

## APORTES DE LA EPIDEMIOLOGÍA PARA LA APLICACIÓN DE LAS GUÍAS CLÍNICAS

Autor:

Dr. Alberto Dain M.P.Nº 5.650/8

Esp. en Infectología M.E.Nº 2025

Prof. Emérito de la U.N.C.

Prof. Cátedra Epidemiología Clínica U.N.C.

### INTRODUCCIÓN

En esta breve reseña se presentan las nociones básicas sobre **epidemiología clínica**, necesarias para interpretar algunos conceptos estadísticos incorporados en las **Guías Clínicas** y utilizados cada vez con mayor frecuencia en el razonamiento médico.

### EL CRITERIO DE NORMALIDAD

Para determinar la presencia o ausencia de una enfermedad debe disponerse de una definición apropiada del *criterio de normalidad*, vale decir, contar con un modelo que nos permita identificar convenientemente la afección investigada.

La **nosología** (sistema de denominación y clasificación de las enfermedades) constituye un problema aún no resuelto completamente, por cuanto ninguno de los criterios disponibles en la actualidad cuenta con un consenso universal. No obstante, se acepta que el método del **valor predictivo**, basado en la probabilidad de enfermedad en comparación con un goldstandard, es de utilidad para ese propósito.

Se fundamenta en la *probabilidad* de presentar una enfermedad de acuerdo al resultado alterado de un determinado *dato o prueba diagnóstica* (clínica o de laboratorio), comparándolo con *un patrón o "standard de oro" (goldstandard) definido previamente*. Constituye el *método de referencia* que permite clasificar a los individuos en enfermos y no enfermos (o aquéllos con y sin la alteración o hipótesis diagnóstica en juego).

El **goldstandard** es la prueba o estudio que *identifica o define* la enfermedad en un grupo de pacientes (ejemplos: *biopsia de cerebro en la enfermedad de Alzheimer, el aislamiento de Streptococcus en la válvula de un paciente con endocarditis, el aislamiento del neumococo en tejido pulmonar obtenido por punción en un paciente con neumonía, el hallazgo de datos laparoscópicos pre definidos en salpingitis*). Su implementación requiere habitualmente un procedimiento riesgoso, a menudo invasivo (biopsia, cirugía), técnicamente difícil, cuyo resultado puede insumir tiempos prolongados, es de alto costo o impráctico para emplearlo rutinariamente. No obstante, disponer de un *goldstandard*, aunque no sea perfecto, pero dentro de lo razonable, es importante para abordar el problema del paciente o la enfermedad que padece.

Los patrones actuales tienden a definirse por el hallazgo del agente causal en las enfermedades infecciosas o por la anatomía patológica en las de etiología no bien conocida. También puede recurrirse a otros criterios, tales como resultados de autopsias, cirugías, seguimiento prolongado u otro standard conocido de la enfermedad.

Si no existiera un patrón (situación posible en muchas enfermedades cuya definición aún es motivo de controversias, por ejemplo: SIDA, lupus, artritis reumatoidea, fiebre reumática), deben seleccionarse algunas características constantes de la afección y adoptarlas como patrón. De ese modo, se reúnen *criterios clínicos y de laboratorio*, cuyo conjunto será aceptado como goldstandard por un *consenso de expertos sobre esa enfermedad*.

En la práctica, y considerando sus limitaciones, puede ser necesario reemplazar al goldstandard por **otras pruebas o test diagnósticos**, de realización más accesible, ya sea por costos o por riesgos. Pero este estudio alternativo deberá cumplir con determinados criterios estadísticos y operativos para que su resultado sea posible y confiable: *facilidad de ejecución, seguridad, menor costo y mayor disponibilidad en el lugar donde el médico trabaja*.

## EL RAZONAMIENTO CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO

Para aplicar el *método del valor predictivo* es necesario conocer:

- ☐ *El patrón o goldstandard aceptado para definir la enfermedad.*
- ☐ *Como se comporta la prueba o dato propuesto con respecto a ese patrón.*

El método es el siguiente:

1. En una muestra de individuos donde se sospecha la enfermedad deben reconocerse a los que la padecen mediante la aplicación del **goldstandard** o **patrón**. Esto permite obtener 2 grupos: *con y sin la enfermedad investigada*.
2. Se aplica la prueba en estudio en ambos grupos. (*Doble ciego*, lo cual significa que el operador no conoce a que grupo pertenecen los resultados obtenidos para su análisis) y se clasifican los resultados como **prueba positiva o negativa** (expresión cualitativa) o en una escala cuantitativa estableciendo un punto de corte entre los valores obtenidos para definir resultados normales o anormales. Ese punto de corte es un valor arbitrario para separar los resultados positivos de los negativos en un dato o prueba y elegido en función del objetivo de la prueba en cuestión.
3. Los datos así obtenidos originan **dos resultados binarios que a su vez determinan 4 posibles combinaciones** para relacionar el **estado del paciente** (con o sin enfermedad) con el **resultado de la prueba** (positivo o negativo).

4. De ese modo puede construirse una Tabla, denominada **Matriz 2 x 2** o **Tabla de contingencia**:

	Enfermedad presente (Según el goldstandard)	Enfermedad ausente (Según el goldstandard)
Dato o Prueba positivo	<b>A</b> VERDADEROS POSITIVOS	<b>B</b> FALSOS POSITIVOS
Dato o Prueba negativo	<b>C</b> FALSOS NEGATIVOS	<b>D</b> VERDADEROS NEGATIVOS

5. De dicha Tabla se obtienen las **variables estadísticas** que permitirán evaluar la calidad operativa del dato o prueba elegida para el diagnóstico en reemplazo del goldstandard. Como esa prueba ya no representa el 100% de la definición, se generan así los *falsos positivos* y los *falsos negativos*.

Esta situación da lugar a un modelo de razonamiento basado en un grado inevitable de incertidumbre. Ese es precisamente el aporte de la **Epidemiología Clínica** al razonamiento médico: *decidir ante la incertidumbre en función del cálculo de probabilidades*.

### VARIABLES ESTADÍSTICAS

**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD:** Son los indicadores estadísticos tradicionales. Evalúan grado de eficiencia de una prueba diagnóstica en relación con un criterio de referencia o patrón.

La **sensibilidad** de un dato o prueba indica la proporción de resultados positivos (verdaderos positivos) en todos los pacientes que tienen la enfermedad definida por el goldstandard (columna izquierda de la tabla). O sea: **A/A+C**. Dicho de otro modo, mide *la fracción de pacientes con la enfermedad que serán detectados por la prueba diagnóstica en cuestión*. Nos dice como se comporta la prueba de referencia con respecto al goldstandard.

Un dato o prueba con una *sensibilidad elevada (vgr. del 98%)* identifica a casi todos los casos de la hipótesis o enfermedad en cuestión. En esos casos la negatividad de la prueba en principio excluye el diagnóstico sospechado, pero puede haber resultados falsos negativos.

**SENSIBILIDAD = Verdaderos positivos que el test ha detectado**

**Todos los enfermos**

**La especificidad** es la capacidad de una prueba para detectar a los que no tienen la enfermedad investigada. Identifica la **ausencia** de una alteración o detecta **una alteración y no otra**. Mide la fracción de pacientes que puede ser correctamente identificados como que *no tienen la enfermedad* ( $D/B+D$ ). Ante una prueba con alta especificidad, un resultado positivo *está a favor* del diagnóstico sospechado, pero puede haber resultados falsos positivos.

**ESPECIFICIDAD = Verdaderos negativos que el test ha detectado**

**Todos los no enfermos**

Las pruebas muy sensibles son útiles *para descartar* padecimientos y si son accesibles e inocuas, se eligen en las fases iniciales del estudio de los pacientes.

Las pruebas muy específicas, en cambio, son útiles en las fases avanzadas del diagnóstico y sirven para la *confirmación* de resultados previos.

Se prefieren las propiedades de una prueba según la necesidad de no perder pacientes enfermos (*estudio muy sensible*) o de no tener demasiados falsos positivos (*estudio muy específico*).

## LA SELECCIÓN DEL PUNTO DE CORTE:

Pocos test admiten una estricta división entre positivos o negativos. Por el contrario, la mayoría presentan una **escala continua de valores**, uno de los cuales puede ser seleccionados como punto de corte para diferenciar sujetos con y sin la enfermedad.

La **elección de esos valores** para la sensibilidad y especificidad y la definición de criterios de positividad, depende de la situación que desea evitar el médico: etiquetar a un paciente enfermo cuando no lo es (*falso positivo*) o rotularlo como sano cuando está enfermo (*falso negativo*).

Cuando la consecuencia es no diagnosticar un caso potencialmente grave, deben elegirse valores para el criterio de positividad que minimice los falsos negativos. Es preferible en esa situación que haya falsos positivos, pero no falsos negativos. (*Vgr. cuando se desea detectar casos de fenilacetoneuria en recién nacidos, considerando los efectos deletéreos de esta patología*).

Cuando el falso positivo puede conducir a un tratamiento de riesgo (vgr. quimioterapia del cáncer, cirugía cardíaca), debe elegirse un valor positivo que minimice los falsos positivos. Este criterio también es válido cuando la enfermedad signifique costos elevados, altere el estilo de vida del paciente (Por ejemplo, el diagnóstico de enfermedad por HIV), etc.

Si *seleccionamos un punto de corte para hacer al test muy sensible* y detectar muchos pacientes con la enfermedad, se incrementa inevitablemente el número de diagnósticos falsos positivos. En otras palabras: *cuando más sensible se vuelve menos específico*.

## VALORES PREDICTIVOS

Los **valores predictivos** determinan probabilidades condicionadas por resultado de la prueba (*Probabilidad a posteriori*).

**Valor predictivo de un resultado positivo:** es la proporción de *enfermos verdaderos* entre los que tienen *resultados positivos* del test. Expresado de otro modo, **es la prevalencia de** la afección entre los pacientes con resultado positivo de la prueba o test:  $A/A+B$  (fila superior de la Tabla).

$$\frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{Falsos positivos}}$$

Este índice expresa la probabilidad de que una persona con resultado positivo de la prueba o dato tenga la enfermedad investigada. Es decir, *ante un resultado positivo de una prueba o dato, ¿cuál es la probabilidad que padezca la enfermedad?*

**Valor predictivo de un resultado negativo:** es la proporción de **sujetos sanos** entre los *resultados negativos* (Fila inferior:  $D/C+D$ ).

$$\frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos negativos} + \text{Falsos negativos}}$$

Este índice expresa la probabilidad de que una persona con resultado negativo de la prueba o dato *no tenga la enfermedad* investigada. Es decir: *ante un resultado negativo de una prueba o dato: ¿cuál es la probabilidad que no padezca la enfermedad?*

## IMPORTANCIA DE LA PREVALENCIA

Los **valores predictivos** de los datos clínicos y pruebas de laboratorio *no son constantes*. De hecho, se modifican con la *proporción de pacientes que tienen realmente la afección investigada (verdaderos positivos) dentro del total de los que se someten a la evaluación diagnóstica (Prevalencia)*.

Cuando **disminuye la prevalencia**, el valor predictivo positivo también desciende y el valor predictivo negativo tiende a elevarse.

Una enfermedad de prevalencia muy baja dará muchos resultados falsos positivos. Una alta prevalencia dará muchos resultados falsos negativos.

El significado de una prueba positiva puede resultar muy diferente en un paciente del hospital y en uno de la población general, dado que la prevalencia de la enfermedad será mayor en el primer caso.

Esto explica las limitaciones diagnósticas de las pruebas de laboratorio aplicadas en grandes estudios de catastro de enfermedades con prevalencia muy baja: hay una alta proporción de resultados **falsos positivos**, aun considerando una **sensibilidad y especificidad muy alta**.

En cambio, cuando se han realizado **estudios clínicos previos** para detectar casos sospechosos, **se incrementa la prevalencia** de enfermos en esa población y en consecuencia **aumenta el valor predictivo de la prueba**.

Es común el desconocimiento de estos hechos estadísticos por parte de muchos médicos, y así existe la falsa creencia que ante un resultado positivo de una prueba con *sensibilidad y especificidad muy altas (95%) debe confirmarse* el diagnóstico de la afección investigada. Por supuesto, la mayor parte de los resultados positivos serán falsos positivos si la enfermedad en estudio tiene una prevalencia muy baja en la población (por ejemplo, de 1/1000).

Es decir que la **sensibilidad y especificidad** no pueden emplearse aisladamente para determinar el valor de una prueba para el diagnóstico en un paciente. Se los debe combinar con un *índice de sospecha del médico (probabilidad a priori)* de que el paciente tiene la enfermedad para *determinar la probabilidad de enfermedad (o no enfermedad)* dado el conocimiento del resultado de la prueba. (*Probabilidad posprueba o condicionada: valores predictivos*).

Ese índice de sospecha inicial puede basarse en probabilidades de observaciones previas o simplemente en “**la mejor conjetura**”, que es una estimación entre la prevalencia de la enfermedad en esa población particular de personas y la certidumbre. (Probabilidad subjetiva). Este índice se apoya en gran medida en la **historia clínica** del paciente y la habilidad clínica depende de cómo se maneje inicialmente ese índice de sospecha inicial o probabilidad a priori.

### **Relación entre la probabilidad previa y el resultado del dato o prueba:**

PROBABILIDAD PREVIA	RESULTADO POSITIVO	RESULTADO NEGATIVO
ALTA	CONFIRMA	NO DESCARTA TOTALMENTE
BAJA	NO CONFIRMA TOTALMENTE	EXCLUYE

Expresado de otro modo, cuando el médico piensa en una hipótesis (enfermedad) elige un dato o prueba para confirmarla o descartarla, de acuerdo a su *sensibilidad y especificidad*.

Una vez que dispone el resultado del dato o test, piensa en la probabilidad de que la enfermedad esté presente o no. Aquí ya se conoce el resultado, pero su interpretación depende de la probabilidad previa.

## DOS TIEMPOS EN EL RAZONAMIENTO

Considerando los conceptos expuestos, puede admitirse que en el **razonamiento clínico-epidemiológico** se integran *dos tiempos complementarios*:

### **TIEMPO 1: CARACTERÍSTICAS OPERATIVAS DEL TEST O PRUEBA:**

Hay una etapa previa, de conocimiento de las características operativas del test, sin conocerse aún su resultado. Consiste en elegir lo que se decide aplicar para someter a prueba la hipótesis. Es lo que se va a pedir o buscar, de acuerdo a su capacidad para encontrarla o reconocerla (*sensibilidad, especificidad*). Los valores, que son conocidos *antes de su aplicación* en el paciente, dependen del punto de corte definido respecto al goldstandard.

### **TIEMPO 2: CONOCIMIENTO DEL RESULTADO DEL TEST:**

En esta etapa ya se conoce el resultado del test; ahora debe interpretarse ese resultado para diagnosticar o descartar la enfermedad investigada. Son los **valores predictivos** o probabilidades postest, que podrán modificar la probabilidad previa.

Esta diferencia entre ambos “momentos” o situaciones del razonamiento puede parecer sutil, pero tiene gran importancia para interpretar correctamente los resultados de las pruebas diagnósticas, sobre todo ante enfermedades de escasa prevalencia en la población.

*Para enfatizar lo expresado:* el uso racional de un dato o prueba exige el conocimiento y la comprensión de la influencia de la prevalencia para la correcta interpretación y aplicación de su resultado.

La **prevalencia** es estudiada en grandes grupos de pacientes por **estudios patrón o autopsias**, ante un determinado síndrome clínico. La estimación de dicha probabilidad mejora en función de la experiencia médica y de la información. Una **historia clínica adecuada** contribuye favorablemente a elaborar una probabilidad previa más sólida e incrementar así el valor predictivo de la prueba utilizada.

**No se puede interpretar el resultado de un test sin conocer la probabilidad previa.**

Dicho en otros términos y para resumir las nociones expuestas:

Si la probabilidad previa de enfermedad es **muy baja**, una prueba positiva no indica una probabilidad **muy alta** de enfermedad, a menos que la prueba sea **muy específica**.

En el caso de una probabilidad previa **muy alta** de enfermedad, una prueba negativa no sugiere la probabilidad muy baja de enfermedad, a menos que la prueba sea **muy sensible**. En la Tabla siguiente se exponen estos conceptos:



Probabilidad previa	Estudio Complementario	Fundamento
90% (Muy alta)	No necesario	El resultado a priori se modifica muy poco ante cualquier resultado de la prueba
5% (Muy baja)	No necesario	Ningún resultado de la prueba (aun siendo positiva) alterará esa probabilidad previa
50%	Conveniente	Si la prueba es positiva <b>se eleva</b> la probabilidad a priori y si es negativa <b>disminuye</b> .

### BIBLIOGRAFÍA

1. Dain A: Cómo Razonar en Medicina. EDUVIM. Villa María. 2014
2. Knapp, Clinton, Miller: Clinical epidemiology and biostatistics. Harwal Publishing Company, Malvern, Pennsylvania, 1992
3. Juárez Martel, Díez Vegas: Probabilidad y Estadística en Medicina. Díaz de Santos, Madrid, 1997
4. Ruiz Moncaya: Probabilidad y Estadística. LIMUSA, 1983
5. Sackett, Haynes, Guyatt, Tugwell: Epidemiología Clínica. Panamericana, 2a. Edición, 1994.
6. San Martín: Epidemiología. Díaz de Santos. Madrid, 1990
7. Trapp, Beth Dawson-Saunders: Bioestadística Médica. Manual Moderno. 1990