

## REUNIÓN DE PRIMAVERA DE LA SCCALP

### Mesa Redonda: Diagnóstico clínico en Pediatría

#### Introducción a la Mesa

C. OCHOA SANGRADOR

*Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Zamora.*

El diagnóstico es un proceso dinámico que se inicia con la anamnesis, en el que el médico comienza a emitir hipótesis sobre lo que le pasa al enfermo, hipótesis que son contrastadas y aceptadas o rechazadas provisionalmente. Esta misma dinámica se repite a lo largo de la exploración física, cuando se analizan los resultados de las pruebas complementarias e, incluso, cuando ya se ha instaurado el tratamiento<sup>(1)</sup>.

El proceso diagnóstico se sustenta sobre un modelo probabilístico, en el que cada uno de sus pasos se traduce en una modificación del grado de certeza con el que emitimos el diagnóstico. Éste dependerá, pues, no sólo del nivel de conocimientos clínicos y epidemiológicos del médico, sino también de su capacidad para concretarlos en un simple cálculo de probabilidades<sup>(2-4)</sup>.

En esta mesa redonda nos planteamos revisar una serie de pruebas diagnósticas de uso común en pediatría, pruebas a las que recurrimos como ayuda en escenarios clínicos en los que el diagnóstico no puede basarse exclusivamente en los datos de la anamnesis o exploración física, bien porque estos no sean lo suficientemente válidos o bien porque la situación del paciente no permita errores diagnósticos. Los diagnósticos de sepsis neonatal, de bacteriemia oculta o infección urinaria en el lactante con fiebre sin foco, de infección tuberculosa o la identificación etiológica en las infecciones respiratorias de vías altas o bajas, constituyen retos de gran trascendencia en la clínica pediátrica.

Muchas de estas pruebas diagnósticas son empleadas rutinariamente en la práctica diaria, aunque no siempre realizamos una adecuada valoración de sus resultados. Otras

pruebas están siendo incorporadas a nuestro arsenal diagnóstico, ofreciendo en algunos casos ciertas ventajas, aunque todavía no tenemos claro si suponen pruebas alternativas o complementarias a las ya disponibles y si su incorporación resulta clínicamente rentable.

El uso de cualquier prueba diagnóstica debe decidirse en función de su fiabilidad, validez, rendimiento clínico y coste. Estamos acostumbrados a valorar la fiabilidad y validez de las pruebas pero no tanto a evaluar su rendimiento diagnóstico y coste. Si nuestra toma de decisiones no se ve influida por el resultado de la prueba, ésta no resulta rentable. Si el coste de realizarla no se traduce en una mejora de la salud de nuestros pacientes la prueba no resulta eficiente.

Los escenarios clínicos planteados en esta mesa redonda presentan ciertas peculiaridades. En algunos de ellos existen patrones diagnósticos de referencia que facilitan la valoración de la validez de las pruebas en ellos empleadas. Así ocurre con las pruebas para el diagnóstico de la infección urinaria en el lactante con fiebre sin foco o las de investigación etiológica en las infecciones respiratorias. Sin embargo, en otros escenarios no contamos con pruebas de referencia apropiadas o éstas tienen limitaciones para establecer el diagnóstico definitivo, limitaciones propias de la prueba o del escenario clínico donde se aplica. Así ocurre en el diagnóstico de la infección tuberculosa latente o de la sepsis neonatal. En algunas de estas situaciones, las pruebas a evaluar se han incorporado a los criterios diagnósticos por lo que se introducen sesgos en las estimaciones. Por ello, no siempre podremos estimar de forma precisa los indicado-

Correo electrónico: cochoas@meditex.es

© 2011 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
 Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

res de validez de las pruebas a partir de los estudios publicados.

Pero como hemos dicho anteriormente la utilidad de una prueba no depende sólo de su fiabilidad y validez, sino también de su rendimiento clínico. Lamentablemente existen pocos estudios en los que se haya evaluado el rendimiento de la aplicación de las pruebas diagnósticas sobre las decisiones médicas, que se traduzcan en resultados de interés clínico: uso de otras pruebas, prescripción de tratamientos, curación, duración de la enfermedad, incidencia de complicaciones, supervivencia, calidad de vida del paciente, etc. Por ejemplo, si queremos evaluar el impacto clínico de una prueba de diagnóstico rápido de faringitis estreptocócica podría interesarnos demostrar que su uso produce un acortamiento de la enfermedad y disminución de los contagios (eficacia) o una reducción del uso de antibióticos sin un aumento de complicaciones supuradas o no supuradas de la infección (eficiencia y seguridad).

A los ponentes participantes en esta mesa redonda se les han planteado cuestiones de interés clínico (ver anexo), algunas de las cuales tienen respuestas basadas en evidencia científica (fiabilidad, validez, rendimiento clínico) y otras sólo en opinión o consenso de expertos. En la previsión de que estas preguntas no hayan sido las más apropiadas, cada presentación se ha desarrollado a criterio de cada ponente y no de los planteamientos realizados. Como apoyo metodológico a la información que se presentará en detalle para los distintos escenarios propuestos, repasaremos brevemente a continuación los fundamentos de las pruebas diagnósticas.

## FUNDAMENTOS DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Desde un punto de vista funcional, consideramos prueba diagnóstica a cualquier procedimiento realizado para confirmar o descartar un diagnóstico o incrementar o disminuir su verosimilitud. La utilidad de una prueba diagnóstica depende fundamentalmente de su validez y de su fiabilidad, pero también de su rendimiento clínico y de su coste.

El principio fundamental de las pruebas diagnósticas reside en la creencia de que los individuos que tienen una enfermedad son distintos de los que no la tienen y que las pruebas diagnósticas permiten distinguir a los dos grupos. Las pruebas diagnósticas, para ser perfectas, requerirían que 1) todos los individuos sin la enfermedad tuvieran un valor uniforme en la prueba (habitualmente normal), 2) que todos los individuos con la enfermedad tuvieran un valor uni-

forme pero distinto en la prueba (habitualmente anormal) y 3) que no hubiera resultados indeterminados imposibles de asignar al mostrado por los enfermos o por los sanos. Pero en la práctica, resulta excepcional que estos requisitos se cumplan a la perfección. Existen variaciones en los resultados de las pruebas debidas a insuficiente fiabilidad de las mismas o a la existencia de heterogeneidad en las características de la población enferma y sana, que condicionan su validez. No obstante, conocer las características y las limitaciones de las pruebas diagnósticas le permite al médico tomar decisiones cuantificando el grado de certeza existente en sus juicios diagnósticos.

La calidad de una prueba diagnóstica depende en primer lugar de su capacidad para producir los mismos resultados cada vez que se aplica en similares condiciones y en segundo lugar de que sus mediciones reflejen exactamente el fenómeno que se intenta medir. Dicho de otro modo, una prueba diagnóstica debe ser fiable y válida. La fiabilidad es un requisito previo al de validez, ya que es necesario saber que una prueba es capaz de medir "algo", antes de plantearse contrastar su validez. Si mediciones repetidas de una característica con un mismo instrumento son inconsistentes, la información resultante no va a poder aportar nada al diagnóstico. No obstante, una prueba muy fiable en sus mediciones, pero en la que éstas no sean válidas, tampoco tiene ninguna utilidad.

Además de su fiabilidad y validez, la utilidad de una prueba también depende de su rendimiento clínico y de su coste. Una prueba muy válida y fiable pero cuya contribución al diagnóstico apenas modifique la actitud del médico o cuya ejecución tenga un coste excesivo tendrá una escasa utilidad.

La fiabilidad de una prueba viene determinada por la estabilidad de sus mediciones cuando se repite en condiciones similares. La variabilidad de las mediciones va a estar influida por múltiples factores que interesa conocer y controlar. Entre ellos, tiene especial importancia distinguir las variaciones de interpretación intraobservador e interobservador. La fiabilidad puede ser evaluada para resultados discretos nominales mediante el índice kappa, para resultados discretos ordinales mediante el índice kappa ponderado y para resultados continuos mediante el coeficiente de correlación intraclase y el método de Bland-Altman<sup>(4)</sup>.

El concepto de validez se refiere a la capacidad de la prueba para medir lo que realmente queremos medir. La validez se evalúa comparando los resultados de la prueba con los de un patrón de referencia (gold-standard), que identifica el diagnóstico verdadero (Tabla I)<sup>(4)</sup>. Para pruebas con resultados dicotómicos (ej. presencia-ausencia de enferme-

**TABLA I.** TABLA DE CONTINGENCIA DE ANÁLISIS DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA. EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ DE UNA PRUEBA DE DETECCIÓN ANTIGÉNICA DE VRS EN ASPIRADO NASOFARÍNGEO, CON RESPECTO A UN PATRÓN DE REFERENCIA COMBINADO FORMADO POR EL CULTIVO VIRAL Y UNA TÉCNICA DE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA. CARACTERÍSTICAS OPERATIVAS DE LA PRUEBA CON SUS INTERVALOS DE CONFIANZA AL 95% (IC 95%). DATOS TOMADOS DE ALDOUS ET AL.<sup>(5)</sup>.

		Cultivo viral ± PCR		
		+	-	
Thermo Electron™ RSV OIA	+	94 a	1 b	95
	-	14 c	221 d	235
		108	222	330

Sensibilidad (Se) =  $a / (a+c) = 94/108 = 0,87$   
(IC 95%: 0,79 a 0,92)

Especificidad (Es) =  $d / (b+d) = 221/222 = 0,99$   
(IC 95%: 0,97 a 0,99)

Valor predictivo positivo (VPP) =  $a / (a+b) = 94/95 = 0,99$   
(IC 95%: 0,94 a 0,99)

Valor predictivo negativo (VPN) =  $d / (c+d) = 221/235 = 0,94$   
(IC 95%: 0,90 a 0,96)

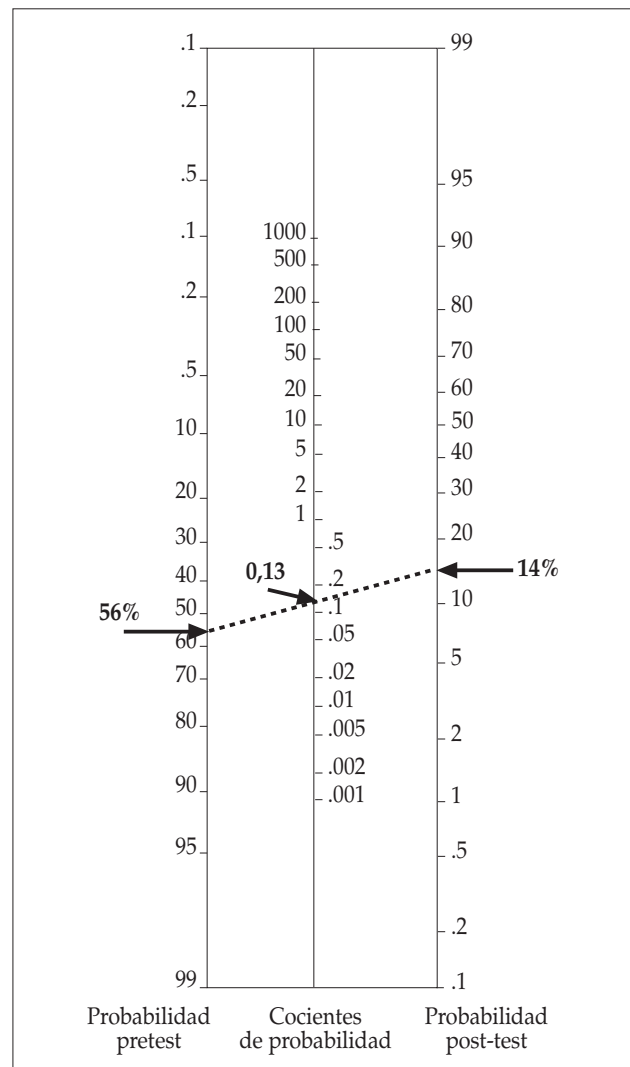
Cociente de probabilidad positivo =  $Se / (1-Es) = 193,22$   
(IC 95%: 27 a 1367)

Cociente de probabilidad negativo =  $(1-Se) / Es = 0,13$   
(IC 95%: 0,08 a 0,21)

Probabilidad preprueba (Ppre) =  $(a+c) / (a+b+c+d) = 108/330 = 0,33$

dad) la evaluación se concreta en distintos indicadores de validez: sensibilidad (probabilidad de que la prueba dé positiva si la enfermedad o condición de estudio está presente), especificidad (probabilidad de que la prueba dé negativa si la enfermedad está ausente) y valores predictivos positivo (probabilidad de tener la enfermedad si la prueba ha sido positiva) y negativo (probabilidad de no tener la enfermedad si la prueba ha sido negativa). En la tabla I vemos el cálculo de los estimadores de validez a partir de los datos de un estudio de evaluación de una prueba rápida de diagnóstico de infección por virus respiratorio sincitial.

La sensibilidad y la especificidad son características intrínsecas de la prueba diagnóstica, que informan de su validez antes de conocer el resultado. Una vez conocido el resultado de la prueba, son los valores predictivos los que informan sobre la probabilidad de la enfermedad. Sin embargo los valores predictivos dependen de la prevalencia de enfermedad en el estudio original y por ello no son direc-



**Figura 1.** Nomograma de Fagan para el cálculo de probabilidades postprueba a partir de probabilidades preprueba y cocientes de probabilidades. Representación gráfica del cálculo de la probabilidad postprueba negativa de infección por virus respiratorio sincitial a partir de la estimación de probabilidad preprueba del lactante con bronquiolitis aguda (56%)<sup>(6)</sup> y del cociente de probabilidades negativo de una prueba rápida<sup>(5)</sup> (0,13). (Ver tabla I)

tamente aplicables a escenarios con probabilidades preprueba distintas. Para conocer la probabilidad de enfermedad (postprueba) en escenarios con probabilidades preprueba distintas debemos usar los cocientes de probabilidades (probabilidad de un determinado resultado de la prueba en presencia de enfermedad dividida por la probabilidad de ese mismo resultado en ausencia de enfermedad) que son índices resumen de la sensibilidad y la especificidad, independientes de la probabilidad preprueba en el estudio original.

Para poder operar con los cocientes de probabilidades (CP) en el cálculo de probabilidades, éstas deben transformarse en ventajas (odds). Las ventajas u odds se calculan dividiendo las probabilidades por sus complementarios ( $P/[1-P]$ ). Los pasos a seguir en el cálculo de la probabilidad postprueba son: 1) transformar la probabilidad preprueba en odds preprueba, 2) multiplicar la odds preprueba por el CP del resultado encontrado para obtener la odds postprueba, 3) transformar la odds postprueba en probabilidad (probabilidad = odds/[1+odds]). Todos estos cálculos se simplifican recurriendo a nomogramas (de Fagan) o a aplicaciones informáticas. En la figura 1 podemos ver un ejemplo con el cálculo de la probabilidad postprueba a partir de las estimaciones de validez de la tabla I, con una probabilidad preprueba distinta a la del estudio original, estimada a partir de una revisión sistemática<sup>(5)</sup>.

Todos estos estimadores de validez pueden ser aplicados a pruebas con resultados discretos con más de dos categorías e incluso a resultados expresados en variables continuas. En este caso podemos establecer puntos de corte para convertir el resultado en una variable discreta con dos o más categorías. Otra alternativa que permite explorar la capacidad diagnóstica de una prueba en sus distintos valores son las curvas ROC (iniciales del término inglés original Receiver Operating Characteristics), con las que podemos conocer su validez global y seleccionar el punto o puntos de corte más adecuados.

Es preciso tener en cuenta que la información que disponemos sobre la validez de las pruebas diagnósticas procede de estudios realizados en muestras de población. Por lo tanto, las estimaciones obtenidas en dichos estudios están sujetas a variabilidad aleatoria (por lo que les son aplicables intervalos de confianza) y, si los estudios han sido diseñados incorrectamente, a sesgos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Corral Corral C. El Razonamiento Médico. Madrid: Díaz de Santos; 1994. p. 79-121.
2. Porta Serra M. La observación clínica y el razonamiento epidemiológico. *Med Clin (Barc)*. 1986; 816-819.
3. Pozo Rodríguez F. La eficacia de las pruebas diagnósticas (I). *Med Clin (Barc)*. 1988; 90: 779-785.
4. Ochoa Sangrador C, Orejas G. Epidemiología y metodología científica aplicada a la pediatría (IV): Pruebas diagnósticas. *An Esp Pediatr*. 1999; 50: 301-314.
5. Aldous WK, Gerber K, Taggart EW, Rupp J, Wintch J, Daly JA. A comparison of Thermo Electron RSV OIA to viral culture and direct fluorescent assay testing for respiratory syncytial virus. *J Clin Virol*. 2005; 32: 224-8.
6. Ochoa Sangrador C, González de Dios J y Grupo de Revisión del Proyecto aBREVIADo (BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación). Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (II): Epidemiología de la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72(3): 222.e1-222.e26.

## ANEXO. CUESTIONES PLANTEADAS EN LOS DISTINTOS ESCENARIOS DE LA MESA REDONDA.

**Marcadores Biológicos de Infección Neonatal**

1. ¿Qué marcadores biológicos son suficientemente válidos y útiles para su utilización clínica en el diagnóstico de infección neonatal? Considerar la validez diagnóstica respecto a infección comprobada y probable y la utilidad frente a la decisión clínica de iniciar un tratamiento antibiótico.
2. ¿Qué marcadores biológicos deben considerarse básicos para su uso en unidades neonatales hospitalarias? Considerar precio, factibilidad y reproducibilidad.
3. ¿Cuál es el impacto clínico de la adición de otros marcadores de infección a los considerados básicos?
4. ¿Deben emplearse combinaciones de marcadores en cadena o simultáneamente?
5. ¿Presentan diferente validez y utilidad los marcadores disponibles para el diagnóstico de sepsis neonatal precoz y tardía, sepsis en prematuros o neonatos a término, sepsis de adquisición vertical o nosocomial, sepsis con o sin shock o fallo multiorgánico?
6. ¿Disponemos de puntos de corte suficientemente discriminativos para realizar una interpretación cualitativa de los marcadores (alto/bajo riesgo de infección) o debe hacerse una interpretación semicuantitativa (en función del resultado cuantitativo)?
7. ¿Podemos hacer una predicción de la probabilidad de infección según el resultado para pacientes con bajo, medio y alto riesgo de infección? Considerar la diferente utilidad para cada uno de esos escenarios (cambios de probabilidad preprueba – postprueba de infección).
8. ¿Está justificada la determinación seriada de algún marcador biológico para la detección precoz de infección?
9. ¿Resulta útil la determinación seriada de algún marcador biológico en pacientes con casos dudosos con tratamiento antibiótico, para decidir la retirada del mismo?
10. ¿Tiene algún marcador capacidad predictiva de gravedad o complicaciones?

**Utilidad Clínica de las Pruebas de Diagnóstico Microbiológico Rápido**

1. ¿Qué pruebas microbiológicas de diagnóstico rápido son suficientemente válidas y útiles para su empleo clínico en pediatría? Considerar validez con respecto a infección confirmada y utilidad sobre la toma de decisiones clínicas (ingreso, inicio de tratamiento, indicación de otras pruebas, etc.).
2. ¿Qué pruebas microbiológicas de diagnóstico rápido se recomienda usar para el manejo de la fiebre sin foco en urgencias pediátricas y consultas de atención primaria? Considerar su validez, factibilidad y reproducibilidad.
3. ¿Cómo debemos interpretar los distintos resultados de las pruebas microbiológicas de diagnóstico rápido microbiológico en la fiebre sin foco? Valorar decisiones diagnósticas y terapéuticas.
4. ¿Qué pruebas microbiológicas de diagnóstico rápido se recomienda usar para el manejo del niño con infección respiratoria del tracto superior (faringitis aguda) en

urgencias pediátricas y consultas de atención primaria? Considerar su validez, factibilidad y reproducibilidad.

5. ¿Cómo debemos interpretar los distintos resultados de las pruebas microbiológicas de diagnóstico rápido microbiológico en la faringitis aguda? Valorar decisiones diagnósticas y terapéuticas.
6. ¿Qué pruebas microbiológicas de diagnóstico rápido se recomienda usar para el manejo del niño con infección respiratoria del tracto inferior (neumonía, bronquiolitis aguda) en urgencias pediátricas y consultas de atención primaria? Considerar su validez, factibilidad y reproducibilidad.
7. ¿Cómo debemos interpretar los distintos resultados de las pruebas microbiológicas de diagnóstico rápido microbiológico en la neumonía? Valorar decisiones diagnósticas y terapéuticas.
8. ¿Cómo debemos interpretar los distintos resultados de las pruebas microbiológicas de diagnóstico rápido microbiológico en la bronquiolitis aguda? Valorar decisiones diagnósticas y terapéuticas.
9. ¿Qué pruebas microbiológicas de diagnóstico rápido se recomienda usar para el manejo del niño con gastroenteritis aguda en urgencias pediátricas y consultas de atención primaria? Considerar su validez, factibilidad y reproducibilidad.
10. ¿Cómo debemos interpretar los distintos resultados de las pruebas microbiológicas de diagnóstico rápido microbiológico en la gastroenteritis aguda? Valorar decisiones diagnósticas y terapéuticas.

**Diagnóstico de Infección Tuberculosa. Papel de los IGRAs.**

1. ¿Qué son las IGRAs (IFN- $\gamma$  release assays) o pruebas de liberación de interferón gamma? ¿Qué pruebas hay disponibles?
2. ¿Cuál es su papel en el diagnóstico de infección tuberculosa? Experiencia en la infancia en nuestro medio. Ventajas y limitaciones.
3. ¿Qué muestra debe recogerse para su estudio? Condiciones de recogida y transporte.
4. ¿Constituyen una alternativa o un complemento a la prueba cutánea de tuberculina (PPD)? Diferencias en función de la edad (<5 años) y estado de vacunación del paciente.
5. ¿Son útiles como prueba de cribado de contactos o antecedentes epidemiológicos de riesgo? ¿PPD y/o IGRAs?
6. ¿Debe considerarse el nivel de riesgo del paciente (primera prueba negativa en sujeto de alto riesgo; primera prueba positiva en sujeto de bajo riesgo)?
7. ¿Son útiles en el diagnóstico de progresión de infección a enfermedad tuberculosa en sujetos de riesgo? ¿Permiten distinguir entre infección y enfermedad tuberculosa activa?
8. ¿Cómo deben interpretarse los resultados positivos, negativos y dudosos? Interpretación en casos de riesgo de infección (contactos) y riesgo de enfermedad tuberculosa, en entornos de baja y alta prevalencia.
9. ¿Está justificado el empleo de más de un IGRAs? ¿Deben repetirse las IGRAs si son inicialmente negativas?
10. ¿Resultan útiles para valorar la respuesta a tratamiento o la reinfección tuberculosa?