



**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE  
TECNOLOGÍA MÉDICA**

**“REVISIÓN SISTEMÁTICA: EFECTIVIDAD DE LAS PRUEBAS DE  
AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS PARA EL  
DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR”**

**TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL PARA OPTAR EL  
TÍTULO DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA EN  
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Presentado por:

**AUTOR:** VELÁSQUEZ BALBOA, KEVIN RENZO

**ASESOR:** Mg. HERENCIA TORRES, VICTOR

**LIMA – PERÚ**

**2017**



## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a mis padres y hermanos  
por su incansable e incondicional apoyo en todo momento y lugar.

## **AGRADECIMIENTO**

Gracias a Dios por darnos fortaleza  
en este importante paso de nuestras vidas  
para alcanzar esta meta  
Agradezco también a mis licenciados  
por su formación académica

## **JURADO**

Presidente: Dra. Tania Ivette Alvarado Santiago

Secretario: César Augusto Plasencia Vega

Vocal: Lic. Yovana Milagros De La Roca Salazar

**ASESOR**

**Mg. Herencia Torres, Victor**

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>i</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>ii</b>
<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>10</b>
1.1. Justificación.....	12
1.2. Objetivos.....	13
<b>CAPÍTULO II: MÉTODOS.....</b>	<b>14</b>
2.1. Criterios de Elegibilidad.....	14
2.2. Fuentes de Información.....	15
2.3. Búsqueda.....	17
2.4. Selección de los estudios.....	21
2.5. Riesgo de sesgo en los estudios individuales.....	22
<b>CAPÍTULO III: RESULTADOS.....</b>	<b>24</b>
3.1. Selección de estudios.....	24
3.2. Características de los estudios.....	25
3.3. Evaluación de la calidad.....	29
3.4. Síntesis de los resultados.....	31

<b>CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN.....</b>	<b>36</b>
4.1. Resumen de la evidencia.....	36
4.2. Limitaciones.....	39
4.3. Conclusiones.....	39

<b>CAPÍTULO V: FINANCIAMIENTO.....</b>	<b>41</b>
--	-----------

<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>42</b>
-------------------------	-----------

<b>ANEXOS.....</b>	<b>44</b>
--------------------	-----------

Instrumentos.....	44
-------------------	----

#### **ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1.....	16
Tabla 2.....	18
Tabla 3.....	25
Tabla 4.....	29
Tabla 5.....	31

#### **ÍNDICE DE GRÁFICOS**

Gráfico 1.....	24
Gráfico 2.....	30

## RESUMEN

**Objetivos:** Evaluar la efectividad de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en pacientes con TBC.

**Métodos:** Se ha realizado una revisión sistemática analizando 8 bases de datos de estudios publicados en los idiomas: inglés y español entre el 2006 y 2016 que evalúan la efectividad del diagnóstico de TBC pulmonar mediante la amplificación de ácidos nucleicos.

El riesgo de selección en los estudios individuales fue realizado según una evaluación de la calidad metodológica de los artículos incluidos, a través de una versión modificada de la escala creada por Caspe para artículos de tipo diagnóstico.

**Resultados:** Después de seleccionar, analizar y depurar artículos, de un total de 33 artículos, finalmente se utilizó 8 artículos de tipo descriptivo, observacional en diversas fuentes de búsqueda.

**Conclusión:** Las pruebas moleculares descritas sí son efectivas, pero por ningún motivo deben reemplazar a las técnicas convencionales. Entre las técnicas estudiadas, el que presentó mejor efectividad fue la prueba molecular llamada “Xpert MTB/RIF” y los de menos fueron el “secA1” y el “Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct”

**Palabras clave:** *Mycobacterium tuberculosis* , pulmonar , pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT)

## SUMMARY

**Objectives:** To evaluate the effectiveness of nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with TB.

**Methods:** A systematic review was carried out analyzing 8 databases of studies published in the languages: English and Spanish between 2006 and 2016 that evaluate the effectiveness of the diagnosis of pulmonary TB by nucleic acid amplification.

The risk of selection in the individual studies was performed according to an evaluation of the methodological quality of the included articles, through a modified version of the scale created by Caspe.

**Results:** After selecting, analyzing and debugging articles, from a total of 33 articles, only 8 articles were used. They are all of descriptive and observational studies. It was used different search engines.

**Conclusion:** In conclusion, the molecular tests are effective taking all in consideration , but they can not replace the conventional techniques.

From all the articles studied, the one that presented the best effectiveness was the molecular test called "Xpert MTB / RIF" and the worst were "secA1" and "Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct".

**Keywords:** *Mycobacterium tuberculosis, pulmonary, nucleic acid amplification*

## **CAPÍTULO I**

### **INTRODUCCIÓN**

La Tuberculosis (TBC) es una enfermedad infecciosa ocasionada generalmente por el *Mycobacterium tuberculosis* y afecta principalmente al tejido pulmonar, y en su fase activa produce cuadros sintomatológicos marcados en la persona. Esta enfermedad se manifiesta en dos formas principales: enfermedad activa e infección latente (TBL). En esta última no hay sintomatología clínica ni es transmisible, debido a que la respuesta inmune es capaz de contener el crecimiento del patógeno, pero no de eliminarlo, de manera que la bacteria persiste en el organismo manteniendo una baja o nula actividad replicativa<sup>1</sup>.

Según la OMS, es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. En el año 2014, 9,6 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,5 millones murieron por esta enfermedad, siendo además el 95% de las muertes por tuberculosis en países de ingresos medianos y bajos<sup>2</sup>.

Según la Dirección General de Epidemiología del Perú, se reportan anualmente alrededor de 27 mil casos nuevos de enfermedad activa y 17 mil casos nuevos de TBC pulmonar frotis positivo, siendo el país con mayor cantidad de casos de tuberculosis en las Américas<sup>3</sup>.

Los métodos diagnósticos tradicionales (visión microscópica de BAAR y cultivo

en medio de Löwenstein-Jensen) demandan capacitación especial para personal y mucho tiempo, extendiéndose hasta 60 días. Por lo tanto, se buscan nuevas alternativas que reduzcan estos inconvenientes.

Ante ello se nos presenta una nueva opción, las técnicas moleculares. Según una revisión Carlos Toro Rueda y Aránzazu Amor Aramendía, donde analizan el presente y futuro de las técnicas moleculares, llegan a la conclusión de que se hay una mejora notable permitiendo un diagnóstico de *M. tuberculosis* más rápido y específico, y orientando sobre el manejo del paciente al detectar mutaciones de resistencia. No obstante, todavía presentan limitaciones como su escaso rendimiento al trabajar con muestras paucibacilares o extrarrespiratorias.<sup>4</sup>

Según el artículo de revisión por Diana Ortiz, y Beatriz Aristizábal, nos describen algunos métodos diagnósticos moleculares. Una de ellas es la amplificación mediada por transcripción, el cual es un método rápido e isotérmico basado en la amplificación de ARNr 16S. La transcriptasa inversa se utiliza para copiar ARNr a un híbrido de ADNc-ARN y posterior método de quimioluminiscencia que detecta el complejo *M. tuberculosis* por las sondas de ADN específicas.

Otra de ellas, es la amplificación convencional del ADN por PCR y se basa en la detección de ADN, amplificando un segmento específico del gen ARNr-16S, seguida de hibridación y detección colorimétrica. Otra es la amplificación de desplazamiento de la hebra (sigla en inglés SDA) y es un proceso de

amplificación enzimática e isotérmica, para la generación de múltiples copias de secuencias del gen IS6110 y el gen ARNr-16S, cuyo producto de amplificación es detectado por el método fluorescente. También describe otro método llamado ensayos en base sólida de hibridización. Esta técnica es específica para la detección directa de ARN de Mycobacterium tuberculosis complex y micobacterias no tuberculosas como Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium kansasii y Mycobacterium malmoense, con una buena sensibilidad y especificidad en muestras respiratorias . Por último, describe PCR en tiempo real (sigla en inglés RT PCR). Esta técnica se basa en amplificación de diferentes dianas de ADN y detección fluorimétrica por sondas marcadas como TaqMan, o biosondas FRET, entre otros.<sup>5</sup>

### **1.1. Justificación**

El diagnóstico oportuno y acertado del TBC es uno de los mayores retos que presenta la medicina en la actualidad. Es una enfermedad infecciosa que va en aumento, especialmente en las zonas rurales. La resistencia a los fármacos antituberculosis, es un problema emergente que ha complicado de cierta manera el control de la enfermedad, en nuestro país se ha observado un incremento de casos de TB multidrogoresistente (TB MDR) y de TB extensamente resistente (TB XDR) <sup>3</sup>. El método tradicional fenotípico demanda mucho tiempo y puede durar hasta 60 días. Esto contrasta con la seriedad de la enfermedad, especialmente cuando el paciente ya padece los síntomas y requiere de un tratamiento lo antes posible.

Una alternativa para enfrentar este problema son las técnicas moleculares. Estas trabajan directamente con el hallazgo de ácidos nucleicos. Tiene como ventajas la rapidez, alta sensibilidad y especificidad en muestras con baciloscopias positivas (BK+), determinación de genes implicados en resistencias y estudios de epidemiología molecular. Además de presentar menos problemas de contaminación cruzada.

## **1.2. Objetivos**

La revisión sistemática tiene como objetivo responder a la siguiente interrogante  
¿Cuál será la efectividad de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en pacientes con TBC?

Por ello el objetivo de este trabajo es: Evaluar la efectividad de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en pacientes con TBC pulmonar.

## **CAPÍTULO II**

### **MÉTODOS**

Para la elaboración de esta revisión sistemática fueron utilizadas las directrices propuestas por el PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses); sin embargo, algunos ítems no pudieron ser aplicados debido al diseño de los estudios o las características de los estudios a ser revisados.

PRISMA es un conjunto mínimo de elementos basados en evidencia para escribir y publicar revisiones sistemáticas y metanálisis, consta de 27 ítems de terminología, formulación de la pregunta de investigación, identificación de los estudios y extracción de datos, calidad de los estudios y riesgo de sesgo, cuando combinar datos, meta análisis y análisis de la consistencia y sesgo de publicación selectiva de estudios y resultados.

#### **2.1. Criterios de Elegibilidad**

Se utilizaron los siguientes criterios de elegibilidad: Artículos que trabajen exclusivos en humanos con 10 o menos años de antigüedad, además que sean exclusivos de TBC pulmonar, sólo evalúen el diagnóstico de TBC, mas no el tipo de resistencia.

## 2.2. Fuentes de información

Se realizó una revisión sistemática de diversas literaturas para evaluar la efectividad de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en pacientes con TBC.

Se realizó la búsqueda de las bases de datos y buscadores especializados durante los meses de octubre y noviembre: PubMed, TRIPDATABASE, EBSCOhost, Scielo, IBECS, Lilacs, etc; las cuales se visualizan en la **Tabla N°1**.

**Tabla N°1. Fuentes de información**

Fuente de Información	Enlace web	Tipo	Accesibilidad	Propietario / Administrador
PUBMED	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a>	MOTOR DE BÚSQUEDA	Libre	Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos
TRIPDATABASE	<a href="https://www.tripdatabase.com">https://www.tripdatabase.com</a>	MOTOR DE BÚSQUEDA	Libre	Trip Database Ltd. company
EBSCOhost	<a href="https://www.ebscohost.com/">https://www.ebscohost.com/</a>	MOTOR DE BÚSQUEDA	Suscripción	Elton B. Stephens Company
SciELO - Scientific Electronic Library Online	<a href="http://www.scielo.org/">http://www.scielo.org/</a>	MOTOR DE BÚSQUEDA	Libre	FAPESP
BIBLIOTECA VIRTUAL DE SALUD	<a href="http://bvsalud.org/">http://bvsalud.org/</a>	MOTOR DE BÚSQUEDA	Libre	BIREME - OPAS - OMS
IBECS	<a href="http://ibecs.isciii.es/">http://ibecs.isciii.es/</a>	MOTOR DE BÚSQUEDA	Libre	BIREME/OPAS/OMS
Google académico	<a href="https://scholar.google.com/">https://scholar.google.com/</a>	MOTOR DE BÚSQUEDA	Libre	Google Inc.

### **2.3. Búsqueda**

Se realizó la búsqueda en las bases de datos: PubMed, TRIPDATABASE, EBSCOhost, SCielo, IBECs, Lilacs, etc. Todas las búsquedas se restringen desde el 2006 hasta la actualidad, ya que se han priorizado las literaturas publicadas en los 10 últimos años. Los artículos fueron encontrados en inglés y castellano.

Los términos o palabras clave que se utilizaron para la búsqueda y recuperación son: “Mycobacterium tuberculosis”, “pruebas de amplificación de ácidos nucleicos” “NAAT” (Nucleic Acid Amplification Tests) y “pulmonary”.

Para la búsqueda en la fuentes de información se realizó la estrategia de búsqueda, considerando las herramientas de: operadores booleanos, uso de comillas, truncamientos y otros. (**Tabla N°2**)

Los artículos fueron seleccionados para su inclusión en base a su título; siguiendo los resúmenes y finalmente las copias de texto completo que se analizaron para determinar la elegibilidad de acuerdo a los criterios de inclusión.

Tabla N°2: Búsqueda

Base de datos / fuentes	Estrategias	Entrada
PUBMED	<p>1.-Mycobacterium tuberculosis AND naat</p> <p>2.- Mycobacterium tuberculosis AND naat AND pulmonary</p>	<p>1.- ("mycobacterium tuberculosis"[MeSH Terms] OR ("mycobacterium"[All Fields] AND "tuberculosis"[All Fields]) OR "mycobacterium tuberculosis"[All Fields]) AND ("nucleic acid amplification techniques"[MeSH Terms] OR ("nucleic"[All Fields] AND "acid"[All Fields] AND "amplification"[All Fields] AND "techniques"[All Fields]) OR "nucleic acid amplification techniques"[All Fields] OR "naat"[All Fields]) AND ("loattrfree full text"[sb] AND "2006/11/16"[PDat] : "2016/11/12"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])</p> <p>2.-("mycobacterium tuberculosis"[MeSH Terms] OR ("mycobacterium"[All Fields] AND "tuberculosis"[All Fields]) OR</p>

		<p><b>"mycobacterium tuberculosis"[All Fields] AND ("nucleic acid amplification techniques"[MeSH Terms] OR ("nucleic"[All Fields] AND "acid"[All Fields] AND "amplification"[All Fields] AND "techniques"[All Fields]) OR "nucleic acid amplification techniques"[All Fields] OR "naat"[All Fields] AND ("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields] OR "pulmonary"[All Fields]) AND ("loattrfree full text"[sb] AND "2006/11/16"[PDat] : "2016/11/12"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])</b></p>
--	--	---

Base de datos / fuentes	Estrategias	Entrada
TRIPDATABASE	Mycobacterium tuberculosis AND naat Mycobacterium tuberculosis AND naat AND pulmonary NOT extrapulmonary	Mycobacterium tuberculosis AND naat Mycobacterium tuberculosis AND naat AND pulmonary NOT extrapulmonar
EBSCOhost	Mycobacterium tuberculosis AND naat Mycobacterium tuberculosis AND naat AND pulmonary NOT extrapulmonary	Mycobacterium tuberculosis AND naat
SciELO - Scientific Electronic Library Online	mycobacterium tuberculosis AND molecular AND pulmonary	((mycobacterium tuberculosis) AND (molecular) ) AND (pulmonary)
BIBLIOTECA VIRTUAL DE SALUD	mycobacterium tuberculosis AND nucleic amplification test OR naat	mycobacterium tuberculosis AND nucleic amplification test OR naat AND (collection:("06-national/BR" OR "05-specialized") OR db:("LILACS" OR "MEDLINE")) AND (fulltext:("1") AND collection:("01-internacional") AND db:("MEDLINE" OR "LILACS") AND mj:("Mycobacterium tuberculosis") AND clinical_aspect:("diagnosis") AND limit:("humans") AND

		la:("en" OR "eng") AND type:( "article" OR "project document" OR "thesis"))
<b>Base de datos / fuentes</b>	<b>Estrategias</b>	<b>Entrada</b>
IBECS	mycobacterium tuberculosis molecular diagnosis	mycobacterium tuberculosis AND molecular diagnosis
LILACS	(tw:(mycobacterium tuberculosis)) AND (tw:(molecular diagnosis))	tw:((tw:(mycobacteriu m tuberculosis)) AND (tw:(molecular diagnosis))) AND (instance:"regional") AND ( fulltext:("1") AND clinical_aspect:("diagn osis") AND limit:("humans"))
Google académico	mycobacterium tuberculosis molecular diagnosis	mycobacterium tuberculosis molecular diagnosis -resistance

#### 2.4. Selección de los estudios

El proceso de selección de estudios tuvo las siguientes etapas:

- Registro de salidas a las estrategias de búsqueda: Estas salidas fueron determinadas por estrategias de búsqueda establecidas en los buscadores y base de datos consultadas, se incluyó en la fecha de búsqueda y número de estudios identificados. El tratamiento del listado se realizó en una base de datos que consignaba a cada artículo según título,

autor, journal, fecha, volumen y número.

- Fase de eliminación: Se procedió a depurar los resultados, eliminando los estudios duplicados e integrándolos en una base de datos ordenadas alfabéticamente según el título. Además de siempre verificar la fecha y otros aspectos más
- Fase de análisis y selección: luego de obtener la lista de estudios no duplicados se procedió a organizar la base de datos de acuerdo a su título, autor y año, se analizaron los artículos en base a sus títulos y resúmenes, finalmente las copias del texto completo para definir la elegibilidad de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. Se clasificaron según la elegibilidad de los estudios en dos categorías: estudios eliminados por no cumplir algún criterio de inclusión y estudios eliminados por cumplir algún criterio de exclusión, es así que se excluyeron los artículos TBC pulmonar que sólo evalúan el diagnóstico de TBC, mas no el tipo de resistencia. Esta fase finaliza cuando se obtuvo un listado de estudios seleccionados.

## **2.5 Riesgo de sesgo en los estudios individuales**

El riesgo de sesgo fue determinado mediante una evaluación de la calidad metodológica de los artículos incluidos, a través de una versión modificada de la escala creada por Caspe. En este caso se usó la variación para el campo “diagnóstico.”

La escala modificada está compuesta por 10 ítems, en donde cada ítem fue clasificado como positivo (SI), si era bien descrito en el artículo o negativo

(NO), cuando el ítem no lo era. La puntuación final fue obtenida por el número de criterios marcados como positivos (SI) dividido por el número de criterios que serían posibles de evaluar para cada estudio, multiplicado por 100.

Los siguientes ítems fueron revisados:

- 1.- ¿Existió una comparación con una prueba de referencia adecuada?
- 2.- ¿Incluyó la muestra un espectro adecuado de pacientes?
- 3.- ¿Existe una adecuada descripción de la prueba?
- 4.- ¿Hubo evaluación “ciega” de los resultados?
- 5.- ¿La decisión de realizar el patrón de oro fue independiente del resultado de la prueba problema?
- 6.- ¿Se pueden calcular los Cocientes de Probabilidad (Likelihood ratios)?
- 7.- ¿Cuál es la precisión de los resultados?
- 8.- ¿Serán satisfactorios en el ámbito del escenario la reproducibilidad de la prueba y su interpretación?
- 9.- ¿Es aceptable la prueba en este caso?
- 10.- ¿Modificarán los resultados de la prueba la decisión sobre cómo actuar?

## CAPÍTULO III

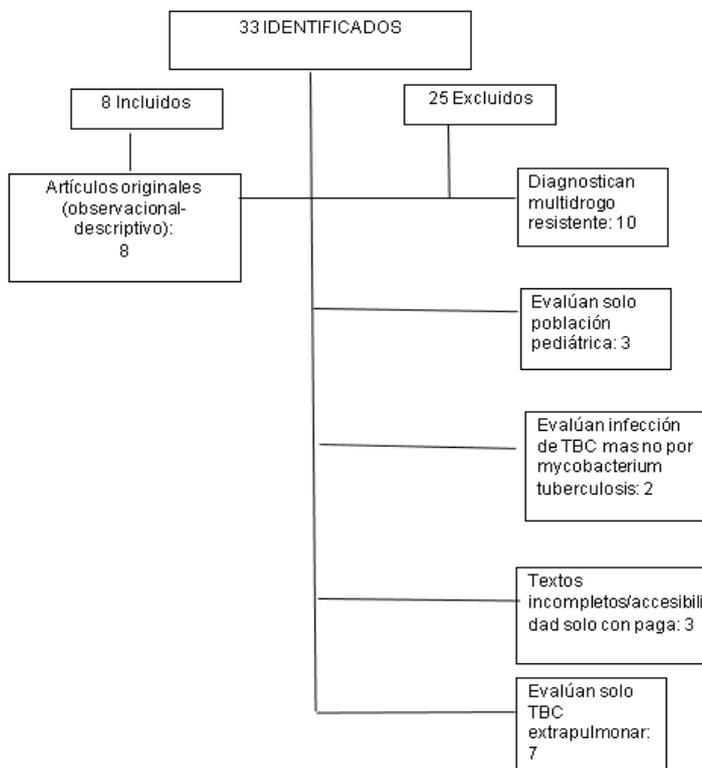
### RESULTADOS

#### 3.1 Selección de estudios

Después de realizar la búsqueda exhaustiva de artículos pertinentes para el estudio, se optó finalmente por trabajar con 8, de los cuales, todos son de tipo descriptivo, observacional.

Inicialmente se identificó 33, los cuales se fueron descartando, según muestra el cuadro:

**Gráfico N°1: Selección de estudios**



### 3.2. Características de los estudios

En la tabla número 3, se muestra las características de los artículos:

**Tabla N°3 : Características de los estudios**

Autor y año	Título	Población	Intervención	Comparación	Variable de salida
J. Lucian Davis. Col 2011	Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para el diagnóstico de la tuberculosis con baciloscopia negativa en un entorno de alta prevalencia del VIH: un estudio de cohorte prospectivo	211 pacientes mayores de 18 años	Prueba molecular llamada "secA1" y la prueba comercial de "Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct" (MTD)	Cultivo microbiológico de esputo o líquido de lavado broncoalveolar	Sensibilidad del - MTD:39 % -SecA1: 24% Especificidad del MTD y del secA1: 95%
Arzu N. Zeka . Col	Evaluación del Ensayo GeneXpert MTB / RIF para Diagnóstico Rápido de Tuberculosis y Detección de Resistencia a la Rifampicina en Pulmonares y muestras extrapulmonar.	253 especímenes pulmonares( esputo, lavado broncoalveolar, aspirado broncoscópico y muestras de líquido gástrico)	Técnica molecular llamada "MTB/RIF"	Cultivo microbiológico en medio sólido Lowenstein-Jensen (LJ) y al líquido MB / BacT	Especificidad: 100% Sensibilidad:70%

Autor y año	Título	Población	Intervención	Comparación	Variable de salida
Sang-Hyun Hwang. Col	Detección simple de la secuencia IS6110 del complejo Mycobacterium tuberculosis en el esputo, basada en la PCR con óxido de grafeno	Se utilizaron 54 especímenes de esputo que se habían almacenado después de completar un estudio previo para la detección de MTB	PCR con óxido de grafeno	Gold Standard(cultivos para TBC)	Sensibilidad de 90% y Especificidad : 100%
Michela Sali. Col	Evaluación multicéntrica de Anyplex Plus MTB / NTM Ensayo MDR-TB Para la detección rápida del complejo Mycobacterium tuberculosis y Aislamientos Multidroga-Resistentes en Pulmonar y Extrapulmonar especímenes	534 muestras pulmonares	MTB / NTM MDT-TB de Seegene Anyplex, un nuevo método molecular basado en un sistema multiplex de PCR en tiempo real.	Para la comprobación de la técnica, se usaron muestras que arrojaron positivo para cultivo además de realizar la técnica de baciloscopia para la detección de BAAR por observación	Para los especímenes pulmonares, las sensibilidades de los ensayos de Anyplex y bacilos ácido-rápido fueron 86,4% y 75,0%, respectivamente, y las especificidades fueron 99% y

Autor y año	Título	Población	Intervención	Comparación	Variable de salida
Ning Tang. Col	El rendimiento analítico y clínico de Abbott RealTime MTB, un ensayo Para la detección de Mycobacterium tuberculosis en especímenes pulmonares.	Un total de 20 muestras complejas de ADN de MTB.	Prueba molecular llamada "Abbott RealTime MTB".	Se comparó con cultivos específicos para TBC y frotis(baciloscopia).	99,4%.  En general, la sensibilidad fue de 93% y la especificidad fue de 97%
Liping Yan. Col	Un gran estudio de cohortes sobre el valor clínico de la amplificación y las pruebas simultáneas para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar	Un total de 3608 pacientes con sospecha de PTB se inscribieron prospectivamente para el diagnóstico de muestras de esputo utilizando el SAT-TB ensayo. De éstos, 2457 tuvieron un diagnóstico definitivo de PTB confirmado por microbiología	Prueba molecular llamada "(SAT-TB assay.)"	Se comparó con Gold Standard y Baciloscopia.	Sensibilidad de 75.8% y especificidad del 100%

		positiva, o hallazgos patológicos de TB en el pulmón.			
<b>Autor y año</b>	<b>Título</b>	<b>Población</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparación</b>	<b>Variable de salida</b>
Sabine Hofmann-Thiel. Col	Evaluación de la prueba de PCR de TBC de hyplex® para detección del complejo Mycobacterium tuberculosis en muestras clínicas	En el estudio se presenta muestras respiratorias y no respiratorias. Siendo las de interés solo las respiratorias 292	Prueba molecular llamada "hyplex®"	Se comparó con cultivos para TBC y baciloscopia	Sensibilidad global del ensayo: 83.1% Especificidad 99.25%
Catharina C. Boehme. Col	Rápida detección molecular de la tuberculosis y la resistencia a la rifampicina	1730 pacientes	Prueba molecular llamada "Xpert MTB/RIF"	Se comparó con cultivos para TBC y baciloscopia	Sensibilidad General: 97.6% Especificidad general: 99.2%

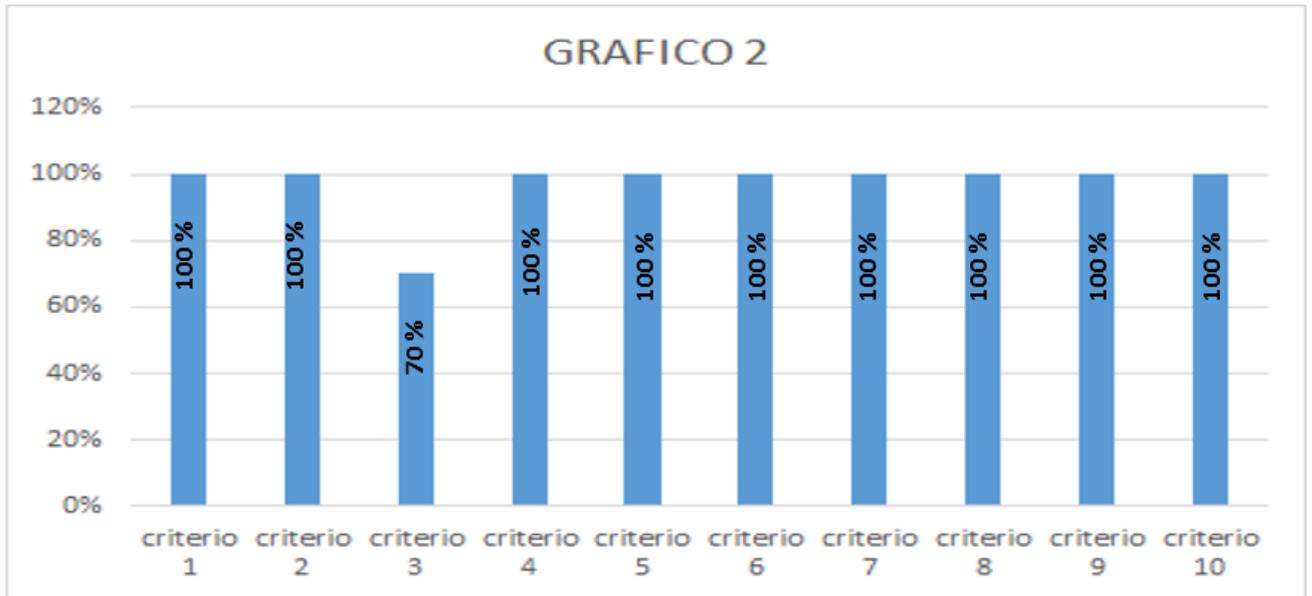
### 3.3. Evaluación de la calidad

La evaluación de calidad se dio por medio de una versión modificada de la escala creada por Caspe de tipo diagnóstico. A continuación, se muestra la tabla:

**Tabla N°4: Evaluación de la calidad por Caspe para tipo diagnóstico**

Investigación	Criterios										TOTAL		TOTAL %	
	Autor y año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	SI		NO
J.Lucian David .Col 2011	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	10	0	100%
Arzu N. Zeka . Col 2011	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	10	0	100%
Sang-Hyun Hwang 2015	si	si	si	si	si	si	si	si	no	no	no	7	3	70%
Michela Sali. Col	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	10	0	100%
Ning Tang. Col	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	10	0	100%
Liping Yan. Col	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	no	10	0	100%
Sabine Hofmann-Thiel. Col	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	10	0	100%
Catharina C. Boehme. Col	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	10	0	100%

**Gráfico 2**



### 3.4. Síntesis de los resultados

Se muestra a continuación, la síntesis de resultados de acuerdo a la tabla número 5:

**Tabla N°5: Síntesis de los resultados**

Autor y año	Propósito y participantes	Intervención	Comparación	Resultados
J.Luciana David .Col 2011	El objetivo fue evaluar la precisión diagnóstica, el valor incremental y el impacto clínico potencial de los NAAT secA1 y MTD en una población de alto riesgo tanto para el VIH como para la TB. La población fue 211 pacientes mayores de 18 años	Prueba molecular llamada "secA1" y la prueba comercial de "Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct" (MTD)	Gold Standard (Cultivo para TBC) y baciloscopía	Sensibilidad del - MTD:39% -SecA1: 24% Especificidad del MTD y del secA1: 95%
Arzu N. Zeka .Col 2011	El objetivo fue determinar el rendimiento del ensayo MTB / RIF para el diagnóstico rápido de la tuberculosis y la detección de resistencia a la	Técnica molecular llamada "MTB/RIF"	Gold Standard (Cultivo para TBC)y baciloscopía	Los resultados finales fueron de: - Especificidad: 100%  -Sensibilidad: 82%

	<p>rifampicina .Las muestras fueron 253 especímenes pulmonares( esputo, lavado broncoalveolar, aspirado broncoscópico, y muestras de líquido gástrico).</p>			
<b>Autor y año</b>	<b>Propósito y participantes</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparación</b>	<b>Resultados</b>
<p>Sang-Hyun Hwang. Col</p>	<p>El objetivo fue aplicar este sistema para la detección de la secuencia de inserción IS6110 del complejo Mycobacterium tuberculosis (MTB) y evaluar su viabilidad para su uso en el diagnóstico molecular. Se utilizaron 54 especímenes de esputo</p>	<p>PCR con óxido de grafeno</p>	<p>Gold Standard(cultivos para TBC) y baciloscopia</p>	<p>Sensibilidad de 92% y Especificidad : 100%</p>
<p>Michela Sali. Col</p>	<p>El objetivo del estudio fue evaluar el desempeño del ensayo MTB / NTM MTB / NTM de Seegene Anyplex, un nuevo método molecular basado en un sistema PCR</p>	<p>MTB / NTM MDT-TB de Seegene Anyplex, un nuevo método molecular basado en un sistema multiplex de PCR en tiempo real.</p>	<p>Gold Standard(cultivos para TBC) y baciloscopia</p>	<p>Para los especímenes pulmonares, las sensibilidades de los ensayos de Anyplex y bacilos ácido-rápido bacilos fueron 86,4% y 75,0%,</p>

	<p>multiplex en tiempo real, para la detección de Mycobacterium tuberculosis complex. Para el estudio se trabajó con 534 muestras pulmonares</p>			<p>respectivamente, y las especificidades fueron 99% y 99,4%.</p>
<b>Autor y año</b>	<b>Propósito y participantes</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparación</b>	<b>Resultados</b>
<p>Ning Tang. Col</p>	<p>El objetivo fue evaluar el rendimiento del nuevo ensayo Abbott Molecular MTB para la detección cualitativa del complejo MTB utilizando el sistema automatizado m2000TM. Para el estudio, la población de trabajo fue de un total de 20 muestras complejas de ADN de MTB</p>	<p>Prueba molecular llamada "Abbott RealTime MTB"</p>	<p>Gold Standard(cultivos para TBC) y baciloscopía</p>	<p>En general, la sensibilidad fue de 93% y la especificidad fue de 97%</p>
<p>Liping Yan. Col</p>	<p>El objetivo del trabajo fue reevaluar la precisión clínica de la SAT-TB ensayo utilizando especímenes de</p>	<p>Prueba molecular llamada "(SAT-TB assay)"</p>	<p>Gold Standard(cultivos para TBC) y baciloscopía</p>	<p>Sensibilidad de 75.8% y especificidad del 100%</p>

	esputo. 3608 pacientes con sospecha de PTB			
<b>Autor y año</b>	<b>Propósito y participantes</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparación</b>	<b>Resultados</b>
Sabine Hofmann- Thiel. Col	El objetivo fue evaluar la prueba hyplex® TBC PCR (BAG Health Care GmbH), un nuevo ensayo utilizando una técnica de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) con hibridación inversa y lectura de ELISA para la detección rápida de M. tuberculosis directamente en muestras clínicas. La población de estudio fueron muestras respiratorias y no respiratorias. Siendo las de interés solo las respiratorias 292.	Prueba molecular llamada "hyplex®"	Gold Standard(cultivos para TBC) y baciloscopia	Sensibilidad global del ensayo: 83.1% Especificidad 99.25%
Catharina C. Boehm	El objetivo fue evaluar el rendimiento de	Prueba molecular llamada "Xpert MTB/RIF"	Gold Standard(cultivos para TBC) y	Sensibilidad General: 97.6%

e. Col	Xpert MTB / RIF, una prueba molecular automatizada para Mycobacterium tuberculosis (MTB) y resistencia a rifampicina (RIF); mientras que la población de estudio fue de 1730 pacientes		baciloscopía	Especificidad general: 99.2%
--------	--	--	--------------	---------------------------------

## **CAPÍTULO IV**

### **DISCUSIÓN**

#### **4.1. Resumen de la evidencia**

Los artículos presentan una fuerte correlación entre los resultados finales, los cuales evalúan como efectividad la sensibilidad y la especificidad de las pruebas moleculares en cuestión.

En general, se observa una leve disminución de porcentaje en el campo de la sensibilidad (capacidad de detectar verdaderos positivos), mientras que en la especificidad las pruebas superan el 95% llegando incluso hasta 99 y 100%.

Algunos inconvenientes que se han descrito son la baja sensibilidad y especificidad en muestras BK negativas y formas extrapulmonares además de la posibilidad de contaminación cruzada en la extracción de ácidos nucleicos. Las muestras paucibacilares también producen resultados alterados en este tipo de pruebas.

En el artículo de J. Lucian Davis, las sensibilidades de ambas pruebas están por debajo de 40%; sin embargo, la especificidad llegó hasta 95%. La baja sensibilidad se podría haber dado por efectos de la congelación, almacenamiento, descongelación y procesamiento retardado en la integridad de los ácidos nucleicos (especialmente ARN) en las muestras de esputo.

En el siguiente artículo de Arzu N. Zeka, la sensibilidad mejora, pues llega a 82% y la especificidad ocupó el 100%. La técnica en cuestión es llamada "MTB/RIF".

Los valores concuerdan con otros estudios realizados.

Respecto al tercer artículo evaluado, publicado por Sang-Hyun Hwang, la sensibilidad llega a 92% y la especificidad al 100% nuevamente. Esta es una técnica PCR, pero con una leve variación, pues se usa el óxido de grafeno. Un inconveniente que podría explicar la baja sensibilidad es que el los dímeros de cebadores pueden producir señales positivas falsas. Otra desventaja es que el formato de detección de punto final requiere la apertura del tubo que contiene el amplicón para añadir el GO.

El siguiente artículo, realizado por Michaela Sali, señala una media de sensibilidad de 80% y una especificidad de 99%. La técnica es una del tipo PCR en tiempo real.

El quinto artículo evaluado, por Ning Tang, se analiza la técnica “Abbott RealTime MTB” posee la sensibilidad fue de 93% y la especificidad fue de 97%. Uno de los inconvenientes observados fue el crecimiento de las células de MTB en el cultivo ya que puede ser inhibido debido al procesamiento excesivo de las muestras durante el proceso de descontaminación que se requiere antes del cultivo. Además, los pacientes pudieron estar bajo terapia.

El sexto artículo publicado por Liping Yan, la técnica en cuestión fue el “(SAT-TB assay)” y obtuvo una Sensibilidad de 75.8% y especificidad del 100%. Una de las razones para la baja sensibilidad tiene son la presencia de inhibidores de la amplificación enzimática, un número bajo de micobacterias y / o una

distribución desigual en la suspensión de prueba

El siguiente artículo de Sabine Hoffman-Thiel , la prueba molecular llamada “hyplex®” posee una sensibilidad global del ensayo de 83.1% y una especificidad del 99.25%. El problema en cuanto a sensibilidad y especificidad fueron las muestras con BK-.

En el último artículo evaluado, de Catharina C. Boehme, se analizó la Prueba molecular llamada “Xpert MTB/RIF” y se tuvo una sensibilidad general de 97.6% y especificidad general de 99.2%. En comparación con el resto de artículos, muestra una sensibilidad muy elevada.

En todas las técnicas analizadas, se observó rapidez en la obtención de resultados, alta sensibilidad y especificidad en muestras con baciloscopias positivas (BK+), determinación de genes implicados en resistencias y estudios de epidemiología molecular.

En términos generales, la tasa de sensibilidad de las pruebas en pacientes con baciloscopia positiva (BK positivo) ha sido en general más alta que en quienes tienen baciloscopia negativa (90,9-98,4% frente a 83-85%), mientras que la de especificidad ha sido semejante independientemente del resultado de la baciloscopia(98-100% frente a 99%).

Esta prueba tiene las características adecuadas para brindar un diagnóstico

oportuno y eficiente de enfermedades infecciosas, pues permite detectar el material genético del agente patógeno, incluso antes de que el huésped haya montado una respuesta inmune y producido anticuerpos. La PCR puede detectar cantidades muy pequeñas del patógeno directamente de los especímenes clínicos, por lo que su aplicación para la detección de microorganismos de lento crecimiento como las micobacterias tiene el potencial de ofrecer un diagnóstico rápido y certero de la tuberculosis.

#### **4.2. Limitaciones**

Pocos artículos en nuestro medio, pues son técnicas avanzadas mayormente extranjeras.

La mayoría fueron artículos en inglés.

#### **4.3. Conclusiones**

Las pruebas demuestran rapidez en el tiempo de entrega de resultados. Si bien es cierto, su especificidad es muy elevada, aún hay ciertos aspectos que trabajar en temas de sensibilidad.

De las técnicas evaluadas, el que presentó mejor efectividad fue la prueba molecular llamada “Xpert MTB/RIF” debido a que presentó la especificidad y sensibilidad más alta de los artículos analizados. En segundo lugar se tiene al PCR con óxido de grafeno. En tercer lugar, se encuentra el “Abbott RealTime MTB”. En cuarto lugar, se tiene a la prueba molecular llamada “(SAT-TB assay)”. En quinto lugar está otra prueba molecular “hyplex® TBC PCR “(BAG Health

Care GmbH) en sexto lugar está “ MTB / NTM MDT-TB” de Seegene Anyplex.

Los que tuvieron menos efectividad fueron el “secA1” y el “Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct”

Ante todo lo expuesto, las pruebas moleculares descritas sí son efectivas pero por ningún motivo deben reemplazar a las técnicas convencionales (baciloscopía y cultivo en medio de löwenstein-jensen).

## **CAPÍTULO V**

### **FINANCIAMIENTO**

Este trabajo fue financiado íntegramente por los autores, quienes participaron conjuntamente con el asesor Mg. Víctor Herencia en el diseño del estudio, la recolección y análisis de los datos y la preparación del manuscrito.

La Universidad Privada Norbert Wiener participó brindando el servicio del curso de elaboración de revisiones sistemáticas, así como designando al asesor Mg. Víctor Herencia y asignando las salas de cómputo, así como el acceso a la Base de datos Ebsco Host bajo suscripción de la Universidad.

Los autores declaran no tener conflicto de interés para la realización de este estudio.

## REFERENCIAS

- 1.- Barrios-Payán, J. and Castañón-Arreol, M. (2010). Aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la tuberculosis latente. *salud pública de méxico*, 52(1).
- 2.- Organización Mundial de la Salud. (2015). *Tuberculosis*. [online] Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/> [Fecha de acceso 1 Nov. 2016].
- 3.- Soto Cabezas, M. , Ana María Chávez Pachas y colaboradores (2015). *Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en el 2015*. [online] Dirección General de Epidemiología. Available at: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/tbc/asistbc.pdf> [Fecha de acceso 2 Nov. 2016].
- 4.- Toro Rueda, C. y Amor Aramendía, A. (2016). Diagnóstico molecular en tuberculosis: presente y futuro. *Medicina Respiratoria*, 3(3), pp.53-60.
- 5.- Ortiz Marín, D. and Helena Aristizábal, B. (2013). Métodos diagnósticos moleculares en tuberculosis. *Medicina U.P.B*, 32(2), pp.144-150.
- 6.- Davis, J., Huang, L., Worodria, W., Masur, H., Cattamanchi, A., Huber, C., Miller, C., Conville, P., Murray, P. and Kovacs, J. (2011). Nucleic Acid Amplification Tests for Diagnosis of Smear-Negative TB in a High HIV-Prevalence Setting: A Prospective Cohort Study. *PLoS ONE*, 6(1), p.e16321.
- 7.- Zeka, A., Tasbakan, S. and Cavusoglu, C. (2011). Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF Assay for Rapid Diagnosis of Tuberculosis and Detection of Rifampin Resistance in Pulmonary and Extrapulmonary

Specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(12), pp.4138-4141.

8.-Hwang, S., Kim, D., Sung, H., Park, B., Cho, M., Yoon, O. and Lee, D. (2015). Simple Detection of the IS6110 Sequence of Mycobacterium tuberculosis Complex in Sputum, Based on PCR with Graphene Oxide. *PLOS ONE*, 10(8), p.e0136954.

9.- Sali, M., De Maio, F., Caccuri, F., Campilongo, F., Sanguinetti, M., Fiorentini, S., Delogu, G. and Giagulli, C. (2015). Multicenter Evaluation of Anyplex Plus MTB/NTM MDR-TB Assay for Rapid Detection of Mycobacterium tuberculosis Complex and Multidrug-Resistant Isolates in Pulmonary and Extrapulmonary Specimens. *J. Clin. Microbiol.*, 54(1), pp.59-63.

10.- Tang, N., Frank, A., Pahalawatta, V., Lampinen, J., Coblenz-Korte, A., Dunn, C., Li, C., Cloherty, G., Abravaya, K. and Leckie, G. (2015). *Analytical and clinical performance of Abbott RealTime MTB, an assay for detection of Mycobacterium tuberculosis in pulmonary specimens*. *ElServier* 95 (613-619)

11.- Yan, L., Tang, S., Yang, Y., Shi, X., Ge, Y., Sun, W., Liu, Y., Hao, X., Gui, X., Yin, H., He, Y. and Zhang, Q. (2016). A Large Cohort Study on the Clinical Value of Simultaneous Amplification and Testing for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis. *Medicine*, 95(4), p.e2597.

12.- Hofmann-Thiel, S., Turaev, L. and Hoffmann, H. (2010). Evaluation of the hplex® TBC PCR test for detection of Mycobacterium tuberculosis complex in clinical samples. *BMC Microbiology*, 10(1), p.95.

## ANEXOS



### PROGRAMA DE LECTURA CRÍTICA CASPe Leyendo críticamente la evidencia clínica

#### 10 preguntas para entender un artículo sobre diagnóstico

##### *Comentarios generales*

- Hay tres aspectos generales a tener en cuenta cuando se hace la lectura crítica de un artículo:

*¿Son válidos sus resultados?*

*¿Cuáles son los resultados?*

*¿Son aplicables en tu medio?*

- Las 10 preguntas de las próximas páginas están diseñadas para ayudarte a pensar sistemáticamente sobre estos aspectos. Las tres primeras preguntas son "de eliminación" y se pueden responder rápidamente. Sólo si la respuesta es "sí" en todas ellas, merece la pena continuar con las preguntas restantes.

Estas 10 preguntas están inspiradas en:

- Lijmer JC. Moll BW. Heisterkamp S et al. Empirical evidence of design related bias in studies of diagnostic tests. JAMA 1999;282:1061-1066.
- Richardson WS. Wilson MC. Guyatt GH. Cook DJ. Nishikawa J. Users' guides to the medical literature: XV. How to use an article about disease probability for differential diagnosis. JAMA. 1999; 281 (13): 1214-9.

El marco conceptual necesario para la interpretación y el uso de estos instrumentos puede encontrarse en la referencia de abajo o/y puede aprenderse en los talleres de CASPe:

Juan B Cabello por CASPe. Lectura crítica de la evidencia clínica. Barcelona: Elsevier; 2015. (ISBN 978-84-9022-447-2)

A/ ¿Son válidos los resultados del estudio?

**Preguntas "de eliminación"**

<p><b>1 ¿Existió una comparación con una prueba de referencia adecuada?</b></p> <p><i>PISTAS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>¿Es correcto el patrón de oro? (no siempre se puede aplicar el mismo patrón de oro a todos los pacientes).</i></li> </ul>	<p style="text-align: right;">Sí <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO <input type="checkbox"/></p>
<p><b>2 ¿Incluyó la muestra un espectro adecuado de pacientes?</b></p> <p><i>PISTAS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>¿Están adecuadamente descritos los pacientes y cómo se seleccionaron?</i></li> <li>• <i>Casi cualquier prueba distingue entre sanos y gravemente enfermos.</i></li> </ul>	<p style="text-align: right;">Sí <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO <input type="checkbox"/></p>
<p><b>3 ¿Existe una adecuada descripción de la prueba?</b></p> <p><i>PISTAS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>¿Se define con claridad qué es un resultado positivo y qué es un resultado negativo?</i></li> <li>• <i>¿Se especifica la reproducibilidad de la prueba (éste puede ser un punto clave en pruebas que dependen del observador como las técnicas de imagen)?</i></li> </ul>	<p style="text-align: right;">Sí <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO <input type="checkbox"/></p>



Preguntas "de matiz"

<p><b>4</b> ¿Hubo evaluación "ciega" de los resultados?</p> <p>PISTA:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ¿Las personas que interpretaron la prueba conocían los resultados del patrón de oro (y viceversa)?</li></ul>	<p>SÍ <input type="checkbox"/></p> <p>NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p>
<p><b>5</b> ¿La decisión de realizar el patrón de oro fue independiente del resultado de la prueba problema?</p> <p>PISTAS:</p> <p>Considerar si:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Se incluyeron preferentemente los resultados positivos en la prueba a evaluar.</li><li>• Se utilizaron diferentes patrones de oro en los positivos y en los negativos</li></ul>	<p>SÍ <input type="checkbox"/></p> <p>NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p>

**B/ ¿Cuáles son los resultados?**

<p><b>6</b> ¿Se pueden calcular los Cocientes de Probabilidad (<i>Likelihood ratios</i>)?</p> <p>PISTAS:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ¿Se han tenido en cuenta los pacientes con resultado "no concluyentes"?</li><li>• ¿Se pueden calcular los cocientes de probabilidad para distintos niveles de la prueba, si procede?</li></ul>	<table border="1"><thead><tr><th></th><th>Enfermos</th><th>No enfermos</th></tr></thead><tbody><tr><th>Test +</th><td>a=</td><td>b=</td></tr><tr><th>Test -</th><td>c=</td><td>d=</td></tr></tbody></table> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sensibilidad = <math>a/(a+c)</math>.</li><li>• Especificidad = <math>d/(b+d)</math>.</li><li>• <math>LR+ = \text{sens}/(1-\text{esp})</math>.</li><li>• <math>LR- = (1-\text{sens})/\text{esp}</math>.</li></ul>		Enfermos	No enfermos	Test +	a=	b=	Test -	c=	d=
	Enfermos	No enfermos								
Test +	a=	b=								
Test -	c=	d=								
<p><b>7</b> ¿Cuál es la precisión de los resultados?</p> <p>PISTA:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hay que buscar o calcular los intervalos de confianza de los cocientes de probabilidad.</li></ul>										

C/ ¿Son los resultados aplicables al escenario?

<p><b>8</b> ¿Serán satisfactorios en el ámbito del escenario la reproducibilidad de la prueba y su interpretación?</p> <p>PISTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Considera si el ámbito de la prueba es demasiado diferente al del escenario</i></li> </ul>	<p style="text-align: right;">SÍ <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO <input type="checkbox"/></p>
<p><b>9</b> ¿Es aceptable la prueba en este caso?</p> <p>PISTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Considera la disponibilidad de la prueba, los riesgos /molestias de la prueba y los costes</i></li> </ul>	<p style="text-align: right;">SÍ <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO <input type="checkbox"/></p>
<p><b>10</b> ¿Modificarán los resultados de la prueba la decisión sobre cómo actuar?</p> <p>PISTAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Desde la perspectiva del escenario, si la actitud no va a cambiar, la prueba es (al menos) inútil.</i></li> <li>• <i>Considera el umbral de acción y la probabilidad de enfermedad antes y después de la prueba.</i></li> </ul>	<p style="text-align: right;">SÍ <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO <input type="checkbox"/></p>