

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS: ALGUNAS PROBABILIDADES IMPORTANTES PARA SU APLICACIÓN EN MEDICINA

MARIA VICTORIA BECKER¹, LARISA CARRERA² y ELENA FERNANDEZ³

1 Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional del Litoral.

mvbecker@gmail.com

2 Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional del Litoral.

carreralarisa@hotmail.com

3 Departamento de Matemática. Área Estadística. Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas. Universidad Nacional del Litoral. ecarrera@fcb.unl.edu.ar

RESUMEN

La medicina es una ciencia de probabilidades y un arte de manejar la incertidumbre y la causalidad. Dicha incertidumbre se extiende no sólo a las actividades preventivas, terapéuticas y pronósticas sino también a las diagnósticas, donde es importante la validez, la fiabilidad y el riesgo del diagnóstico.

Una prueba diagnóstica es buena cuando ofrece resultados positivos en enfermos y negativos en sanos. Su validez depende de su especificidad y sensibilidad y la seguridad brindada por sus valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN), afectados por la prevalencia de la enfermedad estudiada. Cuando la variable es continua, la aplicación de las curvas ROC permite determinar los valores de corte (cut off) para el cálculo de ellos.

El objetivo de este trabajo fue determinar valores de una variable hemorreológica (agregación eritrocitaria - ASP) en pacientes diabéticos, que permitan predecir posibles lesiones de piel en los mismos.

Este análisis se realizó en una base de datos de pacientes diabéticos, donde la prevalencia de lesiones cutáneas fue del 32,9%. Mediante las curvas ROC se determinaron dos puntos de corte de ASP: 0,65 y 0,60. En base al análisis de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos, se seleccionó el valor de 0,60 como el más adecuado para predecir el riesgo de lesiones cutáneas, con una sensibilidad del 96,2% y un VPN de 94,7%, en comparación con un valor de ASP de 0,65, para el cual se calculó una sensibilidad de 85,7% y un VPN de 87,8%.

Se observó que un valor de $ASP < 0,60$ en pacientes diabéticos es un buen predictor de ausencia de riesgo de desarrollar lesiones, ya que su elevado VPN, en el contexto de una baja prevalencia, elimina casi con seguridad la presencia de falsos negativos y por ende el riesgo de desarrollar lesiones.

PALABRAS CLAVE: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, riesgo.

1. INTRODUCCIÓN

La medicina es una ciencia de probabilidades, pero también un arte de manejar tanto la incertidumbre como la causalidad. Esta incertidumbre afecta no sólo a las acciones terapéuticas o pronósticas, sino también a las preventivas y sobre todo a las diagnósticas, dado que éstas constituyen un recurso permanente en la práctica médica. Las pruebas diagnósticas incluyen no solo las que se emplean para la detección precoz de la enfermedad, sino también las confirmatorias. Es decir, este concepto de prueba incluye las de laboratorio, radiológicas y toda aquella que forme parte de los pasos necesarios para la realización de un diagnóstico médico. Pero el enfrentar esta incertidumbre se basa en la probabilidad, que es el soporte en la toma de decisiones.

Las pruebas diagnósticas deben poseer tres características fundamentales: validez, fiabilidad y seguridad.

La validez es la capacidad de una prueba para medir lo que realmente debe medir. Esta validez se mide a través de la sensibilidad y de la especificidad. Ambas son cuantificaciones probabilísticas de la habilidad calificadoria del test.

La sensibilidad es la capacidad de una prueba para identificar correctamente a aquellos que tienen la enfermedad, es decir, la proporción de enfermos que la prueba es capaz de identificar correctamente como positivos.

La especificidad es la capacidad de una prueba para identificar correctamente a aquellos que no tienen la enfermedad, es decir, la proporción de enfermos que la prueba identificó correctamente como negativos.

La fiabilidad tiene relación con la reproductibilidad, es decir, que arroje resultados similares ante una nueva aplicación en iguales condiciones.

La seguridad es la capacidad para predecir la presencia o no de una enfermedad, o sea la probabilidad que el test de un diagnóstico correcto. Ello se evalúa a través de los valores predictivos positivo y negativo.

El valor predictivo positivo (VPP) es la probabilidad que un individuo con prueba positiva tenga la enfermedad, es decir, los pacientes con test positivos que están realmente enfermos.

El valor predictivo negativo (VPN) es la probabilidad que un paciente con prueba negativa no tenga la enfermedad, es decir, aquellos con prueba negativa que están correctamente diagnosticados.

A diferencia de la sensibilidad y la especificidad, que son características inherentes al método diagnóstico y cuyos resultados no varían según el contexto en el que son aplicados, los valores predictivos sí cambian según la población en la que se utilizan. La principal responsable de estas variaciones es la prevalencia, ya que cuanto más prevalente sea la patología, mayor será el VPP y menor el VPN; es decir, la probabilidad de que una persona con un resultado positivo esté enferma y de que un paciente con un resultado negativo esté sano será mayor porque el número de enfermos en la población es mayor.

La Diabetes Mellitus (DM) es un desorden metabólico crónico que afecta a alrededor de un 8,3% de la población adulta mundial e implica un problema socioeconómico por la repercusión sobre la calidad de vida de los enfermos y sus familias y por el alto costo de su atención. En su evolución desarrolla complicaciones crónicas tales como la retinopatía, la nefropatía, la neuropatía o las manifestaciones cutáneas, entre otras. La patogenia de las mismas se vincula con diversos mecanismos entre los que se hallan las alteraciones microcirculatorias. En tal sentido, los factores hemorreológicos tales como la fibrinogenemia (medida por el método Claus) y la agregación eritrocitaria (determinada por la técnica de ASP) pueden producir cambios reológicos en la sangre, involucrar al endotelio capilar y aumentar la tendencia agregante de la misma, produciendo cuadros de obstrucción de los vasos presentes en la microcirculación.

El objetivo del presente trabajo fue determinar valores de una variable hemorreológica: Agregación eritrocitaria (ASP) en pacientes diabéticos que permita predecir posibles lesiones dermatológicas en ellos.

Para evaluar la capacidad diagnóstica, la fiabilidad y la validez se analizarán sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

Para la obtención de los valores de ASP que permitan una clasificación dicotómica de los resultados de la prueba, según sean superiores o inferiores al seleccionado, para determinar así

la sensibilidad y especificidad más alta en forma conjunta, se empleó una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) que es una representación gráfica de la sensibilidad frente a (1 – especificidad). Las curvas ROC constituyen una herramienta fundamental en el proceso de uso y evaluación de pruebas diagnósticas. La sensibilidad y especificidad más altas son las que presentan el mayor índice de Youden. Gráficamente este punto corresponde al punto de la curva ROC más cercano al ángulo superior izquierdo del gráfico, (punto (0; 1)), es decir, el más cercano al punto de sensibilidad =100% y especificidad = 100%.

2. METODOLOGÍA

Se estudiaron 85 pacientes con diabetes tipo 1 y 2, de ambos sexos, que asistieron durante el año 2004 a un servicio de oftalmología de un Hospital Público de la Provincia de Santa Fe.

Los criterios de inclusión adoptados fueron pacientes no fumadores, que no se encontraran bajo tratamiento con fármacos capaces de alterar la hemorreología sanguínea y que no presentaran otra enfermedad intercurrente.

Se tomaron muestras de sangre obtenidas por punción venosa, que fueron anticoaguladas con EDTA y centrifugadas, con el objetivo de separar los glóbulos rojos. Los mismos fueron resuspendidos en plasma autólogo al 2% y luego colocados en un portaobjetos excavado, para ser analizados con un microscopio óptico invertido tras 2 minutos de reposo. Un observador ciego a la muestra estudió la morfología de los agregados a través del análisis de imágenes digitalizadas. Estas imágenes fueron luego procesadas mediante el programa IPP-PLUS 2.1, calculándose el grado de redondez, tamaño, área y perímetro de cada agregado. Se estimó cuantitativamente la morfología de los agregados eritrocitarios con la técnica ASP (parámetro de forma de los agregados). Los valores de esta variable varían de 0 a 1, siendo 1 el valor máximo correspondiente a una esfera. Los valores registrados resultaron del promedio correspondiente a los agregados observados en 5 campos diferentes.

El trabajo respetó las normas éticas que rigen la investigación en seres humanos.

Todas las variables fueron exhaustivamente exploradas, resumiéndoselas a través de gráficos, tablas y medidas de resumen. Las comparaciones de medias se realizaron mediante pruebas t o z según correspondiera (Altman, 1997; Armitage et.al, 2002).

Se utilizó una curva ROC, a fin de verificar si el punto de corte (cut off) seleccionado previamente mediante exploración gráfica en los diagramas de caja resultaba adecuado en cuanto a su validez diagnóstica calculándose sensibilidad, especificidad y valores predictivos

positivo y negativo, como también a través del área bajo la curva (AUC) (Altaman y Bland, 1994).

Los datos fueron procesados usando el SPSS versión 17.0, disponible en el Dpto.de Matemática de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas de la UNL. La significación estadística adoptada fue de 0,05 en todos los casos.

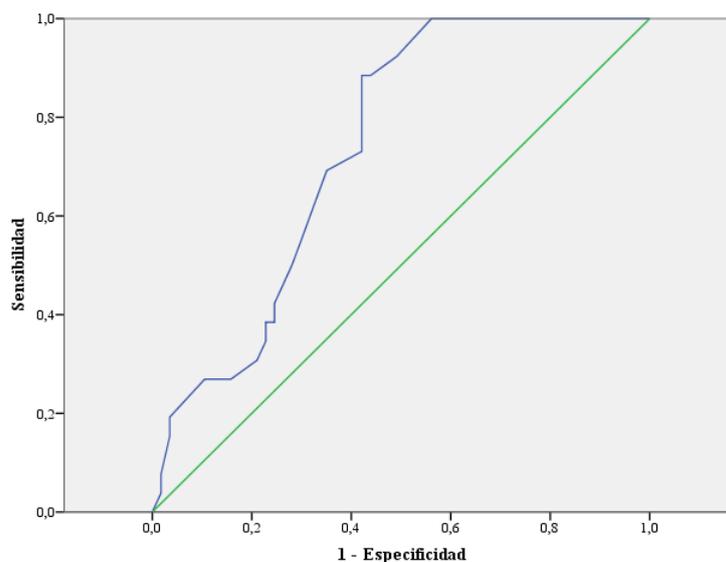
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De los 85 pacientes diabéticos, 32,9% presentaban lesiones cutáneas relacionadas a la enfermedad (n=28). La edad promedio fue de $58,8 \pm 9,4$ años para los pacientes con manifestaciones cutáneas y de $57,7 \pm 10,2$ años para aquellos que no las presentaban.

La variable ASP no presentó diferencias significativas entre diabéticos tipo 1 y 2 ni entre sexos, con valores promedios comprendidos en su totalidad entre $0,74 \pm 0,07$ y $0,55 \pm 0,17$. El análisis de la misma variable en pacientes diabéticos con y sin lesiones tampoco arrojó diferencias significativas ($0,69 \pm 0,07$ y $0,62 \pm 0,15$, respectivamente). Sin embargo, estos valores fueron mayores en los pacientes con lesiones, quienes presentaron varios casos con valores superiores al máximo (ASP=0,82) y a la mediana (ASP=0,63) del grupo sin lesiones.

Para analizar el desempeño de la variable ASP como predictor de riesgo de lesiones cutáneas, se aplicó la curva ROC, calculándose un AUC (área bajo la curva) = 0,738 ($p < 0,001$). Ver Gráfico 1.

Gráfico 1: Curva ROC para ASP



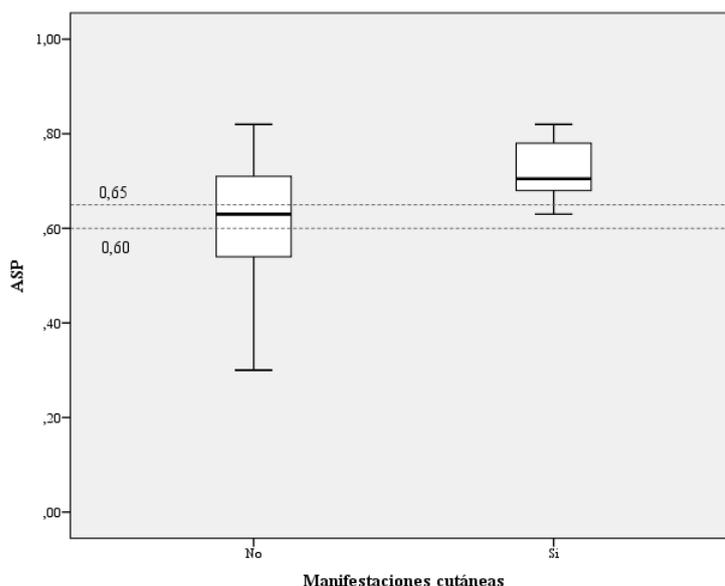
Se observó en los resultados arrojados por este método de sensibilidad y especificidad para diferentes valores de ASP que los correspondientes a 0,65 y 0,60 podrían tener un buen desempeño y ser de utilidad como valores de corte preventivos. Se calcularon entonces la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos de ambos puntos de corte. Ver Tabla 1.

Tabla 1. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para puntos de corte de 0,65 y 0,60.

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
ASP > 0,65	85%	50%	46%	87%
ASP > 0,60	96%	31%	40%	94%

En el Gráfico 2, en los diagramas de caja, es posible observar que el valor de ASP de 0,65 es muy próximo a la mediana de los pacientes sin lesiones cutáneas y el límite inferior de los pacientes con lesiones, es decir, aproximadamente el 50% de los pacientes sin lesiones cutáneas presentan valores de ASP menores al mínimo valor encontrado en pacientes con lesiones.

Gráfico 2: Diagramas de caja para ASP según la presencia o no de lesiones de piel



Se eligió una prueba con sensibilidad alta para descartar enfermedades ya que la prevalencia puede considerarse baja. Si bien un resultado negativo descarta el diagnóstico, la sensibilidad

alta permite encontrar a todos los enfermos, aunque al costo de incluir entre los positivos a individuos que no padecen la enfermedad.

También se utilizó una prueba con alta sensibilidad porque la patología evaluada reviste gravedad en los daños a producir y la demora diagnóstica puede ensombrecer el pronóstico. En este caso, es más importante detectar al mayor número posible de probables individuos enfermos, aunque dentro de ellos haya también personas sanas.

4. CONCLUSIONES

La validez de una prueba diagnóstica está completamente definida por la sensibilidad y la especificidad. Es más, son totalmente independientes de la prevalencia de la enfermedad a diagnosticar en la población, pero estos valores no aportan sustento importante para la toma de decisiones, sobre todo a la hora del diagnóstico.

Por el contrario, los valores predictivos, dependen del nivel de prevalencia de la enfermedad en la población y resultan muy útiles en la toma de decisiones y del diagnóstico médico.

En el caso de la diabetes y el nivel ASP, el valor predictivo negativo (VPN) alto encontrado para los niveles de $ASP \leq 0,60$ en concordancia con la baja prevalencia de la enfermedad, permite descartar la posibilidad de lesiones de piel en los diabéticos con estos valores de agregación eritrocitaria.

La agregación eritrocitaria (ASP) experimenta alteraciones en pacientes diabéticos, según se ha hallado, primordialmente en los que presentan lesiones cutáneas. La aparición de estas lesiones así como el desarrollo de la microangiopatía diabética, se producirían, desde una perspectiva fisiopatogénica, por una interacción de parámetros hemorreológicos con otros mecanismos de lesión vascular parietal. Según lo hallado anteriormente, podría inferirse que el compromiso de la agregación eritrocitaria precedería a la aparición de las lesiones cutáneas y, por consiguiente, suponer que con el seguimiento y el control de este parámetro, a través del ASP, resultaría posible prevenir las complicaciones microcirculatorias cutáneas.

5. REFERENCIAS

ALTMAN, D; BLAND, J (1994). Diagnostic tests 1: Sensitivity and specificity. *BMJ*, **308**: 1152.

ALTMAN, D; BLAND, J (1994). Diagnostic tests 2: predictive values. *BMJ*, **309**: 102.

ALTMAN, D; BLAND, J (1994). Diagnostic tests 2: receiver operating characteristic plots.. *BMJ*, **309**: 188.

ALTMAN, D. (1997). *Practical statistical for medical research*. 8ª Ed. *Chapman & Hall Eds.* London (UK).

AEMITAGE, P, BERRY, G, MATTHEWS, JNS. (2002). *Statistical methods in medical research*. 4th. Ed. *Blackwell Scientific Publications*. Oxford (UK).

CARRERA, L. I. (2009). Lesiones cutáneas atribuidas a la microangiopatía diabética. Contribuciones hemorreológicas al entendimiento de su fisiopatogenia. *Tesis doctoral*. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (Argentina)

CARRERA, L. I., ETCHEPARE, P. G., FORESTO, M., D'ARRIGO, A. E., VALVERDE, J., RASIA, R. J. (2002). Hemorreología y Diabetes: algunos aportes para la práctica médica. *Rev Med Rosario*, 68: 45-49.

CARRERA, L. I., ETCHEPARE, P. G., FORESTO, M., D'ARRIGO, A. E., OTTAVIO, Y., VALVERDE, J. (2006). La agregación eritrocitaria en la fisiopatogenia de las lesiones cutáneas microangiopáticas. *Endocrinol Nutr.*, 53 (4): 242-5

GOMEZ GONZALEZ, C. y PEREZ CASTAN, J. F. (2007). Curso de introducción a la investigación clínica. Capítulo 8: Pruebas diagnósticas. *Concordancia*. *Semergen*, 33 (10):509-19