

# Técnicas diagnósticas *ante-mortem* de tuberculosis en pequeños rumiantes: revisión sistemática y meta-análisis

Álvaro Roy (1,2), José Antonio Infantes-Lorenzo (3), María Luisa de la Cruz (2), Beatriz Romero (2), Lucía de Juan (2,4), Lucas Domínguez (2,4), Julio Álvarez (2,4), Javier Bezos (2,4).

(1) CZ Vaccines S.A., Porriño, Pontevedra, España.

(2) Centro de Vigilancia Sanitaria Veterinaria (VISAVET), Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

(3) Servicio de Inmunología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España.

(4) Departamento de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

**CZ VACCINES**



XXIV SIMPOSIO  
2019

PAMPLONA



# Antecedentes



Preventive Veterinary Medicine  
Volume 103, Issues 2-3, 1 February 2012, Pages 234-242

Meta-analysis of field studies on bovine tuberculosis skin tests in United States cattle herds  
MacDonald W. Farnham<sup>a</sup>, Bo Norby<sup>b</sup>, Tim J. Goldsmith<sup>c</sup>, Scott J. Wells<sup>d</sup>

Preventive Veterinary Medicine  
Volume 111, May 2018, Pages 94-107

Meta-analyses of the sensitivity and specificity of ante-mortem and post-mortem diagnostic tests for bovine tuberculosis in the UK and Ireland  
Javier Nuñez-García<sup>a</sup>, Sara H. Downs<sup>a</sup>, Jessica E. Pary<sup>a</sup>, Daniel A. Abernethy<sup>b</sup>, Angus R. Cameron<sup>c</sup>, Alasdair J. Cook<sup>d</sup>, Ricardo de la Rúa-Domenech<sup>e</sup>, Angeline S. Gunn<sup>f</sup>, Elizabeth Fritchard<sup>g</sup>, Shelley Rhodes<sup>h</sup>, Simon Rolfe<sup>i</sup>, Michael Sharp<sup>j</sup>, H. Martin Vordermeier<sup>k</sup>, Eamon Watson<sup>l</sup>, Richard S. Clifton-Hadley<sup>m</sup>

The Veterinary Journal 191 (2012) 161-165

Contents lists available at ScienceDirect

The Veterinary Journal

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tvj

Review

Tuberculosis in goats: Assessment of current in vivo cell-mediated and antibody-based diagnostic assays

Javier Bezos<sup>a,b</sup>, Julio Álvarez<sup>c</sup>, Beatriz Romero<sup>a,b</sup>, Alicia Aranz<sup>a,b</sup>, Lucía de Juan<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Centro VISAVET, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain  
<sup>b</sup>Departamento de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain  
<sup>c</sup>Instituto de Investigación en Recursos Cinegéticos (IREC) (CSIC-UCM-CCM), Avenida de Toledo s/n, 13007 Ciudad Real, Spain

- Ausencia de revisiones sistemáticas y meta-análisis en pequeños rumiantes

## Objetivos



- Realizar una revisión sistemática de lo publicado en la literatura científica relativo a pruebas *ante-mortem* de tuberculosis en pequeños rumiantes
- En base a los estudios obtenidos realizar un meta-análisis para obtener estimadores de sensibilidad y especificidad, y una evaluación de calidad de estudios de precisión de técnicas diagnósticas



# Material y métodos

(I)

## Revisión sistemática



### Primeros pasos...

#### 1. Cadenas de búsqueda

- ((goats OR caprine OR sheep OR ovine) AND tuberculosis AND (diagnosis OR diagnostic))



- ( TITLE-ABS-KEY ( goat OR caprine OR sheep OR ovine ) AND TITLE-ABS-KEY ( tuberculosis ) AND TITLE-ABS-KEY ( diagnosis OR diag



- (TS=(goat) OR TS=(caprine) OR TS=(sheep) OR TS=(ovine)) AND TS=(tuberculosis) AND (TS=(diagnosis) OR TS=(diagnostic))



#### 2. Criterios de inclusión y exclusión

#### 3. Dos revisores independientes con experiencia



# Material y métodos (II)

## Revisión sistemática

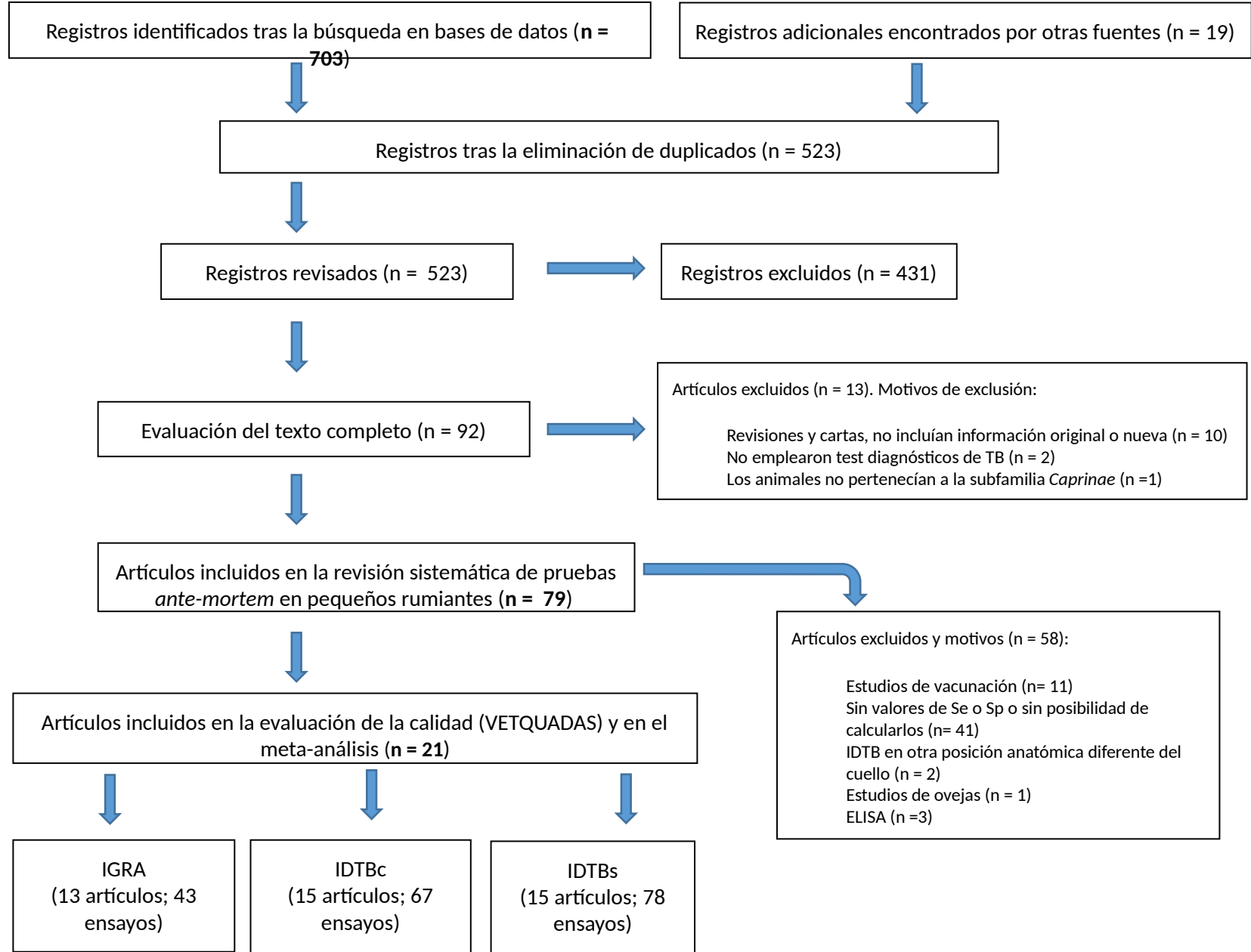


u  
o  
t  
o  
r  
i  
a  
c  
i  
o  
n

ng  
ni  
ee  
Scr

l  
t  
t  
g  
t  
E

ed  
lud  
inc



# Material y métodos (III)

## Meta-análisis (caprino)

Sensibilidad y especificidad no del mismo grupo (gold standard)

Puntos de cortes recomendados

Estudios de campo y experimentales



Incluidos: 21 artículos, 188 ensayos (IGRA, IDTBs e IDTBc).



Excluidos: 58 artículos (serología, ovejas)



Estimadores globales de sensibilidad y especificidad

- Modelo de efectos aleatorios
- Análisis de heterogenicidad
- Análisis del sesgo de publicación



“meta” (Schwarzer, 2015) and “metafor” (Viechtbauer, 2010) packages, versión 3.5.2 de R (R Development Core Team)

**VACCINES**





# Material y métodos (IV)

## Evaluación de la de calidad de estudios de precisión diagnóstica empleando VETQUADAS

**Table 3.** The sixteen VETQUADAS quality items and the possible responses described by Downs et al. (2017)

QC	No.	Question	Possible responses
E	1	Is the spectrum of animals in the study representative of the animals who will receive the test in practice?	Very representative/Partially representative/Not at all/Unclear
R	2	Were selection criteria clearly described?	Yes/No/Unclear
I	3	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	Yes/No/Unclear
I	4	Is the time period between reference standard and index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests?	Yes/No/Unclear
I	5	Did the whole sample or a random selection of the population sample, receive verification using a reference standard?	Yes/No/Unclear
I	6	Did the animals receive the same reference standard regardless of the index test result?	Yes/No/Unclear
I	7	Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the reference standard)?	Yes/No/Unclear
R	8	Was the execution of the index test described in sufficient detail to permit replication of the test?	Yes/No/Unclear
R	9	Was the execution of the reference standard described in sufficient detail to permit its replication?	Yes/No/Unclear
I	10	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	Yes/No/Unclear
I	11	Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	Yes/No/Unclear
E	12	Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be available when the test is used in practice?	Yes/No/Unclear
I	13	Were un-interpretable/intermediate test results reported?	Yes/No/Unclear
I	14	Were withdrawals from the study explained?	Yes/No/Unclear
O	15	What was the source of funding for the study?	Industry/Public Charity/Mixed/Not reported or unclear
O	16	Do you consider that the above answers are representative of all tests analysed within this paper?	Yes/No/Unclear

QC: Quality Category, E: External validity, I: Internal validity, R: Clarity in Reporting, O: Other.



- Validez externa (2 preguntas)
- Validez interna (9 preguntas)
- Claridad de información (3 preguntas)
- Otros (2 nuevas)

**VACCINES**



CENTRO DE VIGILANCIA SANITARIA VETERINARIA VISAVET

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID



www.visavet.es

# Resultados

*Revisión sistemática  
Estudio descriptivo, algunos datos...*

60% de los artículos publicados en los últimos 9 años

78,5% estudios de campo

76% cabras

Raza (49%), Aptitud (27%), Manejo (18%)

40,5 % de estudios realizados en España

Mayoría IDTB, seguido de IGRA y serología

Amplio rango de antígenos empleados

Solo 23% informaron de la potencia de la tuberculina

IGRA 76% utilizaron el kit Bovigam

67% gold standard (89% emplearon cultivo)

**VACCINES**

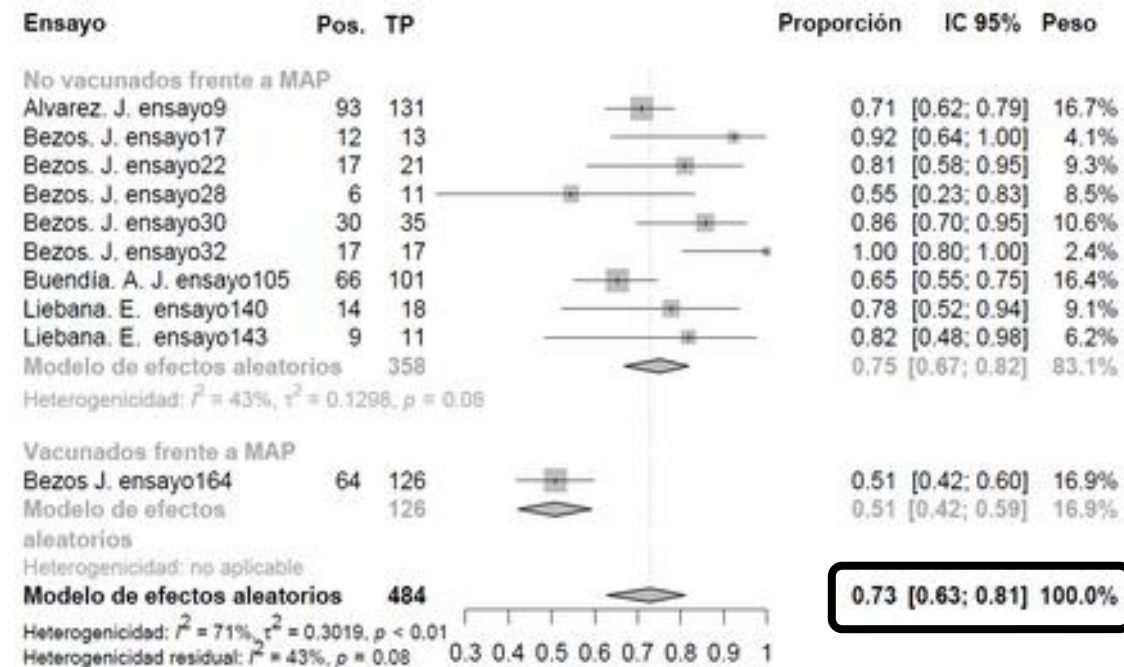


# Resultados

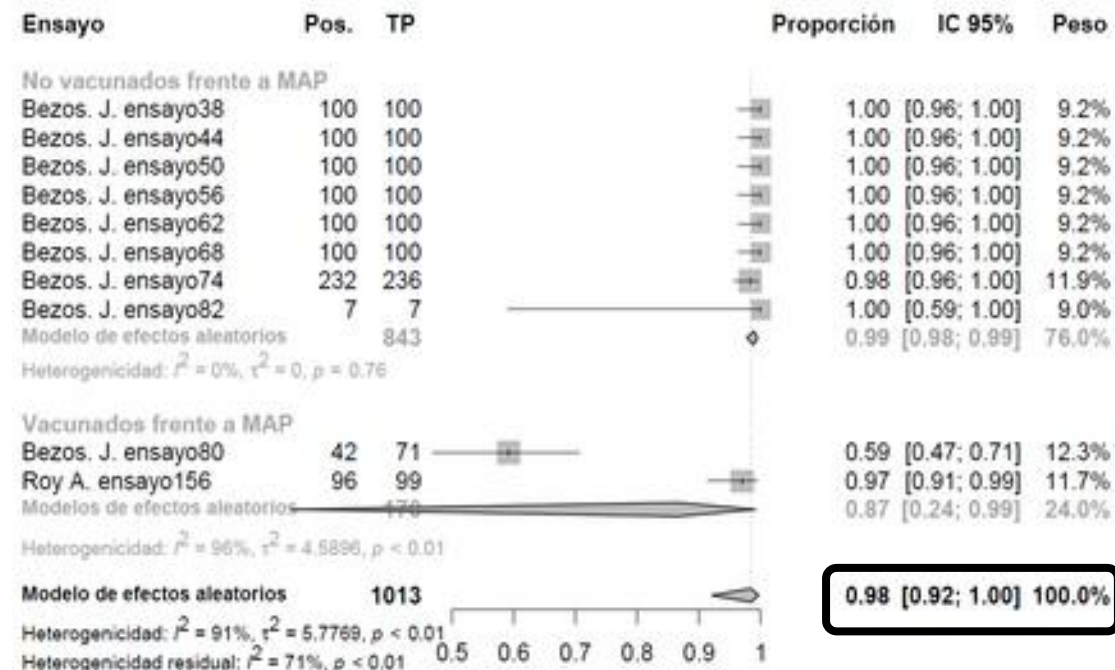
Meta-análisis de sensibilidad y especificidad del IGRA Bovigam (estudios de campo)



Sensibilidad punto de corte 0,05



Especificidad punto de corte 0,05



Sensibilidad punto de corte 0,1 ☑ 0,66 (IC 95%, 0,36-0,87)

Especificidad punto de corte 0,1 ☑ 0,99 (IC 95%, 0,92-0,99)



Se observó un sesgo de publicación en estudios de especificidad

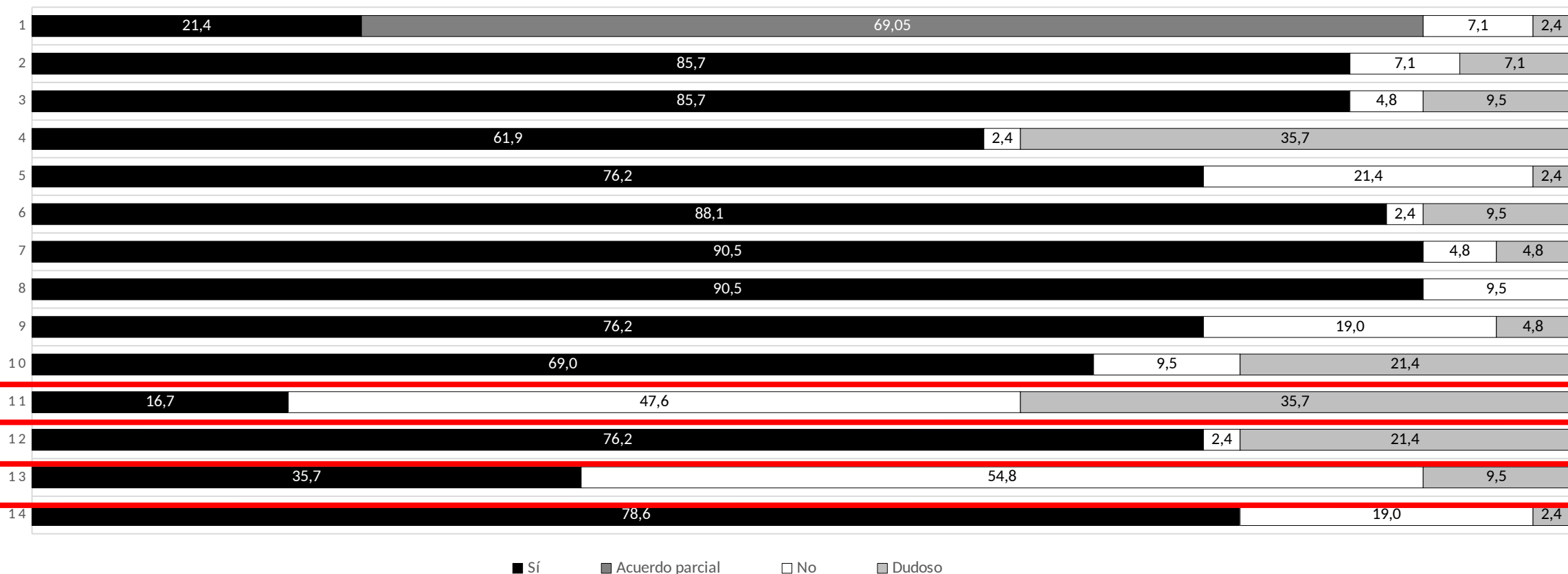




# Resultados

## Evaluación de calidad de estudios de precisión diagnóstica (VETQUADAS)

Cumplimiento medio de las respuestas de los dos revisores a los 14 ítems del VETQUADAS de los 21 artículos elegibles para el meta-análisis



# Conclusiones

En la **revisión sistemática**, la mayoría de estudios obtenidos fueron estudios de campo en ganado caprino, agrupados la mayoría en la última década, requiriéndose más estudios en la especie ovina. En las técnicas de diagnóstico, se observó una alta variabilidad en cuanto a los antígenos usados y puntos de corte, requiriéndose estudios de optimización y armonización de técnicas diagnósticas de tuberculosis en estas especies. También se detectaron deficiencias en la información proporcionada en la metodología en parámetros relacionados con el animal como raza, aptitud y manejo.

En el **meta-análisis**, la sensibilidad global estimada del IGRA (Bovigam) fue moderada empleando dos puntos de corte recomendados, superior a la IDTBs e IDTBc. Sin embargo, la especificidad global estimada fue muy alta para ambos puntos de corte, solo ligeramente por debajo de la IDTBc. El efecto de la vacunación frente a MAP no se pudo estimar por el bajo número de estudios que describieron la vacunación.

La **evaluación de la calidad** reveló un bajo cumplimiento de la interpretación del test de referencia con independencia de los resultados de la prueba diagnóstica objeto de estudio y de la declaración de resultados no concluyentes o no interpretables.

Muchas gracias



**CV VACCINES**



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA, INDUSTRIA  
Y COMPETITIVIDAD

