

INTERPRETACION DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS

Héctor D. Tarabla

1. Pruebas diagnósticas.

Prueba diagnóstica: Proceso a través del cual un individuo o un grupo de individuos es clasificado como poseedor o careciente de un determinado atributo (usualmente una enfermedad).

Prueba tamiz: Proceso por el que en una población se analizan individuos aparentemente sanos para detectar enfermedad (masivo, múltiple y hallazgo de casos).

Prueba confirmatoria: Proceso por el cual un individuo es clasificado como enfermo o sano.

2. Utilidad de las pruebas diagnósticas.

Determinar la prevalencia de una enfermedad o de otros atributos; una clasificación inicial de rodeos o individuos; un indicio sobre la posibilidad que una enfermedad esté presente en sus estadíos iniciales; un soporte adicional, un diagnóstico o una prognosis correcta; una determinación de la existencia de factores de riesgo.

3. Factores que afectan la capacidad discriminatoria de la prueba.

Variabilidad de la prueba diagnóstica.

Exactitud: Grado en que una prueba representa el valor verdadero del atributo que está sujeto a medición.

Precisión: Se diferencia de la anterior en el grado de detalle de la medición.

Validez: Grado en el cual una prueba mide lo que supone debe medir.

Confiabilidad: Grado en el cual los resultados obtenidos en una medición pueden ser replicados.

Sesgo: error o desviación sistemática del valor verdadero.

Variabilidad de los individuos sanos: dentro y entre individuos.

Variabilidad de los individuos enfermos: estructura genética, edad, estado fisiológico, madurez inmunológica, estado inmunitario previo y factores concurrentes en el hospedador. Vía de entrada, patogenicidad y dosis del agente).

4. Características deseables en una prueba.

Alta capacidad discriminatoria, economía (muestra, materiales de laboratorio, recursos humanos, tiempo y recursos financieros), disponibilidad de materiales, simplicidad, objetividad y seguridad.

5. Relación entre el resultado de la prueba diagnóstica y el estado de salud de los individuos.

Los resultados de una prueba pueden ser expresados en forma cualitativa ("positivos" o "negativos"), o por medio de algún tipo de gradiente numérico a lo largo de una escala ordinal o continua. Estos últimos pueden ser expresados en forma dicotómica por medio de la selección de un valor crítico o de corte en la escala por encima del cual los resultados obtenidos se consideran positivos y por debajo del mismo se clasifican como negativos (Gráfico 1.).

PV = Positivos verdaderos. **FP** = Falsos positivos. **NV** = Negativos verdaderos. **FN** = Falsos negativos.

Gráfico 1.: Representación gráfica de una población con respecto a su estado de salud y los resultados de una prueba diagnóstica.

Esta puede tammbién ser ilustrada con una tabla de doble entrada en la cual cada celda representa a (Cuadro 1.):

Cuadro 1. Clasificación de una población animal con respecto a su estado de salud y los resultados de una prueba diagnóstica.

Condición	Enfermos	Sanos	Total
Test positivos	PV	FP	PV + FP
Test negativos	FN	NV	NV + FN
Total	PV + FN	NV + FP	PV + FP + NV + FN = n

PV = Positivos verdaderos, **FP** = Falsos positivos, **NV** = Negativos verdaderos, **FN** = Falsos negativos, **n** = total de individuos.

Positivos verdaderos: Individuos que habiendo dado positivos a la prueba diagnóstica, están verdaderamente enfermos.

Falsos positivos: Individuos que habiendo dado positivos a la prueba diagnóstica, están verdaderamente sanos.

Negativos verdaderos: Individuos que habiendo dado negativos a la prueba diagnóstica, están verdaderamente sanos.

Falsos negativos: Individuos que habiendo dado negativos a la prueba diagnóstica, están verdaderamente enfermos.

5.1. Sensibilidad y especificidad.

Sensibilidad: Probabilidad de detectar un animal enfermo (**ie** ser positiva) en una población enferma.

$$\text{Sens.} = \frac{\text{PV}}{\text{PV} + \text{FN}} \times 100$$

Especificidad: Probabilidad de detectar un animal sano (**ie** ser negativa) en una población sana .

$$\text{Esp.} = \frac{\text{NV}}{\text{NV} + \text{FP}} \times 100$$

5.2. Prevalencia real y prevalencia aparente,

Prevalencia real: Proporción de animales enfermos existentes en el estado natural, independiente y anterior a la ejecución de la prueba.

Prevalencia aparente: Proporción de animales positivos a la prueba diagnóstica.

5.2.1. Efecto de la sensibilidad de la prueba diagnóstica sobre la prevalencia aparente de la enfermedad.

Las estimaciones de la prevalencia de una enfermedad se ven muy influenciadas por variaciones en la especificidad de la prueba pero, en general, no están afectadas mayormente por variaciones moderadas en la sensibilidad. La falta de especificidad puede hacer sobreestimar la prevalencia de la enfermedad. Este efecto se hace más marcado a medida que la prevalencia de la enfermedad es más baja.

5.2.2. Estimación de la prevalencia real de la enfermedad.

En la estimación de la prevalencia de una enfermedad, la preocupación principal no es la exactitud del diagnóstico individual, sino el sesgo y la precisión con la cual se puede estimar la prevalencia real de la enfermedad. Los diagnósticos falsos positivos en estos casos no tienen una consecuencia directa sobre los individuos que componen la población, sino sobre la sobre o subestimación de la cantidad de enfermos presentes en esa población.

La prevalencia real de una enfermedad puede ser estimada a partir de su prevalencia aparente y la sensibilidad y especificidad de la prueba:

$$\text{PR} = \frac{\text{PA} - (1 - \text{Esp.})}{1 - [(1 - \text{Esp.}) + (1 - \text{Sens.})]}$$

6. Valores predictivos.

6.1. Valor predictivo de la prueba positiva.

Probabilidad que un animal positivo a la prueba esté realmente enfermo.

$$VP+ = \frac{PV}{PV + FP}$$

6.1.1. Teorema de Bayes.

$$Pr(E/+) = \frac{Pr(E) \times Pr(+/E)}{Pr(E) \times Pr(+/E) + Pr(NE) \times Pr(+/NE)}$$

Donde:

Pr (E) = Probabilidad de Enfermedad.

Pr (S) = Probabilidad de Sano.

Pr (+/E) = Probabilidad de que estando Enfermo sea Positivo a la prueba diagnóstica.

Pr (+/S) = Probabilidad de que estando Sano sea Positivo a la prueba diagnóstica.

Reemplazando:

Pr (E/+) = VP+ = Valor predictivo positivo.

Pr (E) = PR = Prevalencia real de la enfermedad.

Pr (S) = 1 - PR = Prevalencia de sanos.

Pr (+/E) = Sens. = Sensibilidad de la prueba diagnóstica.

Pr (+/S) = 1 - Esp. = Proporción de positivos sanos.

$$VP+ = \frac{PR \times Sens.}{PR \times Sens. + (1 - PR) \times (1 - Esp.)}$$

6.1.2. Valor predictivo de la prueba negativa.

Probabilidad que un animal negativo a la prueba esté realmente sano.

$$VP- = \frac{NV}{NV + FN}$$

$$VP- = \frac{(1 - PR) \times Esp.}{(1 - PR) \times Esp. + PR \times (1 - Sens.)}$$

$$(1 - PR) \times \text{Esp.} + PR \times (1 - \text{Sens.})$$

6.1.2. Cuadro de cálculo del valor predictivo.

Conociendo el número de individuos que componen la muestra, la prevalencia real y la sensibilidad y especificidad de la prueba se puede construir el Cuadro 1.

6.1.3. Tasa de falsos positivos.

Proporción de animales sanos dentro del total de resultados positivos a la prueba.

$$\text{Tasa de FP} = \frac{(1 - PR) \times (1 - \text{Esp.})}{\text{Sens.} \times PR + (1 - \text{Esp.}) \times (1 - PR)}$$

6.1.4. Tasa de falsos negativos.

Proporción de animales enfermos dentro del total de resultados negativos a la prueba.

$$\text{Tasa de FN} = \frac{PR \times (1 - \text{Sens.})}{PR \times (1 - \text{Sens.}) + (1 - PR) \times \text{Esp.}} =$$

6.2. Efecto de la sensibilidad y especificidad de la prueba sobre su valor predictivo.

El VP+ se ve más afectado por cambios en la especificidad de la prueba. Como contrapartida el VP- está más influenciado por variaciones en la sensibilidad. A medida que aumenta la sensibilidad de la prueba, aumenta el VP- y disminuyen los diagnósticos falsos negativos. Por otra parte, al aumentar la especificidad de la prueba, aumenta el VP+ y disminuyen los diagnósticos falsos positivos.

6.3. Efecto de la prevalencia real de la enfermedad sobre los valores predictivos de la prueba.

A medida que disminuye la prevalencia real decrece también el VP+ y aumenta la cantidad de diagnósticos falsos positivos. Como contrapartida, al incrementarse la prevalencia real hasta valores muy altos, disminuye el VP- y aumenta la cantidad de falsos negativos.

6.4. Efecto del tamaño de la muestra sobre la proporción de falsos negativos.

Cuando aumenta el tamaño del grupo se incrementa la probabilidad de incluir al menos un individuo falso negativo.

7. Combinación de pruebas diagnósticas.

7.1. Paralelas.

Se clasifican como enfermo a los reaccionantes positivos a cualquiera de las pruebas. Ej.:

A+ B+ = +
A+ B- = +
A- B+ = +
A- B- = -

Con la ejecución de las pruebas paralelas incrementamos la sensibilidad y el VP-.

7.2. Consecutivas.

Se clasifican como enfermo a los individuos que, habiendo sido positivos a una prueba, son también positivos a la segunda. Ej.:

A+ B+ = +
A+ B- = -
A- B+ = -
A- B- = -

Con la ejecución de las pruebas en forma consecutiva incrementamos la especificidad y el VP+.

7.3. Repetición de la misma prueba.

Consiste en aplicar la misma prueba a los animales que arrojaron resultados negativos en la primer oportunidad. Ej.:

A+ = +
A- = Repetir prueba A.

El efecto final es similar a la interpretación paralela.

7.4. Paneles de pruebas.

Si la mayoría, o la totalidad de los resultados deben ser positivos para proveer de evidencia suficiente de la enfermedad de interés, el proceso diagnóstico será bastante específico, con pocos falsos positivos y un alto VP+ y un bajo VP-. Si un resultado positivo en sólo una o unas pocas pruebas es suficiente evidencia de la enfermedad el proceso será altamente sensible, con pocos falsos negativos, un alto VP- y un bajo VP+. Cuando los valores normales son definidos de acuerdo la curva gaussiana y se efectúan varias pruebas diagnósticas en el mismo sujeto, más pruebas se realicen en un individuo sano, más alta es la probabilidad de encontrar un resultado anormal en al menos una prueba. La probabilidad que un paciente dado esté fuera del rango normal en al menos una prueba es igual a $1 - \text{Esp.}^n$, siendo n el número de pruebas independientes efectuadas.

Bibliografía.

Bayes, T. 1763. An essay toward solving a problem in the doctrine of chance. Philo. Trans. Roy. Soc. **53** : 370-418.

Connell, F. A. and Koepsell, T. D. 1985. Measures of gain in certainty from a diagnostic test. Am. J. Epidemiol. **121** : 744-753.

Fleiss, J. L. 1981. Statistical Methods for Rates and Proportions, 2nd Ed., John Wiley & Sons Inc., New York, 321 **pp.**

Galen, R. S. and Gambino, S. R. 1975. Beyond Normality, the Predictive Value and Efficiency of Medical Diagnoses. John Wiley & Sons, New York, 237 **pp.**

Knapp, R. G. and Clinton Miller, M. 1992. Clinical Epidemiology and Biostatistics. Natl. Med. Series, Williams & Wilkins, Harwal Publ. Co., Pennsylvania, 435 **pp.**

Marchevsky, N. 1974. Errores en las estimaciones de prevalencia en estudios de población: Un método para calcular la prevalencia real. Zoonosis. **16** : 81-109.

Marchevsky, N., Held, J. R. and García-Carrillo, C. 1989. Probability of introducing diseases because of false negative test results. Am. J. Epidemiol. **130**: 611-614

Martin, S. W. 1976. The evaluation of tests. Can. J. Comp. Med. **41**: 19-25.

Martin, S. W. 1984. Estimating disease prevalence and the interpretation of screening test results. *Prev. Vet. Med.*, **2** : 463-472.

Martin, S. W., Shoukri, M. and Thorburn, M. A. 1992. Evaluating the health status of herds based on test applied to individuals. *Prev. Vet. Med.*, **14** : 33-43.

McClish, D. and Quade, D. 1985. Improving estimates of prevalence by repeated testing. *Biometrics*. **41** : 81-89.

Smith, R. D. 1991. *Veterinary Clinical Epidemiology. A problem-oriented approach*. Butterworth-Heinemann, Reed Pub. Inc. USA, 225 **pp**.

Tarabla, H. D. 1999. *Epidemiología Diagnóstica*. Diagnóstica, original de 110 **pp**. Ctro. Pub. UNL, en prensa.

Tyler, J. W. and Cullor, J. S. 1989. Titters, tests, and truisms: Rational interpretation of diagnostic serologic testing. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **194**: 1550-1558.

Yerushalmy, J. 1947. Statistical problems in assessing methods of medical diagnosis, with special reference to X-ray techniques. *Pub. Hlth. Rep.* **62**: 1432-1449.