

XIX. Valorile predictive ale testelor și teorema lui Bayes; reguli de predicție clinică

Sensibilitatea și specificitatea, deși sunt parametri importanți ai testelor diagnostice (și, de altfel, cei mai cunoscuți), nu ne ajută prea mult în practica noastră clinică, cu excepția cazurilor când se apropie de 100% și putem aplica regulile SnNout și SpPin.

Se vede din definiții (S_n = probabilitatea ca un bolnav să aibă testul pozitiv și S_p = probabilitatea ca un sănătos să aibă testul negativ) că demersul este exact pe dos decât cel practic, în care noi ne aflăm în fața pacientului, fără să știm dacă este sănătos sau bolnav, îi aplicăm testul și abia în urma rezultatului acestuia trebuie să hotărâm acest lucru.

Exact acestei probleme îi răspund valorile predictive:

Valoarea predictivă pozitivă a unui test este probabilitatea ca un pacient la care testul a fost pozitiv, să aibă boala, iar **valoarea predictivă negativă** a unui test este probabilitatea ca un pacient la care testul a fost negativ, să nu aibă boala.

Pentru a calcula aceste valori, se folosește același tabel de contingență 2x2 din capitolul anterior (Tabelul XVIII.2). După cum se vede aici, sensibilitatea și specificitatea se calculează pe verticală, separat la bolnavi (sensibilitatea) și sănătoși (specificitatea), deci nu are nici o importanță care este raportul dintre sănătoși și bolnavi, sau cu alte cuvinte care este prevalența bolii (proporția de bolnavi din totalul pacienților).

În schimb, atât prevalența = $(a+c)/(a+b+c+d)$, cât și valorile predictive pozitivă = $a/(a+b)$ și negativă = $d/(c+d)$ se calculează pe orizontală, iar valorile predictive depind de prevalența bolii.

Ce înseamnă acest lucru? Înseamnă că, dacă un test a fost evaluat într-o clinică de îngrijire terțiară (unde prevalența bolilor este mai mare decât la nivelele inferioare de îngrijire) și am obținut anumite valori pentru sensibilitate și specificitate, aceste valori vor fi valabile oriunde am aplica acest test¹!

Exact pe dos se întâmplă cu valorile predictive ale testului, adică tocmai acele valori pe care le folosim de fapt pentru a pune diagnosticul: prevalența mică a bolii determină scăderea valorii predictive pozitive și creșterea celei negative, iar prevalența crescută a bolii are efectul contrar.

Aceasta nu este altceva decât **teorema lui Bayes**, care spune că probabilitatea posttest de a exista boala este direct proporțională cu probabilitatea pretest, adică prevalența bolii (pentru formula matematică, vezi și¹).

Tabelul XIX.1. Probabilitatea posttest pentru un test diagnostic excelent, cu S_n și $S_p = 95\%$

Prev	99	95	90	80	70	60	50	40	30	20	10	5	1	0,5
VPP	99,9	99,7	99,4	99	98	97	95	93	89	83	68	50	16	9
VPN	16	50	68	83	89	93	95	97	98	99	99,4	99,7	99,9	99,9
PTN	84	50	32	17	11	7	5	3	2	1	0,6	0,3	0,1	0,03

Prev = prevalență = probabilitate pretest; VPP = valoare predictivă pozitivă = probabilitate posttest pozitiv; VPN = valoare predictivă negativă; PTN = probabilitate posttest negativ = 100-VPN

¹ Lucrurile sunt puțin mai nuanțate, dar nu are rost să intrăm în detalii. Sensibilitatea unui test este mai mare la nivelele de îngrijire superioară pentru că acolo ajung pacienți cu boli mai avansate. Același test, de exemplu ecografia, are o sensibilitate mai mică pentru metastaze hepatice în ambulator, pentru că acolo sunt mai puțini pacienți cu metastaze multe și mari decât într-o clinică de gastroenterologie, de exemplu.

Din acest Tabel XIX.1 se observă cum este modificată probabilitatea pretest de către un test foarte bun, cu sensibilitate și specificitate de 95%, test cum rareori întâlnim în practică. Se vede că, dacă probabilitatea pretest este foarte mare (95-99%) sau foarte mică (0,5-5%), degeaba mai aplicăm testul, pentru că nu ne folosește nici la excluderea bolii, nici la punerea diagnosticului. De exemplu, dacă probabilitatea pretest este de 95-99%, practic putem pune diagnosticul de boală și nu mai avem nevoie de test; dacă totuși îl facem și este pozitiv, probabilitatea posttest crește cu puțin și devenim și mai siguri de ceva ce știam deja: 99,7-99,9%. Dacă cumva testul iese negativ, probabilitatea posttest scade, dar nu destul de mult ca să ne ajute să excludem diagnosticul: de la 99% la 84% și de la 95% la 50%. Dacă, dimpotrivă, probabilitatea pretest este foarte mică, un test negativ nu face decât să confirme că boala nu există: probabilitatea scade de la 0,5 la 0,03%, sau de la 5 la 0,3%. Nici dacă testul este pozitiv nu ne este de vreun folos, pentru că nu va crește probabilitatea destul de mult ca să putem pune diagnosticul: probabilitatea crește de la 0,5 la 9%, sau de la 5 la 50%. Concluzia este că, dacă suntem convinși fie că pacientul are boala, fie că nu o are (deci probabilitatea pretest este fie foarte mare, fie foarte mică), orice test diagnostic este superfluu, pentru că fie pozitiv, fie negativ nu ne va ajuta cu nimic la excluderea sau punerea diagnosticului de boală. Asta arată de ce, dacă aplicăm teste pentru o boală într-un context clinic care nu sugerează deloc acea boală, un rezultat pozitiv nu face altceva decât să ne încurce.

Cu totul altfel se petrec lucrurile dacă probabilitatea pretest este medie – rezultatul testului, fie el pozitiv sau negativ va modifica foarte mult probabilitatea posttest. De exemplu, dacă probabilitatea pretest este 50%, un test pozitiv o crește la 95% (practic punem diagnosticul), în timp ce un test negativ o scade la 5% (practic excludem boala).

Din păcate testele sunt rareori atât de bune, iar dacă acuratețea lor este mai mică, modificările de probabilitate aduse de test sunt și ele mai mici (Tabelul XIX.2).

Tabelul XIX.2. Probabilitatea posttest pentru un test diagnostic cu Sn și Sp de 90% (criteriile de diagnostic ale arteritei cu celule gigante).

Prev.	99	95	90	80	70	60	50	40	30	20	10	5	1	0,5
VPP	99,8	99,4	98,7	97	95	90	90	86	79	69	50	32	8,3	4,3
VPN	8,3	32	50	69	79	86	90	93	95	97	98,7	99,4	99,9	99,9
PTN	81,7	58	50	31	21	14	10	7	5	3	1,3	0,6	0,1	0,03

Prev = prevalență = probabilitate pretest; VPP = valoare predictivă pozitivă = probabilitate posttest pozitiv; VPN = valoare predictivă negativă; PTN = probabilitate posttest negativ = 100-VPN

Am văzut că, după teorema lui Bayes, pentru a calcula probabilitatea posttest (valoarea predictivă pozitivă), avem nevoie de probabilitatea pretest – dar de unde o aflăm pe aceasta?

Nu o putem niciodată ști cu siguranță, dar o putem estima. Pentru îngrijirea primară, prevalența este aceeași cu prevalența bolii în populația respectivă – iar dacă nu avem nici un studiu în România, cum se întâmplă adesea, încercăm să o extrapolăm din studii pe populații asemănătoare. Putem încerca să găsim aceste prevalențe în literatură, căutând studii descriptive care documentează probabilitățile pretest pentru diagnosticile ce stau în spatele anumitor semne și simptome similare celor prezentate de pacientul nostru – câteva exemple sunt în Tabelul XIX.3, adaptat din ⁱⁱ.

Uneori, pentru a vedea această prevalență, putem pur și simplu să vedem care a fost ea în ultimii câțiva ani printre pacienții care s-au prezentat la cabinetul nostru, sau s-au internat în clinica noastră, și dacă n-au intervenit modificări majore privind adresabilitatea (modificări de populație, modificări ale profilului cabinetului sau secției), atunci putem să ne bazuim pe aceste rezultate.

Tabelul XIX.3. Câteva exemple de probabilități pretest (luate din ⁱⁱ).

Simptom sau problemă clinică	Sursa	Procedee diagnostice	Probabilitățile bolilor
Anemie cronică simplă	90 de adulți internați într-un serviciu de medicină internă (spital regional din SUA) ⁱⁱⁱ	Examen clinic, biologie, teste selectate	Infecție 36% Inflamație 6% Cancer 19% Renală 15% Altele 24%
Amețeli > 2 săptămâni	100 pacienți adulți consultați de medicul de familie într-un oraș din SUA ^{iv}	Examen clinic, neurologic, oftalmologic și psihologic, teste selectate	Vertij 54% Psihiatric 16% Multicausal 13% Altele 19% Necunoscută 8%
Dispnee > 4 săptămâni, neexplicată de examenul clinic, radiografie sau spirometrie	72 adulți trimiși într-un ambulator de pneumologie, SUA ^v	Examen clinic, teste și tratamente standardizate	Respiratorie 36% Cardiacă 14% Hiperventilație 19% Altele 12% Neexplicată 19%
Palpitații	190 de pacienți de la departamente de urgență, SUA ^{vi}	Examen clinic, teste cardiologice și psihologice, alte teste	Cardiace 43% Psihiatrice 31% Diverse 10% Necunoscute 16%
Fenomen Raynaud	Sinteză a unor studii publicate înglobând 639 pacienți din diverse nivele de îngrijire ^{vii}	Examen clinic, serologie, urmărire	12,6% au dezvoltat boli de colagen (scleroză sistemică, LES etc.)

Odată ce avem această prevalență, mai avem nevoie să găsim în literatură sensibilitatea și specificitatea testului care ne interesează. Dacă acestea au fost calculate într-un mediu asemănător cu cel în care lucrăm noi (aceeași prevalență a bolii), atunci nu avem decât să folosim valorile predictive calculate în respectivul articol.

Dacă prevalența bolii din locul unde a fost evaluat testul în articol diferă semnificativ de prevalența bolii din locul în care lucrăm noi, atunci, bazuindu-ne pe faptul că sensibilitatea și specificitatea se mențin constante indiferent de prevalență, putem calcula valorile predictive ale testului pentru probabilitatea pretest de la noi, prin metoda retrocalculării (Tabelele XIX.4 și 5): dăm o valoare arbitrară totalului (să zicem 1000), după care, știind prevalența, aflăm numărul de bolnavi ($a+c$) și de sănătoși ($b+d$) (dacă prevalența ar fi de 5%, atunci numărul de bolnavi este 50, iar cel de sănătoși este

Tabelul XIX.4: Calculul valorilor predictive ale unui test cunoscând prevalența, sensibilitatea și specificitatea

		B O A L Ă		TOTAL
		PREZENTĂ	ABSENTĂ	
TEST DIAGNOSTIC	POZITIV	a	b	$a+b$
	NEGATIV	c	d	$c+d$
		$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

(metoda retrocalculării)

(a=real pozitivi; b=fals pozitivi; c=fals negativi; d=real negativi)

Cunoaștem:

Probabilitatea pretest (prevalența) = $(a+c)/(a+b+c+d) = 5\%$

Sn = $a/(a+c) = 0,95$; **Sp** = $d/(b+d) = 0,90$

Nu cunoaștem:

VPP = $a/(a+b)$; **VPN** = $d/(c+d)$

Tabelul XIX.5: Retrocalcularea valorilor din tabelul de contingență, pentru adaptarea valorilor predictive ale testului la altă valoare a prevalenței

		B O A L Ă		TOTAL
		PREZENTĂ	ABSENTĂ	
TEST DIAGNOSTIC	POZITIV	47	95	142
	NEGATIV	3	855	858
		50	950	1000

(a=real pozitivi; b=fals pozitivi; c=fals negativi; d=real negativi)

VPP = 0,33; VPN = 0,997.

950). Mai departe, știind sensibilitatea= 0,95, calculăm numărul de real pozitivi ($50 \times 0,95 = 47,5$, rotunjit 47) și pe cel de fals negativi ($50 - 47 = 3$), iar știind specificitatea= 0,90, calculăm numărul de real negativi ($950 \times 0,90 = 855$) și pe cel de fals pozitivi ($950 - 855 = 95$). De aici, având completate toate căsuțele tabelului de contingență, lucrurile sunt foarte simple: $VPP = 47/142 = 0,33$, iar $VPN = 855/858 = 0,997$.

Îngrijirea pacienților implică multe predicții și estimări. Tradițional, ne bazăm aceste predicții și estimări pe raționamentul nostru combinat cu experiența clinică, însă din păcate aceasta din urmă poate da de multe ori greș, și asta pentru că nu prea suntem în stare să observăm într-un mod imparțial și sistematic, ci avem tendința de a da mai multă atenție lucrurilor noi, neobișnuite sau interesante.

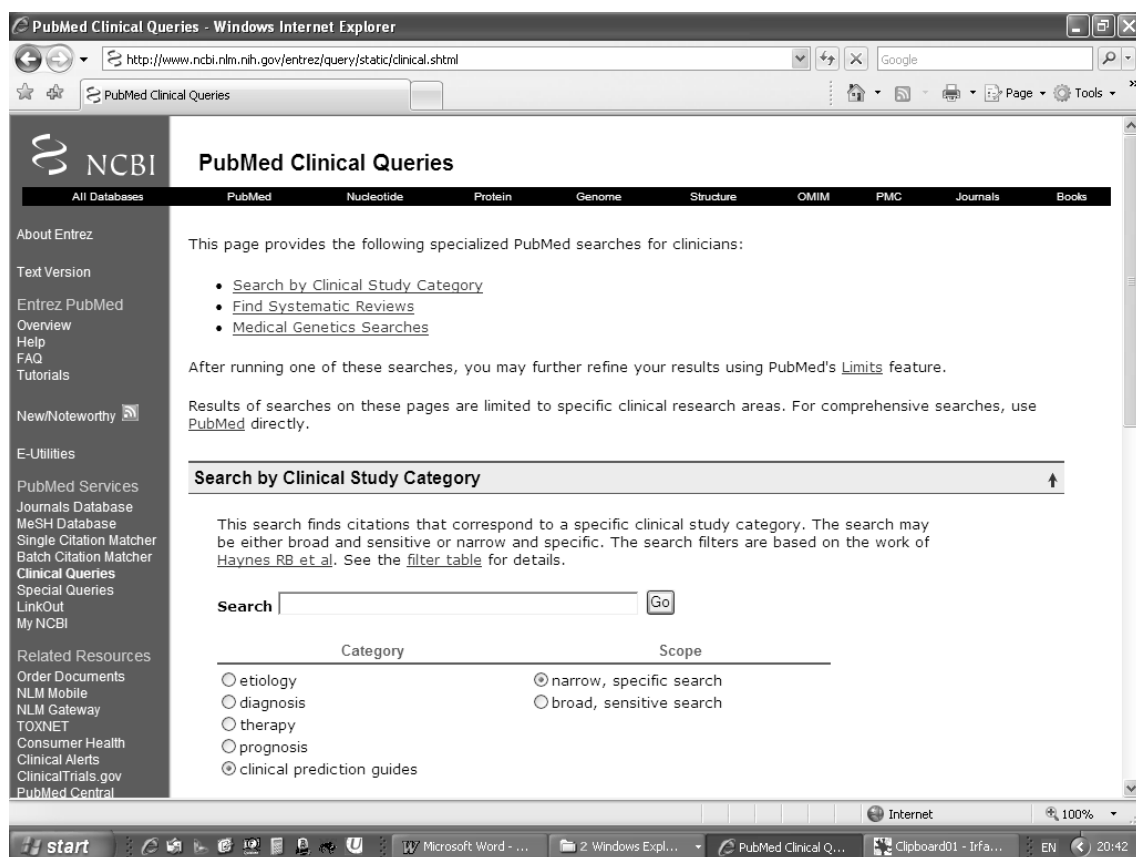
Astfel, experiența personală câștigată cu niște pacienți poate fi înșelătoare; cu toții știm că o singură experiență nefericită poate afecta definitiv modul de practică al clinicianului, chiar dacă acea experiență a fost o excepție, iar un succes terapeutic la un pacient ne poate face ușor să credem că tratamentul va avea același succes și la pacientul următor. Experiența din facultate și rezidențiat, de obicei căpătată în clinici de îngrijire secundară și terțiară ne supraexpune la bolile și evoluțiile rare și ciudate, făcându-ne să supraestimăm prevalența lor.

Apariția unei informații – într-un articol recent sau o prezentare de caz – crește, de asemenea, sensibilitatea noastră la un anumit diagnostic, și crește probabilitatea să punem și noi – corect sau nu – acest diagnostic la pacienții care urmează. În sfârșit – dar nu la urmă – părerile colegilor și informațiile din tratate se pot baza, de asemenea, mai degrabă pe cazuri anecdotice decât pe informații corecte privind prevalența unei boli sau incidența unui efect (adică riscul!). Aceste erori – mai sunt și altele – ne limitează capacitatea de a pune un diagnostic sau estima un prognostic corecte pentru pacienții noștri. Iată, așadar, de ce este atât de importantă teorema lui Bayes!

Pentru a crește acuratețea diagnosticului și prognosticului, putem folosi **regulile de predicție clinică**, care folosesc experiența unui grup de clinicieni cu sute ori chiar mii de pacienți, și apar prin distilarea acestei experiențe într-o simplă – sau mai complicată – regulă. Au fost dezvoltate deja sute de reguli de predicție clinică, iar multe dintre ele au fost deja validate (scorul Wells pentru tromboza venoasă profundă, scorul pentru angina streptococică, scorul CAGE pentru alcoolism, cel pentru testul ECG de efort și multe altele). Din păcate, de multe ori este dificil să le găsim în literatură, deoarece nu sunt indexate specific.

Putem căuta reguli de predicție clinică în *Clinical Queries* de pe MEDLINE (Capitolul II. Informația medicală) – ecranul este prezentat în Figura XIX.1.

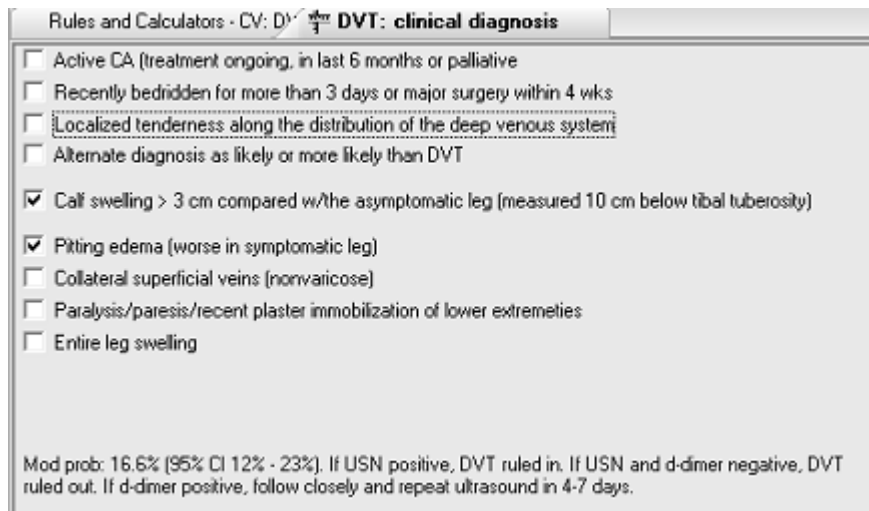
Figura XIX.1. Regulile de predicție clinică se pot căuta din *Clinical Queries*, pe MEDLINE – Pub Med^{viii}.



Din păcate, după cum veți observa la eventualele căutări, rezultatele nu sunt specifice de loc. Mark Ebell, profesor asociat la Departamentul de Medicină de Familie de la Universitatea de Stat Michigan și fost editor la *Journal of Family Practice* și *Evidence-based Practice*, a scris întâi o carte^{ix} însoțită de un CD-ROM ce conținea programul InfoRetriever - o bază de date cu articole valide metodologic, ghiduri de practică, abstracte de sinteze Cochrane și POEM-uri (*Patient Oriented Evidence that Matters*). Până în urmă cu câteva luni, de când BMJ a dezvoltat împreună cu Universitatea canadiană McMaster *bmjupdates*^x, în fiecare număr din BMJ apărea un POEM. După ce InfoRetriever/InfoPOEMS^{xi} s-a dezvoltat, anul trecut a fost cumpărat de Wiley&Sons care deține, printre multe publicații, și librăria Cochrane. InfoRetriever are o colecție impresionantă de reguli de predicție clinică pe care, dat fiind că există și varianta pentru PDA, le putem folosi pentru a calcula riscurile și probabilitățile diagnostice sau prognostice chiar la patul pacientului (fiind furnizate studiul în care au fost

dezvoltate și/sau validate și nivelul dovezii pentru a putea evalua validitatea studiului respectiv).

Figura XIX.2. InfoRetriever – regula de predicție clinică a trombozei venoase profunde dezvoltată de Wells^{xii} și



Rules and Calculators - CV: DVT: clinical diagnosis

- Active CA (treatment ongoing, in last 6 months or palliative)
- Recently bedridden for more than 3 days or major surgery within 4 wks
- Localized tenderness along the distribution of the deep venous system
- Alternate diagnosis as likely or more likely than DVT
- Calf swelling > 3 cm compared w/the asymptomatic leg (measured 10 cm below tibial tuberosity)
- Pitting edema (worse in symptomatic leg)
- Collateral superficial veins (nonvaricose)
- Paralysis/paresis/recent plaster immobilization of lower extremities
- Entire leg swelling

Mod prob: 16.6% (95% CI 12% - 23%). If USN positive, DVT ruled in. If USN and d-dimer negative, DVT ruled out. If d-dimer positive, follow closely and repeat ultrasound in 4-7 days.

validată de mulți autori, la diverse nivele de îngrijire.

Bibliografie

- i. Băicuș C. Dicționar de epidemiologie clinică și medicină bazată pe dovezi. Editura Medicală, București 2002, p.15-16.
- ii. Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. 3rd Edition, Churchill-Livingstone, Toronto 2005; p.83-84.
- iii. Cash JM, Sears DA. The anemia of chronic disease: spectrum of associated diseases in a series of unselected hospitalized patients. *Am J Med.* 1989; 87: 638-44.
- iv. Kroenke K, Lucas CA, Rosenberg ML et al. Causes of persistent dizziness. A prospective study of 100 patients in ambulatory care. *Ann Intern Med.* 1992; 117:898-904.
- v. DePaso WJ, Winterbauer RH, Lusk JA, Dreis DF, Springmeyer SC. Chronic dyspnea unexplained by history, physical examination, chest roentgenogram, and spirometry. Analysis of a seven-year experience. *Chest.* 1991 Nov;100(5):1293-9.
- vi. Weber BE, Kapoor WN. Evaluation and outcomes of patients with palpitations. *Am J Med.* 1996; 100:138-48.
- vii. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med.* 1998; 158:595-600.
- viii. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/clinical.shtml>
- ix. Ebell HE. Evidence-based diagnosis. A handbook of clinical prediction rules. Springer, New York 2001.
- x. www.bmjupdates.com

xi. www.infopoems.com

xii. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of d-dimer in the diagnosis of suspected deep vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1227-35.