

PRÁCTICA CLÍNICA BASADA EN EVIDENCIAS

---

# DIAGNÓSTICO

# VEREMOS

- Introducción a las pruebas diagnósticas
- Arquitectura metodológica de los estudios para pruebas diagnósticas
- Repasar los términos de certeza diagnóstica (sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR)
- Repasar las nociones de las curvas ROC
- Conocer los sesgos más importantes al momento de evaluar evidencia sobre pruebas diagnósticas
- Toma de decisiones y pensamiento bayesiano

# CASO CLÍNICO

- Atiendes en la sala de urgencias a un lactante de 3 meses de edad con fiebre de 3 días de evolución (39°C rectal)
- Ha presentado un vómito en las últimas 24 hrs
- Llanto intenso que va y viene
- Vacunas completas para la edad

# CASO CLÍNICO

- SV
  - ▶ Temp= 39°C
  - ▶ FC= 190 x min
  - ▶ FR= 80 x min
  - ▶ TA= 80/60
- resto del EF es normal y no hay antecedentes importantes

# CASO CLÍNICO

- BH con 20'000 leucocitos/mm<sup>3</sup> (15'000 neutrófilos totales)
- decides realizar punción lumbar
  - ▶ 150 leucocitos / mm<sup>3</sup> en LCR (PMN)
  - ▶ glucosa normal, proteínas normales, apariencia cristalina

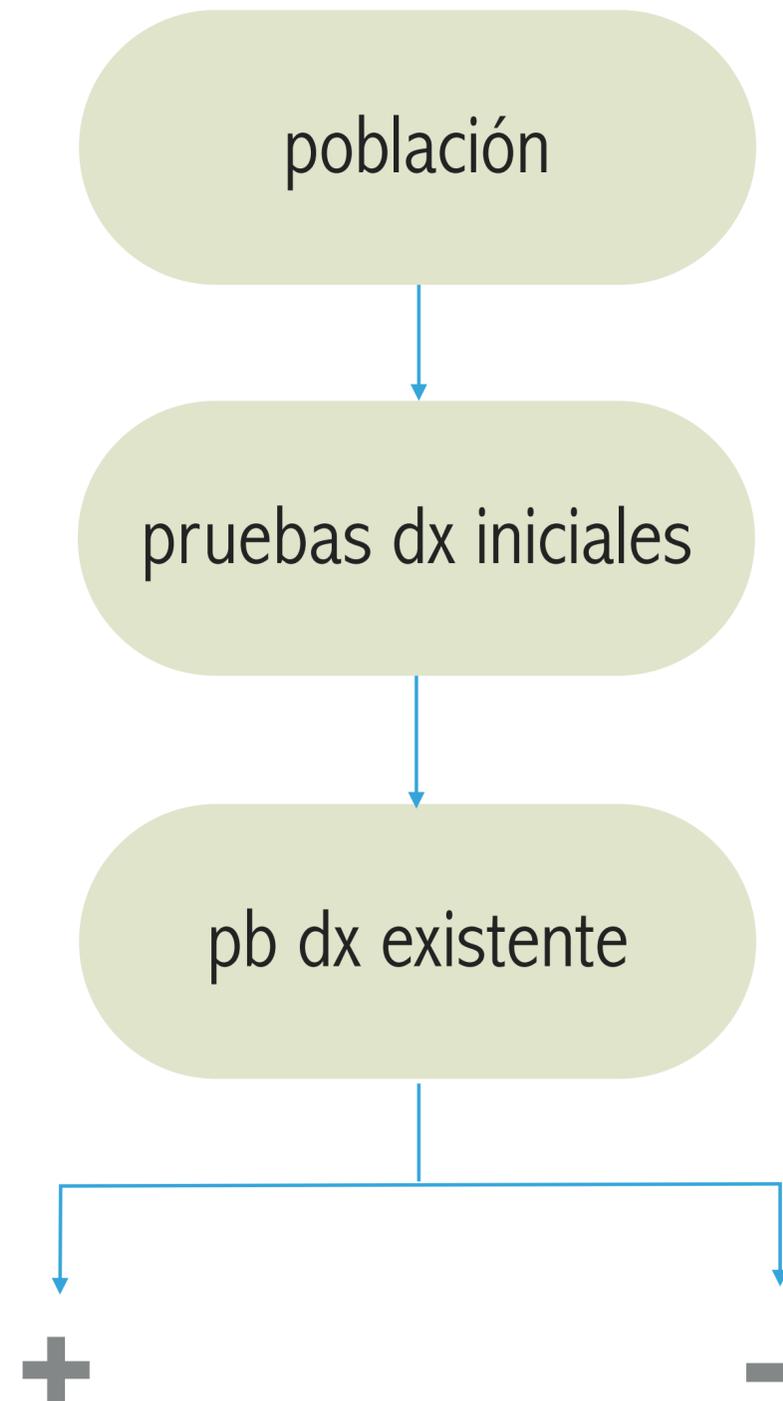
# CASO CLÍNICO

- ¿Es un caso de meningitis viral o bacteriana?
- ¿Cuál es la probabilidad de cada una?
- ¿Puede una nueva prueba dx (biomarcador) ayudarnos en la toma de decisiones?
- Si decides medirlo ¿cambiará tu manejo el resultado obtenido?

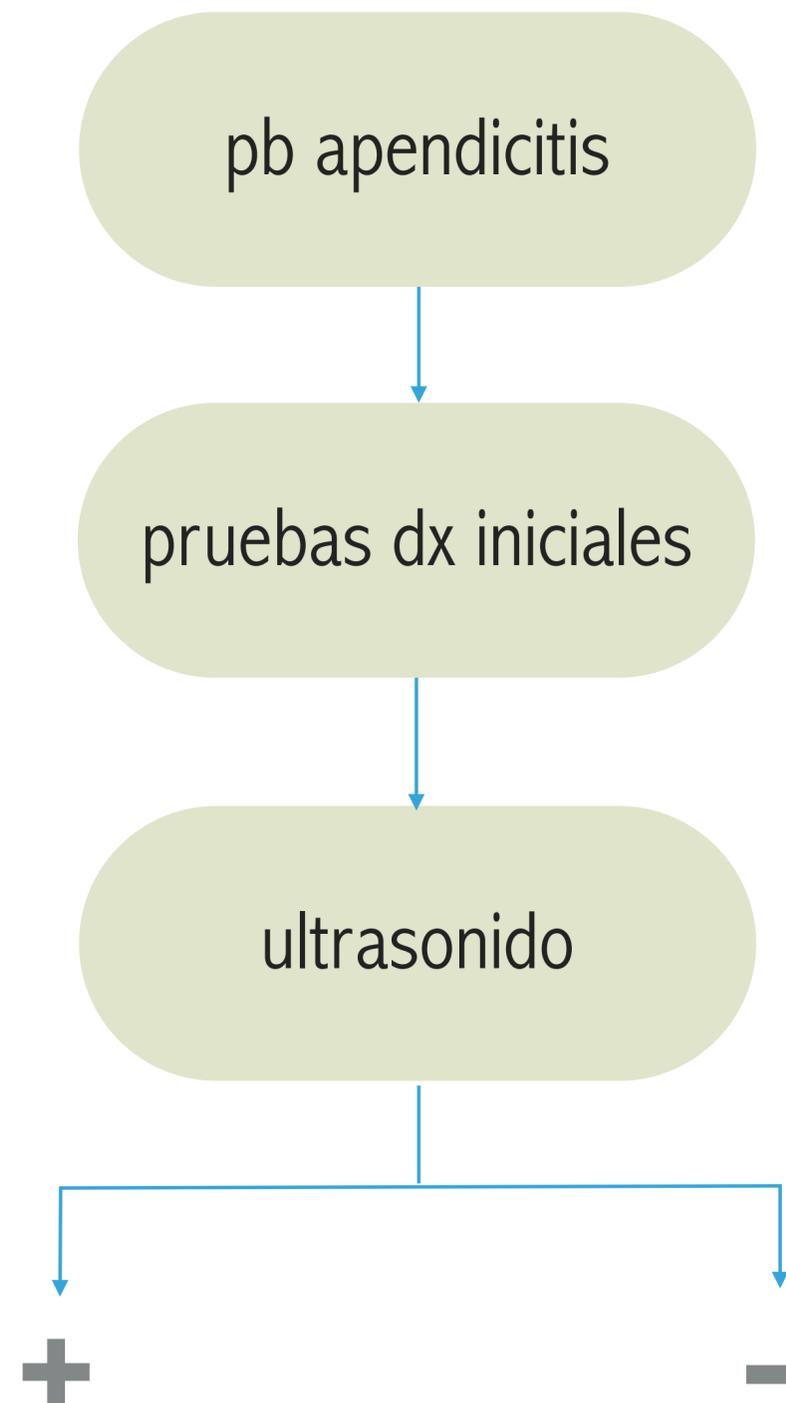
# FUNCIÓN DE UNA NUEVA PRUEBA DIAGNÓSTICA

- Reemplazo
- Triage
- Como adición (add-on)

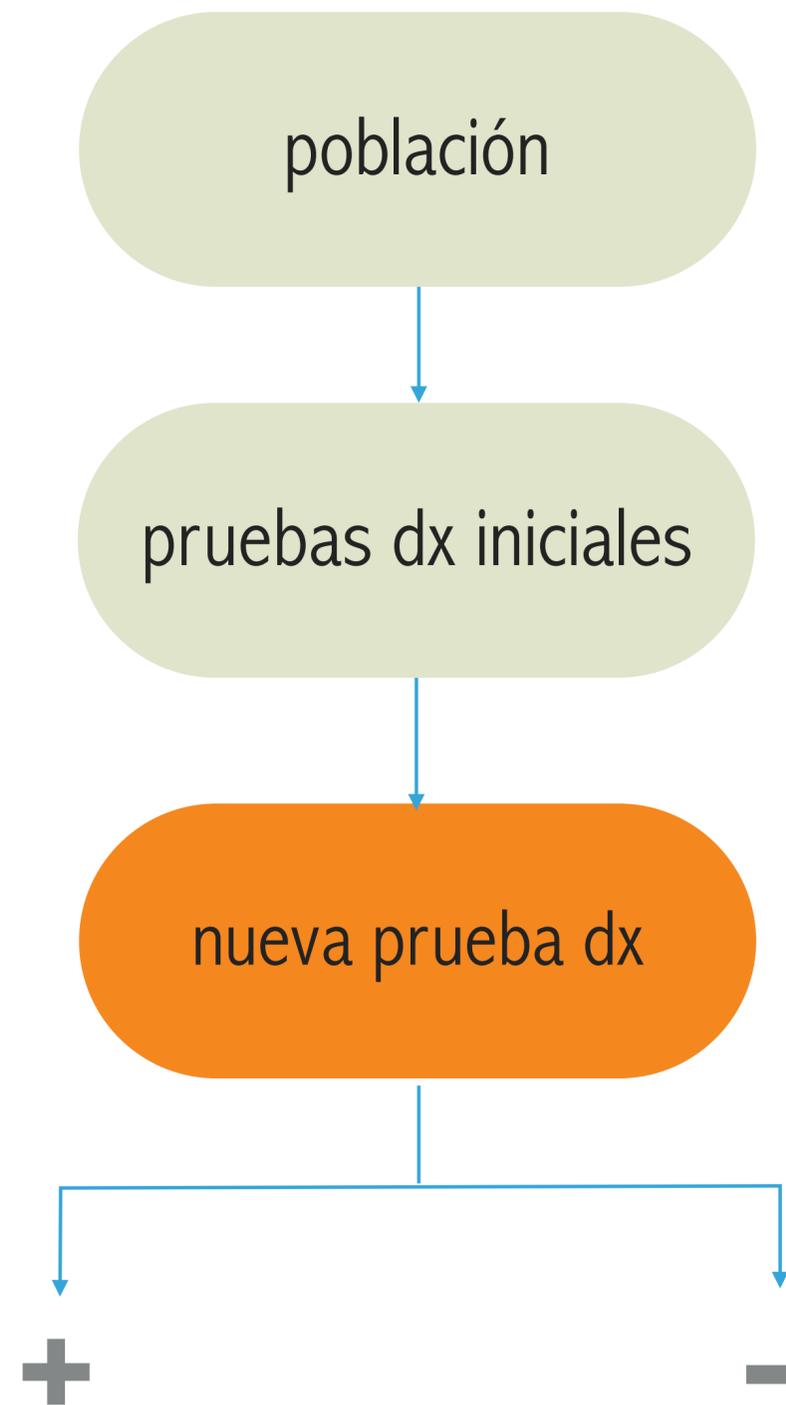
## SITUACIÓN HABITUAL



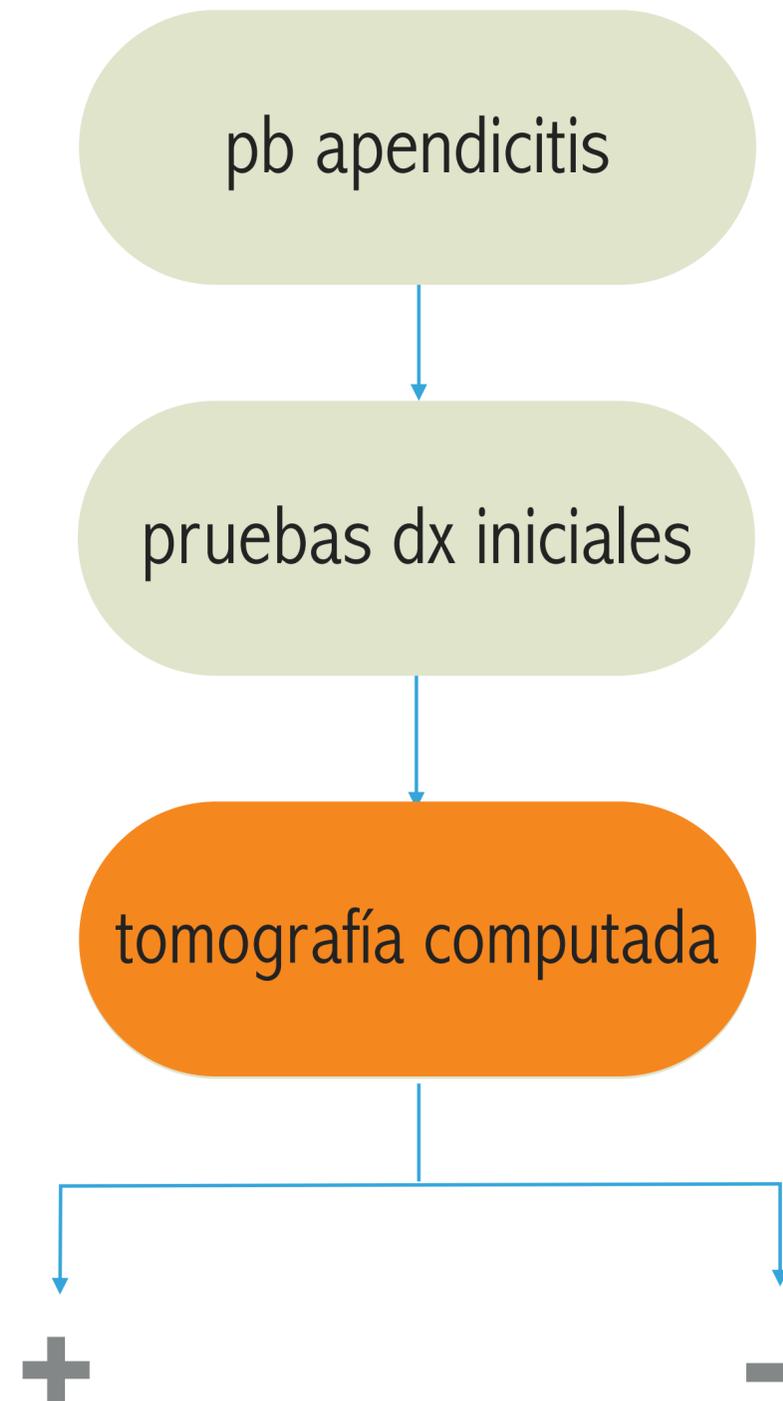
# SITUACIÓN HABITUAL, EJEMPLO



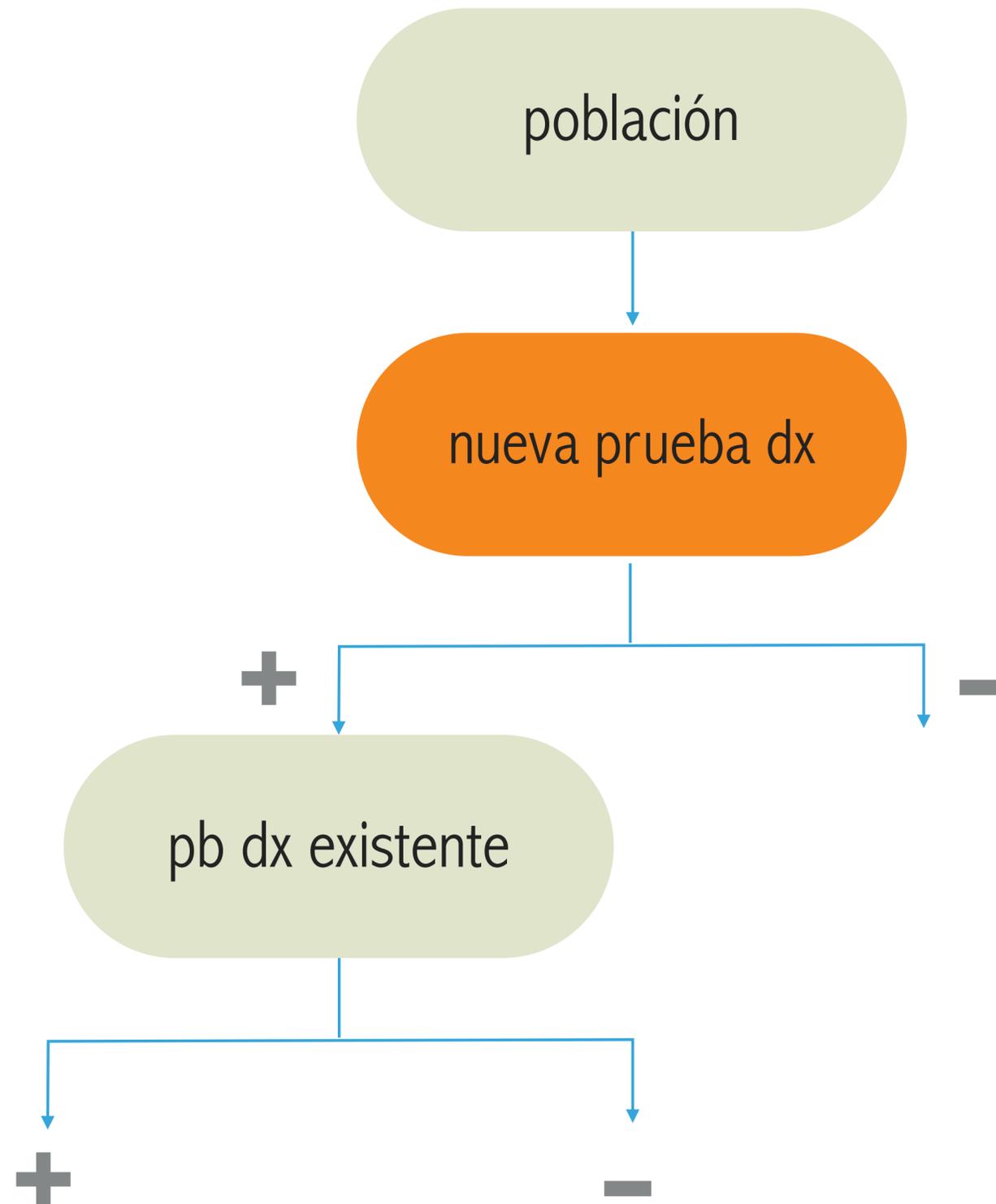
## DE REEMPLAZO



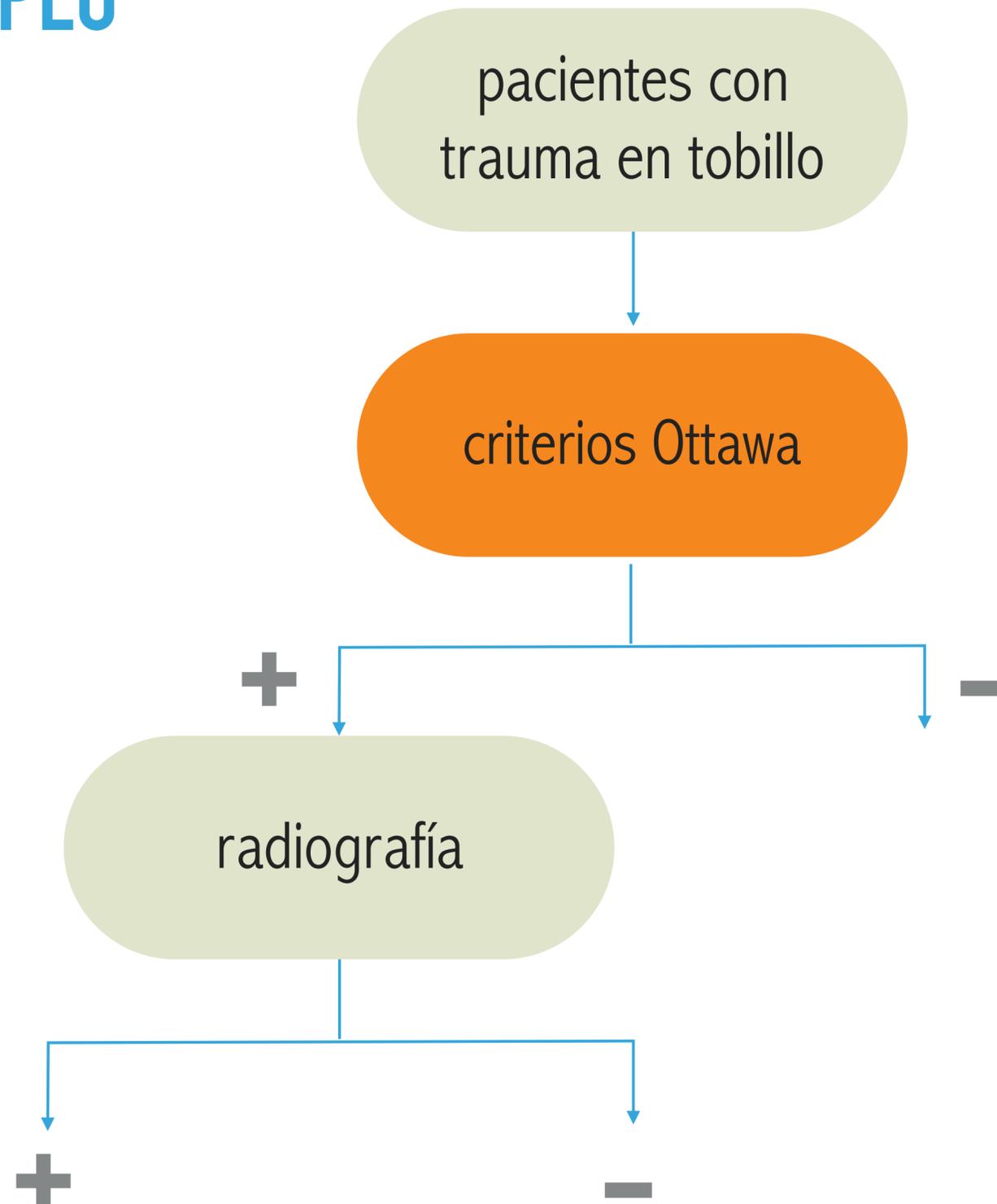
## DE REEMPLAZO, EJEMPLO



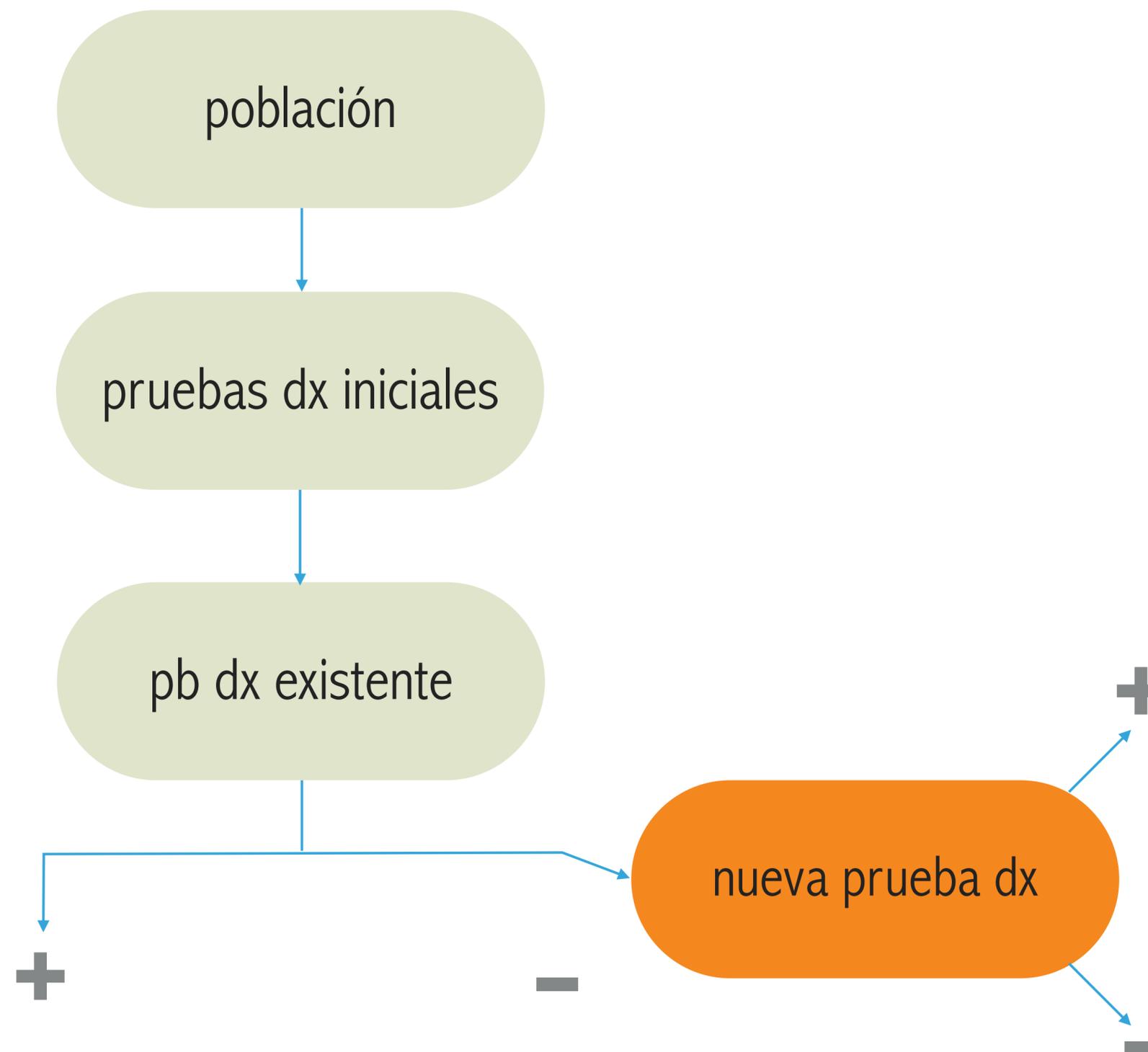
## COMO TRIAGE



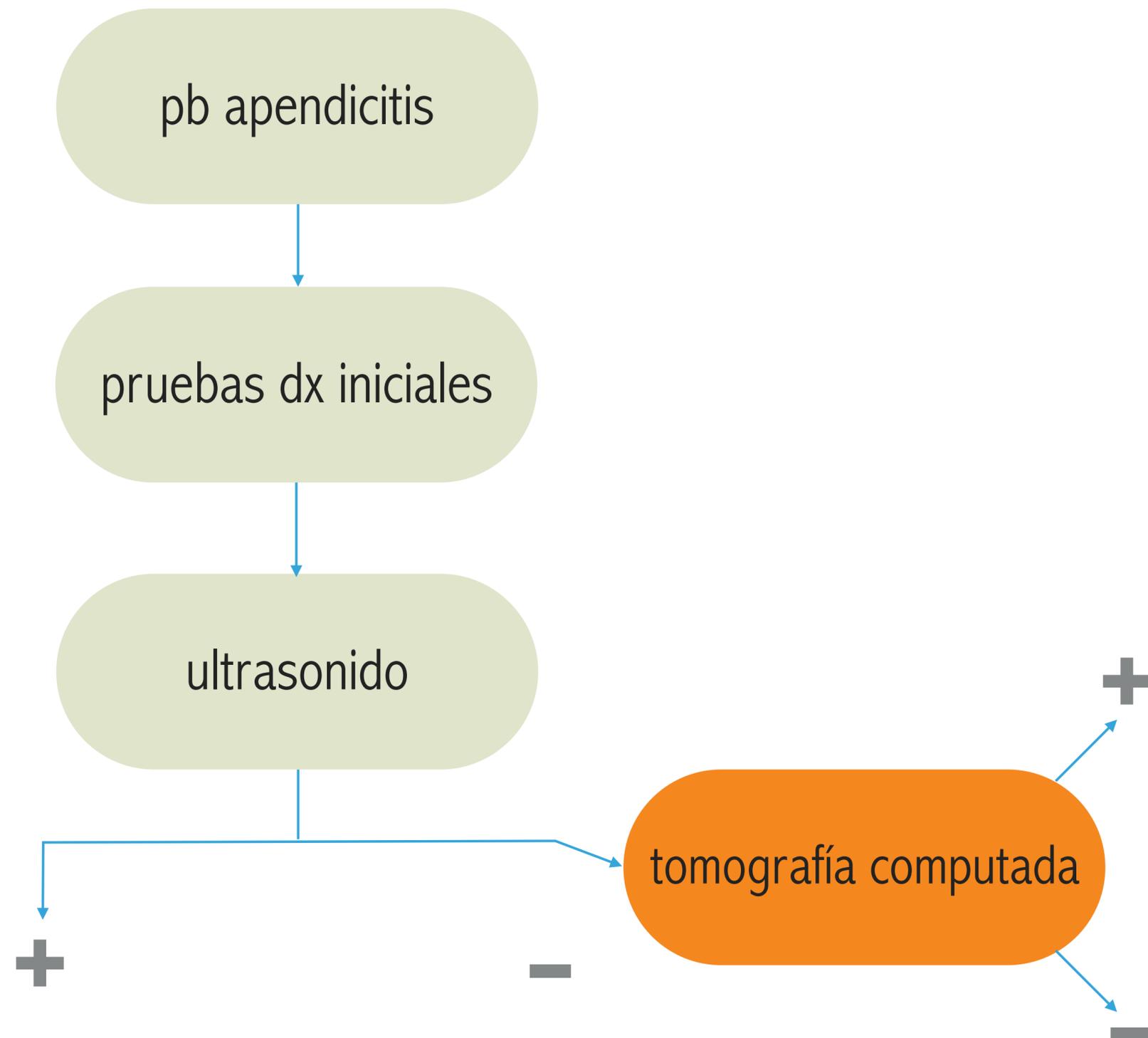
## COMO TRIAGE, EJEMPLO



## COMO ADICIÓN



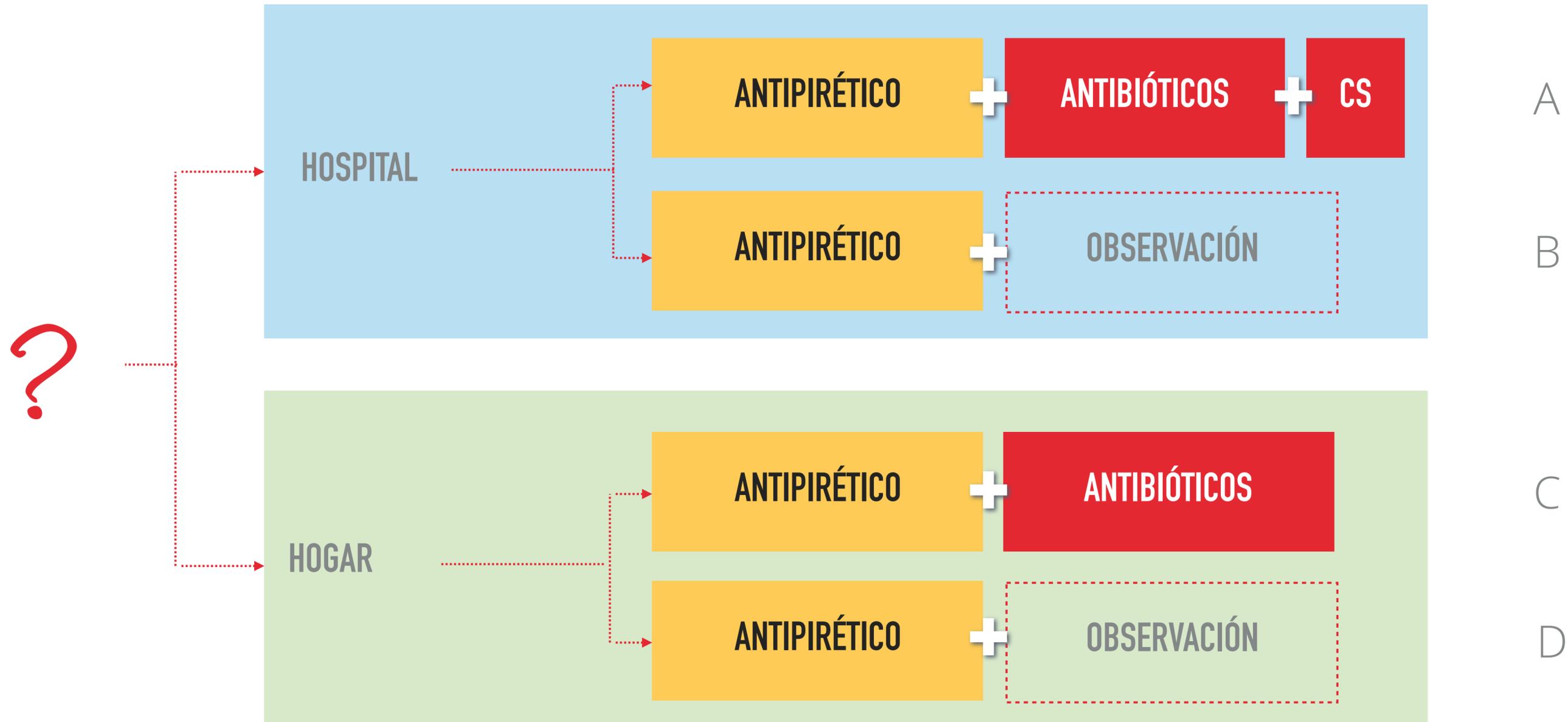
## COMO ADICIÓN, EJEMPLO



# CASO CLÍNICO

- ▶ el paciente presenta aún fiebre pero luce bien y está comiendo. El cultivo tardará al menos 24 h en sugerir algo...

# CASO CLÍNICO



# CASO CLÍNICO

▶ MENINGITIS

- ¿VIRAL?
- ¿BACTERIANA?

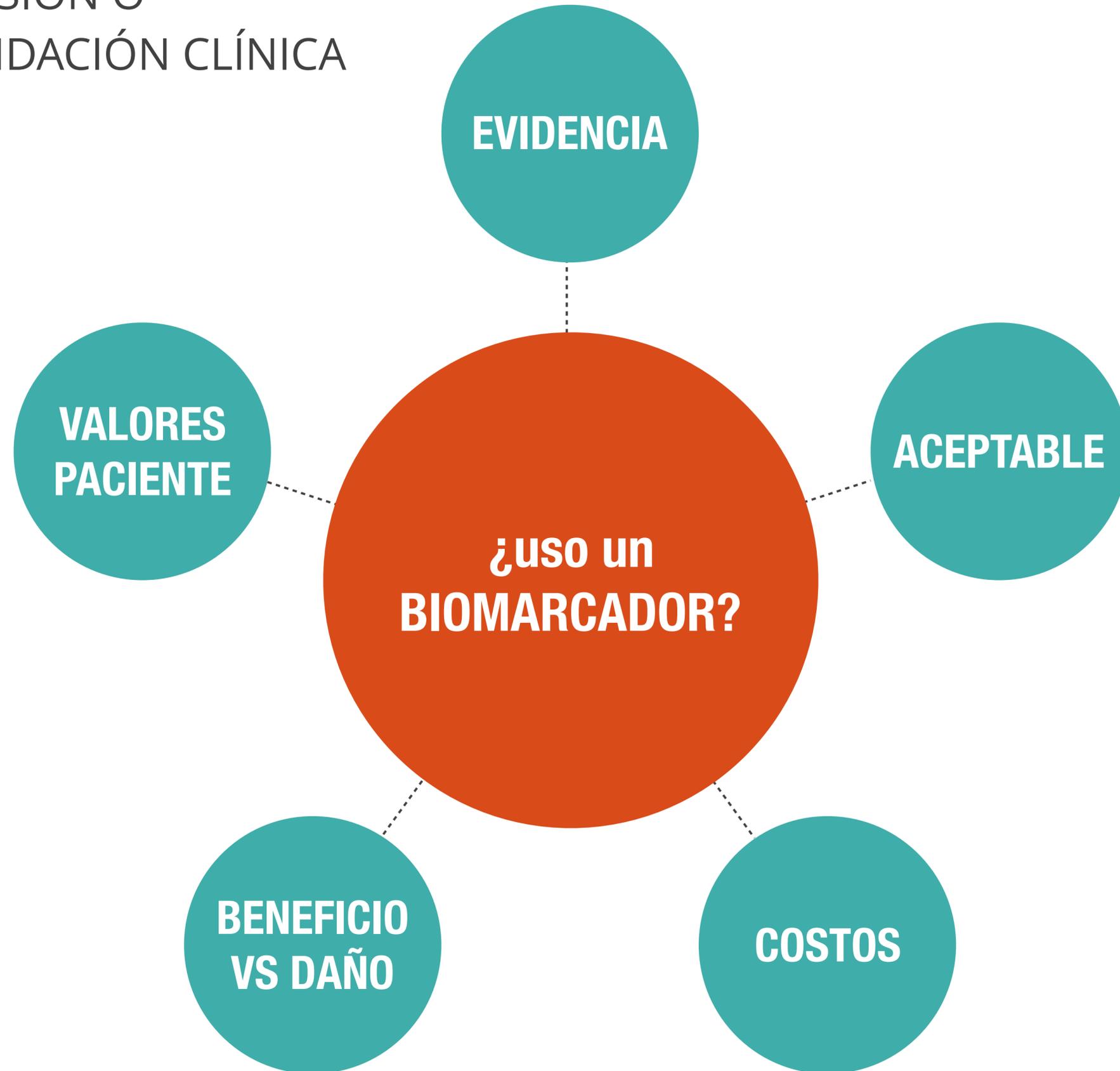
▶ Un residente sugiere tomar la **procalcitonina** sérica para diferenciar entre estas dos...

▶ Resultado en **0.4 ng/mL**

UNA DECISIÓN O  
RECOMENDACIÓN CLÍNICA



UNA DECISIÓN O  
RECOMENDACIÓN CLÍNICA



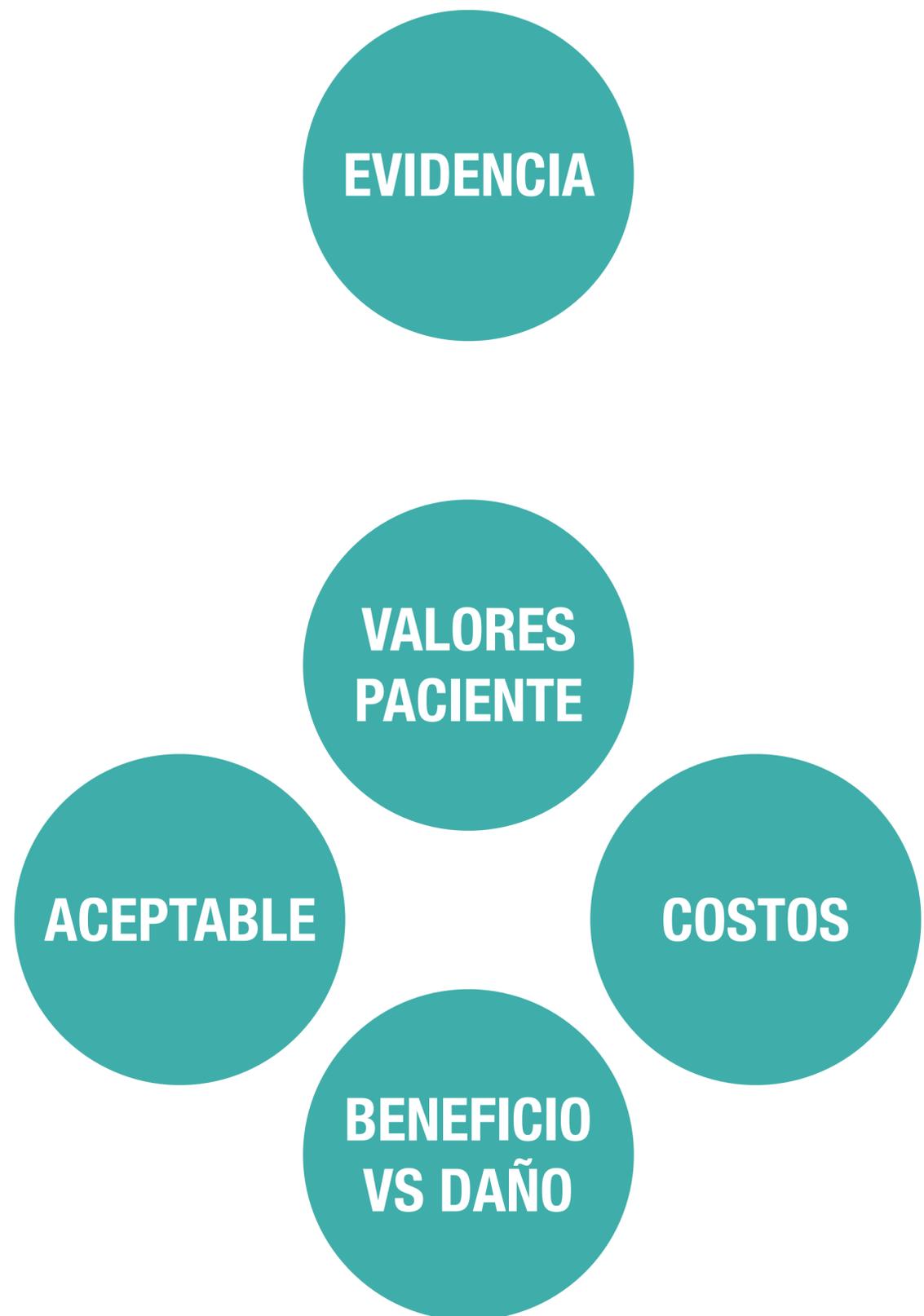
**EVIDENCIA**

**VALORES  
PACIENTE**

**ACEPTABLE**

**COSTOS**

**BENEFICIO  
VS DAÑO**



1. VALIDEZ

2. RESULTADOS

3. APLICABILIDAD

# LECTURA CRÍTICA

- **Validez**

- **Resultados**

- **Aplicabilidad**

¿Está bien hecho el estudio?  
...buscar sesgos

¿Cuáles son los resultados?

¿Puedo aplicar a mis pacientes esta información?

# VALIDEZ Y RESULTADOS

## ● **Validez**

- ▶ el riesgo de sesgo de los estudios individuales o de un cuerpo de evidencia (por ej., una revisión sistemática)

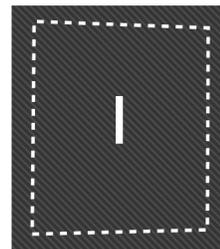
## ● **Resultados**

- ▶ la efectividad de la herramienta diagnóstica

## COMIENZA CON UNA BUENA PREGUNTA CLÍNICA



▶ población / problema



▶ intervención - prueba índice

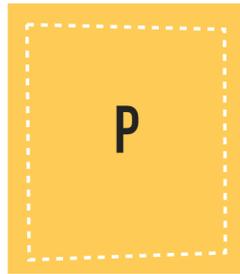


▶ comparación - prueba de referencia ("gold standard")

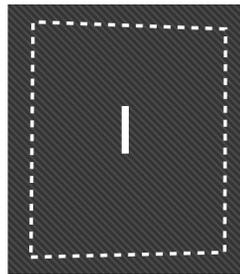


▶ "outcome" / desenlace

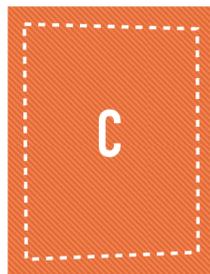
## NUESTRO CASO



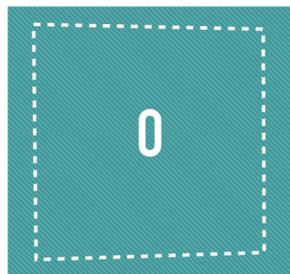
- ▶ en lactantes con pleocitosis en LCR y sospecha de meningitis bacteriana



- ▶ el uso de la procalcitonina -como adición al manejo estándar



- ▶ comparada con el manejo estándar (sin PCT)



- ▶ incrementa la tasa de verdaderos negativos? falsos negativos? etc.
- ▶ disminuye el uso de antibiótico innecesario?
- ▶ disminuye hospitalización sin riesgo en paciente?

# PROBABLES RAZONES QUE JUSTIFIQUEN UNA NUEVA PB DX

- más rápida
- más barata
- menos invasiva = más seguro
- como "triage"
- como reemplazo
- como prueba adicional ("add-on test")

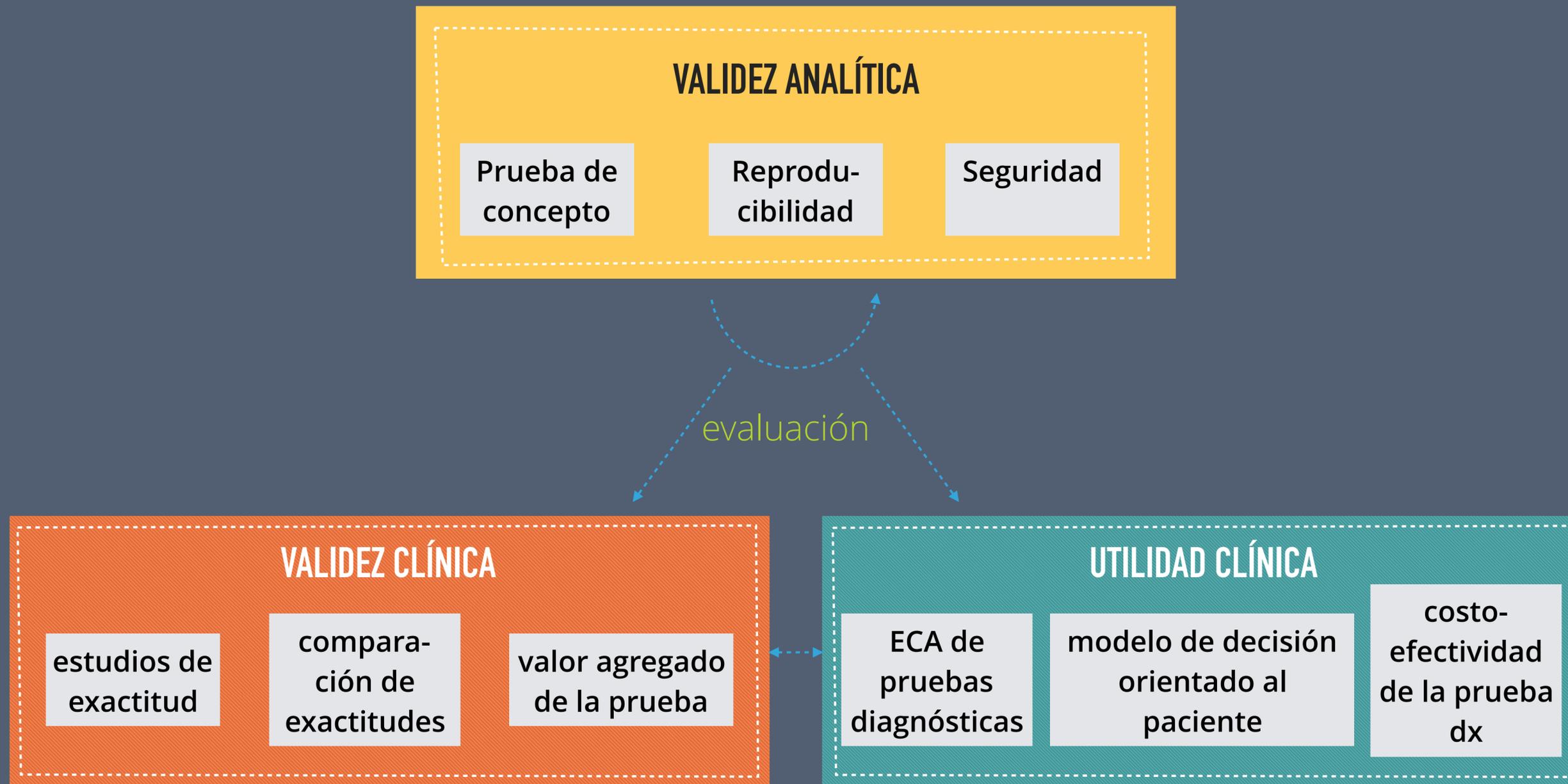
# UNA NUEVA PRUEBA DIAGNÓSTICA

Adaptado de:  
Linnet K. Clinical Chemistry 2012;58:1292  
Morrow D, et al Circulation. 2007;115:949-952



# UNA NUEVA PRUEBA DIAGNÓSTICA

Adaptado de:  
Linnet K. Clinical Chemistry 2012;58:1292  
Morrow D, et al Circulation. 2007;115:949-952



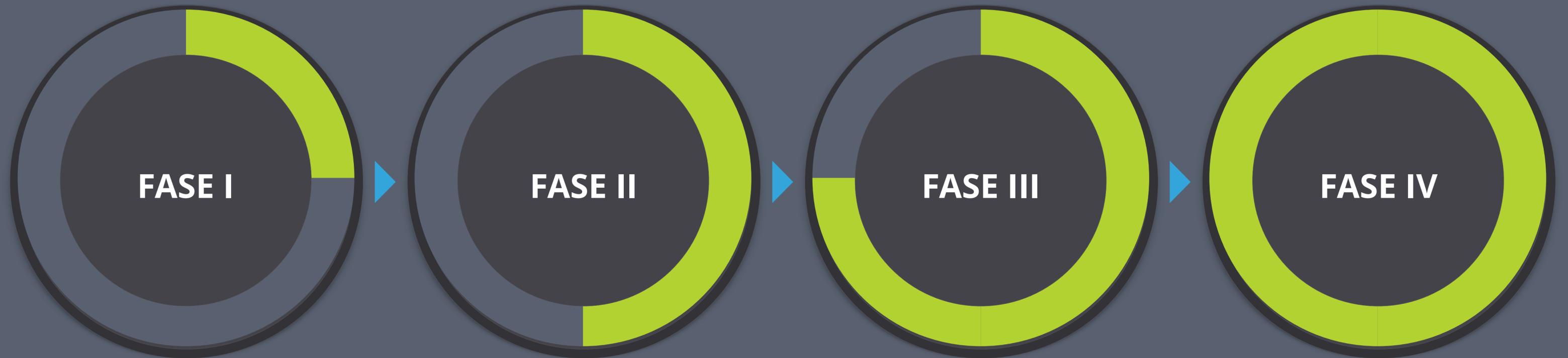
**¿PODRÁ EL CLÍNICO  
MEDIRLO?**

evaluación

**¿ARROJARÁ NUEVA  
INFORMACIÓN?**

**¿AYUDARÁ AL MANEJO  
DEL PACIENTE?**

# FASES DE ESTUDIOS SOBRE PRUEBAS DIAGNOSTICAS



● CONFIANZA EN LOS RESULTADOS Y EN UTILIZARLO

# FASES DE ESTUDIOS SOBRE PRUEBAS DIAGNOSTICAS



¿Los resultados de la prueba en pacientes con la enfermedad difieren de aquellos SIN enfermedad?



Los pacientes con ciertos resultados de la prueba diagnóstica tienen más probabilidad de tener la enfermedad que pacientes con otros resultados de la misma prueba?



En pacientes en los cuales es razonable **sospechar** la enfermedad ¿los resultados de la prueba distinguen enfermos de sanos?



Los pacientes que se someten a cierta prueba diagnóstica ¿tienen mejores **desenlaces clínicos** que aquellos no sometidos a la misma?

# FASE I

- ¿Los resultados de la prueba en pacientes con la enfermedad difieren de aquellos SIN enfermedad?

# LOS COLORES SIGNIFICAN



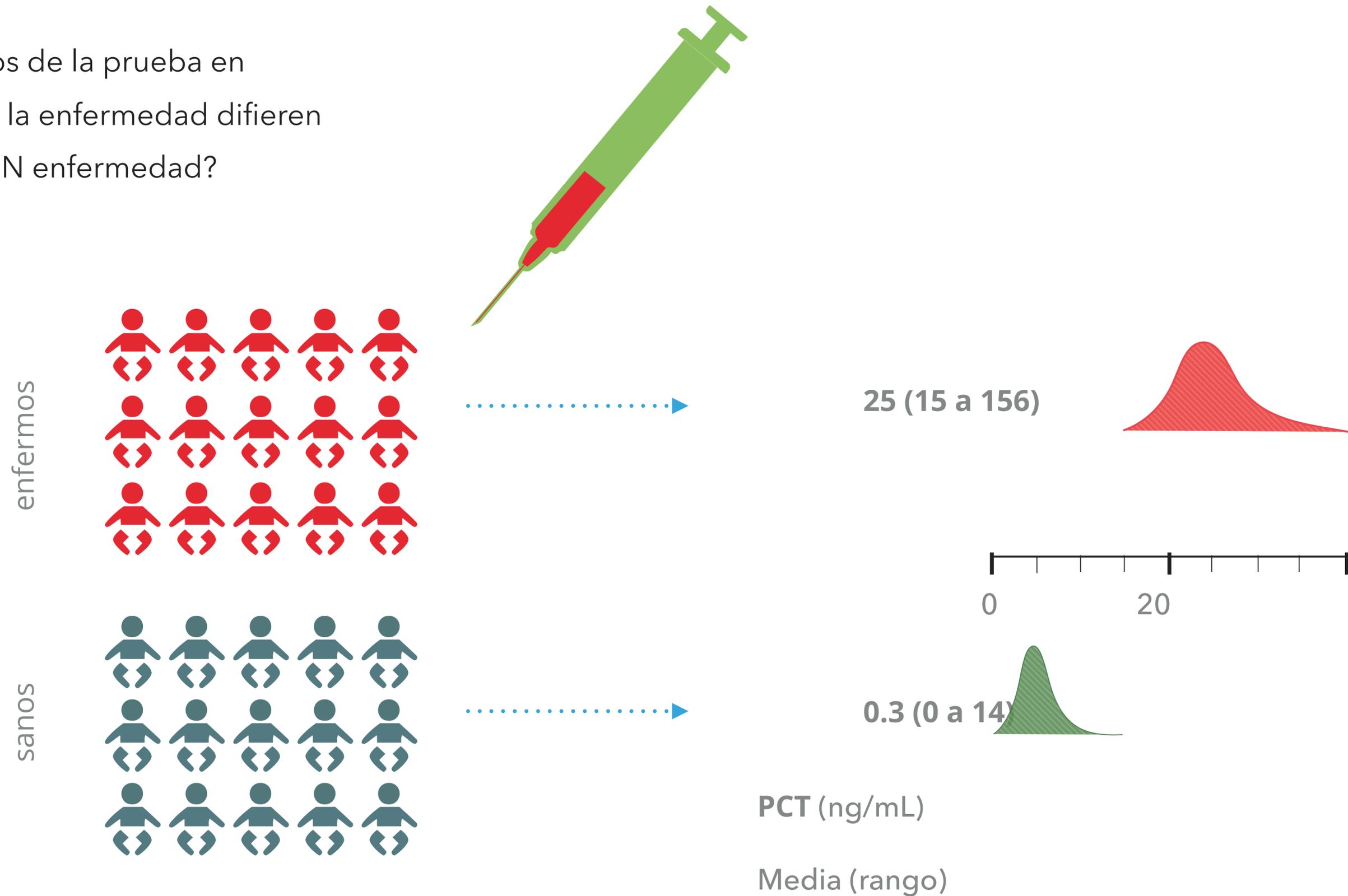
meningitis VIRAL (sanos)



meningitis BACTERIANA (enfermos)

# ESTUDIOS FASE 1

- ¿Los resultados de la prueba en pacientes con la enfermedad difieren de aquellos SIN enfermedad?

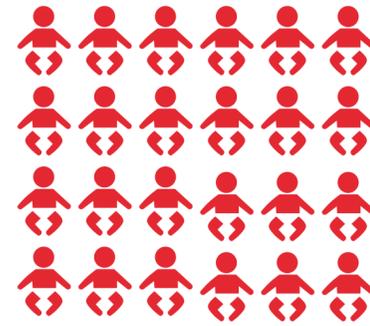


## FASE II

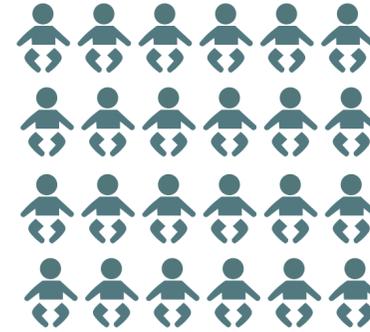
- Los pacientes con ciertos resultados de la prueba diagnóstica (biomarcador) ...
- ¿...tienen más probabilidad de tener la enfermedad que pacientes con otros resultados de la misma prueba?

# FASE II

MB



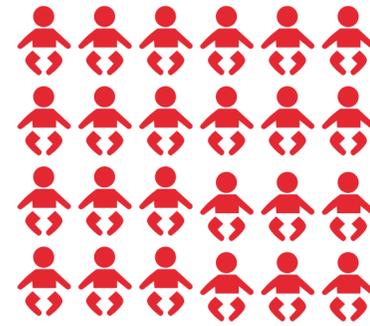
MV



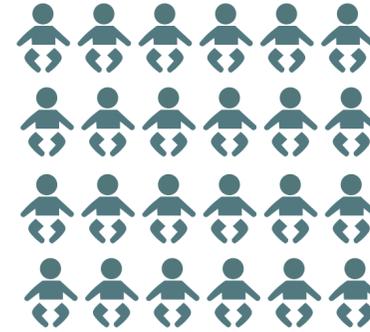
# EVIDENCIA: ARQUITECTURA METODOLÓGICA

---

MB

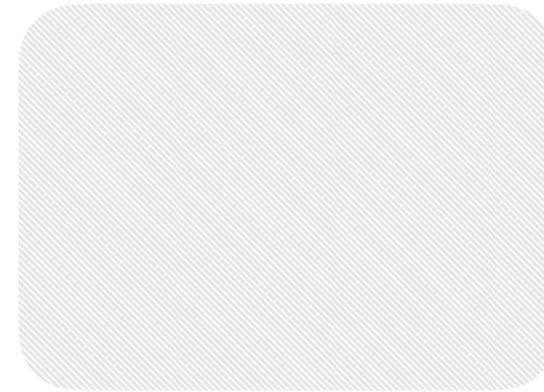
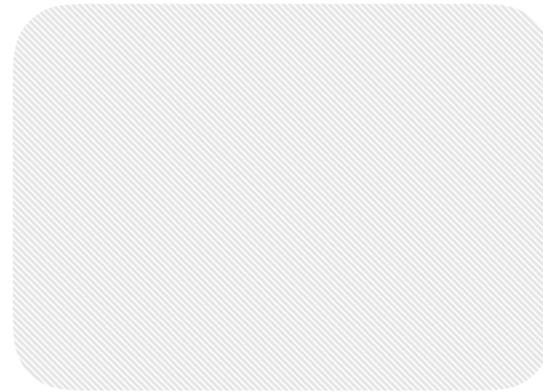


MV

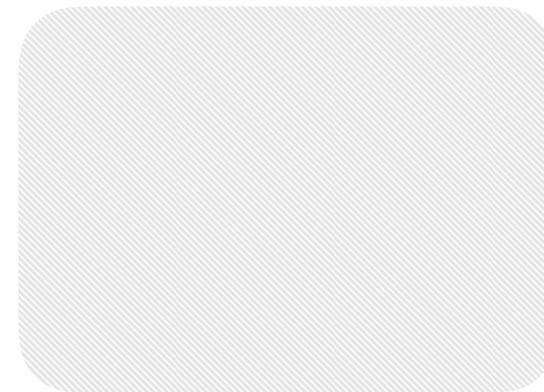
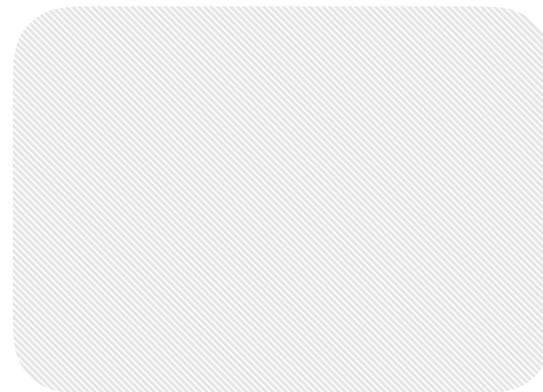


**PCT**

Alta



Baja



# EVIDENCIA: ARQUITECTURA METODOLÓGICA

---

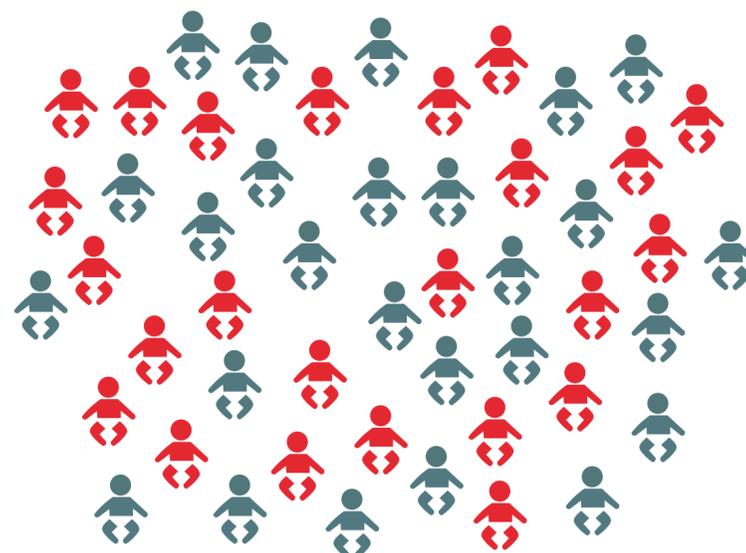
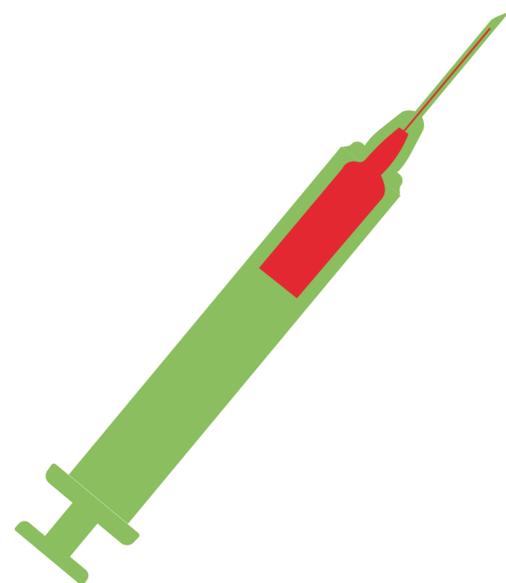
PCT



## FASE III

- En pacientes en los cuales es razonable **sospechar** la enfermedad ¿los resultados de la prueba distinguen enfermos de sanos?

# PROCALCITONINA EN SANGRE



MB

MV

200

100

50

0

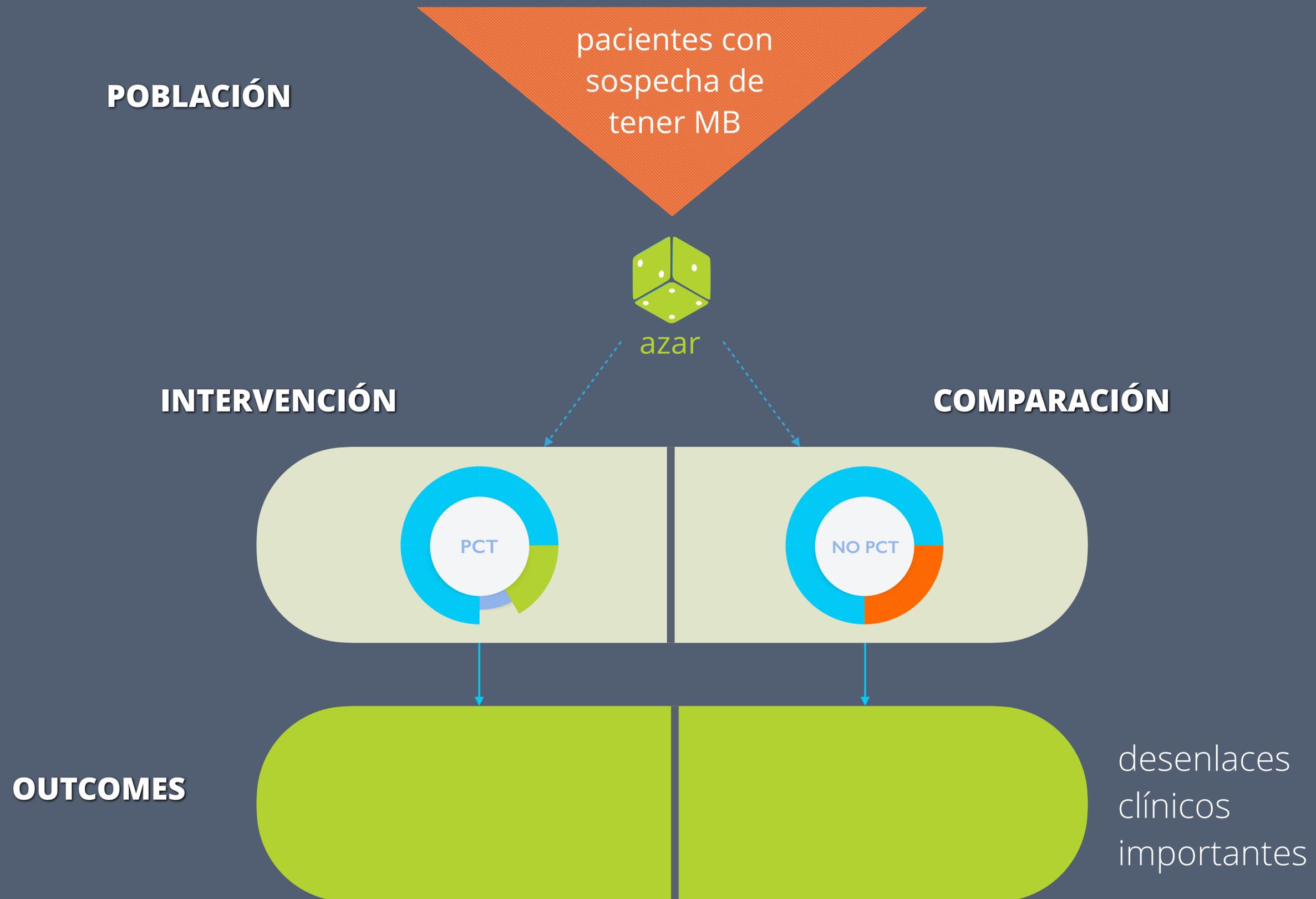
PROCALCITONINA (en ng/mL)



## FASE IV

- Los pacientes que se someten a cierta prueba diagnóstica ¿tienen mejores **desenlaces clínicos** que aquellos no sometidos a la misma?

# ENSAYO CLÍNICO ALEATORIO SOBRE UN BIOMARCADOR



# REPASEMOS ALGUNOS TÉRMINOS

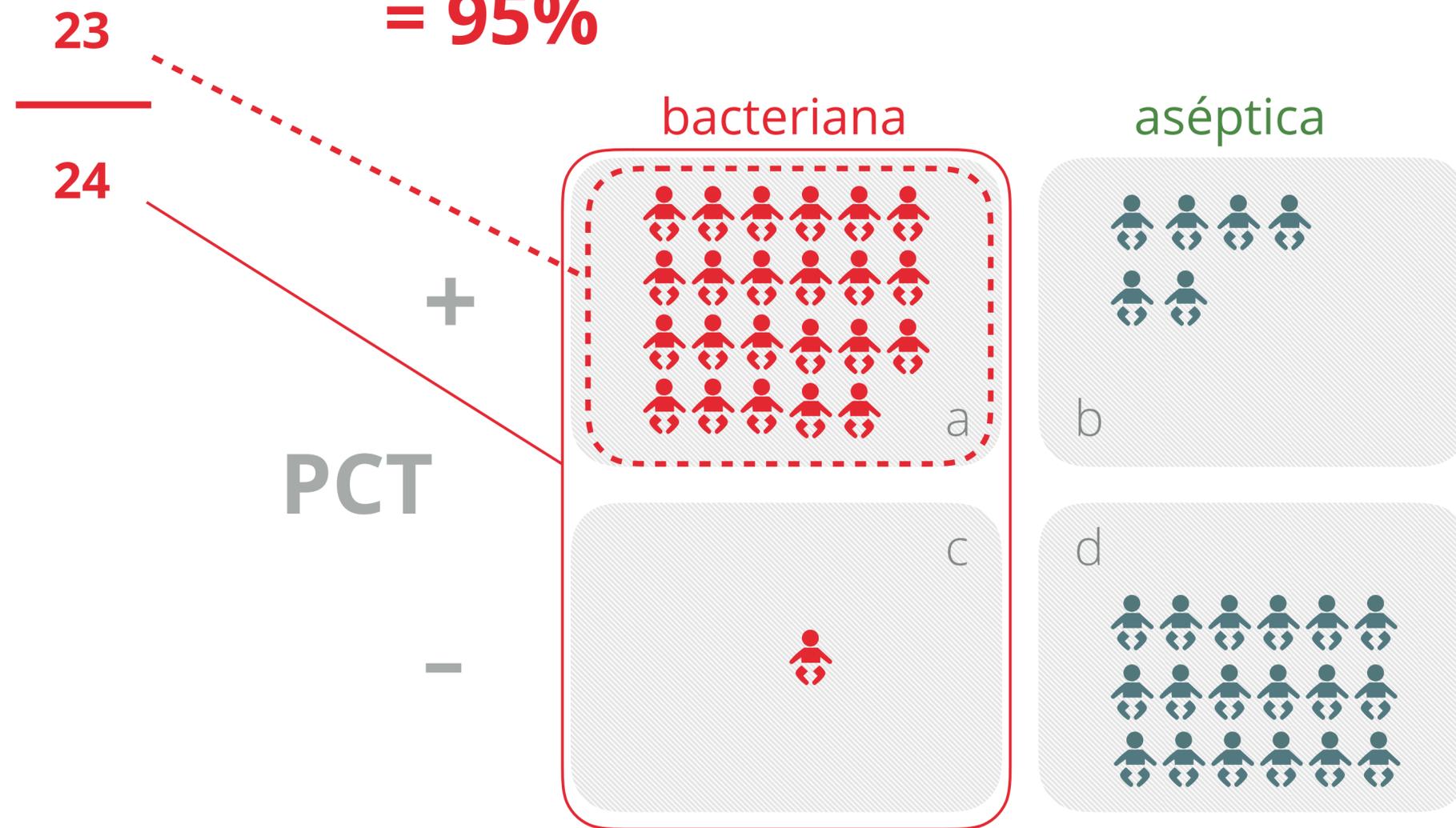
- sensibilidad
- especificidad
- valores predictivos

## SENSIBILIDAD= PID (positive in disease)

dentro de los 'enfermos' ¿cuántos tienen la prueba positiva?

o sea...  $a / a+c$

= 95%

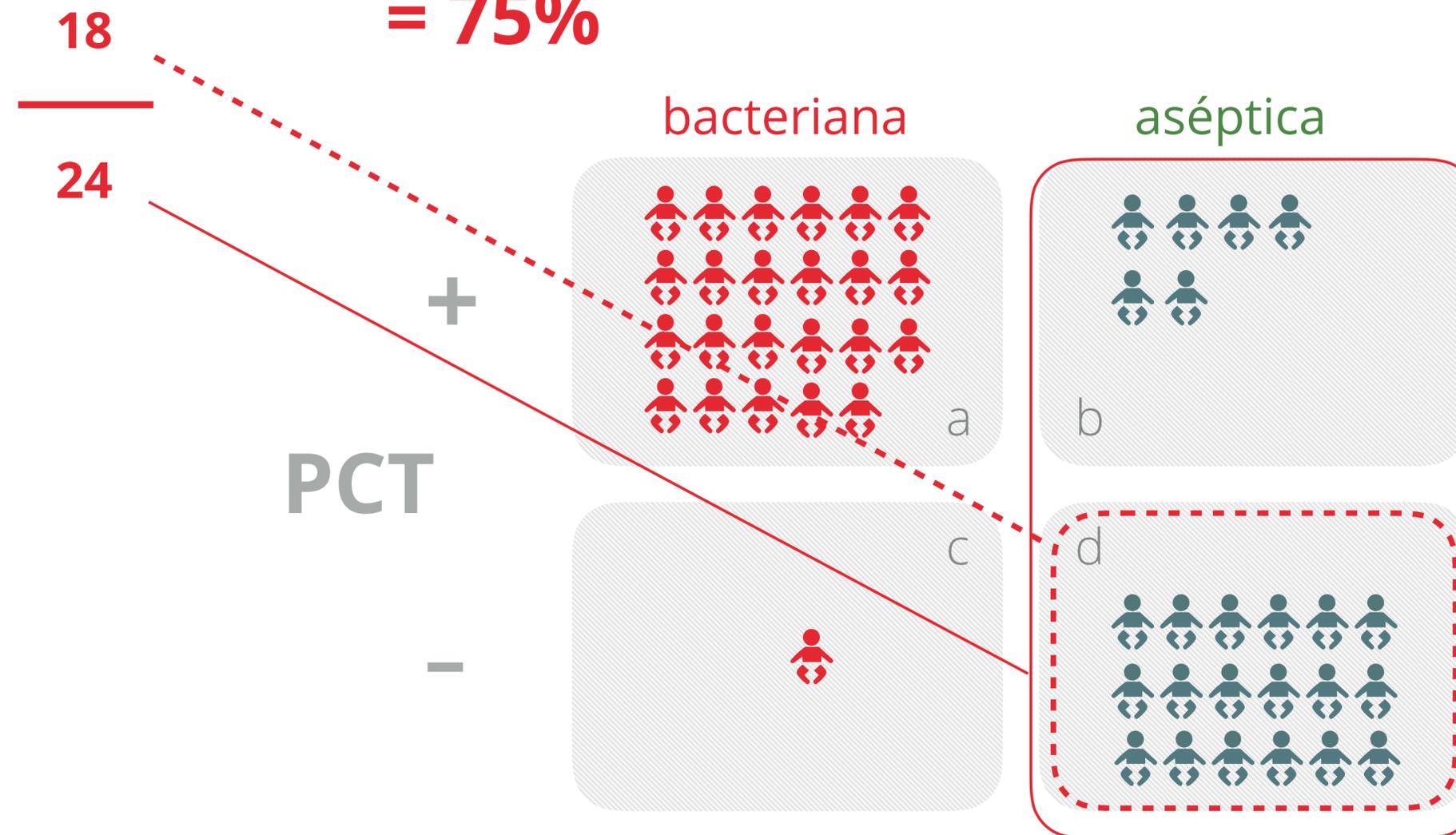


## ESPECIFICIDAD= NIH (negative in health)

dentro de los 'sanos' ¿cuántos tienen la prueba negativa?

o sea...  $d / b+d$

= 75%

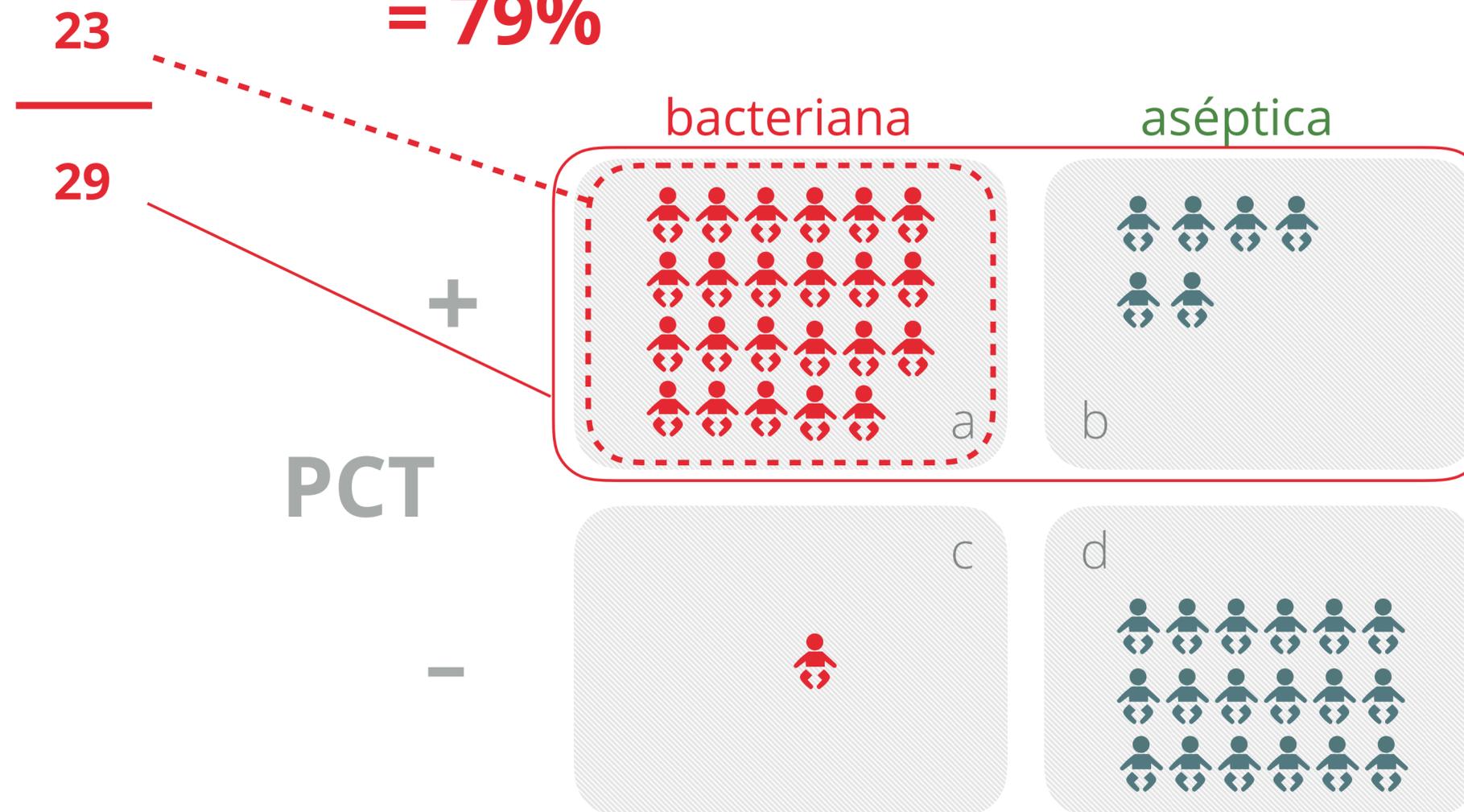


## VALOR PREDICTIVO POSITIVO

dentro de los 'POSITIVOS' ¿cuántos tienen la ENFERMEDAD?

o sea...  $a / a+b$

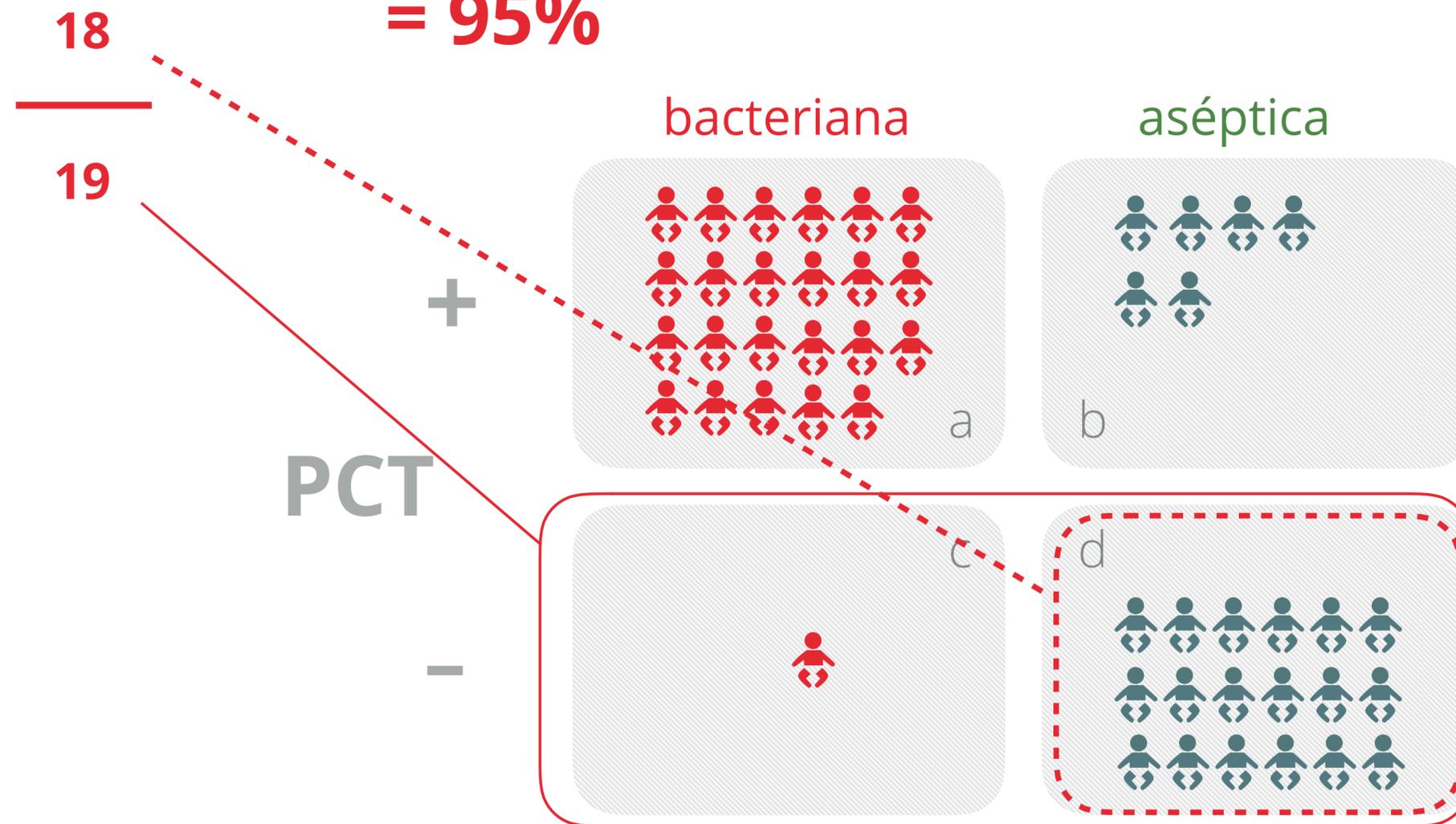
= 79%



## VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

dentro de los 'NEGATIVOS' ¿cuántos SANOS (sin la enfermedad)?

o sea...  $d / c+d$   
 $= 95\%$



## EVIDENCIA: ARQUITECTURA METODOLÓGICA

	MB	MV
Niveles altos de PCT	23	6
Niveles bajos	1	18

	valor	I.C. 95%
Sensibilidad = $a/a+c$	95%	79% a 99%
Especificidad = $d/b+d$	75%	53% a 90%
Valor predictivo positivo = $a/a+b$	79%	60% a 92%
Valor predictivo negativo = $d/c+d$	95%	74% a 99%
Cociente de verosimilitud (positivo) = $sens/1-espec$	3.83	1.91 a 8
Cociente de verosimilitud (negativo) = $1-sens/espec$	0.06	0.01 a 0.38

**entendiendo**

**LAS CURVAS**

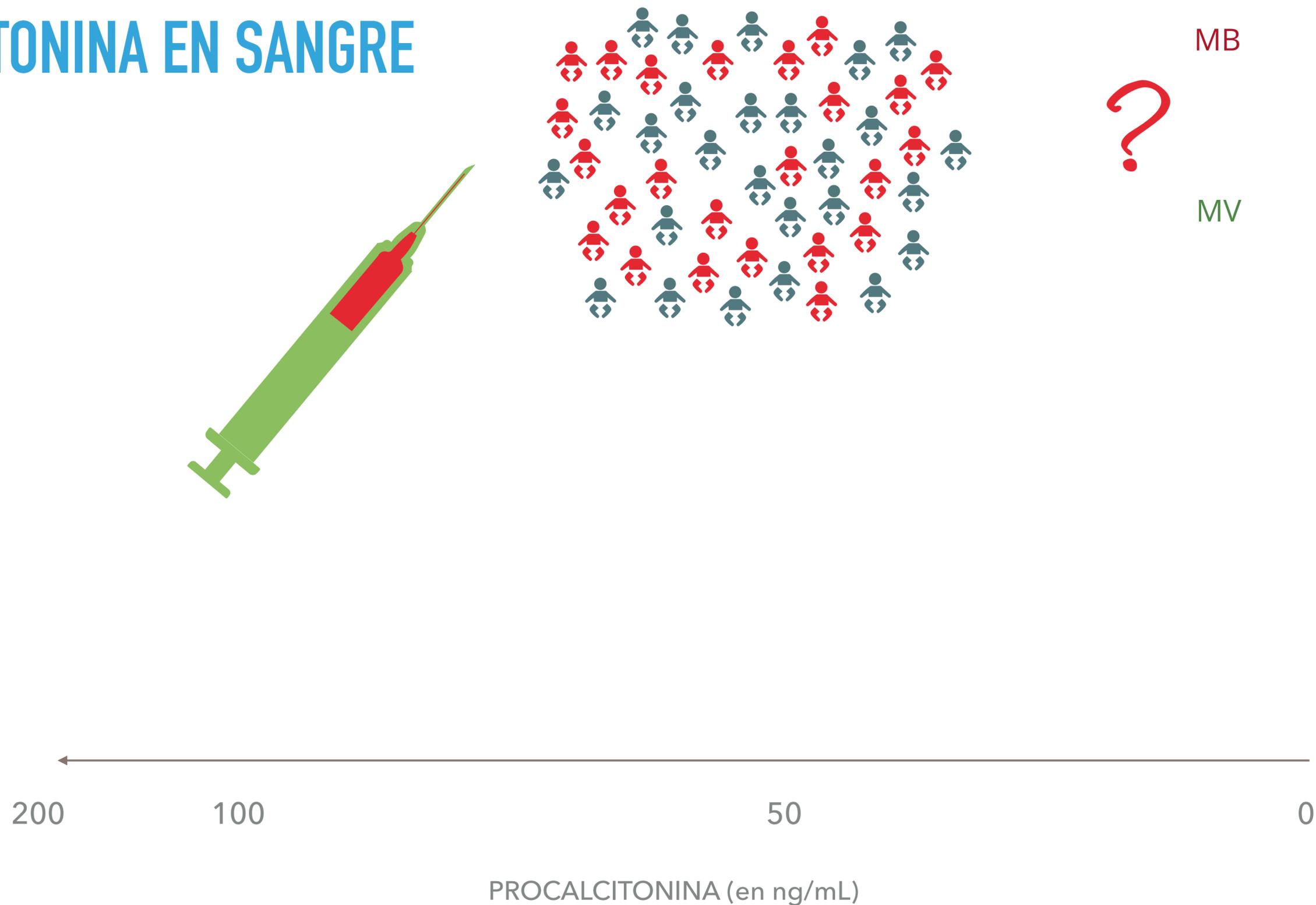
**ROC**

let's ROC and roll

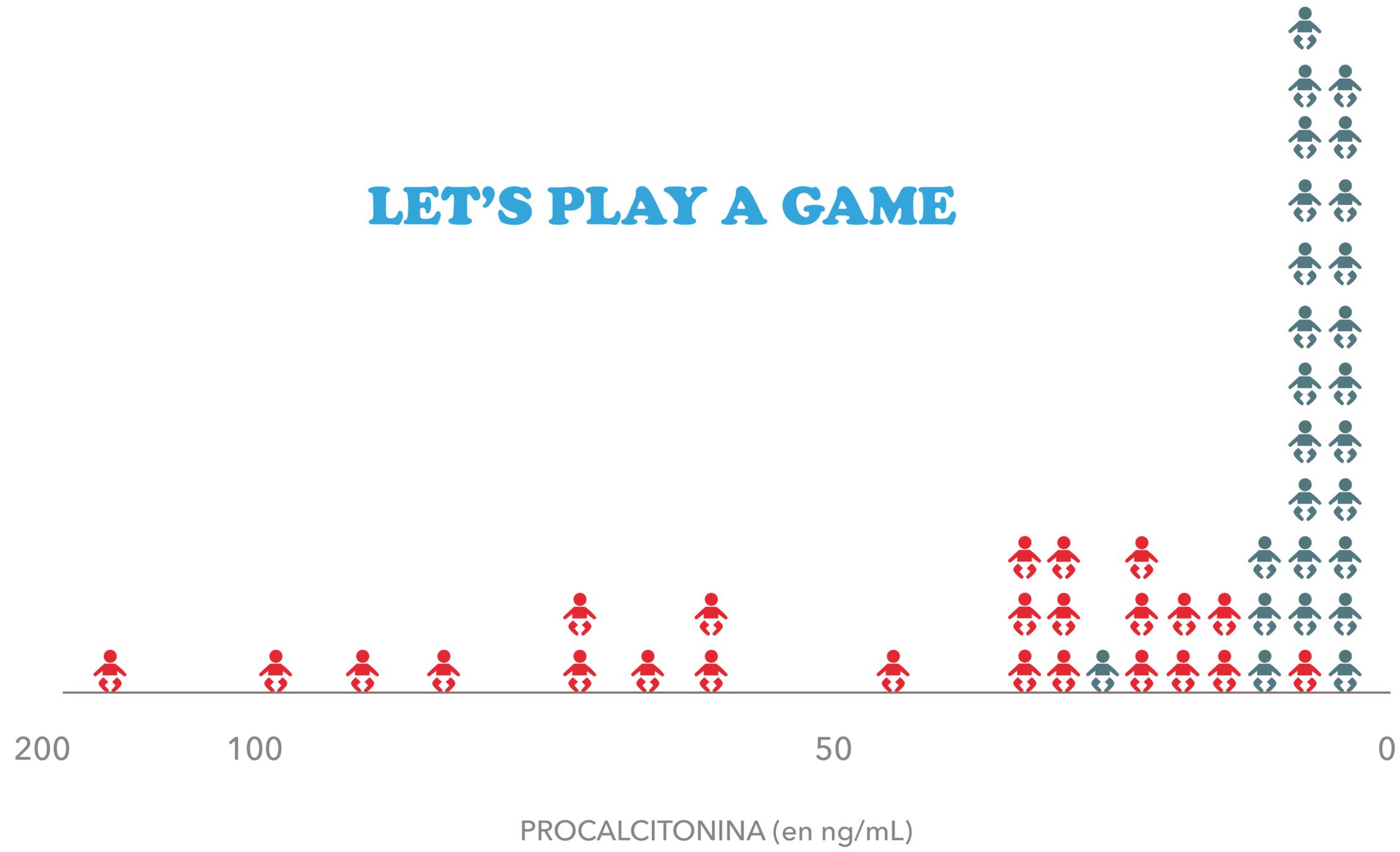
# CASO CLÍNICO

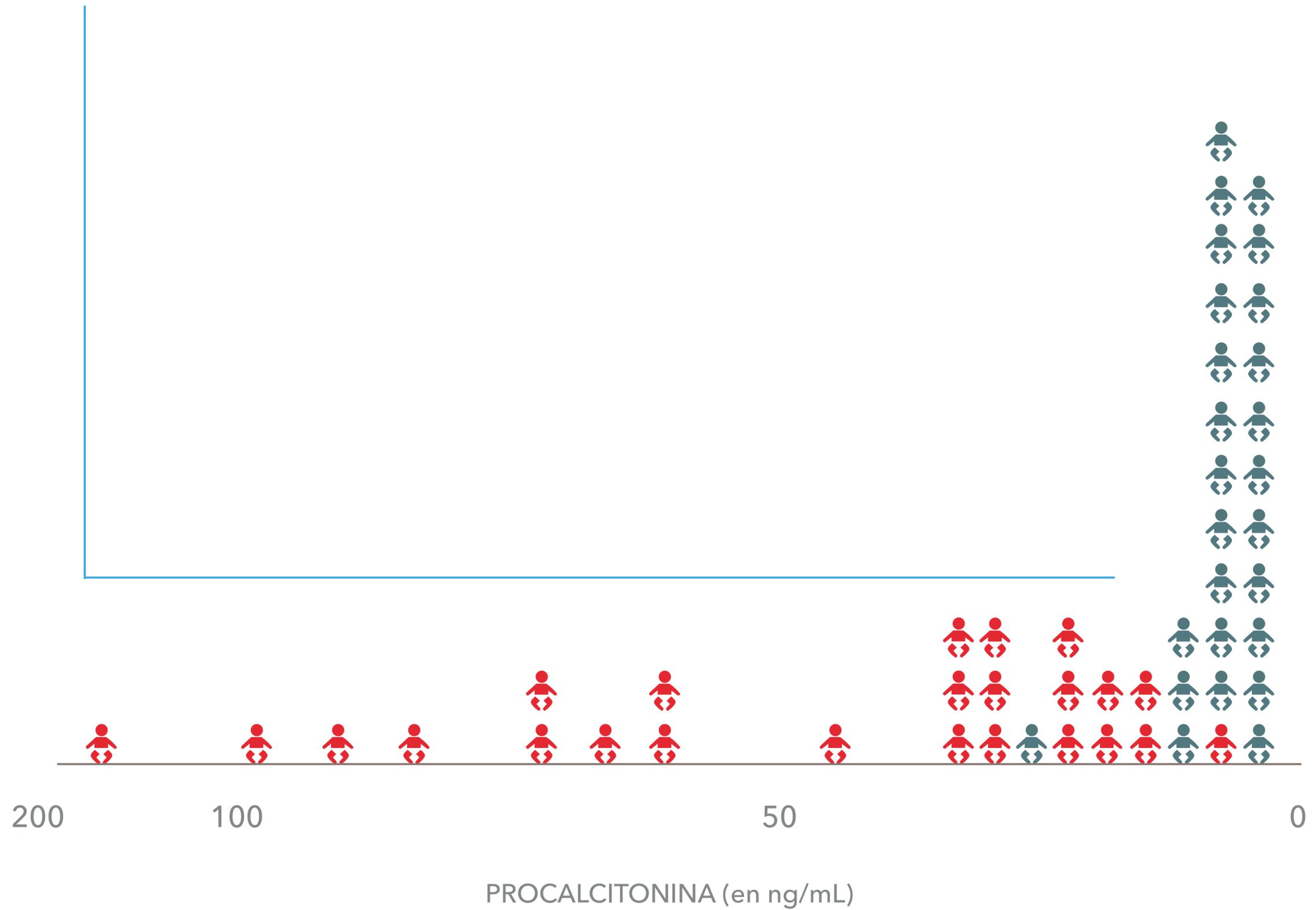
- ▶ MENINGITIS
  - ¿VIRAL?
  - ¿BACTERIANA?
- ▶ obtenemos la **procalcitonina** sérica para tratar de diferenciar entre estas dos...
- ▶ Resultado en **0.4 ng/mL**

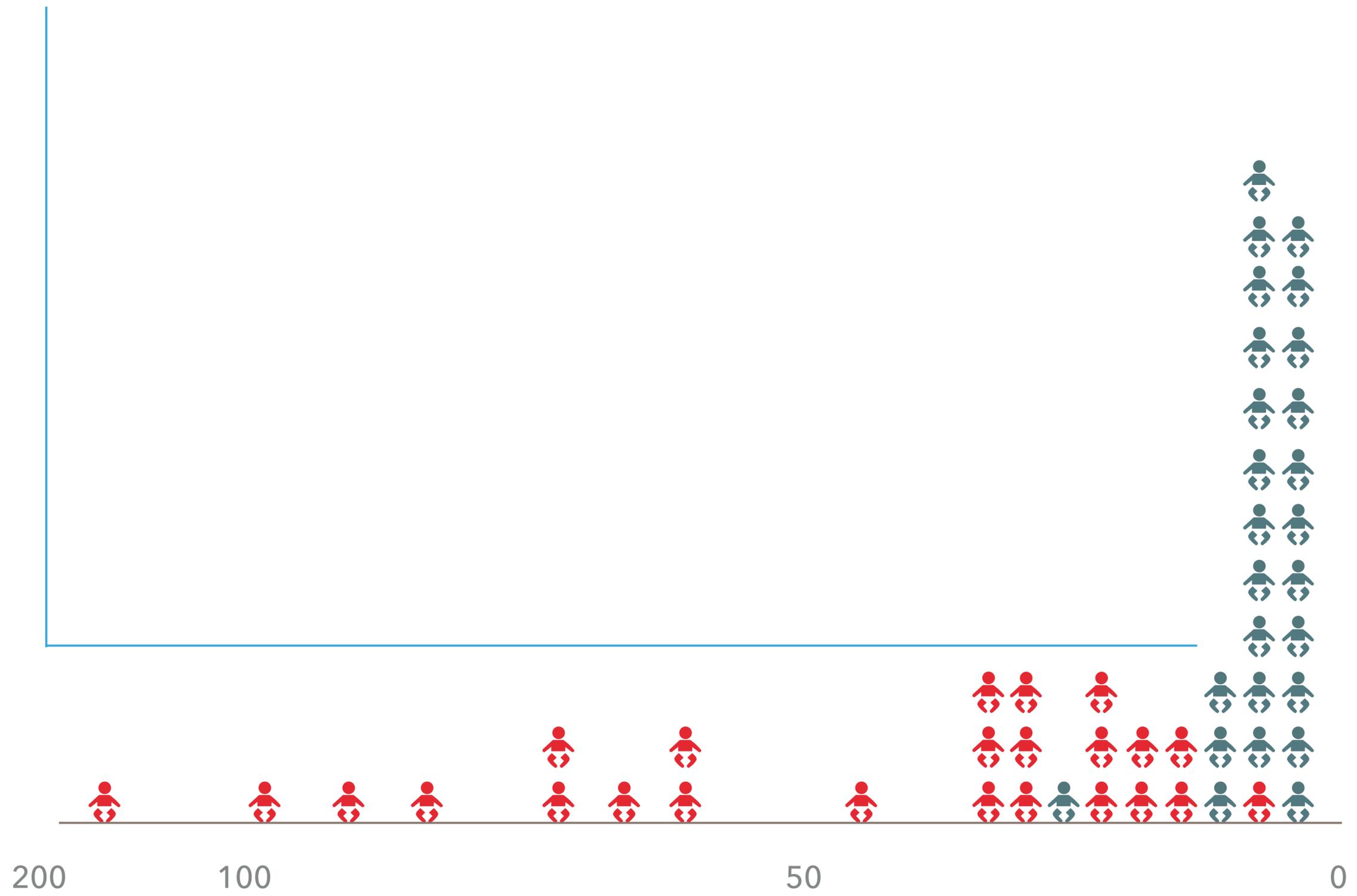
# PROCALCITONINA EN SANGRE

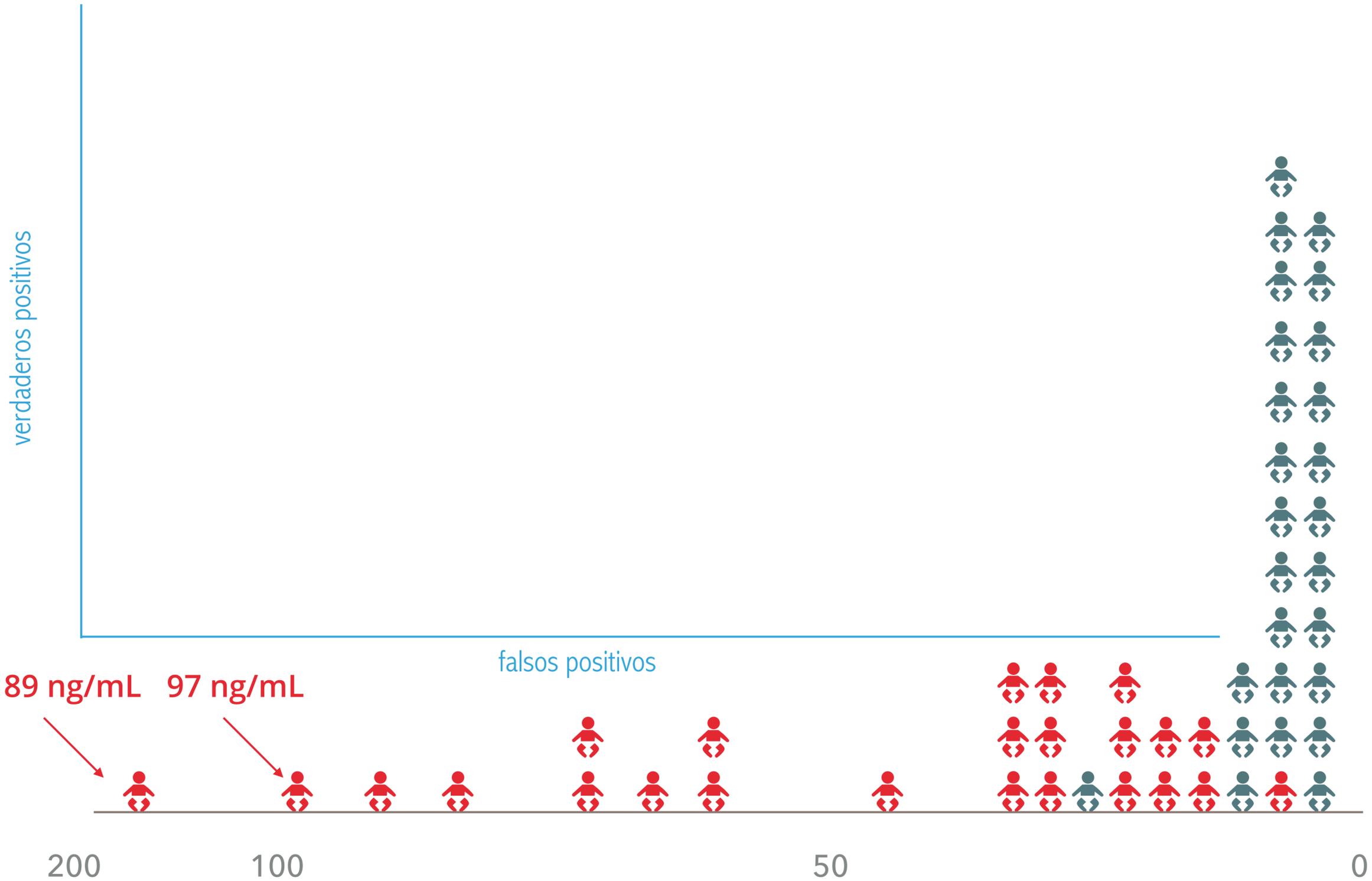


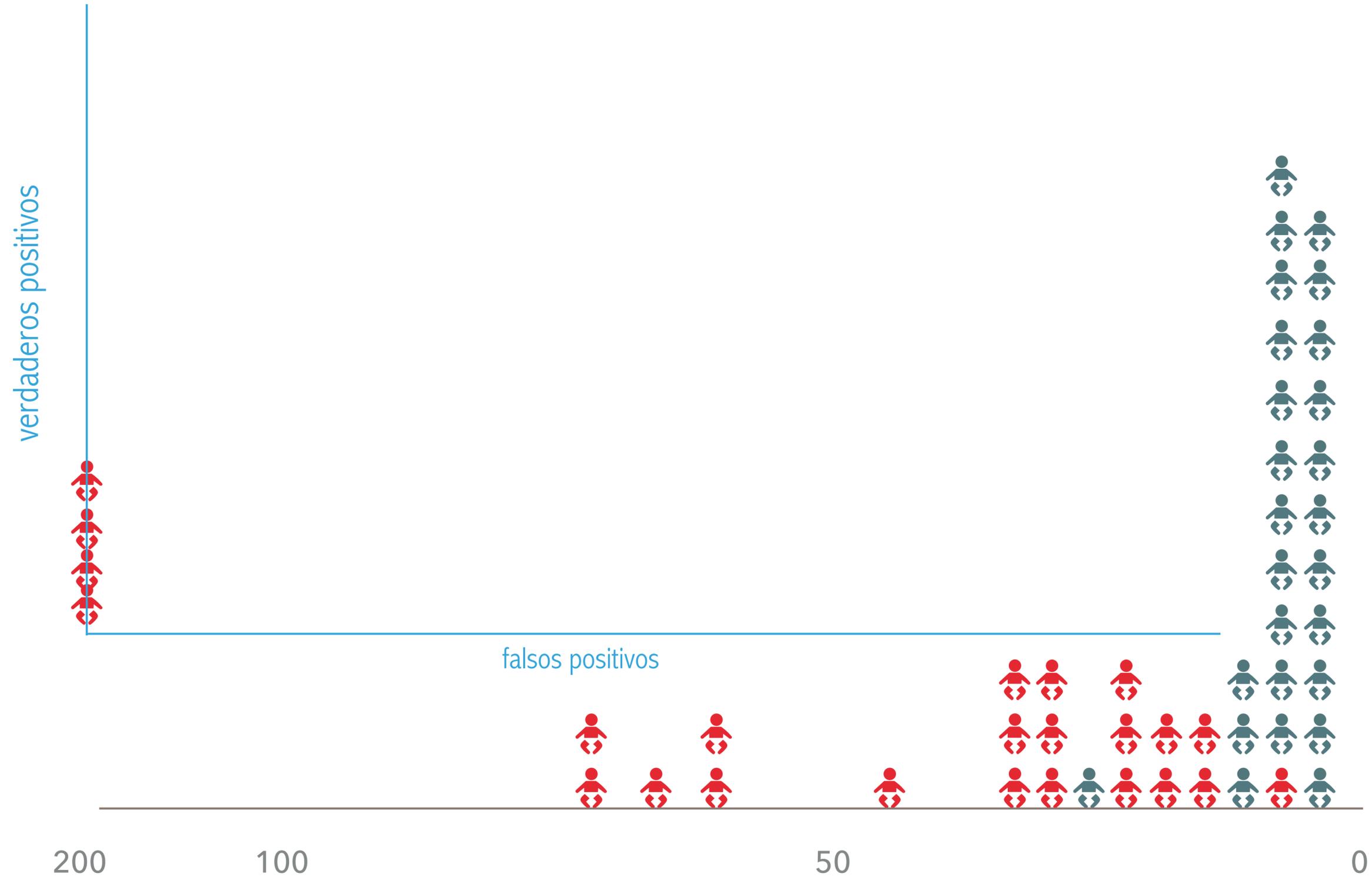
# LET'S PLAY A GAME











verdaderos positivos

falsos positivos

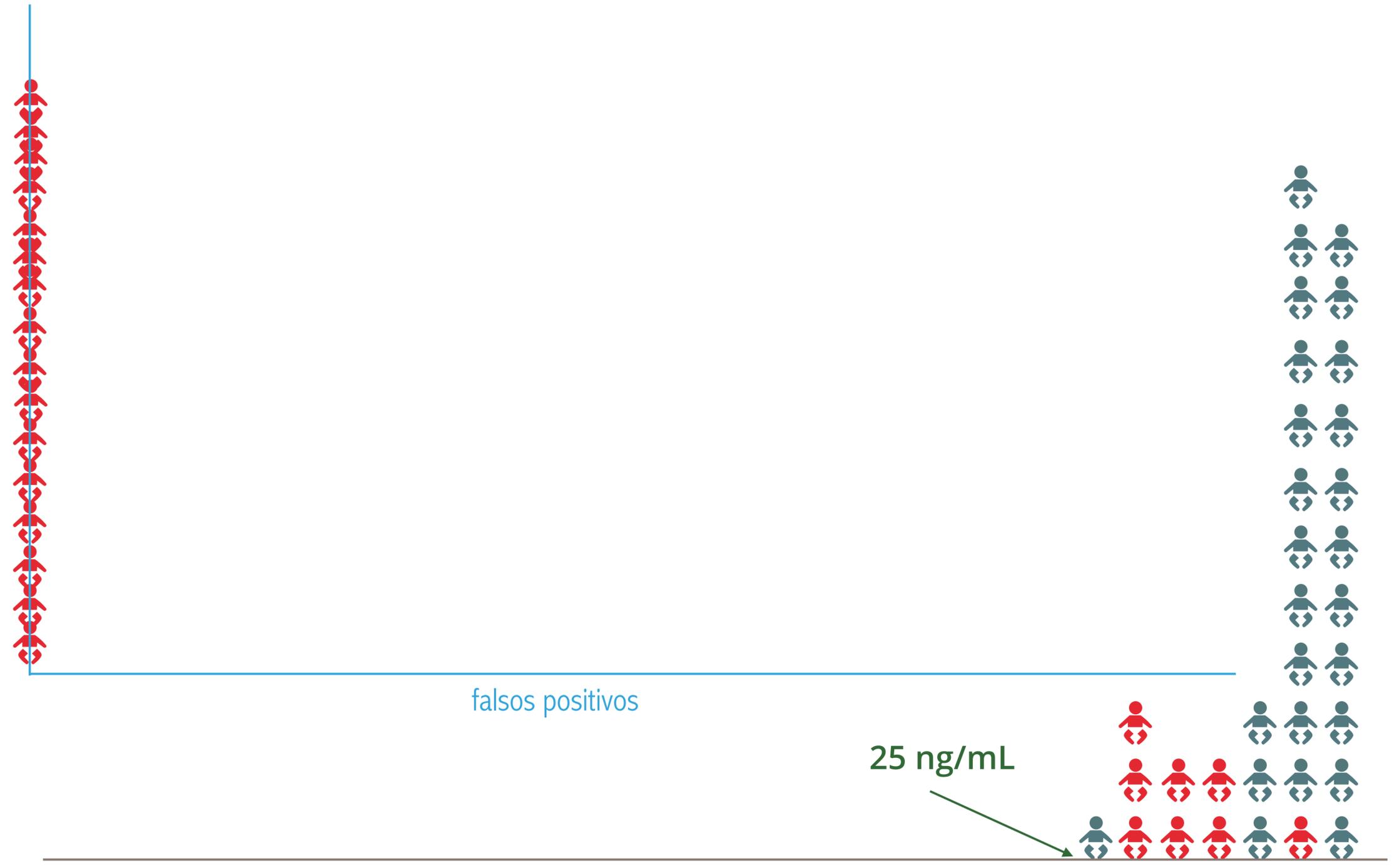
25 ng/mL

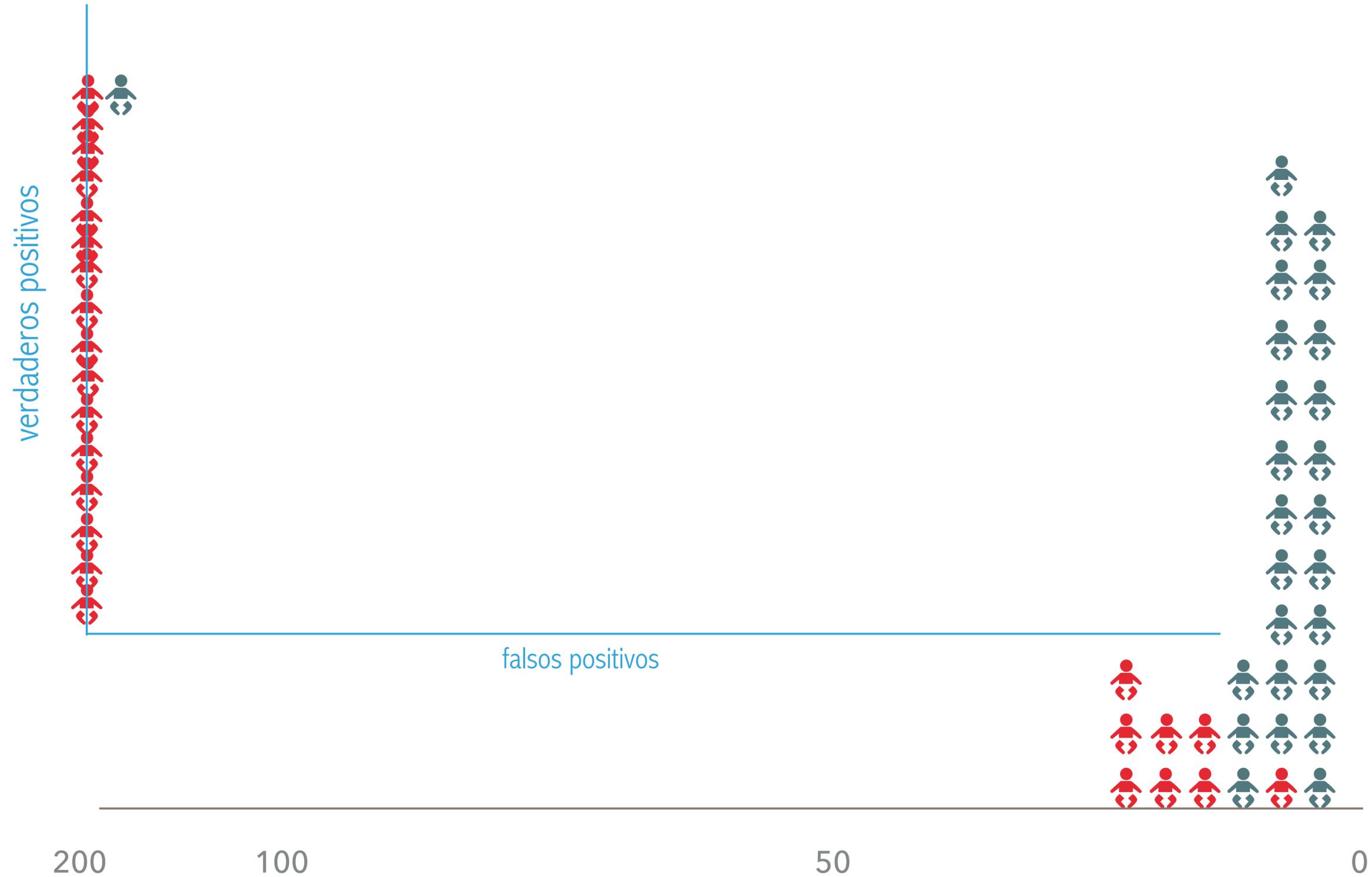
200

100

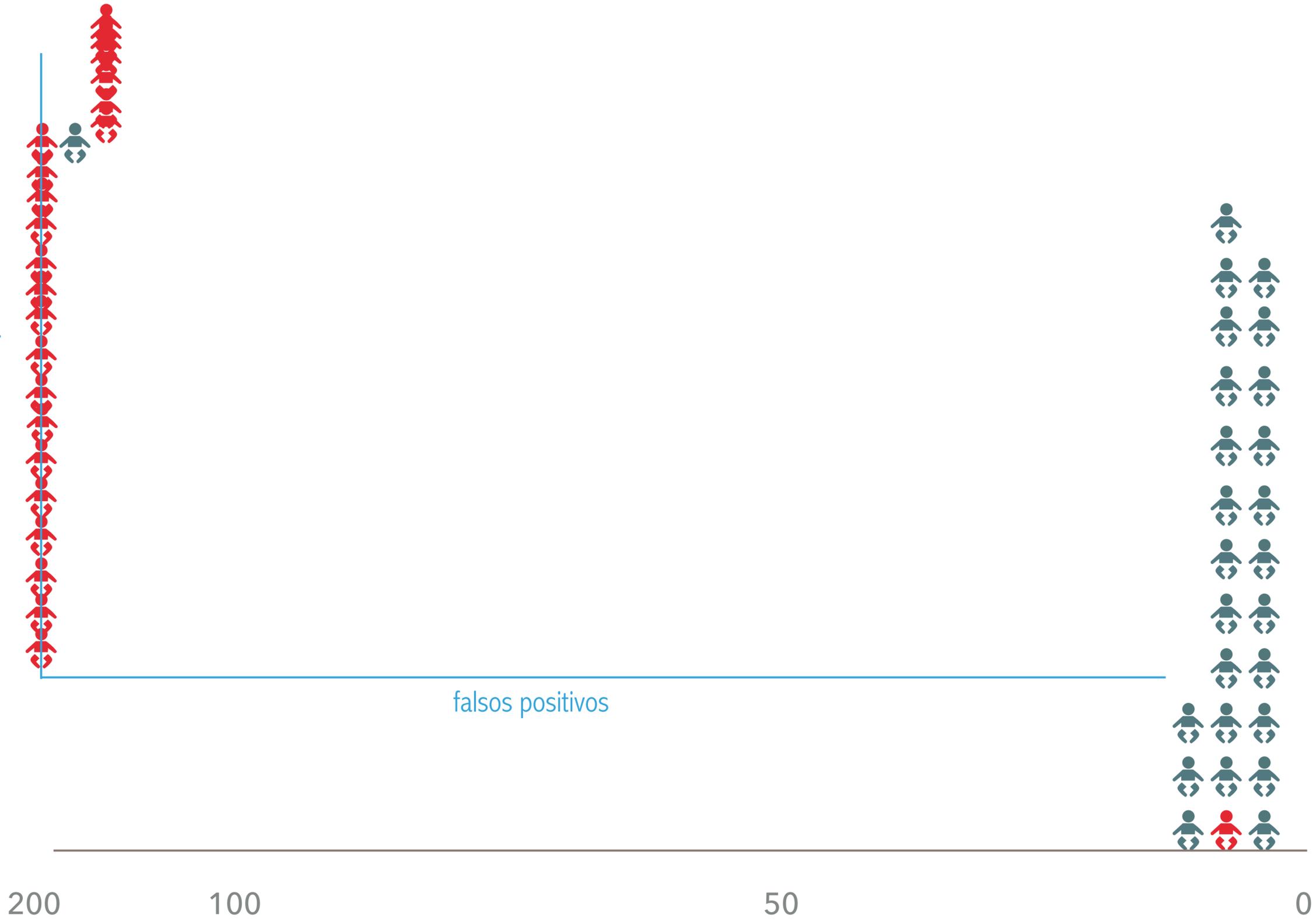
50

0





verdaderos positivos



200

100

50

0



verdaderos positivos

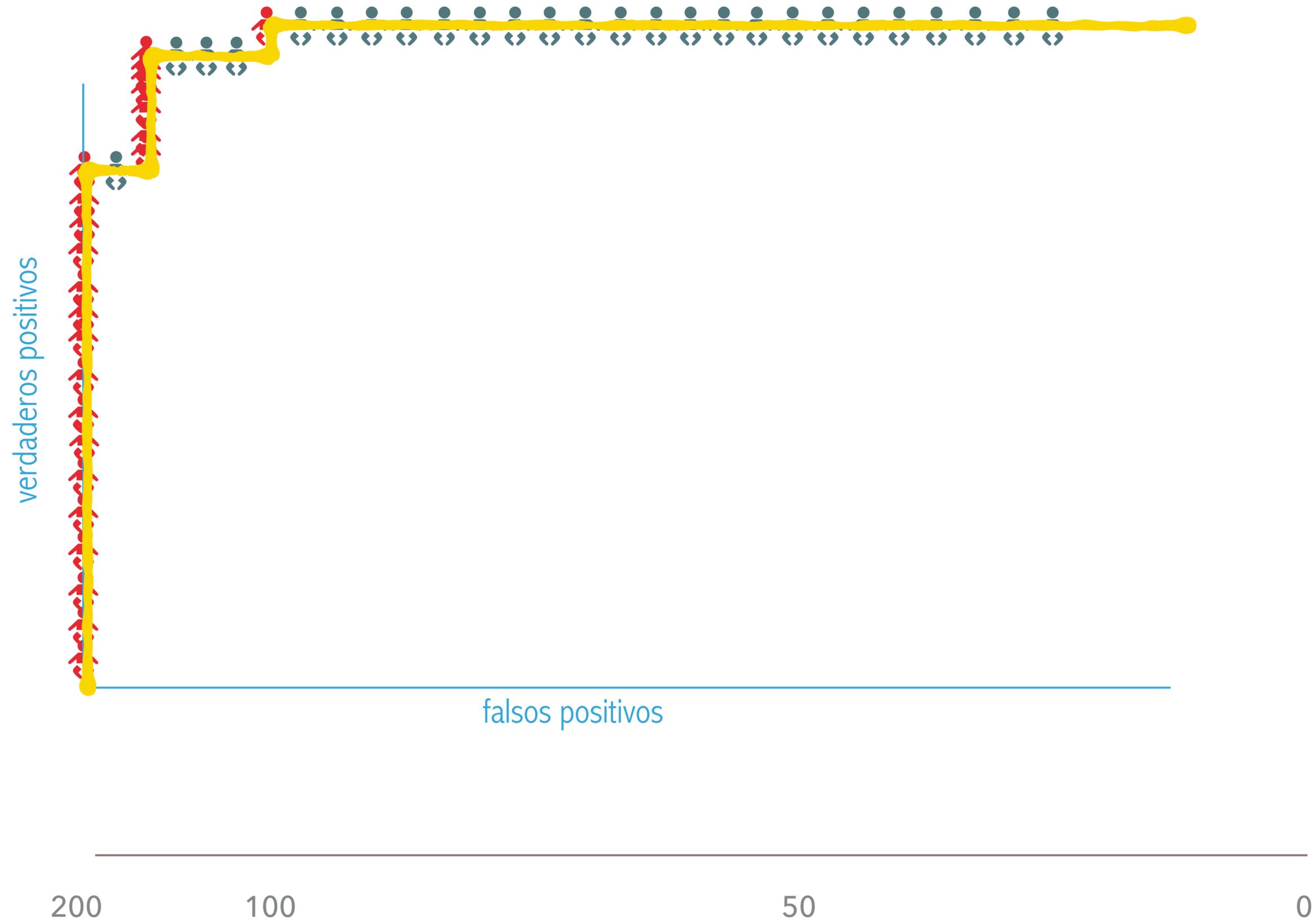
falsos positivos

200

100

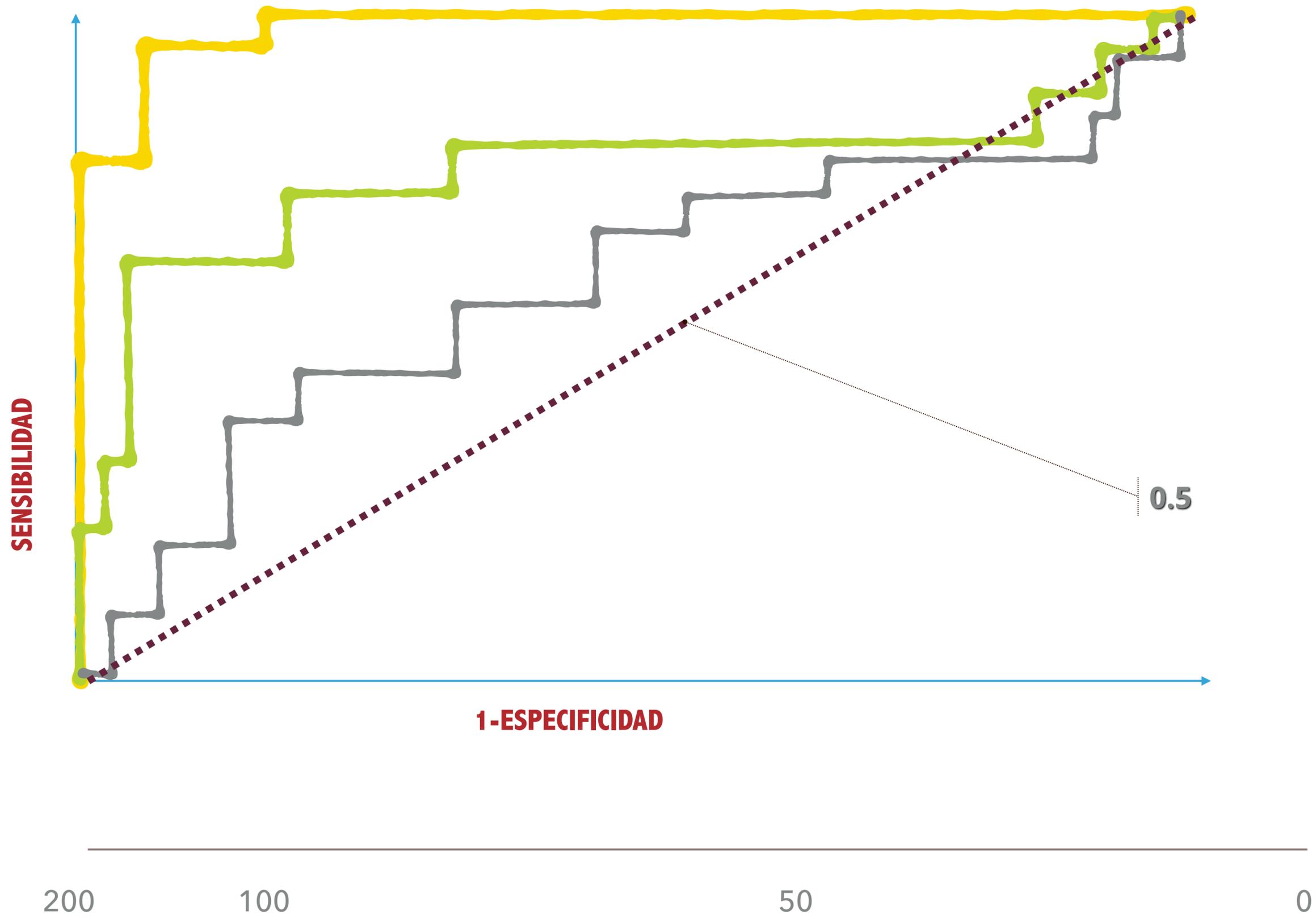
50

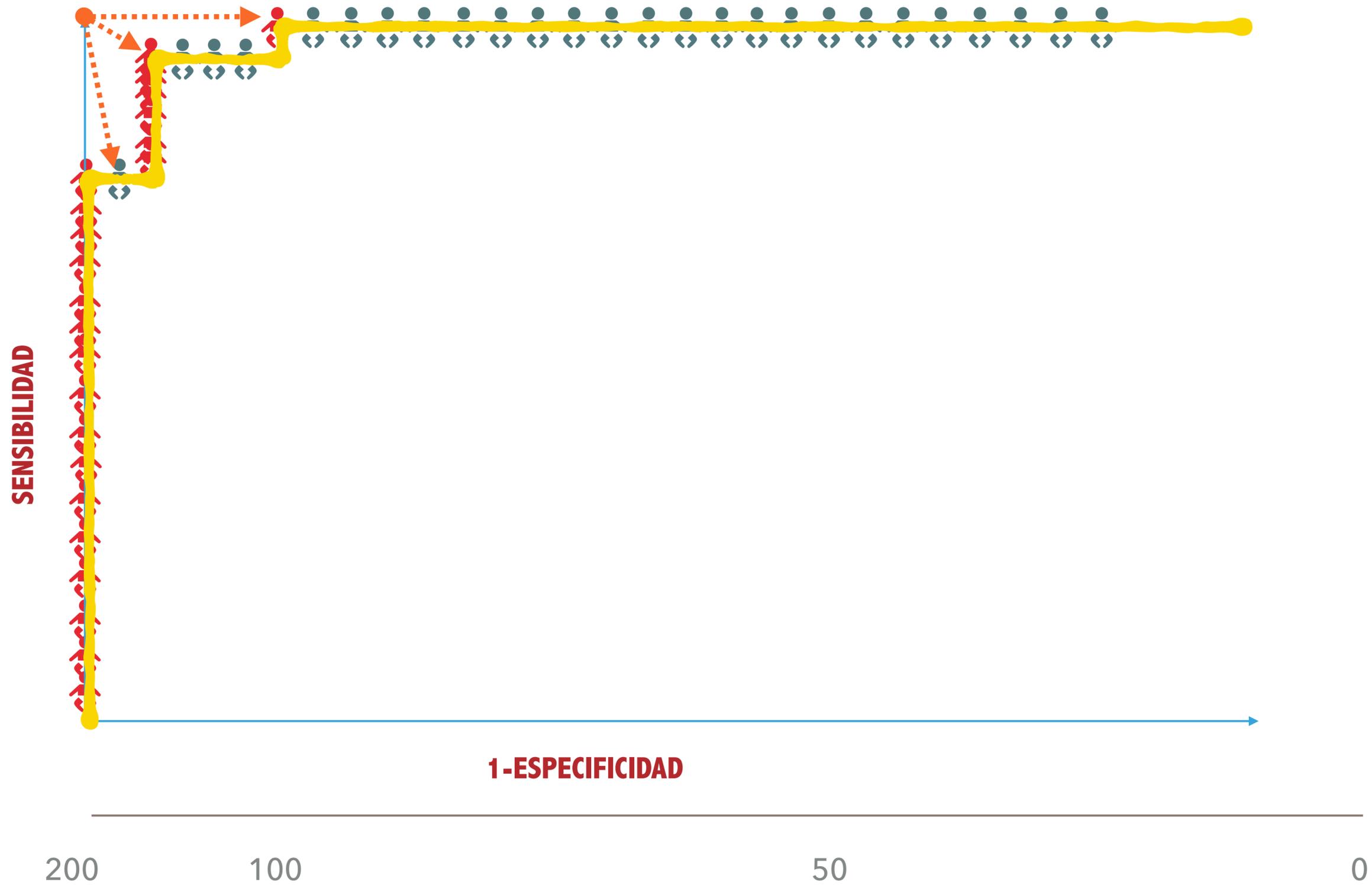
0

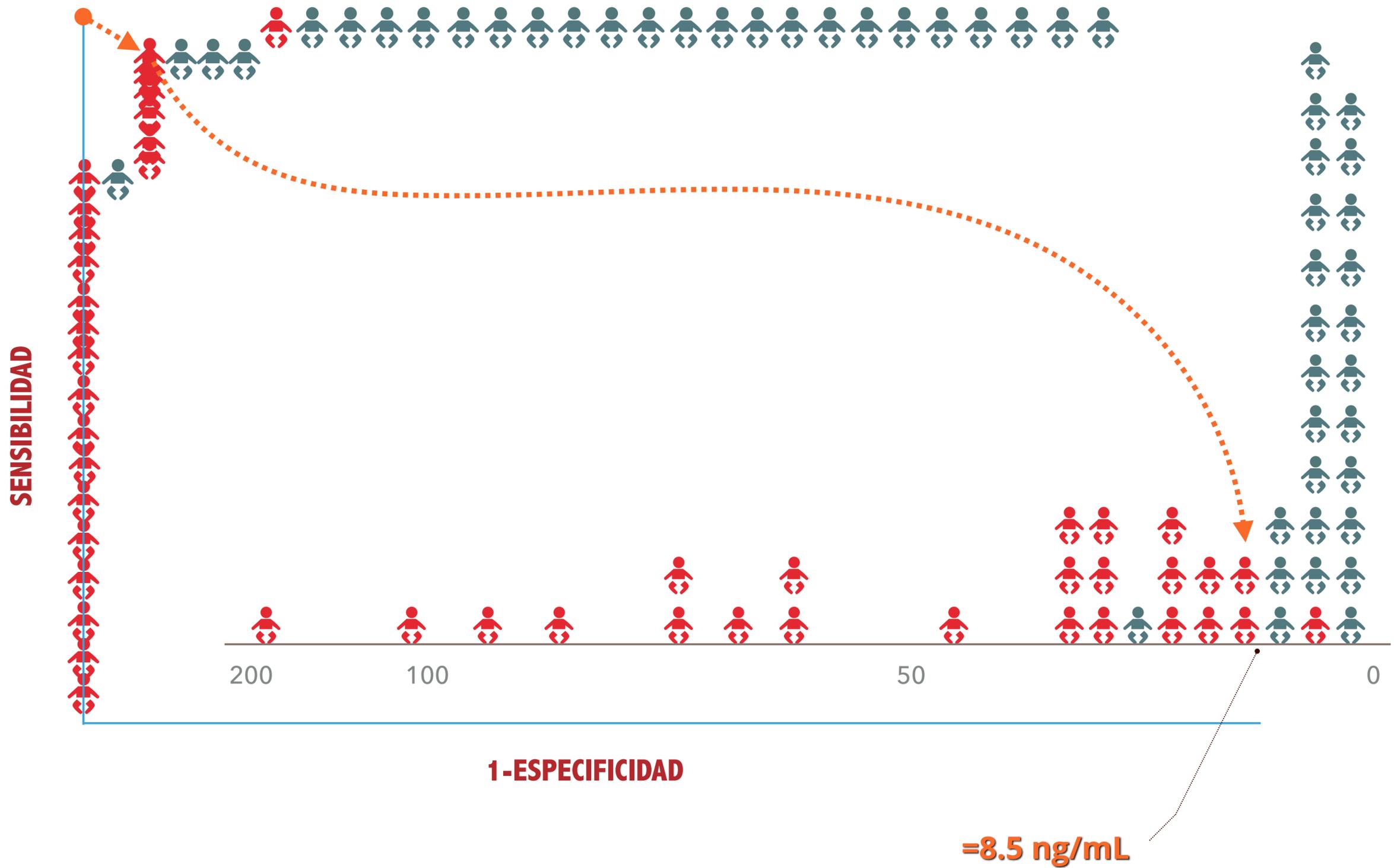






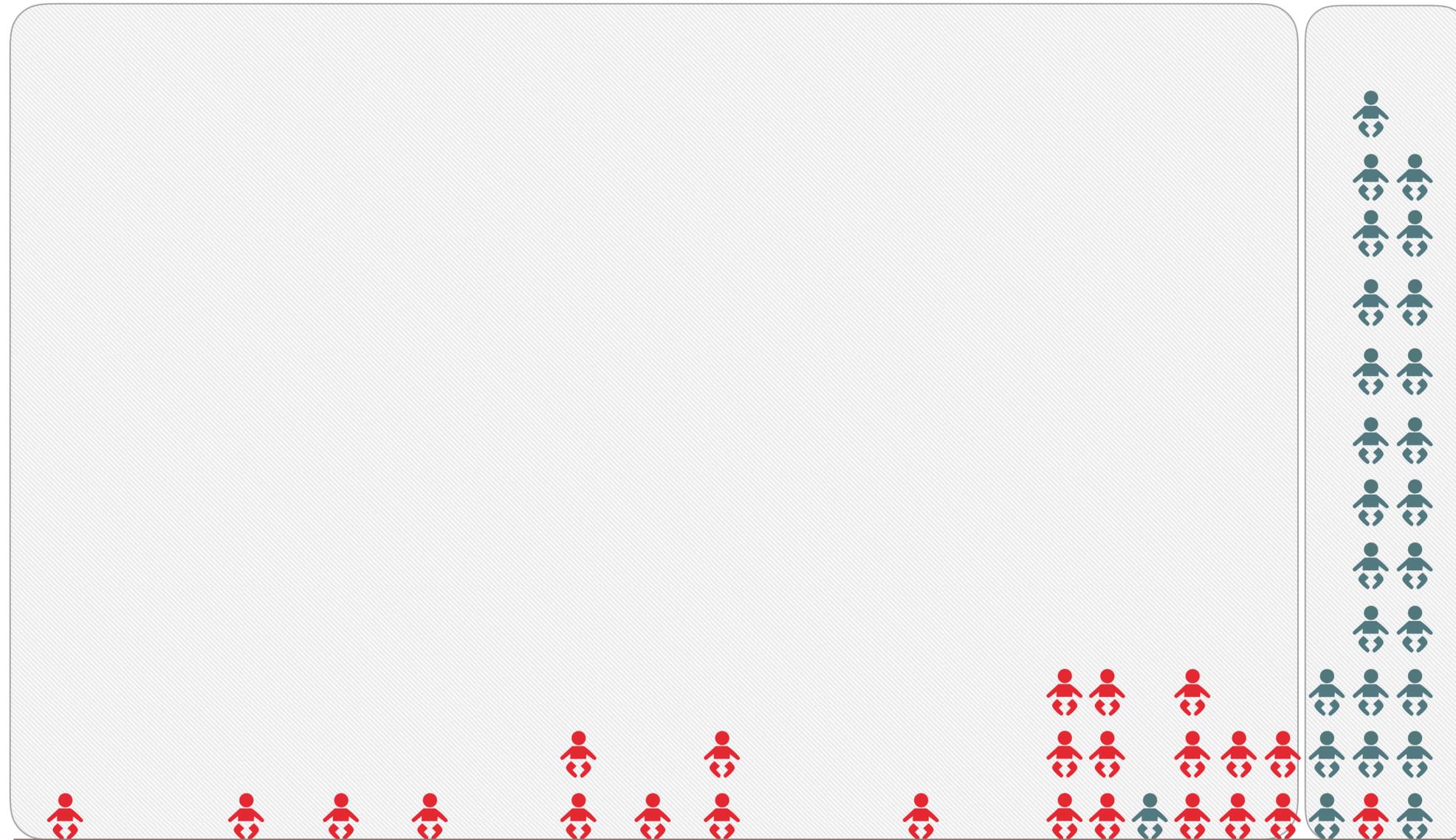






Prueba positiva

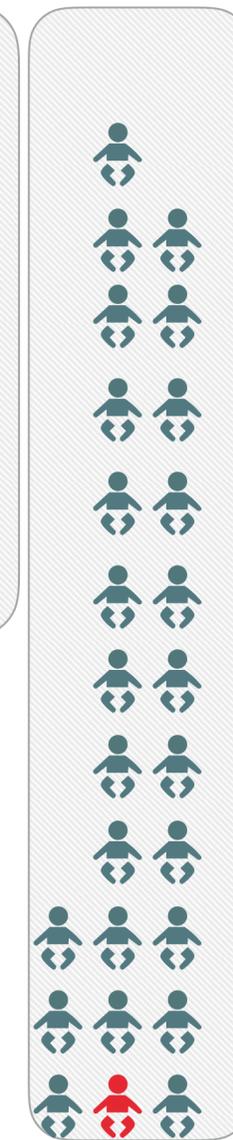
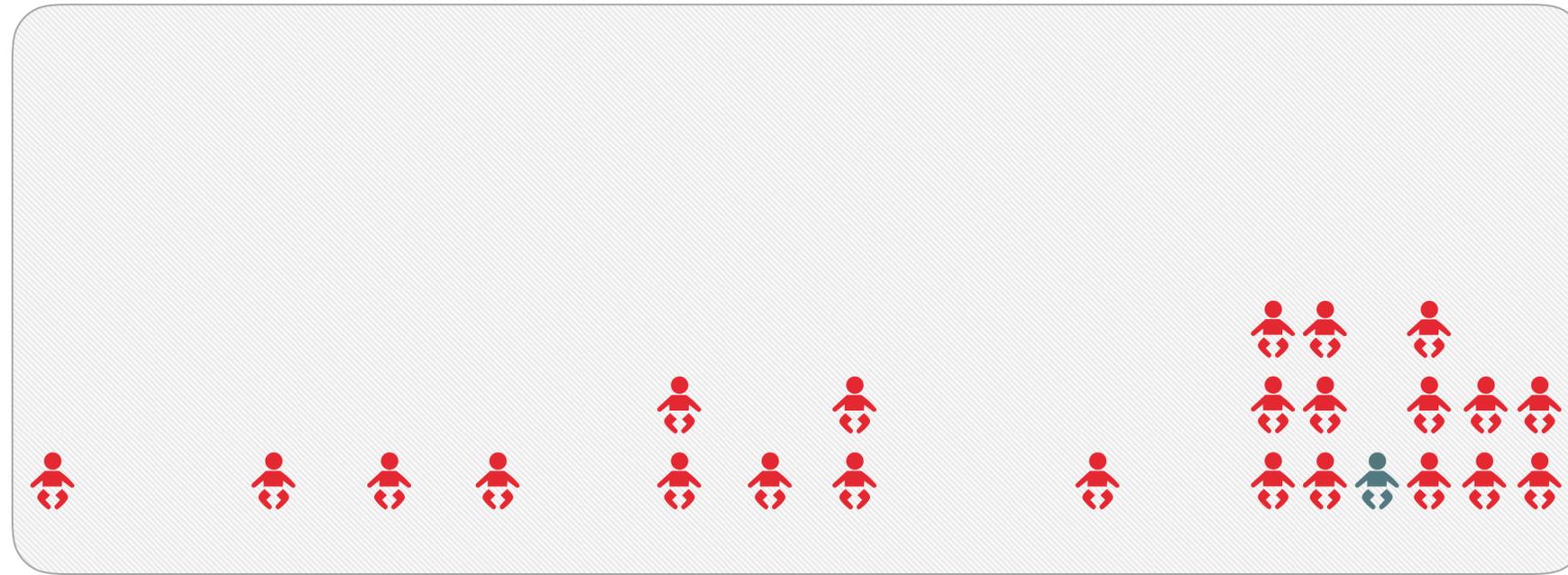
Pb negativa



=8.5 ng/mL

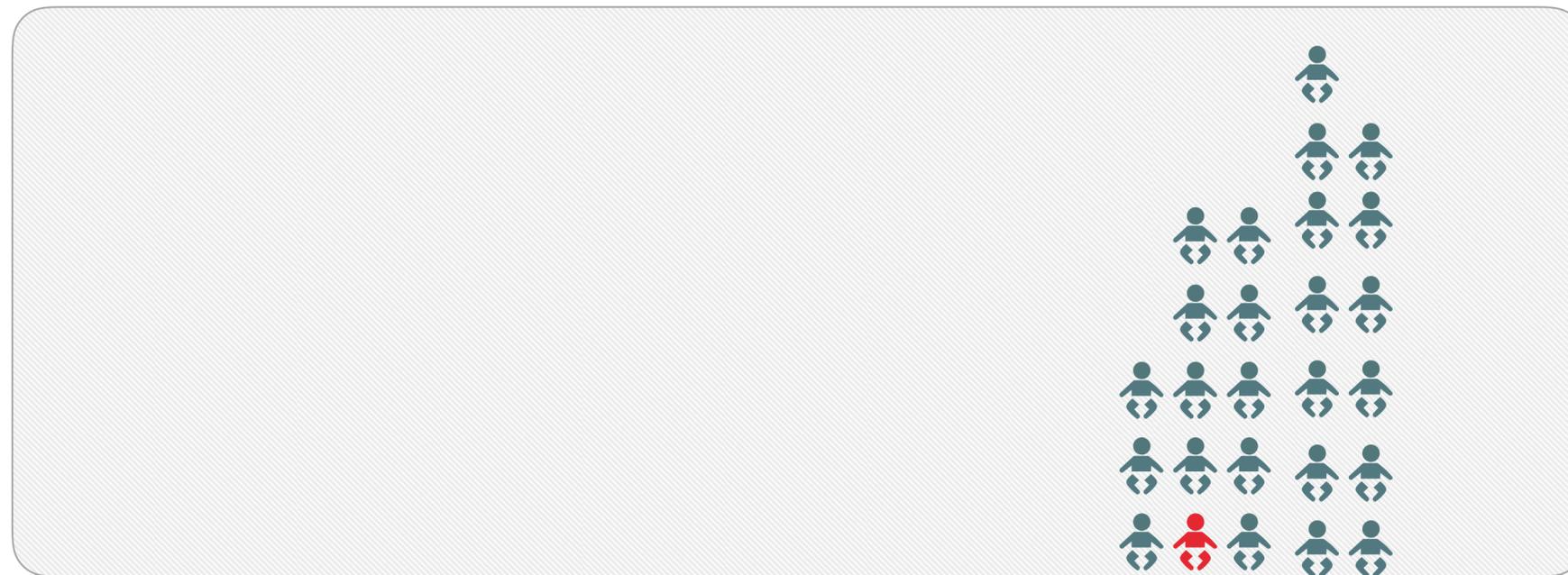
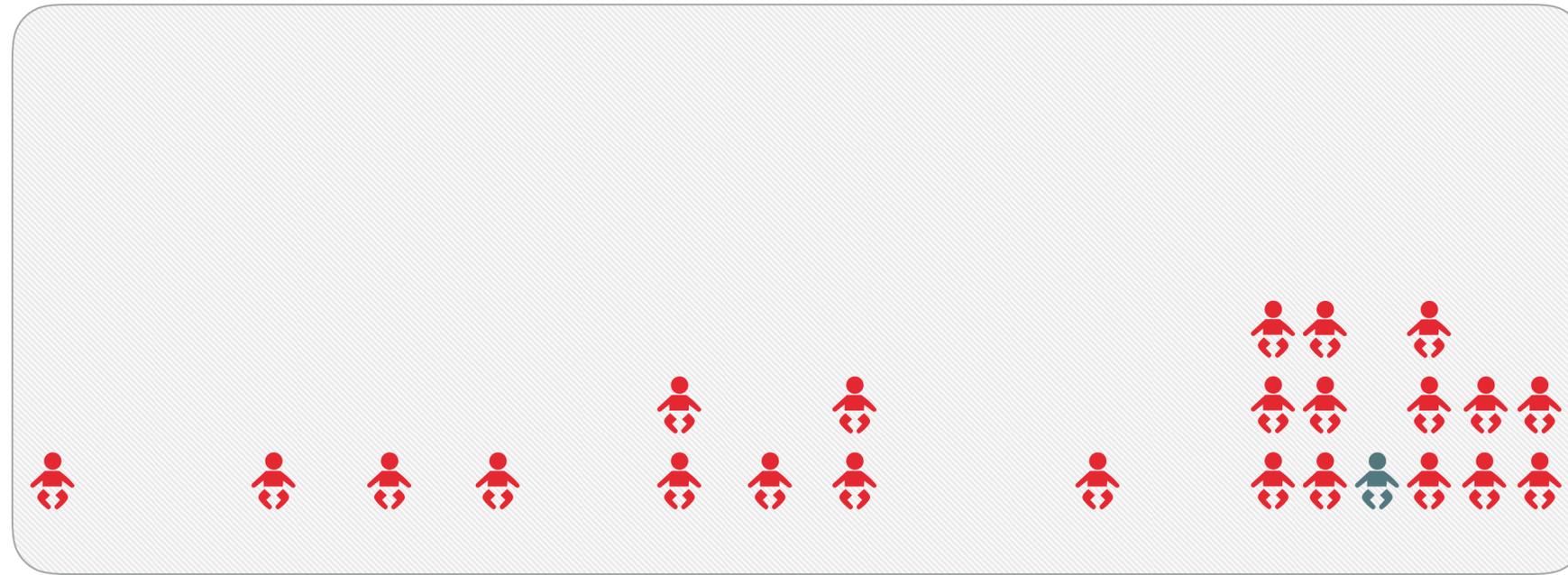
Prueba positiva

Pb negativa

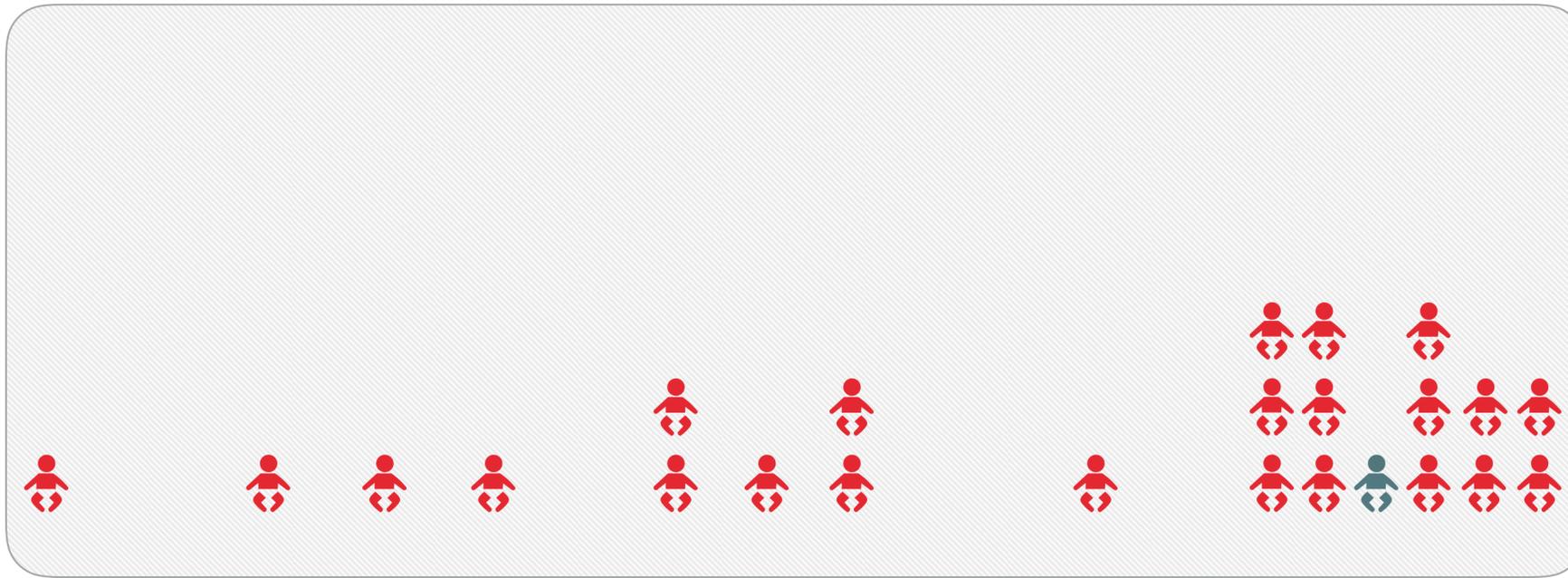


Prueba positiva

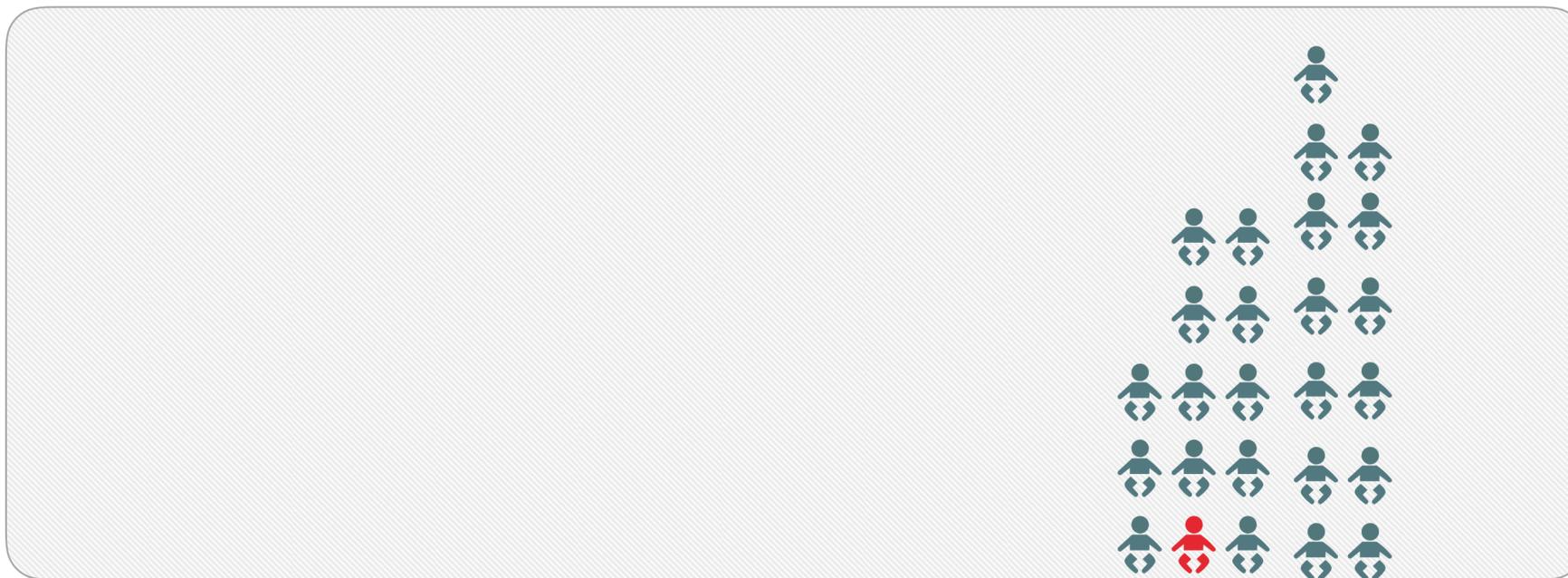
Pb negativa



Prueba positiva



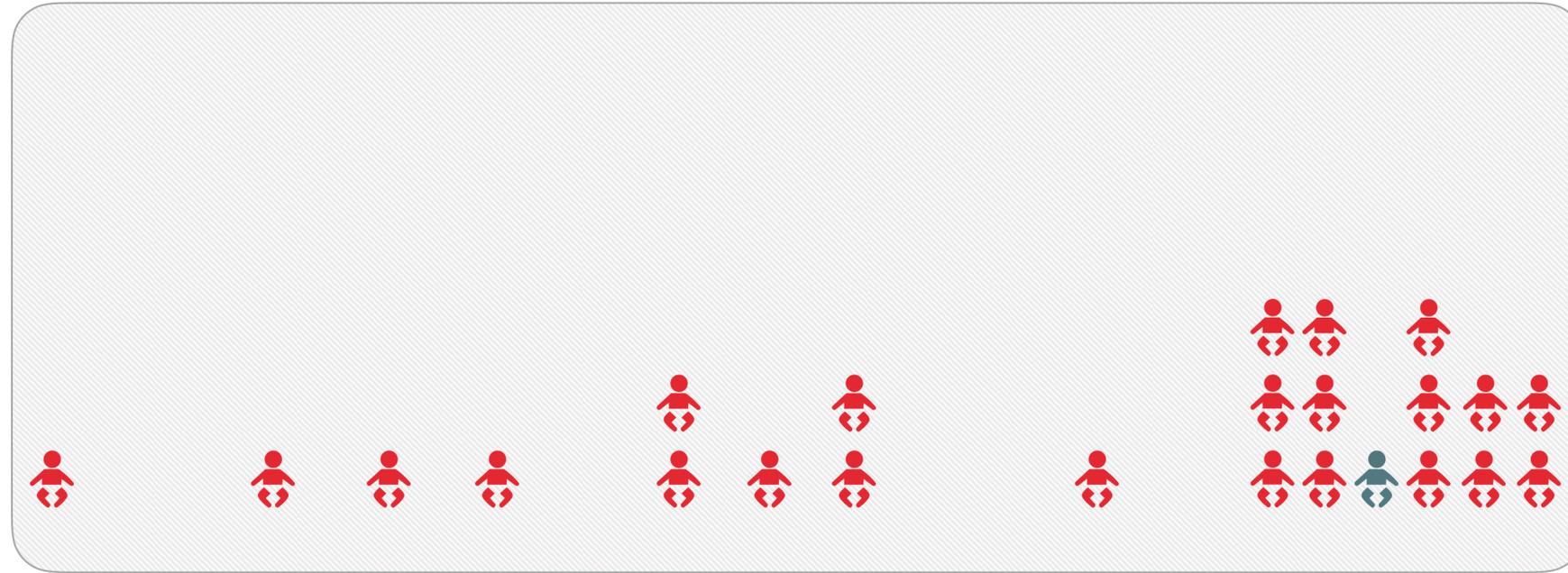
Pb negativa



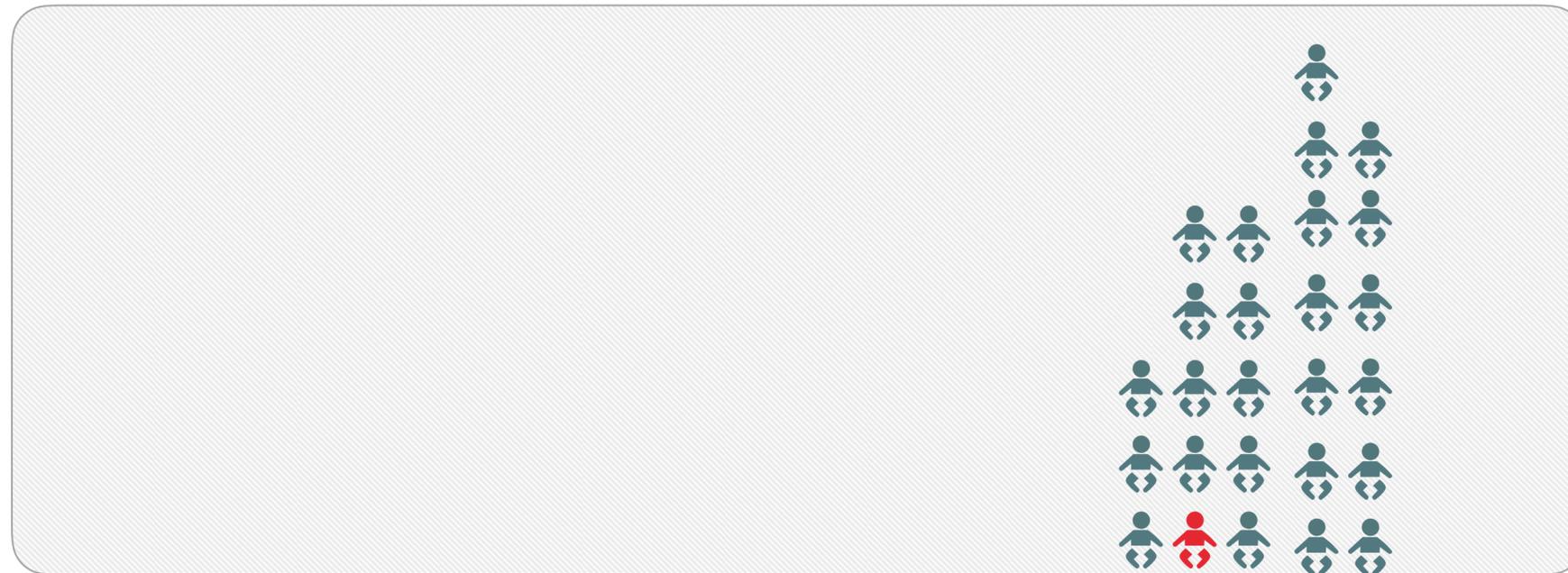
**MB**

**MV**

Prueba positiva



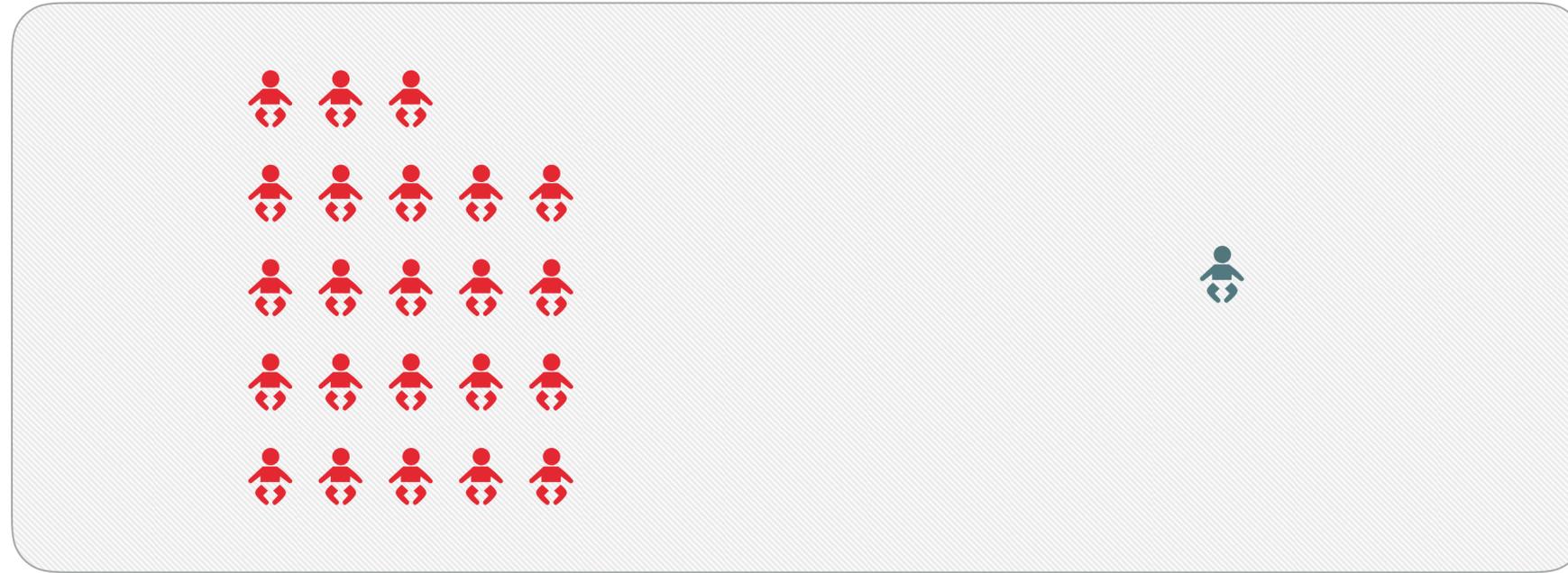
Pb negativa



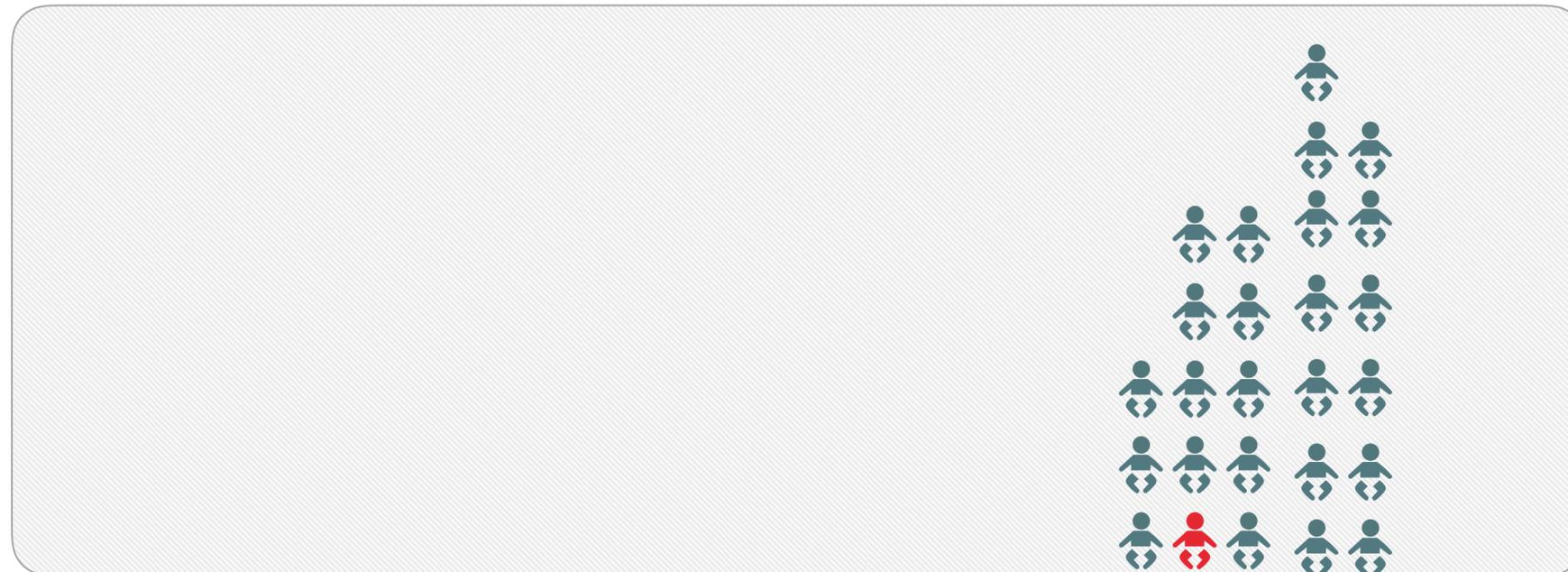
**MB**

**MV**

Prueba positiva



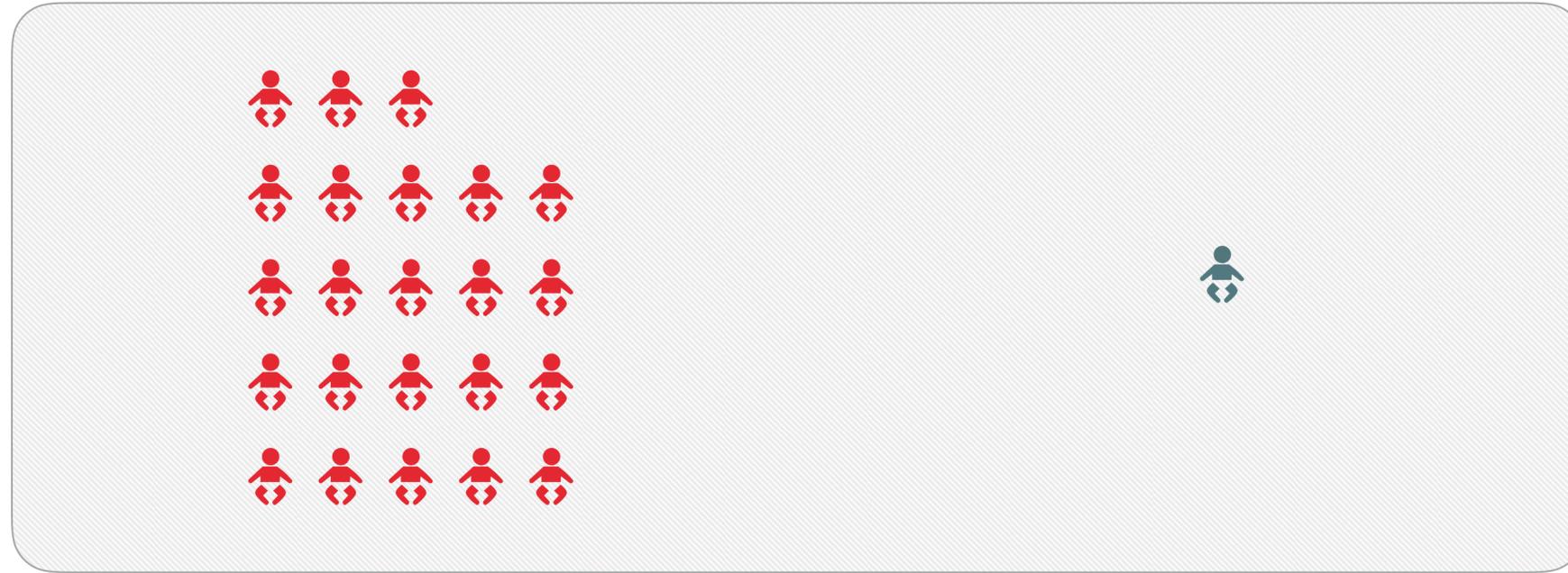
Pb negativa



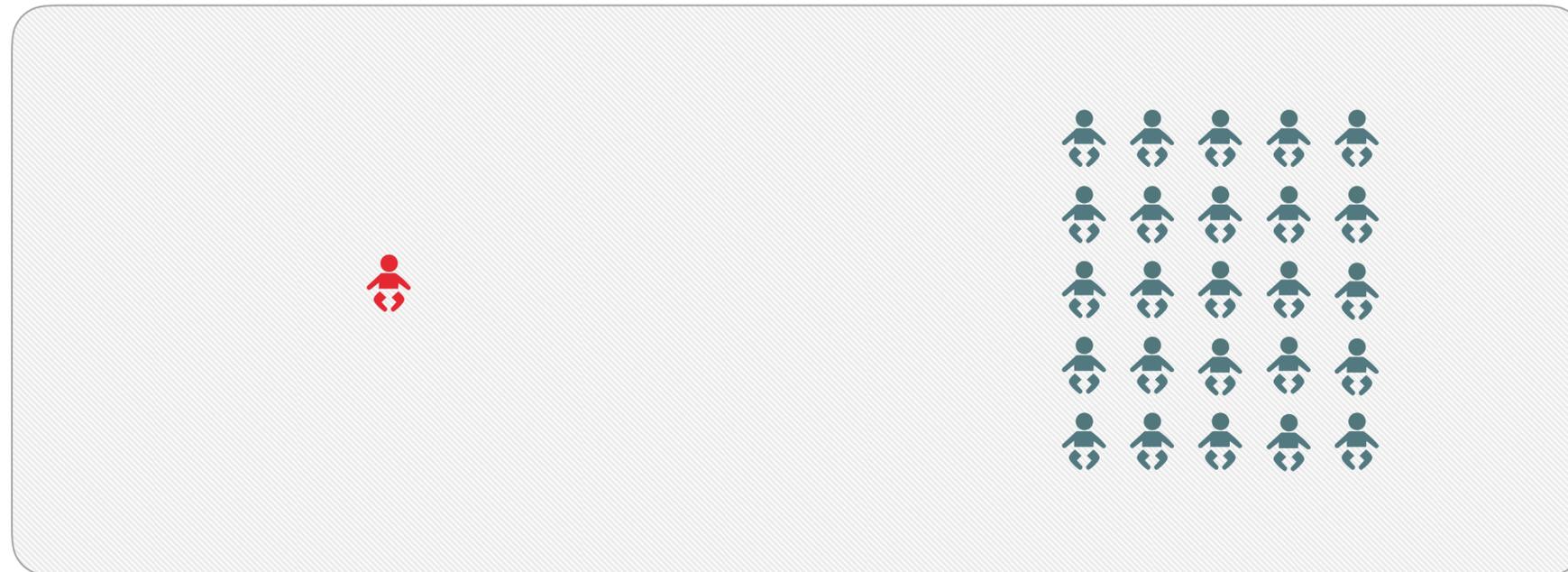
**MB**

**MV**

Prueba positiva



Pb negativa

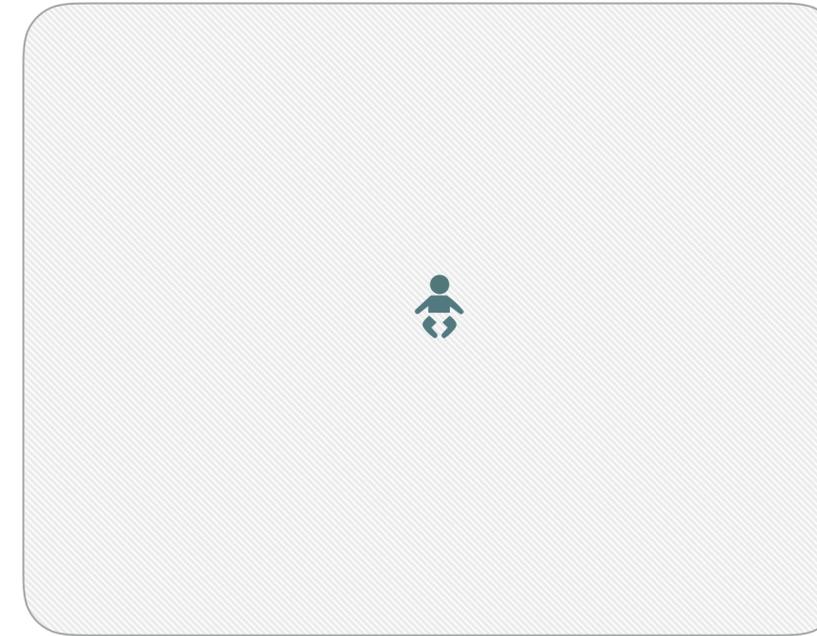
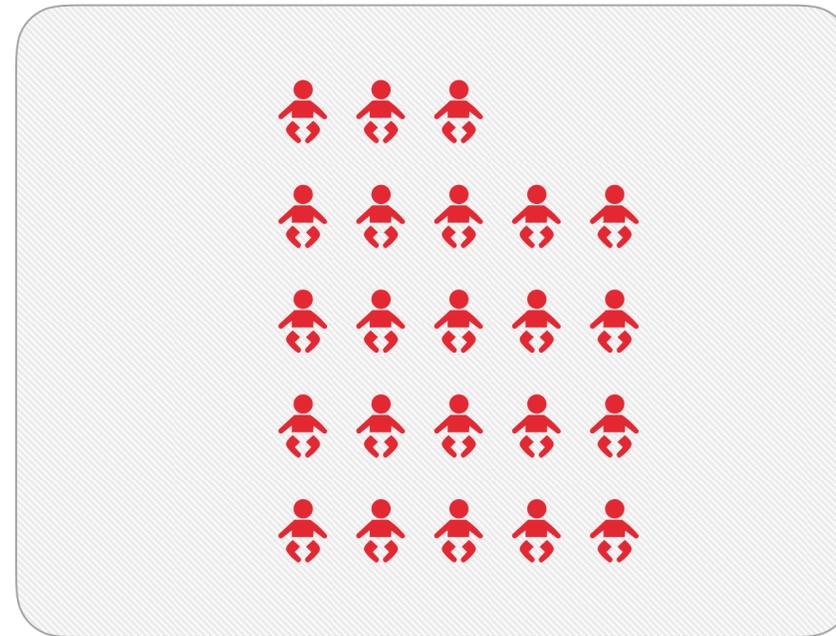


**MB**

**MV**

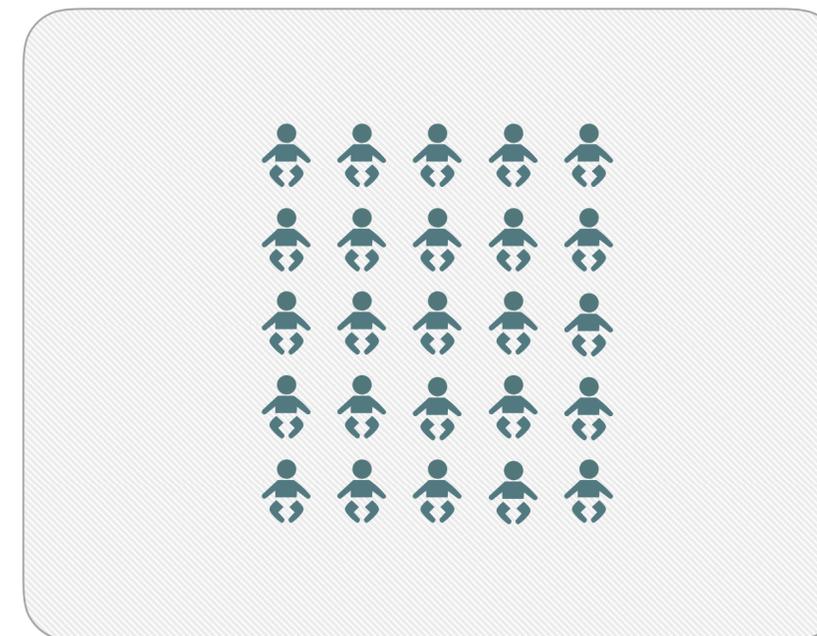
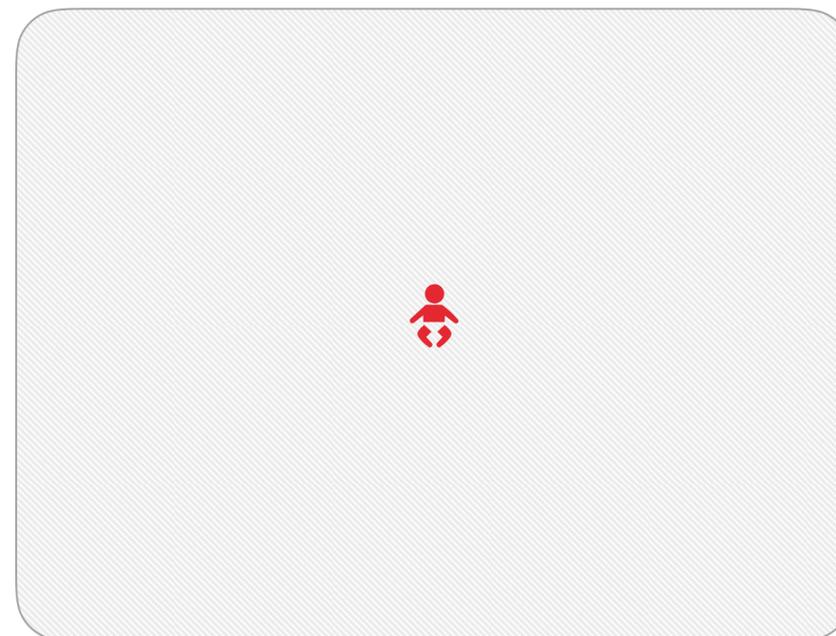
Positivo

$PCT \geq 8.5 \text{ ng/mL}$



Negativo

$PCT < 8.5 \text{ ng/mL}$



**MB**

**MV**

Positivo

$PCT \geq 8.5 \text{ ng/mL}$

**23**

**1**

a

b

Negativo

$PCT < 8.5 \text{ ng/mL}$

**1**

**25**

c

d

# TABLA 2X2

ESTUDIO REAL

Meningitis  
Bacteriana

Meningitis  
aséptica

Niveles altos de PCT ( $\geq 0.5$  ng/mL)

95

17

Niveles bajos ( $<0.5$  ng/mL)

1

85

		valor	I.C. 95%
Prevalencia = 48%	Sensibilidad	99%	94.33% to 99.97%
	Especificidad	83.3%	74.66% to 89.98%
	Valor predictivo positivo	84.8%	76.81% to 90.90%
	Valor predictivo negativo	98.8%	93.69% to 99.97%
	LR (+)	5.94	3.85 to 9.17
	LR (-)	0.01	0.00 to 0.09

# LIKELIHOOD RATIOS

# LIKELIHOOD RATIOS

- en español: razón de verosimilitud, cocientes de probabilidad
- son más útiles en la práctica clínica pues:
  - ▶ indican qué tan "útil" es la prueba diagnóstica
  - ▶ su valor no es influenciado por la prevalencia de la enfermedad
  - ▶ se pueden obtener y usar a distintos niveles de la prueba diagnóstica (ver ejemplo más adelante)

# PCT PARA MENINGITIS

- tengo 400 pacientes con sospecha de meningitis
- obtengo muestras de procalcitonina sérica y veo la siguiente distribución

## PERLAS SOBRE DIAGNÓSTICO: LIKELIHOOD RATIOS

---

	Meningitis bacteriana	Meningitis viral
PCT $\geq$ 10 ng/mL	85	10
PCT 5 a 10 ng/mL	10	40
PCT 1 a 5 ng/mL	3	100
PCT <1 ng/mL	2	150
TOTAL (N)	100	300

Meningitis bacteriana

Meningitis viral

PCT  $\geq$  10 ng/mL

85

10

*¿cuántas veces es más probable la meningitis bacteriana que la meningitis viral con este nivel de PCT? (10 ng/ml o mayor)*

TOTAL (N)

100

300

# PERLAS SOBRE DIAGNÓSTICO: LIKELIHOOD RATIOS

Meningitis  
bacteriana

PCT  $\geq$  10 ng/mL

85

85/100

0.85

PCT 5 a 10 ng/mL

10

¿Cuántos con  
la enfermedad  
tienen este  
resultado?

PCT 1 a 5 ng/mL

3

PCT  $<$ 1 ng/mL

2

TOTAL (N)

100

## PERLAS SOBRE DIAGNÓSTICO: LIKELIHOOD RATIOS

	Meningitis bacteriana		
PCT $\geq$ 10 ng/mL	85		0.85
PCT 5 a 10 ng/mL	10	10/100	0.10
PCT 1 a 5 ng/mL	3		
PCT <1 ng/mL	2		
TOTAL (N)	100		

*¿Cuántos con la enfermedad tienen este resultado?*

# PERLAS SOBRE DIAGNÓSTICO: LIKELIHOOD RATIOS

	Meningitis bacteriana		
PCT $\geq$ 10 ng/mL	85		0.85
PCT 5 a 10 ng/mL	10		0.10
PCT 1 a 5 ng/mL	3	3/100	0.03
PCT <1 ng/mL	2		
TOTAL (N)	100		

¿Cuántos con la enfermedad tienen este resultado?

# PERLAS SOBRE DIAGNÓSTICO: LIKELIHOOD RATIOS

	Meningitis bacteriana		
PCT $\geq$ 10 ng/mL	85		<b>0.85</b>
PCT 5 a 10 ng/mL	10		<b>0.10</b>
PCT 1 a 5 ng/mL	3		<b>0.03</b>
PCT <1 ng/mL	2		<b>0.02</b>
TOTAL (N)	100		

*2/100* →

*¿Cuántos con la enfermedad tienen este resultado?*

# PERLAS SOBRE DIAGNÓSTICO: LIKELIHOOD RATIOS

	Meningitis viral	MB	MV
PCT $\geq$ 10 ng/mL	10	<b>0.85</b>	<b>0.033</b>
PCT 5 a 10 ng/mL	40	<b>0.10</b>	
PCT 1 a 5 ng/mL	100	<b>0.03</b>	
PCT <1 ng/mL	150	<b>0.02</b>	
TOTAL (N)	300		

**10/300**

*¿Cuántos SIN la enfermedad tienen este resultado?*

## PERLAS SOBRE DIAGNÓSTICO: LIKELIHOOD RATIOS

	Meningitis viral	MB	MV
PCT $\geq$ 10 ng/mL	10	<b>0.85</b>	<b>0.033</b>
PCT 5 a 10 ng/mL	40	<b>0.10</b>	<b>0.13</b>
PCT 1 a 5 ng/mL	100	<b>0.03</b>	<b>0.33</b>
PCT <1 ng/mL	150	<b>0.02</b>	<b>0.5</b>
TOTAL (N)	300		

Haciendo el resto igual...

## PERLAS SOBRE DIAGNÓSTICO: LIKELIHOOD RATIOS

	Meningitis bacteriana	Meningitis viral
PCT $\geq$ 10 ng/mL	85	10
PCT 5 a 10 ng/mL	10	40
PCT 1 a 5 ng/mL	3	100
PCT <1 ng/mL	2	150
TOTAL (N)	100	300

MB

MV

**0.85**

**0.033**

**0.10**

**0.13**

**0.03**

**0.33**

**0.02**

**0.5**

¿cuántas veces es MB...

...más probable que MV?

## PERLAS SOBRE DIAGNÓSTICO: LIKELIHOOD RATIOS

	Meningitis bacteriana	Meningitis viral	MB		MV	LR
PCT $\geq$ 10 ng/mL	85	10	<b>0.85</b>	<b><math>\div</math></b>	<b>0.033</b>	<b>= 25.7</b>
PCT 5 a 10 ng/mL	10	40	<b>0.10</b>	<b><math>\div</math></b>	<b>0.13</b>	<b>= 0.76</b>
PCT 1 a 5 ng/mL	3	100	<b>0.03</b>	<b><math>\div</math></b>	<b>0.33</b>	<b>= 0.09</b>
PCT <1 ng/mL	2	150	<b>0.02</b>	<b><math>\div</math></b>	<b>0.5</b>	<b>= 0.04</b>
TOTAL (N)	100	300				

## PERLAS SOBRE DIAGNÓSTICO: LIKELIHOOD RATIOS

---

	Meningitis bacteriana	Meningitis viral	MB	MV	LR
PCT $\geq$ 10 ng/mL	85	10	0.85	0.033	= 25.7

un likelihood ratio de 25, significa que este resultado (PCT  $\geq$  10 ng/mL) es 25 veces más probable en pacientes con MB que en aquellos con MV

= 25.7

PERLAS SOBRE DIAGNÓSTICO: LIKELIHOOD RATIOS

	Meningitis bacteriana	Meningitis viral	MB		MV	LR
PCT $\geq$ 10 ng/mL	85	10	<b>0.85</b>	$\div$	<b>0.033</b>	<b>= 25.7</b>
PCT 5 a 10 ng/mL	10	40	<b>0.10</b>	$\div$	<b>0.13</b>	<b>= 0.76</b>
PCT 1 a 5 ng/mL	3	100	<b>0.03</b>	$\div$	<b>0.33</b>	<b>= 0.09</b>
PCT <1 ng/mL	2	150	<b>0.02</b>	$\div$	<b>0.5</b>	<b>= 0.04</b>
TOTAL (N)	100	300				

Mayor LR ----> Mayor la probabilidad de enfermedad

## PERLAS SOBRE DIAGNÓSTICO: LIKELIHOOD RATIOS

	Meningitis bacteriana	Meningitis viral	MB		MV	LR
PCT $\geq$ 10 ng/mL	85	10	<b>0.85</b>	$\div$	<b>0.033</b>	<b>= 25.7</b>
PCT 5 a 10 ng/mL	10	40	<b>0.10</b>	$\div$	<b>0.13</b>	<b>= 0.76</b>
PCT 1 a 5 ng/mL	3	100	<b>0.03</b>	$\div$	<b>0.33</b>	<b>= 0.09</b>
PCT <1 ng/mL	2	150	<b>0.02</b>	$\div$	<b>0.5</b>	<b>= 0.04</b>
TOTAL (N)	100	300				

Menor LR ----> Menor la probabilidad de enfermedad

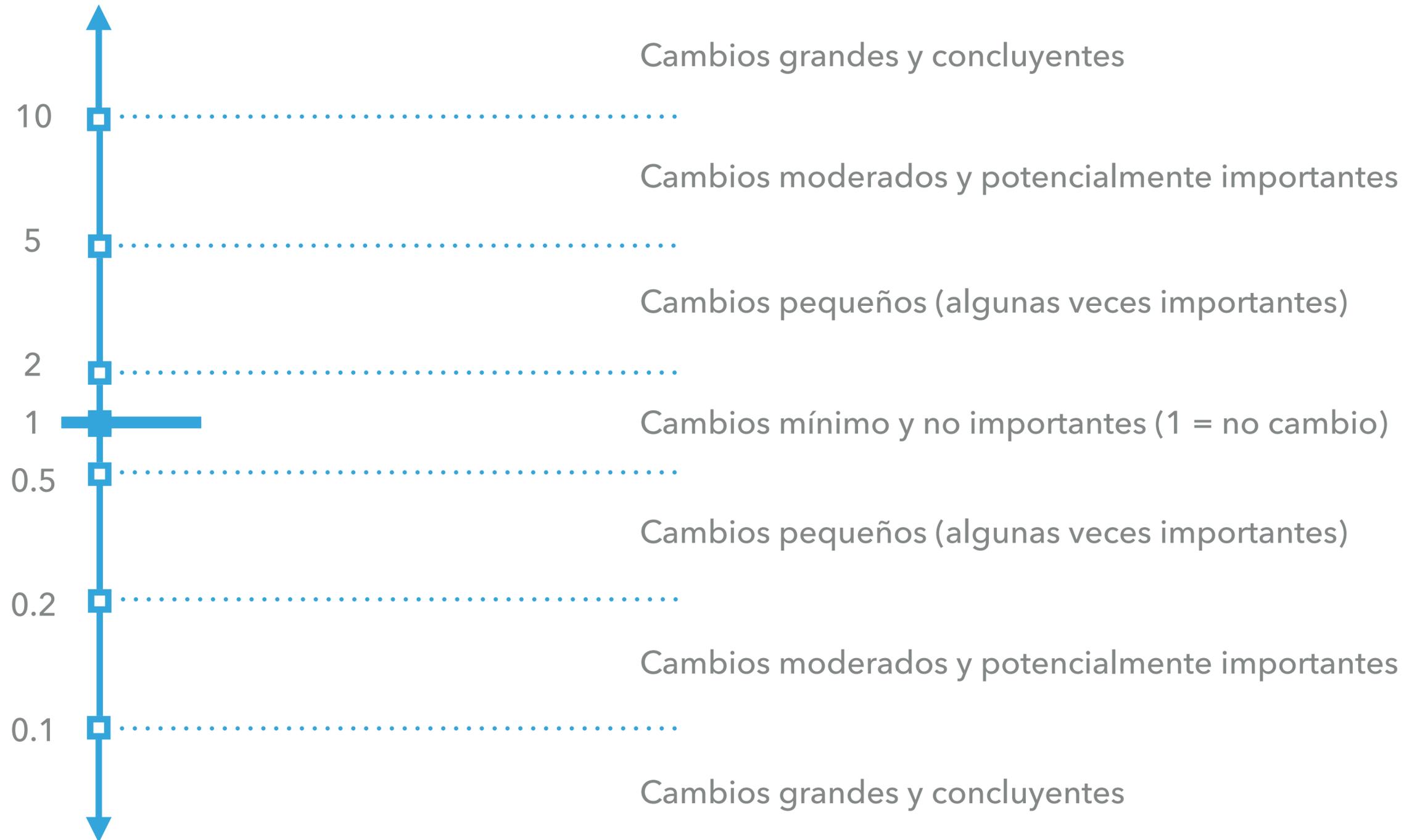
# PERLAS SOBRE DIAGNÓSTICO: LIKELIHOOD RATIOS

---

LR

## CAMBIOS EN LA PROBABILIDAD PRE-PRUEBA A POST-PRUEBA

---



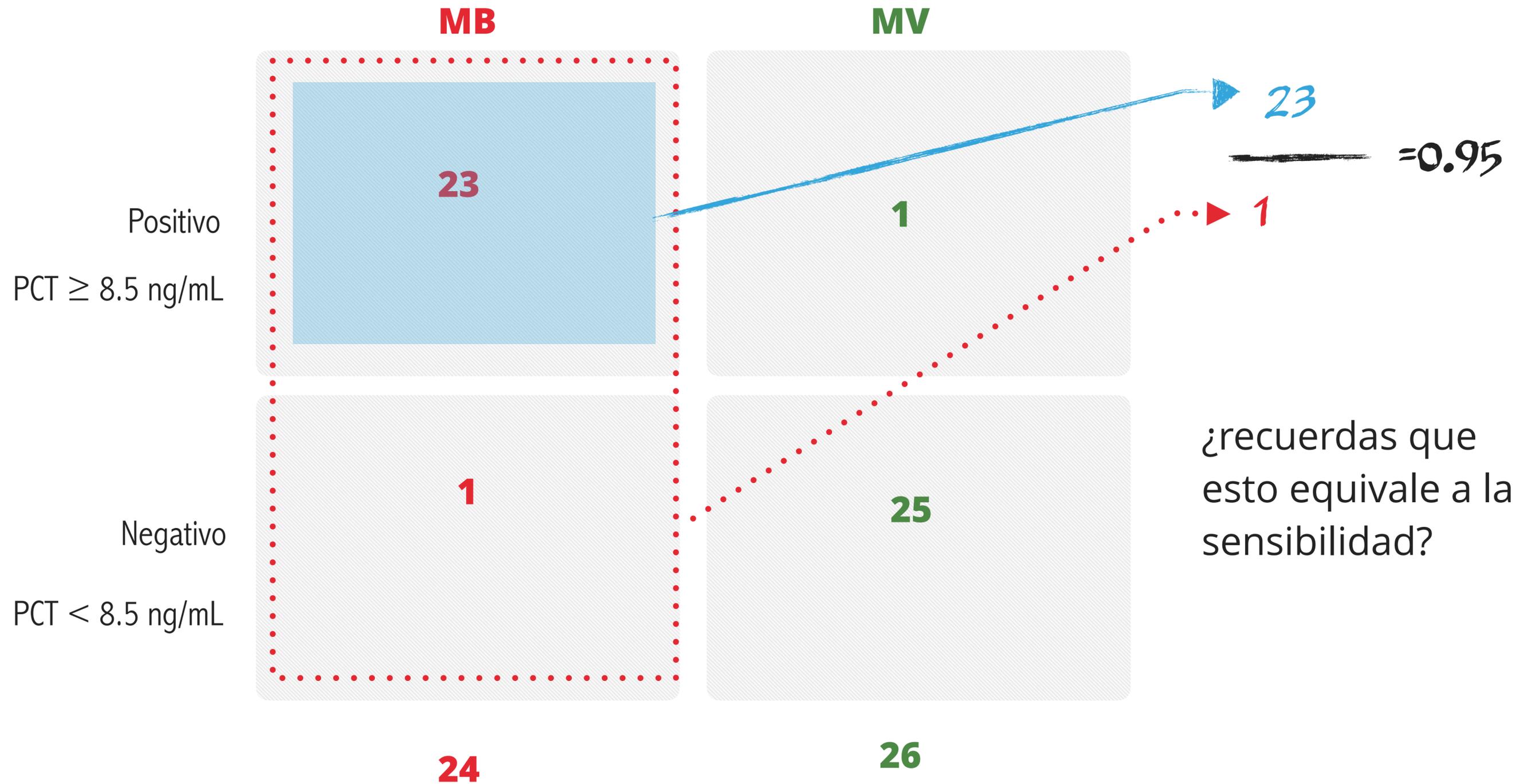
EN TABLA 2X2

EXISTEN

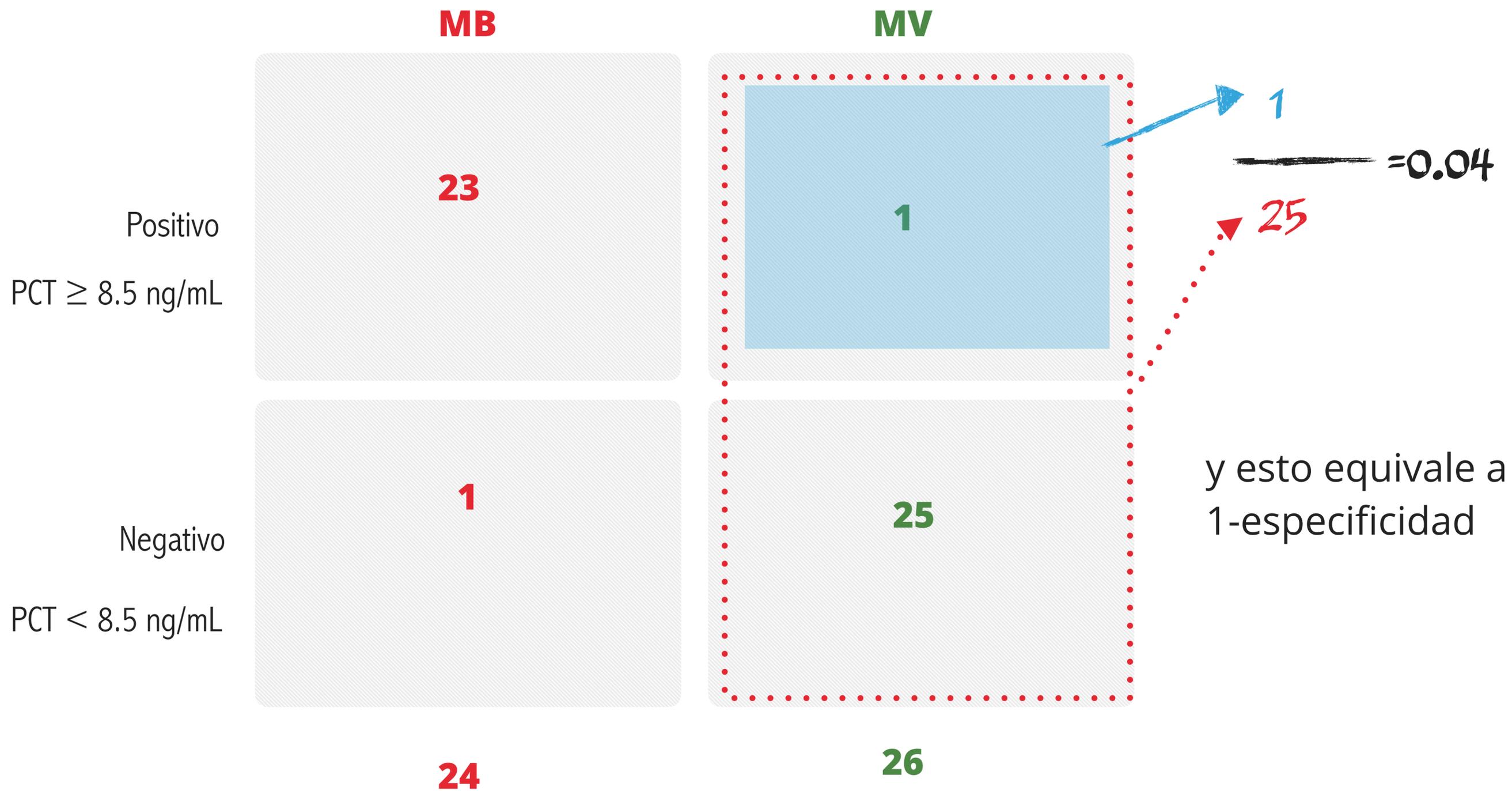
LR PARA PRUEBA POSITIVA Y LR PARA PRUEBA NEGATIVA

	<b>MB</b>	<b>MV</b>
Positivo PCT $\geq$ 8.5 ng/mL	<b>23</b>	<b>1</b>
Negativo PCT $<$ 8.5 ng/mL	<b>1</b>	<b>25</b>
	<b>24</b>	<b>26</b>

# PERLAS SOBRE DIAGNÓSTICO: LIKELIHOOD RATIOS



# PERLAS SOBRE DIAGNÓSTICO: LIKELIHOOD RATIOS



# PERLAS SOBRE DIAGNÓSTICO: LIKELIHOOD RATIOS

	<b>MB</b>	<b>MV</b>
Positivo PCT ≥ 8.5 ng/mL	<b>23</b>	<b>1</b>
Negativo PCT < 8.5 ng/mL	<b>1</b>	<b>25</b>
	<b>24</b>	<b>26</b>

así la fórmula para el LR de prueba POSITIVA es:

$$\frac{\text{sensibilidad}}{1-\text{especificidad}} = \frac{0.95}{0.04} = 24$$

# PERLAS SOBRE DIAGNÓSTICO: LIKELIHOOD RATIOS

	<b>MB</b>	<b>MV</b>
Positivo PCT $\geq$ 8.5 ng/mL	<b>23</b>	<b>1</b>
Negativo PCT < 8.5 ng/mL	<b>1</b>	<b>25</b>
	<b>24</b>	<b>26</b>

y la fórmula para el LR de prueba NEGATIVA es:

$$\frac{1 - \text{sensibilidad}}{\text{especificidad}} = \frac{0.043}{25} = 0.0017$$

# LIKELIHOOD RATIO (LR) PARA PRUEBA POSITIVA

$$\frac{\text{sensibilidad}}{\text{especificidad}} = \frac{0.95}{0.04} = 24$$

Positivo  
PCT  $\geq$  8.5 ng/mL

Negativo  
PCT  $<$  8.5 ng/mL

Un resultado positivo ( $\geq 8.5$  ng/mL) es 24 veces más probable en pacientes con MB que en aquellos con MV

**MB**

**MV**

PCT

un resultado negativo (<8.5 ng/mL) es 0.0017 veces menos probable en pacientes con MB que en aquellos con MV

Negativo

PCT < 8.5 ng/mL

**LIKELIHOOD  
RATIO (LR) PARA PRUEBA  
NEGATIVA**

$$\frac{1 - \text{sensibilidad}}{\text{especificidad}} = \frac{0.043}{25} = 0.0017$$

análisis bayesiano

# CÓMO SE USAN LOS LIKELIHOOD RATIOS

# ANALISIS BAYESIANO

probabilidad de  
enfermedad **ANTES**  
de la prueba dx

**LR**

probabilidad de  
enfermedad  
**DESPUÉS** de la  
prueba dx

# PCT EN EN PACIENTES CON PROBABLE MENINGITIS BACTERIANA

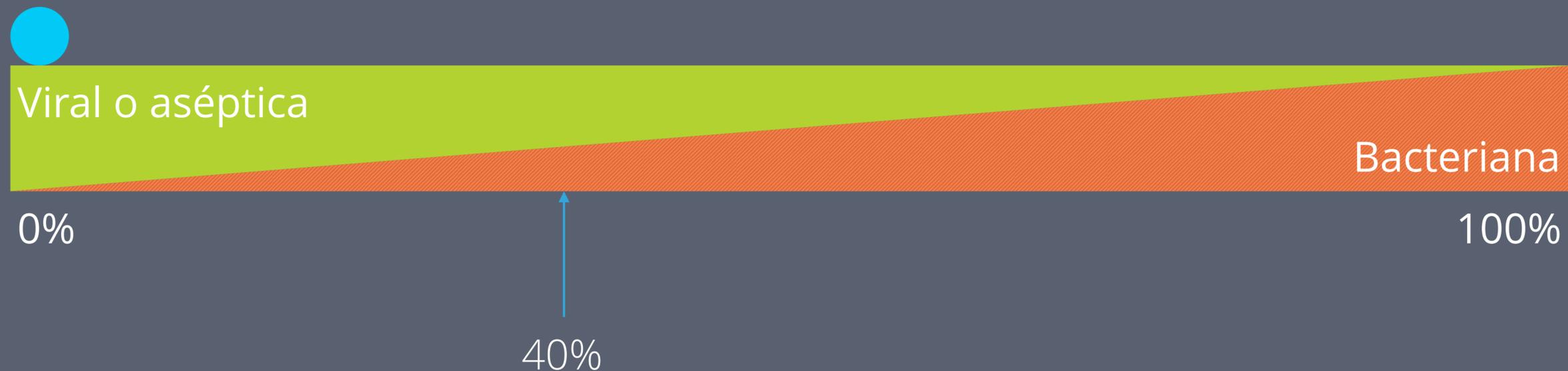
probabilidad de  
meningitis  
bacteriana **ANTES**  
de medir el  
biomarcador

**LR**

probabilidad de  
meningitis  
bacteriana  
**DESPUÉS** de  
medir el  
biomarcador

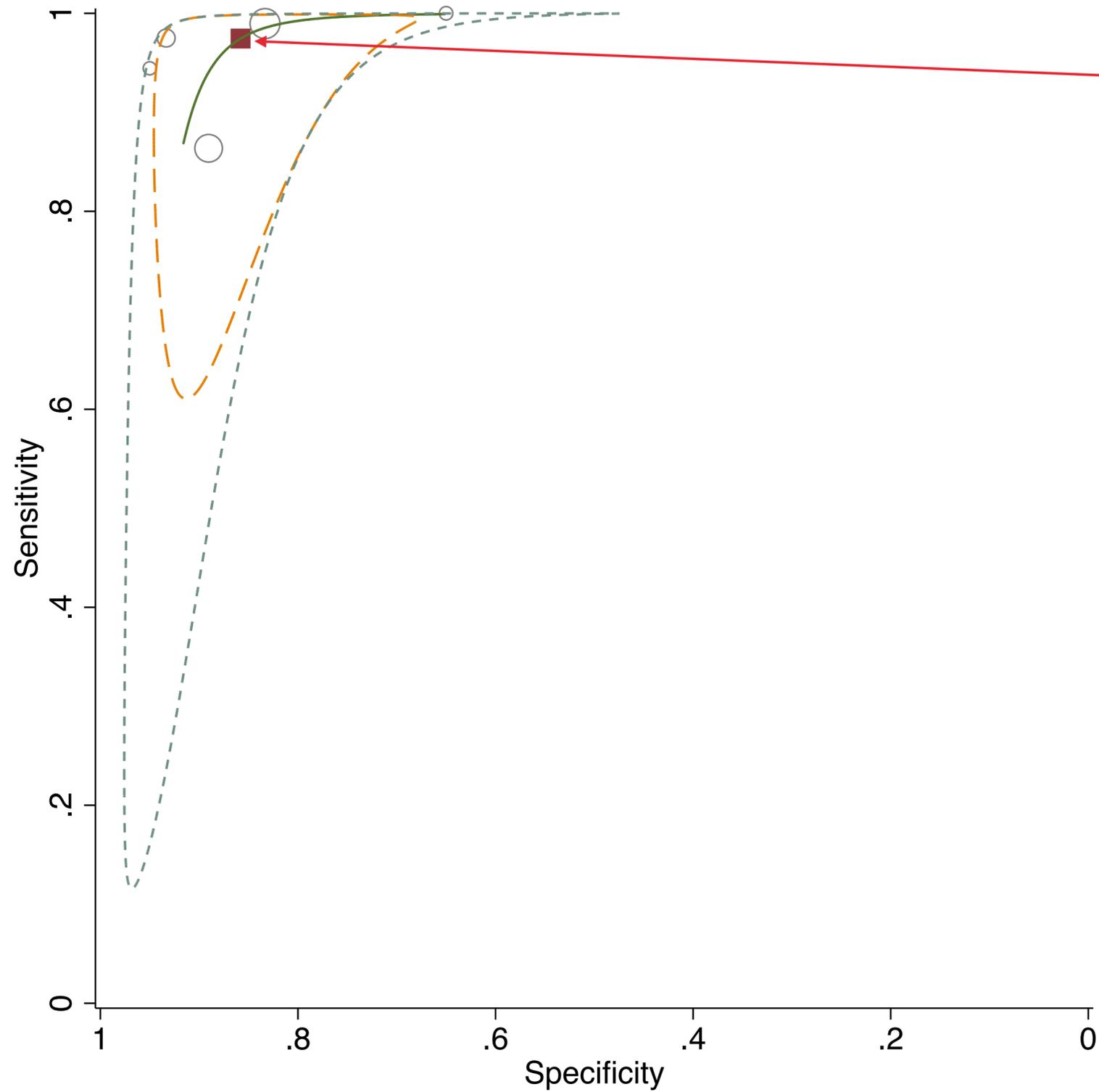
## PROBABILIDAD PRE-TEST

¿CUÁL ES LA PROBABILIDAD DE QUE ESTE PACIENTE TENGA MENINGITIS BACTERIANA?  
(ANTES DE MEDIR LA PRUEBA DX)



# LIKELIHOOD RATIO DE LA PRUEBA DIAGNÓSTICA

- ▶ Obtenerlo de la literatura médica siempre que sea posible
- en nuestro ejemplo, los sumarios (guías) hallados mencionan tres estudios sobre la PCT para diferenciar MB de MV
  - ▶ la sensibilidad varía de 89% a 99%
  - ▶ la especificidad de 83% a 89%
- No hay revisiones sistemáticas (ni nuevas, ni viejas)



Estimado final

Sens= 0.97 (0.90,0.99)  
 Espec= 0.85 (0.78, 0.90)  
 DOR= 230 (66, 805)  
 LR(pos)= 6.85 (4.64, 10.14)  
 LR(neg)= 0.03 (0.007, 0.11)

redondeemos a:  
 LR+ de 7  
 LR- de 0.03



OTRA FORMA DE PENSAR...

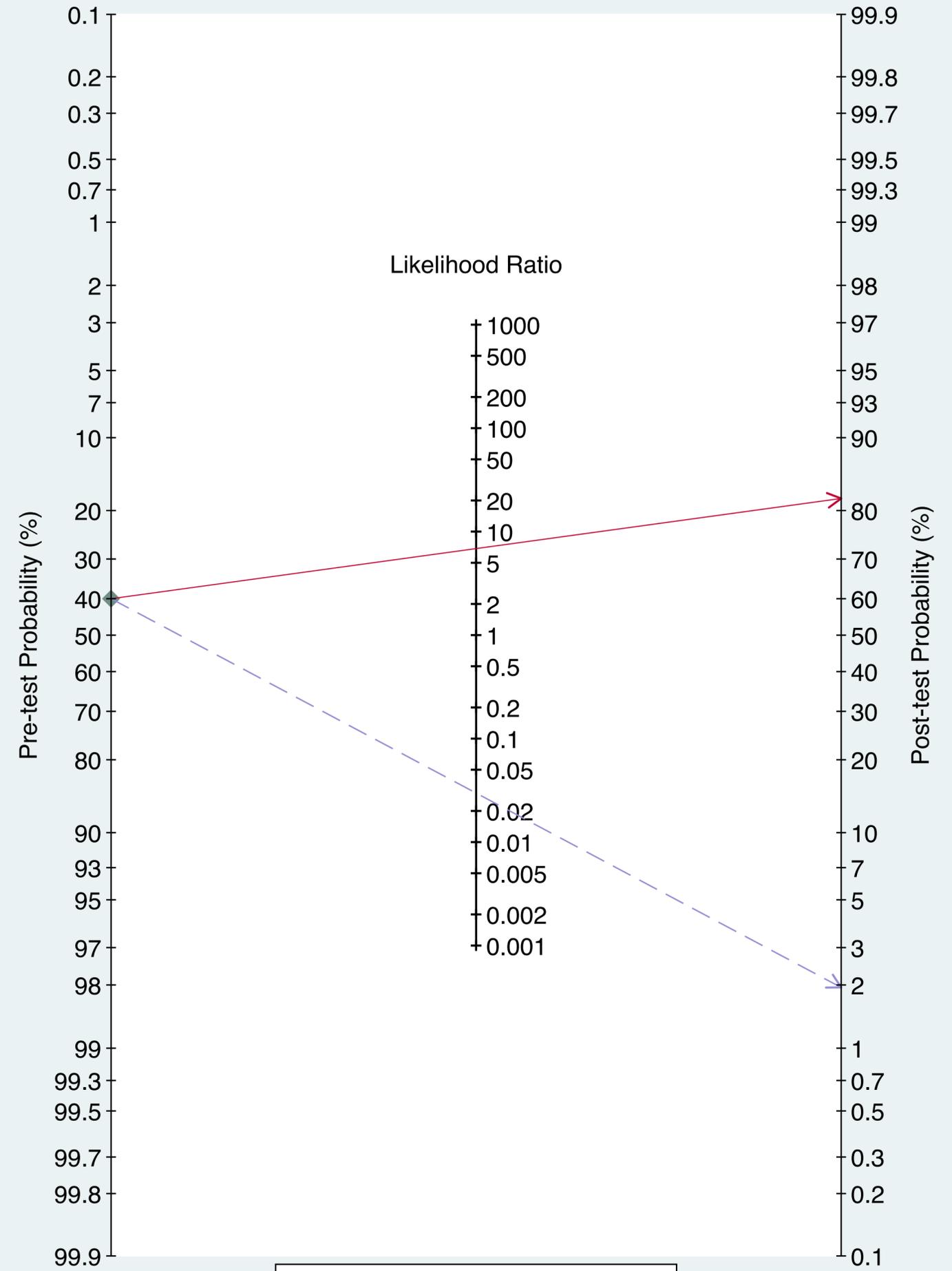
# USANDO EL NOMOGRAMA



Probabilidad pre-prueba: 40%  
LRpos: 7  
Prob post prueba = 82%

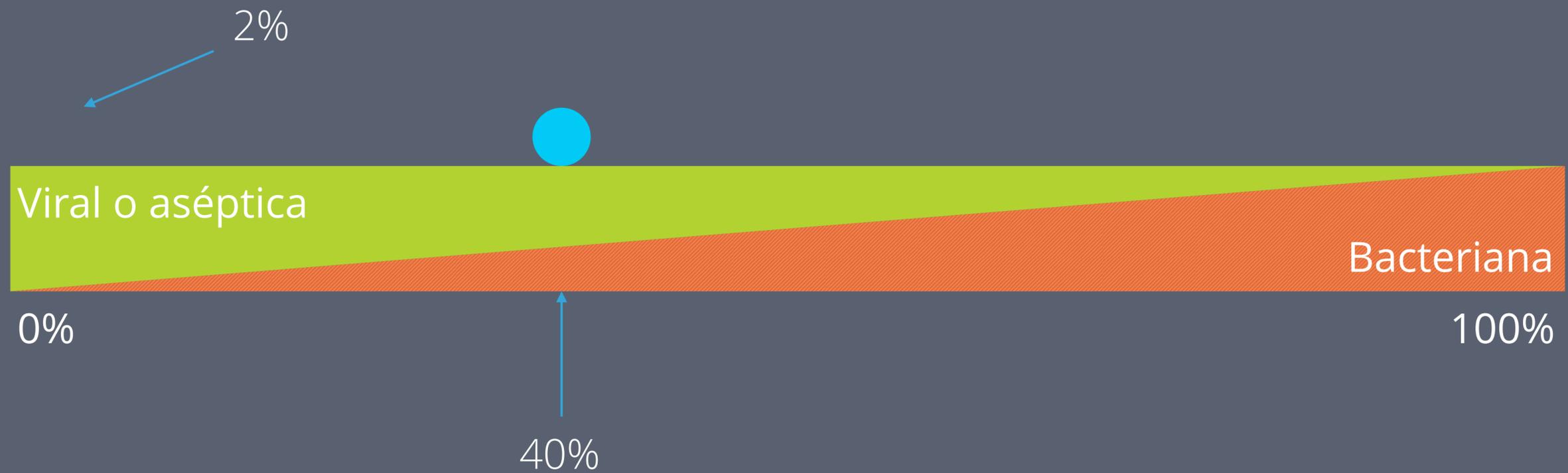


Probabilidad pre-prueba: 40%  
LRneg: 0.03  
Prob post prueba: ~2%

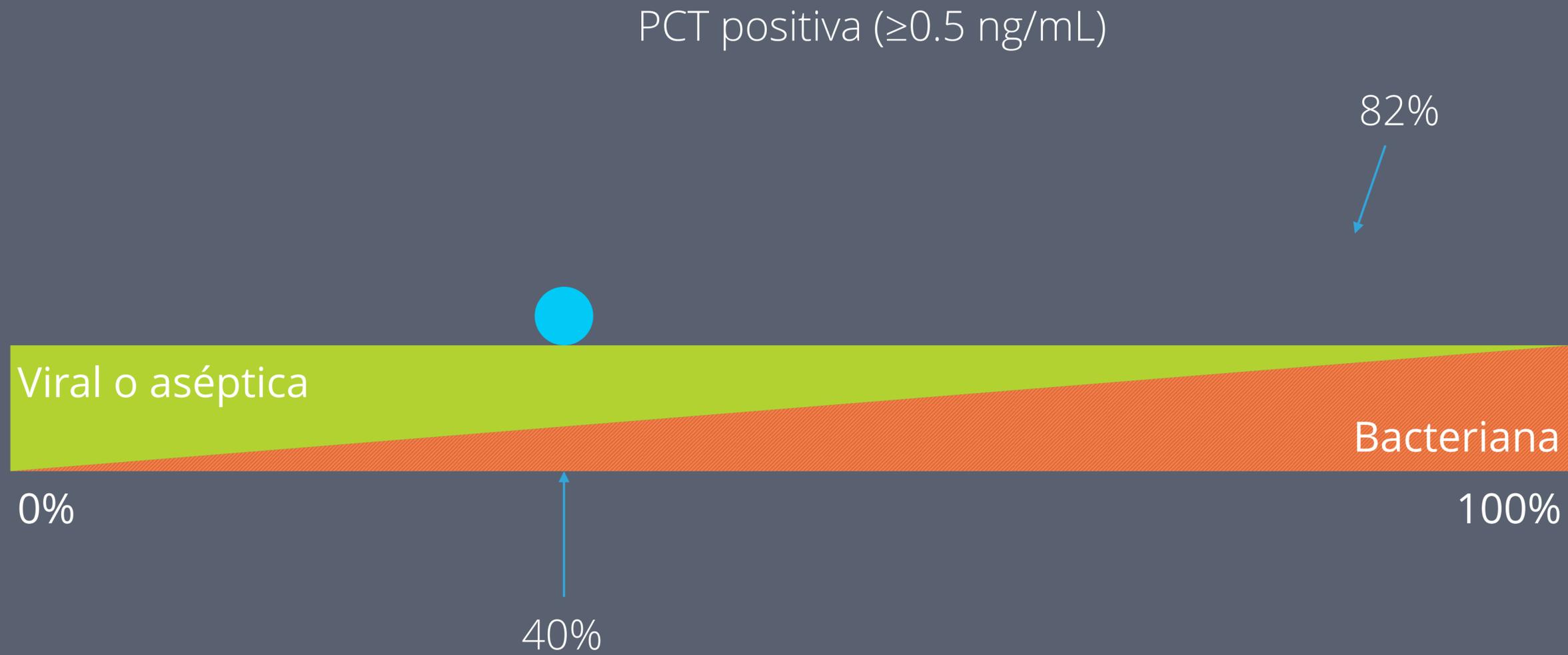


# SI LA PRUEBA ES NEGATIVA

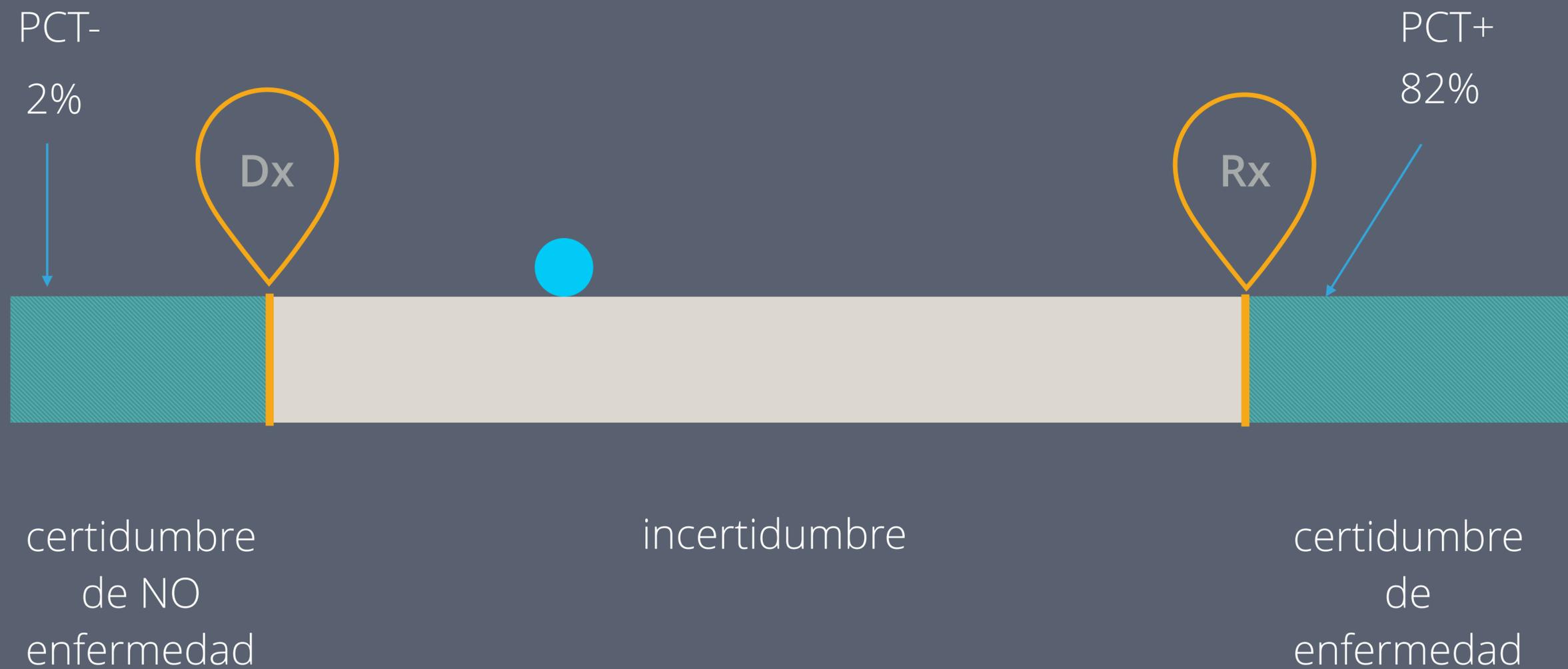
PCT negativa (<0.5 ng/mL)



# SI LA PRUEBA ES POSITIVA



# ¿CUÁLES SON MIS UMBRALES?



OTRA FORMA DE PENSAR...

---

**EN NUMEROS ABSOLUTOS...**

# PCT SÉRICA PARA DETECCIÓN DE MB: TABLA GRADE

# GRADE

**Question:** Should serum procalcitonin (PCT) be used to diagnose bacterial meningitis in infants with pleocytosis in the CSF?

Sensitivity	0.97 (95% CI: 0.90 to 1.00)
Specificity	0.85 (95% CI: 0.78 to 0.90)

Prevalences	40%		
-------------	-----	--	--

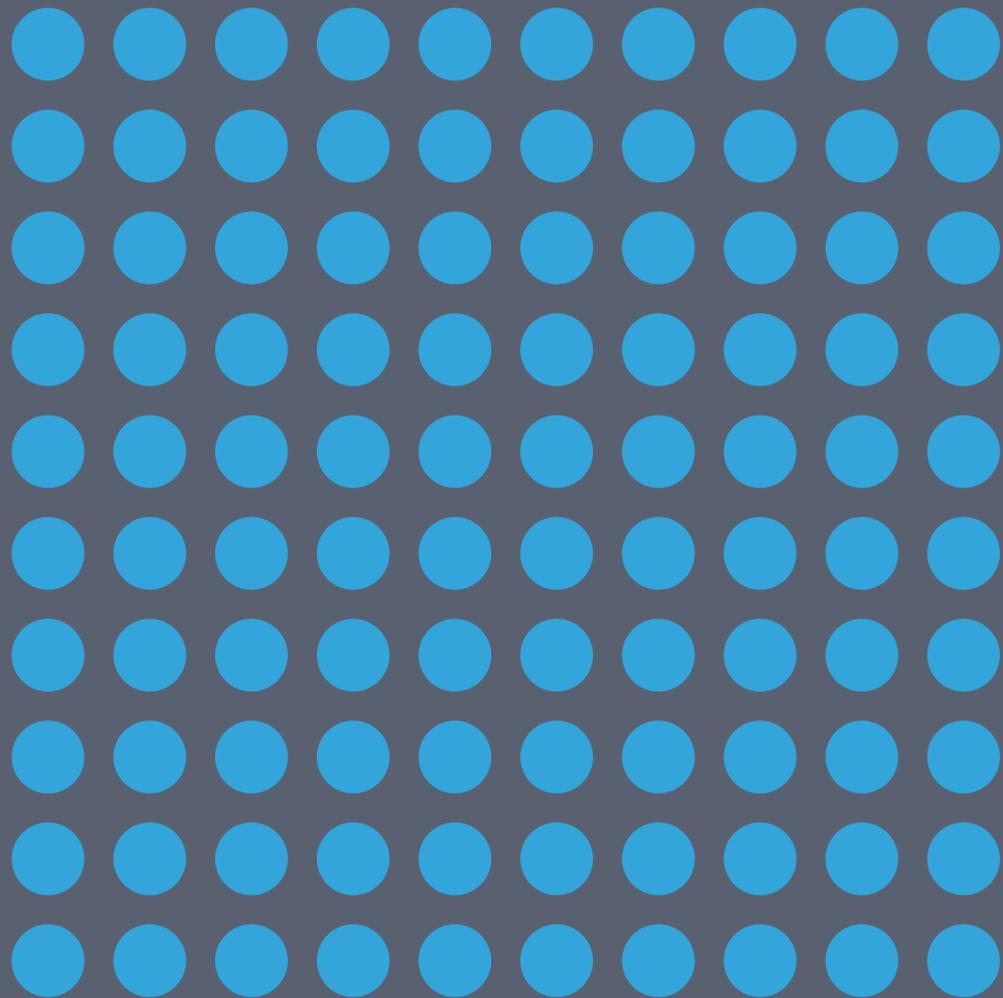
Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1000 patients tested	Test accuracy QoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias		
<b>True positives</b> (patients with bacterial meningitis)	5 studies 514 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	very serious 1	not serious	serious <sup>2,3</sup>	serious <sup>4</sup>	none	pre-test probability of 40%	⊕○○○ VERY LOW
388 (300 to 400)									
<b>False negatives</b> (patients incorrectly classified as not having bacterial meningitis)								12 (0 to 40)	
<b>True negatives</b> (patients without bacterial meningitis)	5 studies 514 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	very serious 1	not serious	serious <sup>2,3</sup>	serious <sup>4</sup>	none	pre-test probability of 40%	⊕○○○ VERY LOW
510 (468 to 540)									
<b>False positives</b> (patients incorrectly classified as having bacterial meningitis)								90 (60 to 132)	

1. Risk of selection bias, flow of participants, and adequate use of reference standard test (different among centres)
2. different populations in one study (from India) in relation to the other 2 (from Europe) where bacteria might differ
3. 3 studies with diagnostic threshold of 0.5 ng/mL (Dubos 2006, Dubos 2008, Ibrahim 2011), one (Alkholi 2011) at 2 ng/mL, and other (Prasad 2013) at 5 ng/mL.
4. Wide 95% confidence and predictive intervals of diagnostic tests sensitivities, specificities and ROC curves point estimates

calidad de la evidencia, i.e., qué certidumbre o confianza tengo en este resultado

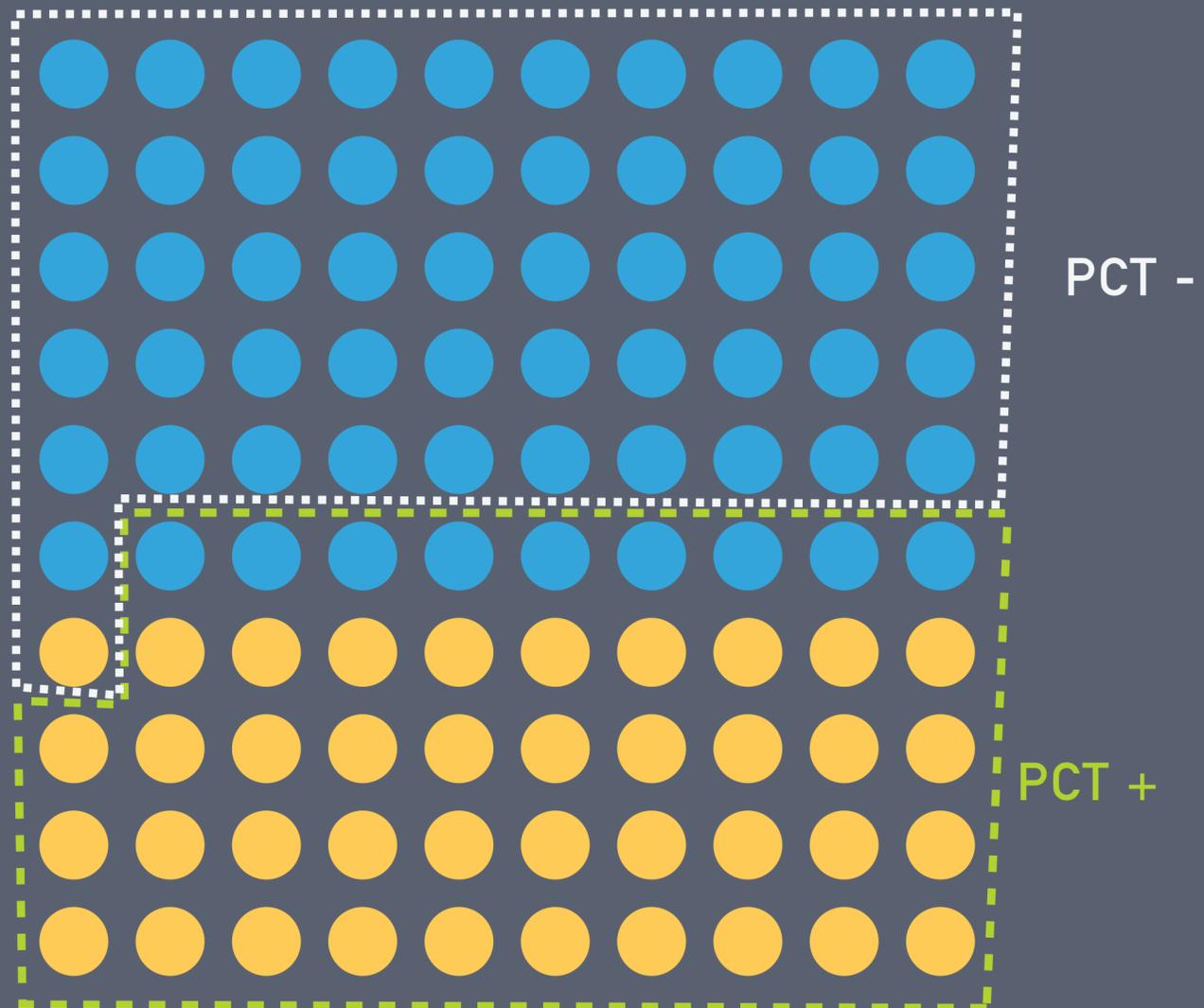
# SEGUN ESTOS RESULTADOS ¿QUE PUEDE PASAR?

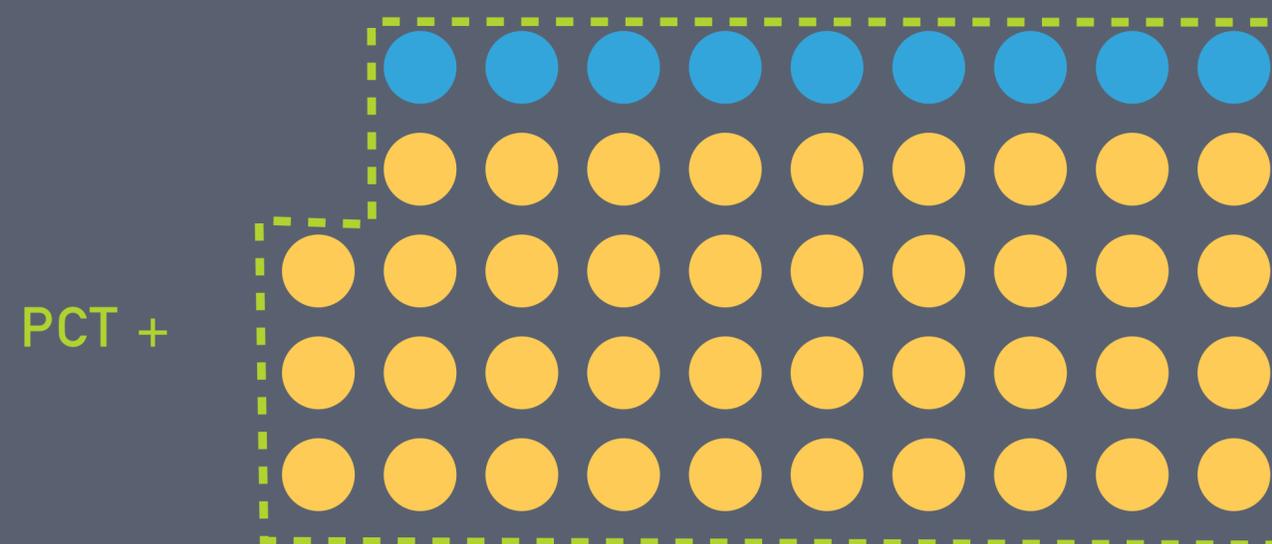
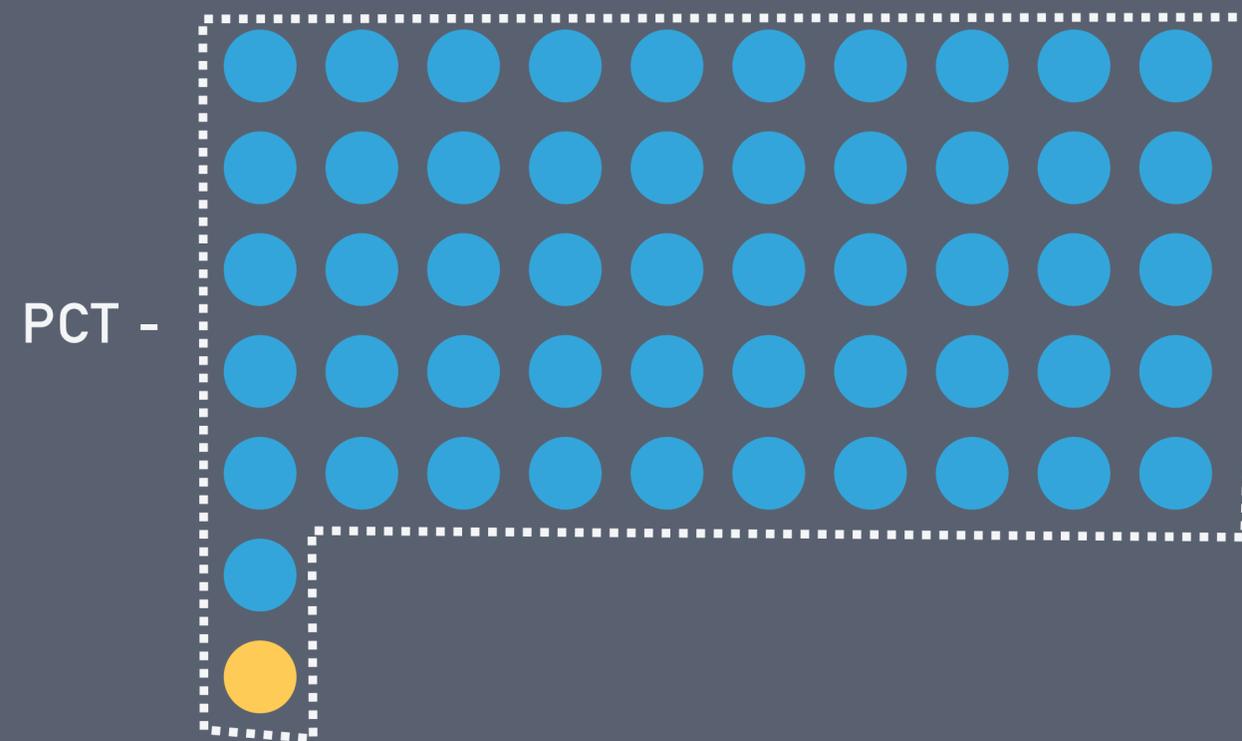
de cada 100  
pacientes con  
sospecha de MB



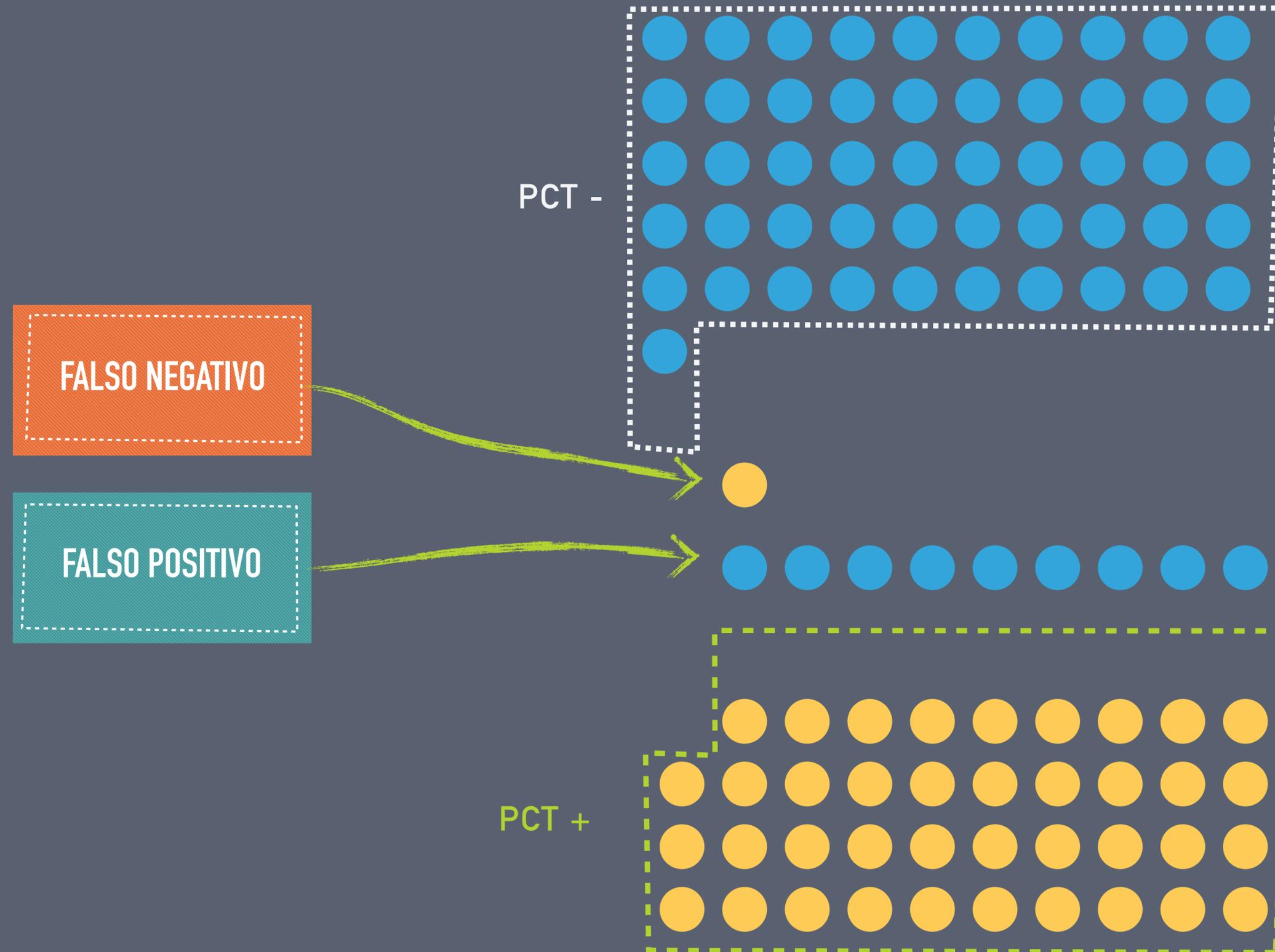
40 tendrán

**Meningitis Bacteriana**





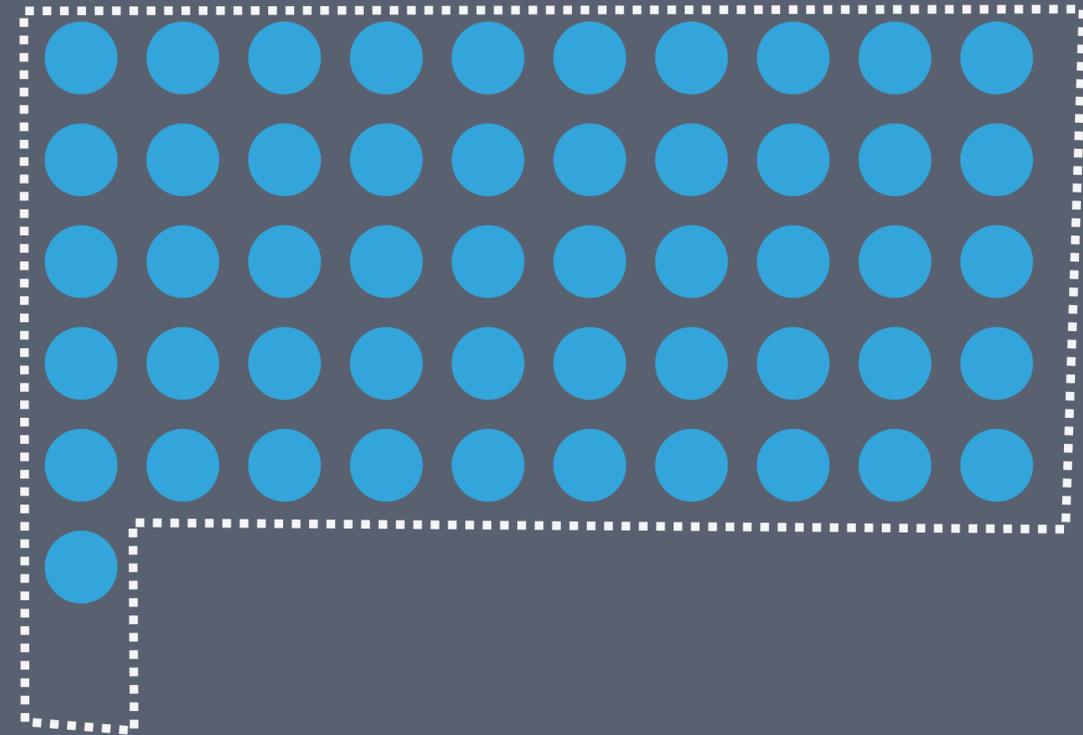
# PCT EN LA PRÁCTICA



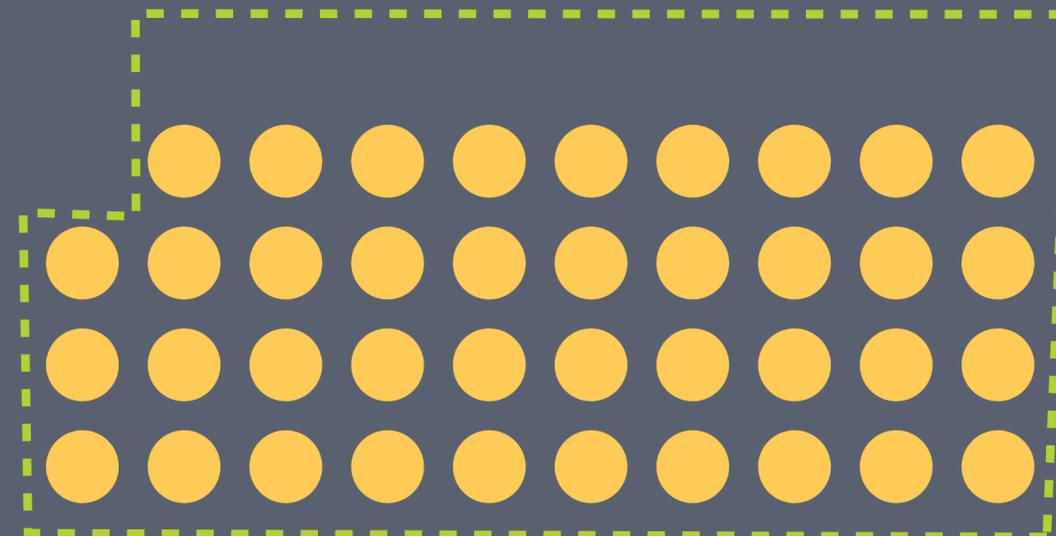
## PAUSA Y PENSEMOS:

- ¿QUÉ LE PASARÁ A CADA UNO DE ESTOS PACIENTES?
- CON ESTE RIESGO ¿QUÉ DECIDES?

PCT -



PCT +



EN NÚMEROS ABSOLUTOS

POR CADA 1,000 PACIENTES

¿QUÉ LES PUEDE PASAR A ESTOS?

	Meningitis Bacteriana	Meningitis aséptica
positiva	388	90
negativa	12	510

# SESGOS

en estudios sobre pruebas diagnósticas

# SESGOS EN ESTUDIOS SOBRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

- Prueba de referencia estándar inapropiada
- Sesgo del espectro de enfermedad
- Sesgo de verificación
- Sesgo de revisión
- Sesgo de incorporación
- Sesgo por exclusiones, indeterminados

# PRUEBA DE REFERENCIA ESTÁNDAR INAPROPIADA

- No existe el gold standard perfecto
  - ▶ ¿Cuál es el gold standard de el TDA?
  - ▶ ¿de la tuberculosis en niños?
  - ▶ ¿cólico del lactante?
  - ▶ ¿síndrome de intestino irritable?

# SESGOS EN ESTUDIOS SOBRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

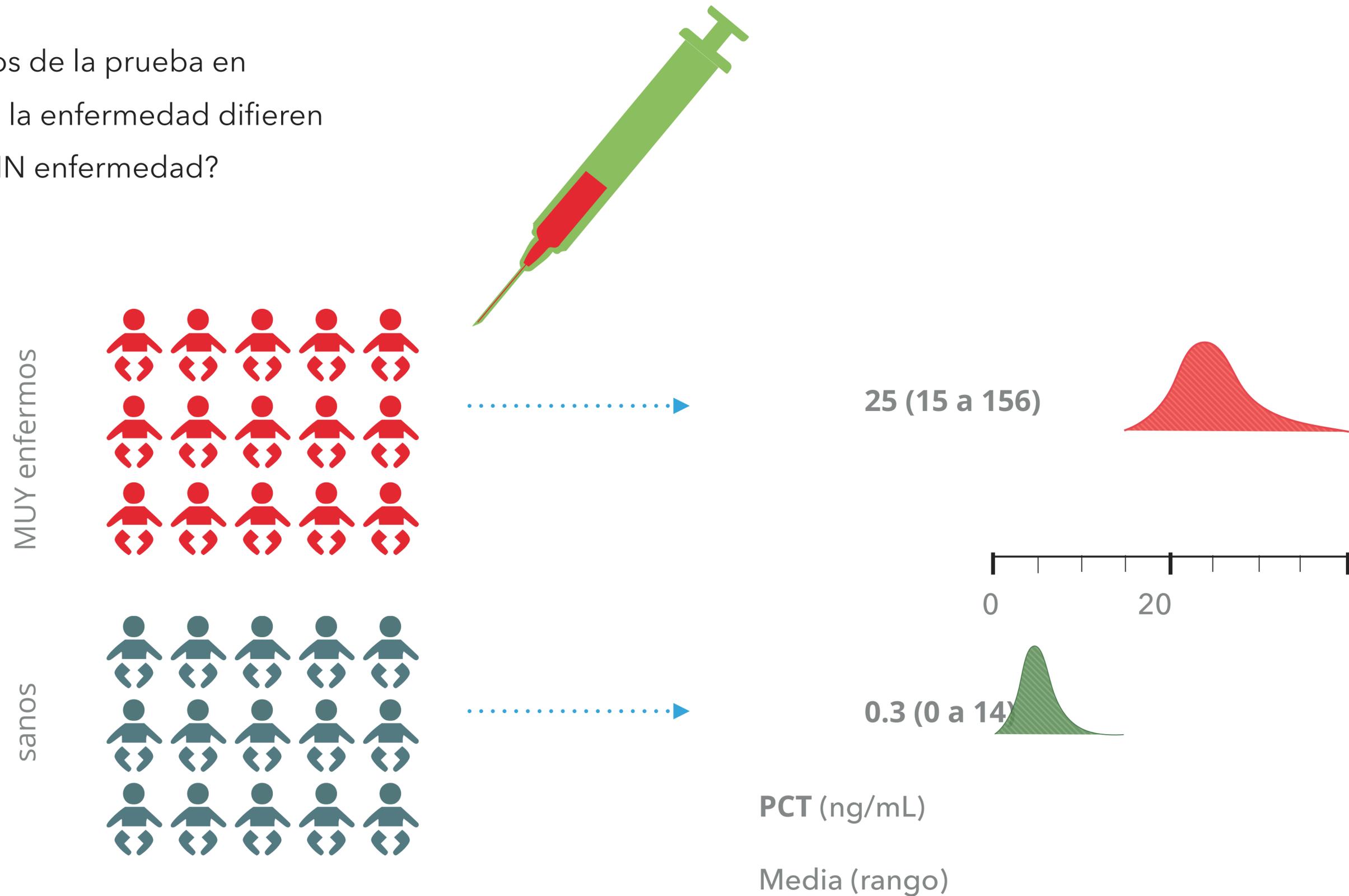
- Prueba de referencia estándar inapropiada
- Sesgo del espectro de enfermedad
- Sesgo de verificación
- Sesgo de revisión
- Sesgo de incorporación
- Sesgo por exclusiones, indeterminados

# SESGO DE ESPECTRO

- es una forma de sesgo de selección
- estudios de casos y controles, por ejemplo, seleccionan muchos enfermos y/o más graves o 'clásicos' vs 'sanos'
- se sobreestima el valor de la prueba diagnóstica
- lo ideal: seleccionar una población (muestra) en donde exista incertidumbre diagnóstica

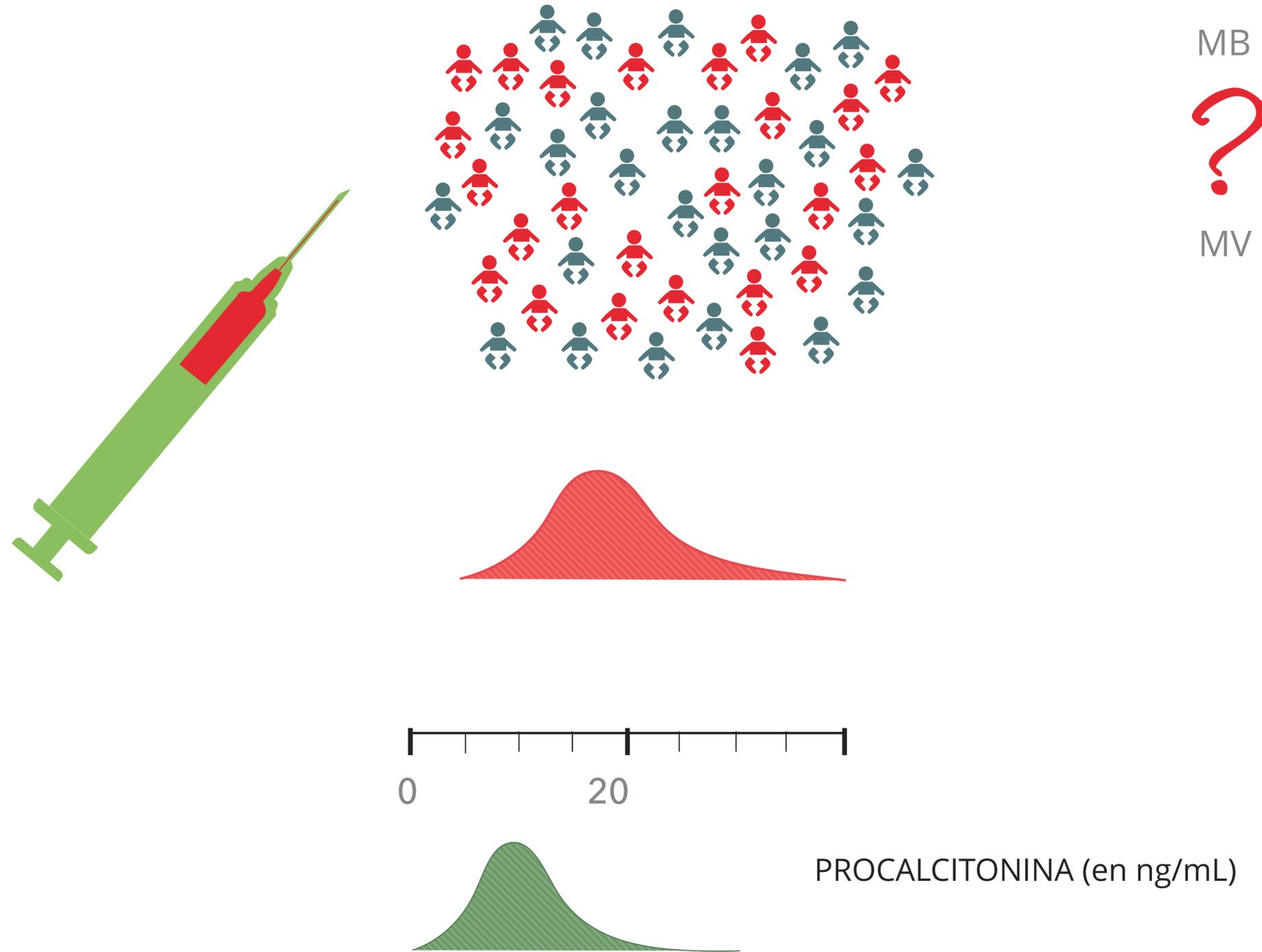
# SESGO DE ESPECTRO

- ¿Los resultados de la prueba en pacientes con la enfermedad difieren de aquellos SIN enfermedad?



# SESGO DE ESPECTRO

Estudio con espectro de pacientes más realista



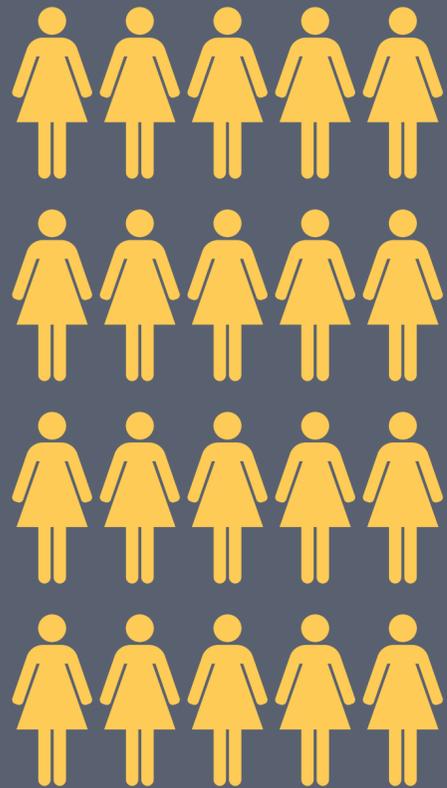
# SESGOS EN ESTUDIOS SOBRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

- Prueba de referencia estándar inapropiada
- Sesgo del espectro de enfermedad
- Sesgo de verificación
- Sesgo de revisión
- Sesgo de incorporación
- Sesgo por exclusiones, indeterminados

# SESGO DE VERIFICACIÓN

- también llamado “work-up” bias
- dos tipos:
  - ▶ verificación parcial
  - ▶ verificación diferencial

# SESGO DE VERIFICACION (EJEMPLO)



Mujeres  $\geq$  35 años

PAPANICOLAU

# SESGO DE VERIFICACION (EJEMPLO)

POSITIVO



ESTÁNDAR DE ORO:  
BIOPSIA (CIRUGÍA)

NEGATIVO



NO ESTÁNDAR DE ORO  
REALIZADO

Mujeres  $\geq$  35 años

PAPANICOLAU

# SESGOS EN ESTUDIOS SOBRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

- Prueba de referencia estándar inapropiada
- Sesgo del espectro de enfermedad
- Sesgo de verificación
- **Sesgo de revisión**
- Sesgo de incorporación
- Sesgo por exclusiones, indeterminados

# SESGO DE REVISIÓN

- Cuando el examinador (medidor de la prueba de referencia) no está ciego a la prueba índice
- Cuando la prueba índice es subjetiva

# SESGOS EN ESTUDIOS SOBRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

- Prueba de referencia estándar inapropiada
- Sesgo del espectro de enfermedad
- Sesgo de verificación
- Sesgo de revisión
- **Sesgo de incorporación**
- Sesgo por exclusiones, indeterminados

# SESGO DE INCORPORACIÓN

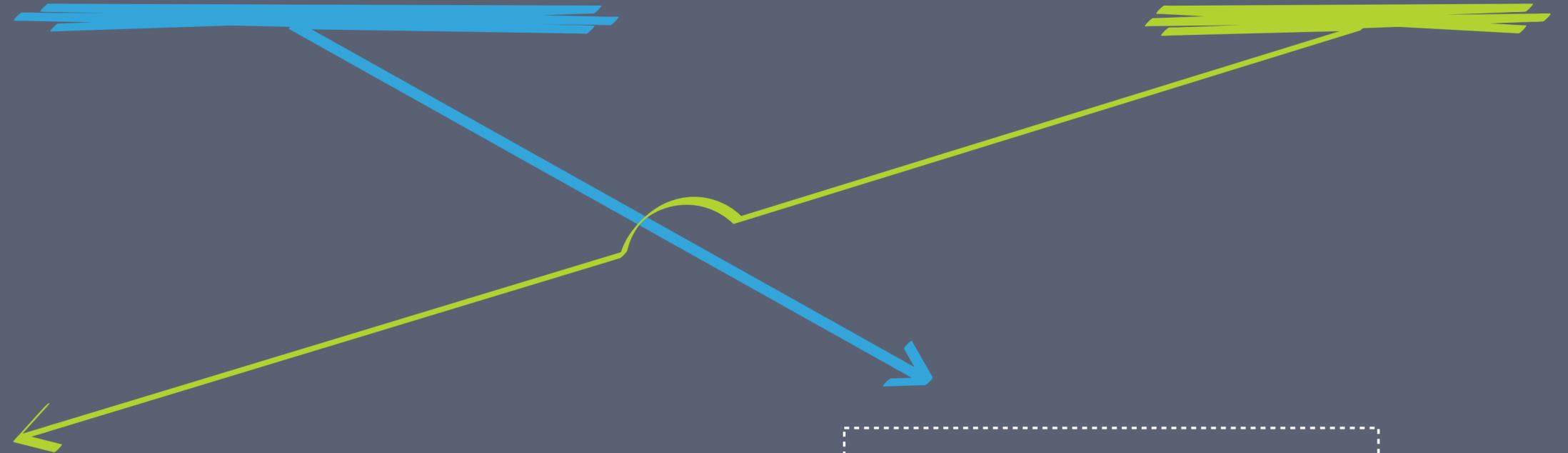
- Cuando la prueba de referencia estándar tiene partes de la prueba índice

PPD  
prueba de tuberculina

prueba índice

- PPD positivo
- Síntomas nocturnos
- Hemoptisis
- Radiografía anormal
- QuantiFERON® positivo

gold standard



# SESGOS EN ESTUDIOS SOBRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

- Prueba de referencia estándar inapropiada
- Sesgo del espectro de enfermedad
- Sesgo de verificación
- Sesgo de revisión
- Sesgo de incorporación
- Sesgo por exclusiones, indeterminados

# SESGO POR EXCLUSIONES, INDETERMINADOS

- Cuando muchos pacientes abandonan el estudio y no logran ser examinados



**GRACIAS**

✉ [cuelloca@mcmaster.ca](mailto:cuelloca@mcmaster.ca)

🐦 [@CharlieNeck](https://twitter.com/CharlieNeck)



# Lectura crítica

pruebas diagnósticas



# SALA DE URGENCIAS

- Paciente masculino de 20 años
- 4 días de evolución con fiebre  $>39.5^{\circ}\text{C}$ , cefalea, vómito, con dolor y leve rigidez de nuca
- Tomografía de cerebro normal
- Decides hacer punción lumbar:
  - ▶ 100 leucocitos/mm<sup>3</sup> (todos PMN), glucosa 50% de la sérica, proteínas 50 mg/dL

# SALA DE URGENCIAS

- En sangre hay 15 mil leucocitos (13,500 son PMN)
- Decides ingresarlo e iniciar antibiótico con esteroide
- Tu residente te ofrece tomar un biomarcador, la PROCALCITONINA, que ha leído es muy bueno para diferenciar entre meningitis bacteriana y meningitis viral, de ese modo podrías darlo de alta si está negativa ya que el hospital está al tope y los familiares prefieren esa estrategia si es posible

# SALA DE URGENCIAS

- La PCT resulta en 0.3 ng/mL
- El residente encuentra un artículo en una búsqueda en Pubmed:
  - ▶ Morales-Casado MI, et al. Capacidad de la procalcitonina para predecir meningitis bacterianas en el servicio de urgencias. Neurologia 2016 Jan-Feb; 31(1):9-17

P

preguntar

I

indagar

L

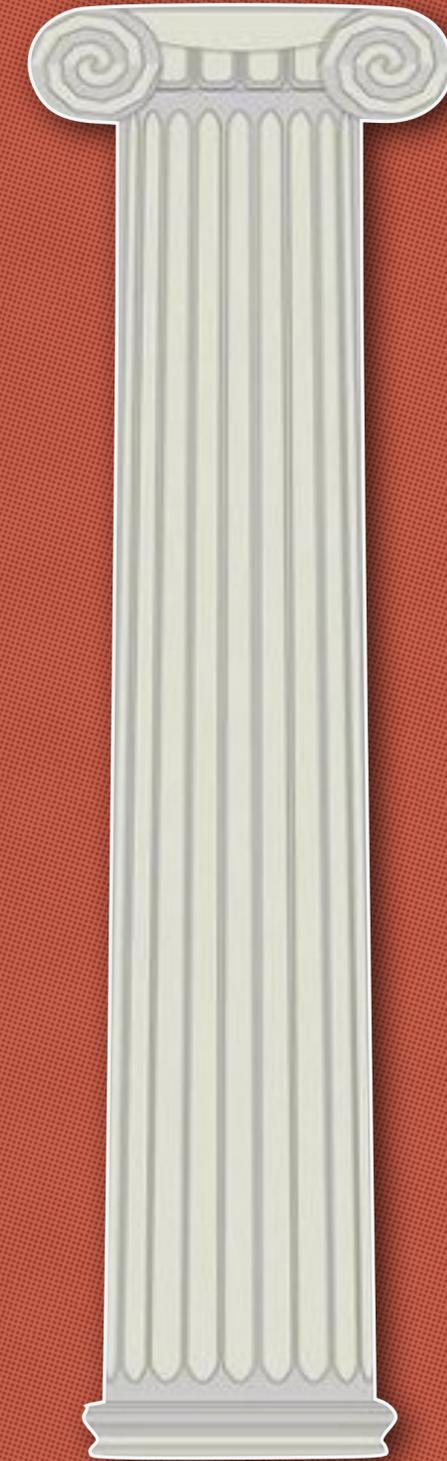
lectura crítica

A

aplicar

R

repasar



# Lectura crítica

- **Validez**
- **Importancia**
- **Aplicabilidad**

¿SON LOS RESULTADOS VÁLIDOS?  
(ESTÁ BIEN HECHO EL ESTUDIO?  
...BUSCAR SESGOS)

¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?

¿CÓMO AYUDO A MIS PACIENTES CON  
ESTA INFORMACIÓN?

**VALIDEZ**

1. ¿HUBO INCERTIDUMBRE DIAGNÓSTICA EN EL GRUPO DE PACIENTES ANTES DE ENTRAR AL ESTUDIO?

- SÍ
- NO
- NO SE PUEDE SABER

### 2. ¿SE COMPARÓ DE FORMA INDEPENDIENTE Y CIEGA LA PRUEBA DIAGNÓSTICA CON UNA PRUEBA DE REFERENCIA ESTÁNDAR ("GOLD ESTÁNDAR")?

Quienes interpretaron la prueba índice ¿estaban cegados a los resultados de la prueba de referencia y viceversa?

*La prueba índice puede ser subjetiva y/o el evaluador no está "ciego" a esta (i.e., sesgo de revisión)*

- SÍ
- NO
- NO SE PUEDE SABER

3. ¿LOS INVESTIGADORES REALIZARON LA MISMA PRUEBA DE REFERENCIA ESTÁNDAR PARA TODOS LOS PACIENTES (POSITIVOS Y NEGATIVOS), SIN IMPORTAR LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA ÍNDICE?

A veces el “gold estándar” no es posible realizar (i.e., sesgo de verificación)

- SÍ
- NO
- NO SE PUEDE SABER

### 4. ¿EXISTE UNA ADECUADA DESCRIPCIÓN DE LAS PRUEBAS ÍNDICE Y REFERENCIA ESTÁNDAR? ¿SE DEFINE CON CLARIDAD QUÉ ES UN RESULTADO POSITIVO Y QUÉ ES UN RESULTADO NEGATIVO?

*Se debe especificar la reproducibilidad de las pruebas (p. ej, cuando dependen del observador, como las técnicas de imagen, es necesario evaluar si los observadores concuerdan).*

*Verificar también que la prueba índice no esté incluida en la prueba de referencia estándar (i.e., sesgo de incorporación)*

- SÍ
- NO
- NO SE PUEDE SABER

# RESULTADOS

5. ¿SE DAN LOS VALORES DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICAD PARA CALCULAR LOS COCIENTES DE PROBABILIDAD (LIKELIHOOD RATIO O LR)?

*¿Cuál es la precisión?*

**APLICABILIDAD**

## 6. ¿PUEDEN APLICARSE ESTOS RESULTADOS EN TU POBLACIÓN?

*¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a los tuyos?*

*¿Es la prueba barata y accesible?*

SÍ

NO

NO SE PUEDE SABER

## 7. ¿SON LOS RESULTADOS REPRODUCIBLES Y APLICABLES A MI PRÁCTICA?

*¿Serán satisfactorias en el ámbito del escenario la reproducibilidad de la prueba y su interpretación?*

- SÍ
- NO
- NO SE PUEDE SABER

# 8. ¿PODEMOS GENERAR UN ESTIMADO DE LA PROBABILIDAD PRE-TEST?

- SÍ
- NO
- NO SE PUEDE SABER

# 9. ¿LA PROBABILIDAD POST-TEST CAMBIARÁ MI MANEJO Y AYUDARÁ A MI PACIENTE?

- SÍ
- NO
- NO SE PUEDE SABER

**“Antes de ordenar una prueba diagnóstica pregúntate:**

- ¿qué voy a hacer si la prueba sale positiva?**
- ¿qué voy a hacer si la prueba sale negativa?**

**Si la respuesta a ambas es la misma, NO HAGAS LA PRUEBA”**

