



Organización Mundial
de la Salud



Centro Rosarino de
Estudios Perinatales



Fundación Ginebrina
Para la Formación y
la Investigación Médica

CURSO DE POSGRADO EN SALUD REPRODUCTIVA Y BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

Centro Rosarino de Estudios Perinatales
Rosario - Argentina



CREP

PRUEBAS DE TAMIZAJE Y DIAGNÓSTICAS



Práctica Clínica Médica

- ✓ Hallazgos Clínicos
- ✓ Diagnóstico
- ✓ Diagnósticos diferenciales
- ✓ Etiología
- ✓ Pronóstico
- ✓ Prevención
- ✓ Terapia



PREVENCIÓN



- ☑ **Viva sensiblemente, sólo una entre miles de personas muere por causa natural, el resto sucumbe ante formas irracionales de vivir**

Maimónides (1135-1204)



CREP

Líneas de prevención

- ☑ **Prevención Primaria**
- ☑ **Prevención Secundaria**
- ☑ **Prevención Terciaria**

Prevención Primaria

- ☑ **Previene la ocurrencia de la enfermedad removiendo los factores de riesgo**

- ☑ **Ejemplos**
 - ☑ **Inmunización para enfermedades comunicables**
 - ☑ **Dejar de fumar**

Prevención Secundaria

- ☑ **Detecta la enfermedad tempranamente cuando todavía es asintomática y el tratamiento precoz puede detener el progreso de la enfermedad**

- ☑ **Ejemplos**
 - ☑ Papanicolau para el cáncer cervical

Prevención Terciaria

- ☑ **Actividades clínicas que previenen un mayor deterioro o reducen las complicaciones luego que la enfermedad se ha hecho evidente**

- ☑ **Ejemplos**

- ☑ **betabloqueantes para disminuir el riesgo de muerte en pacientes que se han recuperado de un infarto de miocardio**



PRUEBAS DE TAMIZAJE



TAMIZAJE

- ☑ **Identificación presuntiva de una enfermedad no reconocida mediante la aplicación de tests, exámenes u otros procedimientos que puedan aplicarse rápidamente**

TAMIZAJE



BMJ VOLUMEN 323
21 JULIO 2001
bmj.com

TAMIZAJE

Discrimina a las personas que tienen la enfermedad de las que probablemente no la tienen

Aquellas personas con resultados positivos o sospechosos deben ser referidas para mejor evaluación y/o tratamiento



EFEECTO "RÓTULO"

No sabemos demasiado acerca del impacto psicológico de los resultados de las pruebas

- ☑ Los efectos pueden ser
 - ☑ Positivos (Las actitudes positivas son afianzadas)
 - ☑ Negativos (Los pacientes asumen el rol de enfermos)



PRUEBAS DIAGNÓSTICAS



Objetivos de las pruebas diagnósticas

- ✓ Aumentar la certeza de enfermedad o no enfermedad
- ✓ Apoyo de terapias
- ✓ Evaluación de pronóstico
- ✓ Vigilancia de la evolución clínica
- ✓ Diagnóstico de salud

Definición de normalidad

- ✓ Gaussiana: Media +/- 2DS
- ✓ Percentilo: 5%-95%
- ✓ Lo deseable culturalmente
- ✓ Diagnóstica
- ✓ Terapéutica

Pruebas Diagnósticas

- ☑ Los resultados del estudio son válidos?
- ☑ La magnitud del efecto tiene importancia clínica?
- ☑ Los resultados del estudio son aplicables en mi población?



Pruebas Diagnósticas

Los resultados del estudio son válidos?

Evaluación Crítica de las Pruebas Diagnósticas

- ✓ Patrón de referencia confiable
- ✓ Composición del espectro de pacientes
- ✓ Análisis de los subgrupos
- ✓ Evitar el sesgo de verificación
- ✓ Evitar el sesgo de revisión

Patrón de Referencia

- ✓ La mejor manera de determinar la exactitud diagnóstica de la prueba es compararla con la **“VERDAD”**

“VERDAD”: *un apropiado patrón de referencia* (Gold Standard) que es aplicado para confirmar o descartar la presencia de la enfermedad

PATRÓN DE REFERENCIA FUERTE



Patrón de Referencia

- ☑ Por qué queremos una nueva prueba si ya tenemos el patrón de referencia?

Frecuentemente el patrón de referencia es elaborado, caro, riesgoso (biopsias), o está disponible muy tarde (autopsia)



Composición del Espectro

- ✓ Se debe especificar la composición del espectro de la población analizada

Individuos sintomáticos




Individuos sin riesgo de desarrollar la enfermedad



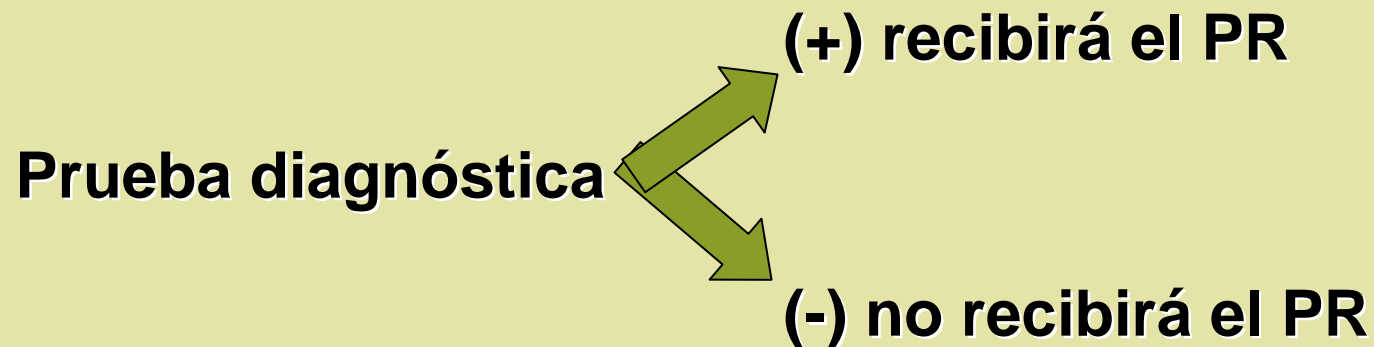
CREP

Análisis de Subgrupos

- ☑ Indicadores de la exactitud de la prueba  valores promedio
- ☑ Se deben analizar los diferentes sub-grupos para determinar la exactitud real de la prueba para cada uno de ellos

Evitar el Sesgo de Verificación

- ☑ Existe un alto riesgo de **sesgo de verificación** cuando a los individuos se les aplica el patrón de referencia sólo dependiendo del resultado de la prueba que está siendo estudiada



Evitar el Sesgo de Revisión

- ☑ La prueba diagnóstica o el patrón de referencia es evaluado sin la precaución de lograr objetividad en su interpretación secuencial

***Enmascaramiento
de los resultados
de la prueba***

***Enmascaramiento
de los resultados
del patrón de
referencia***



Pruebas Diagnósticas

- ☑ Los resultados del estudio son válidos?
- ☑ La magnitud del efecto tiene importancia clínica?
- ☑ Los resultados del estudio son aplicables en mi población?



Pruebas Diagnósticas

- ☑ La magnitud del efecto tiene importancia clínica?

Evaluación Crítica de las Pruebas Diagnósticas

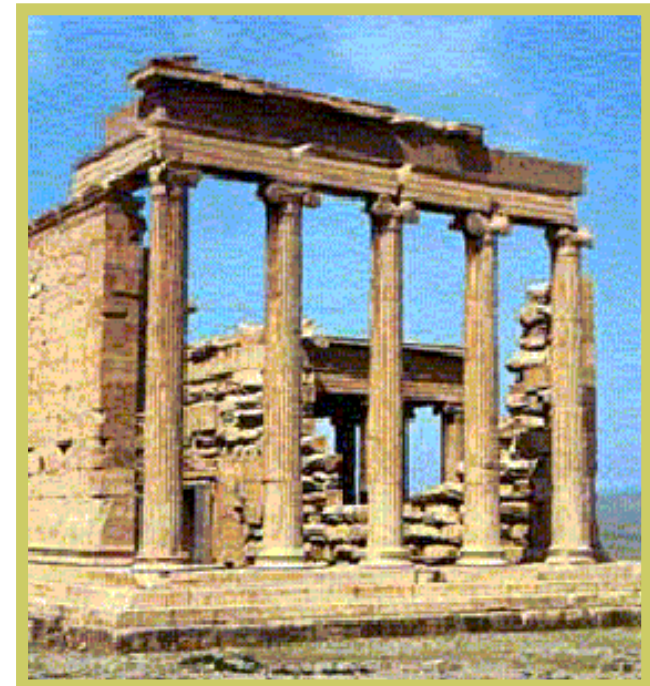
- ✓ Exactitud diagnóstica
- ✓ Precisión de la exactitud de los resultados de la prueba
- ✓ Reporte de resultados indeterminados
- ✓ Reproducibilidad de la prueba
- ✓ Utilidad de la prueba

Las apariencias en la mente

**Las cosas son lo que aparentan ser;
o no son lo que no aparentan ser;
o son lo que no aparentan ser;
o no son, a pesar de aparentarlo;**

**Es tarea del hombre inteligente el
darse cuenta**

Epictetus Siglo II DC



CREP

Exactitud Diagnóstica de la Prueba

		Condición buscada	
		Presente	Ausente
Resultado de la prueba	Positivo	a	b
	Negativo	c	d

Sensibilidad: $a/a+c$

Especificidad: $d/b+d$



CREP

Exactitud Diagnóstica de la Prueba

		Condición buscada	
		Presente	Ausente
Resultado de la prueba	Positivo	a	b
	Negativo	c	d

Valor Predictivo : $a/a+b$
Positivo

Valor Predictivo : $d/c+d$
Negativo



British Journal of Obstetrics and Gynaecology
May 1996, Vol. 103, pp. 421–426

Early prediction of pre-eclampsia by measurement of kallikrein and creatinine on a random urine sample

J. G. B. Millar *Senior Lecturer (Endocrinology)*, S. K. Campbell *Senior Experimental Officer*,
J. D. M. Albano *Senior Research Fellow*, *B. R. Higgins *Lecturer*, **A. D. Clark *Consultant (Obstetrics)*
*Department of Renal and Endocrine Medicine, University of Southampton; * School of Mathematical Studies,*
*University of Portsmouth; ** Obstetrics and Gynaecology, St Mary's Hospital, Portsmouth*

Objective To assess the measurement of inactive urinary kallikrein (IUK) to creatinine (Cr) ratio (IUK:Cr) on an untimed urine sample, collected between 16 and 20 weeks of pregnancy, as a predictive test for the development of both proteinuric and nonproteinuric pre-eclampsia.

Design A prospective longitudinal study.

Setting A clinic for antenatal care and a university research department.

Participants Three hundred and seven normotensive women randomly selected (124 nulliparous and 183 parous) attending the antenatal clinic for their booking visit.

Main outcome measures 1. Nonproteinuric pre-eclampsia: a rise in diastolic blood pressure of 25 mmHg or more and a crossing of the threshold of 90 mmHg; 2. Proteinuric pre-eclampsia: same as 1. plus the development of significant proteinuria (> 1+ on urine dipstick).

Results Thirty-seven women developed pre-eclampsia, 12 of whom had proteinuria. Median IUK:Cr ratio in this group was 78.27, compared with 358.19 in the remainder. Analysis of receiver-operator characteristics gave an area under the curve of 0.803. An IUK:Cr ratio of 170 or less in this study predicted nonproteinuric or proteinuric pre-eclampsia with a sensitivity of 70% and a specificity of 86%. Ten of the twelve women who had proteinuria had an IUK:Cr below 170. Median IUK:Cr for those with proteinuric pre-eclampsia was 72.91.

Conclusions Measurement of IUK:Cr on a urine sample, collected between 16 and 20 weeks of gestation, represents a simple and practical test for the risk of subsequent pre-eclampsia, with a sensitivity and specificity comparable to those reported by other investigators using the widely recognised, but less practical, angiotensin II sensitivity test.



British Journal of Obstetrics and Gynaecology
October 1996, Vol. 103, pp. 981–987

A comparison of the inactive urinary kallikrein:creatinine ratio and the angiotensin sensitivity test for the prediction of pre-eclampsia

*Phillipa M. Kyle Senior Registrar, **Sarah Campbell Scientist, ***Davina Buckley Midwife,
*Jennifer Kissane Midwife, *Michael de Swiet Physician (Obstetrics), **Janet Albano Scientist,
J. Gavin Millar Consultant Physician, *Christopher W. G. Redman Professor (Obstetric Medicine)

**Institute of Obstetrics and Gynaecology, Queen Charlotte's and Chelsea Hospital, London;*

***Department of Renal and Endocrine Medicine, University of Southampton, St Mary's Hospital, Portsmouth;*

****Department of Obstetrics and Gynaecology, John Radcliffe Hospital, Oxford*

Objective To determine the relation between the inactive urinary kallikrein:creatinine ratio (IUK:Cr) and the angiotensin sensitivity test (AST) at 28 weeks of gestation and to assess each as a screening test for pre-eclampsia.

Design Prospective interventional study.

Subjects Four hundred and fifty-nine normotensive nulliparous women recruited from hospital antenatal clinics.

Setting John Radcliffe Maternity Hospital, Oxford, and Queen Charlotte's and Chelsea Hospital, London.

Interventions A urine sample for IUK:Cr measurement was provided before performing the AST at 28 weeks of gestation. Those women who demonstrated increased sensitivity to angiotensin II were entered into a randomised placebo controlled trial of low dose aspirin for the prevention of pre-eclampsia (CLASP).

Main outcome measures The development of pre-eclampsia.

Results The IUK:Cr ratio was significantly lower in those women who showed increased sensitivity to angiotensin II ($P < 0.0001$ Student's t test). The sensitivity and specificity for detecting pre-eclampsia were, respectively, 22% and 85% for the AST and 67% and 75% for the IUK:Cr. Low-dose aspirin (60 mg) had no effect on the pregnancy outcome.

Conclusion There appears to be some relation between the IUK:Cr and AST tests in pregnancy. However, in this population, the IUK:Cr ratio was a better screening test for pre-eclampsia than the AST, but overall neither test was a powerful predictor for the syndrome.



Kallicreína en preeclampsia

	Mayo 1996 "Predictor"	Octubre 1996 "No predictor"
Sensibilidad	70%	67%
Especificidad	86%	75%



Exactitud Diagnóstica de la Prueba

		Condición buscada	
		Presente	Ausente
Resultado de la prueba	Positivo	a	b
	Negativo	c	d

Razón de Verosimilitud
Positiva: $\frac{a/a+c}{b/b+d}$

Razón de Verosimilitud
Negativa: $\frac{c/a+c}{d/b+d}$



Exactitud Diagnóstica de la Prueba

- ☑ *Razón de Verosimilitud para la Prueba Positiva:* relación entre la probabilidad de resultados positivos en individuos con la condición y resultados positivos en individuos sanos

Razón de verosimilitud de la prueba positiva

		Condición buscada	
		Presente	Ausente
Resultado de la prueba	Positivo	a	b
	Negativo	c	d

Razón de Verosimilitud

Positiva: $\frac{a/a+c}{b/b+d}$



Sensibilidad



1-Especificidad



Exactitud Diagnóstica de la Prueba

- ☑ *Razón de verosimilitud para la Prueba Negativa:* relación entre la probabilidad de resultados negativos en individuos con la condición y resultados negativos en individuos sanos

Razón de verosimilitud de la prueba negativa

		Condición buscada	
		Presente	Ausente
Resultado de la prueba	Positivo	a	b
	Negativo	c	d

Razón de Verosimilitud

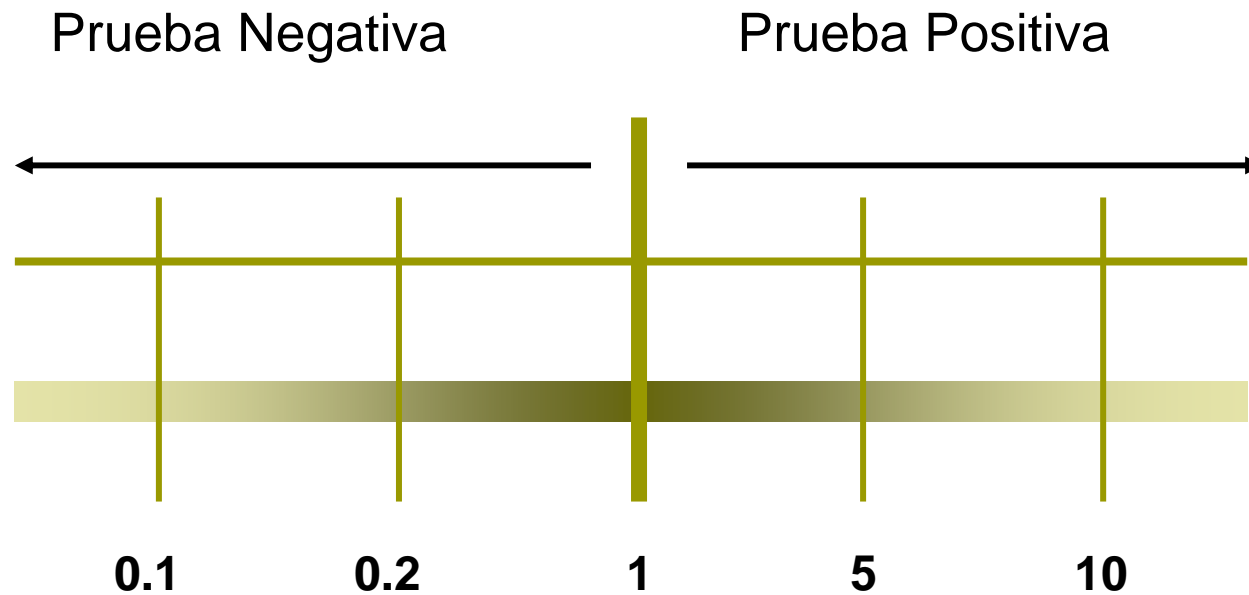
Negativa: $\frac{c/a+c}{d/b+d}$

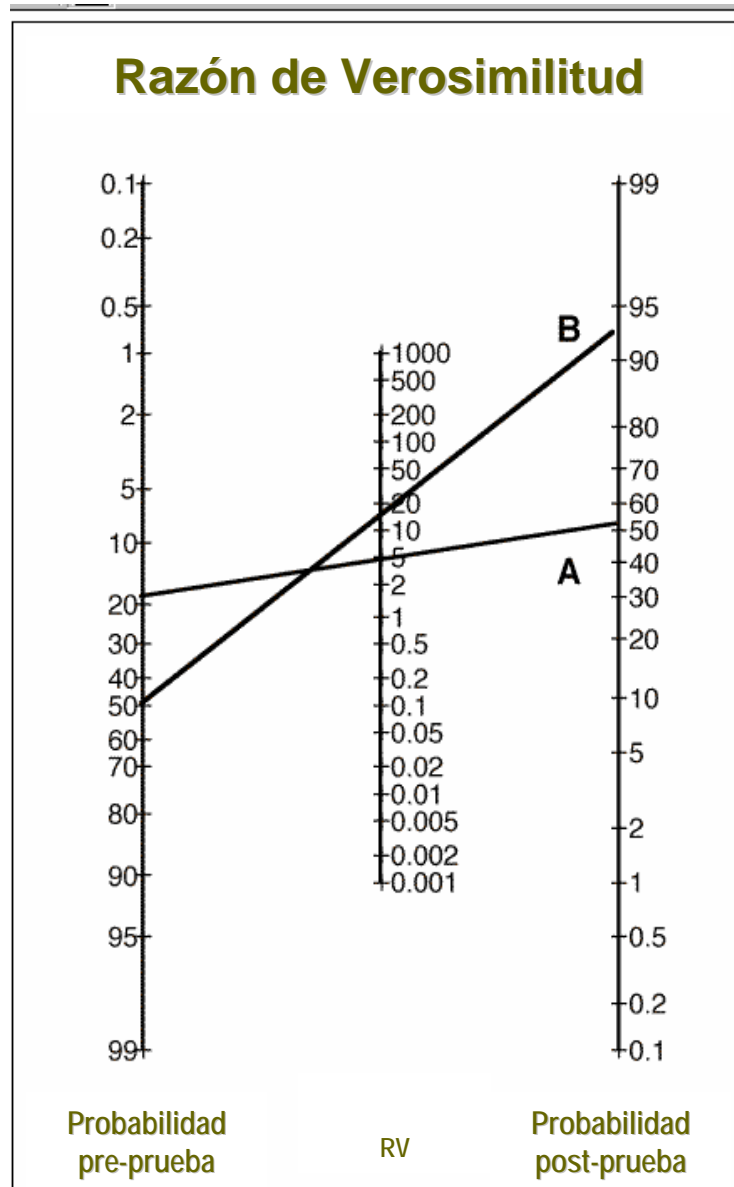
→ 1- Sensibilidad

→ Especificidad



Interpretación de las Razones de Verosimilitud





RV	Probabilidad de la enfermedad
>10:	Gran aumento
5-10:	Aumento moderado
2-5:	Aumento Pequeño
1:	Sin cambios
0.9-0.2:	Disminución pequeña
0.2-0.1:	Disminución moderada
<0.1:	Gran Disminución

Kallicreína en preeclampsia

	Mayo 1996 “Predictor”	Octubre 1996 “No predictor”
Sensibilidad Raz. Verosim. (+)	70% 5	67% 3
Especificidad Raz. Verosim. (-)	86% 0.3	75% 0.4

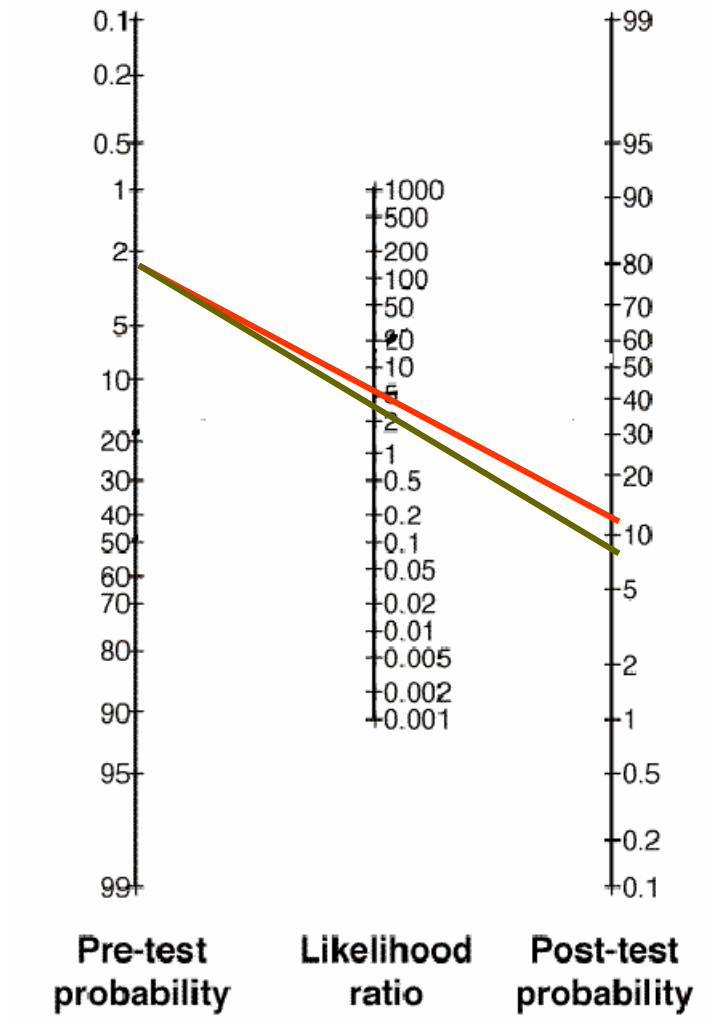


Kallicreína en preeclampsia

Probabilidad pre-prueba: 3%

RV (+) "Mayo 96" = 5 Probabilidad post prueba: 12%

RV (+) "Octubre 96" = 3 Probabilidad post prueba: 9%

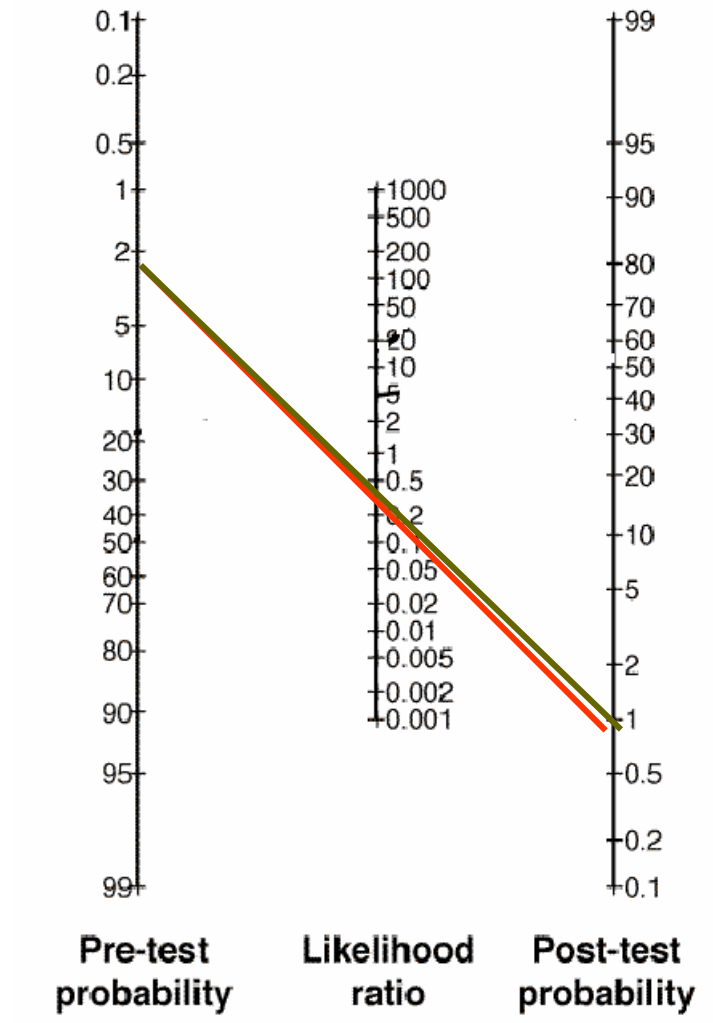


Kallicreína en preeclampsia

Probabilidad pre-prueba: 3%

RV (-) “Mayo 96” = 0.3 Probabilidad post prueba: 1%

RV (-) “Octubre 96” = 0.4 Probabilidad post prueba: 1%



Precisión de la Exactitud de los resultados de la prueba

- ☑ Los indicadores de exactitud de la prueba diagnóstica deben ser presentados como:

Estimaciones

Intervalos de Confianza (90%, 95%, 99%)

Nitritos o Esterasa Leucocitaria en Embarazadas Asintomáticas

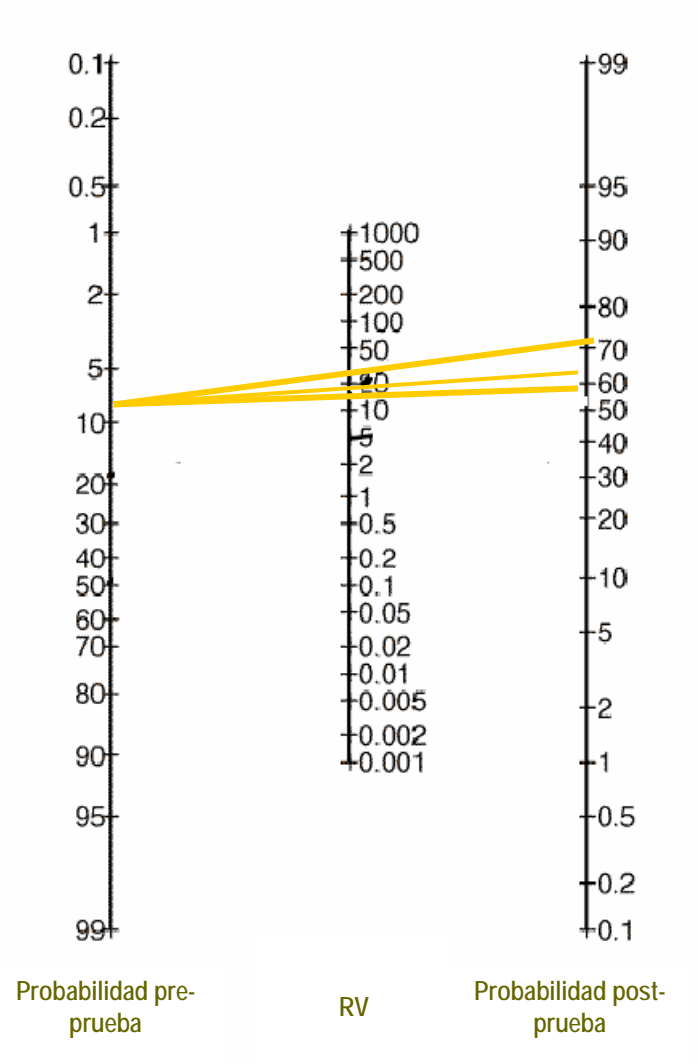
	Prevalencia de Bacteriuria	N° de Mujeres	Sensibilidad (IC 95%)	LR(+)	LR(-)
Bachman, 1993	2.3%	1047	50.0	16 (9-27)	0.5 (0.4-0.8)
Robertson, 1988	8.3%	750	92.0	18 (13-26)	0.1 (0.02-2)
Total		1797	80 (46-100)	18 (13-24)	0.2 (0.02-2)
X ² Heterogeneidad			3.8	0.2 (df=1)	23.5 (df=1)

Abalos 1997



CREP

Razón de Verosimilitud



RV (+) = 18 (13 - 24)

Probabilidad pre-prueba:

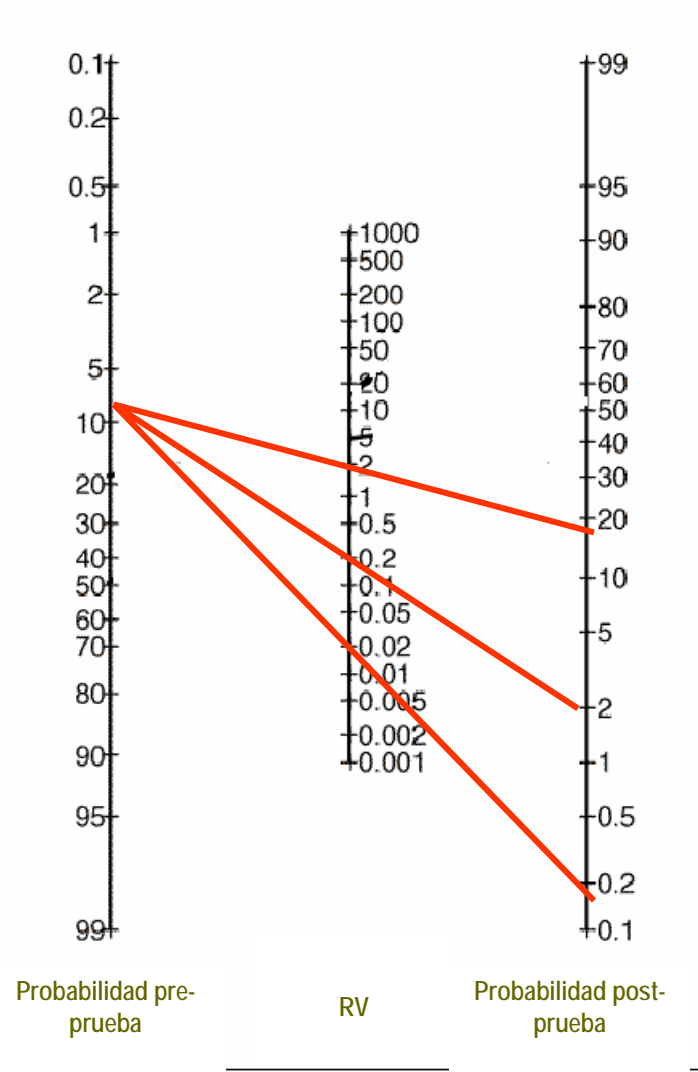
9%

Probabilidad post prueba (+):

64% (56%-70%)



Razón de Verosimilitud



RV (-) = 0.2 (0.02 - 2)

Probabilidad pre-prueba:

9%

Probabilidad post prueba (-):

2% (0.2%-16%)



Presentación de resultados indeterminados o poco claros

- ☑ Indeterminado
- ☑ Equívoco

Reproducibilidad de la prueba

- ☑ Variaciones en los procedimientos de laboratorio o en el juicio de los observadores pueden hacer que la prueba no revele consistentemente el mismo resultado al repetirse

- ☑ Se deben reportar los acuerdos
 - ☑ Inter-observador
 - ☑ Intra-observador



Pruebas Diagnósticas

- ☑ Los resultados del estudio son válidos?
- ☑ La magnitud del efecto tiene importancia clínica?
- ☑ Los resultados del estudio son aplicables en mi población?



Pruebas Diagnósticas

- Los resultados del estudio son aplicables en mi población?



Utilidad de la Prueba

- ☑ Puede identificar un desorden tratable, o cualquier consecuencia prevenible de la enfermedad?
- ☑ Lo utilizarán los clínicos sustituyendo la prueba actualmente en uso?
- ☑ Es asequible?
- ☑ Consentirán los pacientes?



“La inmersión en agua hace que lo recto parezca curvo; sin embargo, la confusión que generan las falsas apariencias en la razón, se reestablece maravillosamente por la medición, la numeración y el pesaje:



estos elementos diluyen la vaguedad de las nociones de mayor o menor, menos o más pesado, de la mente de los observadores. Seguramente, esta es la mejor parte del pensamiento, la que se basa en la medición y en el cálculo.”

Socrates



www.crep.com.ar
crep@crep.com.ar

