

Introducción

El diagnóstico es el resultado de la combinación de la información aportada por el paciente, los hallazgos en su examen y los resultados obtenidos por investigaciones o pruebas paraclínicas. Los signos y síntomas generan hipótesis diagnósticas que deben ser corroboradas. Los resultados de una prueba diagnóstica deben ser interpretados teniendo en cuenta la exactitud y las características operacionales de cada una de estas. El conocimiento de estas características debe permitir responder a la incertidumbre del paciente, y a la que nosotros mismos podríamos permitirnos ante la pregunta de qué examen pedir o qué hacemos una vez conozcamos su resultado. Esto permite disminuir el uso de términos como frecuentemente, clásicamente, algunas veces, estadísticamente significativo, y dudoso, que en últimas sólo generan una ilusión de exactitud.

Al solicitar una prueba de laboratorio se deben tener en cuenta algunas consideraciones técnicas como la factibilidad, la seguridad de la prueba y sus riesgos, el impacto psicológico para el paciente, los costos de la prueba; y quien los asume, las condiciones técnicas y de calidad en la realización de la prueba; y además de ello, haber contemplado la conducta a seguir una vez se conozca el resultado.

Las pruebas diagnósticas se solicitan para cumplir varios objetivos:

1. Hacer diagnóstico.
2. Monitorizar la respuesta a un tratamiento.
3. Realizar cambios en la terapéutica.
4. Establecer un pronóstico.
5. Definir criterios de riesgo.

Se puede considerar que una prueba diagnóstica es útil cuando cumple con estos objetivos lo cual permite así un mejor resultado clínico.

La velocidad con la que avanza la tecnología permite la aparición de nuevas técnicas y hace más compleja la toma de decisiones en el enfoque diagnóstico. No siempre la prueba con la tecnología más avanzada y de última generación resulta ser la mejor. Esto hace que sea una necesidad el conocer la eficacia de las pruebas que hayamos decidido utilizar. El resultado de un examen debe ser lo suficientemente confiable para que, dado el caso, permita al médico cambiar de opinión acerca del estado de salud de su paciente.

Consideraciones operativas

En el desarrollo adecuado de una prueba diagnóstica se deben contemplar los siguientes aspectos:

1. La prueba en estudio debe haber sido confrontada contra la mejor prueba disponible o el estándar de oro (*"Gold standard"*). Este estándar de oro debe ser el que nos refleja la realidad. En algunas ocasiones este estándar de oro no existe o no puede ser utilizado por consideraciones éticas o de riesgo para los pacientes. En estos casos se recurre a otras alternativas como el seguimiento clínico o el criterio de expertos, pero siempre se debe referenciar el patrón de comparación utilizado.
2. La prueba en estudio y el patrón de comparación deben ser interpretados de manera independiente y a ciegas.
3. La prueba utilizada como el estándar de oro debe ser aplicada en todos los pacientes, sí esto no se realiza debe explicarse qué criterios se utilizaron para definir la normalidad.
4. La prueba debe ser evaluada en un grupo de pacientes que sea representativo del espectro de la enfermedad en la que va a ser utilizada (sesgo del espectro). La capacidad de detección de enfermedad es mayor en personas con una mayor severidad y puede producir más falsos positivos. La población en la que se evalúa la prueba debe ser similar a la que se va a aplicar en la vida real. Adicionalmente debe describirse la manera como fueron seleccionados los sujetos a quienes se les aplicaron las pruebas y los diferentes filtros a que fueron sometidos.
5. En la presentación de los resultados se debe explicar de manera clara la técnica de aplicación de la prueba, y las condiciones de utilización en la práctica clínica general deben ser similares.
6. Los resultados obtenidos deben ser reproducibles.

El cumplimiento de las anteriores condiciones garantiza que el desarrollo de una prueba ha sido adecuado y da la confianza para su utilización de manera útil.

En condiciones ideales una prueba positiva siempre reflejaría la existencia de enfermedad y una prueba negativa la excluiría. Lamentablemente esto no ocurre en la realidad. Al solicitarse una prueba diagnóstica hay cuatro posibles desenlaces (Tabla 1).

Tabla 1. Desenlace de una prueba diagnóstica.

Prueba DX	Enfermedad	
	+	-
+	VP	FP
-	FN	VN

1. Identifica correctamente a los enfermos: verdaderos positivos (VP).
2. El resultado sugiere la presencia de enfermedad cuando esta no existe: falso positivo (FP).

3. Identifica correctamente a los no enfermos: verdadero negativo (VN).
4. El resultado sugiere la ausencia de enfermedad cuando esta sí existe: falso negativo (FN).

La probabilidad de enfermedad previa a la realización de una prueba diagnóstica está dada por la **Prevalencia**, y esta varía de acuerdo con la población en la que se trabaje. La probabilidad de FP aumenta de manera importante cuando la prevalencia de la enfermedad en estudio es baja. Esta probabilidad es diferente al aplicar exámenes en pacientes ambulatorios o en instituciones de referencia o en donde se traten enfermedades de alta complejidad y severidad. La prevalencia también se conoce como probabilidad pre-prueba o pre-test.

La exactitud o precisión de una prueba se expresa en términos de los resultados correctos positivos o negativos.

Sensibilidad. Probabilidad de un resultado positivo cuando se está enfermo. Detecta verdaderos enfermos. Su cálculo se obtiene de la relación entre los VP y los FN, como puede observarse en la Tabla 2.

Tabla 2. Características de una prueba diagnóstica.

Prueba DX		Enfermedad		
		+	-	
+	a	b	VPP = a/ a+b	
-	c	d	VPN = c+d	
		S= a/a+c	E= d/c+d	P= a+c/a+b+c+d

S= sensibilidad; E= especificidad; P= prevalencia;
VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

Especificidad. Probabilidad de tener una prueba negativa en ausencia de enfermedad. Detección de verdaderos negativos. Excluye la enfermedad. El cálculo es sencillo y se deriva de la relación entre los VN y los FN (Tabla 2).

Tanto la sensibilidad y la especificidad de una prueba no se afectan por la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada.

Una condición frecuente es la decisión de catalogar a una persona como enferma o sana una vez se conoce el resultado de un examen, o probabilidad post-prueba.

Valor predictivo positivo. Probabilidad de tener la enfermedad dado que el resultado de la prueba es positivo (VPP).

Valor predictivo negativo. Probabilidad de no tener la enfermedad dado que el resultado de la prueba es negativo (VPN).

Tanto el VPP como el VPN se ven influenciados por la prevalencia. Una alternativa en el cálculo de la probabilidad post-prueba es la utilización de la razón de probabilidades (*likelihood ratio*). La razón de probabilidades es la relación entre el chance post-prueba y el chance pre-prueba.

$$\text{Razón de probabilidades} = \frac{\text{Chance post-prueba}}{\text{Chance pre-prueba}}$$

A partir de los chances se puede calcular la probabilidad postprueba:

$$\text{Probabilidad Post-Prueba} = \frac{\text{Chance post-prueba}}{\text{Chance post-prueba} + 1}$$

Al igual que la sensibilidad y la especificidad la razón de probabilidades no se modifica con la prevalencia.

Una alternativa útil, en especial cuando se desea definir puntos de corte de una prueba es la utilización de la curva COR (Curva Operación del Receptor), en la que se grafica la sensibilidad y la tasa de falsos positivos (100% - Especificidad). Una prueba que logre resultados que puedan ubicarse hacia la esquina superior izquierda sería la prueba perfecta (sensibilidad de 100% y tasa de falsos positivos de 0). Por lo tanto el punto de corte de una prueba sería el que logre ubicarse más cerca de la esquina superior izquierda. Esta estrategia también puede emplearse para comparar dos pruebas (Figura 1).



Figura 1. Curva COR.

Para evaluar la concordancia en el diagnóstico se puede recurrir a coeficientes como el Kappa, que refleja la coincidencia potencial sin participación del azar. Un coeficiente de 1 refleja la correlación perfecta, y un coeficiente de 0 que no hay correlación. Para efectos de interpretación se puede dividir:

- Correlación débil : 0 a 0,2
- Correlación buena : 0,2 a 0,4

- Correlación moderada : 0,4 a 0,6
- Correlación sustancial : 0,6 a 0,8
- Correlación casi perfecta : 0,8 a 0,99

De obtenerse valores negativos indicarían que la concordancia obtenida es menor de la que se hubiera logrado sólo por efecto del azar. La estadística de Kappa es una de las pruebas que puede valorar si la prueba es reproducible.

En la práctica diaria hay dos formas de solicitar las pruebas diagnósticas:

Pruebas en paralelo. Esta estrategia de diagnóstico hace que se soliciten diferentes exámenes a un mismo tiempo. Permite ahorrar tiempo y se utiliza en los casos de urgencia. Se puede utilizar cuando se dispone de pruebas no muy sensibles. Las probabilidades de un resultado positivo son independientes para cada prueba. En conjunto tienen una mejor sensibilidad y un mejor VPN.

Pruebas en serie. Si el tiempo lo permite, el estudio puede realizarse por pruebas ordenadas de manera secuencial. Junto con la anterior es la estrategia a seguir si los exámenes son de alto costo o acarreamorbilidad para el paciente. Con la realización de pruebas en serie se aumenta la especificidad y el VPP. Este sería el caso a seguir cuando no se dispone de una prueba muy específica, y se debe iniciar por la prueba que preste mejor especificidad.

A pesar de lo planteado anteriormente debe ser claro que la decisión de solicitar o no una prueba a la luz de la clínica presentada por un paciente, no debe resumirse a un número o una estadística simplemente sino dentro de un contexto, con el objetivo de resolver cuestionamientos clínicos y las preguntas simples y trascendentales que plantea el paciente acerca de su estado de salud.

El caso de la neurología

No siempre se dispone de todas las características operativas de una prueba diagnóstica, y puede causar curiosidad o asombro de que en ocasiones una prueba de uso rutinario o frecuente sólo disponga de sensibilidad o especificidad, y más aún que sus estudios no cumplan a cabalidad las reglas metodológicas planteadas. Las pruebas diagnósticas utilizadas en neurología no son ajenas a esta realidad.

1. Electroencefalograma (EEG). Si bien su uso ha disminuido, tal vez aún sea el examen que con mayor frecuencia se solicita en la práctica diaria. Se indica en pacientes en estudio por epilepsia y en condiciones que se asocian con alteración de la conciencia. La sensibilidad de un registro único de vigilia en pacientes con epilepsia es tan solo de 50%, pudiendo llegar 92% con un tercer registro seriado. En pacientes con registros convencionales normales, un tercer EEG de vigilia seriado tiene una sensibilidad de 43,7%, una especificidad de 92% y un VPP de 87,5%. En este mismo grupo de pacientes un registro tras la privación de sueño aporta una sensibilidad de 47,8%, con una especificidad de 96% y un VPP de 93,7% (Silva y Lorenzana, datos no publicados). La posibilidad de activar el EEG tras la privación de sueño, la hiperventilación o la fotoestimulación está influenciada por el tipo de epilepsia. La hiperventilación tiene una sensibilidad de 80% en pacientes con crisis

de ausencia, y de 11% en epilepsias parciales. La fotoestimulación tiene una tasa de FP de 1 a 3%. Cerca de 20% de la población general presenta alteraciones no específicas en los registros de vigilia.

En pacientes con migraña se han encontrado algunas alteraciones como la respuesta H con una sensibilidad de 26% y una especificidad de 80 a 91%.

La video-telemetría EEG tiene una sensibilidad en sujetos con EEG normales que varía entre 70 y 85%.

2. EMG, Neuroconducciones motoras y sensitivas. Los estudios de neuroconducciones y electromiografía (EMG) exigen condiciones técnicas óptimas. Con estas condiciones se convierten en pruebas de gran valor diagnóstico, pronóstico y seguimiento.

Una de las mononeuropatías más frecuentes es el Síndrome del Túnel del Carpo (STC). En este caso la prolongación de la latencia motora distal tiene una sensibilidad de 37,5% y la de la latencia sensitiva distal de 64%. Si se asume una sensibilidad y especificidad de 95 con una prevalencia de 50% el VPP de las neuroconducciones en el STC es de 95%, y de 68% para una prevalencia del 10%.

Los estudios de Onda F tienen una sensibilidad de 67% para detectar lesiones proximales. La onda F es anormal en sólo 23% de sujetos con STC. El estudio de la onda H tiene una sensibilidad superior 90% para radiculopatías que comprometan S1.

La EMG tiene una sensibilidad de 77% en pacientes con miopatía y de 91% en pacientes con lesiones de origen neuropático. La aparición de los cambios es dependiente del tiempo de enfermedad. En el estudio de las polimiositis la EMG tiene una sensibilidad de 80 a 89%. En sujetos con radiculopatía tiene una sensibilidad general en la localización del nivel afectado de 84%. A nivel lumbar sensibilidad de 96%, y específicamente a nivel L5-S1 una sensibilidad de 75% con una especificidad de 79%.

En el reflejo de parpadeo la prolongación de la latencia de R1 tiene una sensibilidad de 66% en pacientes con esclerosis múltiple definitiva, y de 56% con esclerosis múltiple probable.

Los potenciales evocados somatosensoriales son anormales en 50 a 70% de los pacientes con esclerosis múltiple definitiva; en este mismo grupo, los potenciales evocados auditivos en 50%, y los visuales hasta en un 80%. En el estudio de canal medular estrecho los potenciales evocados somatosensoriales tienen una sensibilidad de 94%.

En pacientes con miastenia gravis (MG) generalizada la prueba de estimulación repetitiva tiene una sensibilidad máxima de 85%. La EMG de fibra única en estos pacientes tiene una sensibilidad máxima de 99% y en MG ocular de 65%.

3. Neuroimágenes. En hemorragia subaracnoidea la Tomografía Computarizada (TC) tiene una sensibilidad de 92% para el primer día y disminuye a 58% al quinto día. La probabilidad de observar signos de sangrado posterior a ruptura aneurismática en la TC después de una semana es de 50%, después de 2 semanas 30%, y casi 0 después de tres semanas. La Resonancia Magnética (RM), es superior a la TC en estos casos después de la segunda semana. La sensibilidad de la RM en detección de aneurismas es de 37,5% en el T1, 87,5% en el T2, y de 62,5% en la fase contrastada. La angiografía por RM tiene un 2% de FP y 5,9%

de FN. El estudio de los vasos del cuello por esta técnica tiene una sensibilidad de 94% y una especificidad de 93%, y para el estudio de la circulación vertebrobasilar la sensibilidad es de 96% y la especificidad de 97%.

La TC tiene una sensibilidad de 50% para la detección de lesiones isquémicas extensas de la arteria cerebral media y de la circulación posterior en las primeras 24 horas. Durante esta fase la RM tiene una sensibilidad de 77 a 90% en infartos que comprometan la corteza cerebral. En fases subagudas o crónicas de la isquemia cerebral la sensibilidad de la TC y la RM son similares.

En 12 a 46% de los pacientes con migraña se ha encontrado hiperintensidades en la sustancia blanca en la fase de densidad de protones y el T2, asociadas a edema intersticial o pequeñas desmielinizaciones perivasculares, frente a 2 a 14% en los sujetos control. Adicionalmente en personas con migraña se ha descrito atrofia cerebral con aumento del tamaño del sistema ventricular entre 4 y 58%. En estos casos la causa real de la atrofia es desconocida.

En esclerosis múltiple la RM tiene una sensibilidad cercana a 90% y una especificidad de 60%.

Tradicionalmente el examen de elección en el estudio del canal medular estrecho es la TC; sin embargo los diferentes estudios no demuestran que la sensibilidad de la TC sea superior a la de la RM.

La arteriografía tiene una tasa de falsos negativos para aneurismas de 6 a 16%, explicada por vasoespasmo, trombosis del aneurisma, errores del observador y técnica inadecuada. Es el estándar de oro en el estudio vascular. Su tasa de complicaciones es cercana a 1%. En los casos de disección arterial la sensibilidad es de 75%, al observarse en estos casos un falso lumen.

Los estudios de Doppler de los vasos carotídeos tienen sensibilidades cercanas a 70%.

El trece por ciento de los pacientes con Trauma Cráneo Encefálico (TCE) leve y Glasgow 15/15 tienen TCs anormales. La RM es más sensible que la TC en la evaluación del daño cerebral por TCE, lo que incluye contusiones, hematomas isodensos, y la lesión axonal difusa.

4. Líquido cefalorraquídeo (LCR). El estudio del LCR es el estándar de oro en los procesos infecciosos que comprometen al Sistema Nervioso Central (SNC). En meningitis bacterianas la sensibilidad de los cultivos varía de 50 a 80% con una especificidad de 100%. La coloración de Gram es una prueba que por sus características técnicas ofrece gran variabilidad, con una sensibilidad máxima de 60 a 85%. Las pruebas de detección de antígenos bacterianos en el LCR utilizando la aglutinación de látex tiene una sensibilidad para neisseria de 70%, para *Haemophilus* de 81% y para estreptococo de 79%.

En la tuberculosis con compromiso del SNC la tinción directa tiene una sensibilidad de 4 a 24%. El cultivo para BK tiene una sensibilidad de 80%. Los cultivos tienen el inconveniente que sus resultados pueden tardar 6 semanas, lo cual los hace poco prácticos. La reacción de polimerasa en cadena (polymerase chain reaction - PCR) en el LCR tiene una sensibilidad de 32 a 100% con una especificidad de 92%. Tiene la gran ventaja de que esta prueba puede ser utilizada como respuesta al tratamiento y se considera que si permanece positiva se puede

considerar como un criterio de resistencia al tratamiento.

En el estudio de la neurolúes el VDRL en el LCR tiene una sensibilidad de 30 a 50% y una especificidad de 90%, frente al FTA-ABS que en el LCR tiene una sensibilidad cercana a 100% pero una especificidad de 30%.

El estudio directo del criptococo en el LCR tiene una sensibilidad de 78%, el cultivo de 85%, y la prueba de látex de 95%, todas las anteriores con una especificidad de 100%.

Más de 90% de los pacientes con lesiones en SNC por toxoplasma tienen títulos elevados de IgG.

La prueba de ELISA para neurocisticercosis tiene una sensibilidad en el LCR de 80%, y en sangre de 75%.

La PCR en LCR para citomegalovirus tiene una sensibilidad de 99 a 100%.

La PCR para virus herpes en el LCR tiene una sensibilidad de 94% y una especificidad de 94%.

En casi todos los casos de sangrado se observan eritrocitos en el LCR hasta un tiempo que puede variar entre 6 y 30 días.

Las bandas oligoclonales en el LCR tienen una sensibilidad de 84 a 98% para esclerosis múltiple, con una tasa de falsos positivos de 2%.

5. Pruebas especiales. La sensibilidad de anticuerpos antireceptor de acetilcolina en los pacientes con MG generalizada es de 88%, y en MG ocular es de 70%.

Las pruebas para HIV de última generación tienen una sensibilidad de 98% y una especificidad de 99%.

Bibliografía

- **Ardila E.** Estrategias Diagnósticas en Epidemiología clínica. Rev Fac Med UN Col 1994;42: 157-165.
- **Aminoff MJ.** Electromyography in clinical practice. Third Edition. New York: Churchill Livingstone; 1998:147-168.
- **Binnie CD.** Epilepsy in Adults: diagnostic EEG investigation. En: Kimura Jshibasaki H Eds. Recent advances in Clinical neurophysiology. Amsterdam: Elsevier Science B.V.;1996:217-222.
- **Evans RW.** Pain Disorders: Headaches. In: Evans RW, ed. Diagnostic Testing in Neurology: Philadelphia: WB Saunders Company; 1999: 1-19.
- **Guilliam F, Wyllie E.** Seizure Disorders. Evans RW, ed. Diagnostic Testing in Neurology: Philadelphia: WB Saunders Company; 1999: 41-56.
- **Haldeman S.** Neck and Back Pain. In: Evans RW, ed. Diagnostic Testing in neurology: Philadelphia: WB Saunders Company; 1999: 21-30.
- **Mant J.** Studies assessing diagnostic test. In: Dawes M, Davies P, Gray A, Mant J, Seers K, Snowball R., eds. Evidence-Based Practice. China: Churchill Livingstone; 1999:59-68.
- **Mant J.** Is the Test Effective?. In: Dawes M, Davies P, Gray A, Mant J, Seers K, Snowball R., eds. Evidence-Based Practice. China: Churchill Livingstone; 1999:133 - 158.
- **Navas C.** Episodios Isquémicos Transitorios Cerebrales: Diagnóstico clínico y Manejo. En: Uribe Granja MG, ed. Guía Neurológica 2 (Asociación Colombiana de Neurología) Bogotá; Exlibris Editores S.A.; 2000:65-84.
- **Peter JB.** Use and Interpretation of Laboratory Test in Neurology. Second Edition. Santa Monica CA: Specialty Laboratories INC;1993.
- **Rolak LA.** Multiple Sclerosis. Evans RW, ed. Diagnostic Testing in neurology: Philadelphia: WB Saunders Company; 1999: 79-86.
- **Sackett DL, Haynes RB, Guyat GH, Tugwell P.** Epidemiología Clínica: Ciencia básica para la medicina clínica. Segunda edición. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 1994:34-79.
- **Sagar MS, McGuire D.** Enfermedades Infecciosas. In: Samuels MA, ed. Terapéutica Neurológica. Boston Mass: Lippincot, Williams & Wilkins;1999:149-216.
- **Schaebitz WR, Combremont P, Fisher M.** Cerebrovascular Disease. In: Evans RW Ed. Diagnostic Testing in neurology: Philadelphia: WB Saunders Company; 1999: 57-77.