

Cribratge de les Infeccions de Transmissió Sexual

3r Curs teòric-pràctic sobre prevenció i control de les Infeccions de Transmissió Sexual i VIH

Àngela Domínguez
9 de juny de 2010



ÍNDEX

- **Validesa proves diagnòstiques**
- **Sensibilitat, especificitat i valor predictiu**
- **Proves simultànies i proves seqüencials**
- **Relació entre prevalença i valor predictiu**
- **Bases dels cribratges d' ITS**
- **Recomanacions sobre cribratges d' ITS**



CRIBRATGE: FINALITAT

- Aplicació sistemàtica d' una prova en una població que compleixi uns criteris predefinitos amb l' objectiu de classificar-la en individus positius (tenen major probabilitat de patir la malaltia o infecció) i individus negatius (tenen menor probabilitat de patir la malaltia o infecció).
- La finalitat del cribratge és la detecció en fases inicials de la malaltia o infecció amb l' objectiu de millorar el pronòstic o prevenir l' evolució cap a formes greus i complicacions.

DIFERÈNCIA ENTRE PROVA DIAGNÒSTICA I CRIBRATGE

- **La prova diagnòstica s' aplica a persones amb símptomes.**
- **El cribratge s' aplica a persones assintomàtiques per tal d' identificar casos de malaltia o infecció.**



VALIDESA INTERNA D' UNA PROVA DE CRIBRATGE

- És la capacitat que té la prova per distingir entre els que tenen la malaltia i els que no la tenen .
- Té dos components: Sensibilitat (S) i Especificitat (E) .

		Malats	Sans
Prova	+	VP	FP
	-	FN	VN



		Malalts	Sans	
Prova	+	VP a	FP b	a+b
	-	FN c	VN d	c+d
		a+c	b+d	



SENSIBILITAT

	Malalts	Sans
+	a	b
-	c	d
Prova	a+c	b+d

$$S = \frac{a}{a + c}$$

-Proporció de malalts que presenten resultat positiu a la prova de cribratge

-Indica la capacitat de la prova de cribratge per a identificar malalts.

-Si hi ha malatia , quina és la probabilitat de que el resultat de la prova de cribratge sigui positiu?



SENSIBILITAT

	Malalts	Sans	
Prova +	50	91	141
Prova -	5	211	216
	55	302	357

$$S = \frac{50}{55} = 91\%$$

$$\text{Proporció de falsos -} = 5/55 = 9\%$$



ESPECIFICITAT

	Malalts	Sans
+	a	b
-	c	d
Prova	a+c	b+d

$$E = \frac{d}{b + d}$$

-Proporció de sans que presenten resultat negatiu a la prova de cribratge.

-Indica la capacitat de la prova de cribratge per a identificar sans.

-Si no hi ha malaltia, quina és la probabilitat de que el resultat sigui negatiu?



ESPECIFICITAT

		Malalts	Sans	
Prova	+	50	91	141
	-	5	211	216
		55	302	357

$$E = \frac{211}{302} = 70\%$$

Prop. de falsos + = $91/302 = 30\%$



UTILITAT DE LES PROVES SEGONS LA SENSIBILITAT I ESPECIFICITAT

Les proves sensibles s'han d'utilitzar:

- Quan el preu que s'ha de pagar si no es detecta és molt car (sífilis, tuberculosi...).
- Quan estem en la primera fase diagnòstica, per descartar-la.
- Quan s'espera que sigui negativa.

UTILITAT DE LES PROVES SEGONS LA SENSIBILITAT I ESPECIFICITAT

Les proves específiques s'han d'utilitzar:

- Per confirmar un diagnòstic suggerit per altra prova.
- Quan un fals positiu pot ocasionar danys econòmics, emocionals o físics.

Ex: Confirmar càncer abans de la quimioteràpia.

SENSIBILITAT I ESPECIFICITAT DE PROVES MÚLTIPLES

- Proves seqüencials:

- Primer una prova menys cara, menys cruenta o menys molesta .
- Als positius a la primera prova se'ls practica segona prova més cara, més cruenta o més molesta

- Proves simultànies:

Es fan les dues proves a la vegada , sense esperar a saber els positius a alguna prova

PROVES SEQÜENCIALS: PRIMERA PROVA

		Malalts	Sans	
Prova	+	350	1900	2250
	-	150	7600	7750
		500	9500	10000

$S = 70\%$

$E = 80\%$



PROVES SEQÜENCIALS: SEGONA PROVA, S=90%;E=90%

		Malalts	Sans	
+ Prova		315	190	505
		35	1710	1745
-		350	1900	2250

PROVES SEQUENCIALS: PRIMERA PROVA

		Malalts	Sans
+ Prova		350	1900
		150	7600
-		500	9500

S= 70%

E= 80%



$$S \text{ neta} = 315/500=63\%$$

$$E \text{ neta} = (7600+1710)/9500$$

$$E \text{ neta} = 98\%$$



PROVES SIMULTÀNIES: PROVA A

	Malalts	Sans		
+	160	320	480	$S = 80\%$
-	40	480	520	$E = 60\%$
Prova	200	800	1000	

PROVES SIMULTÀNIES: PROVA B

	Malalts	Sans		
+	180	80	260	S= 90%
-	20	720	740	E= 90%
Prova	200	800	1000	



VALIDESA EXTERNA D'UNA PROVA

En la pràctica clínica, quan un metge prescriu una prova a un pacient no sap “a priori” si està o no malalt (o infectat).

Al metge li interessa saber quina proporció dels que resultin positius a una prova estaran realment malalts (valor predictiu positiu) o quants pacients d'entre els que resultin negatius a la prova estaran realment sans (valor predictiu negatiu).

VALOR PREDICTIU POSITIU

	Malalts	Sans
+	a	b
-	c	d
Prova	a+c	b+d

$$\text{VPP} = \frac{a}{a + b}$$

-Probabilitat de que una persona que té positiva la prova de cribratge tingui la malaltia.

-Si la prova de cribratge es positiva, quina és la probabilitat de que hi hagi la malaltia?



VALOR PREDICTIU NEGATIU

	Malalts	Sans
+	a	b
-	c	d
Prova	a+c	b+d

$$VPN = \frac{d}{c + d}$$

-Probabilitat de que una persona que té negativa la prova de cribratge no tingui la malaltia.

-Si la prova de cribratge és negativa, quina és la probabilitat de que no hi hagi la malaltia?



EXEMPLES DE VALORS PREDICTIUS

	Malalts	Sans		
Prova	+	50	91	141
	-	5	211	216
		55	302	357

$$VPP = \frac{50}{141} = 35,5 \%$$

$$VPN = \frac{211}{216} = 98 \%$$



EFFECTE DE LA DISMINUCIÓ DE LA PREVALENCIA SOBRE EL VP QUAN S' UTILITZA UNA PROVA AMB S I E DEL 95%

Prevalença (%)	VP Positiu (%)	VP Negatiu (%)
1	16,1	99,9
2	27,9	99,9
5	50,0	99,7
10	67,9	99,4
20	82,6	98,7
50	95,0	95,0
75	98,3	83,7
100	100	NC

TEOREMA DE BAYES

D'acord amb el teorema de Bayes, els valors predictius estan relacionats amb la prevalença (P), la sensibilitat (S) i l'especificitat (E), per les següents fórmules:

$$VP_{+} = \frac{P \times S}{P \times S + [(1 - P) \times (1 - E)]}$$

$$VP_{-} = \frac{(1 - P) \times E}{(1 - P) \times E + [(P) \times (1 - S)]}$$



COMPROMISOS ENTRE LA SENSIBILITAT I L'ESPECIFICITAT

Quan els resultats d'una prova no són dicotòmics (positius o negatius) sinó que es distribueixen al llarg d'una escala quantitativa, s'ha d'establir un **“punt de tall”** de forma arbitrària.

Segons on es situï aquest punt de tall augmentarà o disminuirà la sensibilitat o l'especificitat de la prova.

PROCEDIMENT PER SELECCIONAR UNA PROVA DE CRIBRATGE

- ✓ **Corbes ROC (*Receiver Operative Characteristics*)**
- ✓ **Raó de versemblança**

CORBES ROC (*Receiver Operative Characteristics*)

Permeten valorar, entre diferents proves, la que té

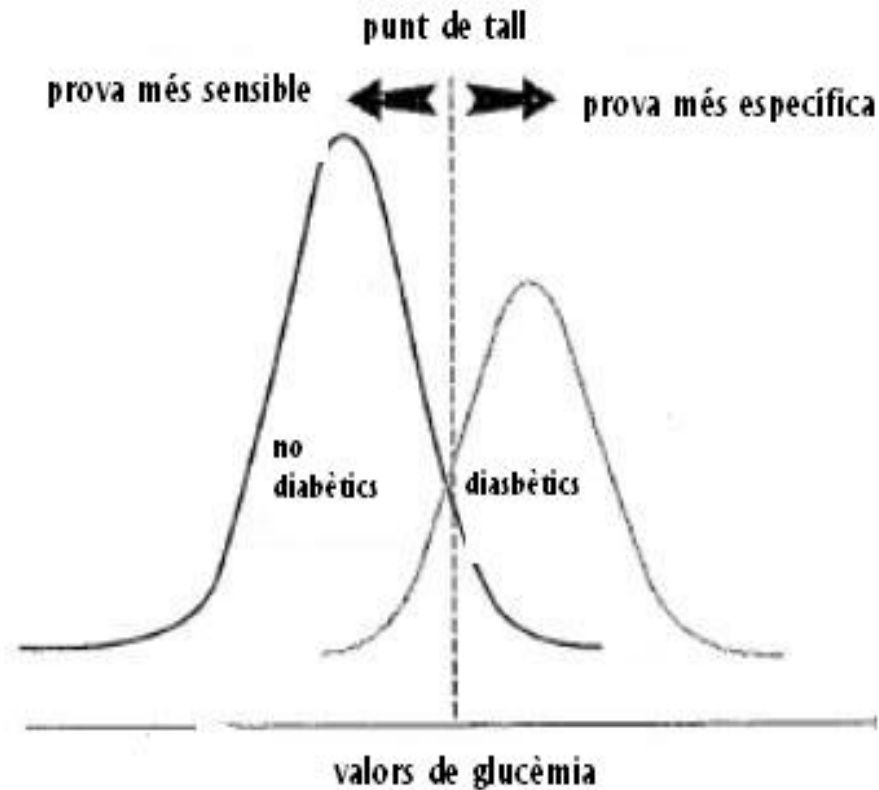
- ✓ **Més resultats positius vertaders**
- ✓ **Menys resultats falsos positius**
- ✓ **Més resultats negatius vertaders**
- ✓ **Menys resultats falsos negatius**

Ofereixen:

- ✓ **Relació gràfica entre sensibilitat i especificitat**
- ✓ **Conèixer els punts d'inflexió de la corba**
- ✓ **Identificar el millor test (el que deixa més àrea per sota)**



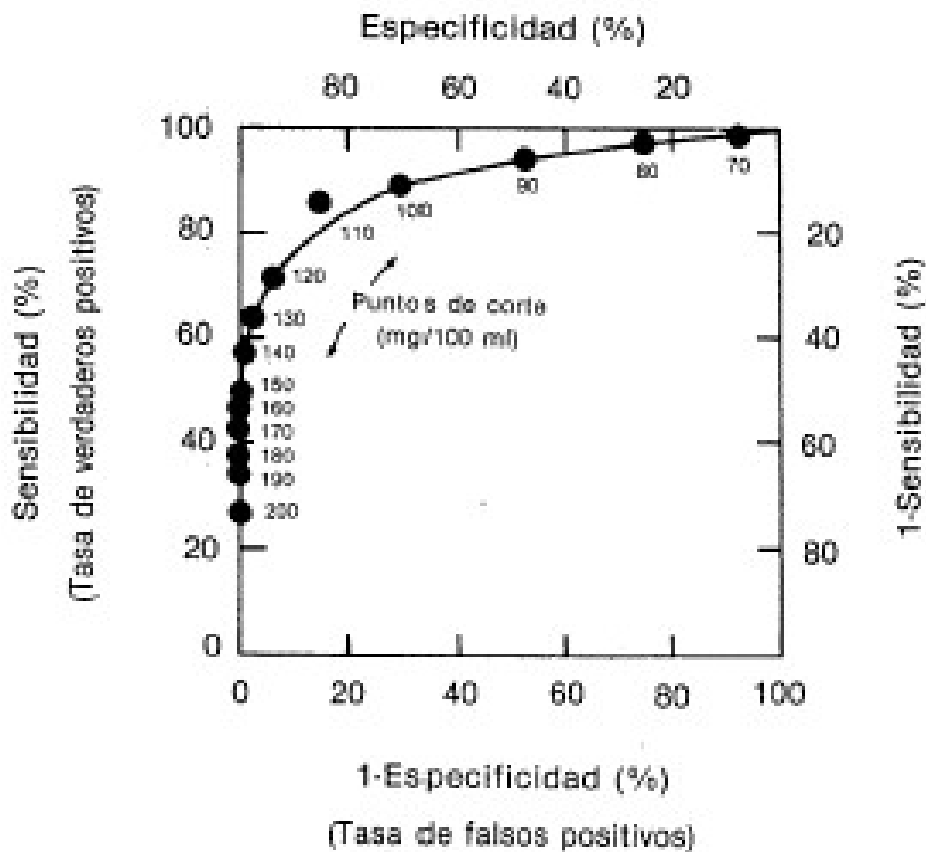
EXEMPLE D'ELECCIÓ DEL PUNT DE TALL. GLUCOSA EN SANG



EXEMPLE DE CONSTRUCCIÓ DE CORBES ROC (1)

GLUCÈMIA POSTPANDRIAL DE 2 HORES	SENSIBILITAT	ESPECIFICITAT
mg/dl	%	%
70	98,6	8,8
80	97,1	25,5
90	94,3	47,6
100	88,6	69,8
110	85,7	84,1
120	71,4	92,5
130	64,3	96,9
140	57,1	99,4
150	50,0	99,6
160	47,1	99,8
170	42,9	100,0
180	38,6	100,0
190	34,3	100,0
200	27,1	100,0

EXEMPLE DE CONSTRUCCIÓ DE CORBES ROC (2)

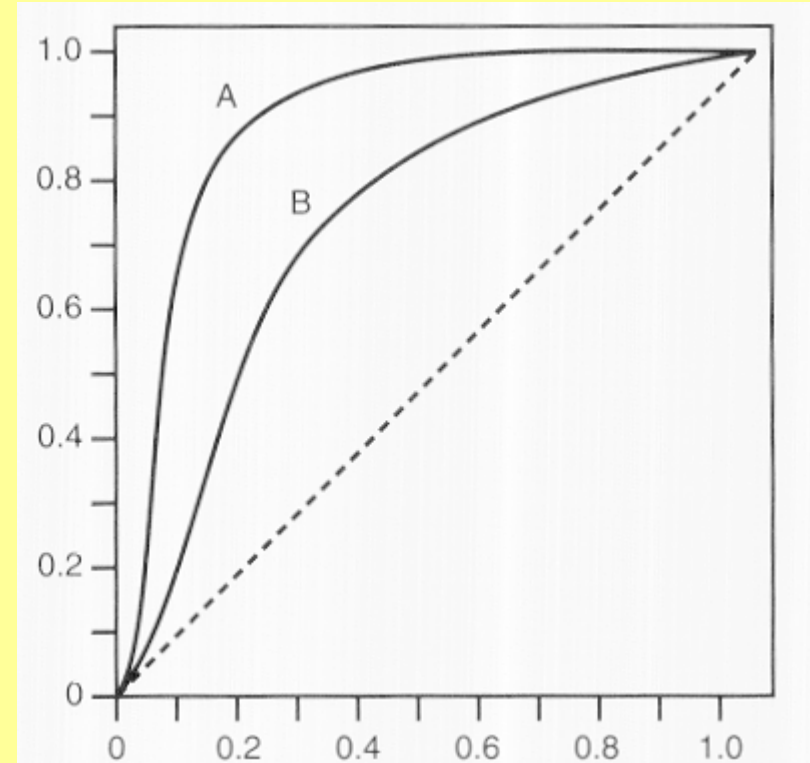
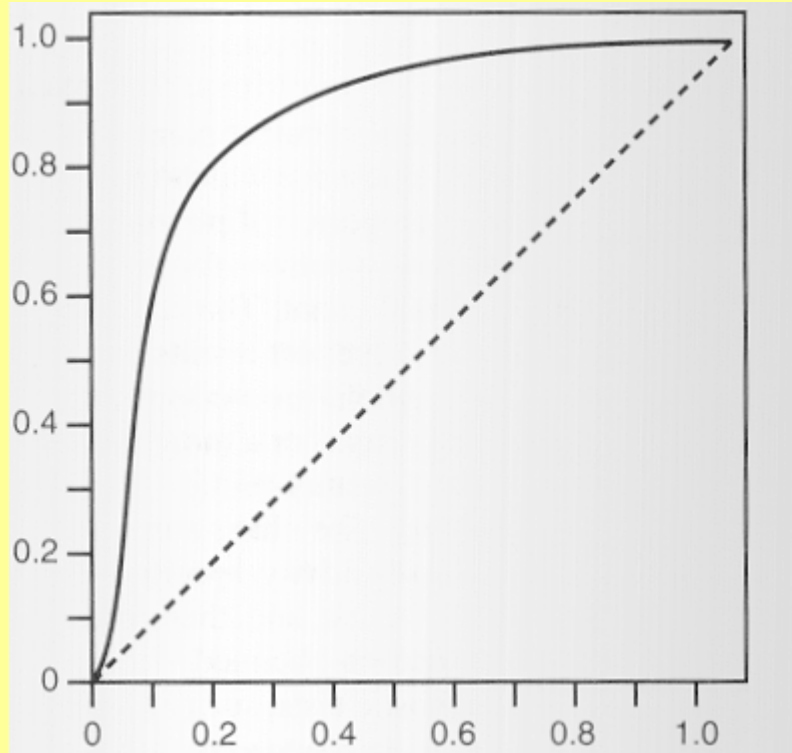


Les corbes ROC de les proves que discriminen bé, van molt “agafades” a l’extrem superior esquerra. En aquestes proves un increment de sensibilitat suposa molt poca pèrdua d’especificitat.

Les millors proves seran aquelles en les quals l’àrea sota la corba ROC sigui més gran.



EXEMPLE DE CORBES ROC (3)



RAÓ DE VERSEMBLANÇA (*LIKELIHOOD RATIO, LR*)

És el quocient entre:

- la probabilitat de que el resultat d' una prova de cribratge s'observi en una persona que té la malaltia**

i

- la probabilitat de que el mateix resultat s'obtingui en una persona sana**

RAÓ DE VERSEMBLANÇA D'UNA PROVA POSITIVA (RVP) I NEGATIVA (RVN)

	Malalts	Sans
+	a	b
-	c	d

$$RVP = \frac{a/a+c}{b/b+d}$$

$$RVN = \frac{c/a+c}{d/b+d}$$

RAÓ DE VERSEMBLANÇA (RV)

Raó de versemblança d'un resultat (+):

$$RV (+) = \frac{\text{Sensibilitat}}{1 - \text{Especificitat}}$$

Quan més **↑** RV (+): millor prova

Raó de versemblança d'un resultat (-) :

$$RV (-) = \frac{1 - \text{Sensibilitat}}{\text{Especificitat}}$$

Quan més **↓** RV (-): millor prova



UTILITAT DE LA PROVA SEGONS LES RAONS DE VERSEMBLANÇA

<u>RV (+)</u>	<u>RV (-)</u>	<u>Utilitat</u>
1	1	Cap
1 – 2	0,5 – 1	Cap /petita
2 – 5	0,2 – 0,5	Petita / moderada
5 – 10	0,1 – 0,2	Moderada / gran
>10	0,0 – 0,1	Gran

CÀNCER DE MAMA

	Present	Absent	Total
Mamografia +	132	985	1.117
Mamografia -	47	62.295	62.342
Total	179	63.280	63.459

Sensibilitat $132/179=73,7\%$

Especificitat $62.295/63.280=98,4\%$

Valor predictiu (+) $132 / 1117=11,8\%$

Valor predictiu (-) $62295 / 62342=99,9\%$

Raó versemblança resultat (+) $\frac{0,737}{(1-0,984)} = 46,0$

Raó versemblança resultat (-) $\frac{1 - 0,737}{0,984} = 0,3$

Shapiro, 1963-1986

TIPUS DE CRIBRATGES

- **Massiu o poblacional**
- **Selectiu**
- **Oportunista o *case finding***



CONDICIONS PER INICIAR UN PROGRAMA DE CRIBRATGE

- ✓ La malaltia és un problema de salut pública.
- ✓ És disposa d'una prova de cribratge vàlida i acceptable per a la població.
- ✓ S'ha evaluat la seva eficàcia.
- ✓ Hi ha recursos per al diagnòstic i el tractament.
- ✓ El programa tindrà continuïtat.
- ✓ S'identifica un grup diana de població.
- ✓ El programa de cribratge és cost-efectiu.
- ✓ Està previst control de qualitat i avaluació.

PROVA DE CRIBRATGE: CARACTERÍSTIQUES

- ✓ **Sensibilitat i especificitat elevades**
- ✓ **Barata**
- ✓ **Simple**
- ✓ **Ràpida**
- ✓ **Acceptable**
- ✓ **Reproduïble**



REPRODUÏBILITAT D' UNA PROVA DE CRIBRATGE

- **Proporció de vegades que s' obtenen els mateixos resultats quan es repeteix la prova amb la mateixa mostra.**
- **És el quocient entre resultats concordants de les proves repetides/ nombre de proves repetides.**



CARACTERÍSTIQUES D' UNA MOSTRA CLÍNICA PER A CRIBRATGE

- ✓ Fàcil d' obtenir
- ✓ Procediments no invasius
- ✓ Estable a temperatura ambient
- ✓ No requereix manipulació complexa



PROVA DE CRIBRATGE: INTERPRETACIÓ

✓ **Objectiva**

✓ **Diferencia entre infecció actual i infecció passada**

IMPORTÀNCIA DEL CRIBRATGE PER A LES ITS

- ✓ El cribratge s' aplica a persones assintomàtiques per tal d'identificar casos de malaltia o infecció
- ✓ La identificació d' infeccions assintomàtiques és important per al control :
 - *elimina el reservori*
 - *evita complicacions*
 - en dones embarassades evita la infecció al fill

The Guide to Clinical Preventive Services

2009

Recommendations
of the U.S. Preventive
Services Task Force



CATEGORIES PER A LES RECOMANACIONS DE LA *USPTF*, 2009

Categoria A: Recomanat. Els beneficis superen els danys de manera substancial

Categoria B: Recomanat. Hi ha evidència acceptable i els beneficis superen els danys.

Categoria C: Recomanació en casos individuals. Els beneficis són lleugerament superiors als danys.

Categoria D: Desaconsellat per inefectiu o perquè els danys superen els beneficis.

Categoria I: Insuficiència d' estudis. No es pot fer balanç de beneficis i danys.

CRIBRATGES RECOMENATS PER A LES ITS (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2009)

Infecció	Mostra (prova)	Població diana	Recomanació
<i>C. trachomatis</i>	Frotis Vaginal, uretral o orina (prova d'amplificació àcid nucleic)	Dones sex. actives no emb.<25 i dones a risc/ cada any Embarassades< 25 “ >25 anys de risc	A B B
Gonocòccia	Frotis Vaginal, uretral o orina (cultiu o prova d'amplificació àcid nucleic/ hibridació)	Dones sex. actives si risc (joves, o altres factors)	B
Sífilis	Sèrum (RPR o VDRL seguit de TP-PA/ FTA-ABS)	Dones embarassades i homes i dones a risc	A
VIH	Sèrum (ELISA	Adolescents i	A

CRIBRATGES D' ITS NO RECOMENATS (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2009)

Infecció	Mostra	Comentaris
Vaginosi bacteriana	Frotis Vaginal (tinció+Nugent)	Poques conseqüències de la inf. assimpt
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Frotis Vaginal (microscopia o cultiu)	“ “
<i>H. ducreyi</i>	Frotis lesió (Cultiu)	Baix rendiment
VHS 1 i VHS 2	Frotis lesió (cultiu o detecció ag)	La detecció no altera conducta terapèutica. Poc benefici



PREVALENÇA D' INFECCIÓ PER *C. TRACHOMATIS* I *N. GONORRHOEAE* EN DIFERENTS COL·LECTIUS

Col·lectiu	Ct homes	Ct dones	Ng homes	Ng dones
ADOLESCENTS	2,3%- 11,4%	7,9%-20,6%	1%-2,3%	1,6%-14,7%
CLINIQUES ITS	6,7%-21%	5,7%-20%	8%-31%	1,3%-14%
RECLUTES	4,7%-5,3%	9,5%	0,4%-0,6%	-
PLANIFICACIO FAMILAR	-	0,1%-16,3%	-	0,1%-4,2%
CLINIQUES PRENATALS	-	3,1%-17,6%		0%-3,5%
HOMES HOMOSEXUALS	5%-8%	-	3%-19%	0%-16,6

Friedel, 2007 (Public Health and Preventive Medicine)

OPORTUNITATS PER FER CRIBRATGES

LLOC	INFECCIÓ
CENTRES PLANIFICACIÓ	<i>C. trachomatis, N. gonorrhoeae</i>
ESCOLES	“ “
CENTRES DE JOVES	“ “
PRESONS	<i>C. trachomatis, N. gonorrhoeae, Sífilis, VIH</i>
SERVEIS GINECOLOGIA	<i>C. trachomatis, N. gonorrhoeae</i>
SERVEIS OBSTETRICIA	<i>C. trachomatis, N. gonorrhoeae, Sífilis, VIH</i>
<i>Kuypers, 2007</i>	



CRIBRATGES RECOMANATS PER ALS HOMOSEXUALS BARONS

- HIV (si negatiu o no testat l' últim any)
- Sífilis
- Infecció uretral per *N.gonorrhoeae* / *C. trachomatis**
- Infecció rectal per *N. gonorrhoeae***
- Infecció faríngia per *N. gonorrhoeae****

*Homes que han tingut relació insertiva durant l' últim any

**Homes que han tingut relació receptiva anal durant l' últim any

***Homes que han tingut relació receptiva oral durant l' últim any

CRIBRATGES RECOMENATS PER A LES DONES EMBARASSADES

INFECCIÓ	QUAN?
VIH	Al més aviat
SÍFILIS	Primera visita. Si risc: també 3r. trimestre
VHB	Primer trimestre
<i>C. trachomatis</i>	Si risc : primera visita i 3r trimestre
<i>N. gonorrhoeae</i>	Si risc: primera visita i 3r trimestre

CRIBRATGES: ASPECTES ÈTICS

- ✓ **ELS CRIBRATGES S' EFECTUAN SOBRE PERSONES SANES.**
- ✓ **LA INICIATIVA ÉS DEL SISTEMA SANITARI.**
- ✓ **NO ES UN PROVA DIAGNÒSTICA:
UN RESULTAT POSITIU S' HA DE SEGUIR D' ALTRES PROVES.**
- ✓ **CONSEQÜÈNCIES PSICOLÒGIQUES :**
 - ✓ **FALSA SEGURETAT DEL RESULTAT FALSAMENT NEGATIU.**
 - ✓ **FALSA ALARMA DEL RESULTAT FALSAMENT POSITIU.**
- ✓ **CAL INFORMACIÓ ACURADA QUAN ES PROPOSA .**

BIBLIOGRAFIA PER CONSULTAR

- Domínguez A, Salleras L. Cribados. A: Rodés J, Guàrdia J, editors. Medicina Interna 2^a ed. Barcelona: Masson 2004, 529-539.
- Friedel D, Lavoie S . Epidemiology and trend in Sexually transmitted Infections.A: Wallace RB, editor. Public Health and Preventive Medicine. 15^a ed. New York: Mcgraw Hill 2008; 155-88
- Kuypers J et al. Principles of Laboratory Diagnostic of STI. A: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE et al, editors. Sexually Transmitted Diseases. 4th ed. New York: McGrawHill, 2008; 951-7
- Woolf, SH, Jonas S, E Kaplan-Liss. Health Promotion and Disease Prevention. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer,2008.
- Agency for Healthcare Research and Quality. The Guide for Clinical Preventive Services, 2009 ; www.ahrq.gov
- National STD Prevention Conference 2010; www.cdc.confex.com

