

Universidad Del Sureste

Diagnostico y Cribado

Medicina Basada en Evidencias

Medicina Humana

Alumna: Axel Guadalupe Ceballos Salas

Titular de la materia: Dr. Eduardo Zebadua

Octavo semestre

Periodo: Agosto- Diciembre

Diagnostico y Cribado

El diagnóstico clínico es un proceso complejo e incierto, en parte intuitivo y en parte racional. Antes de fijarnos detalladamente en la parte del proceso racional, correspondiente a la «medicina basada en la evidencia (MBE)», es conveniente considerar brevemente el proceso diagnóstico desde un punto de vista más amplio.

En el primer modo, el médico identifica rápidamente la enfermedad del paciente como un trastorno corriente; esto se denomina reconocimiento de patrones o razonamiento no analítico. En el segundo modo, el médico relaciona las características de la enfermedad del paciente con los conocimientos memorizados y los utiliza para inferir las posibilidades diagnósticas y deducir el diagnóstico que mejor explique la enfermedad; esto recibe el nombre de «razonamiento analítico». Los buenos médicos emplean ambos modos, recurriendo al método no analítico y más rápido cuando es suficiente, y reduciendo la velocidad para utilizar el enfoque analítico cuando hace falta

Para aprender a establecer mejor los diagnósticos, debemos aprender los muchos patrones posibles que podemos encontrarnos, ya sean visuales o no visuales. Al existir miles de diagnósticos posibles, esta es una tarea ingente y fundamental para la fase inicial; si no conocemos una posibilidad diagnóstica, no podremos tenerla en cuenta. Cada fase del proceso diagnóstico debe estar fundamentada por evidencia aplicable. Por ejemplo, la evidencia relativa a la precisión de la exploración clínica puede ayudarnos al inicio del diagnóstico. Además, los artículos de investigaciones sobre la probabilidad de la enfermedad pueden fundamentar nuestros intentos por definir la probabilidad previa a la prueba (*pretest*) de diversos diagnósticos. No obstante, en las fases siguientes habrá que afinar las posibilidades diagnósticas mediante diversas «pruebas» diagnósticas (como el análisis de los signos y síntomas, pruebas analíticas y estudios de imagen) para perfeccionar y finalmente confirmar el diagnóstico. Tres preguntas sobre estas pruebas diagnósticas:

- A. ¿Es válida esta evidencia acerca de la precisión de una prueba diagnóstica?
- B. ¿Demuestra esta evidencia (válida) que la prueba es útil?
- C. ¿Cómo puedo aplicar esta prueba diagnóstica válida y precisa a un paciente específico?

Tras obtener evidencias sobre la precisión de una prueba, las preguntas 1 y 2 indican que debemos decidir si es válida y relevante antes de aplicarla a nuestros pacientes. Al igual que sucede con el tratamiento, el orden en que analicemos la validez y la importancia no es necesariamente decisivo y depende de las preferencias de cada uno. Aun así, ambos análisis deben completarse antes de aplicar los resultados del estudio. Dado que el cribado y el diagnóstico precoz de los casos asintomáticos pueden presentar algunas similitudes con los casos de enfermedad, aunque también algunas

diferencias esenciales, el capítulo concluirá con un apartado especial dedicado a estos actos que se sitúan en el límite entre la medicina clínica y la salud pública.

¿Qué se considera normal o anormal?

La mayoría de los informes acaban llamando a unos resultados «normales» y a otros «anormales». Existen al menos seis definiciones de uso común de «normalidad»

1. Gaussiana (media ± 2 desviaciones estándar): presupone una distribución normal en todas las pruebas y que los resultados correspondientes a todas las «anormalidades» tienen la misma frecuencia.
2. Percentiles (dentro de un intervalo; p. ej., 5-95%): tiene el mismo defecto básico que la definición gaussiana. Implica una especificidad del 95%, pero la sensibilidad se desconoce.
3. Culturalmente conveniente: cuando lo «normal» es lo que prefiere la sociedad, el papel de la medicina resulta confuso.
4. Factor de riesgo (ausencia de riesgo añadido de la enfermedad): etiqueta a la perfección los casos atípicos, pero la modificación de un factor de riesgo ¿modifica necesariamente el riesgo?
5. Diagnóstica: intervalo de resultados por fuera del cual el trastorno es muy probable; en esta definición se centra nuestra explicación.
6. Terapéutica: intervalo de resultados por fuera del cual el tratamiento proporciona más beneficios que perjuicios; significa que es necesario mantenerse al día en cuanto a los avances terapéuticos.

¿Es válida esta evidencia relativa a una prueba diagnóstica?

1. Representatividad: ¿se evaluó la prueba diagnóstica en un espectro adecuado de pacientes (p. ej., como los que se someterían a la prueba en la práctica)?
2. Constatación: ¿se contrastó con la prueba de referencia independientemente del resultado obtenido en la prueba diagnóstica?
3. Determinación: ¿se realizó una comparación independiente y enmascarada con una prueba de referencia?

La cuarta pregunta se tendrá en cuenta para conjuntos de pruebas o reglas de predicción clínica:

4. Validez: ¿se validó el conjunto de pruebas en un segundo grupo independiente de pacientes?

¿Es válida esta evidencia relativa a la exactitud de una prueba diagnóstica?

Una vez encontrado un artículo posiblemente útil acerca de una prueba diagnóstica, ¿cómo se puede evaluar críticamente de un modo rápido para determinar cuánto se acerca a la verdad? Los pacientes del estudio deben someterse a la prueba diagnóstica en cuestión (por ejemplo, un elemento de la anamnesis o la exploración física, un análisis de sangre, etc.) y a la prueba de referencia (o «patrón oro») (una autopsia, biopsia u otro tipo de «prueba» que confirme que los pacientes presentan o no presentan la enfermedad en cuestión, o un seguimiento lo suficientemente largo como para que la enfermedad pueda haberse manifestado). Se puede comprobar si esto se llevó a cabo haciendo unas sencillas preguntas, y lo más habitual es encontrar las respuestas en el resumen del artículo.

1. Representatividad: ¿se evaluó la prueba diagnóstica en un espectro adecuado de pacientes (p. ej., como los que se someterían a la prueba en la práctica)?

¿Incluye el artículo pacientes con todas las manifestaciones más habituales de la enfermedad de interés (incluidas las más iniciales) y pacientes con otras enfermedades frecuentes con las que suele confundirse? Los estudios que se limitan a comparar casos floridos con voluntarios asintomáticos (un estudio diagnóstico de «casos y controles») solo son útiles para comprobar la prueba a grandes rasgos, ya que, cuando el diagnóstico es obvio a simple vista, no hace falta utilizar ninguna prueba diagnóstica. Los artículos verdaderamente útiles describen los dilemas diagnósticos a los que nos enfrentamos e incluyen pacientes con enfermedades leves y graves, casos iniciales y avanzados de la enfermedad que se pretende diagnosticar y pacientes tratados y no tratados.

2. Constatación: ¿se contrastó con la prueba de referencia independientemente del resultado obtenido en la prueba diagnóstica?

Cuando los pacientes obtienen un resultado negativo en una prueba diagnóstica, los investigadores se ven tentados de obviar la prueba de referencia; además, cuando esta prueba de referencia es invasiva o peligrosa (p. ej., angiografía), tal vez sea inadecuado llevarla a cabo en pacientes con un resultado negativo. Para solucionar este problema, muchos investigadores utilizan un patrón de referencia para demostrar que un paciente no presenta la enfermedad de interés, y es necesario demostrar que con este patrón de referencia el paciente no sufrirá ninguna repercusión adversa para la salud durante un período de seguimiento prolongado, sin administrar un tratamiento definitivo (p. ej., para demostrar fehacientemente que un paciente con sospecha clínica de TVP no presenta este trastorno sería necesario que no se observasen indicios de la enfermedad durante un seguimiento prolongado, durante el que no se administraría tratamiento antitrombótico).

3. Determinación: ¿se realizó una comparación independiente y enmascarada con una prueba de referencia («patrón oro»)?

Al estudiar la exactitud de una prueba, debemos determinar si la prueba de interés se comparó con un patrón de referencia adecuado. A veces, a los investigadores les cuesta presentar unos patrones de referencia bien definidos (p. ej., en el caso de los trastornos psiquiátricos), por lo que hay que prestar mucha atención a los argumentos que utilizan para justificar la elección de su patrón de referencia. e desaconseja aceptar los patrones de referencia sin someterlos a una evaluación crítica, aunque estén basados en interpretaciones de biopsias realizadas por «expertos»; en una observación publicada en el *Evidence-Based Medicine Journal*, Kenneth Fleming indicó que el grado de concordancia no atribuible al azar entre anatomopatólogos al interpretar biopsias de mama, piel e hígado es inferior al 50%. Los resultados de una prueba deben ocultarse a la persona que está aplicando e interpretando la otra (p. ej., el anatomopatólogo que interpreta la biopsia correspondiente al patrón de referencia para el trastorno de interés debe estar «enmascarado» en cuanto al resultado del análisis de sangre que constituye la prueba diagnóstica objeto del estudio).

De esta manera, los investigadores evitan el sesgo consciente e inconsciente, que de lo contrario haría que el patrón de referencia se «sobreinterpretase» cuando la prueba diagnóstica sea positiva y se «infrainterpretase» cuando sea negativa. Por «independiente» se entiende que la ejecución e interpretación de la prueba de referencia (o de la prueba en la que estamos interesados) no depende de los resultados de la otra prueba ni incorpora dichos resultados.

¿Demuestra esta evidencia (válida) que la prueba tiene una capacidad importante para distinguir con exactitud a los pacientes que padecen y a los que no padecen una enfermedad específica?

Al decidir si la evidencia relativa a una prueba diagnóstica es importante, nos centramos en la exactitud de la prueba para distinguir a los pacientes con y sin la enfermedad de interés. Tendremos en cuenta la capacidad de una prueba válida para hacernos cambiar de opinión, pasando de lo que pensábamos antes de la prueba (lo que puede llamarse probabilidad previa a la prueba de que exista la enfermedad de interés o probabilidad *pretest*) a lo que pensamos después (probabilidad posterior a la prueba de que exista la enfermedad o probabilidad *postest*). Las pruebas diagnósticas que provocan cambios considerables entre las probabilidades previas y posteriores a su realización se consideran importantes y probablemente puedan ser útiles en la práctica diaria.

Los principales resultados del estudio serán la proporción de pacientes que presentan la enfermedad de interés entre 1) los clasificados como positivos por la prueba y 2) los clasificados como negativos. Esto se conoce como probabilidad «posterior a la

prueba» al obtener un resultado positivo (que también recibe el nombre de «valor predictivo positivo» [VPP]) y probabilidad «posterior a la prueba» al obtener un resultado negativo (o valor predictivo negativo [VPN], que corresponde a la probabilidad de *no* tener la enfermedad en caso de que el resultado de la prueba sea negativo).

Sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitud

Las probabilidades posteriores a la prueba del estudio podrían aplicarse directamente a nuestra paciente si tuviese las mismas probabilidades previas a la prueba de padecer la enfermedad. Sin embargo, esto casi nunca se cumple, por lo que habitualmente se utiliza un proceso indirecto que conlleva varios cálculos, que intentaremos simplificar.

Se podría realizar un ajuste directo de los valores predictivos en función de la probabilidad previa a la prueba distinta en nuestra paciente mediante la ecuación siguiente:

$$\text{Probabilidad posterior a la prueba en el paciente} \equiv \text{probabilidad posterior a la prueba del estudio} \times (\text{probabilidad previa a la prueba en el paciente} / \text{probabilidad previa a la prueba del estudio})$$

La proporción de pacientes con el trastorno de interés que obtienen un resultado positivo en la prueba, se denomina sensibilidad.

Sensibilidad \equiv probabilidad de que alguien que padece la enfermedad obtenga un resultado positivo en la prueba.

El cálculo complementario de este cociente describe la proporción de pacientes que no padecen el trastorno de interés y que obtienen un resultado negativo o normal en la prueba, $d/(c + d)$, lo que se denomina especificidad, es decir:

Especificidad \equiv probabilidad de que alguien que no padece la enfermedad obtenga un resultado negativo en la prueba.

R^+ \equiv probabilidad de que alguien que padece la enfermedad obtenga un resultado positivo en la prueba / probabilidad de que alguien que no padece la enfermedad obtenga un resultado positivo en la prueba

Una vez que conocemos la sensibilidad y la especificidad de un estudio válido, podemos determinar si la prueba es útil y si permite «descartar» o «aceptar como posible» la enfermedad de interés. ¿Tiene esta prueba una mayor capacidad de discriminación que una clasificación al azar?

¿Sirve la prueba para aceptar o descartar el diagnóstico?

Unos valores muy elevados (cercaos al 100%) de sensibilidad o especificidad con unos valores complementarios de especificidad y sensibilidad respectivas moderados pueden ser útiles. Cuando una prueba tiene una sensibilidad muy alta (p. ej., la ausencia de pulso en las venas retinianas en presencia de hipertensión intracraneal), un resultado negativo (la presencia de pulso) descarta eficazmente el diagnóstico (de hipertensión intracraneal); uno de nuestros estudiantes sugirió la regla mnemotécnica «SnNout» (similar a *snout*, «hocico», en inglés) para estos hallazgos (cuando un signo tiene una alta Sensibilidad, un resultado Negativo permite descartar [*rules out*] el diagnóstico)

La fórmula de LR para un resultado positivo en la prueba es:

$LR+ \equiv \text{sensibilidad} / (1 - \text{especificidad})$ y la fórmula de la LR para un resultado negativo en la prueba es:

$LR- \equiv (1 - \text{sensibilidad}) / \text{especificidad}$

Por último, a veces podemos encontrarnos con el «*odds ratio* diagnóstico», que simplemente es $LR+ / LR-$. Si el *odds ratio* diagnóstico corresponde a 1, el índice de Youden será 0.

¿Cómo puede aplicarse esta prueba diagnóstica válida y relevante a un paciente específico?

Una vez que se ha identificado una revisión sistemática o un estudio individual válidos acerca de una prueba diagnóstica, y una vez que se ha decidido que su exactitud es lo bastante elevada como para resultar útil, ¿cómo se aplica a nuestra paciente? Para trasladar los resultados del estudio, adaptarlos a la probabilidad previa a la prueba exclusiva de nuestra paciente y decidir si sería útil desde el punto de vista clínico, debemos formular tres preguntas

1. ¿Es la prueba diagnóstica accesible, asequible, exacta y precisa en nuestro contexto?
2. ¿Se puede obtener una estimación clínicamente sensible de la probabilidad previa a la prueba de nuestro paciente?
3. ¿Afectarán las probabilidades posteriores a la prueba resultantes a la forma de tratar y ayudar a nuestro paciente?

Pruebas múltiples

Algunas publicaciones sobre pruebas diagnósticas van más allá de las LR, y merece la pena mencionar una de estas ampliaciones. Esta ampliación considera múltiples pruebas diagnósticas como un conjunto o secuencia de pruebas para una enfermedad determinada. Estas pruebas múltiples pueden presentarse de distintas maneras, como grupos de resultados positivos/negativos o como puntuaciones (*scores*) multivariantes, y en cualquier caso se pueden ordenar de mayor a menor y manejar igual que cualquier otra LR para varios niveles.

4. ¿Se validó el conjunto de pruebas en un segundo grupo independiente de pacientes?

Las pruebas diagnósticas sirven para predecir los diagnósticos, no para explicarlos. Por tanto, su evaluación inicial no permite diferenciar entre la verdadera exactitud diagnóstica para el trastorno de interés y las asociaciones casuales resultantes de los aspectos idiosincrásicos del conjunto inicial de pacientes (de «entrenamiento» o de «cálculo»). Este problema se ve agravado por los conjuntos de características diagnósticas (las GPC), ya que el gran número de posibles pruebas consideradas conlleva que podríamos sobrestimar el valor de las pocas que se han elegido para la GPC.

Práctica de la medicina basada en la evidencia en tiempo real

Las GPC suelen incluir distintas variables que deben tenerse en cuenta al intentar aplicarlas a nuestros pacientes.

Cribado y detección de casos: actúe con precaución

Está dedicado a facilitar el diagnóstico de una enfermedad presintomática en personas de la población general (lo que llamaremos «cribado») o entre pacientes que acuden a nuestra consulta por otro motivo no relacionado (lo que llamaremos «detección de casos»). Los sujetos que podemos tener en cuenta para un cribado o una detección de casos no se encuentran enfermos a causa de la enfermedad de interés, por lo que les convencemos con la promesa (de una forma más o menos abierta) de que vivirán más tiempo, o al menos mejor, si nos dejan someterlos a la prueba. En consecuencia, la evidencia que necesitamos acerca de la validez del cribado y de la detección de casos va más allá de la exactitud de la prueba utilizada para el diagnóstico precoz; necesitamos evidencias sólidas de que, a la larga, los pacientes estarán mejor una vez conseguido ese diagnóstico precoz.

En todo cribado y detección de casos alguien resulta dañado, al menos a corto plazo. El diagnóstico precoz es simplemente eso: se cuelga una «etiqueta» a las personas que indica que padecen o presentan un riesgo elevado de padecer una serie de enfermedades bastante horribles (cáncer de mama, ictus, infarto de miocardio, etc.). Y esa etiqueta se cuelga meses, años o incluso décadas antes de que las horribles enfermedades se manifiesten en forma de síntomas; a veces, ni siquiera llegan a

aparecer los síntomas, lo que corresponde a un sobrediagnóstico. Las etiquetas hacen daño. Por ejemplo, en una cohorte de hombres trabajadores que se estudiaron antes y después de ser etiquetados como «hipertensos», se observó un aumento del absentismo, una disminución del bienestar psicológico y una pérdida progresiva de ingresos en comparación con sus compañeros de trabajo normotensos (y no se puede echar la culpa a los efectos adversos de los medicamentos porque estas observaciones se dieron incluso entre los sujetos que no llegaron a recibir tratamiento)¹³. Lo peor es que las personas que obtienen un resultado falsamente positivo en las pruebas de cribado únicamente experimentan perjuicios (independientemente de la eficacia del tratamiento precoz). Recientemente, la detección y la incidencia del cáncer de tiroides han aumentado en muchos países, pero no se ha observado ninguna modificación en la tasa de mortalidad; este sobrediagnóstico se debió a la detección fortuita de anomalías tiroideas inocuas. Pero incluso a los sujetos con un resultado verdaderamente positivo en la prueba que reciben un tratamiento eficaz se les ha quitado «tiempo de vida saludable»; puede que el diagnóstico precoz no haga que la gente viva más, pero seguro que hace que estén «enfermos» durante más tiempo.

1. ¿Existen evidencias procedentes de ECA de que el diagnóstico precoz realmente aumenta la supervivencia y/o mejora la calidad de vida?

La «anticipación diagnóstica» (el tiempo transcurrido entre la detección mediante cribado y la detección por los medios habituales; siempre se añade a la aparente supervivencia, se produzca o no un verdadero cambio. Este es el primero de los varios problemas que se plantean al evaluar la detección precoz.

2. ¿Están los pacientes diagnosticados de forma precoz dispuestos a colaborar en la estrategia terapéutica?

Aunque el tratamiento sea eficaz, los pacientes que se niegan a tomarlo o se olvidan de tomarlo tampoco se benefician de él y únicamente obtienen los perjuicios provocados por la «etiqueta». El diagnóstico precoz será más dañino que beneficioso para estos pacientes, y nos olvidamos de la magnitud de este problema respecto a su riesgo (solo la mitad de los pacientes se refieren a sí mismos como «cumplidores» en cuanto al tratamiento). Existen algunas formas rápidas de detectar un cumplimiento bajo (fijándose en la falta de asistencia y de respuesta y con interrogatorios sin que medie enfrentamiento alguno), pero este es un diagnóstico que debe establecerse de antemano, no después de realizar un cribado o detección de casos.

3. ¿Cómo varían los efectos beneficiosos y perjudiciales en personas distintas y con diferentes estrategias de cribado?

4. ¿Quedan el esfuerzo y el gasto justificados por la frecuencia y la gravedad de la enfermedad de interés?

Estas preguntas plantean el inevitable problema del racionamiento, tanto en el ámbito de nuestra práctica individual como en el de la población. Después de establecer un diagnóstico precoz de esta enfermedad, ¿va a merecer la pena sacrificar las otras cosas buenas que podríamos conseguir si dedicásemos a otros fines nuestros propios recursos y los de la población?

