

## **Réplica. Interpretación de pruebas diagnósticas: comparación de 5 test comerciales para el diagnóstico de *Legionella pneumophila* en orina**

**Author's response. Interpretation of diagnostic tests: Comparison of five commercial tests for the diagnosis of legionella pneumophila in urine**

Sr. Editor:

Agradezco los comentarios de los autores<sup>1</sup> en relación con el artículo recientemente publicado sobre test de diagnóstico de *Legionella* mediante detección de antígenos solubles en orina<sup>2</sup>.

Las evaluaciones de pruebas diagnósticas tienen dificultades en su diseño. En el trabajo citado<sup>2</sup>, la más importante ha sido la selección y la clasificación de las muestras. Toda investigación sobre pruebas diagnósticas precisa un referente teórico frente al que compararse, lo que se conoce como *gold standard*. En el caso de la infección por *Legionella*, que sucede en muchas otras enfermedades infecciosas, es complicado establecer el *gold standard* que determina la infección reciente. Si bien las diferentes aproximaciones diagnósticas de laboratorio (cultivo bacteriano, detección directa por inmunofluorescencia y de ácidos nucleicos en muestra respiratoria o de antígenos solubles en muestra de orina así como la detección de respuesta serológica específica por inmunofluorescencia o ELISA) tienen una excelente especificidad, la sensibilidad es muy variable y puede oscilar desde el 20% en el caso del aislamiento hasta más del 95% en el caso de la antigenuria<sup>3,4</sup>. Así pues, las dificultades para establecer el *gold standard* han sido la causa de un aspecto crítico del trabajo citado: las muestras, coleccionadas durante algunos años y conservadas por congelación, se han clasificado por un criterio mixto que combina la mayoría de resultados obtenidos con los métodos evaluados junto con aproximaciones serológicas o aspectos epidemiológicos<sup>2</sup>.

Los autores critican aspectos metodológicos sobre el estudio de las pruebas diagnósticas comparadas<sup>1</sup>, arguyendo que se obvia información sobre cuestiones importantes, basándose en que para el correcto análisis de una prueba diagnóstica se deben calcular sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y coeficientes de probabilidad positivo y negativo, y que sólo se han calculado sensibilidad y especificidad. Sin embargo, es bien reconocido que “los índices más característicos de un test son su sensibilidad y especificidad” (sic)<sup>5</sup>, lo que indica, respectivamente, la probabilidad de que si hay enfermedad la prueba sea positiva, y la probabilidad de que si no hay enfermedad sea negativa. La inclusión propuesta de los intervalos de confianza de ambos valores, calculados por autores<sup>1</sup> desde la tabla de contingencia original, enriquecen de forma ostensible los resultados que mencionan. Sin embargo, teniendo en cuenta que los valores predictivos dependen de la prevalencia real de la enfermedad en un entorno determinado y cuál ha sido el criterio de selección (son muestras de colección), su cálculo resulta absolutamente impropio. Por último, los coeficientes de probabilidad positivo y negativo, que expresan un resumen unificado de sensibilidad y especificidad, no aportan sino confusión en la interpretación de los resultados, ya que el problema surge cuando después de realizar el análisis exhaustivo propuesto y de considerar los

parámetros indicados se obtienen conclusiones contradictorias: es difícil asumir que un ensayo con una sensibilidad del 70,59%, muy inferior a la de otros ensayos, se considere, después de calcular el coeficiente de probabilidad positivo, una buena prueba para confirmar el diagnóstico, tal y como indican los autores<sup>1</sup> en sus conclusiones. En este sentido, hay que hacer notar que los resultados de las pruebas de segunda intención que se aplican en el diagnóstico etiológico de las enfermedades infecciosas y que suelen calificarse como confirmatorias forman parte del diagnóstico, y deben ofrecer una adecuada combinación entre sensibilidad y especificidad. Así, las conclusiones de una evaluación de este tipo de pruebas no deben señalar por separado lo que es mejor para confirmar la infección y lo que es mejor para descartarla, y los análisis que conduzcan a conclusiones de este tipo carecen de interés práctico. Por todo esto, y de acuerdo con la cita literal de más arriba<sup>5</sup>, los índices que se deben aplicar necesariamente en estudios de las características del nuestro son la sensibilidad y la especificidad. Se puede constatar que gran número de publicaciones que comparan o evalúan ensayos para la detección de antígenos solubles tienen un tratamiento estadístico similar al presentado<sup>4,6-10</sup>.

## **Bibliografía**

- Campillo-Soto A, del Río-Medel L, Lirón-Ruiz R, Martín-Lorenzo JG. Interpretación de pruebas diagnósticas: comparación de 5 test comerciales para el diagnóstico de *Legionella pneumophila* en orina. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009. doi:10.1016/j.eimc.2009.06.005
- De Ory F, Minguito T. Comparación de cinco ensayos comerciales para la detección de antígenos de *Legionella pneumophila* en orina. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:81-4.
- Martín Álvarez R, Sabria Leal M. Infecciones por *Legionella*. En: Ausina Ruiz V, Moreno Guillén S, editors. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 419-24.
- Diederer BMW, Kluytmans JAJW, Vandenbroucke-Grauls CM, Peeters MF. Utility of real-time PCR for diagnosis of legionnaires' disease in routine clinical practice. *J Clin Microbiol.* 2008;46:671-7.
- Escrib-Sos J, Martínez-Ramos D, Miralles-Tena JM. Pruebas diagnósticas: nociones básicas para su correcta interpretación y uso. *Cir Esp.* 2006;79:267-73.
- Harrison T, Uldum S, Alexiou-Daniel S, Bangsberg J, Bernander S, Drasar V, et al. A multicenter evaluation of the Biotest *Legionella* urinary antigen EIA. *Clin Microbiol Infect.* 1998;4:359-65.
- Domínguez J, Galí N, Blanco S, Pedrosa P, Prat C, Matas L, et al. Assessment of a new test to detect *Legionella* urinary antigen for the diagnosis of legionnaires' disease. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2001;41:199-203.
- Helbig JH, Uldum SA, Bernander S, Lück PC, Wewalka G, Abraham B, et al. Clinical utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel-associated, and nosocomial legionnaires' disease. *J Clin Microbiol.* 2003;41:838-40.
- Guerrero C, Toldos CM, Yagüe G, Ramírez C, Rodríguez T, Segovia M. Comparison of diagnostic sensitivities of three assays (Bartels Enzyme Immunoassay [EIA], Biotest EIA, and Binax NOW Immunochromatographic Test) for detection of *Legionella pneumophila* serogroup antigen in urine. *J Clin Microbiol.* 2004;42:467-8.
- Diederer BM, Peeters MF. Evaluation of two new immunochromatographic assays (Rapid U *Legionella* antigen test and SD Biotest *Legionella* antigen test) for detection of *Legionella pneumophila* serogroup 1 antigen in urine. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2991-3.

Fernando de Ory

*Servicio de Microbiología Diagnóstica, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España*

Correo electrónico: fory@isciii.es (F. de Ory)

Véase contenido relacionado en DOI: 10.1016/j.eimc.2009.06.005