

EVALUAREA STUDIILOR PRIVIND DIAGNOSTICUL

O. Sgarbură¹, B.O. Popescu², O. Băjenaru²¹*Catedra de Psihologie Medicală și Psihosomatică, UMF Carol Davila, București*²*Catedra de Neurologie, S.U.U.B., Facultatea de Medicină, UMF Carol Davila, București*

REZUMAT

Diagnosticul poate fi formulat corect dacă se bazează pe teste diagnostice corespunzătoare. Pentru alegerea testului diagnostic adecvat, este necesară o evaluare corectă a studiilor privind diagnosticul unei afecțiuni care cuprinde analizarea validității studiului, a caracteristicilor testului (sensibilitate, specificitate, likelihood ratio) și a utilității testului.

Cuvinte cheie: Medicină bazată pe dovezi; niveluri de evidență, grade de recomandare; responsabilitățile autorilor

ABSTRACT

The diagnosis of a patient may be correctly assessed only if it is based on adequate diagnostic tests. In order to select the appropriate test, the clinician should evaluate the studies regarding the diagnosis of the reference disease. This evaluation includes an analysis of the validity of the study, of the characteristics (sensitivity, specificity, likelihood ratio) and of the utility of the test.

Key words: Evidence-based medicine; levels of evidence; grades of recommendation; authorship

Întrebarea dacă pacientul dorește să cunoască diagnosticul în cazul unor boli deosebit de grave sau în stadiile terminale a fost pusă de nenumărate studii. Majoritatea cercetărilor realizate între 1980 și 1999 în Statele Unite și Europa, focalizate pe diagnosticul de cancer, au arătat că între 90-96% dintre pacienți doresc să știe de ce boală suferă (Blanchard, Cassileth, Meredith). Același rezultat (95%) a fost produs de un studiu românesc în privința diagnosticului de cancer (Popovici-Mârșu, 1990).

Un studiu realizat pe pacienții cu scleroză multiplă și publicat în 2005 a arătat rezultate similare: 91% dintre pacienți doresc să știe imediat diagnosticul, în timp ce restul de 9% ar prefera să nu îl cunoască imediat (Papathanasopoulos et al).

Dacă în cazul pacienților a fost nevoie de studii pentru a demonstra că, în număr covârșitor, ei doresc să știe diagnosticul, în cazul medicilor nu este nici o îndoială: 100% dintre medici doresc să identifice corect diagnosticul pacienților pe care îi au. De aceea, criteriile de calitate a studiilor privind diagnosticul și, implicit, testele diagnostice trebuie cunoscute.

CRITERII DE EVALUARE

Pentru a putea evalua calitatea și utilitatea unui studiu privind diagnosticul, trebuie să putem răspunde la trei întrebări legate de studiul respectiv.

Aceste trei întrebări sunt:

1. Dovezile științifice sunt valide?
2. Dacă studiul este valid, ne arată concluziile acestuia faptul că testul poate fi folosit pentru a distinge cu acuratețe pacienții care au boala de cei care nu o au?

3. Poate fi aplicat testul diagnostic unui anumit pacient (pacientului pe care un neurolog îl consultă la un anumit moment)?

După Sackett, ordinea întrebărilor 1 și 2 se poate inversa, mai ales pentru clinicieni. Un medic cu practică intensă în clinică are interesul să afle mai întâi dacă îl interesează concluziile studiului, dacă acesta îi furnizează o potențială uncă de diagnostic și abia după ce se confirmă acest lucru are interesul să aprofundeze lectura studiului și să vadă dacă studiul este valid. Literatura medicală a ultimilor ani este atât de bogată încât este probabil recomandabilă această ordine atunci când medicul pleacă de la o întrebare clinică bine formulată.

Întrebarea 3 este obligatoriu ultima, pentru că abia după ce s-a confirmat că studiul propune un test diagnostic și aduce dovezi valide în acest sens, poate fi introdus în practica clinică în cazul unei categorii bine definite de pacienți.

A. Validitatea studiilor privind diagnosticul

După Badenoch și Heneghan, există 4 criterii care ne pot conduce la concluzia că un studiu este valid.

1. *Ipoteza studiului* – studiul are o ipoteză formulată clar și concret, inclusiv în ceea ce privește populația de referință, boala studiată și testul/testele diagnostice luate în considerare.
2. *Comparația cu gold standard* – testul/testele diagnostice luate în considerare trebuie comparate cu investigația gold standard sau cu investigația de referință, la momentul respectiv, pentru boala studiată. Alegerea investigației/setului de investigații de referință pentru bolile în care nu s-a definit un

gold standard este unul dintre principalele impedimente metodologice ale acestui tip de studii.

Gold standardul reprezintă metoda ce oferă un grad ridicat de siguranță a diagnosticului (aproape 100%). De obicei, sunt considerate gold standard rezultatele anatomopatologice ale biopsiilor sau autopsiilor. De asemenea, coronarografia este socotită în unele studii drept gold standard. Cu toate acestea, în 1997 K.A. Fleming a arătat că gradul de concordanță a rezultatelor anatomopatologice furnizate de experți în biopsiile de piele, sân sau ficat este de 50%. Așadar, uneori, poate fi preferabil ca rezultatul anatomopatologic al biopsiei să reprezinte consensul mai multor experți.

Evaluarea rezultatelor testului studiat trebuie să se facă independent față de investigația de referință. Dacă persoana care interpretează testul studiat cunoaște deja rezultatele gold standardului, s-ar putea să devină părtinitoare în mod inconștient și să ofere aceleași concluzii la ambele teste deși, în realitate, ele diferă.

3. *Reprezentativitatea lotului* – studiul trebuie să evalueze rezultatele testului pe un lot de pacienți similar cu pacienții pe care testul va fi aplicat în realitate, în activitatea clinică. Articolele cu adevărat utile includ pacienți cu simptomatologie ușoară până la severă, în stadii inițiale, dar și avansate ale bolii și indivizi atât tratați anterior, cât și netratați (Straus et al, 2005).

4. *Aplicarea generală a investigației gold standard* – investigațiile de referință sau gold standardul trebuie aplicate la toți pacienții incluși în studiu, indiferent dacă testul cercetat a dat rezultate negative și considerăm că un anumit pacient nu este bolnav.

În unele cazuri, când gold standardul este reprezentat de o investigație invazivă, potențial riscantă pentru un subiect sănătos (ex. coronarografia), este etic să nu o aplicăm și acestuia. În astfel de situații, studiile serioase utilizează o altfel de măsură de control: urmărirea la distanță a acestor pacienți declarați „sănătoși” în absența tratamentului, pentru a demonstra că pacientul respectiv chiar nu a avut boala.

În acest context, este important să mai analizăm două aspecte: dacă testul a fost aplicat în studiu în condiții similare celor din practica clinică (din spitalul unde lucrăm) și dacă rezultatele testului sunt reproductibile. Acest ultim detaliu este foarte important. Studiile bine realizate utilizează de obicei mai mulți investigatori și estimează gradul de concordanță dintre evaluările lor. Dacă gradul de concordanță este mare, atunci putem fi convinși că este util să implementăm un astfel de test în practica noastră clinică, deoarece avem șanse ca rezultatul pe care îl interpretăm să fie corect. Dacă gradul de concordanță dintre investi-

gatori este mic, atunci este destul de riscant să introducem testul în practica noastră, deoarece rezultatele studiului nu sunt reproductibile.

B. Caracteristicile unui test diagnostic

Acuratețea unui test diagnostic este dată de capacitatea testului de a identifica boala acolo unde este prezentă și de a o exclude acolo unde este absentă. Acuratețea scade atunci când crește numărul de rezultate fals pozitive (persoane care în realitate nu au boala sunt diagnosticate ca bolnave) sau când crește numărul de rezultate fals negative (persoane în realitate bolnave sunt identificate ca neavând boala). Pentru clarificarea acestor noțiuni, poate fi util tabelul 1.

Specificitatea, sensibilitatea și likelihood ratio (LR) sunt principalele caracteristici care ne interesează pentru testele diagnostice. Acestea li se adaugă valoarea predictivă pozitivă și valoarea predictivă negativă.

Specificitatea reprezintă proporția pacienților fără boală, care au obținut rezultate negative la test, din totalul pacienților fără boală. În literatura de specialitate se folosește notația SpPin de la „Specificity, a Positive result rules in the diagnosis”, deoarece pentru testele diagnostice care au specificitate crescută, obținerea unui rezultat pozitiv confirmă diagnosticul.

Sensibilitatea reprezintă proporția pacienților cu boală, care au obținut rezultate pozitive la test, din totalul pacienților bolnavi. În literatura de specialitate se folosește notația SnNout de la „Sensitivity, a Negative result rules out the diagnosis”, deoarece pentru testele diagnostice cu sensibilitate crescută, obținerea unui rezultat negativ exclude diagnosticul.

Likelihood ratio (LR), (raportul între probabilități) reprezintă raportul între probabilitatea ca un anumit rezultat al testului diagnostic (pozitiv sau negativ, după caz) să apară la pacienții cu boala de referință și probabilitatea de apariție a aceluiași rezultat la test la pacienții fără boala de referință. Un test cu LR = 1 nu are valoare diagnostică. Cu cât LR crește, cu atât valoarea unui test este mai mare.

Specificitatea, sensibilitatea și LR-ul sunt caracteristici ale testului care nu variază în funcție de modul de aplicare, în timp ce valoarea predictivă pozitivă și valoarea predictivă negativă, explicate mai jos,

Tabelul 1

Definirea categoriilor de rezultate obținute în urma aplicării unui test. Notațiile a, b, c, d vor fi folosite în continuare în explicare altor noțiuni

	Boală +	Boală -
Test +	Valoare real pozitivă (a)	Valoare FALS pozitivă (b)
Test -	Valoare FALS negativă (c)	Valoare real negativă (d)

variază destul de mult în funcție de aranjament. În tabelul 2 se găsesc formulele de calcul ale caracteristicilor testelor.

Valoarea predictivă pozitivă (VPP) reprezintă proporția pacienților cu boală din totalul pacienților care au obținut rezultate pozitive la test. Interpretăm VPP ca fiind probabilitatea ca un pacient care a obținut rezultate pozitive la test să aibă boala.

Valoarea predictivă negativă (VPN) reprezintă proporția pacienților fără boală din totalul pacienților care au obținut rezultate negative la test. Interpretăm VPN ca fiind probabilitatea ca un pacient care a obținut rezultate negative la test să nu aibă boala (tabelul 2).

Prevalența reprezintă raportul dintre pacienții care au boala și totalul pacienților din studiu. În cazul studiilor de acest tip, prevalența se mai numește probabilitatea pre-test, pentru că reprezintă probabilitatea cunoscută (prin gold standard) a pacienților de a avea boala.

Pre-test odds reprezintă raportul dintre cei care au boala și cei care nu au boala, din ceea ce știm înainte de efectuarea testului cercetat.

Probabilitatea post-test este probabilitatea de a avea boala, în cazul pacientului real, în funcție de rezultatele sale la test și coincide cu VPP, iar *post-test odds*, reprezintă tot raportul dintre cei care au boala și cei care nu o au, așa cum este el dat în urma calculării LR pentru testul cercetat.

Curba ROC (Receiver Operating Characteristics) este o modalitate de a figura relația dintre sensibilitate și specificitate pentru testele diagnostice cu valori continue și se utilizează fie pentru a compara două teste diagnostice între ele, fie pentru a selecta valoarea cut-off (de delimitare), între rezultatul pozitiv și cel care a ieșit negativ la test. Pe abscisă se figurează sensibilitatea iar pe ordonată valorile fals pozitive (1-specificitatea).

Toate aceste noțiuni sunt aparent complicate, mai ales din cauza calculului destul de laborios. În clinică însă, medicul nu trebuie să realizeze calcule, ci trebuie doar să poată interpreta semnificația unor valori pentru principalele caracteristici ale testelor, astfel încât să poată concluziona dacă un anumit test îi este util sau nu în diagnosticul unei afecțiuni.

Tabelul 2

Formulele de calcul pentru caracteristicile testelor diagnostice

SpPin = $d/(b + d)$
 SnNout = $a/(a + c)$
 LR + = $SnNout / (1 - SpPin)$
 LR - = $(1 - SnNout) / SpPin$
 VPP = $a/(a + b)$
 VPN = $d/(c + d)$
 Prevalența = $(a + c)/(a + b + c + d)$
 Pre-test odds = $Prev / (1 - Prev) = (a + c)/(b + d)$
 Post-test odds = $Pre-test odds \times LR$
 Probabilitatea post-test = $Post-test odds / (post-test odds + 1)$

Spre exemplu, utilitatea determinării anticorpilor anti-receptor, pentru acetilcolină, în diagnosticul miasteniei gravis este binecunoscută încă din 1985, când Vincent și Newsom-Davis au demonstrat valoarea diagnostică a testului. În 1997, Ferrero et al au propus o nouă metodă de testare a anticorpilor anti-receptor de acetilcolină. Rezultatele obținute de ei sunt prezentate în tabelul 3.

Pentru aceste rezultate calculăm în tabelul 4 principalele caracteristici ale testului diagnostic.

În clinică, pentru a ușura calculul probabilității post-test se poate folosi nomograma likelihood ratio. Dacă se cunoaște probabilitatea pre-test de a face boala a pacientului considerat (prevalența în populația din care face parte sau în grupa de risc din care face parte) și LR pentru testul aplicat se trasează o dreaptă care unește valorile de pe cele două axe și se prelungeste spre axa probabilității post-test (figura 1).

C. Aplicabilitatea în clinică

Pentru a afla dacă un anumit test diagnostic este aplicabil în clinică, în cazul unui anumit pacient, medicul are de răspuns mai multor întrebări:

1. Este testul diagnostic disponibil, realizabil din punct de vedere economic, precis și are acuratețe?
 2. Putem genera o estimare a probabilității pre-test a pacientului nostru?
 3. Probabilitatea post-test a pacientului nostru de a avea boala va afecta îngrijirea acestuia sau îl va ajuta în vreun fel?
1. *Disponibilitatea și interpretabilitatea testului* – sunt criterii sine qua non pentru că un test diagnostic este inutilizabil dacă nu este disponibil pe piață

Tabelul 3

Rezultatele studiului Ferrero et al, privind o nouă metodă de testare a anticorpilor anti-receptor de acetilcolină

	MG +	MG -
Test +	125	1
Test -	31	105

Tabelul 4

Principalele caracteristici ale testului propus de Ferrero et al (1997)

SpPin = 99%
 SnNout = 80,13%
 LR+ = 80,13
 LR- = 0,2
 VPP = 99,2%
 VPN = 77,2%
 Prevalența = 59,54%
 Pre-test odds = 1,47
 Post-test odds = $Pre-test odds \times LR+ = 117,92$
 Probabilitatea post-test = $Post-test odds / (post-test odds + 1) = 99\%$

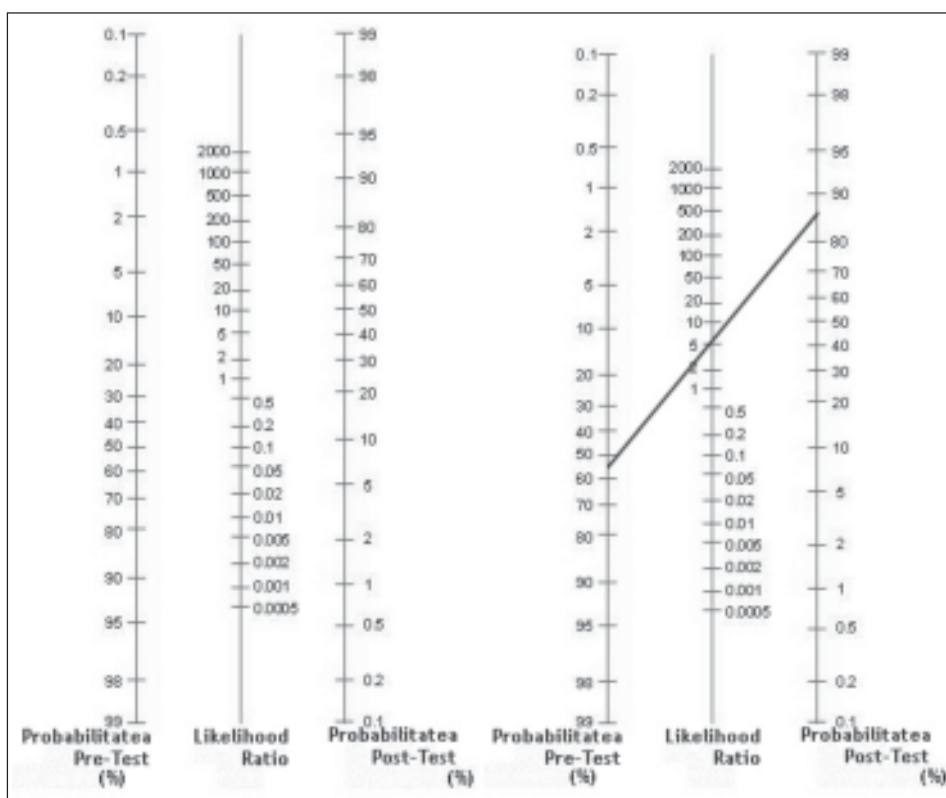


Figura 1
Nomograma LR înainte și după
trasarea dreptei ce unește
valorile probabilității pre-test și
LR; prin prelungire conduce la
aflarea probabilității post-test

pentru a putea fi achiziționat, sau dacă unitatea, în care lucrează medicul nu are personal calificat în prelucrarea și interpretarea testului respectiv.

2. *Estimarea probabilității pre-test* – pentru acest scop pot fi utilizate experiența personală (eventual a clinicii în care profesează medicul), statisticile naționale sau regionale privind prevalența unei anumite boli, baze de date pentru practica clinică etc. Desigur, se impune prudență în folosirea experienței personale atunci când aceasta nu a fost sintetizată statistic, deoarece memoria poate fi influențată de fenomenul de recență (ultimul caz) sau de fenomenul de aură (cazul cel mai interesant/cel mai dramatic). Adeseori, pentru România, sunt greu de obținut baze de date sau statistici privind prevalența regională sau chiar națională a anumitor boli, iar prevalența la nivelul populației generale s-ar putea să nu prezinte interes, ci să fie nevoie de o prevalență în rândul populației cu o anumită simptomatologie. O posibilitate mai ușor de realizat ar fi să luăm în considerare probabilitatea pre-test propusă de studiul care verifică importanța testului diagnostic pe care dorim să îl aplicăm. Sigur că există deosebiri între populația studiului și populația noastră, dar dacă acestea nu sunt majore (și nu fac inutilizabile rezultatele studiului), atunci aproximația nu este atât de importantă încât să introducă erori majore.
3. *Utilitatea testului diagnostic* – după aplicarea testului pot exista mai multe situații: fie a rezultat o

probabilitate post-test foarte mică și atunci diagnosticul este practic exclus, iar medicul trebuie să se orienteze spre un alt diagnostic, fie a rezultat o probabilitate post-test mare și atunci diagnosticul este practic cert, iar medicul trebuie să se orienteze spre prescrierea unui tratament, fie probabilitatea este medie și atunci nu există încă un diagnostic, iar medicul trebuie să se orienteze spre realizarea altor teste diagnostice.

Statisticienii au creat un așa-zis prag test-tratament (probabilitatea post-test trebuie să depășească 85-87%) pentru atingerea căruia de multe ori este nevoie de mai multe teste. Utilizarea LR este avantajoasă deoarece dacă testele diagnostice sunt independente între ele (nu se bazează pe determinări similare) atunci post-test odds după primul test poate fi considerată drept pre-test odds pentru al doilea și tot așa până ajungem la un likelihood ratio care ne indică faptul că deținem diagnosticul și putem prescrie tratamentul.

ALGORITMUL CLINICIANULUI

Badenoch și Heneghan au sintetizat foarte bine cei 7 pași pe care îi are de realizat medicul clinician după ce a înțeles conceptele medicinei bazate pe dovezi utile în evaluarea studiilor privind diagnosticul:

1. Formularea întrebării clinice după modelul PICO
2. Căutarea dovezilor științifice privind acuratețea testului/testelor diagnostice.

3. Evaluarea metodelor utilizate pentru a determina acuratețea testului rezultat în stabilirea validității studiului.
4. Aflarea LR (likelihood ratio) pentru testul diagnostic.
5. Estimarea probabilității pre-test a bolii la pacientul respectiv.
6. Aplicarea LR la probabilitatea pre-test, folosind nomograma din figura 1.
7. Decizia de a aplica sau nu testul diagnostic la pacientul respectiv, urmată de decizia administrării sau nu a tratamentului.

BIBLIOGRAFIE

1. <http://www.acgme.org>
2. <http://www.clinicalevidence.com>
3. <http://www.cochrane.org>
4. **Badenoch D, Heneghan C** – Evidence-based medicine toolkit. London, UK: *BMJ Books*, 2005.
5. **Băicuș C** – Medicina bazată pe dovezi. *Stetoscop*, 2004, 33-34, 25.
6. **Băicuș C** – Medicina bazată pe dovezi. *Stetoscop*, 2005, 35, 35.
7. **Blanchard CG, Labrecque MS, Ruckdeschel JC et al** – Information and decision-making preferences of hospitalized adult cancer patients. *Soc Sci Med*, 1988, 27, 1139-1145.
8. **Bransford JD, Brown AL, Cocking RR, editors** – How people learn: brain, mind, experience, and school. Washington, DC: *National Academy Press*, 2000.
9. **Cassileth BR, Zupkis RV, Sutton-Smith K et al** – Information and participation preferences among cancer patients. *Ann Intern Med*, 1980, 92, 832-836.
10. **Dawson B, Trapp RG** – Basic & Clinical Biostatistics. Appleton & Lange, New York, 2004.
11. **Djulbergovic B, Morris L, Lyman GH** – Evidentiary challenges to evidence-based medicine. *J Eval Clin Pract*, 2000, 6 (2), 99-109.
12. **Evidence-Based Medicine Working Group**. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992, 268, 2420-2425.
13. **Ferrero B et al** – Modified and improved anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody assay: comparison of analytical and clinical performance with conventional anti-AChR antibody assay. *Clin Chem*, 1997, 43, 824-831.
14. **Fleming KA** – Evidence-based pathology. *Evidence-based Medicine*, 1997, 2, 132.
15. **Guyatt GH, Rennie DR, editors** – Users' guide to medical literature: a manual for evidence-based practice. Chicago, IL: *AMA Press*, 2002.
16. **Halkin A et al** – Likelihood ratios: getting diagnostic testing into perspective. *QMJ*, 1997, 4, 247-258.
17. **Meredith C, Symonds P, Webster L et al** – Information needs of cancer patients in West Scotland: cross sectional survey of patients' views. *BMJ*, 1996, 313, 724-726.
18. **Popovici-Mârșu C, Nicolau S** – Psihologie și cancer. *Viața medicală*, 1990.
19. **Papathanasopoulos PG, Nikolakopoulou A, Scolding NJ** – Disclosing the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol*, 2005, 252, 1307-1309.
20. **Richardson WS** – Teaching evidence-based practice on foot. *Evid. Based Med*, 2005, 10, 98-101.
21. **Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM et al** – Evidence-based medicine: what it is and what it isn't [editorial]. *BMJ*, 1996, 312, 71-72.
22. **Sackett DL, Straus SE, Scott Richardson W, Rosenberg W, Haynes RB** – Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM. Toronto, Canada: Churchill Livingstone, 2000.
23. **Sgarbură O, Popescu BO, Băjenaru O** – Neurologia bazată pe dovezi: căutarea informației. *Revista de Neurologie*, 2005, 4, 192-197.
24. **Straus SE, Scott Richardson W, Glasziou P, Haynes RB** – Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM. Toronto, Canada: Churchill Livingstone, 2005.
25. **Vincent A, Newsom-Davis J** – Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *JNNP*, 1985, 48, 1246-1252.