

# Introducción

- Cruce entre el verdadero estado de la naturaleza y la percepción que tenemos de esta
  - Toma de decisiones
    - Correctas
    - Incorrectas



- Falta de claridad para discernir
  - Características propias de un examen diagnóstico
  - Características propias de la población sobre la que se aplica



₹ •

### **Conceptos**

- Validez (Eficacia)
  - Grado con que los resultados de la medición de un test de diagnóstico corresponden al verdadero estado del fenómeno que ha sido medido.
- Niveles de medición:
  - Niveles plasmáticos: variable continua
  - Riesgo de enfermedad: Variable ordinal
  - Presencia/Ausencia de enfermedad: Variable categórica



3

**Conceptos** 

• Reproducibilidad (Precisión)

- Capacidad del test para ofrecer los mismos resultados cuando se repite su aplicación en circunstancias similares.
- Depende de:
  - Variabilidad biológica del hecho observado
  - Introducida por el propio observador
  - Introducida inter-observador
  - Derivada del test



HOSPITAL CLINICO UNIVERSIDAD DE CHILE





## Buena prueba diagnóstica

- Poder discriminatorio
  - Variabilidad de la prueba
  - Reproducibilidad de los hallazgos
  - Variabilidad de la población sana
    - Determinación de los rangos normales de la prueba en esta población
  - Marcador de la proporción de enfermos y no enfermos correctamente clasificados
- Comparación con un estándar de referencia.



5

HOSPITAL CLINICO UNIVERSIDAD DE CH

## Estándar de referencia diagnóstico

- Patrón de oro o Gold Standard
  - Revela el verdadero estado de la naturaleza
  - Mayor veracidad disponible en un momento determinado
  - Mejor opción para identificar individuos con o sin el evento de interés
  - Utilizada para comparar con PD en estudio
    - Determinación de los rangos normales de la prueba en esta población
  - Debe ser definida
    - · Hallazgos quirúrgicos
    - Hallazgos histológicos





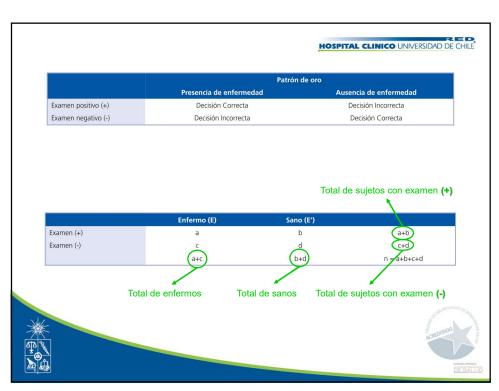
# Evaluación de una prueba diagnóstica

#### Pasos:

- Definir el estándar de referencia
- Escoger dos grupos de sujetos a estudiar
  - Uno que presente la condición de interés y otro que no la presente
    - Idealmente en distintos estados evolutivos de la condición
    - Definido por el estándar de referencia
    - Aplicar prueba diagnóstica en evaluación
- Categorizar a los individuos
  - Positivos y negativos para el evento de interés
    - Según la prueba diagnóstica
- Construcción de tabla de contingencia (2x2)
  - Cálculo de S, E y VPs



-



	Estado respecto a la enfermedad según el estándar de referencia		
Resultado de la prueba en estudio	Presente	Ausente	
Positivo	a (enfermos con prueba +)	<b>b</b> (no enfermos con prueba +)	
Negativo	<b>c</b> (enfermos con prueba -)	<b>d</b> (no enfermos con prueba -)	

	Estado respecto a la enfermedad según el estándar de referencia		
Resultado de la prueba en estudio	Enfermo	Sano	
Positivo	Verdadero positivo (VP)	Falso positivo (FP)	
Negativo	Falso negativo (FN)	Verdadero negativo (VN)	

# Sensibilidad de la prueba

- Fracción de verdaderos positivos (FVP)
  - Responde a la pregunta

¿Si el paciente realmente tiene la enfermedad, cuál es la probabilidad de que la prueba empleada sea positiva?

HOSPITAL CLINICO UNIVERSIDAD DE CHILE

- Capacidad del examen de detectar un enfermo

$$P(+|E) = \frac{a}{a+c} = \frac{VP}{VP + FN}$$

- Útil en el contexto de que no diagnosticar genera más problema que el exceso de diagnóstico
  - Screening: Bajo costo, fácil ejecución, mínima incomodidad



# Especificidad de la prueba

- Fracción de verdaderos negativos (FVN)
  - Responde a la pregunta
     ¿Si el paciente no tiene la enfermedad, cuál es la probabilidad de que la prueba empleada sea negativa?
  - Capacidad del examen de detectar un sano

$$P(-|E') = \frac{d}{b+d} = \frac{VN}{FP + VN}$$

- Útil para confirmar o descartar una enfermedad
  - Prueba de confirmación: Más sofisticadas



11

HOSPITAL CLINICO UNIVERSIDAD DE CHILE

- SnNout es el hallazgo de un signo, test o síntoma que posee una alta Sensibilidad
  - Resultado Negativo (rules out) descarta el diagnóstico.
- SpPin es el hallazgo de un signo, test o síntoma que posee una alta eSpecificidad
  - Resultado Positivo (rules in) confirma el diagnóstico.
- Valores de Sensibilidad o Especificidad sobre 95%



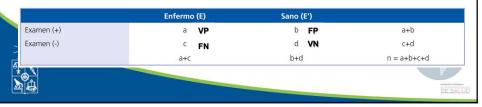


Eficiencia de la prueba

- Es la probabilidad de ser VP o VN
  - Capacidad del examen para clasificar correctamente a un paciente

$$P((E \cap +) \cup (E' \cap -)) = \frac{a+d}{a+b+c+d} = \frac{VP + VN}{n}$$

Por lo tanto, indica la proporción de resultados válidos entre el total de resultados



13

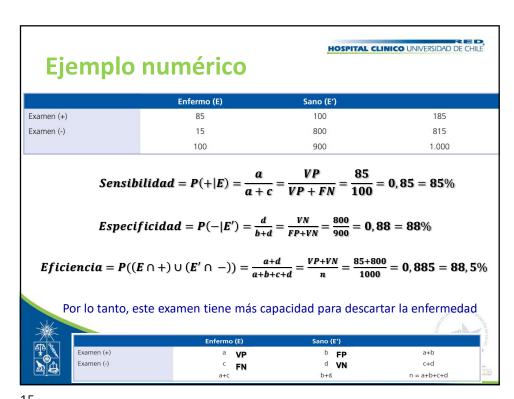
HOSPITAL CLINICO UNIVERSIDAD DE CHILE

HOSPITAL CLINICO UNIVERSIDAD DE CHILE

- Sensibilidad, especificidad y eficiencia son características propias del examen y no dependen de la población donde se apliquen, ni de la prevalencia de la enfermedad
- Estrecha relación entre S y E
  - Generalmente de tipo inversa
    - Cuando resultado de una PD usa escala continua
    - Sensibilidad se incrementa sólo a expensas de la Especificidad
    - Curvas ROC



1 /



# Sensibilidad y Especificidad

- Test de diagnósticos son imperfectos
- Individuos sanos se pueden clasificar como enfermos (Falsos positivos)
- Otros enfermos pueden no ser detectados (falsos negativos)

Se llaman errores de mala-clasificación

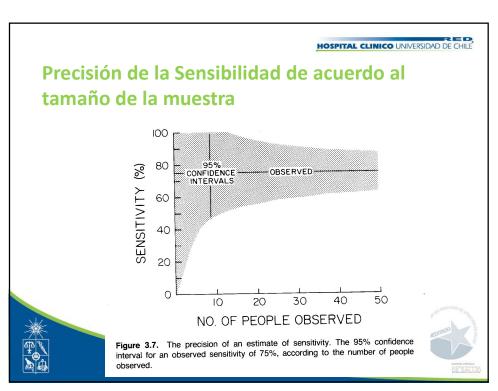




### Debilidades de la Sensibilidad y Especificidad

- Hablan de la evaluación del test con respecto a una sola enfermedad o exposición
- Positivo/negativo y no sirven a la hora de evaluar el grado de estenosis de un vaso o coeficiente de atenuación de una lesión focal hepática.
- No sirven a la hora de tomar decisiones clínicas.





### S y E como herramientas de marketing

- Comparación artificial de distintos test que no están en competición.
- Destacan solo una alta Sensibilidad o Especificidad y no si son "modestas"
- · Ambos "con intervalos de confianza"
- Cifras derivadas de población no representativa de la población en que el test finalmente se usara.





19

HOSPITAL CLINICO UNIVERSIDAD DE CHILE

#### ¿Debe preferirse alta Sensibilidad o alta Especificidad?

- Si se estudia enfermedad grave o hay mayor probabilidad de enfermedad
  - Prefiera test con alta especificidad si desea baja tasa de falsos positivos
- Si esta monitoreando para prevención de enfermedad
  - Prefiera test con alta sensibilidad si desea baja tasa de falsos negativos



DE SALUD

#### La "cuestión clínica"

- Sensibilidad, especificidad y eficiencia carecen de utilidad en la práctica clínica
  - Clínico no tiene información "a priori" sobre el verdadero diagnóstico del paciente.
- Surge la pregunta
  - Ante un resultado (+) o (-) en la prueba ¿Cuál es la probabilidad de que el paciente esté realmente enfermo o "no enfermo"?





21

# HOSPITAL CLINICO UNIVERSIDAD DE CHILE

Valor predictivo positivo (VPP)

· Responde a la pregunta

¿Si el resultado de la prueba es positivo, cuál es la probabilidad de que el paciente tenga la enfermedad en estudio?

• Proporción de VP entre los que tienen resultados (+)

$$P(E|+) = \frac{a}{a+b} = \frac{VP}{VP + FP}$$

 También se denomina probabilidad a posteriori o probabilidad "post-test"



HOSPITAL CLINICO UNIVERSIDAD DE CHILE

# Valor predictivo negativo (VPN)

• Responde a la pregunta

¿Si el resultado de la prueba es negativo, cuál es la probabilidad de que el paciente no tenga la enfermedad en estudio?

• Proporción de VN entre los que tienen resultados (-)

$$P(E'|-) = \frac{d}{c+d} = \frac{VN}{VN + FN}$$

• VPP y VPN dependen de la prevalencia de la enfermedad en la población en estudio

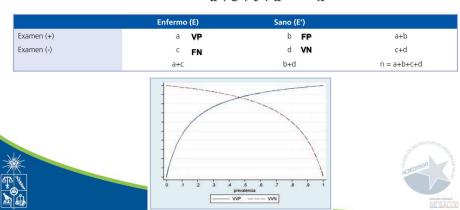


23

**Prevalencia** 

• Proporción de individuos de una población que presentan una determinada condición en un momento dado

$$Prevalencia = P = \frac{a+c}{a+b+c+d} = \frac{VP + FN}{n}$$



# Estimación de la prevalencia

- Revisión literatura médica (ACL)
- · Acceso a bases de datos on-line
- Consenso de expertos
- Juicio Clínico



25

# Ejemplo numérico

HOSPITAL CLINICO UNIVERSIDAD DE CHILE

	Enfermo (E)	Sano (E')	
Examen (+)	85	100	185
Examen (-)	15	800	815
	100	900	1.000

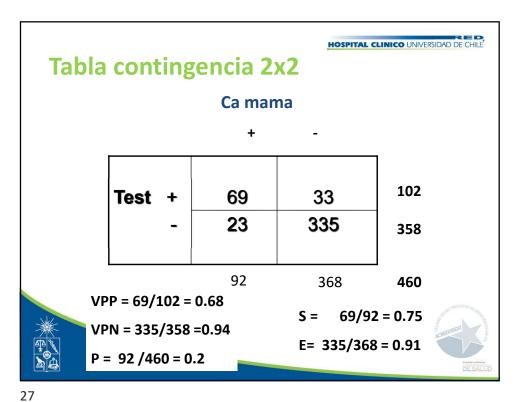
$$VPP = P(E|+) = \frac{a}{a+b} = \frac{VP}{VP+FP} = \frac{85}{185} = 0,459 = 45,9\%$$

$$VPN = P(E'|-) = \frac{d}{c+d} = \frac{VN}{VN + FN} = \frac{800}{815} = 0,982 = 98,2\%$$

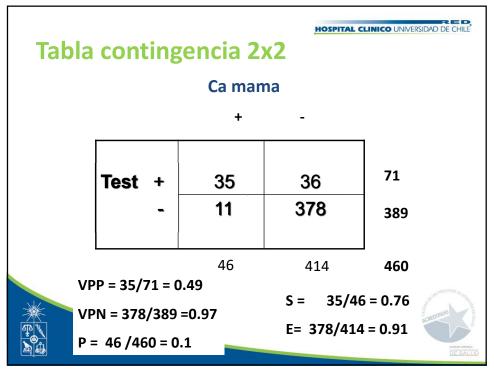
$$Prevalencia = P = \frac{a+c}{a+b+c+d} = \frac{VP + FN}{n} = \frac{100}{1000} = 0, 1 = 10\%$$

Por lo tanto, el valor del pronóstico de "no enfermedad" es muy superior en el caso de obtener un examen con resultado negativo. Si la prevalencia es baja, un resultado negativo permite descartar la enfermedad con mayor seguridad, por lo que el VPN será mayor. Al contario, un essultado positivo no permitirá confirmar el diagnóstico, por lo que el VPP será bajo

	Enfermo	(E)	Sano	(E')	
Examen (+)	a	VP	b	FP	a+b
Examen (-)	С	FN	d	VN	c+d
	a+c		b+d	l.	n = a+b+c+d



--



#### Otra "cuestión clínica"

- · Prevalencia influye en los valores predictivos
  - VPs no permiten comparar dos métodos diagnósticos
  - VPs no permiten extrapolar resultados de otros estudios en datos propios o entre centros de salud
- Surge la pregunta
  - ¿Cuánto es más probable es un resultado positivo o negativo, según la presencia o ausencia de la condición?





29

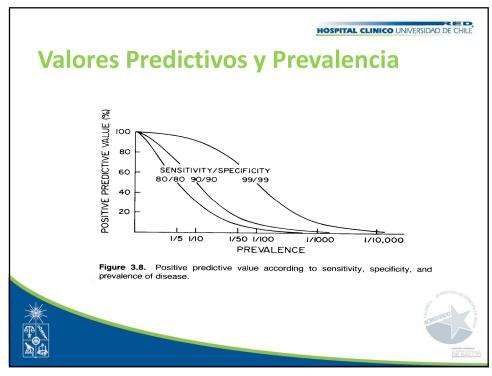
Prevalencia: Probabilidad Pre-Test

• Prob. Pre-test % Chance de enfermedad %

Test + Test —

1 7 1 Probabilidad Pre-Test

50 88 15 99 99 95



# Razones de probabilidad (RP)

- Combinación de Sensibilidad y Especificidad
  - Resultados más confiables sobre la validez
  - Más precisión en la información de una prueba diagnóstica
  - Puede ser positiva (RPP) y negativa (RPN)
- Conocidas como Likelihood ratios (LR+ y LR-)
- Indica cuanto más probable es un resultado determinado en una PD en un paciente con una condición dada, comparado con uno sin la condición de interés



## Razón de probabilidad positiva (RPP)

- Probabilidad de tener la enfermedad en oposición a no tenerla, teniendo un resultado (+) en la PD
- Cuociente entre:
  - -P(E|+) = sensibilidad y P(+|E') = 1-especificidad

$$LR + = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}} = \frac{Sensibilidad}{1-Especificidad}$$

- Cuociente entre la fracción de VP y la de FP
- Recorrido [1,∞[



33

# Razón de probabilidad negativa (RPN)

- Probabilidad de no tener la enfermedad en oposición a tenerla, teniendo un resultado (-) en la PD
- Cuociente entre:
  - -P(E|-) = 1-sensibilidad y P(-|E') = especificidad

$$LR -= \frac{\frac{c}{a+c}}{\frac{d}{b+d}} = \frac{1-Sensibilidad}{Especificidad}$$

- Cuociente entre la fracción de FN y la de VN
- Recorrido [0,1]



### Ventajas de las Razones de probabilidad

- Relaciona S y E en un solo índice
- Nueva medida es información no dicotómica (N, NoN, +, -)
  - Más precisión en la información de una prueba diagnóstica
  - Puede ser positiva (RPP) y negativa (RPN)
- No varía con la prevalencia
  - Índices de comparación entre diferentes PD para el mismo Dg
  - Son constantes aunque varíe la prevalencia en los sujetos a los que se aplica la PD
- Clínicamente más útil ⇒ Mejor entendimiento de resultados
  - Con que fuerza un resultado (+) indica presencia real de la enfermedad
  - Con que fuerza un resultado (-) descarta la presencia de enfermedad

RPs Indican como el resultado de una PD cambia la probabilidad pre-test a la probabilidad post-test de la enfermedad



DE SALUD

	Gold s	tandard	
TC en infarto agudo	Positivo	Negativo	TOTAL
Test positivo	433	16	449
Test negativo	246	91	337
Totales marginales	679	107	786
V. C. S. San J. Wall Co. S.		AND THE PARTY OF T	
Sensibilidad	63,8%	60,2 - 67,4	
	63,8% 85,0%	60,2 - 67,4 78,3 - 91,8	
Especificidad VPP	85,0% 96,4%	78,3 - 91,8 94,7 - 88,2	
Sensibilidad Especificidad VPP VPN	85,0% 96,4% 27,0%	78,3 - 91,8 94,7 - 88,2 22,3 - 31,7	
Especificidad VPP VPN LR+	85,0% 96,4% 27,0% 4,3	78,3 - 91,8 94,7 - 88,2 22,3 - 31,7 2,7 - 6,7	
Especificidad VPP	85,0% 96,4% 27,0%	78,3 - 91,8 94,7 - 88,2 22,3 - 31,7	

	Gold s	tandard	
TC en infarto agudo -2	Positivo	Negativo	TOTAL
Test positivo	289	48	337
Test negativo	164	273	437
Totales marginales	453	321	774
	30	IC 95%	
Sensibilidad	63,8%	IC 95% 59.4 - 68.2	
Especificidad	85,0%	59,4 - 68,2 81,1 - 88,9	
Especificidad		59,4 - 68,2	
Especificidad VPP	85,0%	59,4 - 68,2 81,1 - 88,9	
Especificidad VPP VPN	85,0% 85,8%	59,4 - 68,2 81,1 - 88,9 82,0 - 89,4	
	85,0% 85,8% 62,5%	59,4 - 68,2 81,1 - 88,9 82,0 - 89,4 57,9 - 67,0	

#### Relación de probabilidades condicionales

 Uso de la probabilidad pre-test para estimar la probabilidad post-test utilizando Odds ratios

$$Odds = \frac{Probabilidad}{1 - Probabilidad} = \frac{P(x < X)}{1 - P(x < X)}$$

· Probabilidad pre-test: Prevalencia informada

 $Probabilidad\ pre-test=Prevalencia$ 

$$Odds \; pre-test = \frac{Prevalencia}{1-Prevalencia}$$

 $Odds \ post - test = Odds \ pre - test \times LR -$ 





37

HOSPITAL CLINICO LINIVERSIDAD DE CHILE

## Relación de probabilidades condicionales

	Gold s	tandard	
TC en infarto agudo	Positivo	Negativo	TOTAL
Test positivo	433	16	449
Test negativo	246	91	337
Totales marginales	679	107	786
		IC 95%	
		IC 95%	
Sensibilidad	63,8%	60,2 - 67,4	
Especificidad	85,0%	60,2 - 67,4 78,3 - 91,8	
Especificidad VPP	85,0% 96,4%	60,2 - 67,4 78,3 - 91,8 94,7 - 88,2	
Especificidad VPP VPN	85,0%	60,2 - 67,4 78,3 - 91,8 94,7 - 88,2 22,3 - 31,7	
Especificidad VPP VPN LR+	85,0% 96,4% 27,0% 4,3	60,2 - 67,4 78,3 - 91,8 94,7 - 88,2 22,3 - 31,7 2,7 - 6,7	
Especificidad VPP VPN	85,0% 96,4% 27,0%	60,2 - 67,4 78,3 - 91,8 94,7 - 88,2 22,3 - 31,7	

Prevalencia informada: 70%

 $Probabilidad\ pre-test=0,7$ 

$$Odds \ pre-test = \frac{Prevalencia}{1-Prevalencia} = \frac{0.7}{0.3} = 2.33$$

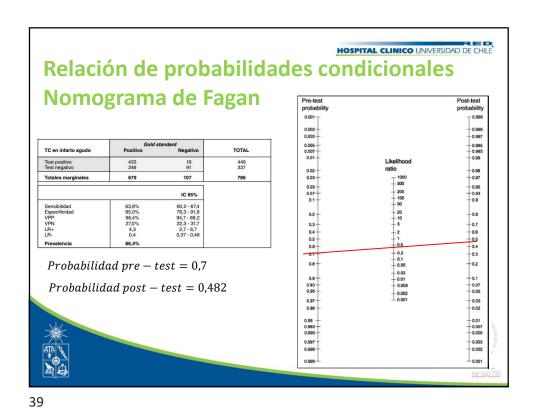
 $Odds\ post-test=Odds\ pre-test\times LR(-)=2,33\times0,4=0,932$ 

$$Probabilidad\ post-test=\frac{Odds\ post-test}{1+Odds\ post-test}=\frac{0{,}932}{1{,}932}=0{,}482=48{,}2\%$$

# \*\*\*

Como P(post-test) sigue siendo alta, una TC normal no descarta ACV

DE SALUD



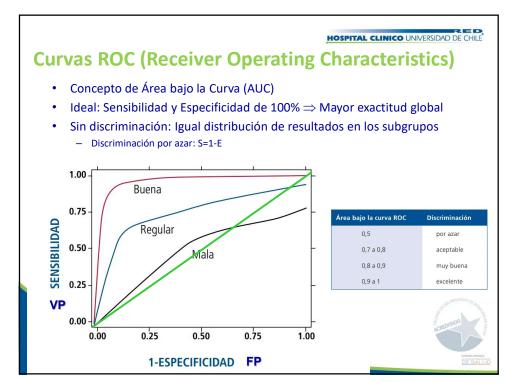
HOSPITAL CLINICO UNIVERSIDAD DE CHILE Resumen Parámetro Fórmula Definición Sensibilidad a/(a+c) Proporción de pacientes con la enfermedad que tendrán Especificidad d/(b+d)Proporción de pacientes sin la enfermedad que tendrán Valor predictivo a/(a+b) Probabilidad de que el paciente tenga la enfermedad dado positivo que el test es positivo Valor predictivo d/(c+d) Probabilidad de que el paciente no tenga la enfermedad negativo dado que el test es negativo Likelihood ratio (+) sensibilidad/(1-especificidad) Describe cuántas veces es más probable que reciba un resultado determinado una persona con la enfermedad Likelihood ratio (-) (1-sensibilidad)/especificidad que una persona sin la enfermedad Exactitud (a+d)/(a+b+c+d)La probabilidad de que el resultado del test prediga correctamente la presencia o ausencia de la enfermedad

#### **Curvas ROC (Receiver Operating Characteristics)**

- Enfoque expuesto hasta ahora es dicotómico
- Mayoría de test en escala continua (o discreta ordinal)
  - Evaluación de función renal: Creatinina sérica
  - Dg de DM con glicemia (mg/dl)
- Elección de un punto de corte para dicotomizar
  - Resultado positivo para hacer el diagnóstico
  - Determinará la Sensibilidad y Especificidad
  - Ejemplo: Glicemia con punto de corte 70 mg/dl y 140 mg/dl
- Gráfico de todos los pares sensibilidad/especificidad con distintos niveles de decisión

Curvas ROC proporcionan una representación global de la exactitud diagnóstica





#### Ventajas de las Curvas ROC

- Fácil comprensión de la capacidad de discriminación del test en todo el rango de los puntos de corte
- Simples, gráficas y fácil de interpretar visualmente
- No requieren de nivel de decisión particular
  - Incluido todo el espectro de los puntos de corte
- Independientes de la prevalencia
  - No es necesario obtener prevalencias "representativas"
- Comparación visual directa entre pruebas con escala común
- · Sensibilidad y Especificidad son accesibles en el mismo gráfico



43

Conceptos sobre pruebas diagnósticas

#### • Reproducibilidad

- Intraobservador: Mismo observador, varias mediciones con el mismo instrumento
- Interobservador: Varios observadores, misma muestra, personas diferentes

#### Consistencia

- Mismo ranking de las observaciones al medirlas varias veces

#### Acuerdo o concordancia

- Valores en las distintas mediciones son idénticos
- Siempre que hay acuerdo hay consistencia



### Concordancia interobservador

- Se evalúa a través de:
  - Kappa de Cohen (cualitativas)
    - Dos observadores: Kappa de Cohen
    - Tres o más observadores: Kappa de Fleiss
  - CCI (cuantitativas)
- Acuerdo simple
  - Incluye el azar

Acuerdo simple: (35+55)/107 = 0.8411 (84.1%)

V	vitamínicos?		ume suplem	entos
Entrevista 2:		NO	SI	Total
Responda si consume	NO	35	12	47
vitaminas sin contar sus	SI	5	55	60
aportes alimentarios		40	67	107



45

#### HOSPITAL CLINICO UNIVERSIDAD DE CHILE Concordancia interobservador

- Acuerdo + Azar = Concordancia simple u observada
- Concordancia esperada

% de acuerdo exclusivamente por azar

Concordancia esperada por azar: (17.57+37.37)/107 = 0.5153 (**51.5%)** 

	Entrevista 1 vitamínicos	: ¿Usted cons ?	sume suplem	entos
Entrevista 2: Responda si		NO	SI	Total
consume vitaminas sin	NO	(47x40)/107 17.57	(47x67)/107 29.43	47
contar sus aportes	SI	(60x40)107 22.43	(60x67)/107 37.57	60
alimentarios		40	67	107



#### Concordancia interobservador

Acuerdo simple o Concordancia observada: (35+55)/107 = 0.8411 (84.1%)

Concordancia esperada por azar: (17.57+37.37)/107 = 0.5153 (51.5%)

$$Kappa = \frac{Concordancia\ observada - concordancia\ esperada}{1 - concordancia\ esperada}$$

$$Kappa = \frac{0.8411 - 0.5153}{1 - 0.5153} = 0.672$$





47

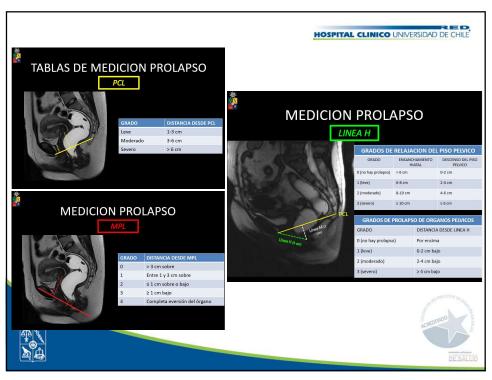
#### Concordancia interobservador

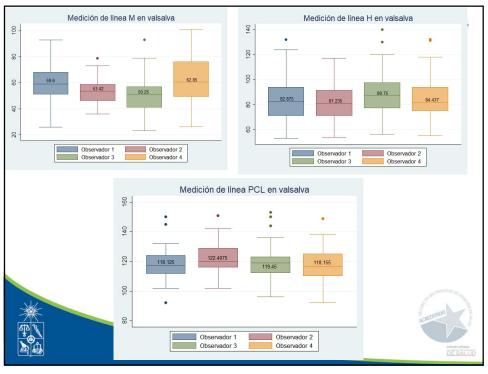
- Kappa varía entre -1 y 1:
  - -1: Mayor grado de discordancia interobservador
  - 0: Concordancia exclusivamente por azar
  - +1: Mayor grado de concordancia interobservador
- Problemas
  - Paradoja del sesgo: Si un observador tiende a diagnosticar mas que el otro el kappa tenderá a ser más bajo
  - Paradoja de la prevalencia: A mayor prevalencia de la enfermedad el kappa tiende a ser más alto (especialistas)

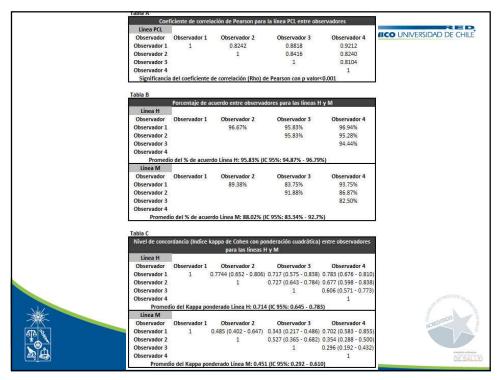
Tabla 3. Valoración del coeficiente kappa (Landis y Koch, 1977)<sup>4</sup>



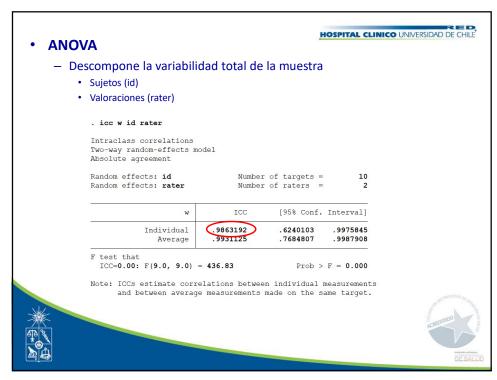
Coeficiente kappa	Fuerza de la concordancia		
0,00	Pobre (Poor)		
0,01 - 0,20	Leve (Slight)		
0,21 - 0,40	Aceptable (Fair)		
0,41 - 0,60	Moderada (Moderate)		
0,61 - 0,80	Considerable (Substantial)		
0,81 - 1,00	Casi perfecta (Almost perfect)		

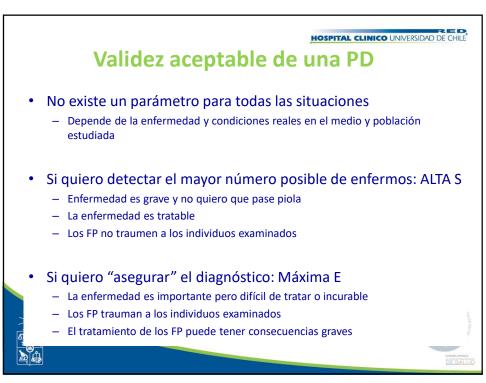












#### A tener en cuenta

- La validez de una prueba diagnóstica depende de su capacidad para detectar correctamente la presencia o ausencia de la enfermedad que se estudia.
- No existe un parámetro único para evaluar la validez aceptable de un método diagnóstico en todas las situaciones.
- Las curvas ROC son índices de la exactitud diagnóstica y proporcionan un criterio unificador en el proceso de evaluación de una prueba, debido a sus diversas aplicaciones.
- La sensibilidad nos indica la capacidad de una prueba diagnóstica para identificar una enfermedad.
- La especificidad valora la utilidad de una prueba para identificar a los no enfermos.
- El valor predictivo positivo valora la probabilidad de que un individuo con resultado positivo en la prueba tenga la enfermedad.
- El valor predictivo negativo valora la probabilidad de que un individuo con resultado negativo en la prueba no tenga la enfermedad.

#### HOSPITAL CLINICO UNIVERSIDAD DE CHILE

#### Errores más habituales

- No considerar que los valores predictivos de un test son variables y dependen de la prevalencia de la enfermedad en la población.
- No considerar que la sensibilidad y la especificidad son características propias del test y no se modifican con cambios en la prevalencia.



