

ANALISIS CRITICO DE UN ESTUDIO SOBRE UN TEST DIAGNOSTICO

Dr. Alberto Gianella

INTRODUCCION

Al analizar un estudio que reporta los resultados de un test diagnóstico se debe seguir la misma secuencia básica de análisis establecida para el análisis crítico de cualquier estudio, es decir, se debe analizar:

La validez del estudio (calidad del diseño)

La importancia de los resultados (confiabilidad del test)

La aplicabilidad de los resultados del estudio a la práctica con nuestros pacientes

Como se indicó antes, la nemotecnia es: V I A

1. Validez
2. Importancia
3. Aplicabilidad

1. Analizar la validez del estudio

En esta etapa se debe proceder a:

1. Verificar que el test fue utilizado en personas con la enfermedad que se quiere diagnosticar y en personas sin la enfermedad, para verificar las tasas de falsos positivos y falsos negativos.
2. Verificar que entre los pacientes estudiados se incluyeron todas las formas clínicas de la enfermedad. Esto es importante para estar seguro que el test puede ser usado tanto en pacientes con formas leves como avanzadas de la enfermedad.
3. Verificar que el test en estudio fue comparado con un test establecido como prueba de oro (Gold Standard) en el diagnóstico de la enfermedad.
4. Verificar que la prueba de oro fue aplicada a todos los participantes del estudio de manera independiente del resultado del test en estudio.
5. Verificar que los clínicos se mantuvieron ciegos al interpretar los resultados del test en relación a los obtenidos con la prueba de oro. Esto anula el sesgo de observación del clínico.

2. Analizar la confiabilidad del test

La capacidad de un test diagnóstico para separar adecuadamente sanos de enfermos es lo que define la validez y confiabilidad de un test. Para verificar esta cualidad del test se deben comparar los resultados del test con los resultados de la prueba de oro.

Los indicadores de la calidad de un test son:

1. Sensibilidad
2. Especificidad
3. Razón de probabilidades
4. Valor predictivo positivo
5. Valor predictivo negativo

Analizando la sensibilidad de un test

Gold Standard			
Test	Enfermo	Sano	Total
Positivo	A (VP)	B (FP)	A+B
Negativo	C (FN)	D (VN)	C+D
Total	A+C	B+D	Total

Definiciones de sensibilidad:

1. Proporción de verdaderos positivos correctamente identificados por el test
2. Proporción de pacientes con la enfermedad que tienen un test positivo
3. Capacidad del test para identificar correctamente a los verdaderos positivos
4. La probabilidad de obtener un resultado positivo del test, dado que la enfermedad está presente

Ejemplo:

Gold Standard			
Test	Enfermo	Sano	Total
Positivo	80	40	120
Negativo	20	60	80
Total	100	100	200

La sensibilidad se obtiene de la siguiente manera:

$$\text{Sensibilidad} = A/(A+C)$$

$$\text{Sensibilidad} = 80/100 = 0.8 \text{ o } 80\%$$

Un test con una sensibilidad del 0.8 identificará correctamente al 80% de los casos verdaderos positivos.

Analizando la especificidad de un test

Gold Standard			
Test	Enfermo	Sano	Total
Positivo	A (VP)	B (FP)	A+B
Negativo	C (FN)	D (VN)	C+D
Total	A+C	B+D	Total

$$\text{Especificidad} = D/(B+D)$$

La especificidad de un test puede ser definida de las siguientes maneras:

1. Proporción de verdaderos negativos identificados por un test
2. Proporción de pacientes sin la enfermedad (confirmados por la prueba de oro) que tiene un resultado del test negativo
3. La capacidad de un test para identificar correctamente a los verdaderos negativos
4. La probabilidad de obtener un resultado negativo del test dado que la enfermedad está ausente

Un ejemplo:

Gold Standard			
Test	Enfermo	Sano	Total
Positivo	80	40	120
Negativo	20	60	80
Total	100	100	200

$$\text{Especificidad} = D/(B+D) = 60/100 = 0.6 \text{ o } 60\%$$

Un test con una especificidad de 0.6 identificará correctamente al 60% de casos verdaderos negativos.

La sensibilidad y la especificidad de un test presentan una relación inversa, es decir, a mayor sensibilidad menor especificidad y vice versa. Un test diagnóstico ejecutado correctamente tiene una sensibilidad y especificidad sin cambios. Tanto la sensibilidad como la especificidad se mantienen constantes aunque la prevalencia de la enfermedad varíe.

El valor predictivo positivo de un test

Gold Standard			
Test	Enfermo	Sano	Total
Positivo	A (VP)	B (FP)	A+B
Negativo	C (FN)	D (VN)	C+D
Total	A+C	B+D	Total

El valor predictivo positivo de un test se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Valor predictivo positivo (VPP)} = A/(A+B)$$

El valor predictivo positivo (VPP) de un test se define de las siguientes maneras:

1. Proporción de resultados positivos del test en quienes la enfermedad está presente (confirmada por una prueba de oro)
2. Probabilidad de que un paciente sea un verdadero positivo teniendo el resultado del test positivo
3. La probabilidad de tener la enfermedad dado que el resultado del test fue positivo.

Un ejemplo:

Gold Standard			
Test	Enfermo	Sano	Total
Positivo	80	40	120
Negativo	20	60	80
Total	100	100	200

$$\text{VPP} = A/(A+B) = 80/120 = 0.67$$

El valor predictivo positivo de 0.67 significa que si se obtiene un resultado positivo con el test, existe un 67% de probabilidad de tener la enfermedad.

El valor predictivo negativo (VPN) de un test

Gold Standard			
Test	Enfermo	Sano	Total
Positivo	A (VP)	B (FP)	A+B
Negativo	C (FN)	D (VN)	C+D
Total	A+C	B+D	Total

$$\text{VPN} = D/(C+D)$$

El valor predictivo negativo (VPN) de un test puede ser definido de las siguientes formas:

1. Proporción de personas con resultados negativos del test en quienes la enfermedad está ausente
2. Probabilidad de que el paciente sea un verdadero negativo teniendo un test negativo
3. La probabilidad de que la enfermedad esté ausente dado que el resultado del test es negativo

Un ejemplo:

Gold Standard			
Test	Enfermo	Sano	Total
Positivo	80	40	120
Negativo	20	60	80
Total	100	100	200

$$\text{VPN} = D/(C+D) = 60/80 = 0.75$$

El valor predictivo negativo de un test de 0.75 significa que ante un resultado negativo del test existe una probabilidad del 75% de que la enfermedad esté ausente.

Como se dijo antes, la sensibilidad y la especificidad del test no se afectan por la prevalencia de la enfermedad. Por el contrario, el VPP y VPN de un test varían de acuerdo a la prevalencia de la enfermedad. La relación entre prevalencia y valor predictivo positivo o negativo, pueden ser resumidas de la siguiente manera:

El VPP de un test es alto si es aplicado en un contexto de elevada prevalencia de la enfermedad, lo que explica la mayor probabilidad de obtener resultados verdaderos positivo con un test, en pacientes hospitalarios con respecto a un screening en la comunidad. Esto se explica porque en un contexto de elevada prevalencia de una determinada enfermedad tal como es la situación en los pacientes hospitalarios, en los que al realizar un test de laboratorio para diagnosticar una patología prevalente, tiene mayor probabilidad ser realizado en personas verdaderas positivas y por tanto hay mayor probabilidades de que el VPP sea elevado, y por tanto, el resultado positivo del test tiene más probabilidades de ser un verdadero positivo que un falso positivo.

Por el contrario, en un contexto de baja prevalencia de la enfermedad, la realización de un test diagnóstico tiene más probabilidades de ser realizado en personas sanas que en portadoras de la enfermedad y por ello tiene mayor probabilidad de que un resultado positivo sea en realidad un falso positivo que un verdadero positivo.

De la misma manera, el VPN de un test es más alto si el test es aplicado en personas con baja prevalencia de la enfermedad que si es aplicado en un contexto de alta prevalencia.

Otros datos sobre la validez de un test diagnóstico

Gold Standard			
Test	Enfermo	Sano	Total
Positivo	A (VP)	B (FP)	A+B
Negativo	C (FN)	D (VN)	C+D
Total	A+C	B+D	Total

En base a los datos de una tabla 2 X 2 como la anterior se pueden obtener los siguientes datos:

Prevalencia de la enfermedad = $(A + C)/\text{Total}$
 Prevalencia de pruebas positivas = $(A + B)/\text{Total}$
 Exactitud del test = $(a + D)/\text{Total}$

Un ejemplo para razonar sobre el valor predictivo de un test (VPP o VPN)

En un estudio hipotético reportado en una revista médica, se muestran los resultados de la utilidad de un nuevo cuestionario diseñado como herramienta diagnóstica de alcoholismo. En el estudio, se entrevistaron 100 personas consecutivas entre los presentes en un gran centro de alcohólicos anónimos y se les aplicó el cuestionario. Los resultados obtenidos con el cuestionario fueron comparados con los obtenidos por medio de una entrevista sistematizada conducido por un médico (Prueba de Oro).

Los resultados de aplicación del nuevo cuestionario y los obtenidos por la entrevista con el médico, se muestran en la tabla siguiente:

Gold Standard			
Nuevo cuestionario	Médico Positivo	Médico Negativo	Total
Positivo	22	20	42
Negativo	18	40	58
Total	40	60	100

Unos colegas de un hospital le preguntan su opinión sobre la performance del nuevo cuestionario. Además, ellos están interesados en saber si este cuestionario podría ser utilizado como una herramienta diagnóstica de alcoholismo en un servicio general de medicina.

Para evaluar la performance del cuestionario se puede calcular los siguientes indicadores:

Sensibilidad del cuestionario = $22/40 = 0.55$
 Especificidad del cuestionario = $40/60 = 0.67$
 VPP = $22/42 = 0.52$
 VPN = $40/58 = 0.69$
 Prevalencia de alcoholismo = $40/100 = 0.4$
 Exactitud del test = $(22 + 40)/100 = 0.6$

La especificidad del nuevo cuestionario (0.67) es más alta que la sensibilidad (0.55). Esto significa que el nuevo cuestionario es más útil para identificar personas no alcohólicas que personas alcohólicas. Esto es particularmente interesante ya que el cuestionario fue diseñado para detectar alcohólicos.

Las personas identificadas como alcohólicas por el cuestionario no deberían preocupar ya que casi la mitad (48%) de tales personas no eran alcohólicas ya que el VPP es de 0.52 (52%).

Con respecto a la utilidad del cuestionario para ser usado en un servicio de medicina general en el que es de esperar un contexto de menor prevalencia de alcoholismo se concluye lo siguiente:

La sensibilidad del cuestionario de 0.55 se mantendrá sin cambios y esto significa que el 45% de los pacientes alcohólicos no serán detectados.

La especificidad del cuestionario de 0.67 también se mantendrá sin cambios lo que significa que el 33% los pacientes no alcohólicos serán clasificados erróneamente como con problemas de alcoholismo.

El VPP (0.52) del cuestionario disminuirá ya que entre aquellos identificados como alcohólicos menos del 52% tendrán realmente problemas de alcoholismo.

El VPN (0.69) mejorará ya que más del 69% realmente no tendrán problemas de alcoholismo.

Razón de probabilidades

Mediante la combinación de la sensibilidad y especificidad de un test se pueden obtener resultados más confiables sobre la validez de un test diagnóstico.

Del uso combinado de la sensibilidad y especificidad de un test surge el concepto de la razón de probabilidades o **Likelihood Ratio**. La razón de probabilidad puede ser positiva o negativa.

La razón de probabilidad nos indica cuánto más probable es un resultado determinado de una prueba diagnóstica en un paciente con una enfermedad dada comparado con un paciente sin la enfermedad

La razón de probabilidad positiva (RPP) se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Razón de probabilidad de un test positivo} = \text{sensibilidad}/(1-\text{especificidad})$$

Esta razón describe la probabilidad de tener la enfermedad en oposición a no tenerla, teniendo un resultado positivo del test.

La razón de probabilidad negativa (RPN) se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Razón de probabilidad negativa} = (1-\text{sensibilidad})/\text{especificidad}$$

Esta razón describe la probabilidad de no tener la enfermedad en oposición a tenerla, teniendo un resultado negativo del test.

Utilidad de la razón de probabilidades

La razón de probabilidad se deriva de la sensibilidad y especificidad del test y no es afectada por la prevalencia de la enfermedad. De esta manera, la razón de probabilidad se mantiene constante aunque la prevalencia de la enfermedad varíe en los sujetos en quienes se aplica el test.

Por otra parte, la razón de probabilidad es particularmente útil para el clínico debido a que le permite un mejor entendimiento de los resultados de un test ya que puede entender con qué fuerza el resultado positivo de un test indica la presencia real de la enfermedad y la fuerza de un resultado negativo para descartar la enfermedad. En otras palabras, la razón de probabilidades nos indicará, como el resultado de un test hará cambiar la probabilidad pre-test a la probabilidad post-test de la enfermedad, en el paciente.

La probabilidad pre-test es la estimación de la prevalencia de la enfermedad que asumimos antes de realizar un test diagnóstico. Por lo que hemos visto hasta el momento, es importante establecer una prevalencia o probabilidad pre-test de la enfermedad para poder interpretar correctamente el resultado del test, ya sea positivo o negativo. La probabilidad pre-test de una enfermedad la obtenemos haciendo una estimación aproximada basados en nuestra experiencia personal o en base a datos estadísticos o epidemiológicos del medio en que trabajamos.

Por ejemplo, si sabemos que en nuestro hospital cerca del 30% de los pacientes de consulta externa son positivos para las pruebas de detección de la enfermedad de chagas, asumimos que la probabilidad pre-test para esta enfermedad es del 30%.

Seguidamente detallaremos los pasos a seguir para convertir la probabilidad pre-test de tener un enfermedad, a la probabilidad post-test, usando la razón de probabilidad.

1. Establezca la probabilidad pre-test que como ya se dijo es igual a la prevalencia esperada de la enfermedad en el paciente.
2. Convierta la probabilidad pre-test en el odds pre-test ($\text{odds pre-test} = \text{probabilidad pre-test} / (1 - \text{probabilidad pre-test})$)
3. Obtenga el odds post-test ($\text{odds post-test} = \text{odds pre-test} \times \text{la razón de probabilidad}$)
4. Obtenga la probabilidad post test ($\text{probabilidad post test} = \text{odds post-test} / (\text{odds post-test} + 1)$)

Recordemos que probabilidad es definida como la posibilidad de que un evento ocurra. La probabilidad es expresada como un decimal entre cero y 1. Por ejemplo la probabilidad de que al lanzar un dado salga un 2 es de $1/6 = 0.17$ o 17%, ya que en el dado hay solo un 2 y el dado tiene 6 caras.

El odds de un evento es definido como la probabilidad de que el evento ocurra contra la probabilidad de que el evento no ocurra.

La formula del odds es: $\text{odds} = \text{probabilidad} / (1 - \text{probabilidad})$

Por ejemplo, si para la enfermedad de chagas sabemos que la prevalencia es de 0.3 o 30%, el odd pre-test para para esta enfermedad será:

$$\text{Odds} = 0.3/(1-0.3) = 0.3/0.7 = 3$$

Veamos un ejemplo de cómo se procede a interpretar el resultado de un test diagnóstico usando la razón de probabilidades.

Supongamos, como se dijo antes, que la prevalencia para la enfermedad de chagas en nuestro hospital es del 30% o 0.30.

Supongamos también que la sensibilidad del test que usamos es del 95% o 0.95 y la especificidad del 80% o 0.80.

Entonces, la probabilidad pre-test para la enfermedad de chagas será:

$$= 0.3 \text{ (30\%)}$$

Calculemos el odds pre-test :

$$\begin{aligned} &= \text{probabilidad}/(1- \text{probabilidad}) \\ &= 0.3/(1-0.30) = 0.3/0.7 \\ &= 0.43 \end{aligned}$$

Calculemos la razón de probabilidad para un resultado positivo del test:

$$\begin{aligned} \text{RP (+)} &= \text{sensibilidad}/(1- \text{especificidad}) \\ &= 0.95/(1-0.8) = 0.95/0.20 \\ &= 4.75 \end{aligned}$$

Calculemos el odds post-test:

$$\begin{aligned} \text{Odds post-test} &= \text{odds pre-test} \times \text{RP (razon de probabilidad)} \\ &= 0.43 \times 4.75 = 2 \end{aligned}$$

Calculemos la probabilidad post-test:

$$\begin{aligned} \text{Probabilidad post-test} &= \text{odds post-test}/(\text{odds post-test} + 1) \\ &= 2/(2 + 1) = 2/3 \\ &= 0.67 \text{ o } 67\% \end{aligned}$$

Lo que significa que si el test para chagas es positivo pasamos de una probabilidad pre-test del 30% a otra del 67%.

Es decir, que ahora podemos decir que este paciente con un test positivo tiene un 67% de probabilidades de tener realmente la enfermedad.

Ahora con el mismo ejemplo de la enfermedad de chagas calculemos la probabilidad post-test para un paciente con un resultado negativo del test de chagas.

Recordemos:

Prevalencia = 30% o 0.30

Sensibilidad del test = 95 o 0.95

Especificidad del test = 80% o 0.80

La probabilidad pre-test :

$$= 0.3 \text{ (30\%)}$$

El odds pre-test:

$$\begin{aligned} &= 0.3/(1-0.3) = 0.3/0.70 \\ &= 0.43 \end{aligned}$$

RP para un resultado negativo del test:

$$\begin{aligned} &= (1 - \text{sensibilidad})/\text{especificidad} \\ &= (1-0.95)/0.8 = 0.05/0.8 \\ &= 0.063 \end{aligned}$$

Calculemos el odds post-test:

Odds post-test = odds pre-test X RP (razón de probabilidad)

$$= 0.43 \times 0.063 = 0.027$$

Calculemos la probabilidad post-test:

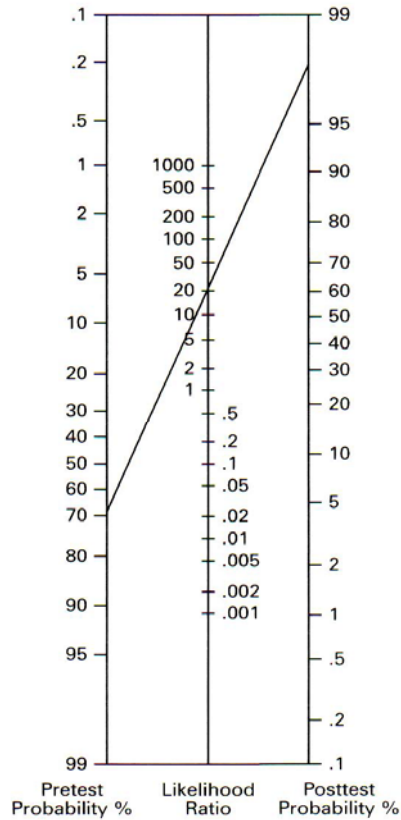
Probabilidad post-test = odds post-test/(odds post-test + 1)

$$\begin{aligned} &= 0.027/(0.027 + 1) = 0.027/1.027 \\ &= 0.026 \text{ o } 2.6\% \end{aligned}$$

Es decir que una persona con resultado negativo para el test tiene una probabilidad post-test del 2.6%. Por tanto, con el resultado negativo pasamos de una probabilidad pre-test del 30% a una probabilidad pos-test de 2.6%.

Otra forma fácil de calcular la probabilidad post-test es usar un nomograma como el siguiente:

NOMOGRAM* FOR INTERPRETING DIAGNOSTIC TEST RESULTS



En este caso, teniendo la probabilidad pre-test sólo se necesita calcular la RP (razón de probabilidad) o Likelihood Ratio (LR) para un test positivo o negativo y se traza una línea partiendo del punto de la probabilidad pre-test y que pase por la RP (LR) calculada y de esta manera se obtiene la probabilidad post-test.

En el ejemplo se muestra que partiendo de una probabilidad pre-test del 70% y una razón de probabilidad para un test positivo de 20, se obtiene una probabilidad post-test del 97%. Es decir, con un test positivo se pasa de una probabilidad pre-test de 20% a una del 97% de tener realmente la enfermedad.