



RAGIONAMENTO DIAGNOSTICO

Ragionamento diagnostico

I medici devono integrare una grande varietà di dati clinici mentre affrontano le pressioni contrastanti legate alla necessità di diminuire l'incertezza diagnostica, i rischi per i pazienti e i costi.

Decidere quali informazioni raccogliere, quali test prescrivere, come interpretare e integrare queste informazioni nelle ipotesi diagnostiche e quali trattamenti prescrivere sono tutte parti integranti del processo noto come "processo decisionale in medicina".

Quando un paziente si presenta alla loro osservazione, i medici devono cercare di rispondere alle seguenti domande:

Da quale malattia è affetto questo paziente?

Questo paziente deve essere trattato?

Devono essere effettuati esami? E se sì, quali?

Ragionamento diagnostico

In situazioni semplici e/o comuni, spesso i medici prendono tali decisioni in maniera informale; la diagnosi scaturisce dal riconoscimento delle caratteristiche del quadro clinico e i test e le terapie vengono stabiliti sulla base della pratica abituale.

Per esempio, nel corso di un'epidemia d'influenza, un adulto sano che presenta febbre, dolori diffusi e tosse per 2 die è probabile che venga considerato come affetto da influenza e che gli venga, quindi, prescritta solo un'appropriata terapia sintomatica.

Tale tipologia di analisi e riconoscimento è efficiente e facile da mettere in pratica, ma può essere fonte di errore perché altre possibilità diagnostiche e terapeutiche non vengono, in tal modo, prese in considerazione in maniera seria e sistematica.

Per esempio, un paziente con segni e sintomi d'influenza e ridotta saturazione arteriosa di O₂ potrebbe avere una polmonite batterica e richiedere quindi antibiotici.

Ragionamento diagnostico

In casi più complessi, una metodologia d'analisi strutturata e quantitativa può essere un approccio migliore per il processo decisionale.

Anche quando le caratteristiche della malattia portano a una possibilità diagnostica altamente probabile, il processo decisionale analitico è utilizzato spesso per confermare la diagnosi.

Metodi analitici devono comprendere l'applicazione dei principi della medicina basata sull'evidenza, l'uso di linee guida cliniche e l'uso di varie tecniche quantitative specifiche

l'accertamento della condizione patologica viene eseguito ...

- ① All'inizio del decorso clinico,
per una "prima diagnosi".
- ② In qualsiasi punto del decorso clinico,
per conoscere lo "stato di malattia"
- ③ Alla fine del decorso clinico,
per sapere l'esito: {guarigione, invalidità, decesso}.

Un caso davvero impressionante

Un chirurgo del Michigan, esaltato da un giornale come pioniere della terapia del cancro al seno, esortava tutte le donne sopra i trenta anni a effettuare una mammografia ogni dodici mesi ed in più sosteneva che si dovesse togliere il seno, sostituendolo con una protesi al silicone, anche alle donne sane.

Se non riuscite a seguire l'argomento con cui giustificava questa prassi , non preoccupatevi, ma state in guardia !!

Secondo questo chirurgo

- A) **Il 57% delle donne** (di tutta la popolazione) apparteneva ad un gruppo ad alto rischio di contrarre un cancro al seno,
- B) tanto che **il 92% di tutti** i casi di cancro al seno apparteneva a questa categoria.
- C) Inoltre nell'insieme della popolazione (sia ad alto ed a basso rischio) **una donna su tredici** contraeva il cancro al seno tra i 40 e i 59 anni.

Il chirurgo ne concludeva che nel gruppo ad alto rischio, tra i 40 e i 59 anni, si ammalava di cancro al seno **una donna ogni 2 o 3.**

Basandosi su queste stime

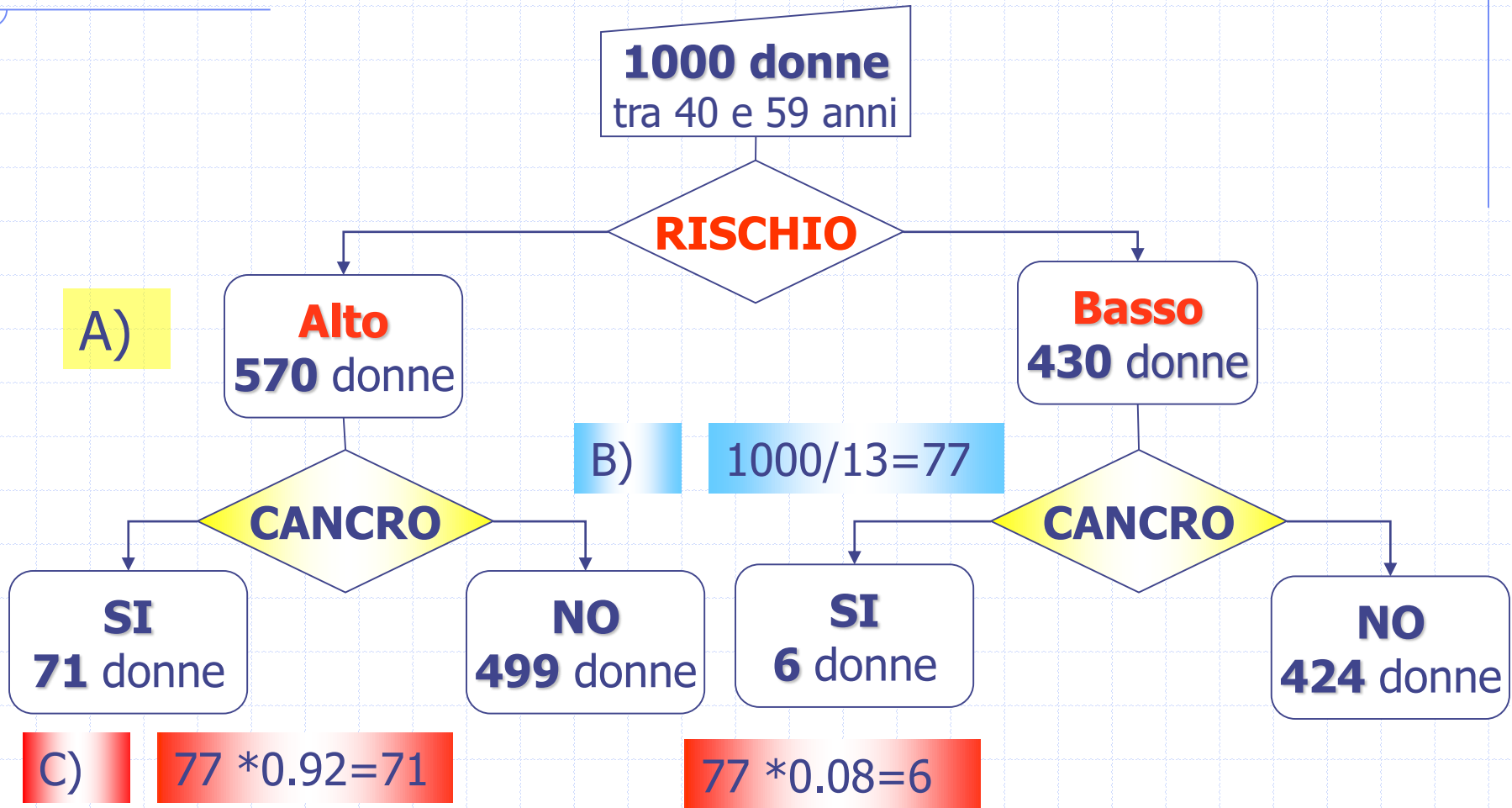
Il chirurgo consigliava la “mastectomia profilattica” (ovvero preventiva) **alle donne del gruppo ad alto rischio**, cioè alla maggioranza, anche quando non avevano il cancro al seno.

Secondo lui, l'operazione le avrebbe salvate dalla necessità di affrontare il rischio della malattia ed il rischio di morire. Nel giro di due anni amputò le mammelle di 90 donne sane sostituendole con protesi al silicone.

Le donne erano forse convinte che il sacrificio dei seni le avrebbero dato la certezza di salvarsi e di evitare ai loro cari perdite e sofferenze.

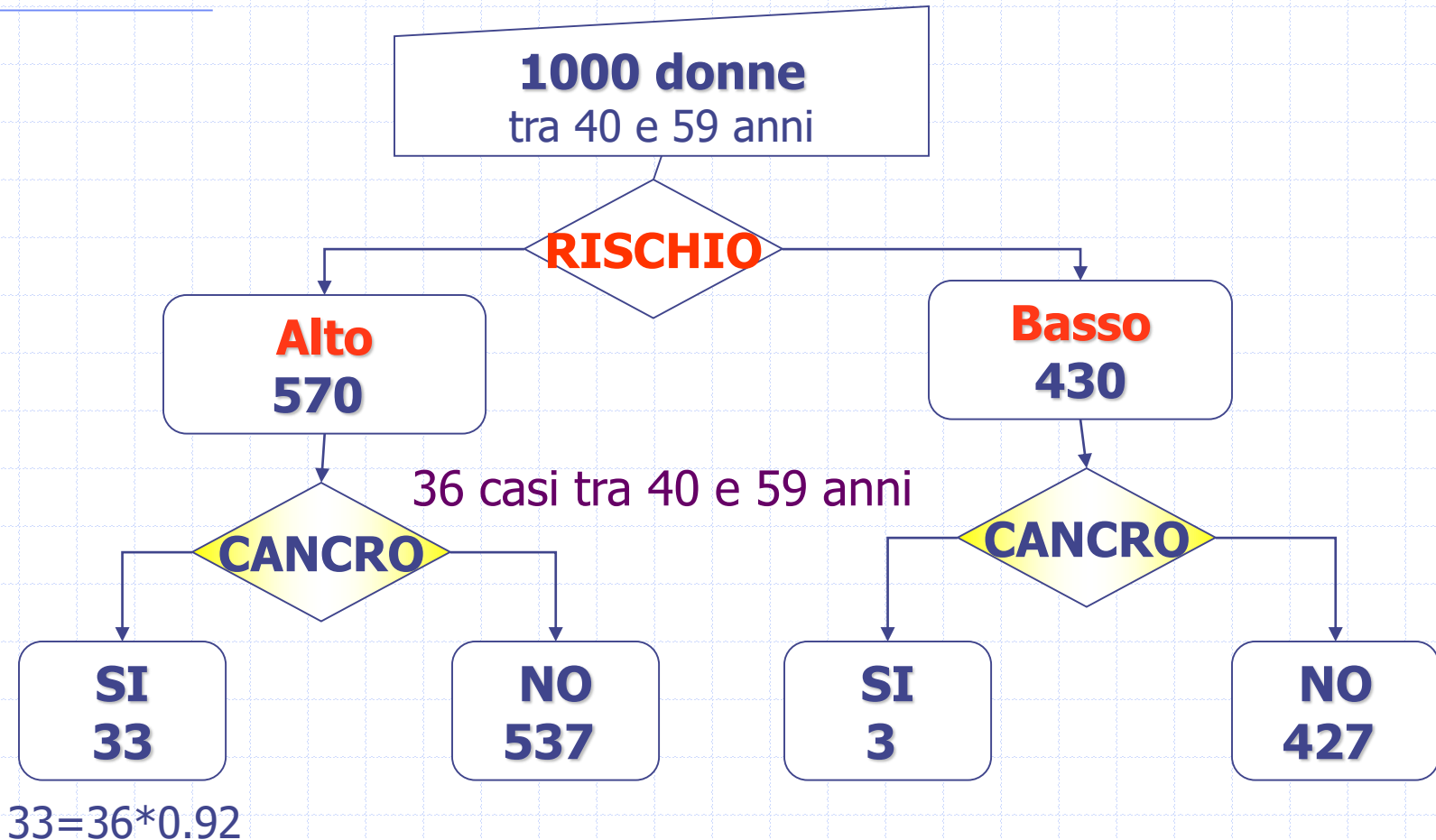
A quanto si sa, nessuna di esse mise in dubbio le cifre ed il ragionamento del chirurgo

Per controllare il ragionamento di questo chirurgo, disegniamo un albero delle frequenze CON I DATI del chirurgo ...



L'albero delle frequenze CHIARISCE che il rischio è $71/570 \approx 1/8$ (12.5%)

Secondo noi, dalle tabelle di incidenza, sono solo 36 i casi tra 40 e 59 anni



L'albero delle frequenze CHIARISCE che il rischio è $33/570 \approx 1/17$ (5.8%)

TEST DIAGNOSTICO

E TEOREMA DI BAYES

TEST DIAGNOSTICO

Un *test di diagnostico* è una procedura o tecnica che si basa :

- ☒ su un **criterio obiettivo**,
- ☒ piuttosto che su un **giudizio soggettivo**.

Il test diagnostico definisce un “**valore soglia**” della misurazione di una variabile biologica rispetto al quale i pazienti sono classificati

- ☒ come **positivi (+)**
- ☒ o come **negativi (-)**.

Una *diagnosi clinica* è un processo che si basa

- ☒ sulla valutazione di **test diagnostici, sintomi, segni ed esami di laboratorio**.
- ☒ oltre che sul **giudizio soggettivo** [esame obiettivo, anamnesi].

TEST DIAGNOSTICO

test diagnostico è una qualunque procedura utile all'identificazione di uno stato di malattia.

Esempi : misura e valutazione di ...

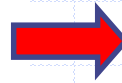
- Glicemia ⇒ diabete
- SGOT e SGPT ⇒ malattie epatiche
- Proteinuria ⇒ malattie renali

L'esito di un test è positivo se induce a sospettare la presenza della malattia.

L'esito di un test è negativo se induce ad escludere la presenza della malattia.

un buon test diagnostico tende ... a fornire esiti positivi in soggetti che presentano la malattia.

Si consideri l'insieme dei **soggetti che hanno la malattia M**, e si supponga di sottoporli al test ...



Se il test fornisce .

Esito positivo (T+),

Si tratta di...

⇒ **Veri positivi (VP).**

Se il test fornisce .

Esito negativo (T-),

Si tratta di...

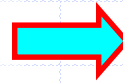
⇒ **Falsi negativi (FN).**

La probabilità che un test diagnostico ha di dare **esiti positivi (T+)** nei **malati (M+)** prende nome di **sensibilità (Se)**.

$$p(T+ | M+) = \frac{p(T+, M+)}{p(M+)}$$

un buon test diagnostico tende... a fornire esiti negativi in soggetti che non presentano la malattia.

Si consideri l'insieme dei **soggetti che non hanno la malattia M**, e si supponga di sottoporli al test ...



Se il test fornisce .

Esito positivo (T+),

Si tratta di...

⇒ **Falsi positivi (FP).**

Se il test fornisce .

Esito negativo (T-),

Si tratta di...

⇒ **Veri negativi (VN).**

La probabilità che un test diagnostico ha di dare **esiti negativi (T-)** nei **non malati (M-)** prende nome di **specificità (Sp)**.

$$p(T- | M-) = \frac{p(T-, M-)}{p(M-)}$$

SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ.

- ✓ caratteristiche interne e proprie di un test diagnostico, poiché ciascuna è riferita ad un insieme omogeneo (malati o sani);
- ✓ caratteristiche misurabili da la frequenza relativa di esiti positivi o negativi su campioni di pazienti affetti da malattia o di soggetti sani;
- ✓ comprese tra 0 e 1: esse infatti esprimono valori di probabilità;
- ✓ raramente entrambi uguali a 1.

Come esempio di questo punto si consideri la diagnosi di morte.

- ✓ Il ***rigor mortis*** è un sintomo assolutamente **specifico**: nessun vivo lo presenta! Tuttavia esso non è presente nei morti da troppo poco o da troppo tempo.
- ✓ L'***EEG piatto*** è un sintomo assolutamente **sensibile**: tutti i morti hanno l'EEG piatto! Tuttavia l'EEG può presentarsi transitoriamente piatto in soggetti in coma profondo.

Nota Bene: I test diagnostici non forniscono certezze.

MALATTIA ED ESITI DEL TEST

Gli individui sottoposti a test diagnostico, possono essere classificati come veri negativi, falsi positivi, falsi negativi e veri positivi in funzione dell'esito del test e della presenza della malattia.

	M+	M-	<i>Totale</i>
T+	VP	FP	Positivi
T-	FN	VN	Negativi
<i>Totale</i>	Malati	Sani	Popolazione

Il rapporto malati/popolazione è detto prevalenza di malattia.

MALATTIA ED ESITI DEL TEST

	M+	M-	
T+	P(VP)	P(FP)	P(positivi)
T-	P(FN)	P(VN)	P(negativi)
	P(malati)	P(sani)	1

VPN = $P(VN)/P(\text{negativi}) \rightarrow 1$
quanto maggiore è il valore
predittivo negativo

VPP = $P(VP)/P(\text{positivi}) \rightarrow 1$
quanto maggiore è il valore
predittivo positivo

Se = $P(VP)/P(\text{malati}) \rightarrow 1$
quanto maggiore è la
sensibilità

Sp = $P(VN)/P(\text{sani}) \rightarrow 1$
quanto maggiore è la
specificità

CALCOLO DI SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ.

Esempio:

Si considerino i risultati ottenuti con un test per la diagnosi della malattia M, già in uso

Test 1	255 positivi	su 300 malati.
	320 negativi	su 400 sani.

e di altri due (2a e 2b) proposti come alternativa al primo:

Test 2a	180 positivi	su 200 malati.
	270 negativi	su 300 sani.

Test 2b	190 positivi	su 200 malati.
	210 negativi	su 300 sani .

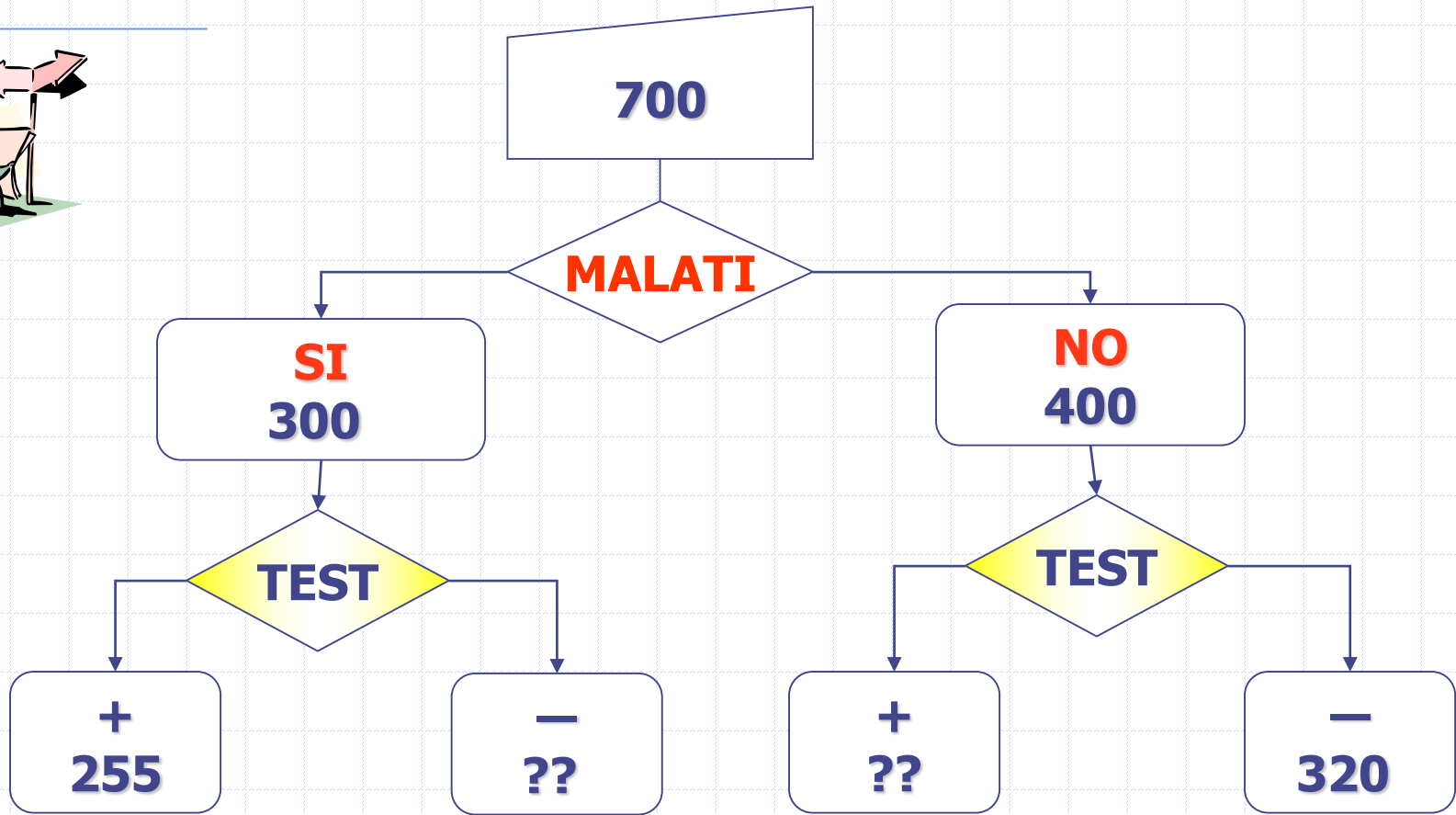
CALCOLO DI SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ.

	Sensibilità		Specificità	
Test 1	$255/300=$	0.85	$320/400 =$	0.80
Test 2a	$180/200=$	0.90	$270/300 =$	0.90
Test 2b	$190/200=$	0.95	$210/300 =$	0.70

I risultati sperimentali suggeriscono:

- Il test 2a ha sensibilità e specificità maggiori del test 1: esso è intrinsecamente migliore del test 1.
- Il test 2b ha sensibilità maggiore del test 1 (+10%), ma specificità minore (-10%): il test 2b è migliore o peggiore di quello già in uso?

Test 1

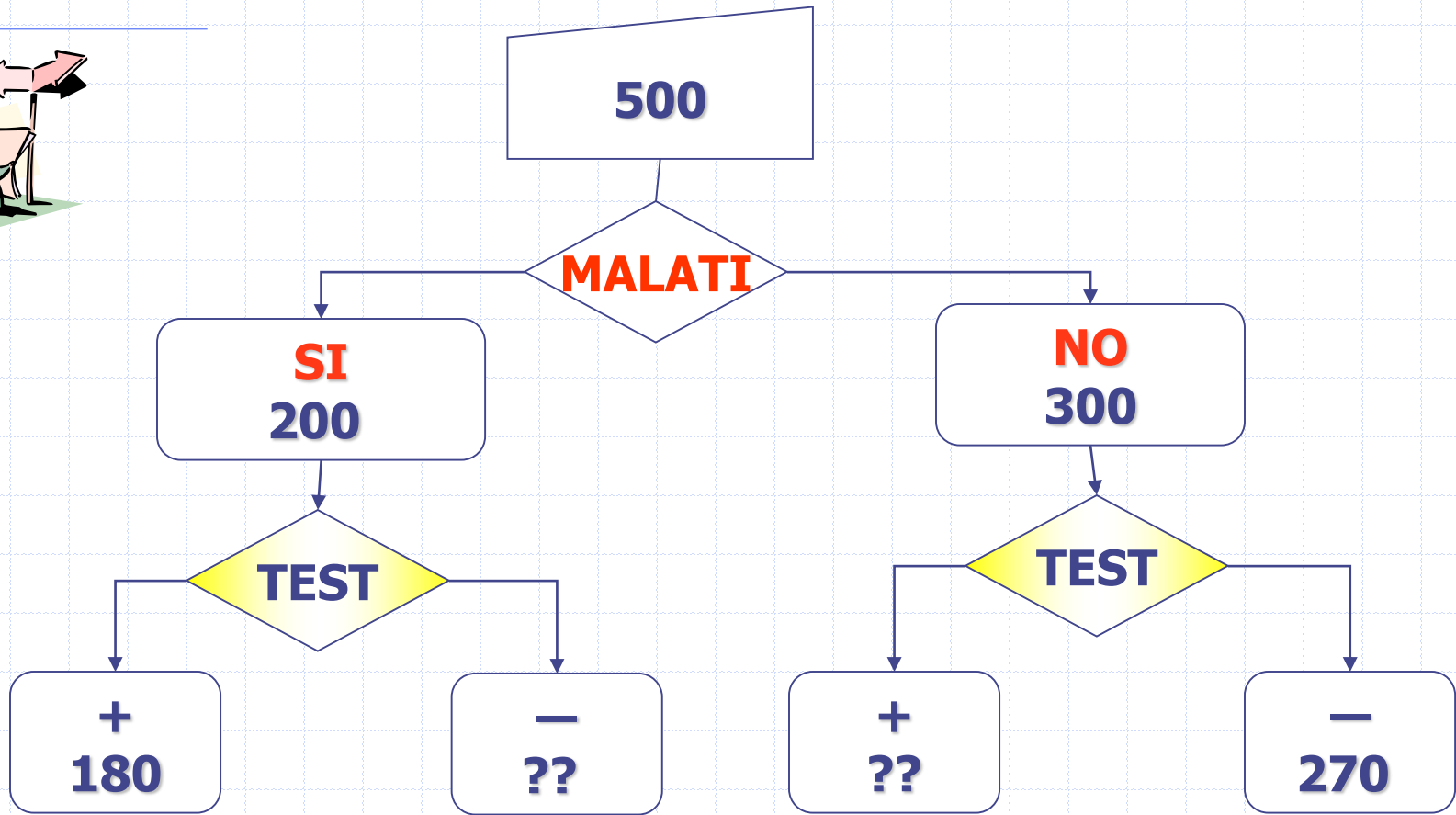


Sensibilità = 0.95

Specificità = 0.70

Un soggetto positivo, quale probabilità ha di essere malato ?

Test 2a

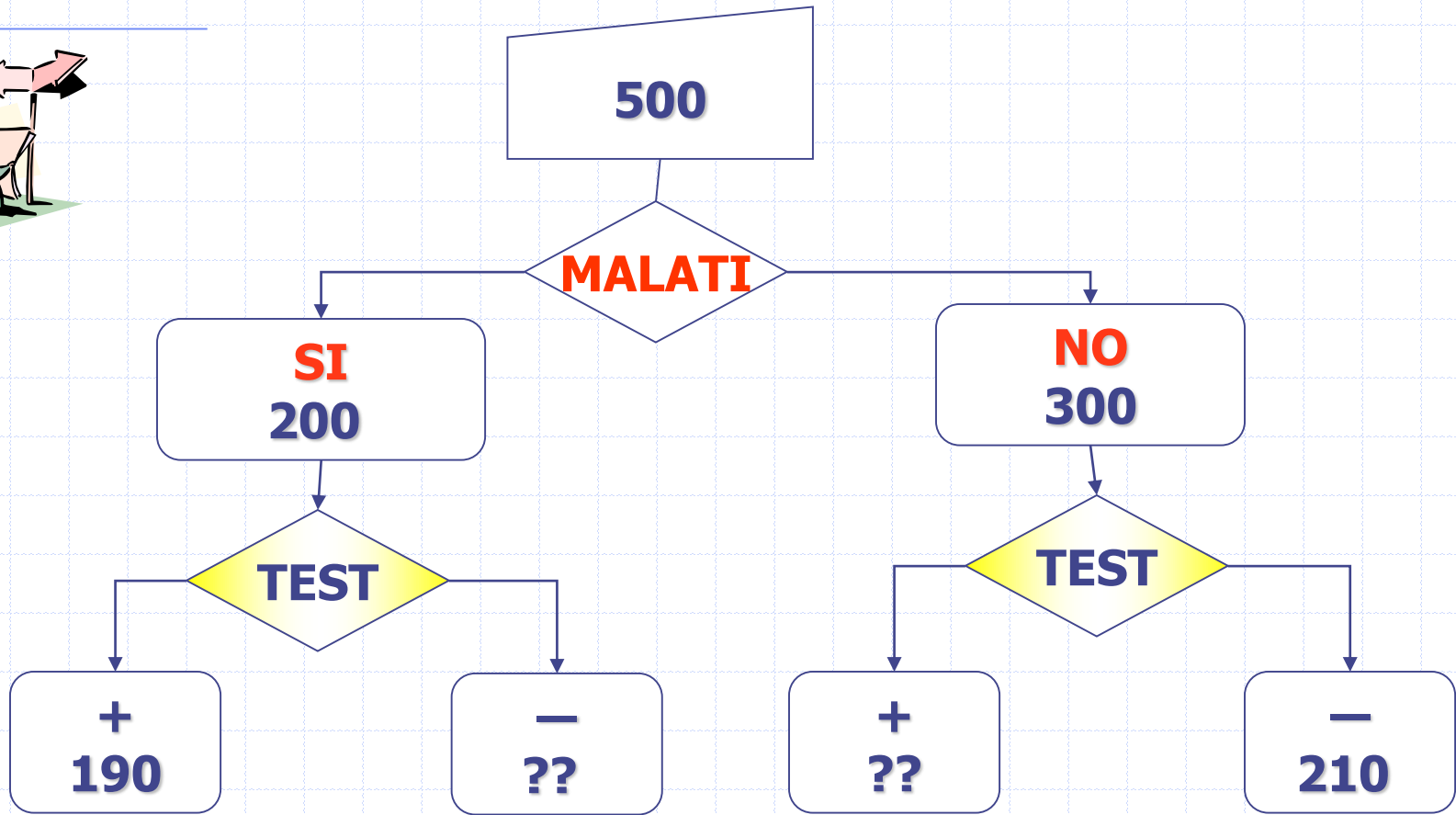


Sensibilità = 0.90

Specificità = 0.80

Un soggetto positivo, quale probabilità ha di essere malato ?

Test 2b



Sensibilità = 0.95

Specificità = 0.70

Un soggetto positivo, quale probabilità ha di essere malato ?

IL PUNTO di VISTA del MEDICO.

Quando il medico esamina l'esito di un test diagnostico ignora se il paziente sia **sano** o **malato**, ma vorrebbe che:

- L'esito **positivo** significasse: **malato**;
- L'esito **negativo** significasse: **sano**.

Non sempre ciò è vero

Si considerino due differenti situazioni:

- 1) **prevalenza di malattia bassa**: medico generico ⇒ primo tentativo di diagnosi
- 2) **prevalenza di malattia alta**: medico specialista ⇒ conferma di un sospetto

PREVALENZA = 0.10

	M+	M-	<i>Totale</i>	
T+	85	180	265	Test 1 : Se = 0.85; Sp = 0.80
T-	15	720	735	$p(M+ T+) = 85/265 = \mathbf{0.321}$
<i>Totale</i>	100	900	1000	$p(M- T-) = 720/735 = \mathbf{0.980}$

	M+	M-	<i>Totale</i>	
T+	95	270	365	Test 2b: Se= 0.95; Sp =0.70
T-	5	630	635	$p(M+ T+) = 95/365 = \mathbf{0.260}$
<i>Totale</i>	100	900	1000	$p(M- T-) = 630/635 = \mathbf{0.992}$

PREVALENZA = 0.80

	M+	M-	<i>Totale</i>	
T+	680	40	720	Test 1 : Se=0.85; Sp=0.80
T-	120	160	280	$p(M+ T+) = 680/720 = \mathbf{0.944}$
<i>Totale</i>	800	200	1000	$p(M- T-) = 160/280 = \mathbf{0.571}$

	M+	M-	<i>Totale</i>	
T+	760	60	820	Test 2b: Se=0.95; Sp=0.70
T-	40	140	180	$p(M+ T+) = 760/820 = \mathbf{0.927}$
<i>Totale</i>	800	200	1000	$p(M- T-) = 140/180 = \mathbf{0.778}$

PREVALENZA = 0.10

	M+	M-	<i>Totale</i>	
T+	85	180	265	Test 1 : Se = 0.85; Sp = 0.80
T-	15	720	735	$p(M+ T+) = 85/265 = \mathbf{0.321}$
<i>Totale</i>	100	900	1000	$p(M- T-) = 720/735 = \mathbf{0.980}$

PREVALENZA = 0.80

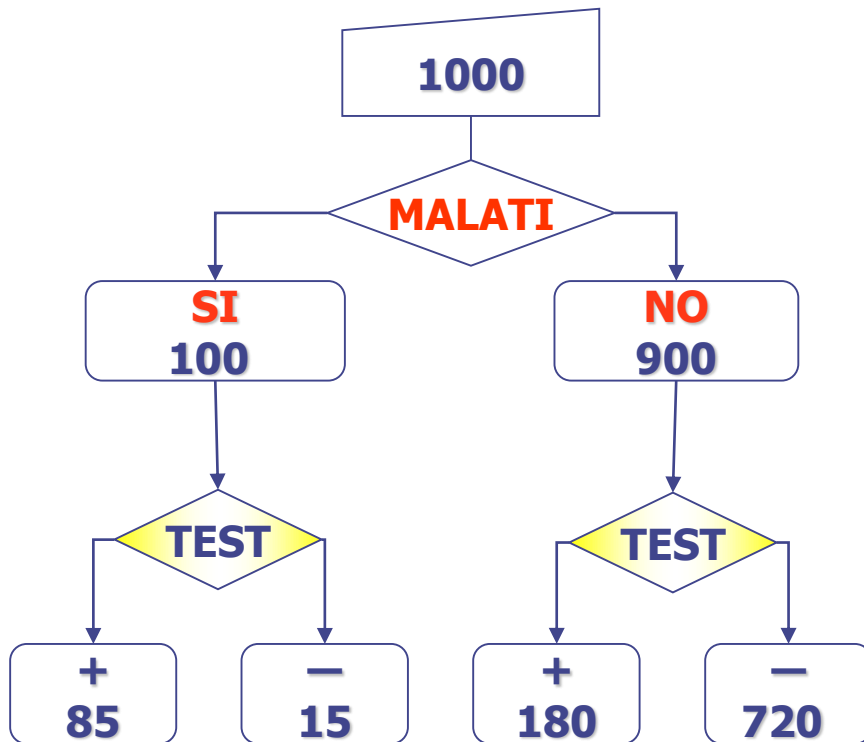
	M+	M-	<i>Totale</i>	
T+	680	40	720	Test 1 : Se=0.85; Sp=0.80
T-	120	160	280	$p(M+ T+) = 680/720 = \mathbf{0.944}$
<i>Totale</i>	800	200	1000	$p(M- T-) = 160/280 = \mathbf{0.571}$

Sensibilità = 0.85

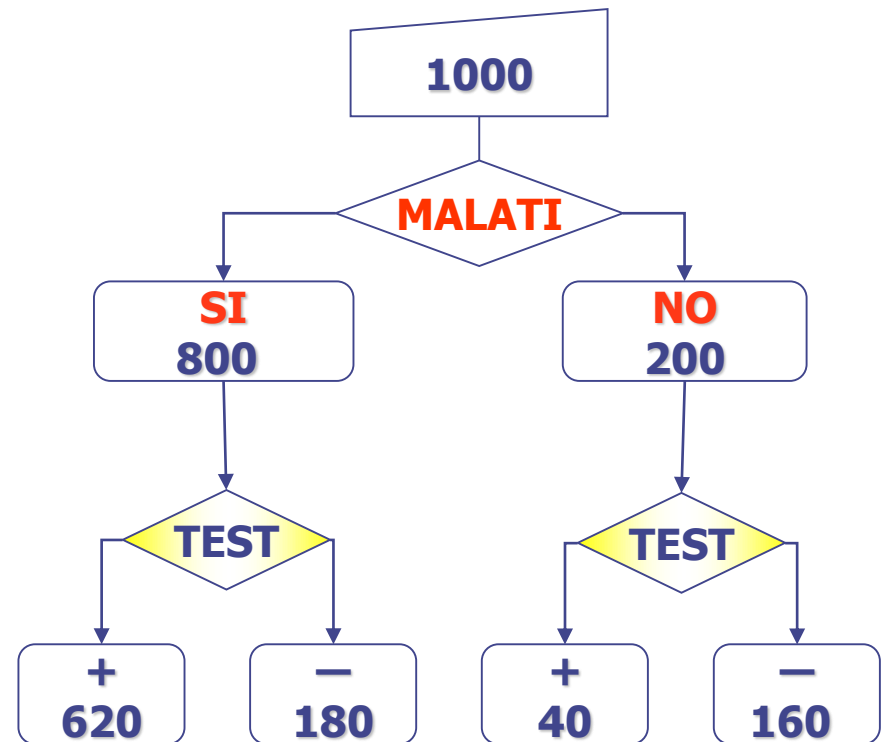
Specificità = 0.80

Test 1

Prevalenza 10%



Prevalenza 80%



Un soggetto positivo, quale probabilità ha di essere malato ?

$$85/265 = 32.07\%$$

$$620/660 = 93.93\%$$

PREVALENZA = 0.10

	M+	M-	Totale		Test 2b: Se = 0.95 ; Sp = 0.70
T+	95	270	365		
T-	5	630	635		$p(M+ T+) = 95/365 = $ 0.260
Totale	100	900	1000		$p(M- T-) = 630/635 = $ 0.992

PREVALENZA = 0.80

	M+	M-	Totale		Test 2b: Se= 0.95 ; Sp=0.70
T+	760	60	820		
T-	40	140	180		$p(M+ T+) = 760/820 = $ 0.927
Totale	800	200	1000		$p(M- T-) = 140/180 = $ 0.778

Quale valore predittivo è da preferire ?

Se il fine è individuare il maggior numero di malati, il test migliore ha **sensibilità maggiore**.

Essa comporta:

◆ un miglior valore predittivo dell'esito **negativo** (un esito negativo indica quasi certamente un soggetto sano),

◆ un minor valore predittivo dell'esito **positivo** (in molti casi, ad un esito positivo può corrispondere un soggetto sano).

Se il fine è individuare i soggetti sicuramente malati, il test migliore ha **specificità maggiore**.

Essa comporta:

◆ un miglior valore predittivo dell'esito **positivo** (un esito positivo indica quasi certamente un soggetto malato),

◆ un minor valore predittivo dell'esito **negativo** (in molti casi, ad un esito negativo può corrispondere un soggetto malato).

VALORE PREDITTIVO DI UN TEST.

Il valore predittivo di un esito positivo al test **VPP** è la probabilità della presenza della malattia in un soggetto con esito positivo:

$$VPP = VP/(VP+FP)$$

Il valore predittivo di un esito negativo al test **VPN** è la probabilità dell'assenza della malattia in un soggetto con esito negativo:

$$VPN = VN/(VN+FN)$$

TEOREMA di BAYES

Il **valore predittivo di un esito positivo al test VPP** è la probabilità condizionata della **presenza della malattia in un soggetto con esito positivo**, $p(M^+|T^+)$:

$$p(M^+|T^+) = \frac{p(M^+ \cap T^+)}{p(T^+)} = \frac{p(T^+ \cap M^+)}{p(T^+ \cap M^+) + p(T^+ \cap M^-)} = \frac{p(T^+|M^+) P(M^+)}{p(T^+|M^+) P(M^+) + p(T^+|M^-) P(M^-)}$$

Il **valore predittivo di un esito negativo al test VPN** è la probabilità condizionata della **assenza della malattia in un soggetto con esito negativo**, $p(M^-|T^-)$:

$$p(M^-|T^-) = \frac{p(M^- \cap T^-)}{p(T^-)} = \frac{p(T^- \cap M^-)}{p(T^- \cap M^+) + p(T^- \cap M^-)} = \frac{p(T^-|M^-) \cdot P(M^-)}{p(T^-|M^-) \cdot P(M^-) + p(T^-|M^+) \cdot P(M^+)}$$

VALORE PREDITTIVO DI UN TEST

Valore predittivo di un esito positivo al test:

$$p(M^+|T^+) = \frac{Sn \times Prev}{Sn \times Prev + (1 - Sp) \times (1 - Prev)}$$

$$p(M^-|T^+) = 1 - p(M^+|T^+)$$

Valore predittivo di un esito negativo al test:

$$p(M^-|T^-) = \frac{Sp \times (1 - Prev)}{Sp \times (1 - Prev) + (1 - Sn) \times Prev}$$

$$p(M^+|T^-) = 1 - p(M^-|T^-)$$

Come si vede nella tabella seguente, le prove diagnostiche hanno una vasta gamma di sensibilità e di specificità.

Test	Disease	Sensitivity	Specificity
Renal scan	Renal artery stenosis	0.77	0.81
Abdominal CT	Acute pancreatitis	0.70	0.93
Amylase 2x normal	Acute pancreatitis	0.95	0.98
Mammogram	Breast cancer	0.87	0.90
Clinical breast exam	Breast cancer	0.35	0.90
Exercise EKG (1 mm depression)	MI	0.60	0.83
Duplex ultrasound	Carotid atherosclerosis	0.90	0.90

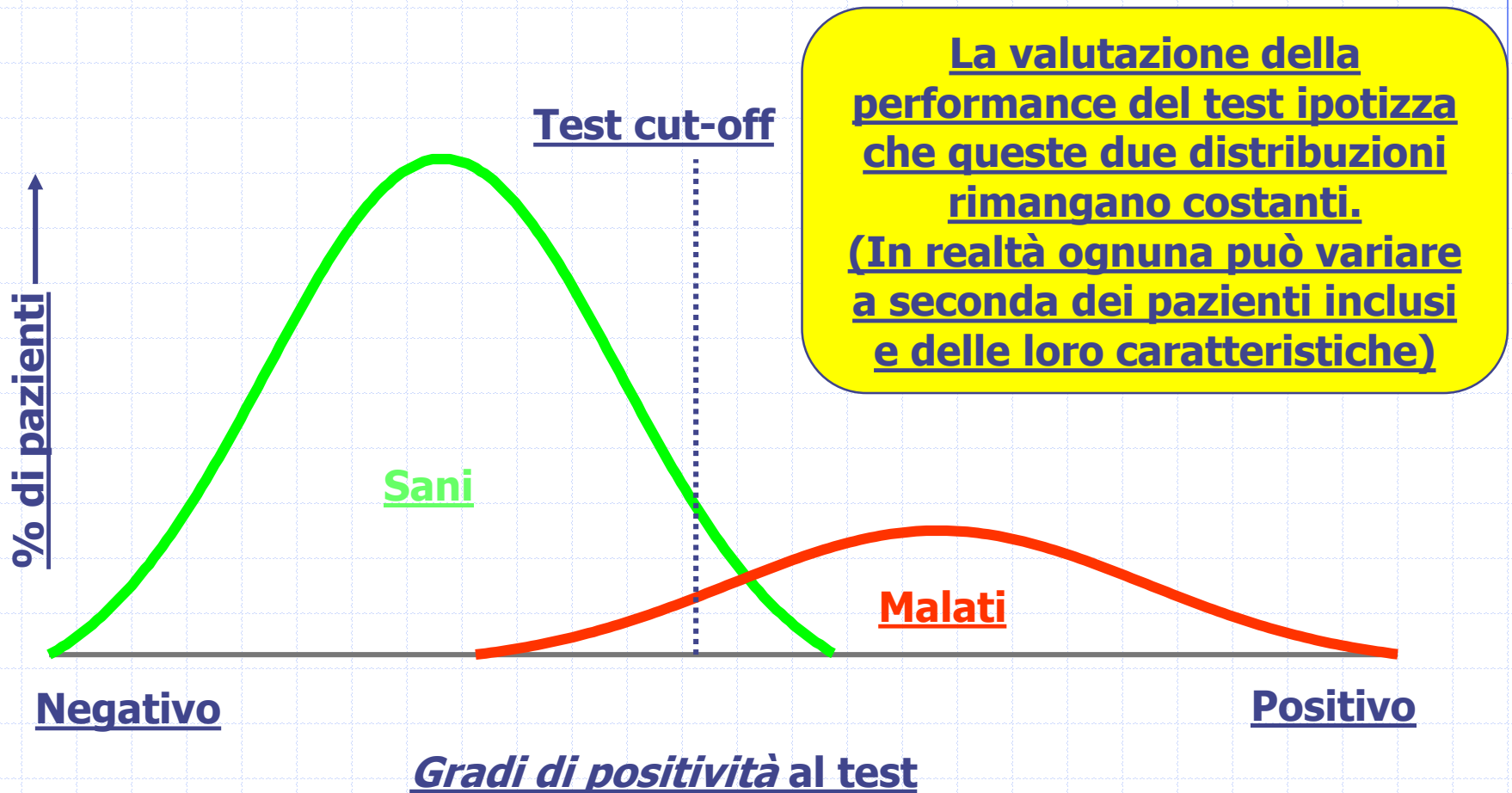
Sensibilità e specificità riflettono in modo incompleto l'applicabilità del test nella pratica clinica. Non esistono test comunemente usati che siano considerati 100% sensibili e specifici. Di conseguenza, ogni test avrà una determinata percentuale dei positivi falsi e/o delle negativi falsi. L'effetto di questi risultati falsi aumenta mentre la prevalenza della malattia diminuisce.

TEST PER CONFERMARE

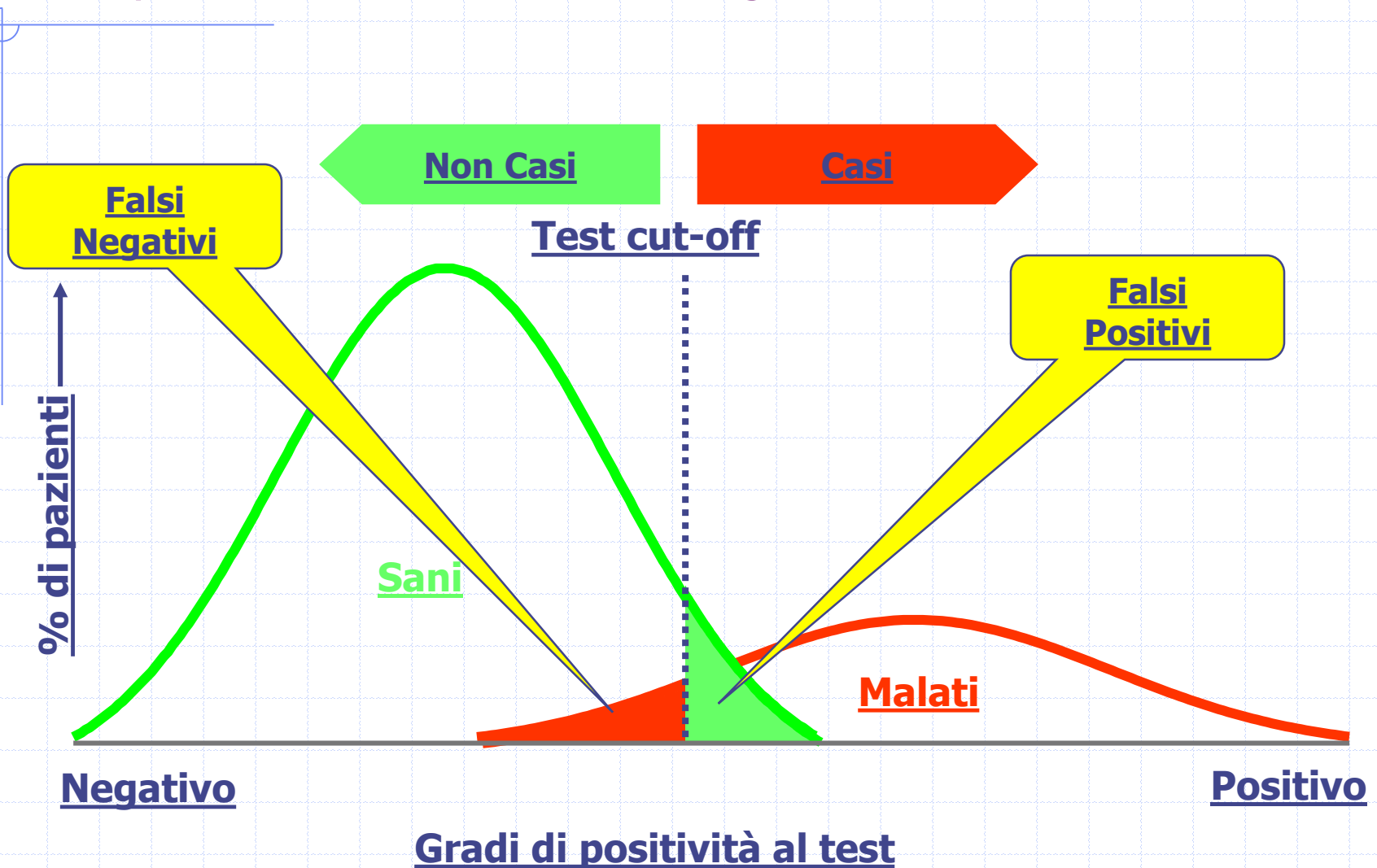
TEST PER ESCLUDERE

- SPin: test o sintomo con specificità molto elevata. Un suo esito positivo serve a stabilire la diagnosi.
- SNout: test o sintomo con sensibilità molto elevata. Un suo esito negativo serve ad escludere la diagnosi

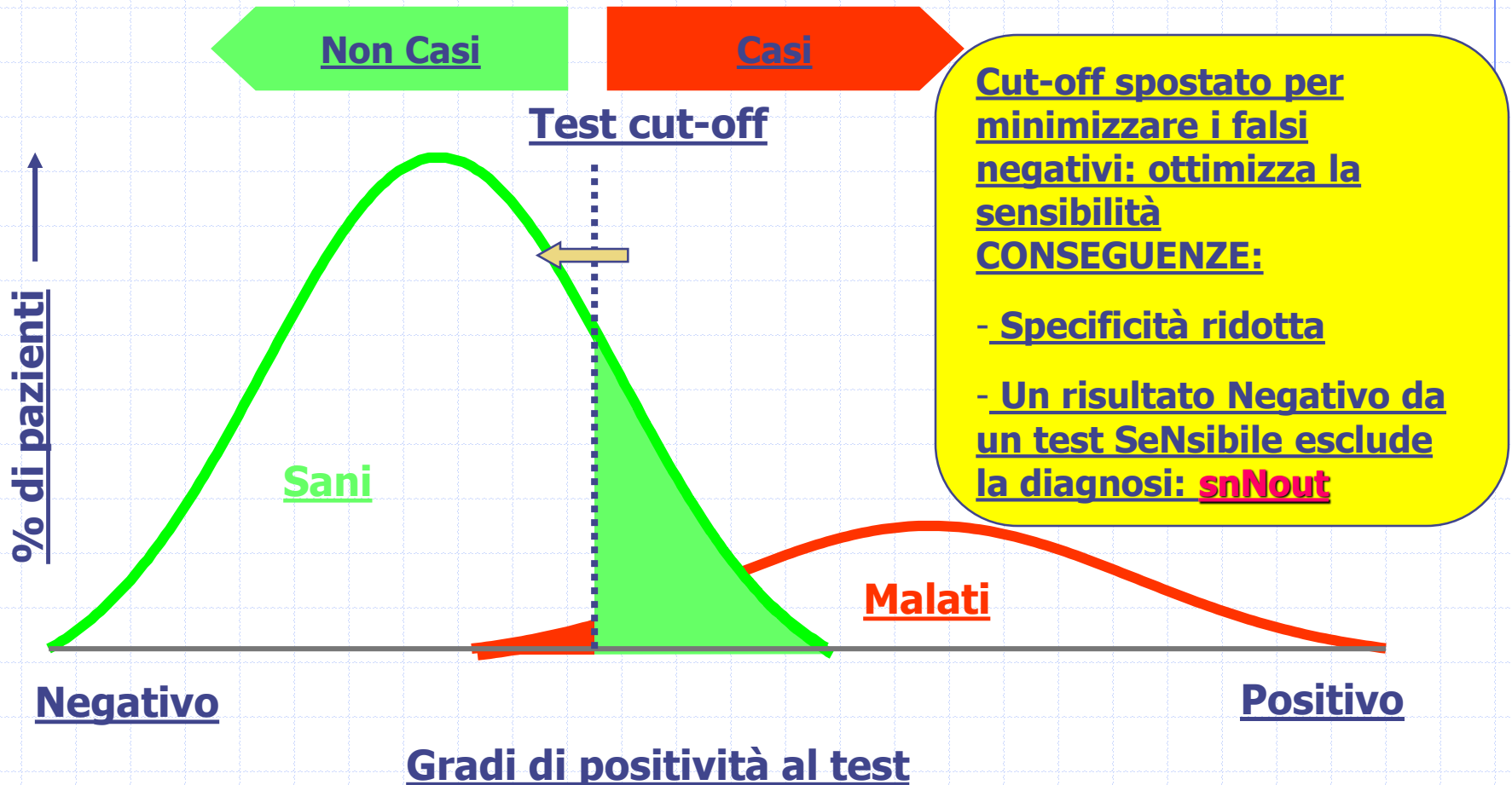
Un test con valori distribuiti secondo una curva normale



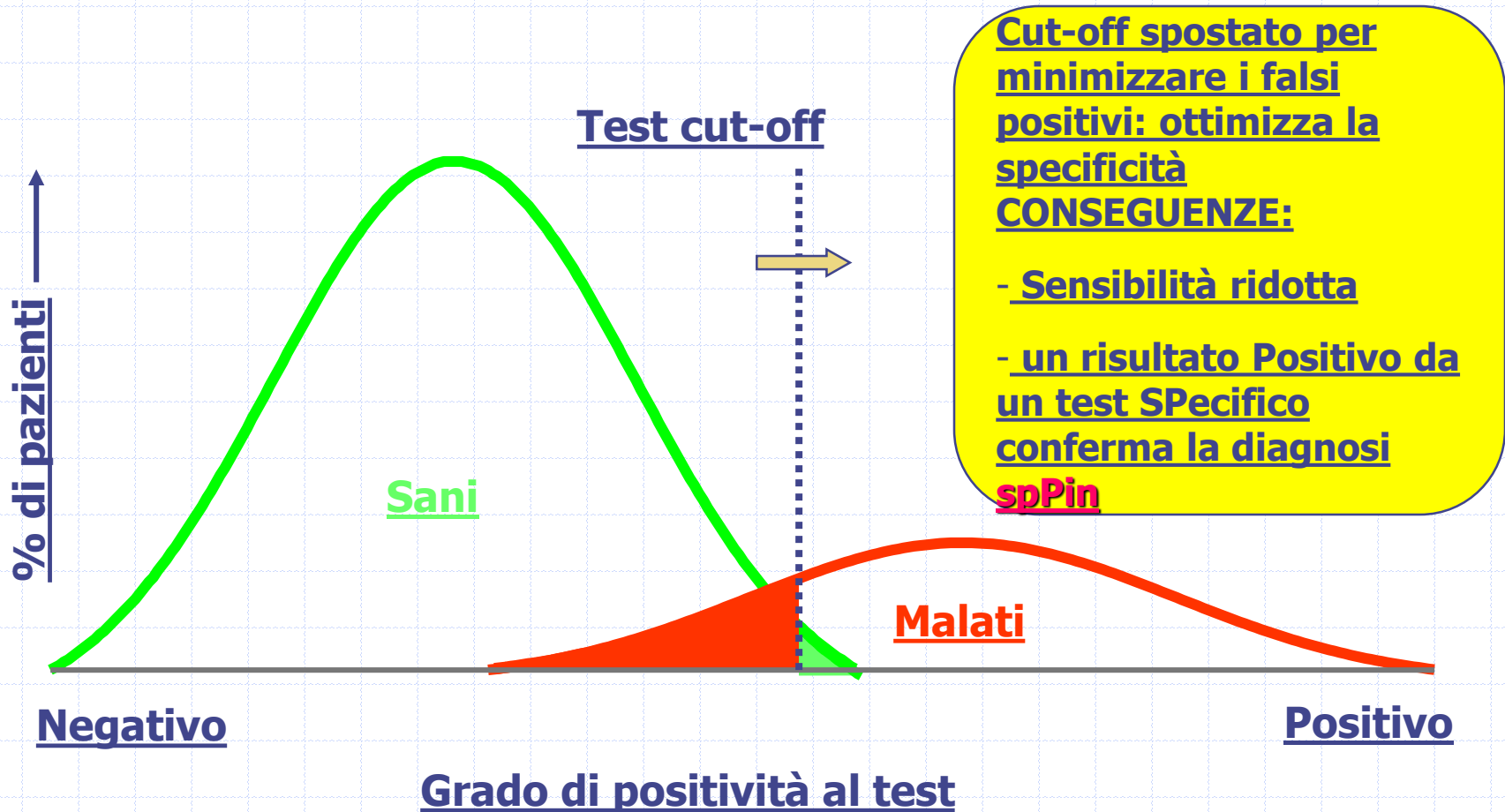
La performance di un test diagnostico



Minimizzare i falsi negativi: un test sensibile



Minimizzare i falsi positivi: un test specifico





Come tutte le misure anche la sensibilità, specificità e valori predittivi sono soggetti ad oscillazioni casuali.

Ne segue che accanto al valore si deve indicare l'intervallo di confidenza che esprime formalmente l'incertezza inerente alla stima puntuale per i soli errori di campionamento.

Intervallo di confidenza

$$95\% \text{ CI} = \hat{\theta} \pm [z_{\alpha/2} \times se(\hat{\theta})]$$

Stima dell'effetto

Deviata normale (1.96 per 95% CI)

Errore standard della stima

esempio

Clinical Measure	Standard Error (SE)	Typical Calculation of CI
<p>Proportion (as in the rate of some prognostic event, etc.) where:</p> <p>the number of patients = n</p> <p>the proportion of these patients who experience the event = p</p>	$\sqrt{\{p \times (1 - p) / n\}}$ <p>where p is proportion and n is number of patients</p>	<p>If p = 24/60 = 0.4 (or 40%) and n = 60</p> $SE = \sqrt{\{0.4 \times (1 - 0.4) / 60\}}$ <p>= 0.063 (or 6.3%)</p> <p>95% CI is 40% ± 1.96 × 6.3% or 27.6% to 52.4%</p>