

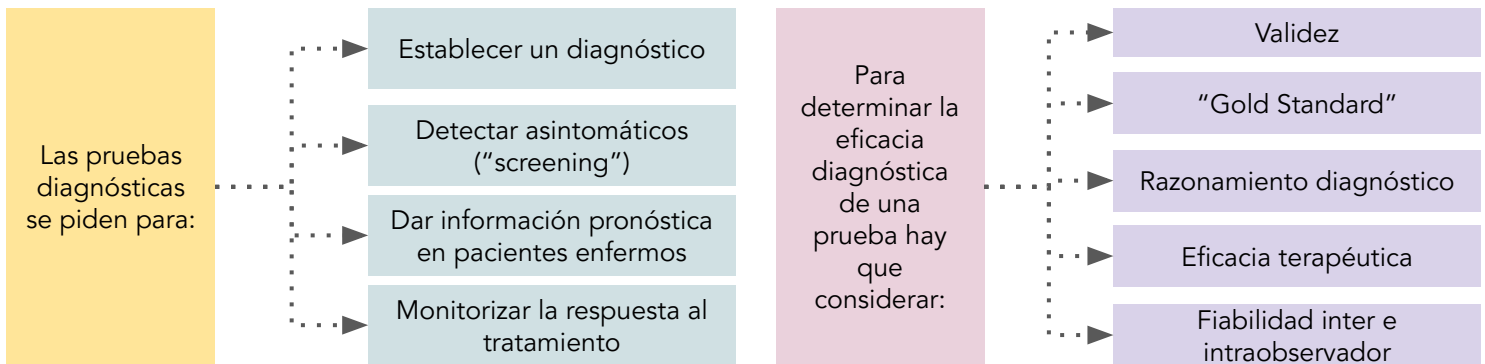


Introducción

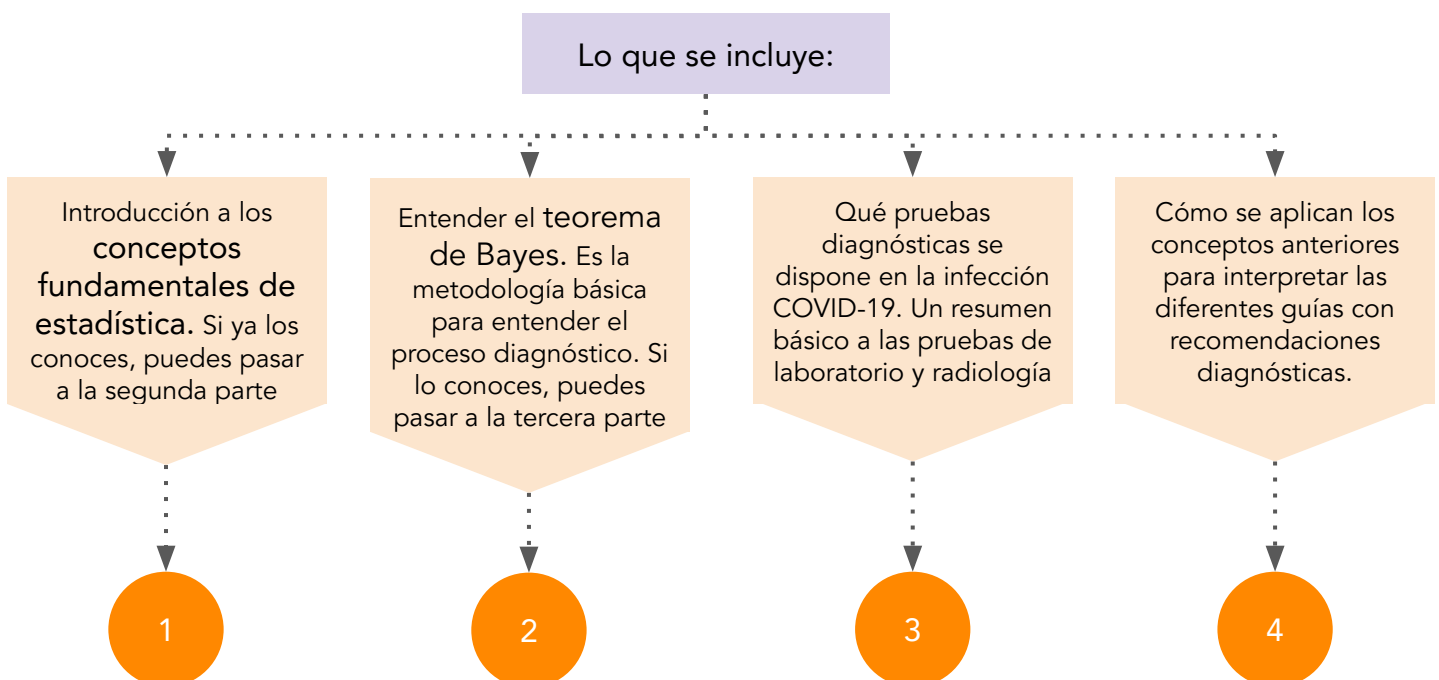
El diagnóstico de una patología es más o menos sencillo cuando hay suficiente evidencia publicada y se conoce el rendimiento diagnóstico de cada prueba.

En la infección COVID-19 la información disponible es escasa, pero aumenta día a día. Ya están apareciendo guías con recomendaciones sobre las indicaciones de las pruebas de imagen. Estas recomendaciones pueden variar en función de la situación de cada país, y por eso se suele hablar de "escenarios".

Sin embargo, las estrategias diagnósticas tienen una base, que pasa por entender el proceso diagnóstico y el valor de una prueba diagnóstica. Son conceptos básicos de estadística. Si se entienden, se pueden aplicar de forma general y, en cuanto cambie la situación o haya nuevas publicaciones referentes a las pruebas diagnósticas, aplicarlas.







LOS CONCEPTOS QUE SE VAN A INCLUIR SON BÁSICOS, SIN DATOS NI FÓRMULAS MATEMÁTICAS. QUIEN TENGA INTERÉS PUEDE PROFUNDIZAR CONSULTANDO LOS LIBROS Y ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LAS REFERENCIAS.





1 Antes de empezar...conceptos básicos de estadística

Cuando se hace una prueba diagnóstica se pueden obtener los siguientes resultados

-  Resultado de la prueba positivo en paciente sin enfermedad (falso positivo)
-  Resultado de la prueba positivo en paciente enfermo (positivo verdadero)
-  Resultado de la prueba negativo en paciente sin enfermedad (verdadero negativo)
-  Resultado de la prueba negativo en paciente con enfermedad (falso negativo)

Rendimiento de una prueba diagnóstica:

	Enfermo	Sano	Total
Test +	a	b	a + b
Test -	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	n

Valor predictivo positivo
 $a / a + b$
Pacientes con test + y que realmente están enfermos

Sensibilidad
 $a / a + c$
Porcentaje de test positivo entre los pacientes enfermos

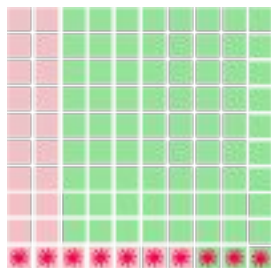
Especificidad
 $d / b + d$
Porcentaje de test negativo entre los pacientes sanos

Valor predictivo negativo
 $d / c + d$
Pacientes con test - y que realmente están sanos

Cuando se dan datos del rendimiento diagnóstico de la TC en la infección COVID-19 se habla de su alta sensibilidad, incluso mayor que la de las pruebas de laboratorio. Es decir, en una población enferma, la prueba sale patológica en un porcentaje muy importante. Sin embargo, esto no es lo que buscamos cuando se estudia la población con posible infección COVID-19. Estamos hablando de detección de pacientes y confirmación del diagnóstico cuando hay sospecha clínica. Para eso, necesitamos otras medidas. Inicialmente, el valor predictivo positivo y negativo.

Pruebas diagnósticas y prevalencia de la enfermedad

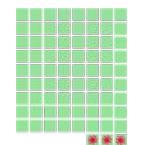
Supongamos una muestra de 100 pacientes en los que se aplica una prueba diagnóstica. La prevalencia es el 10 %



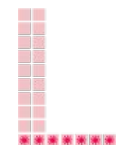
Especificidad: $72 / 90 = 80 \%$



Sensibilidad: $7 / 10 = 70 \%$

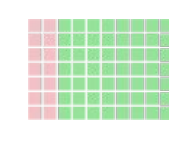
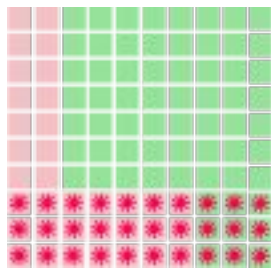


VPN: $72 / 75 = 96 \%$

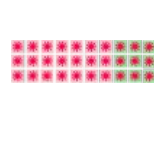


VPP: $7 / 25 = 28 \%$

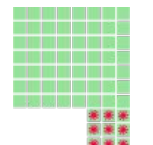
Supongamos ahora que se pasa la misma prueba diagnóstica a los 100 individuos, pero ahora con una prevalencia del 30 %



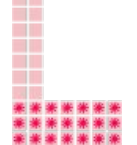
Especificidad: $56 / 70 = 80 \%$



Sensibilidad: $21 / 30 = 70 \%$



VPN: $56 / 65 = 86 \%$



VPP: $21 / 35 = 60 \%$

La sensibilidad y la especificidad no se modifican con la prevalencia de la enfermedad.

El valor predictivo de un test aumenta conforme lo hace la prevalencia de una enfermedad

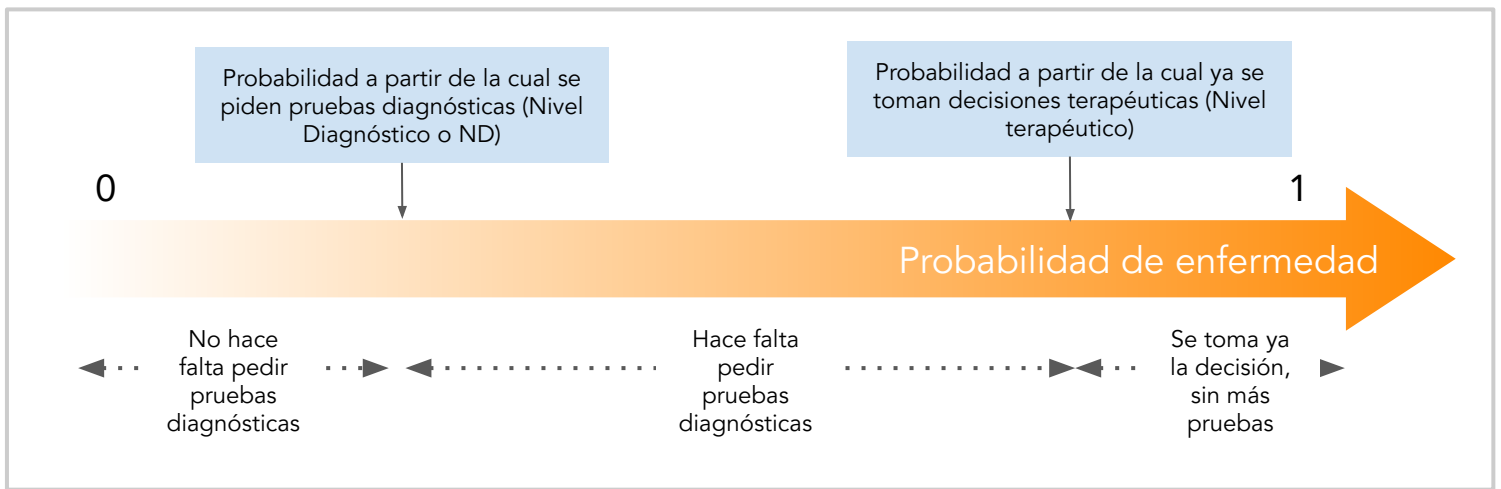
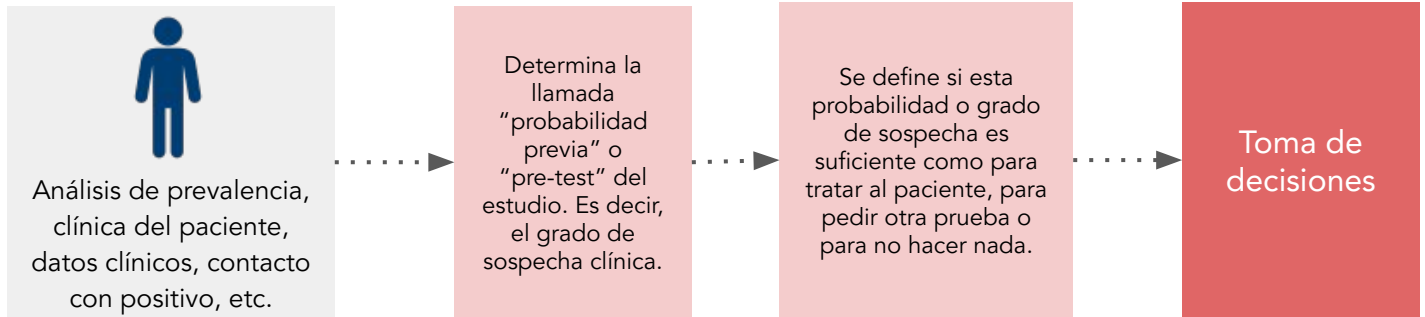
La sensibilidad es inherente a la prueba diagnóstica, no a la situación clínica del paciente o la prevalencia. Lo que interesa clínicamente es el valor predictivo positivo.

Una prevalencia baja indica que, si se hace una prueba diagnóstica, es poco probable que salga positiva, mientras que, si sale negativa, es muy probable que no tenga enfermedad

DE AHÍ LA INFLUENCIA QUE LA PREVALENCIA DE INFECCIÓN COVID-19 TIENE EN EL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LAS PRUEBAS



Objetivo: saber el impacto que va a tener la prueba diagnóstica en el manejo del paciente (teorema de Bayes)



LR

Un parámetro muy importante en una prueba diagnóstica es la llamada "Likelihood Ratio" (LR, Índice de Probabilidad o Razón de Verosimilitud). Es la relación entre la probabilidad de que un paciente presente el test positivo si está enfermo frente a la probabilidad de que el mismo test sea positivo si el paciente no está enfermo. Si tiene un valor muy alto, es muy probable que el diagnóstico es el que buscamos. Cuando se aplica una prueba diagnóstica, lo que modifica el valor de probabilidad en el esquema anterior es la LR del test.

$$LR = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad}$$

Así, una LR alta indica que la prueba es muy sensible y muy específica.

Valores de LR	Utilidad de la LR	LR positiva (apoya el diagnóstico)			LR negativa (excluye el diagnóstico)		
		> 10	5 - 10	2 - 5	< 0,1	0,1 - 0,2	0,2 - 0,5
		Muy útil	Buena	Regular / mala	Muy útil	Buena	Regular / mala

Los valores de 1 no tienen impacto en el manejo diagnóstico, pero no se suelen dar en la práctica clínica. Lo más útil de una prueba diagnóstica es en los escenarios de probabilidad intermedia (en la parte media de la flecha del diagrama superior). En estos casos, un valor > 10 o < 0,1 hace que la probabilidad caiga por debajo de la sospecha (por lo que habría que buscar un valor alternativo) o por encima del nivel de tratamiento (por lo que ya no se necesitarían más pruebas diagnósticas).

Esto se conoce como aplicación del "teorema de Bayes"

El diagnóstico no se basa en la sensibilidad de la prueba, sino cómo la "probabilidad" va aumentando en la gráfica.

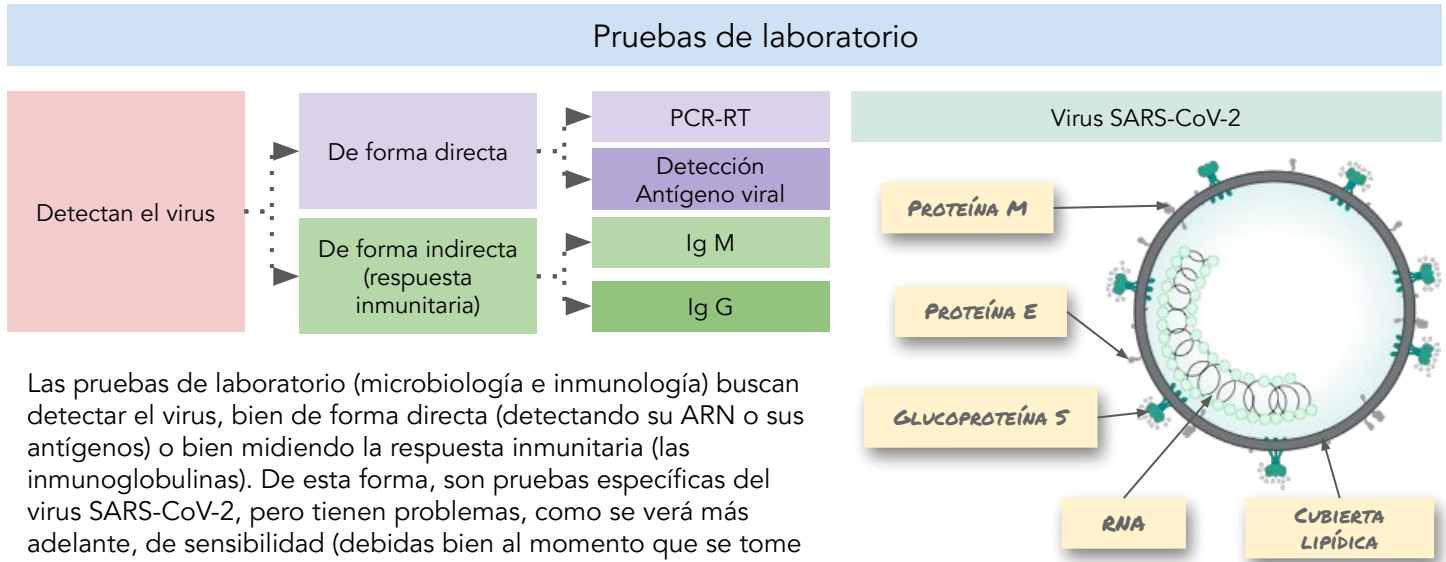
Este esquema se aplica a cada hipótesis diagnóstica (ej: "¿El paciente tiene una infección COVID-19?", "¿El paciente tiene una complicación asociada?")

Para cada hipótesis se aplica el mismo esquema: se parte de la probabilidad inicial (clínica + analítica + epidemiología) y se van calculando las probabilidades.

De esta forma, lo que nos interesa es priorizar las pruebas de imagen con alto LR (alta especificidad y sensibilidad lo más alta posible). En el COVID-19, como veremos, la LR más alta es la PCR. Las técnicas de imagen tienen una LR baja.



Las pruebas diagnósticas en la infección COVID-19



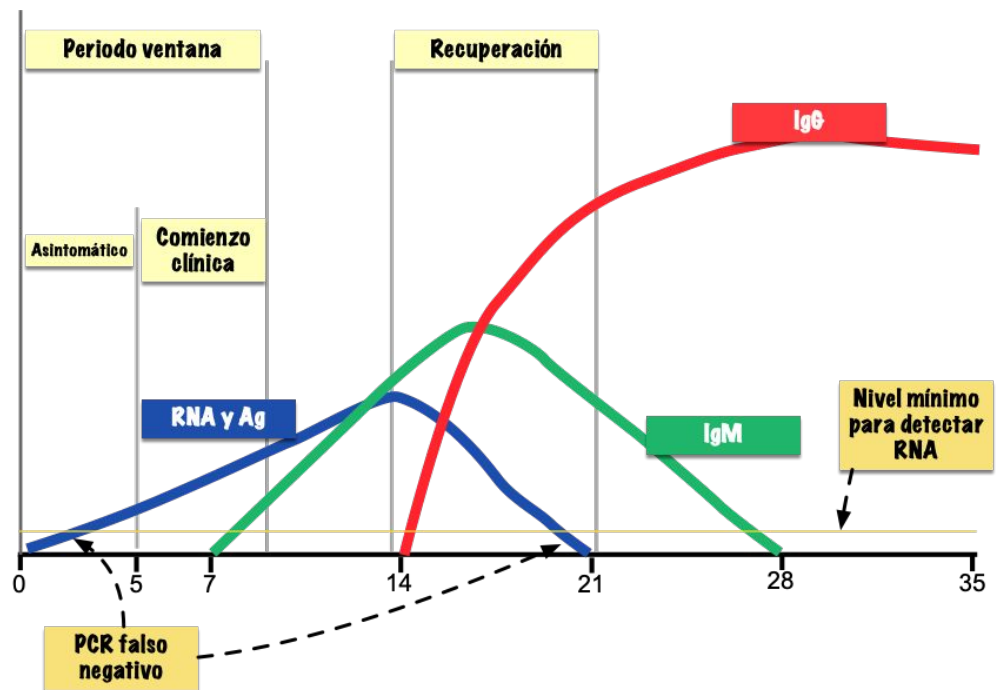
Las pruebas de laboratorio (microbiología e inmunología) buscan detectar el virus, bien de forma directa (detectando su ARN o sus antígenos) o bien midiendo la respuesta inmunitaria (las inmunoglobulinas). De esta forma, son pruebas específicas del virus SARS-CoV-2, pero tienen problemas, como se verá más adelante, de sensibilidad (debidas bien al momento que se tome la muestra, a la muestra en sí o a la propia técnica).

RESULTADO EN HORAS	PCR-RT	"Real time Reverse Transcription Polymerase Chain", detecta el ARN viral. Para hacer el diagnóstico se necesita una segunda determinación (PCR) de confirmación en un gen alternativo. La muestra tiene un rendimiento variable (lavado broncoalveolar: 93 %, esputo: 72 %, exudado nasal: 63 %, cepillado bronquial o traqueal: 46 %, exudado faríngeo: 32 %, heces: 29 %, sangre: 1 %, orina: 0 %).
RESULTADO EN MINUTOS	Detección Antígeno viral	Muestra: exudado nasofaríngeo o esputo profundo. Detecta los antígenos proteicos del virus. Menor rendimiento diagnóstico que la PCR-RT.
RESULTADO EN MINUTOS	Detección de Ig	Técnica de inmunocromatografía. Detecta: IgM a partir de los días 5-7 desde el inicio de síntomas; IgG, a partir del día 14 desde el inicio de síntomas.

Los resultados de las pruebas de laboratorio dependen de la sensibilidad de la técnica, pero también del momento en que se tome la muestra.

En pacientes asintomáticos (sin clínica pulmonar), en fases iniciales, la muestra para PCR recomendada es el exudado nasofaríngeo u orofaríngeo.

En fases más avanzadas, con clínica respiratoria severa, el rendimiento es mayor si la muestra es de lavado broncoalveolar y/o esputo.



EL RENDIMIENTO DE LOS ESTUDIOS DE PCR ESTÁN MEJORANDO POR SEMANAS. EN LOS PRIMEROS ESTUDIOS (CHINA), LA SENSIBILIDAD ERA BAJA. EN EUROPA Y EEUU SE HA VISTO UNA MAYOR SENSIBILIDAD (SUPERIOR AL 78 %).



Pruebas de imagen

RX TÓRAX

Patrones más característicos en la radiografía de tórax en la infección COVID-19:

- Opacidades periféricas
- Aumento de densidad tenue difuso
- Patrón intersticial focal
- Patrón intersticial difuso
- Patrón alveolo- intersticial



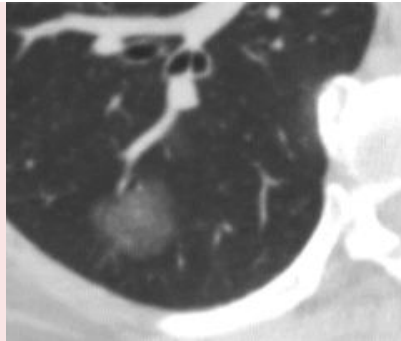
La radiografía de tórax es poco específica y poco sensible. Las manifestaciones radiológicas se ven en la fase de afectación pulmonar, y habitualmente cuando el paciente presenta clínica más avanzada.

LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX PROPORCIONA UNA LR MUY BAJA. NO PERMITE EL DIAGNÓSTICO DE COVID-19

TC TÓRAX

Patrones más característicos en la TC de tórax en la infección COVID-19:

- Opacidades periféricas en vidrio deslustrado
- Patrón alveolar difuso
- Patrón en empedrado
- Neumonía organizativa



La TC de tórax es más sensible que la radiografía de tórax y se han visto casos con hallazgos en fases iniciales de la enfermedad. En algunas series ha demostrado más sensibilidad que la PCR.

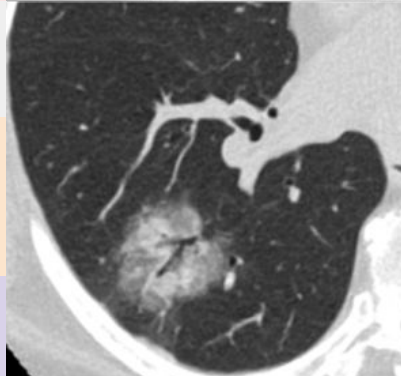
La especificidad es mayor que la de la RX, con algunos patrones que se consideran muy característicos.

Sin embargo, estos patrones se pueden ver en otras patologías.

Conforme aumente el conocimiento de la infección COVID-19 es probable que las series demuestren una mayor especificidad de la TC de tórax.

Patrones indeterminados y poco característicos y en la TC de tórax en la infección COVID-19:

- Opacidades en vidrio deslustrado parcheadas / no periféricas
- Fibrosis con vidrio deslustrado
- Patrones complejos
- Adenopatías
- Derrame pleural



POR AHORA, A PESAR DE QUE LA TC ES MUY SENSIBLE EN EL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN COVID-19 Y SE HAN DESCRITO PATRONES MUY SUGERENTES, TODAVÍA NO ES UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA DE COVID-19.

Las pruebas de imagen, por otro lado, no son dicotómicas (normal / patológico), sino que hablan de probabilidades. Esto hace que sea necesario usarlas siempre en el contexto de las teorías bayesianas, ya que aumentan probabilidad (en casos de diagnóstico de alta sospecha) o la disminuyen (si hay un diagnóstico alternativo).

COMO SE VERÁ EN EL SIGUIENTE APARTADO, EL VALOR DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN SE PUEDE DAR EN DOS ESCENARIOS PRINCIPALES:

PACIENTE CON SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE INFECCIÓN COVID-19

PACIENTE DIAGNOSTICADO DE COVID-19

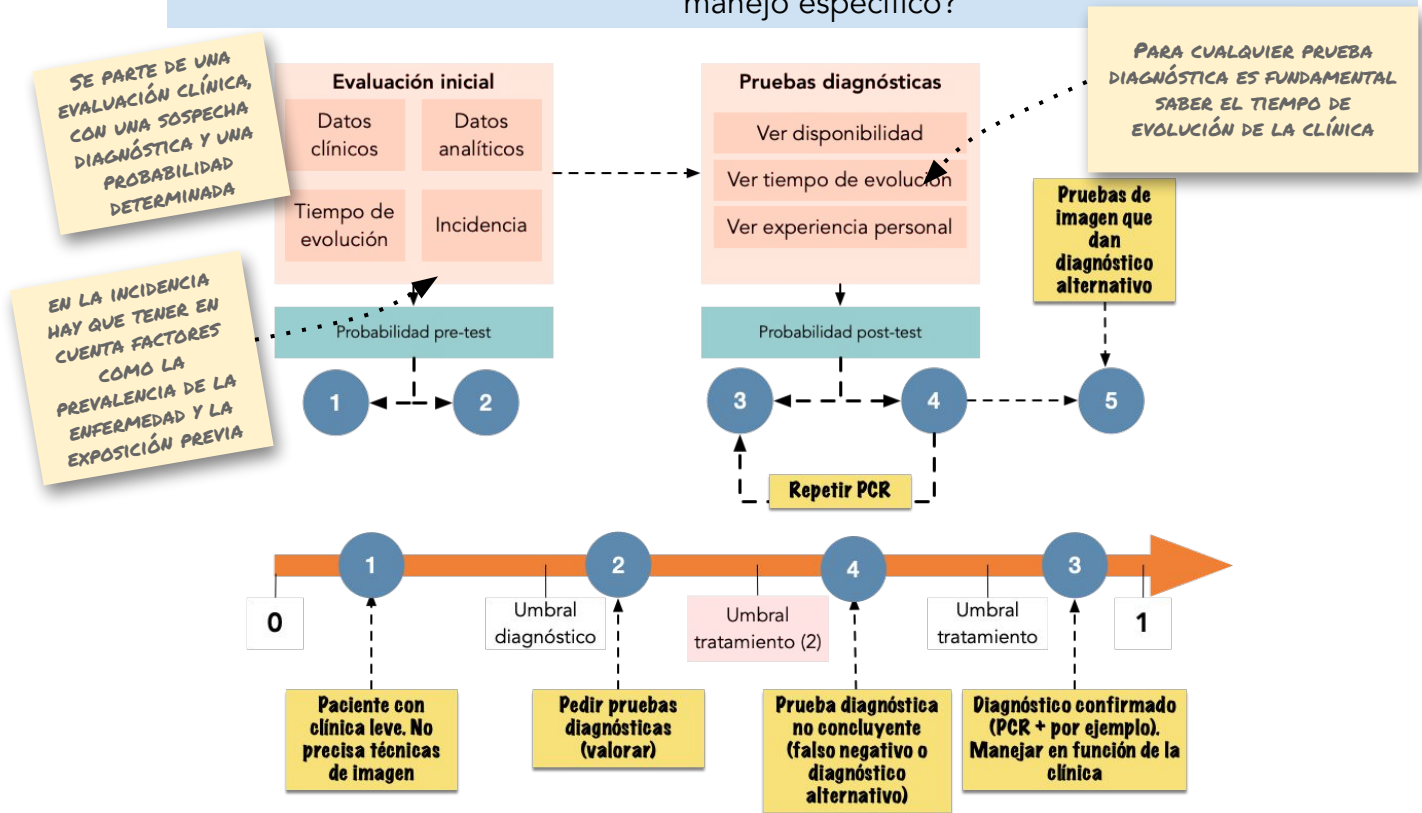
HIPÓTESIS: ¿EL PACIENTE TIENE UNA INFECCIÓN COVID-19?

HIPÓTESIS: ¿EL PACIENTE TIENE UNA COMPLICACIÓN?



Cómo interpretar las recomendaciones de técnicas de imagen

Hipótesis 1: ¿el paciente tiene una infección COVID-19 que precisa manejo específico?



- 1 Se parte de una sospecha clínica con una probabilidad de infección COVID-19.
- 2 Si la probabilidad es muy baja (como en un cuadro muy leve) y no se plantea hacer ningún tratamiento, puede no ser necesario hacer pruebas.
- 3 Si hay sospecha clínica como para plantear que el paciente necesita tratamiento, se parte de la situación 2 y se piden pruebas diagnósticas.
- 4 Una vez realizada la prueba, se valora si ya hay suficiente información como para tomar una decisión clínica (3). Si no, se pediría otra prueba (4).

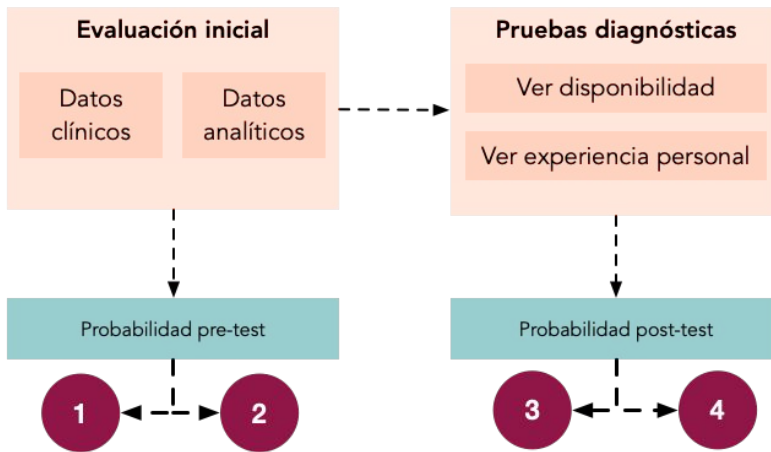
5 Las pruebas de imagen pueden aportar un diagnóstico alternativo. En este caso, tendrían una LR muy baja que apoyaría una hipótesis alternativa. La decisión en este caso depende de la sospecha inicial de que haya infección COVID-19. Si esta es muy alta, puede ser necesario seguir insistiendo en el diagnóstico, a pesar de que exista otro diagnóstico (que puede ser una coexistencia de otra patología).

En los casos con desbordamiento de pacientes, por gran prevalencia, urgencias saturadas, poca disponibilidad de pruebas de laboratorio, o lentitud para los resultados de la PCR, se plantea la opción de disminuir el umbral de tratamiento. En estos casos, una prueba de imagen (como la radiografía), no da un diagnóstico final, pero sí uno probable (se llega al nivel terapéutico, que se ha bajado). Esto es lo que ha sucedido en China, Italia y en algunas urgencias en España.

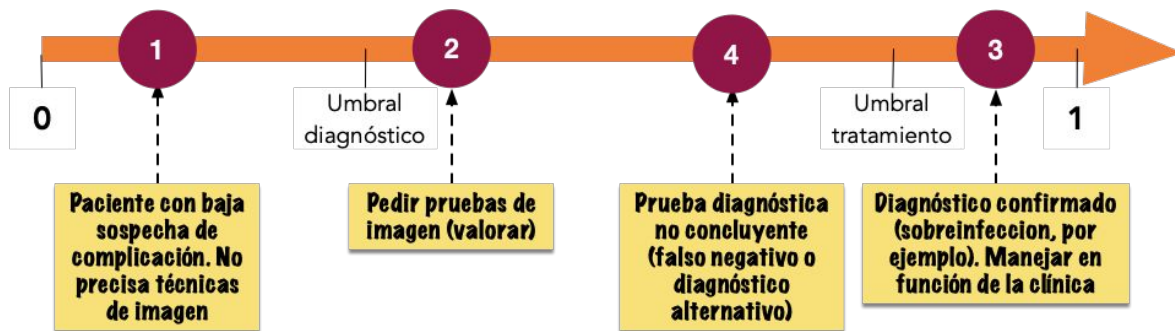
En las recomendaciones de las diferentes guías, por ejemplo, no se recomiendan técnicas de imagen en cuadros leves porque el nivel de probabilidad pre-test estaría en la zona 1. De la misma forma, tampoco se considera la TC como la prueba de imagen diagnóstica porque, en el mejor de los casos, no aporta suficiente incremento de probabilidad como para llegar al nivel 3.



Hipótesis 2: ¿el paciente con infección COVID-19 confirmada tiene alguna complicación que precise tratamiento?



EN EL MANEJO DE LAS COMPLICACIONES Y VALORACIÓN DE LA EVOLUCIÓN, LAS PRUEBAS DE IMAGEN TIENEN UN PAPEL ESENCIAL.



Se parte de una sospecha clínica con una probabilidad de complicación (que precisará o no tratamiento en función de la gravedad).

En estos casos, tal como sucede en el diagnóstico inicial, la prueba de imagen que se elija dependerá de la experiencia, disponibilidad, rendimiento diagnóstico (aumento de la LR en nuestro caso, etc). En cualquier caso, la realización de pruebas iría en función de que se vaya a adoptar alguna medida terapéutica en caso de que se sobrepase el umbral de tratamiento.

En los primeros casos diagnosticados, las medidas eran de soporte, y detectar cambios en las técnicas de imagen no modificaban el manejo. Conforme ha evolucionado el conocimiento de la patología, se plantea una mayor necesidad de monitorización con técnicas de imagen.

Este punto es muy probable que vaya cambiando en pocas semanas, debido al uso de nuevos tratamientos específicos que pueden precisar control (aunque no hay protocolos claros establecidos). Por otra parte, se están viendo complicaciones como el tromboembolismo pulmonar, que precisan diagnóstico por la imagen.
Las series de pacientes con pruebas de imagen están aumentando y cada vez se dispone de más información sobre el rendimiento de cada prueba. Es de esperar que, conforme aumente nuestro conocimiento, mejore la LR de las pruebas diagnósticas (especialmente la TC) y se usen más para el control y seguimiento de los pacientes.



¿Hay más?

Lo presentado es una revisión básica y breve de cómo aplicar los principios que se usan en los diagnósticos en la infección COVID-19. Las diferentes recomendaciones de grupos de trabajo y sociedades científicas se basan en ellos, y el resultado depende de las diferentes variables que se usan.

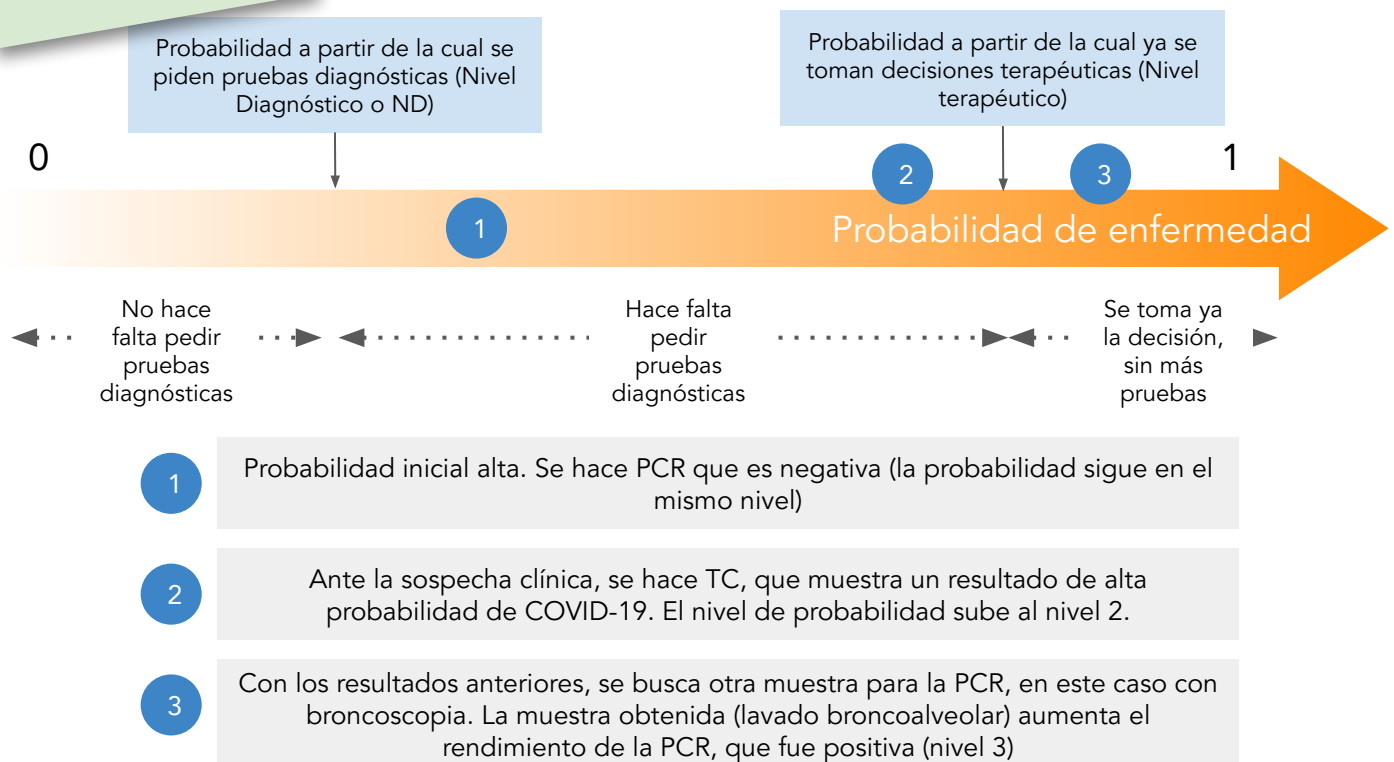
El manejo por imagen es más complejo, porque además de los factores descritos, hay que tener en cuenta muchos otros a la hora de decidir la prueba diagnóstica:

Disponibilidad de equipamiento	Costes	Disponibilidad de equipos de ventilación mecánica
Edad del paciente	Disponibilidad de equipos de protección individual	Disponibilidad de pruebas diagnósticas
Riesgos del personal	Disponibilidad de camas en el centro	Factores sociales

En cualquier caso, a la hora de hacer el diagnóstico, lo importante es entender el proceso, porque los datos, rendimiento de las pruebas o resultados de las mismas pueden cambiar. Si se entiende el proceso, se puede ver que toda la información se puede agrupar en las probabilidades pre y post prueba diagnóstica y, con ello, hacer el juego para ver en qué nivel de probabilidad estamos y si podemos tomar una decisión.

En el manejo diario, un ejemplo típico y de difícil diagnóstico es el paciente con cuadro clínico sospechoso (probabilidad inicial por encima del nivel diagnóstico), con PCR en aspirado nasofaríngeo negativo. Ante la sospecha clínica se hace una TC, con resultado de alta sospecha (sube la probabilidad) y, con estos datos, se realiza broncoscopia para obtener una muestra de mayor rendimiento para la PCR (aspirado), que es positiva.

APLICANDO EL TEOREMA DE BAYES A ESTE CASO





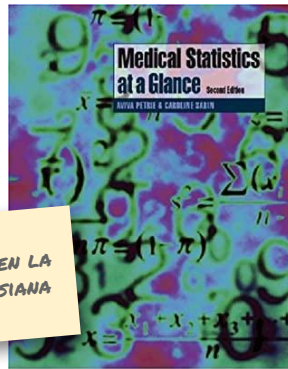
Referencias

Sobre estadística



LIBROS BÁSICOS QUE EXPLICAN MUY BIEN LA ESTADÍSTICA BÁSICA Y LA TEORÍA BAYESIANA

Essential evidence based medicine
2nd edition |
Medicine: general interest |
Cambridge University Press



Medical Statistics at a Glance, 4th Edition | Wiley [Internet].
Wiley.com.

Loong T-W. *Understanding sensitivity and specificity with the right side of the brain.* *BMJ.* 27 de septiembre de 2003;327(7417):716-9.

ARTÍCULO BÁSICO PARA ENTENDER LOS PARÁMETROS DE UNA PRUEBA. DE ÉL SE HAN SACADO LAS TABLAS DE ESTE DOCUMENTO.

Hayden SR, Brown MD. *Likelihood Ratio: A Powerful Tool for Incorporating the Results of a Diagnostic Test Into Clinical Decision making.* *Annals of Emergency Medicine.* 1 de mayo de 1999;33(5):575-80.

UNA EXPLICACIÓN EXCELENTE DE LA LR

Sobre pruebas de laboratorio



Daniel Pineda Tenor , Enrique Rodríguez Borja , Santiago Prieto Menchero. *COVID-19. Perspectiva desde el laboratorio clínico.* *Revista de Medicina de Laboratorio.* DOI: 10.20960/revmedlab.00013

Lippi G, Plebani M. *The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks.* *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* [Internet]. 19 de marzo de 2020 [citado 11 de abril de 2020];1(ahead-of-print). Disponible en: <https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/ahead-of-print/article-10.1515-cclm-2020-0240/article-10.1515-cclm-2020-0240.xml>

Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. *Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens.* *JAMA* [Internet]. 11 de marzo de 2020 [citado 11 de abril de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997>

Sobre pruebas de imagen

Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. *The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society.* *Radiology.* 7 de abril de 2020;201365.

COVID-19 patients and the Radiology department – advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). Disponible en: https://www.myesr.org/sites/default/files/2020-04/COVID%20and%20Radiology%20departments_Website%20Version%20April%202-2.pdf

SERAM. *Guía básica de indicaciones de pruebas de imagen en la infección COVID-19 (V1. 21/3/2020).* Disponible en: https://seram.es/images/site/Recomendaciones_imagen_SERAM_COVID_19.pdf

AGRADECIMIENTOS: A MARISA HORTAS NIETO, JAVIER GARCÍA ALEGRÍA, CRISTINA VILLAR GARCÍA, FÁTIMA FERNÁNDEZ GUTIÉRREZ DEL ÁLAMO Y CARMEN VALDÉS SOLÍS, POR SUS APORTACIONES Y SUGERENCIAS.