modelos para considerar la posible correlación entre los resultados de los test.
- Prevalencia, sensibilidad y especificidad depende de covariables.

Extensiones de la técnica

- Más de un test diagnóstico. Modelos para considerar la posible correlación entre los resultados de los test.
- Prevalencia, sensibilidad y especificidad depende de covariables.
- Varias poblaciones de estudio.

Extensiones de la técnica

- Más de un test diagnóstico. Modelos para considerar la posible correlación entre los resultados de los test.
- Prevalencia, sensibilidad y especificidad depende de covariables.
- Varias poblaciones de estudio.
- Verificación parcial del estado de la enfermedad en la muestra.

Extensiones de la técnica

- Más de un test diagnóstico. Modelos para considerar la posible correlación entre los resultados de los test.
- Prevalencia, sensibilidad y especificidad depende de covariables.
- Varias poblaciones de estudio.
- Verificación parcial del estado de la enfermedad en la muestra.
- Existencia de replicas de los test de diagnóstico.

Objetivo

Estudio de la prevalencia de la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* en edad pediátrica y su diagnóstico [1]

Objetivo

Estudio de la prevalencia de la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* en edad pediátrica y su diagnóstico [1]

- Diagnóstico de la infección latente por tuberculosis (ILTB) no existe una prueba *gold-standard*.

Objetivo

Estudio de la prevalencia de la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* en edad pediátrica y su diagnóstico [1]

- Diagnóstico de la infección latente por tuberculosis (ILTB) no existe una prueba *gold-standard*.
- Objetivos:
 - Estimar la prevalencia de la infección latente en los niños pequeños en contacto con un caso de tuberculosis en su hogar

Objetivo

Estudio de la prevalencia de la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* en edad pediátrica y su diagnóstico [1]

- Diagnóstico de la infección latente por tuberculosis (ILTB) no existe una prueba *gold-standard*.
- Objetivos:
 - Estimar la prevalencia de la infección latente en los niños pequeños en contacto con un caso de tuberculosis en su hogar
 - Determinar la validez y la seguridad de dos pruebas para el diagnóstico de la ILTB:

Objetivo

Estudio de la prevalencia de la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* en edad pediátrica y su diagnóstico [1]

- Diagnóstico de la infección latente por tuberculosis (ILTB) no existe una prueba *gold-standard*.
- Objetivos:
 - Estimar la prevalencia de la infección latente en los niños pequeños en contacto con un caso de tuberculosis en su hogar
 - Determinar la validez y la seguridad de dos pruebas para el diagnóstico de la ILTB:
 - Test cutáneo tuberculina (TST)

Objetivo

Estudio de la prevalencia de la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* en edad pediátrica y su diagnóstico [1]

- Diagnóstico de la infección latente por tuberculosis (ILTB) no existe una prueba *gold-standard*.
- Objetivos:
 - Estimar la prevalencia de la infección latente en los niños pequeños en contacto con un caso de tuberculosis en su hogar
 - Determinar la validez y la seguridad de dos pruebas para el diagnóstico de la ILTB:
 - Test cutáneo tuberculina (TST)
 - Interferon Gamma Relay Assays (IGRAs)- QuantiFERON-TB(QFT)

Material y métodos

- Diseño: Estudio transversal en niños menores de 6 años con dos grupos:

Material y métodos

- Diseño: Estudio transversal en niños menores de 6 años con dos grupos:
 - Sin contacto reciente conocido a un caso índice de TB

Material y métodos

- Diseño: Estudio transversal en niños menores de 6 años con dos grupos:
 - Sin contacto reciente conocido a un caso índice de TB
 - Con contacto reciente a un caso índice de TB en los últimos 12 meses (adultos fueron frotis de esputo y / o cultivo positivo).

Material y métodos

- Diseño: Estudio transversal en niños menores de 6 años con dos grupos:
 - Sin contacto reciente conocido a un caso índice de TB
 - Con contacto reciente a un caso índice de TB en los últimos 12 meses (adultos fueron frotis de esputo y / o cultivo positivo).
- Reclutamiento: Policlínica Cardoso Fontes y en Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado. Manaus, Amazonas, Brasil

Material y métodos

- Diseño: Estudio transversal en niños menores de 6 años con dos grupos:
 - Sin contacto reciente conocido a un caso índice de TB
 - Con contacto reciente a un caso índice de TB en los últimos 12 meses (adultos fueron frotis de esputo y / o cultivo positivo).
- Reclutamiento: Policlínica Cardoso Fontes y en Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado. Manaus, Amazonas, Brasil
- Tiempo reclutamiento : Marzo de 2009-Febrero de 2010

Material y métodos

- Diseño: Estudio transversal en niños menores de 6 años con dos grupos:
 - Sin contacto reciente conocido a un caso índice de TB
 - Con contacto reciente a un caso índice de TB en los últimos 12 meses (adultos fueron frotis de esputo y / o cultivo positivo).
- Reclutamiento: Policlínica Cardoso Fontes y en Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado. Manaus, Amazonas, Brasil
- Tiempo reclutamiento : Marzo de 2009-Febrero de 2010

Material y métodos (II)

Información recogida

Material y métodos (II)

Información recogida

- Variables demográficas: Sexo y edad

Material y métodos (II)

Información recogida

- Variables demográficas: Sexo y edad
- Intensidad de la exposición al caso índice [2]: MTC-scores (0-15 puntos)

Material y métodos (II)

Información recogida

- Variables demográficas: Sexo y edad
- Intensidad de la exposición al caso índice [2]: MTC-scores (0-15 puntos)
 - infectividad del caso índice (0-4 puntos)

Material y métodos (II)

Información recogida

- Variables demográficas: Sexo y edad
- Intensidad de la exposición al caso índice [2]: MTC-scores (0-15 puntos)
 - infectividad del caso índice (0-4 puntos)
 - duración media de contacto por día con caso índice(0-4 puntos)

Material y métodos (II)

Información recogida

- Variables demográficas: Sexo y edad
- Intensidad de la exposición al caso índice [2]: MTC-scores (0-15 puntos)
 - infectividad del caso índice (0-4 puntos)
 - duración media de contacto por día con caso índice(0-4 puntos)
 - relación con el caso índice (0-4 puntos)

Material y métodos (II)

Información recogida

- Variables demográficas: Sexo y edad
- Intensidad de la exposición al caso índice [2]: MTC-scores (0-15 puntos)
 - infectividad del caso índice (0-4 puntos)
 - duración media de contacto por día con caso índice(0-4 puntos)
 - relación con el caso índice (0-4 puntos)
 - tipo de exposición (0-3 puntos)

Material y métodos (II)

Información recogida

- Variables demográficas: Sexo y edad
- Intensidad de la exposición al caso índice [2]: MTC-scores (0-15 puntos)
 - infectividad del caso índice (0-4 puntos)
 - duración media de contacto por día con caso índice(0-4 puntos)
 - relación con el caso índice (0-4 puntos)
 - tipo de exposición (0-3 puntos)
- Tiempo total de exposición al contagio (meses): Inicio síntomas hasta inicio tratamiento del caso índice.

Material y métodos: Análisis estadístico

Análisis estadístico se dividió en dos fases:

Material y métodos: Análisis estadístico

Análisis estadístico se dividió en dos fases:

FASE 1

Prevalencia ILTB en función
haber tenido contacto con
caso índice o no.

Material y métodos: Análisis estadístico

Análisis estadístico se dividió en dos fases:

FASE 1

Prevalencia ILTB en función
haber tenido contacto con
caso índice o no.

Evaluar la validez y la
seguridad del QFT y TST.

Material y métodos: Análisis estadístico

Análisis estadístico se dividió en dos fases:

FASE 1

Prevalencia ILTB en función
haber tenido contacto con
caso índice o no.

Evaluar la validez y la
seguridad del QFT y TST.

Dependencia entre los test.

Modelo efectos fijos [3, 4]

Material y métodos: Análisis estadístico

Análisis estadístico se dividió en dos fases:

FASE 1

Prevalencia ILTB en función haber tenido contacto con caso índice o no.

Evaluar la validez y la seguridad del QFT y TST.
Dependencia entre los test.
Modelo efectos fijos [3, 4]

FASE 2

Prevalencia ILTB en función magnitud y el tiempo exposición al caso índice:

Material y métodos: Análisis estadístico

Análisis estadístico se dividió en dos fases:

FASE 1

Prevalencia ILTB en función haber tenido contacto con caso índice o no.

Evaluar la validez y la seguridad del QFT y TST.
Dependencia entre los test.
Modelo efectos fijos [3, 4]

FASE 2

Prevalencia ILTB en función magnitud y el tiempo exposición al caso índice:

$P(D_k = 1) = \Phi(\beta_0 + \beta_1 \times \text{Tiempo} + \beta_2 \times \text{MTC} - \text{Score})$
donde $D_k = 1$ representa el estatus real de la infección del individuo k (latente)

Material y métodos: Análisis estadístico

Análisis estadístico se dividió en dos fases:

FASE 1

Prevalencia ILTB en función haber tenido contacto con caso índice o no.

Evaluar la validez y la seguridad del QFT y TST.
Dependencia entre los test.
Modelo efectos fijos [3, 4]

FASE 2

Prevalencia ILTB en función magnitud y el tiempo exposición al caso índice:

$P(D_k = 1) = \Phi(\beta_0 + \beta_1 \times \text{Tiempo} + \beta_2 \times \text{MTC} - \text{Score})$
donde $D_k = 1$ representa el estatus real de la infección del individuo k (latente)

Evaluar la validez y la seguridad del QFT y TST
Dependencia entre los test.
Modelo efectos aleatorios [4, 5]

Material y métodos: Análisis estadístico

Análisis estadístico se dividió en dos fases:

FASE 1

Prevalencia ILTB en función haber tenido contacto con caso índice o no.

Evaluar la validez y la seguridad del QFT y TST.
Dependencia entre los test.
Modelo efectos fijos [3, 4]

FASE 2

Prevalencia ILTB en función magnitud y el tiempo exposición al caso índice:

$P(D_k = 1) = \Phi(\beta_0 + \beta_1 \times \text{Tiempo} + \beta_2 \times \text{MTC} - \text{Score})$
donde $D_k = 1$ representa el estatus real de la infección del individuo k (latente)

Evaluar la validez y la seguridad del QFT y TST
Dependencia entre los test.
Modelo efectos aleatorios [4, 5]

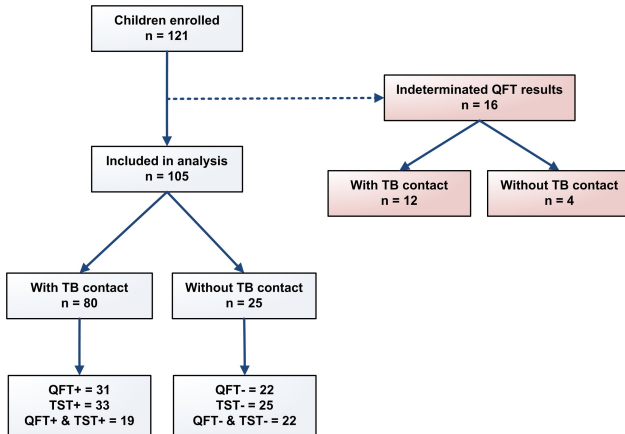
Distribuciones previas:

Prevalencia (no informativa) $\Rightarrow \phi \sim \text{Beta}(1, 1)$

Sensibilidad y Especificidad ambos test (informativa 50% - 100%) \Rightarrow
 $S \text{ e } E \sim \text{Beta}(8.25, 2.75)$

Resultados

Flow diagram of enrollment



Resultados

Descriptiva resultados obtenidos con la prueba QFT y la TST

Resultados

Descriptiva resultados obtenidos con la prueba QFT y la TST

	TOTAL (n=105)	No expuestos (n=25)	Expuestos (n=80)
QFT +	34 (32.8%)	3 (12.0%)	31 (38.8%)
TST +	33 (31.4%)	0 (0.0%)	33(41.2%)
QFT+ TST +	19 (18.1%)	0 (0.0%)	19 (23.8%)
QFT- TST -	57 (54.3%)	22 (88.0%)	35 (43.8%)
QFT+ TST -	15 (14.3%)	3 (12.0%)	12 (15.0%)
QFT- TST +	14 (13.3%)	0 (0.0%)	14 (17.5%)
Concordancia	0.364 (p<0.001)		

Resultados

Análisis descriptivo y comparaciones entre los resultados del QFT y la prueba TST

¹Media (Desviación Típica). t-Student

²Mediana (Percentil 25=Percentil 75). U Mann-Whitney

Resultados

Análisis descriptivo y comparaciones entre los resultados del QFT y la prueba TST

	TOTAL	QFT			TST		
		+	-	p-valor	+	-	p-valor
Niños	44 (41.9%)	14 (31.8%)	30 (68.2%)	0.917	14 (31.8%)	30 (68.2%)	0.942
Niñas	61 (58.1%)	20 (32.8%)	41(67.2%)		19 (31.1%)	42 (68.9%)	
Edad <= 24 meses	25 (23.8%)	7(28.0%)	18(72.0%)	0.592	8 (32.0%)	17 (68.0%)	0.944
Edad >24 meses	80 (76.2%)	27 (33.8%)	53 (66.2%)		25 (31.2%)	55 (68.8%)	
Edad (meses) ¹	45 (22.4)	47.76 (22.5)	43.68 (21.5)	0.384	43.91 (22.7)	45.50 (22.4)	0.737
Tiempo Exposición ²	2 (4-4)	2 (5.25-1)	1 (0-3)	0.026	4 (1-10)	1 (0-3)	<0.001
MTC-score ²	11 (7- 13)	12 (14.0-8.75)	10 (0-12)	0.021	12 (10-14)	9.5 (0-12)	<0.001

¹Media (Desviación Típica). t-Student

²Mediana (Percentil 25-Percentil 75). U Mann-Whitney

Resultados Primera Fase

Resultados de la prevalencia de ILTB según la exposición a un caso índice de TB y la sensibilidad y especificidad de QFT y TST (primera fase).

Resultados Primera Fase

Resultados de la prevalencia de ILTB según la exposición a un caso índice de TB y la sensibilidad y especificidad de QFT y TST (primera fase).

	Mediana	95% ICr
P(ILTB) No expuestos	0.04	0.00-0.20
P(ILTB) Expuestos	0.50	0.28-0.81
Sensibilidad del QFT	0.58	0.41-0.78
Especificidad del QFT	0.79	0.67-0.91
Sensibilidad del TST	0.75	0.49-0.94
Especificidad del TST	0.92	0.78-0.98

ICr: Intervalo de Credibilidad TST: Tuberculin Skin Test, QFT: QuantiFERON-TB Gold In-Tube

Resultados Primera Fase

Valores predictivos (positivo y negativo) según los resultados de ambas pruebas en el modelo de clases latentes (primera fase).

	No expuestos		Expuestos	
	Median	95% CrI	Median	95% CrI
VP+ del QFT	0.01	0.00- 0.51	0.74	0.47-0.95
VP+ del TST	0.27	0.01- 0.79	0.91	0.61-0.99
VP- del QFT	0.98	0.88-1.00	0.65	0.27-0.88
VP- del TST	0.99	0.90-1.00	0.79	0.31-0.96

VP+: Valor predictivo positivo, VP-: Valor predictivo negativo

Resultados Segunda Fase

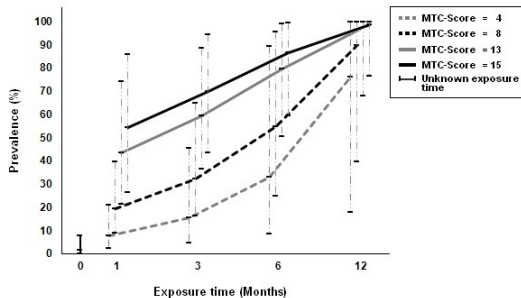
Estimación sensibilidad y especificidad de QFT y TST, y coeficientes de regresión de las variables de tiempo de exposición y MTC-Score asociadas a la prevalencia

Variable	Median	95% CrI
Tiempo exposición	0.19	0.05- 0.49
MTC-Score	0.14	0.06- 0.23
Sensibilidad QFT	0.53	0.41- 0.66
Especificidad QFT	0.81	0.71- 0.90
Sensibilidad de TST	0.73	0.53- 0.91
Especificidad de TST	0.97	0.89- 1.00

Resultados Segunda Fase

Estimación sensibilidad y especificidad de QFT y TST, y coeficientes de regresión de las variables de tiempo de exposición y MTC-Score asociadas a la prevalencia

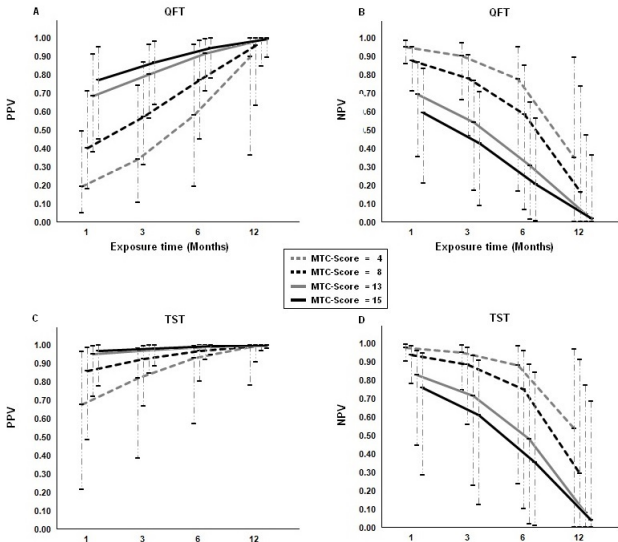
Variable	Median	95% CrI
Tiempo exposición	0.19	0.05- 0.49
MTC-Score	0.14	0.06- 0.23
Sensibilidad QFT	0.53	0.41- 0.66
Especificidad QFT	0.81	0.71- 0.90
Sensibilidad de TST	0.73	0.53- 0.91
Especificidad de TST	0.97	0.89- 1.00



Prevalencia ILTB en los tiempos de exposición 0, 1, 3, 6 y 12 meses y en los valores de MTC-score values 4, 8, 13 and 15.

Resultados Segunda Fase

Valores predictivos positivos y negativos de QFT (superior) y TST (inferior) para tiempos de exposición de 1, 3, 6 y 12 meses e intensidad de exposición de 4, 8, 13 y 15.



Conclusiones

- El modelo de clase latente ha permitido estimar la prevalencia de ILTB en niños y los parámetros de sus principales pruebas diagnósticas.

Conclusiones

- El modelo de clase latente ha permitido estimar la prevalencia de ILTB en niños y los parámetros de sus principales pruebas diagnósticas.
- El estudio de la ILTB en niños importante debido: alta posibilidad de desarrollar la enfermedad y aumenta el reservorio de los casos que pueden representar en el futuro si no se tratan.

Conclusiones

- El modelo de clase latente ha permitido estimar la prevalencia de ILTB en niños y los parámetros de sus principales pruebas diagnósticas.
- El estudio de la ILTB en niños importante debido: alta posibilidad de desarrollar la enfermedad y aumenta el reservorio de los casos que pueden representar en el futuro si no se tratan.
- Los niños en contacto con un caso índice tienen un alto riesgo de infección de acuerdo con intensidad y la duración de la exposición, y esto debe tomarse en el diseño de estrategias de control de la tuberculosis.

Conclusiones

- El modelo de clase latente ha permitido estimar la prevalencia de ILTB en niños y los parámetros de sus principales pruebas diagnósticas.
- El estudio de la ILTB en niños importante debido: alta posibilidad de desarrollar la enfermedad y aumenta el reservorio de los casos que pueden representar en el futuro si no se tratan.
- Los niños en contacto con un caso índice tienen un alto riesgo de infección de acuerdo con intensidad y la duración de la exposición, y esto debe tomarse en el diseño de estrategias de control de la tuberculosis.
- La TST y QFT mostraron características y comportamiento similares pero la concordancia fue baja.

Conclusiones

- El modelo de clase latente ha permitido estimar la prevalencia de ILTB en niños y los parámetros de sus principales pruebas diagnósticas.
- El estudio de la ILTB en niños importante debido: alta posibilidad de desarrollar la enfermedad y aumenta el reservorio de los casos que pueden representar en el futuro si no se tratan.
- Los niños en contacto con un caso índice tienen un alto riesgo de infección de acuerdo con intensidad y la duración de la exposición, y esto debe tomarse en el diseño de estrategias de control de la tuberculosis.
- La TST y QFT mostraron características y comportamiento similares pero la concordancia fue baja.
- El diagnóstico de ITBL y la enfermedad es la clave para el control de la TB pediátrica y requiere más y mayores esfuerzos para este fin.

Conclusiones

- El modelo de clase latente ha permitido estimar la prevalencia de ILTB en niños y los parámetros de sus principales pruebas diagnósticas.
- El estudio de la ILTB en niños importante debido: alta posibilidad de desarrollar la enfermedad y aumenta el reservorio de los casos que pueden representar en el futuro si no se tratan.
- Los niños en contacto con un caso índice tienen un alto riesgo de infección de acuerdo con intensidad y la duración de la exposición, y esto debe tomarse en el diseño de estrategias de control de la tuberculosis.
- La TST y QFT mostraron características y comportamiento similares pero la concordancia fue baja.
- El diagnóstico de ITBL y la enfermedad es la clave para el control de la TB pediátrica y requiere más y mayores esfuerzos para este fin.

Referencias I

- [1] T M Perez-Porcuna, H D Pereira-da Silva, C Ascaso, A Malheiro, S Bühner, F Martinez-Espinosa, and R Abellana.
Prevalence and diagnosis of latent tuberculosis infection in young children in the absence of a gold standard.
PLOS ONE, 11(10):1–13, 10 2016.
- [2] A C Hesselning, A M Mandalakas, H L Kirchner, N N Chegou, B J Marais, K Stanley, X Zhu, G Black, N Beyers, and G Walzl.
Highly discordant t cell responses in individuals with recent exposure to household tuberculosis.
Thorax, 64(10):840–846, 2009.
- [3] Ilsoon Yang and Mark P. Becker.
Latent variable modeling of diagnostic accuracy.
Biometrics, 53(3):948–958, 1997.

Referencias II

- [4] Nandini Dendukuri and Lawrence Joseph.
Bayesian approaches to modeling the conditional dependence between multiple diagnostic tests.
Biometrics, 57(1):158–167, 2001.
- [5] Yinsheng Qu, Ming Tan, and Michael H. Kutner.
Random effects models in latent class analysis for evaluating accuracy of diagnostic tests.
Biometrics, 52(3):797–810, 1996.