

**D. GASPAR GONZÁLEZ DE MERLO**, Jefe del Servicio de Obstetricia y Cirugía del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Y

**D. JUAN CARLOS MONTE MERCADO**, Profesor Asociado en Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía y Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

Como Directores de la presente Tesis Doctoral

#### CERTIFICAN

Que el trabajo titulado "VALIDEZ DE LOS ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS EN ENDOMETRIOSIS. Aplicación al análisis de decisión clínica", realizado por **D. Fernando Gonzalo Rupérez** reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados como para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a veinte de febrero de dos mil trece.

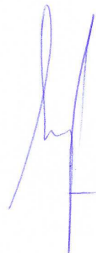


**D. FERNANDO NOGUERALES FRAGUAS**, Catedrático de Cirugía y Director del Departamento de Cirugía y Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

**CERTIFICA**

Que el trabajo presentado por **D. Fernando Gonzalo Rupérez** titulado "VALIDEZ DE LOS ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS EN ENDOMETRIOSIS. Aplicación al análisis de decisión clínica" ha sido realizado en el Departamento de Cirugía y Ciencias Médicas y Sociales reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para poder ser presentado como tesis doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a veinte de febrero de dos mil trece.





Universidad  
de Alcalá

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y CIENCIAS MÉDICAS  
Y SOCIALES

**VALIDEZ DE LOS ELEMENTOS  
DIAGNÓSTICOS EN ENDOMETRIOSIS.  
Aplicación al análisis de decisión clínica**

TESIS DOCTORAL  
PROGRAMA DE DOCTORADO DE RD 1393/2007

**D. Fernando Gonzalo Rupérez**

*DIRECTORES DE TESIS:*

*Dr. D. Gaspar González de Merlo  
Dr. D. Juan Carlos Monte Mercado*

**2013**





# Universidad de Alcalá

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y CIENCIAS MÉDICAS  
Y SOCIALES

## TESIS DOCTORAL

PROGRAMA DE DOCTORADO DE RD 1393/2007

Título:

**VALIDEZ DE LOS ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS EN ENDOMETRIOSIS.**

**Aplicación al análisis de decisión clínica**

Presentada para optar al grado de Doctor por la UAH, por:

**D. Fernando Gonzalo Rupérez**

*Directores de tesis:*

**Dr. D. Gaspar González de Merlo.** Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Coordinador docente de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de Albacete, Universidad de Castilla-La Mancha. Profesor asociado de Ginecología y Obstetricia del Departamento de Ciencias Médicas de la Facultad de Medicina de Albacete, Universidad de Castilla-La Mancha.

**Dr. D. Juan Carlos Monte Mercado.** Jefe de Sección de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Guadalajara. Coordinador docente de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Alcalá. Profesor asociado en Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía y Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá.

2013



---

<b>CONTENIDO</b>	
<b>CONTENIDO</b> .....	<b>1</b>
<b>ÍNDICE DE MATERIAS</b> .....	<b>5</b>
<b>ÍNDICE DE LAS TABLAS Y FIGURAS MÁS RELEVANTES</b> .....	<b>19</b>
<b>ABREVIATURAS UTILIZADAS</b> .....	<b>21</b>
<b>1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b> .....	<b>27</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>35</b>
2.1. <i>ENDOMETRIOSIS</i> .....	37
2.2. <i>ESTUDIOS DE VALIDACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS</i> .....	131
2.3. <i>APLICACIÓN DE LOS INDICADORES DE VALIDEZ A LA TOMA DE DECISIONES EN LA PRÁCTICA MÉDICA</i> .....	183
<b>3. HIPÓTESIS DE TRABAJO</b> .....	<b>241</b>
3.1.- <i>PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS</i> .....	243
3.2.- <i>OBJETIVOS</i> .....	245
<b>4. METODOLOGÍA</b> .....	<b>249</b>
4.1. <i>DISEÑO GENERAL</i> .....	253
4.2.- <i>REALIZACIÓN DE UN ESTUDIO PILOTO</i> .....	257
4.3.- <i>SISTEMA DE MUESTREO</i> .....	258
4.4.- <i>DEFINICIÓN DE CASO. PATRÓN DE REFERENCIA DIAGNÓSTICA</i> .....	265
4.5. <i>DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS EVALUADOS</i> .....	267
4.6.- <i>PROTOCOLO DE RECOGIDA Y PROCESAMIENTO DE DATOS</i> .....	275
4.7. <i>ANÁLISIS DE DATOS</i> .....	279
4.8.- <i>ASPECTOS ÉTICOS</i> .....	281
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>285</b>
5.1.- <i>ESQUEMA DE PRESENTACIÓN DE RESULTADOS Y SU INTERPRETACIÓN</i> .....	288
5.36.- <i>TABLA GENERAL DE RESULTADOS</i> .....	538

5.37.- FIGURAS GENERALES DE RAZONES DE VEROSIMILITUD.....	540
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>543</b>
6.1. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON NULA VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS.....	546
6.2. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON ESCASA VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS.....	549
6.3. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON BAJA VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS.....	552
6.4. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON MODERADA VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS.....	556
6.5. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON ALTA O MUY ALTA VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS.....	559
6.6. TABLA-RESUMEN DE LOS ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS EN FUNCIÓN DE SU VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS.....	561
<b>7. APLICACIÓN A LA TOMA DE DECISIONES EN LA PRÁCTICA MÉDICA .....</b>	<b>563</b>
7.1. CUANTIFICACIÓN DE LA VALIDEZ DE LOS ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS EN ENDOMETRIOSIS.....	565
7.2. VALORACIÓN DEL IMPACTO DE LOS ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS SOBRE EL MANEJO DE LA ENDOMETRIOSIS.....	565
7.3. CÁLCULO DE LOS UMBRALES DE DECISIÓN PARA LOS ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS EN ENDOMETRIOSIS .....	567
7.4. ANÁLISIS DE DECISIÓN POR UMBRALES DE ACCIÓN, EN ENDOMETRIOSIS .....	572
7.5. ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA EN ENDOMETRIOSIS .....	574
<b>8. CONCLUSIONES .....</b>	<b>577</b>
<b>9. LITERATURA CONSULTADA.....</b>	<b>581</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>633</b>
ANEXO I.- PLANTILLA DE RECOGIDA DE DATOS .....	635
ANEXO II.- ESTIMACIÓN DE LOS VALORES PREDICTIVOS PARA CUALQUIER CONTEXTO (CUALQUIER PREVALENCIA) .....	638



---

<i>ANEXO III.- DEPENDENCIA DEL ÍNDICE DE VALIDEZ CON RESPECTO A LA PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD .....</i>	<i>644</i>
<i>ANEXO IV.- VARIACIÓN DE LOS INDICADORES CON LA PREVALENCIA. VALOR PREDICTIVO COMO PROBABILIDAD POST-TEST .....</i>	<i>648</i>
<i>ANEXO V.- NOMOGRAMA DE RAZONES DE VEROSIMILITUD DE FAGAN .....</i>	<i>654</i>
<i>ANEXO VI.- FORMULARIO PARA DETERMINAR LA PROBABILIDAD POST-PRUEBA, PARA LA ENDOMETRIOSIS .....</i>	<i>657</i>
<i>ANEXO VII.- EXTRACCIÓN DE LA ECUACIÓN DE CÁLCULO DE PROBABILIDAD POST-TEST QUE PRESCINDE DE LOS VALORES DE ODDS .....</i>	<i>660</i>
<i>ANEXO VIII. NOMOGRAMAS PARA CÁLCULO DE LOS UMBRALES DE ACCIÓN .....</i>	<i>662</i>
<i>ANEXO IX.- FORMULARIO PARA CALCULAR VALOR PREDICTIVO DE UN TEST, DADA LA PREVALENCIA, SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD.....</i>	<i>667</i>
<i>ANEXO X.- FORMULARIOS DE CÁLCULO DE UMBRALES DE ACCIÓN .....</i>	<i>669</i>
<b>RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL.....</b>	<b>683</b>



## ÍNDICE DE MATERIAS

<b>CONTENIDO</b> .....	<b>1</b>
<b>ÍNDICE DE MATERIAS</b> .....	<b>5</b>
<b>ÍNDICE DE LAS TABLAS Y FIGURAS MÁS RELEVANTES</b> .....	<b>19</b>
<b>ABREVIATURAS UTILIZADAS</b> .....	<b>21</b>
<b>1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b> .....	<b>27</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>35</b>
<b>2.1. ENDOMETRIOSIS</b> .....	<b>37</b>
2.1.1. CONCEPTO.....	37
2.1.2. HISTORIA.....	39
2.1.3. EPIDEMIOLOGÍA.....	52
2.1.3.1. Distribución de la endometriosis: prevalencia e incidencia.....	52
2.1.3.2. Edad.....	55
2.1.3.3. Raza.....	56
2.1.3.4. Estado socioeconómico.....	56
2.1.3.5. Factores familiares y genéticos.....	57
2.1.3.6. Factores menstruales y reproductivos.....	58
2.1.3.7. Hormonas exógenas.....	58
2.1.3.8. Factores inmunológicos.....	59
2.1.3.9. Obesidad, estilos de vida y drogas.....	60
2.1.3.10. Tóxicos ambientales.....	61
2.1.3.11. Intervenciones quirúrgicas.....	61
2.1.4. HISTOPATOLOGÍA.....	62
2.1.4.1. Localización.....	62
2.1.4.2. Aspecto macroscópico.....	63
2.1.4.3. Características microscópicas.....	65

2.1.4.4. Receptores hormonales .....	66
2.1.4.5. Malignización .....	67
2.1.4.6. Líquido peritoneal.....	68
2.1.5. ETIOPATOGENIA.....	69
2.1.5.1. Teoría embrionaria.....	69
2.1.5.2. Teoría metaplásica.....	70
2.1.5.3. Teoría migratoria o metastásica.....	70
2.1.5.4. Persistencia y progresión del tejido ectópico .....	71
2.1.6. CLÍNICA Y FISIOPATOLOGÍA .....	72
2.1.6.1. Síntomas habituales de la endometriosis pélvica.....	73
2.1.6.1.1. <i>Dolor abdomino-pélvico</i> .....	73
2.1.6.1.2. <i>Alteraciones menstruales</i> .....	76
2.1.6.1.3. <i>Infertilidad</i> .....	76
2.1.6.1.4. <i>Otros síntomas</i> .....	81
2.1.6.2. Síntomas dependientes de localizaciones específicas.....	82
2.1.6.3. Hallazgos exploratorios .....	83
2.1.7. DIAGNÓSTICO .....	84
2.1.7.1. Temperatura basal .....	85
2.1.7.2. Marcadores bioquímicos e inmunológicos.....	86
2.1.7.2.1. <i>Niveles séricos de CA125</i> .....	86
2.1.7.2.2. <i>Niveles séricos de CA19.9</i> .....	90
2.1.7.2.3. <i>Otros marcadores</i> .....	90
2.1.7.3. Pruebas de diagnóstico por la imagen .....	93
2.1.7.4. Sistemas de puntuación combinados.....	95
2.1.7.5. Laparoscopia-laparotomía .....	95
2.1.8. CLASIFICACIÓN.....	98

2.1.9. TRATAMIENTO .....	110
2.1.9.1. Conducta expectante.....	111
2.1.9.2. Tratamiento sintomático .....	112
2.1.9.3. Tratamiento médico hormonal.....	112
2.1.9.4. Otros fármacos .....	118
2.1.9.5. Valoración comparativa de los tratamientos médicos.....	119
2.1.9.6. Efectos adversos de los tratamientos hormonales.....	120
2.1.9.7. Tratamiento quirúrgico.....	122
2.1.9.8. Tratamiento combinado médico-quirúrgico .....	124
2.1.9.8.1. <i>Tratamiento médico preoperatorio</i> .....	124
2.1.9.8.2. <i>Tratamiento médico postoperatorio</i> .....	125
2.1.9.9. Técnicas de reproducción asistida .....	125
2.1.9.10. Beneficio de los tratamientos en el control de los síntomas.....	127
2.1.10. PRONÓSTICO.....	128
2.2. ESTUDIOS DE VALIDACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....	131
2.2.1. EL DIAGNÓSTICO.....	131
2.2.2. PRUEBAS O ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS .....	133
2.2.2.1. Prueba diagnóstica de referencia o "patrón oro" ( <i>gold standard</i> ) .....	136
2.2.3. VALIDEZ DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA.....	137
2.2.4. TABLAS DE CONTINGENCIA O DE DOBLE ENTRADA.....	137
2.2.4.1. Aplicación a la estimación de los indicadores estadísticos de validez de pruebas diagnósticas. ....	139
2.2.5. GENERACIÓN DE HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	141
2.2.5.1. Hipótesis nula ( $H_0$ ) .....	141
2.2.5.2. Hipótesis alternativa ( $H_1$ ).....	142
2.2.6. ERRORES ALFA Y ERRORES BETA.....	142

2.2.6.1. Errores alfa (tipo I).....	142
2.2.6.2. Errores beta (tipo II) .....	142
2.2.7. INTERVALO DE CONFIANZA (IC). NIVEL DE CONFIANZA.....	143
2.2.8. PRECISIÓN Y VALIDEZ DE UN ESTUDIO.....	145
2.2.8.1. Precisión o potencia de un estudio.....	145
2.2.8.2. Validez de un estudio.....	146
2.2.9. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	147
2.2.10. INDICADORES ESTADÍSTICOS DE VALIDEZ DE PRUEBA DIAGNÓSTICA ....	151
2.2.10.1. Sensibilidad (S) y Especificidad (E).....	151
2.2.10.2. Valores Predictivos (VP) .....	154
2.2.10.2.1. Valor Predictivo Global .....	157
2.2.10.3. Índice de Validez (IV) .....	158
2.2.10.4. Índice de Youden o Versión 2 de la Probabilidad Corregida de detectar enfermedad (IY) .....	160
2.2.10.5. Razones de Verosimilitud (RV) .....	162
2.2.10.5.1. Razón de Verosimilitud Global .....	167
2.2.10.6.- Curva ROC. Área bajo la curva .....	168
2.2.10.6.1. Curva ROC.....	171
2.2.10.6.2. Curvas ROC no paramétricas.....	172
2.2.10.6.3. Curvas ROC paramétricas .....	173
2.2.10.6.3. Área bajo la curva.....	174
2.2.10.7. Curva de Lorenz. Índices de Gini y de Pietra.....	176
2.2.10.7.1. Curva de Lorenz .....	176
2.2.10.7.2. Índices de Gini y de Pietra .....	178
2.2.10.8. Ventajas e inconvenientes de los indicadores estadísticos .....	179
<b>2.3. APLICACIÓN DE LOS INDICADORES DE VALIDEZ A LA TOMA DE DECISIONES EN LA PRÁCTICA MÉDICA.....</b>	<b>183</b>

2.3.1.- ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA.....	183
2.3.1.1. Pruebas diagnósticas con alta sensibilidad.....	183
2.3.1.2. Pruebas diagnósticas con alta especificidad .....	183
2.3.1.3. Pruebas diagnósticas con alto valor predictivo positivo .....	184
2.3.1.4. Pruebas diagnósticas con alto valor predictivo negativo.....	184
2.3.1.5. Pruebas diagnósticas múltiples o combinadas .....	184
2.3.1.5.1. <i>Pruebas diagnósticas en paralelo</i> .....	185
2.3.1.5.2. <i>Pruebas diagnósticas en serie</i> .....	186
2.3.1.6. Dos niveles de evidencia diagnóstica .....	187
2.3.1.6.1. <i>Primer nivel. Al principio del proceso diagnóstico.</i> .....	187
2.3.1.6.2. <i>Segundo nivel. Al final del proceso diagnóstico.</i> .....	189
2.3.2.- IMPACTO TERAPÉUTICO DE LOS ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS .....	191
2.3.2.1. Probabilidad. Odds .....	192
2.3.2.2. Probabilidad pre-prueba.....	193
2.3.2.2.1. <i>Prevalencia de la enfermedad</i> .....	194
2.3.2.3. Ganancia o potencia de una prueba diagnóstica .....	195
2.3.2.4. Probabilidad post-prueba.....	195
2.3.2.4.1. <i>A partir de las Razones de Verosimilitud</i> .....	195
2.3.2.4.2. <i>A partir de los Valores Predictivos</i> .....	198
2.3.2.5. Impacto terapéutico de una prueba diagnóstica.....	200
2.3.2.5.1. <i>Razones de Verosimilitud como medida de impacto</i> .....	201
2.3.3.- ANÁLISIS DE DECISIÓN CLÍNICA.....	205
2.3.4.- ANÁLISIS DE UMBRALES DE PROBABILIDAD (UMBRALES DE ACCIÓN) EN LA DECISIÓN CLÍNICA .....	206
2.3.4.1. Utilidad, valor o impacto de un procedimiento (terapéutico o diagnóstico) .....	207
2.3.4.2. Beneficio (neto) de tratamiento apropiado (Bt).....	210

2.3.4.3. Riesgo o Coste (neto) de tratamiento inapropiado (Rt) .....	211
2.3.4.4. Conceptos relacionados con Beneficio y Riesgo de un tratamiento.....	213
2.3.4.5. Riesgo (neto) de Prueba diagnóstica (Rd) .....	215
2.3.4.6. Umbrales de acción .....	215
2.3.4.7. Umbral terapéutico (o de tratamiento).....	216
2.3.4.8. Umbrales de acción para prueba diagnóstica.....	224
2.3.4.8.1. Cálculo matemático de los umbrales de acción para prueba diagnóstica.....	229
2.3.4.8.2. Cálculo de los umbrales de acción para prueba "gold standard".....	233
2.3.5.- APLICACIÓN DE LOS RESULTADOS A LA PRÁCTICA CLÍNICA .....	235
2.3.5.1. Presentación de resultados .....	235
2.3.5.2. Conocimiento de la validez de los elementos diagnósticos .....	235
2.3.5.3. Establecimiento de una estrategia diagnóstica.....	235
2.3.5.4. Valoración del impacto sobre la estrategia terapéutica .....	236
2.3.5.5. Cálculo de la probabilidad post-prueba.....	236
2.3.5.6. Cálculo de los umbrales de decisión de prueba diagnóstica. ....	237
2.3.5.7. Análisis decisional en la práctica clínica. ....	238
<b>3. HIPÓTESIS DE TRABAJO .....</b>	<b>241</b>
3.1.- PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS .....	243
3.1.1. HIPÓTESIS NULAS.....	243
3.1.2. HIPÓTESIS ALTERNATIVAS.....	244
3.2.- OBJETIVOS.....	245
3.2.1. OBJETIVO GENERAL .....	245
3.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	245
3.2.3. OBJETIVOS COMPLEMENTARIOS .....	246
<b>4. METODOLOGÍA .....</b>	<b>249</b>
4.1. DISEÑO GENERAL .....	253



---

4.2.- REALIZACIÓN DE UN ESTUDIO PILOTO.....	257
4.3.- SISTEMA DE MUESTREO.....	258
4.3.2. POBLACIÓN DE MUESTREO.....	259
4.3.2.1. Criterios de inclusión.....	261
4.3.2.2. Criterios de exclusión.....	262
4.3.3. MUESTRA.....	262
4.3.3.1. Cálculo del tamaño muestral.....	263
4.4.- DEFINICIÓN DE CASO. PATRÓN DE REFERENCIA DIAGNÓSTICA.....	265
4.5. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS EVALUADOS.....	267
4.5.1. VARIABLES IDENTIFICATIVAS DEL CASO-EPISODIO DE INTERÉS.....	270
4.5.2. VARIABLES CORRESPONDIENTES A LA ANAMNESIS.....	270
4.5.3. VARIABLES RELATIVAS A LA SINTOMATOLOGÍA.....	273
4.5.4. VARIABLES CORRESPONDIENTES A LA EXPLORACIÓN FÍSICA.....	274
4.5.5. VARIABLES REFERENTES A PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	274
4.5.6. VARIABLES RELATIVAS A LOS HALLAZGOS ANATOMO-PATOLÓGICOS.....	275
4.6.- PROTOCOLO DE RECOGIDA Y PROCESAMIENTO DE DATOS.....	275
4.6.1. ELABORACIÓN DE UNA BASE DE DATOS.....	275
4.6.1.2. Selección y acceso a los datos de interés.....	275
4.6.1.2. Recogida de datos.....	277
4.6.2. CODIFICACIÓN Y PROCESAMIENTO DE DATOS.....	278
4.7. ANÁLISIS DE DATOS.....	279
4.7.1. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON VARIABLES CUALITATIVAS DICOTÓMICAS.....	279
4.7.2. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON VARIABLES CUANTITATIVAS.....	280
4.8.- ASPECTOS ÉTICOS.....	281
4.8.1. MARCO LEGAL.....	281

4.8.2. GARANTÍA DE CONFIDENCIALIDAD .....	282
4.8.3. PROTECCIÓN DE DATOS .....	283
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>285</b>
5.1.- <i>ESQUEMA DE PRESENTACIÓN DE RESULTADOS Y SU INTERPRETACIÓN</i> .....	288
5.1.1.- PARA ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON VARIABLES CUALITATIVAS DICOTÓMICAS .....	288
5.1.2.- PARA ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON VARIABLES CUANTITATIVAS .....	295
5.2.- <i>EDAD</i> .....	304
5.2.1.- EDAD DE “0” A “21” AÑOS.....	309
5.2.2.- EDAD DE “22” A “49” AÑOS.....	311
5.2.3.- EDAD DE “50” O MÁS AÑOS.....	312
5.2.4.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA E INTERPRETACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD PARA EDAD .....	314
5.3. <i>CIRUGÍA GINECOLÓGICA PREVIA</i> .....	317
5.4.- <i>CIRUGÍA ABDOMINOPÉLVICA NO GINECOLÓGICA PREVIA</i> .....	322
5.5. <i>CIRUGÍA ABDOMINOPÉLVICA PREVIA</i> .....	327
5.6.- <i>CIRUGÍA NO ABDOMINOPÉLVICA PREVIA</i> .....	332
5.7.- <i>EDAD DE MENARQUIA</i> .....	337
5.7.1.- EDAD DE MENARQUIA DE “0” A “11” AÑOS .....	342
5.7.2.- EDAD DE MENARQUIA DE “12” A “13” AÑOS.....	344
5.7.3.- EDAD DE MENARQUIA DE “14” O MÁS AÑOS.....	345
5.7.4.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA E INTERPRETACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD PARA EDAD DE MENARQUIA .....	347
5.8. <i>PRESENCIA DE MENOPAUSIA</i> .....	350
5.9.- <i>DIAGNÓSTICO ESTABLECIDO DE INFERTILIDAD</i> .....	355
5.10.- <i>DURACIÓN DE LA MENSTRUACIÓN</i> .....	360
5.10.1.- DURACIÓN DE LA MENSTRUACIÓN DE “0” A 4” DÍAS .....	365

5.10.2.- DURACIÓN DE LA MENSTRUACIÓN DE “4,5” O MÁS DÍAS.....	367
5.10.3.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA E INTERPRETACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD PARA DURACIÓN DE LA MENSTRUACIÓN.....	369
5.11.- PERIODICIDAD MENSTRUAL .....	371
5.11.1.- PERIODICIDAD MENSTRUAL DE “0” A “22,5” DÍAS.....	376
5.11.2.- PERIODICIDAD MENSTRUAL DE “23” A “28,5” DÍAS .....	378
5.11.3.- PERIODICIDAD MENSTRUAL DE “29” O MÁS DÍAS.....	380
5.11.4.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA E INTERPRETACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD PARA PERIODICIDAD MENSTRUAL .....	381
5.12.- NÚMERO DE ABORTOS .....	384
5.13. ANTECEDENTE DE ABORTO .....	388
5.14.- NÚMERO DE CESÁREAS .....	393
5.15. ANTECEDENTE DE CESÁREA .....	397
5.16.- NÚMERO DE PARTOS VAGINALES.....	402
5.16.1.- NÚMERO DE PARTOS VAGINALES DE “0” A “2” .....	407
5.16.2.- NÚMERO DE PARTOS VAGINALES DE “3” O MÁS .....	409
5.16.3.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA E INTERPRETACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD PARA NÚMERO DE PARTOS VAGINALES .....	410
5.17.- NÚMERO DE PARTOS .....	413
5.17.1.- NÚMERO DE PARTOS DE “0” A “2” .....	418
5.17.2.- NÚMERO DE PARTOS DE “3” O MÁS.....	420
5.17.3.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA E INTERPRETACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD PARA NÚMERO DE PARTOS.....	421
5.18. ANTECEDENTE DE PARTO.....	424
5.19. TRATAMIENTO PREVIO CON ANTICONCEPTIVOS ORALES.....	429
5.20. EMPLEO DE DISPOSITIVO INTRAUTERINO .....	434
5.22. DOLOR ABDOMINOPÉLVICO CRÓNICO.....	444

5.23. DISMENORREA.....	449
5.24. DISPAREUNIA.....	454
5.25. HIPERMENORREA.....	459
5.26. METRORRAGIA.....	464
5.27. FIJACIÓN UTERINA A LA EXPLORACIÓN.....	469
5.28. SENSIBILIDAD-DOLOR A LA EXPLORACIÓN.....	474
5.29. MASA-TUMORACIÓN A LA EXPLORACIÓN.....	480
5.30. MASA-TUMORACIÓN, EN DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOMA.....	485
5.31. ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL.....	490
5.32. ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL PARA DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOMA.....	495
5.33.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CA125.....	500
5.33.1.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CA125 DE "0" A "11,99" U/ML.....	506
5.33.2.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CA125 DE "12" A "40,99" U/ML.....	507
5.33.3.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CA125 DE "41" O MÁS U/ML.....	509
5.33.4.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA E INTERPRETACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD PARA NIVELES PLASMÁTICOS DE CA125.....	510
5.34.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CA19.9.....	513
5.34.1.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CA19.9 DE "0" A "4,99" U/ML.....	519
5.34.2.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CA19.9 DE "5" A "11,99" U/ML.....	520
5.34.3.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CA19.9 DE "12" O MÁS U/ML.....	522
5.34.4.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA E INTERPRETACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD PARA NIVELES PLASMÁTICOS DE CA19.9.....	523
5.35.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CEA.....	526
5.35.1.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CEA DE "0" A "0,699" NG/ML.....	531
5.35.2.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CEA DE "0,7" O MÁS NG/ML.....	533

5.35.3.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA E INTERPRETACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD PARA NIVELES PLASMÁTICOS DE CEA.....	535
5.36.- TABLA GENERAL DE RESULTADOS.....	538
5.37.- FIGURAS GENERALES DE RAZONES DE VEROSIMILITUD.....	540
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>543</b>
6.1. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON NULA VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS .....	546
6.2. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON ESCASA VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS .....	549
6.3. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON BAJA VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS .....	552
6.4. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON MODERADA VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS.....	556
6.5. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON ALTA O MUY ALTA VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS .....	559
6.6. TABLA-RESUMEN DE LOS ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS EN FUNCIÓN DE SU VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS.....	561
<b>7. APLICACIÓN A LA TOMA DE DECISIONES EN LA PRÁCTICA MÉDICA .....</b>	<b>563</b>
7.1. CUANTIFICACIÓN DE LA VALIDEZ DE LOS ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS EN ENDOMETRIOSIS .....	565
7.2. VALORACIÓN DEL IMPACTO DE LOS ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS SOBRE EL MANEJO DE LA ENDOMETRIOSIS .....	565
7.3. CÁLCULO DE LOS UMBRALES DE DECISIÓN PARA LOS ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS EN ENDOMETRIOSIS.....	567
7.3.1. UMBRALES PARA PRUEBA DIAGNÓSTICA EN ENDOMETRIOSIS.....	570
7.3.2. UMBRALES TERAPÉUTICOS EN ENDOMETRIOSIS.....	572
7.4. ANÁLISIS DE DECISIÓN POR UMBRALES DE ACCIÓN, EN ENDOMETRIOSIS .....	572
7.5. ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA EN ENDOMETRIOSIS .....	574

7.5.1. PRIMERA FASE DEL PROCESO DIAGNÓSTICO .....	574
7.5.2. SEGUNDA FASE DEL PROCESO DIAGNÓSTICO .....	576
<b>8. CONCLUSIONES .....</b>	<b>577</b>
<b>9. LITERATURA CONSULTADA .....</b>	<b>581</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>633</b>
<i>ANEXO I.- PLANTILLA DE RECOGIDA DE DATOS .....</i>	<i>635</i>
<i>ANEXO II.- ESTIMACIÓN DE LOS VALORES PREDICTIVOS PARA CUALQUIER CONTEXTO (CUALQUIER PREVALENCIA) .....</i>	<i>638</i>
<i>ANEXO III.- DEPENDENCIA DEL ÍNDICE DE VALIDEZ CON RESPECTO A LA PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD .....</i>	<i>644</i>
<i>ANEXO IV.- VARIACIÓN DE LOS INDICADORES CON LA PREVALENCIA. VALOR PREDICTIVO COMO PROBABILIDAD POST-TEST .....</i>	<i>648</i>
<i>ANEXO V.- NOMOGRAMA DE RAZONES DE VEROSIMILITUD DE FAGAN .....</i>	<i>654</i>
<i>ANEXO VI.- FORMULARIO PARA DETERMINAR LA PROBABILIDAD POST-PRUEBA, PARA LA ENDOMETRIOSIS.....</i>	<i>657</i>
<i>ANEXO VII.- EXTRACCIÓN DE LA ECUACIÓN DE CÁLCULO DE PROBABILIDAD POST- TEST QUE PRESCINDE DE LOS VALORES DE ODDS .....</i>	<i>660</i>
<i>ANEXO VIII. NOMOGRAMAS PARA CÁLCULO DE LOS UMBRALES DE ACCIÓN .....</i>	<i>662</i>
A.VIII.1. NOMOGRAMA DE DJULBEGOVIC Y DESOKY (1996) .....	662
A.VIII.2. MÉTODO DE GLASZIOU (1991), CON EL NOMOGRAMA DE FAGAN.....	664
<i>ANEXO IX.- FORMULARIO PARA CALCULAR VALOR PREDICTIVO DE UN TEST, DADA LA PREVALENCIA, SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD.....</i>	<i>667</i>
<i>ANEXO X.- FORMULARIOS DE CÁLCULO DE UMBRALES DE ACCIÓN .....</i>	<i>669</i>
A.X.1. FORMULARIO DE UMBRAL TERAPÉUTICO .....	669
A.X.2. FORMULARIO DE UMBRALES PARA PRUEBA DIAGNÓSTICA .....	671
A.X.2.1. Para pruebas diagnósticas con riesgo a considerar .....	672
A.X.2.2. Para pruebas diagnósticas con riesgo insignificante .....	674

A.X.3. SUGERENCIA DE TOMA DE DECISIÓN CLÍNICA TRAS CUMPLIMENTAR EL FORMULARIO .....	676
A.X.4. RESULTADOS DE UN FORMULARIO DE CÁLCULO DE UMBRALES DE ACCIÓN PARA ENDOMETRIOSIS .....	677
<b>RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL.....</b>	<b>683</b>





**ÍNDICE DE LAS TABLAS Y FIGURAS MÁS RELEVANTES**

- TABLA 2.1.A. DISTRIBUCIÓN PÉLVICA DE LA ENDOMETRIOSIS (REDWINE, 1987).....63
- TABLA 2.1.H. CLASIFICACIÓN AFS<sub>R</sub> DE LA ENDOMETRIOSIS (1996).....108
- FIGURA 2.2.A. COMPONENTES DEL PROCESO DIAGNÓSTICO.....135
- TABLA 2.2.C. ACIERTOS Y FALLOS DE LA PRUEBA SEGÚN EXISTENCIA DE LA ENFERMEDAD.....141
- TABLA 2.2.D. TOMA DE DECISIONES EN UNA PRUEBA DE HIPÓTESIS ESTADÍSTICA. ERRORES ALFA Y BETA.....143
- FIGURA 2.2.B. NOMOGRAMA DE CARLEY QUE INTEGRA ESPECIFICIDAD.....148
- FIGURA 2.2.C. NOMOGRAMA DE CARLEY QUE INTEGRA SENSIBILIDAD.....149
- FIGURA 2.2.D. PROBABILIDAD POST-PRUEBA DE MÚLTIPLES PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....168
- FIGURA 2.2.G. CURVA ROC NO PARAMÉTRICA; PARA DATOS CONTINUOS.....173
- FIGURA 2.2.H. CURVA ROC PARAMÉTRICA; PARA DATOS DISCRETOS, O CONTINUOS AGRUPADOS EN CATEGORÍAS.....174
- FIGURA 2.2.I. CURVA DE LORENZ.....176
- FIGURA 2.3.A. PRUEBAS MÚLTIPLES. COMBINACIÓN EN PARALELO.....185
- FIGURA 2.3.B. PRUEBAS MÚLTIPLES. COMBINACIÓN EN SERIE.....186
- FIGURA 2.3.C. ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA.....190
- FIGURA 2.3.D. IMPACTO DE LOS ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS EN LA ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA.....191
- FIGURA 2.3.E. ANÁLISIS DE DECISIÓN CLÍNICA, POR UMBRALES DE ACCIÓN.....240
- FIGURA 4.3.A. SISTEMA DE MUESTREO.....259
- TABLA 5.36.A. VALORES DE LOS INDICADORES ESTADÍSTICOS MÁS USUALES, EN ENDOMETRIOSIS.....538
- FIGURA 5.37.A. RAZONES DE VEROSIMILITUD DE ELEMENTOS DX CON RESULTADOS EN VALORES DICOTÓMICOS, EN ENDOMETRIOSIS.....540
- FIGURA 5.37.B. RAZONES DE VEROSIMILITUD DE ELEMENTOS DX CON RESULTADOS EN VALORES DICOTÓMICOS, EN ENDOMETRIOSIS.....541

- TABLA 6.5.A. VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LOS ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS EN ENDOMETRIOSIS.....561
- FIGURA A.I.A. PLANTILLA DE RECOGIDA DE DATOS.....635
- FIGURA A.V.A. NOMOGRAMA DE RAZONES DE VEROSIMILITUD, ADAPTADO POR FAGAN.....655
- FIGURA A.VI.A. FORMULARIO DE CÁLCULO DE PROBABILIDAD POST-PRUEBA, PARA UN CONJUNTO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS, EN ENDOMETRIOSIS....658
- FIGURA A.VIII.A. NOMOGRAMA DJULBEGOVIC Y DESOKY.....663
- FIGURA A.VIII.B. MÉTODO DE GLASZIOU, SOBRE NOMOGRAMA DE FAGAN, PARA CÁLCULO DE UMBRALES DE ACCIÓN.....665
- FIGURA A.IX.A. FORMULARIO DE CÁLCULO DE VALORES PREDICTIVOS A PARTIR DE LA SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y PREVALENCIA.....667
- FIGURA A.X.A. FORMULARIO DE CÁLCULO DEL BENEFICIO NETO Y RIESGO NETO DEL TRATAMIENTO.....669
- FIGURA A.X.B. FORMULARIO DE CÁLCULO DEL UMBRAL TERAPÉUTICO.....671
- FIGURA A.X.C. FORMULARIO DE CÁLCULO DEL RIESGO DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA.....672
- FIGURA A.X.D. FORMULARIO DE CÁLCULO UMBRALES DE ACCIÓN, CONSIDERANDO RIESGO DE P. DX.....673
- FIGURA A.X.E. FORMULARIO DE CÁLCULO UMBRALES DE ACCIÓN, CON INSIGNIFICANTE RIESGO DE P. DX.....675
- FIGURA A.X.F. FORMULARIO DE CÁLCULO DE UMBRALES TERAPÉUTICOS EN ENDOMETRIOSIS.....678
- FIGURA A.X.G. UMBRALES PARA PRUEBA DIAGNÓSTICA EN ENDOMETRIOSIS.....679
- FIGURA A.X.H. UMBRALES PARA CONJUNTOS DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN ENDOMETRIOSIS.....679

## ABREVIATURAS UTILIZADAS

Se han empleado las abreviaturas del Sistema Internacional de unidades de medida. Además de las siguientes que se relacionan.

- AC: antes de Cristo
- ACO: anticonceptivos orales
- ADN: ácido desoxirribonucleico
- AFS: *American Fertility Society*
- AFSR: *American Fertility Society* revisada
- AHD: diferencia absoluta del daño
- AINES: antiinflamatorios no esteroideos
- AMP: adenosín monofosfato
- ARD: diferencia absoluta del riesgo
- Bt: beneficio (neto) de tratamiento apropiado
- C3: componente o fracción 3 del complemento
- CA125: antígeno carbohidrato 125
- CA19.9: antígeno carbohidrato 19.9
- CASP: *Critical Appraisal Skills Programme* (programa de habilidades en lectura crítica)
- CASPe: red española de CASP
- CEA: antígeno carcinoembrionario
- CHUAB: Complejo Hospitalario Universitario de Albacete
- cm: centímetros
- CO<sub>2</sub>: dióxido de carbono

- COX: ciclo-oxigenasa
- CP(x): cociente de probabilidad para un resultado específico
- CP-: cociente de probabilidad para un resultado negativo
- CP: cociente de probabilidad, razón de verosimilitud
- CP+: cociente de probabilidad para un resultado positivo
- DEXA: *dual-emission x-ray absorptiometry* (absorciometría de rayos x de energía dual, densitometría ósea)
- DIU: dispositivo intrauterino
- DX: diagnóstico
- E: especificidad
- E-: no enfermo
- E+: enfermo
- ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay* (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas, o enzimoimmunoanálisis de adsorción)
- Enf: enfermos
- EPI: enfermedad pélvica inflamatoria
- Et al: et alii (y otros)
- etc.: etcétera
- ETV: ecografía transvaginal
- EVES: escuela valenciana de estudios para la salud
- FDA: *Foods and Drugs Administration*
- FN: falsos negativos
- FP: falsos positivos
- FSH: *follicle stimulating hormone* (hormona folículo-estimulante)
- GIFT: *gamete intrafallopian transfer* (transferencia de gametos a la trompa de Falopio)
- Gn-RH: *gonadotropin-releasing hormone* (hormona liberadora de gonadotropina)
- H0: hipótesis nula
- H1: hipótesis alternativa

- HMG: *human menopausal gonadotropin* (gonadotropina menopáusica humana)
- IC: intervalo de confianza
- IFN: interferón
- Ig: inmunoglobulina
- IL: interleukina
- IME: índice médico español
- IV: índice de validez
- IY: índice de Youden
- LH: *luteinizing hormone* (hormona luteinizante)
- LH-RH: *luteinizing hormone-releasing hormon* (hormona liberadora de hormona luteinizante)
- LR: *likelihood ratio* (Likelihood: probabilidad, verosimilitud; Ratio: proporción, cociente, razón)
- LUNA: *laparoscopic uterine nerve ablation* (ablación laparoscópica de los nervios úterosacros)
- MBE: medicina basada en la evidencia
- mg: miligramos
- min: minutos
- ml: mililitros
- mm: milímetros
- N: número total de casos
- ng: nanogramos
- NK: *natural killer* (asesina natural)
- NNH: número necesario para dañar
- NNT: número necesario a tratar
- p. ej.: por ejemplo
- P.Dx: prueba diagnóstica
- p: grado de significación estadística
- p: probabilidad
- pg: picogramos

- PP14: proteína placentaria 14
- Prev: prevalencia
- R(x): resultado específico "x"
- R-: resultado negativo
- R+: resultado positivo
- RD: Real Decreto
- Rd: riesgo (neto) de prueba diagnóstica
- RMN: resonancia magnética nuclear
- ROC: *receiver operating characteristics* (características operativas del receptor)
- RRD: reducción relativa del riesgo
- Rt: riesgo o coste (neto) de tratamiento inapropiado
- RV(x): razón de verosimilitud para un resultado específico "x"
- RV-: razón de verosimilitud para un resultado negativo
- RV: razón de verosimilitud, cociente de probabilidad
- RV+: razón de verosimilitud para un resultado positivo
- S: sensibilidad
- STARD: *standards for the reporting of diagnostic accuracy studies*
- T-: no tratar
- T+: sí tratar
- TAC: tomografía axial computerizada
- TGF: *transforming growth factor, o tumor growth factor* (factor de crecimiento transformante, o factor de crecimiento tumoral)
- TNF: tumor necrosis factor (factor de necrosis tumoral)
- TRH: *thyrotropin-releasing hormone* (hormona liberadora de tirotrópina)
- TTO.: tratamiento
- U: unidades
- U: utilidad, situación generada por una opción terapéutica
- UCLM: Universidad de Castilla La-Mancha
- UNT: utilidad de no tratar

- UT: utilidad de tratar
- Uterap: umbral terapéutico
- VEGF: *vascular endothelial growth factor* (factor de crecimiento de endotelio vascular)
- VN: verdaderos negativos
- VP: valor predictivo
- VP-: valor predictivo de un resultado negativo
- VP: verdaderos positivos
- VP+: valor predictivo de un resultado positivo
- $\Sigma$ : sumatorio
- %: por ciento
- <: menor
- <=: menor o igual
- >: mayor
- >=: mayor o igual





# 1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO



La medicina es una ciencia de probabilidades y un arte de manejar la incertidumbre. El facultativo se enfrenta en su práctica diaria a constantes situaciones en que se le exige tomar una decisión sobre la actuación a seguir frente a los pacientes que tiene a su cargo, en las que es inherente un grado mayor o menor de incertidumbre. Ésta se extiende a las áreas preventivas, diagnósticas, terapéuticas y pronósticas.

Todo tratamiento conlleva un riesgo. Por ello, antes de indicar una pauta terapéutica frente a una enfermedad en concreto, el profesional de la medicina debe estimar la probabilidad que tiene el paciente de padecer esa enfermedad. Esta probabilidad es el principal factor que determina la actuación en uno de los tres posibles sentidos (Sackett et al., 1997):

- bien tratar la enfermedad,
- bien someter al paciente a más pruebas diagnósticas con el fin de esclarecer si padece o no la enfermedad sospechada,
- bien considerar otro diagnóstico.

En cualquiera de los tres casos, la decisión deberá establecerse a partir de una adecuada utilización de la información proveniente de las *pruebas o elementos diagnósticos* disponibles, esto es, anamnesis, exploración física y pruebas complementarias (Howard, 2000; Sackett et al., 1994; Sandler, 1980). Para ello, debe ser determinada la utilidad de estas fuentes, sometiendo a los elementos de las mismas a una evaluación de su validez. Una vez conocidos los resultados de esta evaluación, el médico podrá ejercer lo que se ha convenido en llamar una **Medicina Basada en la Evidencia (MBE)**. La MBE es el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia disponible en la toma de decisiones sobre el cuidado de un paciente individual. Significa integrar la experiencia clínica con la mejor evidencia externa buscada sistemáticamente.

Esto es importante, ya que un uso inadecuado de un test diagnóstico puede producir más inconvenientes que el no utilizarlo, pues los errores diagnósticos que conlleva implican decisiones terapéuticas, repercusiones psicológicas, sociales y

económicas, siempre importantes tanto para los pacientes como para la sociedad (C-Soriguer, 1995; C-Soriguer, 1993).

Mucho se ha escrito en torno a las pruebas diagnósticas y a su eficacia real como elementos contribuyentes a la correcta clasificación diagnóstica de un paciente en estudio. El desarrollo tecnológico de las últimas décadas ha permitido incorporar novedosos y sofisticados medios diagnósticos a la práctica médica, acompañándose lamentablemente de una tendencia de uso indiscriminado. Ante una hipótesis diagnóstica y un conjunto, a veces numeroso, de pruebas diagnósticas, el médico no siempre hace un uso racional de estas pruebas. Para Silva (1987) y Begg y Greenes (1983), el uso de pruebas diagnósticas para la detección y evaluación de enfermedades se ha incrementado exponencialmente.

*Todo ello hace necesarias herramientas cuantitativas (indicadores estadísticos) que indiquen al clínico cuán válidos son los elementos diagnósticos de que dispone para la determinación de la presencia o ausencia de una determinada patología en un paciente dado. El conocimiento de aquellos indicadores, objeto del presente trabajo de tesis doctoral, contribuirá a dirigir con racionalidad las indicaciones de los medios diagnóstico-terapéuticos que existen al alcance del facultativo; o lo que es lo mismo, a ejercer la referida Medicina Basada en la Evidencia.*

Se trata, por tanto, de obtener **indicadores o medidas de validez** de los elementos diagnósticos de que dispone el facultativo. Con estos indicadores, el clínico podrá alcanzar una juiciosa aproximación diagnóstica que le permita tomar una decisión terapéutica, mediante un uso racional de aquellos elementos diagnósticos. Este uso racional contribuirá a economizar esfuerzos diagnósticos, referidos a costes en tiempo y dinero, pero también en perjuicios físicos o morales consecuentes a una interpretación fallida del resultado de un elemento diagnóstico.

El interés de profundizar en el estudio de la **endometriosis** y su diagnóstico radica en la elevada frecuencia con la que prevalece esta enfermedad en la población, así como en las importantes repercusiones que conlleva su padecimiento. Se debe añadir, además, que el diagnóstico de esta enfermedad es particularmente difícil por las diversas posibilidades etiopatogénicas, histopatológicas, de localización y manifestaciones clínicas y exploratorias que presenta. Así mismo, como bien indican Argimón y Jiménez (1996), los síntomas y signos clínicos no son constantes ni exclusivos de cada enfermedad. Incluso para una misma enfermedad existen distintos estadios evolutivos con sus características particulares. Esto es particularmente relevante en la enfermedad endometriósica.

Actualmente el método diagnóstico que constituye el “**patrón de oro**” para el diagnóstico de la endometriosis es la visualización directa del tejido endometriósico mediante cirugía, bien laparoscópica o por laparotomía. Sin embargo, debido a que se trata de una técnica invasiva y cara, este diagnóstico quirúrgico suele llegar a las pacientes con un retraso de entre 3,5 y 11 años desde el inicio de síntomas derivados de la enfermedad endometriósica, como el dolor abdominopélvico crónico o la infertilidad (Hadfield et al., 1996; Brosens y Brosens, 2000). Si bien estas técnicas quirúrgicas son a su vez terapéuticas, obviamente no lo serán en mujeres que no presenten la enfermedad, habiéndolas intervenido quirúrgicamente sin beneficio alguno y con perjuicios evidentes para la paciente y para la comunidad.

Los estudios publicados sobre validez de elementos diagnósticos en endometriosis, y en el resto de patologías, no suelen incluir los hallazgos exploratorios ni los datos de anamnesis como elementos diagnósticos, lo que impide cuantificar la probabilidad de enfermedad que tiene la paciente antes de someterse a las pruebas complementarias (probabilidad pre-prueba). Se limitan, por lo tanto, a equiparar la probabilidad pre-prueba con la prevalencia de la enfermedad, no cuantificando el impacto de los resultados de anamnesis y exploración física. Los elementos que componen la anamnesis y exploración física suelen ser sometidos simplemente a estudios de asociación. Conocer que existe asociación entre el resultado de un elemento diagnóstico y la presencia o no de endometriosis no es suficiente para que el clínico tome una decisión.

Es preciso valorar el grado en que los elementos diagnósticos con que cuenta el médico pueden diferenciar aquellas mujeres que presentan la enfermedad de aquellas que no la presentan (Sackett et al., 1997), siendo éste el propósito final del presente estudio. Se incluirán dentro del concepto de “**elementos diagnósticos**” a los procesos que integran la anamnesis, exploración física, así como las pruebas complementarias (Howard, 2000; Sackett et al, 1994; Sandler, 1980; Capurro y Rada, 2007).

Para esta evaluación es útil calcular indicadores estadísticos de validez como la Sensibilidad, Especificidad, Razones de verosimilitud, Valores predictivos, curvas ROC, y otros menos extendidos pero también de interés.

Por otro lado, el presente trabajo de tesis doctoral no se limita a mostrar la validez de las pruebas diagnósticas. También se presentan y facilitan **herramientas que permiten la aplicación práctica de los resultados** de este estudio, y una sistemática de trabajo para la toma de decisiones en la práctica médica diaria.

Así, los resultados del presente estudio permiten *cuantificar la probabilidad* que tiene una paciente de presentar la enfermedad, en función del resultado de un elemento diagnóstico, o conjunto de ellos (*probabilidad post-prueba*). A partir de este trabajo, los clínicos podrán abandonar expresiones como “los resultados de esta prueba sugieren la presencia o ausencia de endometriosis” y sustituirlos por locuciones como “los resultados de esta prueba, o conjunto de pruebas, estiman que usted tiene “x” probabilidad de padecer endometriosis”. El arte de la medicina, se dota de esta manera de bases científico-cuantitativas en el análisis decisional.

También se presentan herramientas de *cálculo de umbrales de acción*, a partir de los resultados del presente trabajo, para la valoración de la utilidad o no de realizar una prueba diagnóstica complementaria, o conjunto de ellas, en función de sus capacidades para modificar el estado de la paciente con respecto a la presencia o no de enfermedad. Estos umbrales de acción permiten cuantificar probabilidades de padecer endometriosis lo suficientemente grandes o pequeñas como para tener el necesario grado de seguridad para aceptar o rechazar, respectivamente, el

diagnóstico de endometriosis sin llegar a practicar innecesarias pruebas diagnósticas y/o terapéuticas invasivas o costosas.

Asimismo, se dan unas directrices de *estrategia diagnóstica* a seguir dentro del marco de aplicación de los indicadores de validez a la toma de decisiones en la práctica médica. Se estructura el proceso diagnóstico de la endometriosis en dos fases, constituidas por unos elementos diagnósticos u otros obedeciendo a los resultados de validez diagnóstica de los mismos y dependiendo del nivel de evidencia diagnóstica buscada.

Los **indicadores de validez** de las pruebas diagnósticas, extraídos del presente trabajo de tesis, constituyen, por tanto, la **base del análisis decisional** en la práctica clínica. Este es el tipo de estudios que tiene carácter de investigación básica para la clínica, pues sin ellos es imposible establecer con rigor la validez de una prueba diagnóstica (C-Soriguer, 1995).





## **2. MARCO TEÓRICO**



## 2.1. ENDOMETRIOSIS

La endometriosis es un proceso patológico que ha suscitado, desde el inicio de su conocimiento hasta nuestros días, la atención de ginecólogos, fisiopatólogos, embriólogos, biólogos, inmunólogos, epidemiólogos y genetistas. Quizás se trate de la patología ginecológica que más reflexiones suscite, que más decepciones provoque y que más interés despierte.

Las investigaciones sobre esta enfermedad han sido incesantes. El número de publicaciones aumenta en progresión geométrica y nuevos hallazgos están abriendo caminos importantes en el conocimiento de este proceso. Pero las palabras enigmática, misteriosa, oscura, controvertida y frustrante todavía figuran entre los calificativos que utilizan la mayoría de los trabajos al referirse a la endometriosis. Ciertamente, aún se ignoran muchas cosas.

Pocas cuestiones en la enfermedad son unánimemente aceptadas. La mayoría de ellas permanecen sujetas a debate permanente. A continuación se hará una revisión de los conocimientos actuales sobre los aspectos básicos de la endometriosis humana, profundizando en los temas controvertidos.

### 2.1.1. CONCEPTO

Se define la endometriosis como un proceso caracterizado por la presencia de tejido endometrial (epitelio glandular y estroma) funcionalmente activo fuera de su habitual localización en la cavidad uterina (Farquhar, 2007; Ayala, 2009; Serdar, 2009; García-Manero, 2009a), siendo una destacada causa de dolor pélvico e infertilidad en la mujer (Catenacci et al., 2009). Este tejido es persistente y progresivo. Se utiliza también el término de “**endometrioma**” para expresar un comportamiento

preferentemente tumoral o invasivo localizado en un determinado órgano (Holt y Weiss, 2000; Farquhar, 2000; Pastor et al., 2006). Las células endometriales implantadas ectópicamente responden a los cambios cíclicos de estrógeno y progestágeno con proliferación y secreción (Corwin, 1997). Es una enfermedad benigna, pero de comportamiento clínico a veces agresivo; con capacidad para crecer, infiltrar e incluso diseminarse, en una forma similar a como lo hace un tejido neoplásico (Pastor et al., 2006).

Una laparoscopia realizada en el momento de la menstruación permitiría identificar, debido a una menstruación retrógrada, glándulas y estroma endometriales en la cavidad peritoneal en un gran número de mujeres. Esto, obviamente, no es una endometriosis.

Este endometrio ectópico puede mantener un mayor o menor grado de diferenciación y, por lo tanto, una mayor o menor similitud histológica y funcional con el endometrio eutópico (Barbieri, 1989). Aunque la diferenciación hace referencia a la igualdad histológica, las células endometriales ectópicas pueden presentar diferencias histológicas (receptores hormonales), funcionales (secreción de proteínas) y antigénicas (codificación genética de moléculas de superficie) con las células endometriales eutópicas (Di Lieto et al., 1992; Mathur et al., 1995).

El concepto de endometriosis ha permanecido definido de esta manera durante muchos años. Sin embargo, recientemente, debido a los datos proporcionados por la laparoscopia, algunos grupos de investigadores han propuesto un modelo diferente que distingue entre endometriosis como entidad fisiológica y lesión endometriósica como enfermedad. El desarrollo de esta hipótesis pertenece al grupo belga encabezado por Koninckx (Koninckx y Martin, 1994; Koninckx et al., 1999). Ellos postulan que las lesiones superficiales sutiles y no pigmentadas, como las vesículas blancas o rojas, las lesiones en llamarada y las polipoideas son las lesiones iniciales de la endometriosis. Estas lesiones aparecerían de forma intermitente en una gran proporción de mujeres. Los mecanismos de defensa peritoneales funcionando adecuadamente controlarían y eliminarían dichas alteraciones en la mayoría de las pacientes. En algunas de ellas, el remodelado de estas lesiones daría lugar a formas superficiales típicas que pueden ser consideradas como cicatrices más que como implantes. Cuando los mecanismos inmunológicos presentan algún tipo de deficiencia,

cualitativa o cuantitativa, temporal o permanente, congénita o adquirida, el remodelado no se produce y la endometriosis progresa hacia lesiones peritoneales profundas y endometriomas ováricos.

Ambas situaciones son las que se consideran como auténtica enfermedad endometriósica que se asocia regularmente con sintomatología y cuya resolución espontánea ya no es posible. Por tanto, existiría una forma superficial fisiológica que no precisaría tratamiento y una forma profunda, auténtica enfermedad endometriósica, en que la intervención terapéutica sería necesaria.

Se distinguen, en orden a su localización, **dos formas de endometriosis:**

- La endometriosis interna o adenomiosis, que consiste en la permanencia de tejido endometrial en el espesor del miometrio.
- La endometriosis externa en la que el endometrio se sitúa fuera del útero. Debido a las radicales diferencias en todos los aspectos entre una y otra, ambas modalidades han pasado a considerarse como entidades distintas.

En la adenomiosis, por razones no bien aclaradas, el endometrio crece en profundidad y, atravesando los haces musculares del miometrio, se desarrolla en su espesor. Para poder hablar de adenomiosis, la distancia que debe existir entre el endometrio normal y los focos de tejido endometrial en el espesor del miometrio es variable. Unos exigen un campo microscópico de gran aumento; otros, dos campos de bajo aumento; otros opinan que al menos debe haber 2-3 mm, y otros finalmente opinan que los focos de endometrio ectópico deben profundizar al menos un tercio del espesor del miometrio (Comino y Lubian, 1995).

### 2.1.2. HISTORIA

La revisión de la historia de la medicina es a menudo considerada como un ejercicio académico, importante sólo para estudiantes o estudiosos de la disciplina.

Aunque eso pudiera ser verdadero en términos generales, no es el caso de la endometriosis. La historia de la endometriosis no está cerrada; y permanecerá abierta hasta que se conozcan con exactitud su etiopatogenia, fisiopatología y tratamiento eficaz.

Acreditados autores especulan que la enfermedad ha multiplicado su prevalencia con el desarrollo de la civilización (Starseva, 1992; Demyttenare et al., 1992). No obstante, hay motivos para pensar que la enfermedad existe desde siempre en la mujer. El principal argumento a favor de esta hipótesis lo constituye el conocido hallazgo de la presencia de esta enfermedad, de forma espontánea, en primates superiores que viven en un entorno salvaje, alejado de la civilización (D'Hooghe et al., 1996). La exhibición de una determinada característica en dos especies filogenéticamente contiguas hace suponer su permanencia en todos los eslabones evolutivos intermedios.

Ridley (1968) llama la atención hacia El Papiro de Ebers, que data del año 1600 A.C., contiene 47 diagnósticos específicos con encantamientos y recetas, reflejo de las enseñanzas y prácticas de Imhotep. La traslación literal de su texto revela lo siguiente: *“Si tu examinas a una mujer que tiene dolor en un lado de su región hipogástrica, entonces tu dirás que ello es debido a un desorden en su menstruación. Después tu prepararás para ella cebolla triturada mezclada con serrín de pino y vendarás su región hipogástrica con esto”*. Aunque este dolor debido a “desorden de la menstruación” podría ser ocasionado por un variado número de causas, este autor considera posible que pudiera ser debido a una endometriosis en una mujer de la antigüedad; y que la prescripción señalada constituiría la primera conocida para el tratamiento de la endometriosis.

Se han recogido en escritos de las antiguas culturas Griega y Romana, así como de los pueblos Europeos que continuaron a éstas, referencias de complicaciones ginecológicas que cursaban con dismenorrea e infertilidad (Graham, 1951).

Acostumbran los tratados sobre el tema a atribuir la primera descripción escrita de lo que sin duda era una endometriosis a Von Rokitansky. Este autor en 1860 describió una forma infiltrante de la enfermedad que denominó *“adenomyomata”* (Ridley, 1968). Pero la auténtica primera reseña de este proceso la realizó Cruveilhier,

en 1835, en su libro de anatomía humana. Escribió sobre la existencia de quistes en los anejos, útero y vagina, formados en el curso de remanentes Wolfianos y Müllerianos (Breus, 1894).

En 1883, Diesterweg, publicó el caso de una mujer operada dos años antes, en dos ocasiones, por “pólipos” de la pared posterior uterina. El mayor de ellos tenía el tamaño de un puño. Estos tumores contenían quistes llenos de sangre y revestidos por un epitelio ciliado. Pudiera ser la descripción histológica más precoz de la enfermedad, pero el autor no identificó este epitelio como similar al de la cavidad uterina.

Von Recklinghausen describió la estructura de los “*adenomyomata*” de Rokitansky (1893, 1895, 1896). Este autor parece ser el primero en distinguir entre “*adenomyomas*” uterinos y extrauterinos. Sin embargo, desde su punto de vista, sólo los casos situados en la pared uterina poseían glándulas derivadas de la mucosa uterina.

Iwanoff (1898) reclamó para sí el mérito de haber sido el primero en describir un adenomioma. En los comentarios de un caso publicado por él en 1898 señaló que con anterioridad había realizado una publicación en Rusia con una evaluación microscópica de las glándulas encontradas en un mioma quístico. Desafortunadamente, no aportó la referencia de su temprana publicación.

Breus (1894) empleó el término “quiste de chocolate” para describir una tumoración situada en el fondo de saco de Douglas, entre la cara posterior del útero y la anterior del recto.

A Rusell (1899), de la Universidad Johns Hopkins de Baltimore, se le atribuye la primera comunicación de una endometriosis ovárica. Señaló el caso de una mujer premenopáusica, operada de un adenocarcinoma quístico del ovario izquierdo, que presentaba múltiples adherencias entre el ovario derecho y la cara posterior del ligamento ancho. Pese a que a simple vista no notó nada anormal en dicho ovario, que era de tamaño normal, se quedó atónito cuando en el examen microscópico encontró áreas que eran un prototipo exacto de las glándulas uterinas y del tejido conectivo interglandular uterino. No obstante, en contraste con la precisión de su descripción histológica, consideró que el tumor era debido a la presencia de porciones aberrantes del conducto Mülleriano en el ovario. Otras comunicaciones de endometriosis ovárica

siguieron a ésta (Semmelink, 1905; Savage, 1906; Wolf, 1907; Hedley, 1910; Novak, 1917; Casler, 1919; Norris, 1921). Todas ellas tienen la característica común de no haber reconocido la similitud de su epitelio con el epitelio uterino, o de haber atribuido su presencia a origen Wolfiano o Mülleriano en el epitelio germinal del ovario (*Teoría embriológica de Waldeyer*).

Meyer, ilustre patólogo a quién se ha relacionado de forma universal con esta enfermedad, además de defender la teoría que lleva su nombre sobre la histogénesis de este padecimiento, describió probablemente el primer caso de endometriosis secundaria. Meyer presentó el caso de una paciente sometida a una segunda laparotomía debido a la aparición de grandes dolores pélvicos. Encontró glándulas epiteliales alrededor de las ligaduras de seda empleadas en el procedimiento inicial. Meyer entonces, con asombrosa claridad, elaboró su teoría de la "*Heterotipia epitelial*" o metaplasia inflamatoria del epitelio celómico. Consideró que los implantes endometriósicos eran una invasión epitelial de los tejidos con infiltrado inflamatorio. De este modo se trataba de una especie de proceso curativo, resultado final de una inflamación pélvica. También concluyó que dicha "*Heterotipia epitelial*" podría realizarse con epitelio distópico (inmaduro o embrionario) o con epitelio ortotópico (maduro) (Meyer, 1903). La enorme autoridad de este autor, decano de los patólogos de la época, tuvo una gran trascendencia. Esta teoría sobre la histogénesis de la endometriosis fue mayoritariamente aceptada durante muchos años. Incluso en nuestros días, esta teoría nunca demostrada, tiene sus defensores entre ciertos patólogos (Fujii, 1992).

La descripción más ilustrativa y más próxima a la enfermedad tal y como la conocemos hoy la realizó Smith (1920). Menciona a una mujer con dismenorrea severa, presencia de adherencias y una masa blanda fijada en el fondo de saco de Douglas. Describe el escape de un fluido con aspecto de chocolate durante la liberación de las adherencias del ovario, la presencia de numerosos pequeños quistes en el ovario conteniendo material oscuro y una destacable desaparición del dolor tras la cirugía de exéresis. Sin embargo, su diagnóstico histológico fue el de un quiste hemorrágico del ovario.

El origen y naturaleza de los elementos glandulares encontrados en los "*adenomyomata*" centró la controversia en la historia temprana de la enfermedad. El



---

primer científico que llamó la atención sobre el hecho de que las inclusiones glandulares encontradas en los “*adenomyomata*” derivaban de la membrana mucosa del útero fue Cullen (Benagiano y Brosens, 1991).

Cullen (1868-1953) nació en Bridgewater, Ontario (Canadá). Hijo de un clérigo, se graduó en medicina en 1890 en la Universidad de Toronto, e hizo el internado. Cullen asistió como ayudante al Dr. Howard Kelly, que había pasado unas vacaciones pescando en Canadá, en una operación en el Hospital General de Toronto, donde Cullen hacía su internado. Quedó tan impresionado por la habilidad de Kelly que en 1891 hizo su segundo internado en el servicio de Kelly en el Johns Hopkins, donde fue profesor de ginecología clínica hasta 1939. En su haber se encuentra la primera descripción de la hiperplasia endometrial clínica y patológica, y en 1922 describió el signo que ha pasado a la posteridad con su nombre (coloración azulada del ombligo debida a la presencia de sangre en la cavidad peritoneal, como consecuencia de, por ejemplo, una pancreatitis o rotura de un embarazo ectópico). Publicó el libro “The Umbilicus and its diseases” y numerosos artículos. Sus primeras observaciones sobre los “*adenomyomata*” las hizo en 1894 y las publicó en 1896. Cullen mencionó que antes de su publicación ya habían sido descritos cerca de cien casos de “*adenomyomata*” (Cullen, 1896).

Fue el trabajo de Cullen el que forzó a algunos investigadores a reconocer que los “*adenomyomata*” contenían epitelio uterino, estroma y glándulas. En 1903, este autor publicó 19 casos más (Cullen, 1903). Mediante un cuidadoso examen consiguió determinar que en la mayoría de los casos las glándulas derivaban del epitelio de revestimiento de la cavidad uterina. En 1919, Cullen leyó un resumen en el Congreso anual de la Sociedad Médica del estado de Nueva Cork señalando, una vez más, que los “*adenomyomata*” consisten en una matriz de músculo no estriado y tejido fibroso con grupos glandulares o glándulas aisladas, a veces en contacto con el músculo o generalmente en un estroma característico. Estas glándulas recordarían a aquellas encontradas en la mucosa del cuerpo del útero. Él predijo que pronto se tendría una idea completa de la histogénesis de los “*adenomyomata*” (Cullen, 1919). Eso ocurrió solo dos años después, cuando Sampson publicó en 1921 sus observaciones y dibujó el cuadro completo que Cullen había invocado.

Como indican Benagiano y Brosens (1991), es costumbre considerar a Sampson como el descubridor de la endometriosis; y verdaderamente su trabajo sobre los endometriomas ováricos aportó la primera teoría demostrable sobre la etiopatogenia de la enfermedad. Pero es, sin embargo, un engaño de la historia ignorar la gran contribución de Cullen al conocimiento de esta entidad nosográfica.

J.A. Sampson, un ginecólogo dedicado a la práctica privada en Albany (Nueva York), realizó tres publicaciones que sentaron las bases de la llamada “teoría implantativa” (Sampson, 1921; 1925; 1927). En estos artículos ya usó el término endometriosis, recordando que las dos mejores expresiones para denominar a esta enfermedad eran la de Mullerianosis, sugerida por Bailey, y la de endometriosis que propuso Blair Bell.

En el enunciado de su hipótesis, Sampson se mostró convencido de que la menstruación retrógrada era la causa más frecuente de las lesiones endometriósicas. Señaló que la sangre refluida contenía fragmentos endometriales y, menos frecuentemente, de la mucosa tubárica que podrían implantarse en la superficie peritoneal. También admitió la posibilidad de pasar contenido menstrual a la cavidad libre desde lesiones endometriósicas previas o rotura de endometriomas ováricos.

Respecto a la “teoría metaplásica” de Iwanoff-Meyer, Sampson admitió la posibilidad de que eso ocurriese en alguna ocasión, aunque él nunca pudo comprobarlo. Manifestó sus dudas respecto a que una mucosa típica uterina pudiera formarse exclusivamente por metaplasia celómica.

Sampson argumentó su teoría en base a unas observaciones que resumió de la siguiente manera:

1. La estructura histológica y funcional de los implantes endometriósicos es similar a la de la mucosa uterina.
2. Ocurre en mujeres durante su vida menstrual, y no en hombres.
3. Se ha observado en intervenciones quirúrgicas la existencia de menstruación retrógrada y la presencia de epitelio y estroma endometriales en ella.
4. Se ha encontrado en lugares declives, dentro de la pelvis, zonas donde caería la sangre refluida a través de las trompas. Frecuentemente es bilateral.

5. Las lesiones, a menudo, están en diferentes estados de desarrollo, lo que sugiere la presencia de implantaciones repetidas.

6. La relación de los implantes entre sí indica que unos pueden derivar de otros, o que ambos tienen el mismo origen.

7. Las trompas son habitualmente permeables, y los casos en que no o son podrían deberse a una oclusión posterior al inicio de la enfermedad.

8. El estudio histológico de peritonitis bacterianas no ha podido demostrar que este estímulo infeccioso-irritativo cause lesiones endometriósicas.

9. Los depósitos endometriales son habitualmente múltiples y se encuentran esparcidos, sugiriendo que la simple irritación química de la sangre menstrual no es la responsable de los mismos.

10. Se ha observado endometriosis en cicatrices de cesáreas, apoyando la teoría la contaminación del campo con tejido uterino.

11. Se ha conseguido crear endometriosis experimental por autotrasplante de mucosa uterina.

Con relación a los endometriomas, Sampson postuló su origen en la invasión de quistes o folículos rotos por contenido menstrual refluído. Para este autor, el ovario sería el huésped mejor adaptado para el desarrollo de los endometriomas, permitiéndoles alcanzar grandes tamaños. Pensó que el ovario era un huésped incubador intermedio, de modo que al romperse el quiste contribuiría a la diseminación y a la adherencia del ovario a los órganos adyacentes.

La teoría implantativa de Sampson ganó popularidad con los años, a medida que sus argumentos iban siendo demostrados. El propio Meyer (1949), en su autobiografía, señala: "No debemos olvidar el impulso que nos dio la teoría de Sampson de la endometriosis. En el trabajo de un hombre, son más importantes los estímulos y las perspectivas que crea en otros que las concepciones propias que establece. Es verdad que yo ahora he cambiado mi pensamiento con respecto a la cuestión de la endometriosis".

No obstante, los años siguientes al enunciado de la teoría implantativa vinieron marcados por apasionadas discusiones entre los partidarios de esta teoría y los defensores de la teoría metaplásica. Fueron famosas las disputas entre Novak y Sampson. Novak (1924) apuntó que el material menstrual expulsado era necrótico, debido a la acción de enzimas proteolíticas, y sus constituyentes estaban lisados. Para este autor no existía, por tanto, posibilidad de que las células del contenido menstrual vivieran y crecieran por ellas mismas.

Aunque Sampson nunca renunció a su creencia acerca del origen transtubárico de la endometriosis, acosado por los ataques de eminentes científicos, resumió pronunciando la famosa y célebre afirmación: "Si fragmentos de mucosa mülleriana transportados con la sangre menstrual a la cavidad peritoneal están siempre muertos, la teoría de la implantación, tal y como ha sido presentada por mí, también estará muerta y debe ser enterrada y olvidada. Pero si alguno de estos fragmentos están, incluso ocasionalmente, vivos, la teoría de la implantación también estará viva".

Por la misma época en que Sampson daba a conocer sus ideas, Halban (1924) elaboraba la hipótesis de la endometriosis como enfermedad con capacidad metastásica. Se basó para ello en los hallazgos de Werthein, Meyer y en los suyos propios, que encontraron endometriosis en ganglios linfáticos parametrales, inguinales y sacros. Otros autores también postularon que la enfermedad podría utilizar los vasos venosos para diseminarse; y el hallazgo posterior de focos de endometriosis en pulmones y otros órganos distantes de la pelvis vino a confirmarlo (Lates et al., 1956).

El avance en el conocimiento de esta enfermedad durante los años siguientes continuó a través de dos caminos diferentes. Por un lado, se realizaron estudios, en la mujer y experimentales, para tratar de comprobar la veracidad de las teorías sobre la histogénesis de la enfermedad. Por otro lado, se investigó en el campo terapéutico, pues en el terreno clínico ya se había comprobado la persistencia de las lesiones en las pacientes que las padecían.

Siguiendo el camino de la histogénesis, Watkins (1937) aspiró el contenido del fondo de saco de Douglas mediante culdocentesis, en pacientes que estaban

menstruando, y encontró células rojas, leucocitos, células endometriales y material amorfo. Era obvio que células endometriales habían atravesado las trompas de Falopio hasta la cavidad peritoneal en un desplazamiento antiperistáltico y anticiliar.

Hirsch y Jones (1933) documentaron el crecimiento de tejido endometrial humano "in Vitro". Estos autores transfirieron delgadas piezas de endometrio, de 2-4 mm, a un medio compuesto por partes iguales de plasma heparinizado y extracto de tejido. Las muestras endometriales se tomaron de mujeres entre 20 y 65 años. El plasma heparinizado sería obtenido de mujeres postparto. El extracto de tejido estaría formado por machacamiento de endometrio en solución de tiroides. Todos los cultivos sobrevivieron entre 10 y 40 días (tiempo de observación del estudio), aunque sus dimensiones se redujeron a 1-2 mm. El tejido superviviente de los explantes fue fundamentalmente epitelio.

Keettel y Stein (1951) lograron crecimiento de fragmentos de endometrio obtenidos del fluido menstrual en un cultivo tisular con un medio natural. Faltaba por precisar si el grado de viabilidad de estas partículas descamadas era suficiente para implantarse y sobrevivir tanto tiempo como para provocar endometriosis. Esto se demostró en las dos siguientes investigaciones independientes que se explican, una en animales y otra en humanos.

TeLinde y Scott (1950), del Hospital Johns Hopkins de Baltimore (Maryland), discípulos y seguidores de Novak, diseñaron un estudio experimental con monas para demostrar que la teoría de la menstruación retrógrada de Sampson no era cierta. De forma muy ingeniosa separaron el cérvix de la vagina y cerraron ésta. Voltearon el útero, haciendo que la sangre menstrual cayera directamente en la cavidad peritoneal. Por otro lado, autotransplantaron quirúrgicamente endometrio en cavidad peritoneal de otras monas. Hallaron endometriosis en 5 de 10 animales a los que se había provocado menstruación intraperitoneal, entre 75 y 963 días de observación. De igual modo, encontraron implantes con glándulas y estroma en todas las monas autotransplantadas, entre 26 y 522 días de observación. Estos experimentos probaron que, en la mona adulta, el endometrio descamado en la menstruación es viable, capaz de crecer y de producir lesiones en la pelvis similares a las encontradas en la endometriosis humana. La posibilidad de metaplasia causada por la irritación quirúrgica peritoneal o sangre menstrual fue poco probable, ya que en los estudios de

autotransplante no se desarrolló endometriosis a pesar de la cirugía y caída de sangre en otros lugares que no fueran los de la implantación. Estos resultados hicieron cambiar su pensamiento a muchos autores y defender en adelante la teoría de Sampson. En la discusión generada por el artículo, en la que también se encontraba Novak, TeLinde refiere textualmente un párrafo de Novak dirigido a Sampson en 1926: “La teoría de Sampson se vería fortalecida si él pudiera demostrar dos cosas. Primero, la capacidad de las células descamadas de crecer en cultivos. Segundo, la capacidad del endometrio de crecer en peritoneo y ovario humanos o de animales inferiores. Ambas pruebas faltan y por las innatas dificultades yo me inclino a creer que será muy difícil probar cada punto experimentalmente”.

Finalmente, Ridley y Edwards (1958) recogieron fluido menstrual durante las primeras 24 horas de la menstruación, sin trauma y sin invadir la cavidad endometrial. Implantaron estos elementos en la pared abdominal baja, en situación supraaponeurótica, donde pudieran observarse y posteriormente practicar una excisión. Encontraron implantes endometriósicos en 2 de 15 casos, entre 91 y 175 días. Hubo cuatro casos más que mostraron reacción tisular sugiriendo que se había formado endometriosis, pero no reunían los criterios de crecimiento establecidos en el diseño. Todavía hoy, no sabemos por qué algunas pacientes permiten que se forme endometriosis y otras no, bajo similares circunstancias. Pero la conclusión de este trabajo en humanos fue que estas células descamadas resultaron viables y capaces de establecer endometriosis en lugares ectópicos del huésped.

Así, la teoría de Sampson fue un hecho probado, mostrando que su creencia era válida y que su teoría está viva. Nunca ha sido demostrada la teoría metaplásica, a pesar de contar en todas las épocas con partidarios.

Desde el punto de vista terapéutico, la única modalidad empleada hasta los años 40 fue el tratamiento quirúrgico. Las primeras descripciones y hallazgos de esta enfermedad se realizaron sobre piezas extirpadas quirúrgicamente.

El tratamiento quirúrgico conservador tuvo sus precedentes muy precozmente (Wharton, 1929). La cirugía se limitó en los primeros momentos a la extirpación del tejido visualmente anormal, algo que parece lógico. Con nuevos conocimientos

clínicos que señalaban una enorme facilidad de la enfermedad para recurrir después de su extirpación, tomaron su lugar los tratamientos de exéresis radical (Pellicer y Ballesteros, 1995).

Desde que la enfermedad quedó caracterizada, se observó que era típica de la edad fértil y que las pacientes mejoraban notablemente con los embarazos y tras la menopausia. Ello hizo suponer que la manipulación hormonal pudiera disminuir la sintomatología y evitar la progresión de la enfermedad. No obstante, hubo que esperarse a la disponibilidad de preparados hormonales en formas galénicas adecuadas para su uso clínico (Pancorbo, 1995). De este modo, el tratamiento hormonal de la endometriosis se inició en la segunda mitad de los años cuarenta con el empleo del dietilestilbestrol. Éste se administraba de forma continua y a altas dosis, con la doble intención de producir una decidualización del estroma y de inhibir la ovulación y la esteroidogénesis ovárica. Sin embargo, no se conseguía la necrosis de los implantes sin el empleo de gestágenos; y, además, el estímulo estrogénico, aún anulando la esteroidogénesis ovárica, producía por sí mismo un aumento del tamaño de los implantes y progresión de la enfermedad. Su utilización de esta forma tenía importantes efectos secundarios (nauseas, vómitos, edemas, mastodinia, tromboflebitis y hemorragias uterinas) (Karnaky, 1948; Haskins y Woolf, 1955).

También durante los años cuarenta se comenzaron a utilizar los andrógenos como la metiltestosterona. Usados a bajas dosis tenían una acción favorable sobre la endometriosis. No estimulaban el tejido endometriósico como los estrógenos y no llegaban a inhibir la ovulación. Su inconveniente fueron los efectos secundarios virilizantes, como hirsutismo, acné, desarrollo del clítoris y cambios de la voz (Salmon, 1939; Hamblen, 1957).

En 1953 Meigs sugirió un medio de profilaxis contra la proliferación de la endometriosis: el matrimonio y la gestación temprana. Sin embargo, en muchas pacientes esto no era posible, porque o no deseaban el embarazo o eran infértiles. Reflexionando sobre las recomendaciones de Meigs, Kistner (1985) trató a 12 pacientes con una combinación de altas dosis de estrógenos y dos “nuevas” progestinas (Caproato de 19-alfa-hidroxiprogesterona y Noretinodrel). Se produjo decidualización en el endometrio de todas las mujeres y en los tejidos endometriósicos de las pacientes a las que operó al finalizar el tratamiento. Nueve de las doce mujeres

tratadas mejoraron subjetivamente. Creó el término de “pseudoembarazo” para denominar a esta forma de tratamiento que se mantendría durante unos años.

Un grupo de autores de Chicago (Illinois), publicó los resultados obtenidos con un derivado sintético de la 17-alfa-etinilttestosterona (danazol), tanto experimentalmente como en humanos (Greenblatt et al., 1971). Sus resultados demostraron que la sustancia tenía efectos inhibidores de la función gonadal, así como efectos androgénicos y anabólicos. En la mujer se anuló o redujo la actividad estrogénica y no hubo evidencia de ovulación. Desapareció el pico de LH y FSH de la mitad del ciclo. Estos efectos fueron reversibles y confinados al periodo de tratamiento. La función gonadal se recuperó de nuevo en todos los casos al finalizar el tratamiento. En este trabajo ya se señalaron como indicaciones para el danazol la endometriosis, pubertad precoz, hipertrofia mamaria juvenil y mastopatía fibroquística. El danazol comenzó a usarse en Europa y fue aprobado por la FDA (Foods and Drugs Administration) norteamericana en 1976. Las mujeres fueron muy reacias a aceptar el tratamiento después de la amplia información divulgada sobre los efectos en la descendencia femenina de madres tratadas durante el embarazo con dietilestilbestrol (Buttram et al., 1982).

Al comienzo de los años 80 se iniciaron dos avances muy importantes en el conocimiento y en el manejo de la endometriosis.

Dos grupos de investigadores comunicaron simultáneamente, por primera vez, el empleo de un agonista de la Gn-RH para el tratamiento de mujeres con endometriosis. El grupo de Los Ángeles, encabezado por Meldrum (1982), señaló que inyecciones diarias del agonista inhibieron completamente la secreción estrogénica ovárica en 5 mujeres con endometriosis. Sugirieron que se trataba de un nuevo acercamiento terapéutico de máxima eficacia para la enfermedad. Al mismo tiempo, el grupo de Lemay y Quesnel, en Québec (1982), publicó los datos hormonales y clínicos de una paciente que sufría endometriosis pélvica y se trató con administraciones repetidas intranasales de LH-RH (luteinizing hormone-releasing hormon). Mediante laparoscopia se cuantificó la extensión previa de la enfermedad. Con tres aplicaciones del spray cada 12 horas, durante 173 días, se comprobó, mediante nueva laparoscopia a la finalización del tratamiento, una respuesta casi completa. La paciente estuvo libre de síntomas durante los cuatro meses siguientes a la finalización del tratamiento. Sin



---

embargo, una tercera laparoscopia ocho meses más tarde mostró grandes adherencias entre el útero y el saco de Douglas. Los ovarios eran quísticos y estaban adheridos a la capa posterior del ligamento ancho. Terminó realizándose una histerectomía con doble anexectomía. Los editores de la revista en que se publicó este caso, hicieron el siguiente comentario final: “Este reportaje es todavía demasiado preliminar y deben ser evaluados bastantes más pacientes antes de que se obtenga alguna conclusión sobre la eficacia de los agonistas de la Gn-RH, especialmente en comparación con otras terapias existentes”.

Los años 80 también abrieron un nuevo horizonte en el conocimiento de la fisiopatología de la endometriosis. Ya demostrada la teoría de la menstruación retrógrada en la histogénesis de la enfermedad, y conocido el hecho de que la regurgitación menstrual transtubárica ocurre en el 90% de las mujeres con trompas permeables (Halme et al., 1980), faltaba por conocer qué circunstancias facilitaban el asentamiento y proliferación del tejido endometrial refluído en unas mujeres, o su lisis y eliminación en otras.

El sistema inmunológico, que actúa de forma fisiológica reconociendo y destruyendo agentes infecciosos exógenos, células extrañas y células propias aberrantes, seniles o ectópicas, tenía que estar implicado en este proceso.

Fue Starseva (1980) quien demostró, por primera vez, un déficit inmunitario celular junto a una hiperreactividad de la inmunidad humoral en mujeres con la enfermedad. Desde ese momento hasta hoy han sido incesantes las publicaciones que han reconocido algún tipo de perturbación en la delicada y compleja fisiología del sistema inmune. Básicamente, parece probada la existencia de una disminución de la inmunidad celular, tanto a nivel sistémico como en la cavidad peritoneal (Viganò et al., 1991). También se ha demostrado una disminución de la actividad citolítica de las células NK (asesinas espontáneas) frente a células endometriales (Oosterlynck et al., 1991). La existencia de autoanticuerpos organoespecíficos e inespecíficos ha evidenciado una exaltación de la inmunidad humoral (Taylor et al., 1991). El fluido peritoneal de mujeres con endometriosis presenta un aumento tanto del número como del nivel de activación de los macrófagos (Haney et al, 1981).

Otros estudios han identificado alteraciones locales a nivel de las citocinas (linfocinas y monocinas), entre las que se encuentran las interleukinas y los

interferones (Keenan et al., 1994); alteraciones a nivel de los factores de crecimiento (Melega et al., 1991), y a nivel de las llamadas moléculas de adhesión celular o integrinas (Lessey y Castelbaum, 1984).

La dificultad actual consiste en encontrar y demostrar un razonamiento fisiopatológico que enlace cada uno de estos hallazgos en el lugar y en el tiempo en el que ocurren. Es decir, que se delimite lo que es causa y lo que es consecuencia. Hasta que no se resuelvan dichas dudas continuaremos entre sombras.

Tozzini (1991) definió el estado del conocimiento de la enfermedad a principios de la década de los 90, que puede ser aplicado al momento actual. Así, este clínico afirmó que: *“Las investigaciones llevadas a cabo en la última década han derribado parte del muro por donde se filtra nueva luz, pero aún muchas preguntas quedan sin respuesta. La endometriosis hoy sigue siendo un enigma”*.

### 2.1.3. EPIDEMIOLOGÍA

#### 2.1.3.1. Distribución de la endometriosis: prevalencia e incidencia

El conocimiento de la distribución de la enfermedad ha de basarse en los estudios realizados sobre incidencia y prevalencia.

La **prevalencia** es la proporción de enfermos, tanto nuevos como antiguos, en una población determinada y en un momento concreto. La validez de su cálculo depende fundamentalmente de la representatividad de la muestra estudiada y de la uniformidad de la metodología diagnóstica empleada.

En la endometriosis, el cálculo de la prevalencia es una tarea sumamente difícil por varias razones. Un motivo es que la capacidad diagnóstica depende de la dotación

técnica de la institución que realiza el estudio y de la experiencia de los investigadores en la interpretación de imágenes dudosas, como las sutiles o no pigmentadas; habiendo variado estos recursos a lo largo del tiempo. Otra razón que limita el valor de los datos publicados sobre la prevalencia de la endometriosis radica en la inadecuada elección de la muestra estudiada. Puesto que el diagnóstico de certeza implica la realización de un acto quirúrgico, la indicación por la que se propone dicho acto modifica la prevalencia de la enfermedad (Comino y Lubian, 1995; Goldman y Cramer, 1990). Además, muchas mujeres con endometriosis son asintomáticas.

En 16 series recopiladas a lo largo de 60 años, la prevalencia de la endometriosis varió entre 0 y 52,9%, en mujeres sometidas a intervención quirúrgica (Houston, 1984). Cuando los casos son subdivididos por la indicación, observamos que en pacientes infértiles sometidas a laparoscopia la prevalencia oscila entre el 2,1% (Chang et al., 1987) y el 34,6% (Musich y Behrman, 1982). En mujeres operadas por algias pélvicas crónicas la encontramos entre un 4,5% (Liston et al., 1972) y un 52,8% (Goldstein et al., 1980). En mujeres asintomáticas, fértiles, sometidas a laparoscopia para ligadura tubárica se encontró endometriosis en un porcentaje variable entre el 1,3% (Hasson, 1976) y el 42,6% (Liu y Hitchcock, 1986). Otros autores muestran prevalencias de la enfermedad en estas mujeres del 7 al 15% (Barbieri, 1990).

Estudios más amplios, generalmente multicéntricos, que tratan de analizar la prevalencia global de la enfermedad (incluyendo varias indicaciones y procedimientos quirúrgicos) merecen ser comentados individualmente.

Wheeller y Malinak (1988) hacen uno de los estudios más amplios, revisando datos de 21 ginecólogos entre 1976 y 1984. En total analizan 25.440 intervenciones ginecológicas entre las que hallan 3.473 casos de endometriosis, es decir un 13,5%.

Mahmood y Templeton (1991) escogieron prospectivamente un grupo de 1.542 mujeres caucásicas para investigar cuidadosamente la prevalencia de endometriosis. La distribución según técnica quirúrgica e indicación fue la siguiente: Laparoscopia por infertilidad (N= 654), laparoscopia para esterilización (N= 598), laparoscopia por algias pélvicas crónicas (N= 156) y laparotomía para histerectomía por hemorragia uterina no controlable con tratamiento médico (N= 134). Encontraron una prevalencia global del 15%. Por indicaciones, mencionan: Infertilidad 21%, esterilización 6%, algias pélvicas crónicas 15% y hemorragia uterina 25%.

Parazzini et al. (1994) estudian la prevalencia de endometriosis en 23 departamentos de Ginecología de Italia, entre Mayo de 1991 y Julio de 1992. En total, entraron en el estudio 3.648 mujeres sometidas a cirugía por infertilidad (660 casos), algias pélvicas crónicas (409 casos). Diagnosticaron endometriosis en el 30% de las intervenidas por infertilidad, en el 45% de las algias pélvicas, en el 12% de los miomas y en el 35% de los quistes de ovario. La prevalencia global en toda la muestra fue del 23,2%.

La prevalencia por grupos clínicos o etarios puede resumirse de la literatura como sigue: la endometriosis prevalece en el 2-22% de mujeres asintomáticas, el 20-30% de las infértiles y el 40-60% de aquellas que sufren dismenorrea (Farquhar, 2000). Se ha descrito en el 30-33% de mujeres con dolor crónico pélvico (Howard, 2000), y en el 6-44% de mujeres en edad reproductiva. La severidad de los síntomas y la probabilidad de aparición de la enfermedad aumentan con la edad, alcanzando un pico de incidencia a los 37-40 años de edad (Farquhar, 2000; Falcone et al, 1996). Es relativamente frecuente en mujeres en edad fértil (Corwin, 1997; Hernández-Valencia, 2009). Rara vez se manifiesta antes de los 20 años de edad. En la menopausia suele ser un hallazgo casual (Kindermann, 1974).

En resumen, se ha estimado su prevalencia como sigue (Mahmodd y Templeton, 1991; Cramer y Missmer, 2002; Pastor et al., 2006; García-Manero, 2009<sup>a</sup>, Farquhar, 2000; Goldman y Cramer, 1990; Chen, 2005):

- **2-20% de mujeres asintomáticas.**
- **10-15% en la población general femenina en edad premenopáusica.**
- 20-35% de las mujeres estudiadas por infertilidad.
- 30% de las mujeres con antecedentes de dolor pélvico.
- 40-60% de mujeres con dismenorrea.

La **incidencia** se define como el número de casos nuevos de una determinada enfermedad en una población específica durante un tiempo dado.

Los datos sobre la incidencia de la endometriosis son extremadamente limitados. Houston et al. (1987) examinaron la incidencia de nuevos diagnósticos de endometriosis pélvica en mujeres blancas de 15 a 49 años en Rochester, Minnesota, desde 1970 hasta 1979. Señalan una incidencia de 2,5 casos por 1.000 mujeres y año.

Otra estimación de la incidencia de endometriosis en la población general está contenida en un estudio de los diagnósticos al alta, tras ingreso por patología aguda, realizado en Hospitales Americanos no federales en 1980 (McCarthy, 1982). El porcentaje anual de ingresos hospitalarios con la mención de endometriosis en la lista de diagnósticos por paciente fue de 27 por 10.000 mujeres de todas las edades y 40,6 por 10.000 mujeres de 19 a 45 años de edad. La enfermedad estuvo virtualmente ausente en niñas por debajo de 15 años y en mujeres por encima de 65 años. Estas incidencias fueron de la misma magnitud que las de mioma uterino o prolapso genital; y significativamente mayores que la de cáncer de mama.

Una estimación racional de la incidencia nos llevará a un cálculo seguro de la prevalencia. Si sabemos que la prevalencia es aproximadamente igual a la incidencia multiplicada por la duración promedio de la enfermedad, y si asumimos que la incidencia de la endometriosis es de 2,5/1.000 mujeres/año y la duración promedio de la enfermedad es de 40 años, la prevalencia de la endometriosis en la población general sería del 10% de todas las mujeres (Goldman y Cramer, 1990).

### 2.1.3.2. Edad

Al margen de escasas y anecdóticas excepciones, la enfermedad se desarrolla entre la menarquia y la menopausia. Al no disponer de estudios longitudinales, las prevalencias de la enfermedad en las distintas edades no permiten extraer conclusiones válidas acerca de su carácter progresivo, ya que la edad de comienzo es muy variable.

En el estudio de Houston et al. (1987), la menor incidencia se produjo entre los 15-19 años (7/10.000/año). Desde entonces, aumenta progresivamente hasta los 44 años

(41/10.000/año), y a partir de ahí declina, siendo la incidencia entre los 45-49 años de 20/10.000/año. Parece, por tanto, que la incidencia de la endometriosis aumenta con la edad hasta los 44 años, pero no hay asociación entre edad y severidad de la misma (Viganò et al., 2004).

Por otro lado, Bergholt y su equipo (2001) no encontraron asociación significativa entre edad y adenomiosis.

#### 2.1.3.3. Raza

Aunque las publicaciones relacionadas con la prevalencia racial de la enfermedad adolecen de importantes defectos de forma, como no haber tenido en cuenta el nivel socioeconómico, la edad o la paridad, indican diferencias importantes entre las mujeres negras, blancas y orientales. Dos trabajos encuentran que la prevalencia en mujeres negras es la mitad que en las blancas (Hasson, 1976; Cavanagh, 1951). En mujeres orientales, la prevalencia sería incluso mayor que en blancas (Miyazawa, 1976).

Sin embargo, posteriores estudios que tuvieron en cuenta la clase socioeconómica no encontraron diferencias significativas en términos de prevalencia entre mujeres de diferentes razas (Mangtani y Booth, 1993; Viganò et al., 2004).

#### 2.1.3.4. Estado socioeconómico

Ya Meigs (1942) enfatizó la importancia de los factores socioeconómicos en el riesgo de padecer endometriosis. Él observó una mayor frecuencia de diagnóstico en sus pacientes privadas que en las de distrito (consulta benéfica), presumiblemente de nivel socioeconómico más bajo. Otros trabajos posteriores (Cavanagh, 1951; Scott y Te Linde, 1950), comparando pacientes de diferentes estratos sociales y el mismo grupo racial, también encontraron una correlación positiva entre nivel socioeconómico

más alto y riesgo de enfermedad; siendo esta idea aceptada por otros autores (Viganò et al., 2004).

#### 2.1.3.5. Factores familiares y genéticos

La tendencia familiar de la endometriosis ha sido una observación de muchos autores (Kinderman, 1974; Goodall, 1943; Frey, 1957; Ranney, 1971; Frackiewicz, 2000). Se considera como factor de riesgo aumentado de endometriosis los antecedentes de primer grado (Frackiewicz, 2000, Viganò et al., 2004). En un estudio genético, Simpson et al. (1980) encontraron que 18 de 123 (14,6%) mujeres con endometriosis tuvieron una madre y/o una hermana con la enfermedad, pero sólo 2 (1,6%) de estas mismas mujeres tuvieron una suegra y/o cuñada con endometriosis. La mujer con endometriosis familiar parecía tener formas más severas de la enfermedad (Viganò et al., 2004). Sin embargo, no se ha podido identificar un patrón específico mendeliano, postulándose una herencia poligénica multifactorial (Goldman y Cramer, 1990).

Se ha sugerido un posible mecanismo genético (o, al menos, congénito) en los casos que asocian endometriosis con anomalías genitales, incluyendo atresia cervical o vaginal y defectos müllerianos de fusión con obstrucción del flujo menstrual (Schifrin et al., 1973). Estos defectos parecen tener una tendencia familiar y pueden ocurrir con una frecuencia de cerca del 0,1% (89).

Buttram (1979) consideró que la frecuencia de retroversiones uterinas era la misma en mujeres fértiles que en las infértiles, siendo en estas últimas la endometriosis muy frecuente. Pero Moen (1987) puso de manifiesto que casi la mitad de las mujeres con endometriosis asintomática tenían retrovertido el útero, frente al 17% de los controles.

### 2.1.3.6. Factores menstruales y reproductivos

Mientras la **dismenorrea** es un reconocido síntoma de endometriosis, se ha sugerido la posibilidad de que esta característica menstrual pueda preceder a la enfermedad. La dismenorrea se origina por un aumento de la génesis de prostaglandinas intrauterinas que incrementan la contractilidad del órgano. Dicha contractilidad incrementada podría favorecer la aparición de un mayor reflujo tubárico menstrual con el consiguiente aumento del riesgo de padecer endometriosis (Schulman et al., 1983; Cramer et al., 1985).

En algunos estudios, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las características menstruales de las pacientes con la enfermedad y los controles sanos. Así, se ha encontrado en las pacientes con endometriosis una **menarquia** más temprana y **menopausia** tardía (Farquhar, 2000; Farquhar, 2007), baja **paridad**, unos **ciclos** más cortos (menores de 28 días), menor incidencia de opsomenorrea y mayor duración y cuantía de la **menstruación** (Cramer et al., 1985; Candiani et al., 1991; Eskenazi y Warner, 1997; Frackiewicz, 2000; Viganò et al., 2004; Hernández-Valencia, 2009).

Aunque parece evidente la conexión entre baja paridad y endometriosis, un problema adicional al definir esta asociación es que la enfermedad causa infertilidad “per se”, siendo muy difícil distinguir si la disminución de fertilidad precede o sigue a la endometriosis. El equipo de Bergholt (2001) no encontró asociación significativa entre la paridad y la presencia de adenomiosis.

Algunos estudios no muestran relación entre la endometriosis y la edad de **primer embarazo** o el **aborto** espontáneo (Viganò et al., 2004).

### 2.1.3.7. Hormonas exógenas

Un estudio demostró que el mantenimiento de implantes endometriósicos en monos castrados fue dependiente de hormonas sexuales (Dizerega et al., 1980).



Dicha dependencia es también evidente en humanos y viene sugerida por la observación de la ausencia de la enfermedad en niñas menores de 15 años o mujeres mayores de 65 años. Por otro lado, se ha comprobado que la terapia hormonal sustitutiva en la menopausia puede activar la enfermedad (Ranney, 1980).

De mayor interés es el papel que los contraceptivos orales pueden desempeñar en esta enfermedad. Como los contraceptivos orales disminuyen el flujo menstrual, algunos expertos han sugerido que podrían ofrecer profilaxis contra el desarrollo de la endometriosis (Novak y Woodruff, 1979). Un problema obvio en el estudio de la asociación entre endometriosis y uso de anticonceptivos orales es que las mismas características menstruales que predisponen a la endometriosis (dismenorrea, metrorragia,...) son también indicaciones comunes para los contraceptivos orales (Viganò et al., 2004). En general, se acepta que el empleo de anticonceptivos orales reduce el riesgo de endometriosis, persistiendo este efecto protector hasta un año después de abandonar su consumo (Farquhar, 2000; Vercellini et al., 2003; Viganò et al., 2004; Petta et al., 2005; Farquhar, 2007; Hernández-Valencia, 2009).

#### 2.1.3.8. Factores inmunológicos

El grueso de la investigación en los últimos años con relación a la endometriosis se ha centrado en los aspectos inmunológicos de la misma, y que en ese sentido se han logrado avances importantes, corroborados por varios autores. Diversos datos epidemiológicos relacionan el riesgo de endometriosis con la frecuencia de trastornos inmunológicos (Frackiewicz, 2000; Missmer y Cramer, 2003; Viganò et al., 2004).

Además de las alteraciones en el sistema inmune encontradas en las pacientes con la enfermedad, en algunas publicaciones se ha hallado una mayor predisposición a la endometriosis en pacientes con trastornos inmunológicos como Lupus eritematoso sistémico (Grimes et al., 1985), incremento de IgG (Gleicher et al, 1987), elevación de anticuerpos antiendometriales (Chial et al., 1986) y en pacientes con enfermedades atópicas (Nichols et al., 1987).

### 2.1.3.9. Obesidad, estilos de vida y drogas

Las mujeres **obesas** tienden a tener mayores niveles estrogénicos. Entonces, se podría señalar a la obesidad como factor de riesgo para la endometriosis. Sin embargo, contrariamente a la idea previa, varios trabajos resaltan que la enfermedad se da más frecuentemente en mujeres con peso por debajo de lo normal (Halton et al., 1967; Parazzini et al., 1989; Viganò et al., 2004). Por lo tanto, la obesidad se considera un factor de bajo riesgo de endometriosis (Zárate et al., 1995).

Las mujeres que hacen **ejercicio regular** también tienen un significativo menor riesgo de endometriosis que las mujeres que no lo hacen (Missmer y Cramer, 2003). En el estudio de Cramer (1987), el 33% de los sujetos control dijeron que hacían ejercicio regularmente frente al 24% de las pacientes (riesgo relativo 0,6,  $p < 0,001$ ). El ejercicio es otro hábito que se asocia a bajos niveles de estrógenos endógenos. Cuando se realiza de forma regular disminuye los niveles de estradiol en las fases folicular y lútea. El grado de disminución parece correlacionarse con la intensidad del ejercicio y la edad de las practicantes (Boyden et al., 1983).

Un grupo de mujeres constituido por fumadoras desde los 17 años, que consumían más de 20 cigarrillos al día, presentó un menor riesgo de padecer la enfermedad (riesgo relativo 0,5,  $p < 0,05$ ) (Cramer, 1987). Esta asociación es biológicamente posible en vista de la observación de que el hábito tabáquico reduce los niveles estrogénicos endógenos (McMahon et al., 1982; Viganò et al., 2004). Así, el **tabaquismo** importante se considera como factor de bajo riesgo para el desarrollo de endometriosis (Zárate et al., 1995).

De forma similar, la exposición a otros factores podría aumentar el riesgo de endometriosis a través de su capacidad de incrementar los niveles de estrógenos endógenos. Estos incluirían factores dietéticos y drogas que pueden afectar al metabolismo estrogénico en el hígado, como **fenobarbital** o **alcohol** (Goldman, 1990; Viganò et al., 2004).

#### 2.1.3.10. Tóxicos ambientales

Se ha establecido la hipótesis de que ciertos bifenilos policlorinados (**dioxinas**), por sus acciones estrogénicas, podrían causar tumores hormonodependientes o enfermedades como la endometriosis (Viganò et al., 2004). Tras estudios experimentales, hay evidencia de que algunas organoclorinas tienen efectos estrogénicos, mientras que otras tienen efectos antiestrogénicos. Los estudios más recientes, amplios y mejor diseñados también han comprobado asociación entre exposición y endometriosis (Ahlborg et al., 1995).

En modelos animales, la exposición postnatal a dioxinas o compuestos similares se asoció con machos con espermatogénesis anormal, morfología y tamaño testiculares anormales, y con endometriosis y reducción de la fertilidad, en hembras (Eskenazi et al., 1995).

Cummings et al. (1996) trataron a varias ratas y ratonas con diversas dosis de tetraclorodibencenodioxina antes, durante y después de la inducción quirúrgica de endometriosis. Esta sustancia produjo un aumento dramático del tamaño de las lesiones con respecto a los controles. Histológicamente, encontró una persistencia del estroma en los frotis vaginales de estos animales. Tanto en las ratas como en las ratonas se comprobó disfunción inmune.

Otros autores han indicado que la alteración del sistema inmune que provoca la irradiación con protones, predispone al desarrollo de endometriosis (Wood et al., 1983). Las **radiaciones ionizantes** jugarían así un papel en el incremento del riesgo de padecer la enfermedad.

#### 2.1.3.11. Intervenciones quirúrgicas

Se ha buscado asociación entre endometriosis y **cesárea** previa. Bergholt y su equipo (2001) no encontraron asociación significativa entre adenomiosis y herida por cesárea previa.

En cuanto a la relación con abortos previos, este grupo tampoco encontró asociación significativa entre **raspado endometrial** y presencia de endometriosis (Bergholt et al., 2001).

#### 2.1.4. HISTOPATOLOGÍA

##### 2.1.4.1. Localización

La endometriosis se ha identificado en prácticamente todos los tejidos a excepción del bazo, que parece gozar de una protección inmunológica especial (Rock y Markham, 1992).

La cavidad pélvica (ovarios, peritoneo, ligamentos útero-sacros, saco de Douglas y septo rectovaginal) es, con mucho, la localización más frecuente de la endometriosis (Pastor et al., 2006; Hernández-Valencia, 2009). Con menor asiduidad se puede encontrar en el cérvix, vagina, vulva, glándulas de Skene o pared abdominal. Los depósitos extrapélvicos son raros (Farquhar, 2000). Excepcionalmente, se sitúa en tejidos distantes como nódulos linfáticos, tracto gastrointestinal y urinario (vejiga fundamentalmente), pulmones, páncreas, hígado y otros órganos (Pastor et al., 2006; Jenkins et al., 1986).

Adeniosis es el crecimiento agresivo e invasivo de células endometriales en el miometrio (Britton, 1998).

Redwine (1987) realizó un importante estudio sobre la distribución pélvica de la endometriosis. Estudió 132 pacientes, entre 16 y 52 años, diagnosticadas por laparoscopia o laparotomía. Empleó un microscopio quirúrgico para conseguir magnificación de la superficie peritoneal, y realizó frecuentes y múltiples biopsias de todas las zonas visualmente sospechosas. Realizó un mapa pélvico, dividiendo dicha región en 16 áreas separadas, que se usó prospectivamente en todas las pacientes. La distribución de la frecuencia de endometriosis que encontró en cada una de las áreas, en orden decreciente, es la que se muestra en la Tabla 2.1.a.

Se comprueba en la Tabla 2.1.a. que las localizaciones más frecuentes fueron el fondo de saco de Douglas, los ligamentos anchos y los ligamentos útero-sacos.

**Tabla 2.1.a. Distribución pélvica de la endometriosis (Redwine, 1987).**

Área pélvica	%	Área pélvica	%
Fondo de saco de Douglas	61,4	Colon sigmoide	12,1
Ligamento ancho derecho	38,6	Fondo uterino	11,3
Ligamento útero-sacro derecho	37,9	Trompa izquierda	4,5
Ligamento útero-sacro izquierdo	35,6	Ligamento redondo izquierdo	3,0
Ligamento ancho izquierdo	32,6	Trompa derecha	2,3
Vejiga	19,7	Pared abdominal derecha	1,5
Ovario izquierdo	14,4	Ligamento redondo derecho	0,0
Ovario derecho	13,6	Pared abdominal izquierda	0,0

#### 2.1.4.2. Aspecto macroscópico

Dentro de la cavidad pélvica, desde el punto de vista de su aspecto visual, se han descrito, al menos, cuatro tipos distintos:

- Las formas denominadas “*microscópicas*”, en las que el peritoneo mantiene inalterada su anatomía macroscópica y únicamente la microscopía permite el diagnóstico (Murphy et al., 1986; Martin et al., 1989). Este tipo no es admitido por todos los autores (Redwine y Yocom, 1990).

- Las denominadas lesiones *superficiales “atípicas, sutiles o no pigmentadas”*, que se manifiestan como zonas blancas (opacas, amarillas), rojas (en

llamas, rosadas), polipoideas, vesiculares o defectos peritoneales saculares (Jansen y Russell, 1986; American Society for Reproductive Medicine, 1997).

- Las formas *superficiales típicas* en “quemadura de pólvora”, oscuras (negras, azules, depósitos de hemosiderina), y que infiltran pocos milímetros (American Society for Reproductive Medicine, 1997).
- La endometriosis *profunda, nodular*, que infiltra más allá de los cinco milímetros, ocasionando nódulos subperitoneales o endometriomas (Cornillie et al., 1990).

Donnez et al. (1992) aplicó una tecnología de computerización estereográfica y estereométrica, para la investigación de la arquitectura tridimensional de la endometriosis pélvica. Se identificaron dos tipos diferentes de implantes, dependiendo de la presencia o ausencia de ramificaciones. El aparente aspecto multifocal de algunas lesiones en el estudio bidimensional no fue confirmado en el modo tridimensional. Todas las glándulas estaban interconectadas por estructuras lumbinales en cada lesión peritoneal.

En función de la duración y profundidad de las lesiones, éstas pueden presentarse como nódulos, quistes o placas, con diferentes tonalidades cromáticas, con o sin fibrosis periférica (Lerma y Prat, 1995).

Con todo, otra clasificación aceptada distingue TRES TIPOS DE LESIONES anatomopatológicas: implantes, quistes endometriales y lesiones nodulares (Brosens, 1997).

**Implantes o placas.** Inician como lesiones altamente vascularizadas con sangrados recurrentes coincidentes con la menstruación, viéndose como lesiones rojas. Con el tiempo se tornan lesiones oscuras, ennegrecidas. Finalmente, quedan con una pobre vascularización, van fibrosándose, apreciándose como lesiones blanquecinas.

**Quistes endometriales.** Se cree que el origen de los mismos radica en invaginaciones epiteliales que engloban detritus menstrual de aspecto achocolatado

procedente de implantes endometriósicos. Por este motivo también se les puede encontrar referidos como “*quistes de chocolate*”, conteniendo en su interior sangre y detritus menstrual.

**Lesiones nodulares.** Resultan de la infiltración por parte del tejido endometriósico ectópico en el tejido circundante, el cual, por hiperplasia, lo rodea formando nódulos.

Los **endometriomas ováricos (quistes ováricos endometriósicos)** son formaciones quísticas, de tamaño y coloración variables, resultado de la acumulación de material residual de hemorragias repetidas. Se presentan de forma concomitante en ambos ovarios en el 40% de los casos, y suelen estar adheridos a los órganos vecinos. Su pared es gruesa y su contenido es un material semifluido de aspecto, generalmente, “achocolatado” (Dmowski y Radwanska, 1984).

#### 2.1.4.3. Características microscópicas

La morfología de las lesiones depende de la duración del proceso y, en menor medida, de la fase del ciclo menstrual de la paciente. Las lesiones presentan cinco componentes principales: epitelio glandular endometrial, estroma endometrial, tejido fibroso, zonas hemorrágicas y músculo liso ocasional.

Generalmente se identifican glándulas y estroma endometriales, aunque en implantes antiguos sólo se identifica estroma y depósitos de pigmento hemosiderínico. Durante la menstruación se producen hemorragias estromales. Junto a la hemorragia aparecen abundantes histiocitos cargados de hemosiderina y hemofucsina. Estos pigmentos, de color pardo oscuro, transforman a los histiocitos en células pseudoxantomatosas. A veces, en lesiones evolucionadas, se forman nódulos pseudoxantomatosos, en los que únicamente se pueden identificar una zona necrótica central con células espumosas periféricas (Lerma, 1995).

En el epitelio ectópico pueden observarse áreas con actividad secretora, por la aparición de vacuolas subnucleares y secreciones intraluminales (Gallardo et al.,

1995). También se ha descrito la presencia de hiperplasia epitelial secundaria a hiperestronismo, bien de origen endógeno o exógeno (Kapadia et al., 1984).

Eventualmente, los focos de endometriosis pueden presentar una metaplasia ciliada (endotubárica), mucinosa (endocervical), escamosa e incluso mixoide u ósea (Lerma, 1995).

Si las lesiones se encuentran en regresión, suelen desaparecer en primer lugar los elementos epiteliales, persistiendo los estromales. Por último, estos últimos también desaparecen, siendo únicamente identificables fibras de colágeno y depósitos de hemosiderina (Gallardo et al., 1995).

Cuando el endometrio eutópico y el ectópico se caracterizaron por inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos monoclonales sobre componentes citoesqueléticos y mucinas epiteliales, no se encontraron diferencias histoquímicas entre ambos tejidos (Matthews et al., 1992).

La proliferación de fibroblastos en los focos endometriósicos es provocada por irritación química y mecánica de los tejidos. Los tipos de colágeno I, III, y IV, presentes en el endometrio eutópico, se encuentran de igual modo en el ectópico. El tipo predominante de colágeno del tejido conjuntivo fibroso que rodea a los implantes endometriósicos profundos es el tipo I (Stovall et al., 1992).

#### 2.1.4.4. Receptores hormonales

Bergquist et al. (1984) realizaron un estudio comparativo del aspecto histológico del endometrio y del tejido endometriósico, ambos obtenidos simultáneamente. Encontró que el tejido endometriósico desarrolló, en el 82% de los casos, el patrón típico del ciclo hormonal; frente al 18% restante en que no se identificó un patrón definido. En los casos con patrón típico, éste fue sincrónico con el endometrio en el 70% de las pacientes, y estuvo fuera de fase en el 30% restante.

Mediante técnicas inmunohistoquímicas, con anticuerpos monoclonales específicos de receptores de estrógenos y de progesterona, Lessey et al. (1989)



compararon la presencia de dichos receptores en el endometrio y en el tejido endometriósico. En el endometrio, tanto los receptores estrogénicos como los de progesterona variaron su número en función de la fase del ciclo menstrual. Así, los receptores de estrógenos fueron más abundantes en la fase proliferativa, tanto en glándulas como en estroma. En la fase secretora, dichos receptores disminuyeron en todos los tipos celulares ( $p < 0.05$ ). Los receptores de progesterona también fueron más frecuentes en la fase proliferativa. En la fase secretora, los receptores de progesterona disminuyeron sólo en las células glandulares, no sufriendo cambios en el estroma. En contraste, en el tejido endometriósico, el contenido de receptores no presentó cambios pronosticables en relación al momento del ciclo menstrual.

Melega et al. (1991) encontraron receptores de estrógenos y de progesterona en el 100% de las muestras endometriales, frente al 71% y 29%, respectivamente, de las lesiones endometriósicas.

Con todo, las diferencias morfológicas entre endometrio y tejido endometriósico parecían debidas al diferente contenido de receptores esteroideos. Sin embargo, Metzger (1992), halló que sólo el 13% de las lesiones endometriósicas eran sincrónicas con el endometrio. Éstas tenían más estroma que las que estaban fuera de fase; y la cantidad de fibrosis se correlacionaba inversamente con la respuesta hormonal. Cuando midió receptores de estrógenos y de progesterona en endometrio eutópico y ectópico, no encontró diferencias en mujeres con ciclo conservado o en las sujetas a terapia hormonal. Si la cantidad de receptores hormonales era similar y la respuesta tisular distinta, la alteración debería ocurrir distalmente a la unión de las hormonas con sus receptores. Así, mientras la regulación de la síntesis de receptores hormonales sí parece ser efecto directo de estrógenos y progesterona, los efectos proliferativos y secretores parecen ser, al menos en parte, un efecto indirecto mediado por estas hormonas a través de factores de crecimiento y otras sustancias paracrinas.

#### 2.1.4.5. Malignización

La endometriosis es una enfermedad benigna que comparte algunas propiedades con de las enfermedades malignas. Mediante anticuerpos anti-colágeno tipo IV,

específico de la membrana basal, se ha demostrado que todas las lesiones endometriósicas presentan una membrana basal continua e intacta que las rodea (Evers y Willebrand, 1987). Sin embargo, en el 3.6% de los casos hay atipia epitelial severa, que bien puede tener un origen reactivo o bien exhibir un auténtico potencial maligno (Czernobilsky y Morris, 1979).

No se conoce la incidencia exacta de carcinomas relacionados con endometriosis pélvica, vaginal, colorrectal o urinaria.

El 0.3-0.8% de las endometriosis ováricas se asocian a carcinomas (Lerma, 1995). El 70% de estos tumores relacionados con endometriosis ovárica y el 90% de los relacionados con endometriosis extraovárica son carcinomas endometrioides (Mostoufizadeh y Scully, 1980).

Por el contrario, el 11-28% de las pacientes con carcinoma endometriode de ovario presentan endometriosis (Czernobilsky y Morris, 1979). El carcinoma de células claras se asocia a endometriosis en un 14% (Márquez y Jou, 1989).

#### 2.1.4.6. Líquido peritoneal

Gran parte de las investigaciones sobre endometriosis de los últimos años se han realizado sobre el líquido peritoneal. Su papel en el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad se considera cada vez más importante. Se supone que no existe en el fluido peritoneal un factor único inductor de la endometriosis, pero algunas de las alteraciones presentes en él podrían ser las que impidieran la eliminación inmunológica de células endometriales y permitieran el progreso de las lesiones.

El líquido peritoneal de pacientes con endometriosis presenta importantes diferencias con el de pacientes sin la enfermedad. Muchas de estas diferencias pueden ser consecuencia del proceso, pero alguna pudiera ser causa del mismo. Son necesarios todavía estudios que delimiten lo que es causa y lo que es consecuencia. Con independencia del orden cronológico de aparición, algunas de estas características particulares del fluido peritoneal se han propuesto como método diagnóstico de la enfermedad.

La evaluación citológica del líquido peritoneal aspirado del fondo de saco de Douglas puede revelar la presencia de células endometriales y macrófagos con hemosiderina (Leiman et al., 1986). Su estudio bioquímico e inmunológico mostraría la presencia de prostaglandinas, factores del complemento, células del sistema inmunológico, linfoquinas, monoquinas, factores de crecimiento y antígenos de superficie, en proporciones distintas a las encontradas en el fluido peritoneal de las mujeres sin endometriosis (Gallardo et al., 1995).

### 2.1.5. ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la enfermedad endometriósica todavía no está completamente entendida (Frackiewicz, 2000).

La etiología de la endometriosis es multifactorial e incluye complejas interacciones de factores genéticos, inmunológicos, hormonales y medioambientales. Se han propuesto múltiples teorías, pero ninguna, por sí sola es capaz de explicar todos los aspectos de la endometriosis, lo que sugiere una etiopatogenia heterogénea (Rizner, 2009).

Para explicar la existencia de endometrio ectópico o enfermedad endometriósica se manejan tres grandes teorías etiopatogénicas.

#### 2.1.5.1. Teoría embrionaria

Defiende que células embrionarias puedan dar origen a depósitos en zonas extrapélvicas. Propuesta por Von Recklinghausen en 1896, postula que los tejidos endometriales ectópicos se desarrollarían a partir de restos embrionarios de los conductos de Wolf. Cullen, en 1896 y Kossman en 1897 explicarían los casos de presentación en varones tratados con estrógenos, como desarrollo de los tejidos a

partir de los restos de los conductos de Müller en el área rectovaginal (Farquhar, 2000; Pastor, 2006; García Manero, 2009a).

#### 2.1.5.2. Teoría metaplásica

Propuesta en 1898 por Iwanoff, elaborada por Meyer en 1924 y sugerida por Dreyfus y Kretschmer. El epitelio endometrial y la serosa peritoneal proceden embriológicamente del mesotelio celómico y por ello cualquier célula del mismo origen, estimulada por factores desconocidos, probablemente hormonales o inflamatorios, podrían transformarse en células endometriales (Kindermann, 1974; Pastor, 2006; García Manero, 2009a).

#### 2.1.5.3. Teoría migratoria o metastásica

Propuesta por Cullen en 1897, Sampson (1927) avanza la teoría de la implantación con la menstruación retrógrada. Jacobson (1922) induce experimentalmente endometriosis en animales tras la implantación de tejido endometrial en cavidad peritoneal y vejiga. Esta migración celular podría producirse por diferentes mecanismos:

- **Menstruación retrógrada** de tejido endometrial a través de las trompas. Podría alcanzar cualquier lugar del aparato genital femenino, peritoneo e incluso diafragma, implantándose en estos lugares (Sampson, 1927; Farquhar, 2000; McLaren, 2000; Vercellini et al., 2004, Pastor, 2006; Bukulmez, 2009). Algunos autores lo consideran el mecanismo principal en el desarrollo de la endometriosis pélvica (Farquhar, 2007; García Manero, 2009a).
- **Embolización linfática o hematógena**, ya que se ha hallado tejido endometrial en venas y linfáticos, y explicaría la existencia de los focos distantes de la pelvis.
- **Invasión de capas más externas** del útero (Britton, 1998).

- **Invasión por contigüidad o extensión directa** a través del intersticio, desde la pared uterina (Cullen, 1917; Krestchmer, 1945; Abeshouse y Abeshouse, 1960; Javert, 1949; Corwin, 1997; Pastor, 2006).
- También hay que considerar la posibilidad de **endometriosis iatrogénicas**. Esta difusión del tejido endometrial a otros territorios puede producirse en el curso de histerosalpingografías o de cirugía pélvica del aparato reproductor efectuadas en el premenstruo o postmenstruo inmediato (Buka, 1988; Ojea et al., 1992; Ruiz, 1998; Llanera et al., 2002).
- Asimismo, se ha especulado que en algún caso podría haber ascenso de tejidos de menstruación **por vía uretral** e implantación vesical como ocurre en las infecciones urinarias (Pastor, 2006).

#### 2.1.5.4. Persistencia y progresión del tejido ectópico

En definitiva, la endometriosis involucra la implantación de células endometriales exfoliadas. Existe una serie de factores que hacen a la mujer susceptible de esta implantación y posterior crecimiento de endometrio ectópico (García Manero, 2009a).

Para la supervivencia del tejido endometrial ectópico es esencial la creación y mantenimiento de una red vascular que alimente este tejido y sus alrededores. Se ha involucrado la intervención del VEGF (**factor de crecimiento de endotelio vascular**) procedente del endometrio eutópico, del propio tejido ectópico y de los macrófagos del líquido peritoneal (McLaren, 2000; Fujimoto et al., 1999). Como resultado, se evidencia una excesiva angiogénesis endometrial con incremento de la capacidad del endometrio para proliferar, implantarse y crecer (Healy et al, 1998).

La **respuesta inflamatoria** al tejido endometrial ectópico parece tener un papel importante en la progresión de la enfermedad. Se ha demostrado un aumento de la expresión de la ciclo-oxigenasa-2 (COX-2) (Bukulmez, 2009).

Un incremento de la expresión de la **aromatasa** en las lesiones endometriósicas también se ha postulado como un factor intrínseco de supervivencia del tejido endometrial (Bukulmez, 2009).

La apoptosis es un proceso fisiológico que erradica células indeseables sin inducción de reacción inflamatoria. Es un importante regulador de la función endometrial eutópica, eliminando células envejecidas del endometrio uterino. La endometriosis se ha relacionado con un **descenso de la apoptosis**, que contribuiría a la supervivencia de células en la cavidad peritoneal y desarrollo de endometriosis (Agic et al., 2009).

#### 2.1.6. CLÍNICA Y FISIOPATOLOGÍA

Los síntomas no son específicos, ni están siempre presentes; ni los síntomas se correlacionan siempre con la extensión o severidad del proceso (Acién, 1995; Farquhar, 2000; Bedaiwy y Falcone, 2004).

Clásicamente se ha definido a la endometriosis como “la gran simuladora”, por su capacidad de remedar diferentes procesos clínicos. Existen muchos casos de endometriosis que son asintomáticos y su diagnóstico se hace de forma casual en el transcurso de intervenciones realizadas por otra indicación; pero lo más frecuente es que presenten sintomatología (Bedaiwy y Falcone, 2004). Ésta puede incluir síntomas severos y potencialmente incapacitantes, como dismenorrea, dispareunia, infertilidad, dolor pélvico acíclico (Frackiewicz, 2000; Farquhar, 2000). A veces, se presenta como un cuadro de abdomen agudo, por rotura de un endometrioma, y en otras ocasiones adopta el aspecto de un proceso pseudotumoral (Novo, 1995).

La variedad de los síntomas depende de la localización de las lesiones, mientras que su intensidad depende, fundamentalmente, de la actividad y profundidad de los focos de endometriosis. La presencia de células endometriales puede provocar respuestas inmunes e inflamatorias que ocasionan dolor y adherencias peritoneales (Corwin, 1997).

En un intento de describir ordenadamente la semiología de la enfermedad, se han clasificado los síntomas en dos apartados:

- Síntomas habituales de la endometriosis pélvica.
- Síntomas, menos frecuentes, dependientes de localizaciones específicas.

#### 2.1.6.1. Síntomas habituales de la endometriosis pélvica

Combinaciones de dolor abdomino-pélvico, hemorragia uterina disfuncional e infertilidad/esterilidad, conforman cuadros que pueden oscilar desde leves, o incluso inadvertidos, hasta invalidantes.

##### 2.1.6.1.1. *Dolor abdomino-pélvico*

El dolor abdomino-pélvico puede manifestarse como dismenorrea, dispareunia o dolor pélvico crónico no-cíclico (Farquhar, 2000). Es el síntoma más frecuente (Hernández-Valencia, 2009).

La **dismenorrea** es el síntoma más frecuente. Entre el 50% y 90% de las pacientes la sufren (García y David, 1977; Fedele et al., 1990). En nuestro medio se ha registrado en el 71.2% (Quereda et al., 1992). Una dismenorrea es sospechosa de endometriosis cuando aparece en forma secundaria después de un intervalo de tiempo relativamente libre de dolor, cuando es progresiva y no se alivia con antiinflamatorios o contraceptivos orales; o cuando se refiere en la región ano-rectal, sacra o coccígea. Si bien la dismenorrea primaria no se considera síntoma sospechoso de endometriosis, ya se ha mencionado en el apartado de epidemiología la posibilidad de que esta característica menstrual pueda participar en la génesis de la enfermedad (Schulman et al., 1983; Cramer et al., 1985).

La **dispareunia** se presenta en el 30% de las pacientes (Fedele et al, 1990). En nuestro medio ronda el 17% (Quereda et al, 1992). Lo más típico es el dolor a la penetración profunda, irradiado al recto. Es motivado por la afectación del septo recto-vaginal, por la fijación forzada del útero en retroversión, por la fijación adherencial anexial o por la presencia de nódulos endometriósicos en los ligamentos útero-sacos o en el fondo de saco de Douglas (Remohí y Guanes, 1995). Las manifestaciones algícas son más intensas en los días premenstruales y se exacerban con determinadas posturas durante el coito (Galle, 1989).

Se define el **dolor abdomino-pélvico crónico** como una molestia pélvica no cíclica que excede de seis meses de duración y que no cede con el uso de analgésicos no narcóticos. Supone un problema sanitario de gran trascendencia. Comprende cerca del 10% de las consultas extrahospitalarias por mujeres, y la causa del 20% de las laparoscopias y el 12% de las histerectomías, en Estados Unidos (Reiter, 1990). Los hallazgos laparoscópicos encontrados en mujeres que padecen este síntoma son: Pelvis normal, endometriosis y adherencias pélvicas, por partes iguales (Kinch, 1987). En nuestro medio, se presentó en casi el 40% de las pacientes con endometriosis (Quereda et al., 1992).

Existe consenso en considerar estas formas de presentación del dolor abdomino-pélvico como síntomas sospechosos de la enfermedad (Faquhar, 2000). Sin embargo, no está totalmente aclarada la fisiopatología del dolor, ni la correlación entre la intensidad del mismo y la severidad de la endometriosis. En numerosas ocasiones, se ha comprobado que una endometriosis dolorosa se asocia frecuentemente con hallazgos anatomopatológicos mínimos, mientras que una endometriosis no dolorosa se asocia frecuentemente con una enfermedad marcada (Demco, 2000).

A continuación se nombran algunas teorías que tratan de explicar los mecanismos de aparición de este dolor abdomino-pélvico.

En los casos en que existen procesos adherenciales, cicatrices, retracciones y fibrosis, la distorsión anatómica que se produce justifica la presencia de dolor crónico. Asimismo, la infiltración profunda o en el seno de estructuras ligamentarias, por su



proximidad a paquetes vásculo-nerviosos, pueden provocar una reacción inflamatoria compresiva perineural y desencadenar dolor importante (Cornillie et al., 1990; Nesbitt y Rizk, 1971). El aumento de presión interna de los endometriomas que ocurre durante la menstruación puede estimular las terminaciones nerviosas de la cápsula fibrótica y ocasionar dismenorrea (Ripps y Martin, 1991).

Otras teorías explicarían la aparición de dolor severo en mujeres con endometriosis superficiales mínimas o atípicas. Por un lado, se tiene que las prostaglandinas y prostaciclina estimulan receptores del dolor mediante estímulos químicos y mecánicos (Ferreira et al., 1978). Badawy et al (1982) demostraron una correlación positiva entre la cantidad de prostaglandinas en el líquido peritoneal y la presencia de dolor en pacientes con endometriosis. Tromboxano y prostaciclina también se encontraron elevados en el líquido peritoneal de las pacientes con endometriosis que presentaban dolor (Drake et al., 1981). Basándose en estos datos, Vernon (1992) propuso la posibilidad de que la intensidad del dolor pudiera deberse a la diferente actividad metabólica de las distintas lesiones. Para verificar esta hipótesis, dividió las lesiones endometrióticas en lesiones superficiales petequiales o rojas y lesiones clásicas. Tomó muestras de cada una de ellas y las cultivó in vitro, midiendo la actividad metabólica de cada tipo de lesión en función de la producción de prostaglandina F2- $\alpha$ . Comprobó que las lesiones petequiales producían más prostaglandina F2- $\alpha$  que las clásicas. Concluyó que los pacientes con enfermedad extensa y asintomáticos tendrían implantes inactivos. Eso explicaría la aparición de síntomas mejor que la extensión de la enfermedad.

Múltiples estudios han intentado encontrar infructuosamente una relación entre severidad de la enfermedad, según las clasificaciones en uso, y dolor. Ello quizás sea debido a que ninguna de estas clasificaciones tiene en cuenta la actividad metabólica de las lesiones (Fedele et al., 1990).

### 2.1.6.1.2. Alteraciones menstruales

Se han descrito todos los tipos de alteraciones menstruales en la endometriosis. Alguno de estos patrones se considera causa más que consecuencia de la enfermedad. La **proiomenorrea**, **polimenorrea** e **hipermenorrea** son características menstruales habituales durante toda la vida fértil de las pacientes con endometriosis (Cramer et al., 1985). La presencia de “**spotting**” en los días previos a la menstruación, por su elevada frecuencia, constituye un síntoma sospechoso de enfermedad (Wentz, 1980). En nuestro medio, se registró alguna forma de alteración menstrual en el 23% de las pacientes con endometriosis (Quereda et al., 1992).

En el origen de estas alteraciones se pueden reconocer tres posibilidades. Una de ellas sería considerar dichas alteraciones como características menstruales primarias. Una segunda posibilidad consistiría en que el cuadro fuese debido a patologías estrógeno-dependientes coexistentes, como miomas, asociadas con frecuencia a la endometriosis (Tsukahara et al., 1985). Por último, se ha demostrado la presencia de una gran variedad de disfunciones ovulatorias relacionadas con la enfermedad. Estas disfunciones incluirían anovulación, folículo luteinizado no roto, insuficiencia lútea y cuerpo lúteo persistente por luteolisis inadecuada (Acién, 1991). Cualquiera de ellas podría ocasionar un patrón menstrual anómalo.

### 2.1.6.1.3. Infertilidad

La asociación entre endometriosis e infertilidad ha sido reconocida durante años. Cuando se efectúa laparoscopia en mujeres infértiles, la frecuencia de endometriosis pélvica es significativamente mayor que en mujeres fértiles (Strathy et al., 1982). Para Guzick (1989), las mujeres infértiles tienen una probabilidad 7-10 veces mayor de tener endometriosis que las fértiles. Esta enfermedad se diagnostica en el 14-60% de las parejas con infertilidad de origen desconocido (Jansen, 1986; Pauertein, 1989). Por otro lado, mujeres infértiles con endometriosis tienen un porcentaje de fecundación

por ciclo de inseminación artificial de donante de 0.02%, comparado con el 0.12% de mujeres infértiles sin endometriosis (Jansen, 1986).

En nuestro medio, la infertilidad se presentó en casi el 30% de las pacientes con endometriosis (Quereda et al., 1992).

Aunque la asociación entre endometriosis e infertilidad es indudable, deben ampliarse estudios que aclaren si los mecanismos que provocan la disminución de la fertilidad son causa o consecuencia de la endometriosis (Metzger y Haney, 1988).

Estudios experimentales de laboratorio sugieren la existencia de una relación directa entre estadios más elevados de endometriosis y grado de inhibición de la fertilización (Miller et al., 1995).

En **endometriosis moderadas o severas**, existen diferentes alteraciones anatomopatológicas visualizables macroscópicamente que interfieren el proceso de la concepción. En estas fases avanzadas de la endometriosis existe **DISTORSIÓN DE LA ANATOMÍA PÉLVICA** debida a grandes endometriomas, o a retracciones pronunciadas y adherencias pélvicas que fijan las trompas, cubren los ovarios, distorsionando las relaciones anatómicas entre órganos. Estas adherencias tendrían su origen en una reacción inflamatoria peritoneal como consecuencia de los implantes endometriósicos a este nivel.

Dichas adherencias pueden provocar estenosis del canal cervical, con el significado de barrera que supone al paso de espermatozoides (Donadio, 1995; The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, 2006).

Del mismo modo podemos encontrar deformaciones uterinas, debidas a sinequias por endometritis, pólipos, miomas, malformaciones asociadas, curetajes por abortos; situaciones, éstas, presentes en mayor frecuencia en mujeres con endometriosis (Donadio, 1995).

En las trompas, no es infrecuente encontrar una luz irregular en las trompas, debida a fibrosis tras hidrosalpingitis, a pólipos, miomas cornuales, o a endometriomas que destruyen la luz; lo que dificultaría la captación del óvulo por parte de la trompa (Vanrell et al., 1994; Donadio, 1995).

Podemos encontrar también casos de endometriomas que destruyen el parénquima ovárico (Vanrell et al., 1994).

Por el contrario, estadios precoces de la enfermedad (**endometriosis leves o mínimas**, con mínima afectación anatomopatológica, se relacionan solamente con una moderada disminución de la fertilidad, existiendo mayor dificultad para explicar el mecanismo de aparición de la infertilidad.

Diferentes estudios han demostrado que las pacientes con endometriosis mínima o leve, antes o después suelen quedarse embarazadas sin tratamiento específico, por lo que muchos autores dudan de la existencia real de infertilidad en estos casos (Berubé et al., 1998; Portuondo et al., 1983; Rodríguez-Escudero et al., 1988).

Por otro lado, algunas mujeres con la enfermedad logran descendencia sin dificultad, resultando la endometriosis un diagnóstico casual al someterse a esterilización tubárica.

Ante un caso de infertilidad en una mujer con diagnóstico de endometriosis, hay que tener en cuenta la posible coexistencia de factores adicionales, como factor masculino, factor cervical o factor tubárico infeccioso (Grant, 1966).

Establecidas las consideraciones previas, se verán a continuación los mecanismos propuestos para explicar la infertilidad en los casos en los que no existe distorsión anatómica.

Los diferentes estudios sobre el mecanismo fisiopatogénico de la esterilidad han fijado su atención en diferentes factores que harían del entorno en el que se desarrolla el proceso conceptivo un medio adverso para que este proceso llegue a consumarse. Estos factores analizados incluyen la posibilidad de existencia de alteraciones en el peristaltismo del tracto genital, disfunción ovárica, factores inmunológicos, alteraciones citológicas y bioquímicas del líquido peritoneal.

El varón, en condiciones normales, no tiene líquido en la cavidad peritoneal. En cambio, la mujer presenta entre 5 y 20 ml de líquido traslúcido, más abundante en la fase periovulatoria, proveniente de una secreción de origen ovárico (Botella, 1990). La mayoría de autores comparte la idea de que este exudado peritoneal es el

---

responsable principal de la disminución de fertilidad en las mujeres con endometriosis (Vanrell et al., 1994; Botella, 1990; Brosens, 1999).

**DISFUNCIONES OVULATORIAS.** Anovulación (Soules et al., 1976), insuficiencia lútea (Muse y Wilson, 1982; Cheesman et al., 1983; Ronnberg et al., 1984; Fazleabas et al., 1987; Devoto et al., 1993), cuerpos lúteos persistentes por fallo en la luteolisis (Koninckx et al., 1980; Ayers et al., 1987). Estas alteraciones podrían deberse a secreción anormal de gonadotropinas, anomalías en el crecimiento folicular, alteración en la formación de receptores de LH en la granulosa, hiperprolactinemia o alteración en el contenido de prostaglandinas en el líquido peritoneal. No obstante, no existe evidencia suficiente que valide estas hipótesis.

**ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS.** Reacciones autoinmunes a proteínas refluidas tras la menstruación, con depósitos de IgG y C3 en el endometrio. Aumento sistémico de anticuerpos antifosfolípidos y antihistonas. Todo ello originaría interferencia con el paso de espermatozoides, imposibilidad de implantación del blastocisto y ausencia de desarrollo embrionario (Weed y Arquembourg, 1980; Confinio et al., 1990; Damewood et al., 1990; Abu-Musa et al., 1992). A su vez, anticuerpos contra antígenos endometriales podrían jugar un importante papel en la esterilidad asociada a endometriosis (Mathur, 2000).

**FACTOR PERITONEAL.** Uno de los hallazgos más relevantes es un aumento del número, tamaño y grado de actividad de los habituales *macrófagos peritoneales* (Vanrell et al., 1994; Botella, 1990; Martínez-Roman et al., *Am J Reprod Immunol*, 1997; Martínez-Roman et al., *Hum Reprod*, 1997; Brosens, 1999) en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis e infertilidad como parte de una reacción inflamatoria intraperitoneal provocada por la implantación de tejido endometrial (Vanrell et al., 1994; Ryan y Taylor, 1997), así como un aumento del número de *linfocitos T*. Se evidencia también un aumento de sus productos en líquido peritoneal, como factores de crecimiento, prostaglandinas, enzimas proteolíticas y citoquinas, como la IL-1 alfa, IL-1 beta, TNF-alfa e IFN-gamma (Brosens, 1999). Estas citoquinas regulan la expresión de IL-6 (Brosens, 1999), que se ha visto aumentada en líquido peritoneal de mujeres con endometriosis.

Estos macrófagos activados, directamente o a través de sustancias secretadas por ellos, destruirían, inmovilizarían o impedirían la interacción de espermatozoides,

ovocitos y/o embriones (Haney et al., 1983; Morcos et al., 1985; Oak et al., 1985; Sueldo et al., 1987; Canales et al., 1991; Coddington et al., 1992). Botella (1990) no ve clara la secuencia de acontecimientos, no sabiendo determinar con seguridad si es, como hemos dicho, el exceso de tejido endometrial en contacto con el peritoneo el que genera la formación de grandes macrófagos, o por el contrario, son los grandes macrófagos consecuencia de una menstruación retrógrada aumentada los que determinan, a través del factor de crecimiento, la implantación y desarrollo ulterior de focos endometriales.

El aumento de prostaglandinas alteraría la motilidad tubárica y la captación y transporte ovular. También se ha sugerido la existencia de un factor inhibidor de la captura del ovocito (Suginami y Yano, 1988) y de un factor inhibidor del desarrollo embrionario (Sawada et al., 1992). La Interleukina-1 presente en el líquido peritoneal es un tóxico para el desarrollo embrionario (Hill et al., 1987; Fakih et al., 1987; Prough et al., 1990). Otras citocinas, linfotoxinas y factores proteicos solubles derivados de células inmunes, epiteliales o estromales tendrían, de igual modo, capacidad destructora de gametos y embriones (Kauma et al., 1988; Ueki et al., 1994; Koumantakis et al., 1994; Klein et al., 1994; Oosterlynck et al., 1994; Abae et al., 1994; Rier et al., 1994; Akoum et al., 1995). No obstante, el efecto deletéreo del fluido peritoneal de pacientes con endometriosis sobre la supervivencia y desenvolvimiento de los gametos no ha podido ser comprobado por todos los autores (Leach et al., 1990).

**DISFUNCIÓN TUBÁRICA.** Diversos autores han observado que en mujeres con endometriosis existía una alteración de la función peristáltica tubular, pudiendo constituir causa de esterilidad. Esta disfunción no guardaría relación con la severidad de la endometriosis (Vanrell et al., 1994; McQueen et al., 1993).

**PROBLEMAS DE IMPLANTACIÓN.** Múltiples evidencias sugieren la contribución a la infertilidad en endometriosis de desórdenes de la función endometrial. Éstos incluyen reducción de la expresión de la molécula de adhesión celular  $\alpha\beta$  integrina en el momento de la implantación, niveles muy bajos de una enzima envuelta en la síntesis de ligando endometrial para el blastocito (The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, 2006).

INCREMENTO DE ABORTOS. Aunque varios trabajos encuentran una tasa incrementada de abortos en pacientes no tratadas (Wheeler et al., 1983; Groll, 1984), otros niegan dicha asociación (Metzger y Haney, 1988).

Un grupo de investigadores de nuestro entorno (Oliveira et al., 1995) planteó una nueva hipótesis en relación con la pérdida embrionaria en pacientes con endometriosis. En un programa de fertilización *in vitro* compararon el desarrollo precoz de embriones procedentes de pacientes con endometriosis y de pacientes con esterilidad tubárica no debida a endometriosis. No encontraron diferencias en el número de blastómeras entre ambos grupos en el segundo día tras la inseminación. Sin embargo, al tercer día hubo un menor número de blastómeras y un incremento del número de embriones con crecimiento detenido en el grupo de pacientes con endometriosis ( $p < 0.05$ ). Descartaron que esas diferencias hubieran podido ser debidas a la distinta calidad del semen. Con esos hallazgos, elaboraron la siguiente hipótesis: La activación del genoma embrionario humano ocurre entre las fases de 4 y 8 células (día 3). Podríamos, pues, encontrar embriones que se desarrollen normalmente bajo las órdenes del genoma materno, pero que tienen una “alteración” en la activación del propio ADN embrionario y, por tanto, quedan detenidos. Recomiendan retrasar la transferencia embrionaria en programas de fertilización *in vitro* de pacientes con endometriosis, para evitar transferir embriones que se vayan a bloquear.

#### 2.1.6.1.4. Otros síntomas

En algunas mujeres con endometriosis, se ha citado la presencia de **galactorrea**. Ya se ha mencionado la existencia ocasional de hiperprolactinemia y en varios trabajos se han observado respuestas de prolactina a la TRH significativamente más altas en pacientes con la enfermedad, comparadas con controles (Muse y Wilson, 1982; Acién et al, 1989).

Dos investigaciones informaron de **masa ósea disminuida a nivel periférico** en la endometriosis, debido a una distinta composición, mientras que no cambiaba a nivel axial (Comité et al., 1989; Lane et al., 1991). Sin embargo, un estudio posterior, utilizando densitometría de cuerpo entero (DEXA), concluyó que, en todas las

localizaciones, la masa ósea era igual en pacientes con endometriosis o sin ella (Revilla et al., 1992).

Aunque la norma en estas pacientes (Syrop y Halme, 1987) es un aumento de la cantidad de líquido peritoneal, un síntoma de extraña fisiopatología es la distensión abdominal debida a **ascitis masiva**. Ésta ha sido descrita por varios investigadores (Chervenak et al., 1981; Halme et al., 1985), principalmente en mujeres jóvenes nulíparas y de raza negra. Su desaparición fue constante tras tratamiento médico específico de la endometriosis.

#### 2.1.6.2. Síntomas dependientes de localizaciones específicas

Existe una serie de manifestaciones propias de la localización concreta de la endometriosis (Kindermann, 1974). Las localizaciones atípicas de las lesiones endometriósicas pueden dar lugar a multitud de síntomas cuya característica común suele ser su aparición esporádica; coincidiendo generalmente con la fase menstrual. Dentro de la excepcionalidad de su presentación, se pueden citar los siguientes:

- Manifestaciones **respiratorias**: Dolor torácico, disnea o hemoptisis catameniales. Son debidas a lesiones pleuropulmonares que originarían neumotórax o hemotórax cíclicos (Foster et al., 1981; Horsfield, 1989).
- Manifestaciones **urinarias**: Disuria, polaquiuria y hematuria periódicas por lesiones vesicales. Muy raramente, ureterohidronefrosis por obstrucción ureteral (Novo, 1995).
- Manifestaciones **digestivas**: Rectorragias y cuadros pseudoobstructivos por afectación intestinal. Crisis apendiculares o similares a diverticulitis.
- Manifestaciones **cutáneas**: Cicatrices tumefactas y dolorosas durante el periodo menstrual, localizadas en perineo, vagina, ingle, ombligo,...; en el lugar de incisiones quirúrgicas, por cesárea, episiotomía,...



- Manifestaciones **neurológicas**: Lesiones cerebroespinales que originan cefaleas y manifestaciones sensitivas y/o motoras, por defecto o por exceso (Thibodkan et al., 1987). Síndromes ciatálgicos catameniales a causa de nódulos endometriósicos retroperitoneales (Denton y Shertill, 1955).

### 2.1.6.3. Hallazgos exploratorios

La simple **inspección** de las lesiones permitiría establecer la sospecha diagnóstica en aquellos casos en que por su localización son fácilmente visibles (cicatrices cutáneas, genitales externos, vagina, cérvix,...), observándose lesiones nodulares de color negro-azulado típicas.

Una **exploración bimanual vaginal o rectovaginal combinada** permite evidenciar algunos signos no constantes (Kuohung W et al., 2002; Farquhar, 2007):

- Dolor pélvico, generalizado o localizado, despertado o incrementado por las maniobras exploratorias.
- Dolor a la palpación del fondo de saco de Douglas o de los ligamentos útero-sacros.
- Retroversión fija uterina, con vivo dolor al intentar su reposición.
- Palpación de nodulaciones o masas, de tamaño y localización variables (fondo de saco de Douglas, ligamentos útero-sacros, tabique recto-vaginal, anejos), que aumentan su volumen y sensibilidad durante la menstruación, disminuyendo en el intermenstruo (Signo de Halban).
- Tumoraciones anexiales, con movilidad muy reducida debido a sus adherencias con la cara posterior del ligamento ancho y órganos vecinos.
- La presencia de tumor anexial, retroversión adherente uterina e induración nodular del Douglas se conoce en los textos clásicos como “complejo de Sampson” (Junceda, 1971).

### 2.1.7. DIAGNÓSTICO

En una proporción variable, aunque no desdeñable, el diagnóstico de la endometriosis es casual, durante el transcurso de una laparotomía o laparoscopia realizadas por otra indicación. En ocasiones, es el informe histopatológico de tejidos extirpados lo que evidencia la enfermedad, inadvertida en el acto quirúrgico.

No existen signos, síntomas o pruebas diagnósticas suficientemente sensibles y específicos como para establecer un diagnóstico clínico de endometriosis (García-Manero, 2009b). En ausencia de una clínica y exploración patognomónicas, el diagnóstico clínico de la endometriosis sólo puede ser de sospecha o presunción, con mayor o menor grado de probabilidad, dependiendo del mayor o menor acúmulo de síntomas, signos, hallazgos exploratorios, pruebas complementarias y datos epidemiológicos a su favor (Novo, 1995).

Combinaciones de dolor abdomino-pélvico, hemorragia uterina disfuncional e infertilidad conforman el cuadro típico de la enfermedad. Sentada la sospecha clínica, en la actualidad se dispone de pruebas complementarias de utilidad relativa, hasta llegar a la laparoscopia y posterior biopsia, que aportan la certeza diagnóstica (Bedaiwy y Falcone, 2004).

En el diagnóstico de sospecha de endometriosis intervienen elementos provenientes de la anamnesis, la exploración física y exploraciones complementarias.

De la anamnesis se extraen los datos correspondientes a los factores de riesgo ya comentados, y las manifestaciones clínicas que presentan las pacientes, también tratadas en el apartado anterior. En la exploración física, como ya se ha desarrollado, se atenderá a la presencia o no de formaciones tumorales, sensibilidad local a la presión, nodulaciones en tacto de genitales internos, fijación, dolorosa o no, del útero. Dentro de las exploraciones complementarias, se cuenta con la medición de la temperatura basal, las pruebas de laboratorio (CA125 y CA19.9 séricos), pruebas de

imagen (ecografía, Resonancia Magnética Nuclear, histerosalpingografía,...) y métodos quirúrgicos (laparotomía o laparoscopia con biopsia) (Cabero, 1999).

En el caso particular de las **pruebas de laboratorio**, muchos estudios sugieren la existencia de diversos marcadores séricos, tisulares y del líquido peritoneal. Pueden ser tumorales y polipéptidos (CA125, CA19.9, glicodenlina-A), inmunológicos (citoquinas como la interleukina 6 ó el factor de necrosis tumoral, anticuerpos antiendometriales), genéticos (genes de respuesta de crecimiento temprano, de P450 aromatasas, de proteína placentaria 14) o tisulares (aromatasa P450, citoqueratinas, receptores hormonales) (Bedaiwy y Falcone, 2004).

El diagnóstico solamente puede ser **confirmado** mediante visualización directa, empleando para ello la laparoscopia o laparotomía con biopsia (Frackiewicz, 2000; Farquhar, 2000; Corwin, 1997; Duleba, 1997; Hernández-Valencia, 2009), siendo considerada esta actuación la técnica estándar de diagnóstico de endometriosis (Cabero, 1999). A su vez, permite estudio de extensión y la apreciación del grado de afectación de las vísceras lesionadas (Cabero, 1999), lo que va a establecer una estrategia terapéutica (Tardif et al., 1999).

La decisión de realizar laparoscopia/laparotomía debería basarse en los resultados obtenidos en la historia clínica personal, exploración física y pruebas diagnósticas no invasivas (Howard, 2000), especialmente Ca 125, ecografía y resonancia magnética nuclear (RMN) (Duleba, 1997).

#### 2.1.7.1. Temperatura basal

Swolin y Skogsberg (1985) comunicaron una curiosa observación. En la mayoría de las pacientes con endometriosis confirmada apreció un descenso tardío de la curva de temperatura basal después de un ascenso normal durante la fase lútea. Aconsejó

utilizar este dato, barato y poco complicado, como signo diagnóstico de endometriosis pélvica.

Posteriormente, este hallazgo ha sido confirmado por otros estudios llevados a cabo sobre poblaciones de áreas geográficas muy alejadas (Shaltout y Swolin, 1989; Chai y Wild, 1990).

Lo más probable es que sea debido a la persistencia del cuerpo lúteo por fallo de los mecanismos implicados en la luteolisis. De ser así, su presencia no sería tan constante como señaló Swolin. De cualquier modo, su constatación puede ser de ayuda en los casos de enfermedad mínima, donde otros medios diagnósticos empleados antes de la laparoscopia pueden fallar.

Hoy se conoce a este hallazgo como “Signo de Göteborg” (Swolin, 1992).

#### 2.1.7.2. Marcadores bioquímicos e inmunológicos

En el diagnóstico y manejo de los estadios tardíos de la enfermedad endometriósica, el principal marcador sérico es el CA125. En estadios tempranos, la búsqueda de marcadores de la endometriosis incluye estudios del líquido peritoneal, niveles tisulares y séricos de citoquinas, factores de crecimiento de endotelio vascular, anticuerpos antiendometriales, citoqueratinas, receptores hormonales, factores de necrosis tumoral, interleukinas... (Bedaiwy y Falcone, 2004).

##### 2.1.7.2.1. *Niveles séricos de CA125*

El CA125 (antígeno carbohidrato 125) representa un determinante antigénico de una glicoproteína de superficie de unos 220.000 dalton, presente, aunque no específico, en todo epitelio derivado del conducto de Müller, tanto normal como en las anomalías que de él se deriven, ya sean benignas o malignas (Pastor, 2006). Se cuantifica mediante radioinmunoensayo, utilizando el anticuerpo monoclonal OC125.

El número representa el 125º intento de un grupo de estudio para producir un anticuerpo monoclonal de un cáncer ovárico epitelial. Aparece en plasma de mujeres y hombres sanos (Bast et al., 2005).

Los niveles de CA125 en líquido peritoneal son hasta diez veces más elevados que en suero, pero no se han encontrado diferencias entre mujeres con y sin endometriosis. Tampoco se han encontrado diferencias en sangre menstrual o flujo uterino (Bedaiwy y Falcone, 2004).

Los niveles en plasma de CA125 se encuentran incrementados en diversos tipos de cánceres ováricos, en carcinomas cervicales, endometriales y tubáricos, en casi el 60% de los carcinomas pancreáticos y en otros tumores sólidos. También se encuentra elevado en muchos trastornos ginecológicos benignos, entre los que destacan la endometriosis, leiomiomas, enfermedad pélvica inflamatoria; en diverticulitis y otros procesos inflamatorios intestinales, cirrosis hepática, pericarditis, pleuritis, embarazo ectópico. También se eleva durante primer trimestre del embarazo (Bedaiwy y Falcone, 2004; Schwartz, 1993; Quesada, 2003) y durante la menstruación (Buamah, 2000). Incluso puede llegar en algunos procesos ginecológicos benignos a alcanzar niveles plasmáticos por encima de 1000 U/ml (Ghaemmaghami et al., 2007).

Actualmente, se considera la cifra de 35 U/ml como límite de la normalidad para los niveles plasmáticos de CA125 (Hernández-Valencia, 2009; Mol et al., 1998; Quesada, 2003). Se recomienda determinar sus niveles fuera del periodo menstrual, al verse el CA125 aumentado en este periodo en algunas mujeres sanas (Bedaiwy y Falcone, 2004; Buamah, 2000). En general, se admite que valores superiores a 200 U/ml se correlacionan con patología cancerígena más frecuentemente, y valores entre 35 y 200 U/ml son corrientemente asociadas a enfermedades benignas. No obstante, la literatura y la experiencia muestran multitud de casos que suponen una excepción a esta regla (Kamerer et al. (1996), por ejemplo, comunicaron el caso de una mujer de 37 años con dismenorrea severa y un CA125 de 1036 U/ml. Como hallazgos en la laparotomía exploratoria se encontraron una adenomiosis quística y una endometriosis en la serosa uterina. Tras la escisión de estas lesiones, el CA125 retornó a valores normales.

Barbieri (1986) postula dos mecanismos en la elevación de los niveles plasmáticos de CA125:

1. Aumento de la expresión de CA125 en la superficie celular de los depósitos endometriósicos.
2. Un mecanismo inflamatorio que provoque el aumento de CA125, como lo hace en presencia de enfermedad inflamatoria pélvica.

En un intento de obtener el mayor beneficio diagnóstico, se ha determinado este antígeno en plasma, fluido peritoneal y contenido de endometriomas. También se ha determinado su correlación con la gravedad de la enfermedad, con la respuesta al tratamiento y su verdadero valor para el diagnóstico propiamente dicho.

La validez diagnóstica de la determinación de CA125 sérico es muy variable (con sensibilidad del 24-94% y especificidad del 83-93%), según los estudios publicados hasta el momento (Bedaiwy y Falcone, 2004). Para algunos autores, los niveles plasmáticos de CA125 tienen una baja utilidad en el diagnóstico de la enfermedad endometriósica (Mol et al., 1998; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2006). El equipo de Mol (1998) encontró una sensibilidad del 28% y una especificidad del 90%. Aunque presenta especificidad alta, la sensibilidad encontrada es pobre. Poniendo como límite 16 unidades/ml., Pittaway y Fayez (1986) encontraron una sensibilidad de 53% y especificidad de 93%. Wild et al. (1991) apreciaron sensibilidad de 27.3% y especificidad de 82.6%. Koninckx et al. (1992) observaron sensibilidad de 25% y especificidad de 87%.

La mayoría de los autores coinciden al reconocer que la verdadera utilidad del CA125 reside en su capacidad para monitorizar la respuesta al tratamiento (Bedaiwy y Falcone, 2004; Takahashi et al., 1988; Pittaway, 1990). Sin embargo, otros estudios encuentran que hay una correlación inversa entre los niveles plasmáticos estrogénicos y los de CA125, de forma que los niveles de CA125 descenderían paralelos al tratamiento estrogénico. Al cesar el tratamiento, el marcador sufriría un rápido incremento. Estos hallazgos cuestionan de forma importante la utilidad del CA125 en

---

el seguimiento de los pacientes tratados hormonalmente (Acién et al., 1989; Franssen et al., 1992; Cetin et al., 1994).

Con todo, el CA125 puede ser de ayuda para evaluar el riesgo de padecer endometriosis (Duleba, 1997) y para establecer un pronóstico. Al relacionarse sus niveles con la severidad de la enfermedad permite un seguimiento de la enfermedad, al ser útil para detectar recurrencias (Duleba, 1997; Tardif et al., 1999; Hoeger y Guzick, 1999; Hernández-Valencia, 2009).

Koninckx et al. (1992), encontraron una mayor correlación de los niveles plasmáticos de CA125 con la endometriosis profunda o los endometriomas que con la endometriosis superficial. En su opinión la endometriosis pélvica superficial secreta CA125 principalmente a través del fluido peritoneal, mientras que los endometriomas y la endometriosis profunda lo hacen a través del plasma. Por otro lado, varios trabajos señalan una ausencia de correlación entre la extensión de la enfermedad, determinada por la clasificación de la Sociedad Americana de Fertilidad, y los niveles plasmáticos de CA125. Únicamente el grado adherencial se correlacionaría, de forma positiva, con dicho antígeno. Estos hallazgos estarían a favor del origen inflamatorio del CA125 (Franssen et al., 1992; Cetin et al., 1994).

El diagnóstico diferencial de los endometriomas con quistes antiguos del cuerpo lúteo, basándose únicamente en su inspección ocular, es muy difícil. En un estudio sobre 95 quistes con diagnóstico macroscópico de endometrioma, se confirmó este diagnóstico, por histología de la pieza, en el 68% de los casos. El resto fueron quistes de cuerpo lúteo. En este mismo trabajo, se encontró que los niveles de CA125, en el líquido de los quistes obtenido antes de su extirpación, eran mayores de 10.000 U/ml en todos los casos de endometrioma; mientras que eran menores de 1000 U/ml si se trataba de quistes de cuerpo lúteo. Por lo tanto, el desarrollo de un método de determinación semicuantitativa de CA125 permitiría el diagnóstico intraoperatorio, evitando extirpaciones innecesarias de quistes de cuerpo lúteo (Deprest et al., 1992).

Se ha observado que los niveles de CA125, en las pacientes con endometriosis, aumentan en los periodos lúteo tardío, menstrual y folicular precoz, (Koninckx et al., 1992; Franssen et al., 1992; Hornstein et al., 1992). Kafali et al. (2004) encontraron que los niveles séricos de CA125 eran significativamente más elevados durante la menstruación en pacientes con endometriosis, frente al resto del ciclo menstrual (35,8

frente a 12 U/ml). Mientras, en pacientes sanas, la diferencia no es notable (12,2 frente a 10 U/ml). Proponen, por ello, medir las diferencias entre los niveles de CA125 durante la menstruación y durante el resto del ciclo menstrual, como método de diagnóstico de la endometriosis.

#### *2.1.7.2.2. Niveles séricos de CA19.9*

Otro marcador para el diagnóstico de endometriosis es la determinación sérica del **antígeno 19.9 (CA19.9)**, aunque se considera de menor sensibilidad y especificidad que el CA125.

El antígeno carbohidrato CA19.9 es una glicoproteína de elevado peso molecular aislado por Koprowski. En el suero de adultos sanos, se observan valores inferiores a 37 U/ml. Se emplea principalmente para el estudio de neoplasias gastrointestinales (Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, 2007). También se ha encontrado elevado en suero de pacientes con tumores ováricos, tanto malignos como benignos, y en aquellas mujeres con quistes de chocolate en ovario (Bedaiwy y Falcone, 2004). Sus niveles séricos caen significativamente tras el tratamiento de la endometriosis (Matalliotakis, et al., 1998).

Un estudio de Harada et al. (2002) concluyó que la utilidad clínica de la medida del CA19.9 no era superior a la del CA125; con una sensibilidad del 34% para un punto de corte en 37 U/ml.

#### *2.1.7.2.3. Otros marcadores*

Otras sustancias se han relacionado con la presencia de la enfermedad. De entre ellas, la **Proteína placentaria 14 (PP14)** merece una consideración especial. En un importante estudio, Koninckx et al. (1992) determinaron la proteína placentaria 14 en plasma y líquido peritoneal de 384 mujeres que se sometieron a laparoscopia por dolor



pélvico o infertilidad. Encontraron que los niveles de proteína placentaria 14 fueron entre 10 y 100 veces mayores en líquido peritoneal que en plasma. Sus niveles se correlacionaron con el área de las lesiones endometriósicas superficiales, con el volumen de los endometriomas y con la profundidad de infiltración de los nódulos profundo. Su valor para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad todavía no ha quedado aclarado. Sus niveles séricos disminuyeron significativamente tras cirugía conservadora y tratamiento médico con danazol y acetato de medroxiprogesterona.

Se ha encontrado una sensibilidad diagnóstica de la PP14 para endometriosis de 0,59 (Joshi, 1987).

Otro marcador es el **factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en el líquido peritoneal**, con sensibilidad del 100% y especificidad del 89% si se considera un punto de corte en 15 pg/ml (Bedaiwy et al, 2002; Bedaiwy y Falcone, 2004). Pero esta prueba tiene el inconveniente de precisar de un procedimiento invasivo para obtener el líquido peritoneal.

El equipo de Bedaiwy (2002, 2004) también destacó la importancia de la determinación de la interleukina **IL-6 sérica**, concediéndole una sensibilidad del 90% y una especificidad del 89% para un punto de corte en 2 pg/ml. La interleukina-6 es un regulador de la inflamación e inmunidad, producido por el endometrio, entre otros tejidos y células. Existen estudios que confieren a la IL-6 una capacidad diagnóstica de endometriosis, mientras otros no encuentran diferencias entre las pacientes con y sin endometriosis (Bedaiwy y Falcone, 2004).

Desde comienzos de la década de los 80, se apreciaron niveles circulantes de **autoanticuerpos** más altos en mujeres con endometriosis, tanto frente a constituyentes celulares como frente a tejidos específicos (Mathur et al., 1982). Particularmente, los autoanticuerpos más ampliamente estudiados han sido los **antiendometriales** (Barlow y Kennedy, 1993). La mayoría de los trabajos refieren niveles significativamente elevados de anticuerpos antiendometriales en el suero de

mujeres endometriósicas respecto a los grupos control (Chial et al., 1986; Mathur et al., 1982; Badawy et al., 1984; Wild y Shivers, 1985; Kennedy et al., 1990; Huang y Fenton, 1992; Ota, 1992; Kim et al., 1995; Odukoya et al., 1995). Solamente un estudio niega la relación entre endometriosis y autoinmunidad endometrial (Switchenko et al., 1991). Dicho artículo fue duramente criticado por Mathur y Chial (1992). Estas dos autoras, que reconocieron haber enseñado a Switchenko las técnicas de hemaglutinación y western-blot usadas en su trabajo, pusieron en duda la metodología que él empleó.

Se han aportado parámetros de validez diagnóstica para endometriosis de los anticuerpos antiendometriales. Chial et al. (1986) encontraron una sensibilidad de 74% y una especificidad de 100%. Wild et al. (1991) señalaron una sensibilidad de 83.1% y una especificidad de 78.8%.

Pese a la coincidencia en los resultados de la mayoría de los trabajos, lo cierto es que entre ellos existió una gran variedad metodológica. En cuanto al endometrio al que se ligaba el suero, se empleó endometrio de las propias pacientes, endometrio normal de otras mujeres, o bien líneas celulares de cáncer de endometrio. Los métodos de detección de estos autoanticuerpos también han sido diferentes: inmunofluorescencia, inmunodifusión, inmunolectroforesis, hemaglutinación, western-blot y ELISA. Finalmente, los grupos de control empleados abarcaron mujeres en las que no se había investigado la presencia de endometriosis, mujeres con laparoscopia negativa para la enfermedad y hombres.

Las recomendaciones de destacadas autoridades invitan a incorporar la determinación de anticuerpos antiendometriales a la rutina diagnóstica de la endometriosis (Badawy et al., 1990; Dmowski, 1995).

También se han determinado anticuerpos antiendometriales en líquido peritoneal, encontrándose resultados variables de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de endometriosis (Bedaiwy y Falcone, 2004).

### 2.1.7.3. Pruebas de diagnóstico por la imagen

En este apartado, se desarrollará fundamentalmente la ultrasonografía. Otras técnicas diagnóstico-radiológicas, como la tomografía axial computerizada o la resonancia magnética nuclear, pueden mostrar imágenes compatibles con nódulos endometriósicos profundos o endometriomas. Sin embargo, la especificidad de estas imágenes es menor que las que presentan los ultrasonidos, resultando la relación coste/beneficio desfavorable para estas técnicas (Fishman et al., 1983; Arrivé et al., 1989).

La **resonancia magnética nuclear** (RMN) se usa cada vez más para identificar lesiones subperitoneales, aunque la retroversión uterina, los endometriomas y las estructuras intestinales pueden ocultar nódulos pequeños (Farquhar, 2007). Se presenta más sensible que la ecografía para lesiones pequeñas (Tardif et al., 1999).

A pesar de su alto poder de resolución, las características de las lesiones las hacen difícilmente diferenciables del tejido graso circundante. La modalidad de supresión grasa de la RMN parece ser útil para el diagnóstico de endometriosis superficial en casos seleccionados, pero no tiene sensibilidad para identificar lesiones peritoneales ni para definir la extensión de la enfermedad (Stratton et al., 2003; Takahashi et al., 1996).

La **histerosalpingografía** muestra signos indirectos de endometriosis (Tardif et al., 1999).

Mediante la **ecografía** son imperceptibles los implantes superficiales y las adherencias (Birnholtz, 1983). La imagen patognomónica está formada por un quiste perfectamente delimitado por una fina cápsula muy refringente, cuyo interior es eco-gris, suave y homogéneo (Bonilla-Musoles et al., 1995).

La endometriosis ovárica, frecuentemente presente en la enfermedad endometriósica, puede ser diagnosticada con certeza a través de la ecografía de alta resolución (Eskenazi et al., 2001).

Cuando se utiliza una sonda trans-abdominal sólo se pueden identificar con aceptable sensibilidad formaciones quísticas mayores de 5cm, llegando su sensibilidad solamente al 65% (Bajo et al., 1987).

Si se utiliza **ecografía transvaginal (ETV)**, se consigue detectar imágenes típicas de lesiones mayores de 2cm (Brosens et al., 2004). De este modo, se logra aumentar ostensiblemente la sensibilidad de la técnica para el diagnóstico de la enfermedad. Esta técnica se presenta fiable para la detección de adenomiosis, con una Razón de Verosimilitud (RV) para un resultado positivo (RV+) de 4,7 y una RV para un resultado negativo (RV-) de 0,26 (Meredith et al., 2009). Trabajos revisados en Medline y Embase por Moore y cols. (2002) arrojan resultados dispares sobre la detección del endometrioma ovárico: conceden una RV+ que varía de 7,6 a 29,8 y una RV- entre 0,1 y 0,4. Bazot et al. (2004) muestran valores de sensibilidad y especificidad para la ecografía transvaginal como diagnóstico de la endometriosis pélvica profunda de 78,5 y 95,4, respectivamente. Eskenazi y Warner (1997) presentan valores de RV+ de 2,06 y RV- de 0,54. Si bien el diagnóstico ecográfico está supeditado a la cualificación y experiencia del examinador (Dueholm y Lundorf, 2007); en manos de ecografistas experimentados, la ecografía transvaginal presenta una adecuada validez diagnóstica para la adenomiosis en pacientes con sospecha (Dueholm, 2006). Con todo, la no detección de quistes no excluye el diagnóstico de endometriosis (Alcázar et al., 1997).

Cuando la ecografía transvaginal no proporciona resultados concluyentes, Dueholm (2006) propone añadir la señal Doppler-color a la ecografía transvaginal, y así poder apreciar ausencia de vascularización en el interior de las lesiones endometriósicas, como dato adicional al diagnóstico. La vascularización es periférica y con elevados índices de resistencia. Este dato las diferenciaría del cistoadenocarcinoma de endometrio, que presentaría angiogénesis y neovascularización intratumoral, con shunts abundantes y bajos índices flujométricos (Kurjak y Kupesic, 1994). Sin embargo, para Alcázar et al (1997), el uso del Doppler pulsado no mejora los resultados de la ecografía transvaginal en el diagnóstico de endometriosis.

#### 2.1.7.4. Sistemas de puntuación combinados

En un intento de encontrar sistemas diagnósticos incruentos, varios autores han diseñado sistemas de puntuación de hallazgos clínicos, analíticos o radiológicos. Los resultados obtenidos con estos métodos han sido dispares, siendo poco utilizados en la clínica diaria.

Masuzaki (1987) puntuó ocho hallazgos específicos de la siguiente manera: Dispareunia (3 puntos), retroversión uterina (3 puntos), Douglas nodular (3 puntos), histerosalpingografía con adherencias perifimbricas (2 puntos), esterilidad inexplicada (2 puntos), dismenorrea (1 punto), útero blando (1 punto), irregularidad marginal del útero (1 punto). Realizando posteriormente laparoscopia, comprobó que la probabilidad de tener endometriosis fue del 10% con puntuaciones entre 0-4, del 60% con puntuaciones entre 5-8, y del 90% con puntuaciones entre 9-16.

Posteriormente Matsuura et al. (1990) diseñaron una puntuación para pacientes infértiles con once ítems, con el propósito de que sirviera como método de cribado para la endometriosis. Con los valores de corte establecidos, señaló una sensibilidad de 91.2%, especificidad de 94.5%, valor predictivo positivo de 94.5% y valor predictivo negativo de 66.7%.

Más tarde, se describieron algunos sistemas de puntuación que involucran tanto a parámetros bioquímicos, como el CA125; como inmunológicos, como inmunoglobulinas, autoanticuerpos y factores del Complemento (Jacoeb, 1992).

#### 2.1.7.5. Laparoscopia-laparotomía

El método ideal para el diagnóstico de la endometriosis es la visualización directa de la lesión endometrial ectópica, acompañado de confirmación histológica (Hernández-Valencia, 2009; Bukulmez, 2009). Aún más, la laparoscopia-laparotomía es el único elemento diagnóstico que puede descartar o diagnosticar de manera fiable

la enfermedad endometriósica, erigiéndose en la prueba diagnóstica patrón o estándar (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2006; Templeman, 2009).

La laparoscopia ha proporcionado a la endometriosis la posibilidad de un diagnóstico precoz y preciso. La mayoría de los autores la defienden como obligada en toda sospecha de endometriosis (Dmowski, 1987; Hoshiai, 1989; Redwine, 1990; Tozzini y Pineda; 1992; Ordás, 1992; Brosens et al., 1994). Proporciona en este campo diversas ventajas sobre los métodos diagnósticos mencionados (Acosta y Sueldo, 1996):

1. Facilita un diagnóstico preciso de la enfermedad mediante la visualización del aspecto de las lesiones típicas, la biopsia de las lesiones atípicas o sospechosas, la citología de raspado peritoneal, o la obtención de líquido peritoneal para estudio citológico, bioquímico o inmunológico.
2. Permite valorar la extensión y, por tanto, realizar el estadiaje de la enfermedad.
3. Facilita el diagnóstico diferencial con otras masas anexiales.
4. Posibilita actitudes terapéuticas simultáneas, no posibles con otras técnicas exclusivamente diagnósticas.
5. Facilita una completa evaluación si la paciente es infértil.
6. Reconoce la eficacia de los diversos tratamientos cuando se realiza como segunda observación.

Durante más de 50 años la endometriosis se diagnosticó reconociendo macroscópicamente sus dos típicas manifestaciones: los implantes (focos, placas o nódulos) y los endometriomas, asociados a adherencias (Tozzini y Pineda, 1992). Pero en los últimos años la experiencia de varios autores ha demostrado que la enfermedad puede manifestarse con otras lesiones peritoneales, que han sido llamadas sutiles, atípicas o no pigmentadas por su aspecto diferente a las clásicas (Martin et al., 1989; Jansen y Russell, 1986; Del Pozo et al.; 1992). Estos últimos autores han sistematizado detalladamente las distintas formas sutiles o atípicas en que se puede manifestar la enfermedad. Describen veinte tipos diferentes de lesiones, que

incluyen lesiones fibróticas blancas, marrones o negras, lesiones vesiculares claras, blancas, marrones o negras, lesiones rojas planas, salientes o polipoideas, parches amarillo-pardos, lesiones amarillas, bolsillos peritoneales y adherencias (Martin et al., 1989).

Cuando el diagnóstico laparoscópico se basa sólo en el reconocimiento de las imágenes clásicas, queda entre un 10 a un 15% de pacientes portadoras de la enfermedad sin diagnosticar y se subestima la extensión de la enfermedad en un 50% (Martin et al., 1989; Jansen y Russell, 1986; Stripling et al., 1988).

Todo esto ha movido a algunos investigadores a pensar, como ya se comentó al hablar del aspecto macroscópico de la endometriosis, que la enfermedad microscópica de Murphy no existe, y que todas las formas de la enfermedad tienen una alteración visual del peritoneo que hay que aprender a descubrir (Redwine, 1990). Para un mejor conocimiento de estas lesiones se han sugerido varios métodos. La realización de la laparoscopia en la fase premenstrual favorece la percepción de lesiones sutiles (mayor vascularización y estímulo hormonal) (Dmowski, 1987). El bañado de áreas extensas con el líquido peritoneal sanguinolento permite una mejor identificación de focos sutiles (Redwine, 1989). La utilización del microcolpohisteroscopia de Hamou con menos de 20 aumentos, o el acercamiento de la lente del laparoscopio a una localización muy próxima a la superficie peritoneal magnifican los detalles no apreciables de otro modo (Tozzini y Pineda, 1992). La escuela de Clermont-Ferrand diseñó la idea de cubrir toda la pelvis con azul de metileno a gran concentración. Éste es tomado especialmente por aquellas zonas de peritoneo enfermas, aunque visualmente no existiera evidencia de endometriosis previamente a su aplicación (Pellicer y Ballesteros, 1995). Otra alternativa, cuando no se observan lesiones específicas, es valorar el líquido peritoneal, pues se ha descrito que en mujeres con endometriosis produce burbujas jabonosas al contactar con los líquidos habituales que empleamos para realizar la cirugía (Gleicher et al., 1995). En los últimos años, se está ensayando la aplicación de sustancias fotosensibles que sean captadas y retenidas por los implantes y puedan ser expuestas durante la laparoscopia a una luz de cierta longitud de onda que desencadene quimioluminiscencia (Yang et al., 1996).

Las biopsias realizadas en el curso de la laparoscopia-laparotomía permiten no sólo el diagnóstico de lesiones no pigmentadas, sino también el diagnóstico diferencial entre endometriomas y quistes antiguos del cuerpo lúteo (Nezhat y Nezhat, 1992).

Diversos estudios han comprobado el valor de la citología para el diagnóstico de la endometriosis. Giménez (1990) estudió la capacidad diagnóstica de la citología, tras punción-aspiración con aguja fina de quistes ováricos, encontrando un porcentaje del 20% de extendidos no valorables y una correlación cito-histológica del 100% en los extendidos valorables. Bühler (1992) examinó extendidos citológicos, tomados por raspado de lesiones peritoneales comprobadas por laparoscopia. Tomó simultáneamente biopsia de las mismas lesiones, y recogió líquido peritoneal para citología. La concordancia cito-histológica en el diagnóstico de endometriosis fue del 74%, con una sensibilidad del 80% y un valor predictivo positivo del 85%. La citología del líquido peritoneal aportó datos positivos en el 33% de los casos histológicamente positivos.

Por último, señalar que laparoscopia diagnóstica se asocia con un riesgo del 0,06% de complicaciones mayores (p.ej. perforación intestinal) (Harkki-Siren et al., 1999).

#### 2.1.8. CLASIFICACIÓN

Hasta el año 1973, la literatura médica contenía numerosos trabajos relacionados con la eficacia de la cirugía en la mejora de las tasas de embarazo en pacientes con endometriosis. Sin embargo, los resultados eran muy difíciles de interpretar, pues ninguno de ellos correlacionaba las tasas de embarazo con la severidad o extensión de la enfermedad. A pesar de una ausencia de utilización rutinaria de sistemas de clasificación antes de 1973, sí hubo algunos intentos por establecer una categorización de la enfermedad.

En 1949, Wicks y Larson propusieron la primera clasificación histológica de la enfermedad. Huffman, dos años más tarde, propuso la primera clasificación quirúrgica,



ordenando la endometriosis en cuatro estadios (ver Tabla 2.1.b.) (Acosta y Sueldo, 1996).

**Tabla 2.1.b. Estadios quirúrgicos de la endometriosis, según Huffman.**

<b>ESTADIO</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
<b>Ia</b>	Limitado a los ligamentos útero-sacros
<b>Ib</b>	Limitado a un ovario
<b>Ic</b>	Implantes superficiales peritoneales
<b>IIa</b>	Extensa afectación de un ovario, y menor compromiso del segundo
<b>IIb</b>	Implantes superficiales en ambos ovarios
<b>IIc</b>	Implantes superficiales en intestino
<b>IId</b>	Lesiones infiltrantes del útero o ligamentos útero-sacros
<b>IIIa</b>	Extensa infiltración en ambos ovarios
<b>IIIb</b>	Quistes ováricos endometriósicos bilater.
<b>IIIc</b>	Lesiones rectovaginales de invasión profunda
<b>IIId</b>	Implantes infiltrativos intestinales no obstructivos
<b>IVa</b>	Invasión vesical
<b>IVb</b>	Invasión intestinal obstructiva
<b>IVc</b>	Afectación ureteral

Huffman. Am J Gynecol 1951; 62

Beecham (1966) propuso una clasificación simplificada, basada fundamentalmente en los hallazgos exploratorios. No correlacionó la severidad de la enfermedad con el logro de un embarazo (ver Tabla 2.1.c.).

**Tabla 2.1.c. Estadios de Beecham de endometriosis.**

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
1	Focos dispersos, pequeños, en algún lugar de la pelvis. Diagnosticados sólo por laparoscopia
2	Ligamentos útero-sacros, ligamentos anchos, cervix, y los ovarios colectiva o individualmente fijos, reblandecidos, nodulares y un tanto agrandados de tamaño.
3	Lo mismo que el estadio 2, con los ovarios al menos a dos veces de su tamaño normal; ligamentos útero-sacros, recto y anexos confluentes. El fondo de saco está obliterado.
4	Compromiso masivo. Las vísceras pélvicas no pueden ser claramente distinguidas por palpación.

Beecham CT. Obstet Gynecol 1966; 28

Un grupo de investigadores del Baylor College of Medicine, en Houston, Tejas, encabezados por Acosta (1973), diseñaron una clasificación en base a un estudio retrospectivo de 107 pacientes con endometriosis, definiendo diferentes estadios y correlacionándolos con las tasas de embarazo conseguidas tras tratamiento. El tamaño y distribución de las lesiones, la presencia de adherencias y cicatrices, así como la influencia de los órganos vecinos fueron la base para categorizar la enfermedad en leve, moderada y severa (ver Tabla 2.1.d.). El 75% de las pacientes

con endometriosis leve, 50% de las etiquetadas como endometriosis moderada y 33% de las diagnosticadas como endometriosis severa pudieron concebir.

**Tabla 2.1.d. Clasificación de Acosta de la endometriosis.**

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
<b>LEVE</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lesiones frescas dispersas en los fondos de saco anterior o posterior, o peritoneo pélvico.</li> <li>2. Escasos implantes superficiales en el ovario, sin endometriomas y sin adherencias periováricas.</li> <li>3. Ausencia de adherencias peritubulares.</li> </ol>
<b>MODERADA</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Endometriosis que involucra a uno o ambos ovarios, con varias lesiones superficiales, con cicatrización y retracción, o pequeño endometrioma.</li> <li>2. Adherencias periováricas mínimas.</li> <li>3. Adherencias peritubáricas mínimas.</li> <li>4. Implantes superficiales en los fondos de saco. Algunas adherencias sin invadir el sigmoide.</li> </ol>
<b>SEVERA</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Endometrioma de uno o ambos ovarios &gt; 2x2 cm</li> <li>2. Uno o ambos ovarios unidos por adherencias tubáricas.</li> <li>3. Una o ambas trompas unidas u obstruidas por endometriosis; adherencias o lesiones asociadas.</li> </ol>

4. Obliteración del fondo de saco por adherencias o lesiones asociadas con endometriosis.
  5. Engrosamiento de los ligamentos útero-sacros y lesiones por endometriosis invasiva.
  6. Compromiso significativo del intestino y la vejiga.
- 

Acosta AA. Obstet Gynecol 1973; 42

La clasificación de Acosta fue muy utilizada y alabada por su sencillez y capacidad pronóstica. Su uso generalizado permitió la comparación de resultados entre trabajos uniformes. Pero tampoco se salvó de críticas, surgiendo en los años siguientes varias modificaciones que, aparte de no mejorar el pronóstico reproductivo, introdujeron complejidad con menoscabo de su uso masivo (Ingersoll, 1977; Kistner et al., 1977; Butram, 1978).

Con el progreso de la laparoscopia, Cohen (1979) propuso una clasificación con 10 estadios que se basaba en hallazgos durante esta técnica. Incorporó la presencia de enfermedad en lugares distantes de la pelvis, diagnosticadas mediante técnicas especiales como ultrasonidos, radiografías con contraste y otros procedimientos endoscópicos (ver Tabla 2.1.e.).

**Tabla 2.1.e. Clasificación laparoscópica de Cohen de la endometriosis.**

---

<b>ESTADIO</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
<b><i>Endometriosis leve</i></b>	
<b>I</b>	Implantes superficiales en un sitio.
<b>II</b>	Implantes superficiales en dos o más sitios.
<b><i>Endometriosis moderada</i></b>	

---

---

III	Implantes con cicatrización y fibrosis; adherencias leves.
IV	Ovarios moderadamente adheridos a los implantes endometriósicos.
V	Múltiples implantes en los ovarios, peritoneo vesical, ligamentos con adherencias.

***Endometriosis severa***

VI	Quiste endometriósico unilateral o bilateral sin afectación tubárica.
VII	Igual que la anterior con afectación tubárica.
VIII	Adenomiosis.
IX	Endometriosis severa, más EIP.
X	Afectación extragenital.

---

Cohen MR. J Reprod Med 1979; 23

Pero un sistema de clasificación óptimo debe permitir hacer una aproximación pronóstica de la evolución clínica espontánea y la respuesta al tratamiento. Ninguna de las clasificaciones propuestas hasta el momento cumple este requisito. En el año 1978, la American Fertility Society (AFS) (1979) convocó a un grupo de expertos para estudiar la clasificación de la endometriosis. El informe de este comité resultó en un esquema innovador basado en hallazgos anatomopatológicos (Shelley, 2001) y en la progresión natural de la enfermedad, tipificándola con un sistema arbitrario de puntos acumulativos. La endometriosis fue definida como leve, moderada, severa y extensa de acuerdo a este sistema de puntuación. La clasificación AFS permitió la diferenciación entre enfermedad peritoneal y ovárica, y entre enfermedad unilateral y bilateral. Un enfoque similar se utilizó para estadiar la enfermedad en las trompas de Falopio (ver Tabla 2.1.f.).

**Tabla 2.1.f. Clasificación de AFS (1978).**

PERITONEO	ENDOMETRIOSIS	<1cm	1-3cm	>3cm
		1	2	3
	ADHERENCIAS	Laxas	Densas/obliteración parcial fondo saco	Densas/obliteración total fondo de saco
		1	2	3
OVARIOS	ENDOMETRIOSIS	<1cm	1-3cm	>3cm
	Derecho	2	4	6
	Izquierdo	2	4	6
	ADHERENCIAS	Laxas	Densas/compromiso parcial del ovario	Densas/compromiso total del ovario
	Derecho	2	4	6
	Izquierdo	2	4	6
TROMPAS	ENDOMETRIOSIS	<1cm	>1cm	Oclusión tubárica
	Derecha	2	4	6
	Izquierda	2	4	6
	ADHERENCIAS	Laxas	Densas/distorsión tubárica	Densas/oclusión tubárica
	Derecha	2	4	6
	Izquierda	2	4	6

Los estadios quedarán como sigue, en función de la suma de puntos obtenida:

- Estadio I: Leve                      1-5

- 
- Estadio II: Moderada      6-15
  - Estadio III: Severa      16-30
  - Estadio IV: Extendida      31-54

Siete años más tarde, la American Fertility Society (1985) introdujo una revisión de la clasificación anterior, para dotar de un estadiaje estándar a la endometriosis, y así poder correlacionar los resultados del tratamiento quirúrgico con la severidad de la enfermedad. El estadio de enfermedad extensa se eliminó y se utilizaron cuatro estadios: mínima, leve, moderada y severa. Se empleó una puntuación más detallada para diferenciar el compromiso peritoneal del compromiso ovárico. Además se establece una mejor diferenciación entre endometriosis superficial y profunda del peritoneo y de los ovarios. De igual modo se le atribuye una mayor puntuación a las adherencias firmes que a las laxas, y la obliteración del fondo de saco de Douglas automáticamente resulta en enfermedad severa. Si el anejo contralateral está ausente, la puntuación se duplica para el anejo comprometido (ver Tabla 2.1.g.).

Esta clasificación distingue cuatro estadios, según la puntuación alcanzada:

- Estadio I (Mínimo):      1 – 5
- Estadio II (Leve):      6 – 15
- Estadio III (Moderado):      16 – 40
- Estadio IV (Grave):      >40

La intención de sus mentores fue que este esquema se utilizase universalmente, tanto para pacientes estériles como para aquellas en las que la consecución de un embarazo no constituía un problema.

Tabla 2.1.g. Clasificación AFS modificada de endometriosis (1985).

ENDOMETRIOSIS			<1cm	1-3 cm	> 3cm
PERITONEO	<i>Superficial</i>		1	2	4
	<i>Profunda</i>		2	4	6
OVARIO	Derecho	<i>Superficial</i>	1	2	4
		<i>Profunda</i>	4	16	20
	Izquierdo	<i>Superficial</i>	1	2	4
		<i>Profunda</i>	4	16	20
OBLITERACIÓN FONDO SACO POSTERIOR			Parcial		Completa
			4		40
ADHERENCIAS			Compromiso		
			<1/3	1/3 – 2/3	>2/3
OVARIO	Derecho	<i>Tenues</i>	1	2	4
		<i>Densas</i>	4	8	16
	Izquierdo	<i>Tenues</i>	1	2	4
		<i>Densas</i>	4	8	16
TROMPA UTERINA	Derecha	<i>Tenues</i>	1	2	4
		<i>Densas</i>	4*	8*	16
	Izquierda	<i>Tenues</i>	1	2	4
		<i>Densas</i>	4*	8*	16

\* Si el extremo fimbriado de la trompa uterina está completamente comprometido, cambiar la asignación de puntos a 16.



---

Esta clasificación está basada en el pronóstico en cuanto a la fertilidad, olvidando el pronóstico sintomático o en relación con las recidivas o persistencias (Acién, 1995). No evalúa la influencia de la enfermedad en la bioquímica del peritoneo, ni las alteraciones inmunológicas locales o sistémicas, ni el aspecto o la actividad metabólica de las lesiones.

En 1996, la American Fertility Society (AFS) revisó su anterior clasificación. Clasifica la enfermedad en función de los órganos que se vean afectados, de la extensión y profundidad del crecimiento endometrial, de la intensidad de la obliteración (parcial o completa) del fondo de saco posterior y de la calidad de las adherencias que existieran y grado de compromiso que en los órganos ocasionaran. La Tabla 2.1.h. muestra la asignación de puntos según la clasificación de la endometriosis según la AFS, revisada en 1996 (AFS<sub>R</sub>) (*American Society for Reproductive Medicine*, 1997).

La clasificación AFS<sub>R</sub> *por estadios* de la endometriosis será como a continuación se muestra:

Estadio o grado I (mínimo):	1 – 5 puntos
Estadio o grado II (leve):	6 – 15 puntos
Estadio o grado III moderado):	16 – 40 puntos
Estadio o grado IV (severo):	>40 puntos

La *puntuación final* resultante del sumatorio de los puntos otorgados a los apartados 1, 2, 3 y 4 determinará la clasificación de la enfermedad endometriósica.

Existen también múltiples clasificaciones sobre aspectos parciales de la endometriosis. Destacan la clasificación de los implantes peritoneales profundos de Loninckx y Martin (1992) o la de los endometriomas ováricos de Nezhat et al. (1992).

**Tabla 2.1.h. Clasificación AFS<sub>R</sub> de la endometriosis (1996).**

LESIONES ENDOMETRIÓICAS			<1cm	1-3cm	>3cm
1. PERITONEO <sup>(a)</sup>		Superficial	1	2	4
		Profunda	2	4	6
2. OVARIO <sup>(b)</sup>	DERECHO	Superficial	1	2	4
		Profunda	4	16	20
	IZQUIERDO	Superficial	1	2	4
		Profunda	4	16	20
3. OBLITERACIÓN DE FONDO DE SACO POSTERIOR DE DOUGLAS			Parcial		Completa
			4	40	
4. ADHERENCIAS DE LOS ANEJOS <sup>(c)</sup>			Compromiso		
			<1/3	1/3 – 2/3	>2/3
OVARIO	DERECHO	Tenues	1	2	4
		Densas	4	8	16
	IZQUIERDO	Tenues	1	2	4
		Densas	4	8	16
TROMPA UTERINA	DERECHA	Tenues	1	2	4
		Densas	4 *	8 *	16
	IZQUIERDA	Tenues	1	2	4
		Densas	4 *	8 *	16

a) Clasificar solamente la lesión más severa (bien superficial, bien profunda)

(b) Clasificar solamente la lesión más severa (superficial o profunda) y sumar las puntuaciones de ambos ovarios.

---

(c) Sumar las puntuaciones de los ovarios derecho e izquierdo y de las trompas derecha e izquierda.

\* Si el extremo fimbriado de la trompa está completamente comprometido, la puntuación de la afectación tubo-ovárica se debe multiplicar por 2.

Consideraciones:

La superficie del útero se debe considerar como peritoneo.

Para cada órgano solamente se podrá dar la puntuación más alta de las fijadas, no pudiendo sobrepasar dicha puntuación la suma de los puntos que diferentes lesiones en un mismo órgano tendrían individualmente. Así, por ejemplo, ante un implante superficial de 4cm y otro profundo de 2cm en el peritoneo se le dará una puntuación de 6 (y no de  $4+4=8$ ), y a un endometrioma profundo de ovario de 4cm asociado con una endometriosis superficial en el mismo órgano de más de 3cm deberá calificarse con una puntuación de 20 (y no de  $20+4=24$ ).

Para aquellas pacientes con un solo anejo, los puntos asignados para ese anejo deberán ser multiplicados por dos.

La presencia de endometriosis en localizaciones distintas de las expresadas en la anterior tabla (intestino, trompas de Falopio, vagina, cérvix, tracto urinario, piel,... se expresará aparte bajo el encabezamiento "Endometriosis adicional". Asimismo, otras patologías tales como útero leiomiomatoso, malformaciones uterinas, obstrucción tubárica,... se registrarán aparte como "Patología asociada".

Como puede apreciarse, las clasificaciones en curso no incorporan características clínicas ni diagnósticas. De hecho, no existe correlación entre el grado (según estas clasificaciones de manejo ordinario) y la clínica que padece la paciente.

*La profundización en el conocimiento de los diversos elementos diagnósticos permitirá conocer los grados de validez de los mismos permitiendo su inclusión en clasificaciones futuras si resultan de una precisión de consideración para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.*

### 2.1.9. TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas de la endometriosis han ido modificándose a lo largo de la historia, desde las extirpaciones quirúrgicas iniciales hasta la euforia de los tratamientos médicos en los años 80.

En la actualidad domina un sentimiento de escepticismo entre los ginecólogos en cuanto a las posibilidades de los tratamientos disponibles. A pesar del importante abanico de modalidades terapéuticas, sólo la extirpación consigue la resolución de la enfermedad.

En medicina, los tratamientos etiopatogénicos logran los mejores resultados frente a los procesos morbosos. El desconocimiento de la etiopatogenia exacta de la endometriosis limita la instauración de una terapia resolutive.

Pero, a pesar de las numerosas cuestiones por resolver en esta enfermedad, los clínicos deben formular enfoques terapéuticos para aliviar los padecimientos de sus pacientes.

Los objetivos del tratamiento son: disminución o desaparición de los implantes endometriósicos y alivio de los síntomas, incluida la restauración de la fertilidad, en caso de que se viera afectada.

El tratamiento debería ser individualizado para cada paciente, según extensión de la enfermedad, sintomatología, edad de las mujeres, su estado general de salud y del deseo presente o ausente de tener más descendencia (Frackiewicz, 2000; Balasch y Viscasillas, 1994; Ozkan y Arici, 2009).

Las posibilidades terapéuticas disponibles son múltiples: Conducta expectante, tratamiento sintomático, tratamiento médico hormonal para supresión de esteroidogénesis ovárica e inducción de atrofia endometrial (como tratamiento único o coadyuvante a la cirugía), tratamiento quirúrgico para eliminar lesiones visibles (mediante cauterización, escisión o resección) o, como último recurso, extirpar el útero

o los ovarios (Frackiewicz, 2000), tratamiento médico-quirúrgico y técnicas de reproducción asistida.

El tratamiento quirúrgico sigue presentándose como el mejor tratamiento disponible frente a la endometriosis, siendo la vía laparoscópica el procedimiento más aceptado por parte de las pacientes (Diago et al., 2001).

#### 2.1.9.1. Conducta expectante

Se ha planteado esta actitud en los estadios precoces de la enfermedad (mínima, leve), basándose en el dato de que la tasa de embarazos fue similar en pacientes con placebo que en las que recibieron cualquier otra modalidad terapéutica (Portuondo et al., 1983; Hull et al., 1987).

Sin embargo, no está claro si aquellas tasas de embarazos fue el resultado de un efecto terapéutico, poco caracterizado todavía, de los posibles gestos realizados en la laparoscopia diagnóstica (dilatación cervical, cromoperturbación, aspirado de líquido peritoneal), o por el contrario representan la auténtica tasa de fecundidad de estas parejas (Olive y Haney, 1986).

Cuando en el tercer Congreso Mundial de Endometriosis, celebrado en Bruselas en 1992, se preguntó sobre si se debía tratar la endometriosis mínima, la audiencia se repartió a partes iguales entre los que estaban a favor de tratarla y los que no (Bronsens, 1993).

No obstante, los objetivos del tratamiento son más amplios que los meros aspectos reproductivos. Debe buscarse al alivio del resto de posibles síntomas. En relación a esto, se debe tener en cuenta que si no se trata a una paciente, no mejora su sintomatología, aparte de que no se evita la progresión de la enfermedad (Parrilla et al., 1995).

En el capítulo de pronóstico se detallan los porcentajes de remisión espontánea de los síntomas dolorosos y las tasas de gestación en pacientes no tratados.

### 2.1.9.2. Tratamiento sintomático

En el apartado dedicado a la clínica y fisiopatología de la enfermedad se han señalado los mecanismos propuestos para explicar las manifestaciones álgicas que la acompañan. Para paliar estos síntomas se han empleado tratamientos médicos múltiples e intervenciones quirúrgicas específicas.

Tanto los **Analgésicos** menores, como los inhibidores selectivos de la COX-2 (Olartecochea et al., 2009; Luisi et al., 2009), como los opiáceos y **espasmolíticos**, se consumen sin atender a la etiopatogenia del dolor. No hay evidencia de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) más efectivos que otros.

Conociendo la probable implicación de las prostaglandinas en la fisiopatología del dolor, diversos autores han comunicado la eficacia de los fármacos **antiprostaglandínicos** para el control de la dismenorrea (Kauppila et al, 1979).

El tratamiento médico sintomático alivia la dismenorrea, pero ni la cura, ni disminuye la extensión o progresión de la enfermedad, ni modifica las tasas de fertilidad (Parrilla et al., 1995).

Igualmente, existe una serie de intervenciones quirúrgicas que no modifican el desarrollo de la enfermedad, aunque sí mejoran el dolor pélvico y la dismenorrea que acompañan a la endometriosis. Estas intervenciones son la **neurectomía presacra** y la **sección de los ligamentos útero-sacros**, que se desarrollan en el apartado correspondiente al tratamiento quirúrgico.

### 2.1.9.3. Tratamiento médico hormonal

Las terapias hormonales con estrógenos solos o con andrógenos, usadas en el pasado, son ya anecdóticas y su aplicación en endometriosis está severamente contraindicada en el momento actual.

Los argumentos que justificaron la manipulación hormonal se centraron en la observación de que la endometriosis precisaba de los estrógenos para su desarrollo. La enfermedad era excepcional antes de la menarquía y varios años después de la menopausia. Cuando se conseguía gestación, la sintomatología clínica disminuía; persistiendo la mejoría durante el periodo de lactancia, en que la mujer se mantenía amenorreica, para recurrir al comenzar a menstruar (Walton, 1977).

De este modo, los tratamientos hormonales propuestos persiguen crear un estado de hipoestrogenismo (agonistas de GnRH, Danazol, Gestrinona) o un estado de “pseudoembarazo” con una dominancia gestagénica (combinación de estrógenos y gestágenos, o gestágenos aislados). Todo ello persigue suprimir la actividad ovárica y la menstruación, así como atrofiar, en mayor o menor medida, los implantes endometriósicos (Olartecochea et al., 2009; Prentice et al., 2000; Selak et al., 2001; Hughes et al., 2003; Sagsveen et al., 2003).

Los **progestágenos** actúan por dos mecanismos. Por un lado, inhiben a la GnRH hipotalámica, ocasionando anovulación e hipogonadismo hipogonadotropo (Luciano et al., 1988). Por otro lado, se ha demostrado un efecto antiproliferativo directo del acetato de medroxiprogesterona sobre las células del estroma endometrial cultivadas in vitro (Surrey y Halme, 1992). El resultado final es la decidualización y posterior atrofia del tejido endometrial.

El más utilizado ha sido el acetato de medroxiprogesterona, a dosis de 20-30 mg/día, durante periodos de tres a seis meses. Otro es el acetato de noretindrona, a 5 mg/día. También se puede poner un dispositivo intrauterino que libere 20 mg/día de levonorgestrel.

La administración de forma combinada de dosis crecientes de **estrógenos y gestágenos** constituye el antiguo régimen de “pseudoembarazo”. Se ha venido usando en los últimos 40 años en pautas de administración oral, con dosis inicialmente crecientes y luego decrecientes para evitar las hemorragias por disrupción. Actúan también por decidualización y atrofia de los implantes, lo que se consigue más

fácilmente con gestágenos más potentes. Estas pautas antiguas están actualmente abandonadas (Kistner, 1989).

Hoy se recurre con cierta frecuencia a los anticonceptivos orales en pacientes con estadios precoces y sin deseo gestacional (Vercellini et al., 1993), para control de los síntomas álgicos, como la dismenorrea, dispareunia y dolor pélvico. En estos casos se recomiendan preparados con baja dosis estrogénica, debido a que dosis superiores a 50 microgramos de etinilestradiol podrían estimular el crecimiento de focos endometriósicos (Cramer et al., 1985).

La **gestrinona** es un 17-Noresteroido que se une de forma lábil al receptor de progesterona, sin tener efecto sobre receptores estrogénicos. Se empleó inicialmente como anticonceptivo masculino y femenino, administrándose una vez a la semana. Generalmente se comporta como antiprogestágeno, aunque a veces puede tener un discreto efecto agonista de progesterona. Tiene también un efecto androgénico débil, que puede incrementarse al disminuir la proteína sérica transportadora de hormonas sexuales, dejando más cantidad de testosterona libre. Asimismo, bloquea el desarrollo folicular al suprimir el pico de FSH y LH, resultando un ambiente hormonal acíclico con estradiol en el rango de 55-90 pg/ml (Hornstein et al., 1990). Este efecto antiestrogénico se ve reforzado por una depleción de los receptores estrogénicos al inhibir el reciclaje de los mismos (Remohí y Levy, 1995). Su larga vida media permite una cómoda administración de 2,5 mg, dos veces por semana. Se ha ensayado su administración por vía vaginal, con la misma eficacia que la vía oral y con menores efectos secundarios (Coutinho y Azadian-Boulanger, 1988).

El **danazol** es un derivado isoxazol de la 17-alfa-etinil-testosterona. Fue introducido en clínica para el tratamiento de la endometriosis en 1971 (Greenblatt et al., 1971). Desde entonces, ha sido el fármaco más empleado en el tratamiento de la enfermedad, y de referencia obligada al comparar los resultados de otras modalidades terapéuticas. La sustancia presenta múltiples interacciones con el sistema endocrino, proteínas transportadoras, sistema inmunológico, e incluso actuación directa sobre estroma o glándulas endometriales y endometriósicos. Se sabe que el danazol



---

disminuye la síntesis hepática de proteína transportadora de esteroides sexuales. Su fijación a esta proteína a nivel periférico desplaza de su unión a la testosterona, determinando así sus importantes efectos androgénicos (Dmowski et al., 1982). El estado hipoestrogénico que ocasiona se produce tanto por inhibición hormonal del gonadotropo, como por inhibición directa de los enzimas encargados de la esteroidogénesis (Steingold et al., 1986).

Se ha documentado un efecto del danazol, como inhibidor de la producción de autoanticuerpos en pacientes con enfermedades autoinmunes, considerándosele un modificador de la respuesta inmune del huésped (El-Roey et al., 1988).

Se ha empleado por vía oral a dosis de 400-800 mg/día, durante periodos de cuatro a seis meses. Para que sea efectivo, ha de conseguirse amenorrea. Algunos trabajos han relacionado la efectividad del danazol y de los agonistas de GnRH con los niveles séricos de estradiol en las pacientes tratadas. Algunos autores señalan que para obtener una remisión completa de la endometriosis en estadios severos se precisaría disminuir el estradiol sérico a cifras inferiores a 15 pg/ml. Si se tratase de enfermedad moderada el estradiol debería ser inferior a 22 pg/ml; y con niveles inferiores a 41 pg/ml se conseguiría la remisión completa en la endometriosis leve (Barbieri y Gordon, 1991; Dickey et al., 1992). Otros autores no comparten tal aseveración.

Varios grupos de trabajo han comunicado su experiencia con la administración local de danazol (Igarashi et al., 1992; Kaseki et al., 1992). Comprobaron que el empleo del fármaco mediante supositorios vaginales, anillos vaginales de liberación retardada o soluciones intrauterinas transcervicales fue más efectivo que la administración oral. No se detectaron niveles de danazol en plasma, ni se suprimió el eje hipófiso-ovárico y, por tanto, la ovulación. Tampoco hubo efectos secundarios anabólicos, androgénicos o de aumento de transaminasas. La disminución del tamaño de las lesiones fue más rápida que tras la administración oral, y la tasa de embarazos mayor.

Los **agonistas de la GnRH** (gonadotrophin releasing hormone) son otra posibilidad de tratamiento hormonal frente a la endometriosis. La estructura de la GnRH nativa fue

descrita en 1971 (Schally et al., 1971). Ante la necesidad de aumentar su vida media, que para el decapeptido natural es de 3,5 min, se crearon en poco tiempo análogos sintéticos. Multitud de estos preparados han sido ensayados en el laboratorio y se pueden dividir en dos grandes grupos: Compuestos de acción agonista, estimuladora, al menos inicialmente; y compuestos de acción antagonista. Debido a la presencia de efectos colaterales importantes, los compuestos antagonistas han visto frenado su desarrollo y su introducción en la clínica. Lo contrario ha ocurrido con los agonistas de la GnRH (Pellicer, 1995).

Cuando se administra un agonista, la mayoría de los receptores de GnRH hipofisarios se ocupan y posteriormente se internalizan. Este hecho produce una liberación hipofisaria suprafisiológica de FSH y LH en las primeras 24 horas, lo que se conoce como efecto "Flare-up". Si la administración del agonista es continua, se produce un agotamiento paradójico de la respuesta del gonadotropo, por varios mecanismos (Clayton, 1987):

- Reducción del número de receptores para GnRH con la consiguiente disminución en la génesis de AMP cíclico.
- Desensibilización del receptor. Este es un fenómeno de agotamiento de las señales intracelulares post-receptor, tales como la apertura de los canales del calcio o el metabolismo del fosfatidil-inositol, responsables ambas de la activación del sistema de la proteinquinasa C, mensajera de la acción hormonal.
- Reducción de la biosíntesis de FSH y LH por fallo de los mecanismos responsables de la transcripción genética que codifica la síntesis de gonadotropinas.

Como consecuencia de todo lo anterior se produce un hipogonadismo hipogonadotropo que ha tenido amplia aplicación en ginecología. Las pacientes con endometriosis se benefician especialmente con el empleo de estos fármacos (Meldrum, 1985; Schriock et al., 1985; Fraser et al., 1990; García et al., 1990; Dupont et al., 1990; Petit et al., 1991; Saltiel y Garabedian-Ruffalo, 1991; Toguchi, 1992; Shaw, 1992; Kauppila, 1993; Bergquist, 1995).

El grupo de Lemay (1991) comprobó que, en respuesta a una infusión continua de buserelina, se producía un exceso de LH, siendo predominantemente LH-alfa

inmunorreactiva. La pérdida de la efectividad de la LH bioactiva era debida a la disminución de la subunidad beta de la cadena de LH.

Por otro lado, se han podido localizar receptores de GnRH en tejido endometrial (Pahwa et al., 1991), lo que abre la posibilidad de que los fármacos actúen directamente sobre los implantes endometriósicos, y no sólo a través del estado hipoestrogénico que provoca.

Administrados por vía oral, los agonistas de la GnRH son inactivos. Se utilizan las aplicaciones intranasales en spray y las vías parenterales subcutáneas, intramusculares o intravenosas. Las formas “depot” son bien aceptadas y constituyen la modalidad más empleada. Existen actualmente formulaciones de administración cada 30 ó 60 días.

Otros agonistas de la GnRH son la goserelina, nafarelina, acetato de leuprorelina.

**Otros tratamientos hormonales** son:

Antagonistas de la GnRH. Experimentalmente, sí han mostrado ser eficaces. Su principal limitación ha sido la aparición de reacciones anafilácticas por liberación de histamina (Olartecoechea et al., 2009; Jones, 1987).

Clomifeno. Fundamentalmente estudiado en relación con la infertilidad debida a endometriosis, pero sin datos respecto a la evolución de los implantes o la sintomatología (Koninckx et al., 1968).

Mifepristona (RU486). Antiprogestágeno que parece provocar una clara mejoría clínica, sin reducción laparoscópica de la extensión de la enfermedad (Kettel et al., 1991). Presenta un efecto antiproliferativo del endometrio, sin riesgo de hipoestrogenismo, ni pérdida de masa ósea.

Gossypol. Abandonado por sus efectos tóxicos renales y por su capacidad de producir fallo gonadal irreversible, se ha invocado como efectivo en la endometriosis (Han, 1980).

Tamoxifeno. Se ha sugerido su utilidad en esta enfermedad debido a sus efectos antiestrogénicos (Haber y Behelak, 1987). Sin embargo, como esta sustancia tiene una acción antagonista/agonista de estrógenos, es posible que exista cierta estimulación estrogénica del aparato genital y se reactiven focos endometriósicos que habían quedado quiescentes tras la menopausia (Ford et al., 1988; Buckley, 1990; Le Bouedec et al., 1991).

#### 2.1.9.4. Otros fármacos

**Inhibidores de la angiogénesis.** Se especula también sobre la utilidad de este tipo de fármacos, como alternativa de tratamiento médico (McLaren, 2000; Healy et al., 1998), atendiendo a la posible implicación de la angiogénesis en la patogenia de la endometriosis (Olartecochea et al., 2009; Luisi et al., 2009). Evitarían la neovascularización de tejido endometriósico ectópico.

**Inhibidores de la aromatasa.** En relación con el papel que presenta el incremento de la expresión de la aromatasa en el tejido endometriósico en la progresión de dicho tejido (Olartecochea et al., 2009; Bukulmez, 2009; Luisi et al., 2009). Los de tercera generación son el anastrozole y letrozole. Aún se requieren más estudios clínicos para determinar si su uso debe ser sólo o combinado con algún otro tratamiento hormonal.

**Agentes inmunomoduladores.** Debido a la implicación del sistema inmune en la patogénesis de la endometriosis, se ha estudiado diversos fármacos que manipulen el sistema inmunológico.

Pentoxifilina. No inhibe la ovulación y puede ser utilizado con relativa seguridad a pesar de que ocurriera embarazo. La dosis establecida es de 800mg/día durante 12 meses.

---

Loxoribina. Es un agente inmunomodulador que estimula la actividad de células Natural Killers.

Interferones. Aún no se ha logrado evaluar adecuadamente la efectividad del manejo de la endometriosis con interferones.

Inhibidor del TNF-alfa (factor de necrosis tumoral alfa). Es otro fármaco en la línea de estudio del tratamiento contra la endometriosis.

#### 2.1.9.5. Valoración comparativa de los tratamientos médicos

Se compara a continuación la eficacia de las diferentes opciones de tratamiento médico en la consecución de los efectos globales sobre cada uno de los tres objetivos del tratamiento (alivio sintomático, reducción de los implantes y restauración de la fertilidad).

Las diferentes pautas terapéuticas han mostrado ser eficaces en el **alivio del dolor** pélvico y la dismenorrea relacionados con la endometriosis (Ferrero et al., 2010). Proporcionan mejoría en más del 80% de las pacientes. En este sentido, ninguno de los fármacos es más eficaz que otro. No consiguen curación a largo plazo, siendo las recurrencias más frecuentes conforme transcurre el tiempo (30-60% en el primer año). No obstante, los síntomas suelen ser menos intensos que antes del tratamiento y sólo un 20% de las pacientes necesitarán tratamiento posterior (Parrilla et al., 1995; Saltiel y Garabedian-Ruffalo, 1991; Kauppila, 1993; Malinak et al., 1992; Shaw, 1992; Cirkel et al., 1995).

Los tratamientos hormonales se han mostrado moderadamente eficaces para reducir la **extensión de la enfermedad**. Cuando la laparoscopia se realiza inmediatamente al finalizar el tratamiento muestra una alta tasa de remisiones (70-100%) frente al placebo (18-30%). Pero dichas tasas de remisión no perduran en el tiempo, siendo la recidiva la tendencia natural en la mayoría de los casos (Evers, 1987). No parece que un fármaco sea más eficaz que otro (Parrilla et al., 1995; Shaw, 1994).

Las mujeres que recibieron tratamiento hormonal para la **infertilidad** asociada a endometriosis tuvieron unas tasas globales de embarazo de 10-60% durante el primer año. Ninguno de los fármacos mostró más eficacia que otro. No se mostraron más eficaces que un placebo o una conducta expectante en los estadios I y II (Hull et al., 1987; Olive y Haney, 1986; Brosens, 1993; Parrilla et al., 1995).

#### 2.1.9.6. Efectos adversos de los tratamientos hormonales

Como hemos comprobado, no existen diferencias estadísticamente significativas entre las distintas terapias hormonales para cualquiera de los tres objetivos básicos del tratamiento. De este modo, el factor que influiría de forma más importante en la elección de una modalidad u otra sería la tolerancia a los efectos secundarios (Farquhar, 2007).

El efecto adverso más importante de los **progestágenos** es la alteración menstrual. Intolerancias digestivas, aumento de peso, alteraciones del estado de ánimo, disminución de la libido, edemas y tensión mamaria son otras manifestaciones menos frecuentes de estas sustancias. A las dosis recomendadas, no parecen alterar peligrosamente el perfil lipídico (Luciano et al., 1988; Farquhar, 2007).

**Los preparados estro-gestagénicos** empleados actualmente como anticonceptivos orales tienen mínimo contenido estrogénico, y gestágenos de última generación con perfiles farmacológicos mínimamente nocivos. En todo caso, las últimas recomendaciones insisten en la valoración del riesgo cardiovascular antes de su uso.

La **gestrinona** no parece tener efecto sobre la función hepática y modifica de forma poco trascendente el perfil lipídico. Sus efectos antiestrogénicos son manifiestos con el uso prolongado. Los efectos androgénicos, además de ser menores y mejor tolerados que los inducidos por el danazol, pueden ser potencialmente irreversibles (Parrilla et al., 1995; Remhí y Levy, 1995).

Probablemente el **danazol** sea el fármaco peor tolerado. Crea un estado hiperandrogénico manifiesto y una reducción de estrógenos menos intensa que los

---

agonistas de GnRH. Provoca trastornos cutáneos y cambios en la voz, tornándola más grave; Si se emplea durante tiempo prolongado, también son notorios sus efectos anabólicos, con incrementos de peso. Además, puede alterar el funcionamiento hepático y el perfil lipídico, incrementando notablemente el riesgo aterogénico. El porcentaje de abandonos del tratamiento es mayor que con el resto de los tratamientos, siendo prescritos ocasionalmente (Hickok et al., 1991; Lemay et al., 1991; Dodin et al., 1991; Damario y Rock, 1993; Farquhar, 2007).

Los **análogos de GnRH** no tienen efecto sobre el metabolismo lipídico, ni sobre la función hepática, ni acción androgénica, anabólica o gestagénica. Sus efectos indeseables derivan del profundo estado hipoestrogénico, como la disminución de densidad ósea en un 1% por mes, lo que la sitúa en un 6% en seis meses de tratamiento (Helz, 1992). Dodin (1991) encontró que la pérdida de densidad ósea provocada por estos fármacos no había revertido seis meses después de finalizado el tratamiento, aunque se recuperó casi en la totalidad a los dos años (Paoletti et al, 1996). Otras manifestaciones frecuentes de la hipoestrogenemia son los síntomas típicos del climaterio, como los sofocos, sequedad vaginal, descenso de la libido, cefaleas y cambios de humor (Shaw, 1992; Hickok et al., 1991; Alonso et al., 1991; Wheeler et al., 1992; Farquhar, 2007). Algunos autores han puesto de manifiesto efectos poco conocidos de los agonistas de GnRH, como modificaciones favorables del perfil lipídico (Lemay et al., 1991) o desfavorables del perfil hidrocarbonado (Coddington et al., 1990).

Con todo, los análogos de la GnRH son los mejor tolerados, con un porcentaje de abandonos menor, lo que los ha convertido en el tratamiento de referencia en (Damario y Rock, 1993; The Nafarelin European Endometriosis Trial Group, 1992).

Los efectos secundarios han supuesto una limitación para el empleo prolongado de sustancias agonistas de GnRH. Para evitar las consecuencias del hipoestrogenismo sin disminuir la eficacia sobre la enfermedad, se ha sugerido la **asociación**, a bajas dosis, de compuestos con acciones estrogénicas y/o gestagénicas (terapia coadyuvante). Así, existen estudios que asocian Acetato de Medroxiprogesterona, acetato de Noretisterona, Estradiol transdérmico o Tibolona (Parrilla et al., 1995; Pellicer, 1995; Sagsveen, 2003). El equipo de Hornstein (1998) empleó acetato de

leuprorelina junto a tratamiento co-adyuvante durante doce meses, manteniéndose los mismos niveles de densidad ósea.

#### 2.1.9.7. Tratamiento quirúrgico

La cirugía se considera frecuentemente la mejor opción terapéutica en mujeres con endometriosis sintomática (Verecellini, 2009).

El facultativo puede considerar dos formas de manejo quirúrgico:

- Cirugía conservadora. Busca preservar la integridad del aparato reproductor, tratando de eliminar la mayor cantidad posible de placas y nódulos endometriósicos, liberando las adherencias que comprometen la función reproductora y reseca los quistes endometriales.
- Cirugía radical. Implica la ooforectomía bilateral, pudiendo extenderse a una histerectomía con salpingooforectomía bilateral.

El tratamiento quirúrgico puede realizarse a la vez que el diagnóstico, tanto por vía laparoscópica como laparotómica. Esta última vía se está erigiendo en el patrón a seguir en la mayoría de las intervenciones. Se efectúa ablación por láser o diatermia, o ambos, del tejido endometriósico, con o sin adhesiolisis (Farquhar, 2007).

Por vía laparoscópica, se practica la extirpación de las lesiones endometriósicas mediante pinza de Semm con ayuda de tijeras. También puede efectuarse coagulación de implantes y adherencias con técnica de electrocoagulación bipolar o monopolar, termocoagulación, vaporización o por láser de CO<sub>2</sub>. Con habilidad, es posible la cistectomía de endometriomas. Cuando se elige la vía laparotómica, ésta deberá encuadrarse en los principios de la microcirugía, con prohibición del empleo de gases, con irrigaciones y lavados frecuentes, manoseo escaso de los tejidos, hemostasia cuidadosa y peritonización de todos los tejidos con suturas finas reabsorbibles (Acosta y Sueldo, 1996).



La vía laparotómica está quedando cada vez más restringida, frente a los adelantos de la técnica laparoscópica, a los casos avanzados, de dolor intratable y múltiples cirugías conservadoras previas. Se recomienda que cada cirujano recurra a una u otra táctica según su propia experiencia.

Los resultados clínicos de los tratamientos quirúrgicos son irregulares. Las recidivas existen, aunque con menor incidencia que con el tratamiento médico. Con cirugía se consiguen tasas de gestación medias del 50%, siendo el porcentaje de éxitos inversamente proporcional al grado de severidad de la endometriosis (Koninckx y Martin, 1994; Pellicer y Ballesteros, 1995; Murphy et al., 1991; Adamson et al., 1992). Otros estudios reportaron una tasa de 30% de embarazos, frente al 23% de aquellas pacientes que no recibieron tratamiento (Gruppo Italiano Studio Endometrisi, 1999).

La cirugía de la endometriosis es, en general, complicada, debido a la distorsión de las estructuras y los frecuentes y manifiestos cuadros adherenciales. Las dificultades pueden multiplicarse cuando se aborda por vía laparoscópica. En las mejores manos, el índice de complicaciones se sitúa en el 0.3-1,3% (Haney, 1991; Querleu et al., 1993; Harkki-Siren, 1999). Moore y colaboradores (2003) señalan la probabilidad de complicaciones mayores (como perforación intestinal) en un 0,24%, y de complicaciones menores (como vómitos persistentes) en un 3%.

Evita los efectos colaterales asociados con hormonas, aparte de que, como se ha comentado, resulta una menor tasa de recurrencias (Falcone et al., 1996). Sin embargo, no hay consenso sobre el beneficio de la adhesiolisis en pacientes con dolor crónico, habiendo autores que dudan del papel de las adherencias pélvicas como causa de síntomas (Vercellini, 2000).

Deberían considerarse las opciones quirúrgicas cuando el tratamiento médico no es efectivo o si se desea embarazo (Jackson y Telner, 2006).

En cuanto a la efectividad del tratamiento quirúrgico de la endometriosis, es relativamente más efectivo en la endometriosis severa que en leve o mínima (Brosens et al., 2004).

Existe una serie de intervenciones quirúrgicas que no actúan sobre la fertilidad ni modifican el desarrollo de la enfermedad, aunque pueden suponer la resolución de la dismenorrea y el dolor pélvico (Vercellini et al., 2009). Se desarrollan a continuación.

La **neurectomía presacra** ha sido la intervención mayoritariamente empleada para combatir el dolor pélvico. Cotte (1949) publicó su experiencia sobre 1500 intervenciones, logrando éxito en el 98% de los casos. Hoy se la conoce como intervención de Cotte. Consiste en interrumpir los nervios presacros que se originan en el plexo hipogástrico intermedio y superior. En casos de dismenorrea secundaria se comunicó un éxito global del 72% (Black, 1964). Laparoscopistas expertos han logrado efectuar dicha técnica por endoscopia, con resultados favorables en más del 90% de los pacientes (Pérez y Redwine, 1992).

La otra técnica quirúrgica propuesta como alternativa ha sido la **sección de los ligamentos útero-sacros** y, con ellos, los nervios. Encontró su sitio debido a que la intervención de Cotte no interrumpía completamente toda la inervación del cérvix (Doyle, 1954). Hoy se practica por vía laparoscópica bajo la denominación de LUNA (Laparoscopic uterine nerve ablation). Se realiza una vaporización con láser CO<sub>2</sub> de los ligamentos útero-sacros a nivel de su inserción en el cérvix (Ridley y Edwards, 1958). En general se consigue mejoría en el 80% de los casos (Donnez y Nisolle).

#### 2.1.9.8. Tratamiento combinado médico-quirúrgico

##### 2.1.9.8.1. *Tratamiento médico preoperatorio.*

Aquellos autores que se muestran a favor de medicar a las pacientes antes de la cirugía arguyen que de esa manera se reducen y fibrosan las lesiones, disminuyendo la hemorragia quirúrgica y reduciendo el riesgo de formación de nuevas adherencias. También defienden la mayor facilidad para la extirpación de los endometriomas después de un tratamiento médico (Silverberg, 1992). Quienes se manifiestan en contra, argumentan que la fibrosis creada va a hacer más difícil la cirugía, aparte de

que algunas lesiones se pueden reducir hasta el punto de que los focos residuales sean poco perceptibles durante el acto quirúrgico (Thomas, 1992).

No parece, por tanto, que el tratamiento médico preoperatorio aporte beneficios en todas las endometriosis (Chapron et al., 2002). Tampoco parece demostrado que mejoren las tasas de embarazo frente a otras modalidades terapéuticas (Parrilla et al., 1995; Pellicer, 1995).

#### *2.1.9.8.2. Tratamiento médico postoperatorio.*

Con respecto a la supresión hormonal postoperatoria, algunos autores esgrimen como ventaja la posibilidad de actuar de este modo contra focos remanentes microscópicos no extirpados; o contra focos diseminados involuntariamente durante la intervención como consecuencia de la rotura de un endometrioma (Videla-Rivero et al., 1993; Miralles et al., 1993). Como desventaja se menciona su posible influencia sobre la cicatrización y la prolongación del tiempo de infertilidad en un momento en que las posibilidades de beneficiarse del tratamiento quirúrgico son máximas (Thomas, 1992).

Por otro lado, la administración postoperatoria de anticonceptivos orales no afecta a la recurrencia de endometriosis a largo plazo (Chapron et al., 2002). Los resultados sobre la disminución de los síntomas y recuperación de la fertilidad con el tratamiento médico postoperatorio, no parecen aconsejar su uso rutinario (Parazzini et al., 1994). Sin embargo, la enorme dispersión de las metodologías seguidas en los distintos trabajos hace muy difícil la elaboración de conclusiones generales con respecto a este punto.

#### 2.1.9.9. Técnicas de reproducción asistida

La hiperestimulación ovárica con HMG en mujeres infértiles con endometriosis mínima y leve se ha asociado a una tasa superior de fecundidad mensual, aunque no

a una mejor tasa acumulativa de gestaciones frente a la simple expectación. Lo que ocurre es que se acelera la consecución de una gestación, disminuyendo el tiempo de espera (Fedele et al., 1992).

Analizando los aspectos conocidos de la fisiopatología de la infertilidad causada por endometriosis, varios autores han encontrado suficientes argumentos como para recomendar la estimulación del desarrollo folicular, inducción de la ovulación, soporte de la fase lútea e inseminación de las pacientes (Pellicer, 1995).

Desde los primeros años de difusión de la fertilización *in vitro*, todas las etapas de la endometriosis han sido señaladas como susceptibles de indicación de este procedimiento (Damewood y Rock, 1988; García et al., 1993; Barri et al., 1995). No obstante, en casos de endometriosis mínima o leve, la conveniencia de su utilización es menos clara y su eficacia con respecto a otras opciones no ha sido suficientemente demostrada (Shushan et al., 1995). En los casos de endometriosis severa con adherencias u obstrucción tubárica, el empleo de la fertilización *in vitro* no parece ofrecer dudas (Vergara, 1993). También parece recomendable recurrir a ella después de un tratamiento quirúrgico fallido (Dmowski y Radwanska, 1984).

La colocación de ovocitos y espermatozoides directamente en la Trompa de Falopio (GIFT) podría presentar ventajas en esta enfermedad. Conocida la perturbación del fluido peritoneal que ocurre en las endometriosis leves/moderadas, que condiciona dificultades funcionales en la captura del óvulo o en la supervivencia y desenvolvimiento del espermatozoide, esta técnica se mostraría eficaz para superar tales inconvenientes (Vergara, 1993; Serafín et al, 1993). Los resultados obtenidos parecen corroborar las afirmaciones previas (American Fertility Society, 1991). Algunos investigadores recomiendan su empleo en estadios leves incluso durante la propia laparoscopia diagnóstica (Rosen, 1992).

Se ha probado la donación de ovocitos en pacientes con fallos repetidos de programas de fertilización *in vitro*. Los resultados obtenidos han sido buenos, con porcentajes de embarazo del 50% por transferencia, y del 20% por implantación embrionaria. No existieron diferencias entre mujeres con endometriosis y pacientes a las que se realizó la donación de ovocitos por otras causas, cuando las donantes eran mujeres sin endometriosis (Simón et al., 1994).

2.1.9.10. Beneficio de los tratamientos en el control de los síntomas.**Tabla 2.1.i. Tratamiento de endometriosis para control del dolor o infertilidad.**

<b><i>Intervenciones en mujeres con dolor atribuido a endometriosis.</i></b>	
Beneficiosas	Tratamientos hormonales: danazol, medroxiprogesterona, gestrinona, análogos de la GnRH
	Extirpación de depósitos endometriósicos combinada con ablación de nervios útero-sacos
	Tratamiento hormonal postoperatorio
	Quistectomía de endometrioma ovárico
Probablemente beneficiosas	Anticonceptivos orales
Con utilidad desconocida	Didrogesterona
	Ablación de nervios útero-sacos
	Extirpación de depósitos endometriósicos
	Tratamiento hormonal preoperatorio
<b><i>Intervenciones en mujeres con infertilidad atribuida a endometriosis.</i></b>	
Beneficiosas	Extirpación de depósitos endometriósicos
	Quistectomía de endometrioma ovárico
Con beneficio improbable	Tratamiento hormonal
	Tratamiento hormonal postoperatorio

Farquhar CM. Endometriosis. BMJ 2000; 320: 1449-52.

Farquhar (2000) describe una relación de las intervenciones terapéuticas en función de su utilidad para el tratamiento tanto de la infertilidad como del dolor, cuando ambos son atribuidos a endometriosis (Tabla 2.1.i.).

#### 2.1.10. PRONÓSTICO

A los 12 meses de **evolución espontánea**, la cuarta parte de los depósitos endometriales se resuelve espontáneamente, cerca de la mitad empeora y el resto se mantiene estable (Farquhar, 2000; Farquhar, 2007; Hernández-Valencia, 2009). La endometriosis es en muchas mujeres un desorden crónico recurrente (Bergqvist et al., 2000). Cuando es un hallazgo ocasional, puede no necesitar tratamiento, ya que en muchas mujeres la endometriosis es una enfermedad autolimitada (Martin y Ling, 1999). Incluso llega a desaparecer espontáneamente en un 42% de las pacientes afectadas (Brosens et al., 2004). Hay un 18-23% de restauración espontánea del embarazo (Marcoux et al, 1997; Gruppo Italiano Studio Endometrisi, 1999).

La realidad es que las medidas terapéuticas disponibles ofrecen un beneficio limitado.

Los **tratamientos médicos**, que parecen tan eficaces a corto plazo, no lo son tanto cuando se observa que tras varios meses de recuperarse la función menstrual normal la endometriosis se encuentra en el mismo grado inicial. La eficacia de los tratamientos médicos para el manejo de la endometriosis se ha documentado en varios ensayos clínicos, pero los resultados no siempre se mantienen tras la suspensión, o presentan un alto grado de recurrencia (Ferrero et al., 2010; Rodgers y Falcone, 2008). Se estima una recurrencia del 37% de la enfermedad mínima y del 74% de la enfermedad severa (Moore et al., 1999).

El **tratamiento quirúrgico** alivia el dolor en un 62-74% (Sutton, 1994; Sutton et al, 1997). Consigue una restauración del embarazo en el 30-60% de las pacientes, según estadio evolutivo, estando en una media del 45%, tanto por laparoscopia como por laparotomía (Diago et al., 2001; Sutton, 1993, Gruppo Italiano Studio Endometrisi, 1999; Chen, 2005). Presenta, de igual modo, una alta incidencia de recidivas. Ser

condescendientes en las indicaciones quirúrgicas puede llevar a una paciente a visitar el quirófano tres o cuatro veces en su vida, y terminar con una cirugía radical arriesgada y de alta morbilidad (Ordás y Pérez-Pinar, 1995).

La cirugía, por laparoscopia o laparotomía, presenta recurrencia a los cinco años de un 20% (Redwine y Wright, 2001). El aspecto de la endometriosis es heterogéneo, su estado funcional es variable y podría perder su respuesta hormonal. Un estudio comunicó recurrencia de dismenorrea en, al menos, un tercio de las mujeres que recibieron sólo tratamiento quirúrgico laparoscópico (Fedele et al., 2004).

Después de **tratamientos medico-quirúrgicos combinados**, la persistencia de fallo de los mecanismos de defensa permite o favorece la recurrencia de la enfermedad.

Desafortunadamente, todos los sistemas de clasificación de la endometriosis han fracasado en identificar manifestaciones de la enfermedad que respondan de una manera predecible a estímulos específicos. Un análisis del aspecto morfológico, actividad biológica de los implantes y del sistema inmune que los envuelve podría definir mejor el papel que cada tratamiento debe tener en la endometriosis (Venturini et al, 1995)

A pesar de las grandes divergencias en múltiples aspectos de la enfermedad, todos los autores coinciden con Gleicher (1992) en que es necesario seguir trabajando en busca de una terapia más eficaz.

Como ya se ha comentado, el nivel de CA125 puede jugar un importante papel pronóstico (Hoeger y Guzick, 1999).





## 2.2. ESTUDIOS DE VALIDACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Haciendo una revisión de la bibliografía médica, encontramos un especial protagonismo de artículos de investigación sobre la efectividad de pautas terapéuticas. En relación a éstos, son pocos los artículos que atienden a la investigación sobre pruebas diagnósticas y sus indicadores de eficacia. No deja de ser paradójico, teniendo en cuenta que el estudio sobre la efectividad de un tratamiento depende en muchas ocasiones de un diagnóstico correcto previo (Escrig-Sos et al., 2006).

### 2.2.1. EL DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede considerarse como el más importante resultado de la práctica médica, la clave que conduce al tratamiento y al pronóstico.

El diccionario de la Real Academia de Española de la Lengua (2001) define “DIAGNÓSTICO” como: arte o acto de conocer la naturaleza de una enfermedad mediante la observación de sus síntomas y signos.

Desde el punto de vista del proceso diagnóstico, Kassirer (*N Engl J Med*, 1989), uno de los autores que más ha publicado sobre este tema, señala que el diagnóstico **es una hipótesis** acerca de la naturaleza de la enfermedad de un paciente que se deriva de observaciones **a través del uso de la inferencia**. Sobre su significado, algunos autores concluyen que el diagnóstico es un resultado de alta significación para el médico, pero mucho más lo es para el paciente (Kassirer, *N Engl J Med*, 1989; Gaarder, 1989). Según Gaarder (1989), para el médico el diagnóstico es un objetivo ideal, mientras que para el paciente significa eliminar la incertidumbre de no saber qué “anda” mal en él.

Por otro lado, la mayoría de los autores reconocen que la presencia de una enfermedad en un individuo a menudo no puede determinarse con certeza (Hiu y

Walter, 1980). Kassirer (*N Engl J Med*, 1989) es aún más categórico en este aspecto y refiere que la certeza absoluta en diagnóstico es inalcanzable, independientemente de cuánta información se obtenga, cuántas observaciones se hagan, o cuántas pruebas diagnósticas se realicen en el desempeño médico.

Para Kassirer (*N Engl J Med*, 1989), **el objetivo del médico no es alcanzar la certeza sino reducir el nivel de incertidumbre lo suficiente como para tomar la decisión terapéutica.**

De cómo transcurre el proceso que da lugar al diagnóstico se ocupa también la literatura. Varios autores coinciden en que éste requiere de DOS ETAPAS DIFERENCIADAS:

- En la primera etapa, se establece una presunción, sospecha o hipótesis de existencia de la enfermedad (Fescina et al, 1985; Kassirer, *Ann Intern Med*, 1989; Griner et al, 1981; Kassirer y Kopelman, 1989). Para ello, el clínico infiere los posibles diagnósticos, utilizando alguno de los siguientes métodos de aproximación diagnóstica a fin de organizar el diagnóstico diferencial: aproximación posibilística, probabilística, pronóstica o pragmática (Vera et al., 2005).

- La segunda etapa se dirige al seguimiento de la suposición clínica y a verificar si la hipótesis corresponde a la verdad (Fescina et al, 1985; Kassirer, *Ann Intern Med*, 1989). Se trata de reordenar las probabilidades, confirmar o descartar los posibles diagnósticos (Vera et al., 2005).

En este proceso, de compleja estructura, existe un gran número de **fuentes de incertidumbre** como son:

- Que el conjunto de síntomas y signos en un paciente puede ser compatible con más de una enfermedad.
- Que existen variaciones biológicas a veces importantes entre un enfermo y otro.
- Que los pacientes son inexactos para recordar sucesos pasados.
- Y que los instrumentos suelen ser imprecisos.

Durante todo el proceso que conduce al diagnóstico, el médico se vale de distintas FUENTES DE INFORMACIÓN (Vera et al., 2005). Se destacan entre ellas:

- La información epidemiológica. Son los conocimientos previos sobre factores de riesgo, prevalencia, clínica habitual,...
- La anamnesis del paciente: antecedentes, síntomas.
- El examen físico.
- Y los resultados de las llamadas pruebas complementarias. Son las pruebas de imagen (TAC, Ecografía, RMN,...), los estudios de laboratorio (bioquímica, microbiología, anatomía patológica,...).

**Las fuentes de información las componen**, como se ve, la información epidemiológica de que se dispone sobre la enfermedad, de un lado; y las pruebas o elementos diagnósticos (anamnesis, exploración física, pruebas complementarias) que sobre el paciente se apliquen, de otro lado.

### 2.2.2. PRUEBAS O ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS

Tradicionalmente se conoce como "*prueba diagnóstica*" a cualquier proceso, más o menos complejo, que pretenda determinar en un paciente la presencia de cierta condición, supuestamente patológica, no susceptible de ser observada directamente (con alguno de los cinco sentidos elementales).

La definición se refiere a "condición" y no a enfermedad o entidad gnoseológica, ya que no siempre se utiliza un elemento diagnóstico para identificar una enfermedad, sino que éste también puede utilizarse para diagnosticar síndromes o procesos patológicos.

Como se indica en la definición, no se suelen considerar como elementos o pruebas diagnósticas a los sentidos cuando evalúan la presencia de algún signo patológico. Sin embargo, si se observa, por ejemplo, un aumento de volumen en una zona de la piel, no se considera esa observación como el "diagnóstico de un aumento

de volumen”; pero si con esa observación se deduce que el paciente tiene un melanoma maligno, entonces la observación sí está actuando como prueba o elemento diagnóstico, ya que el melanoma maligno no puede observarse directamente.

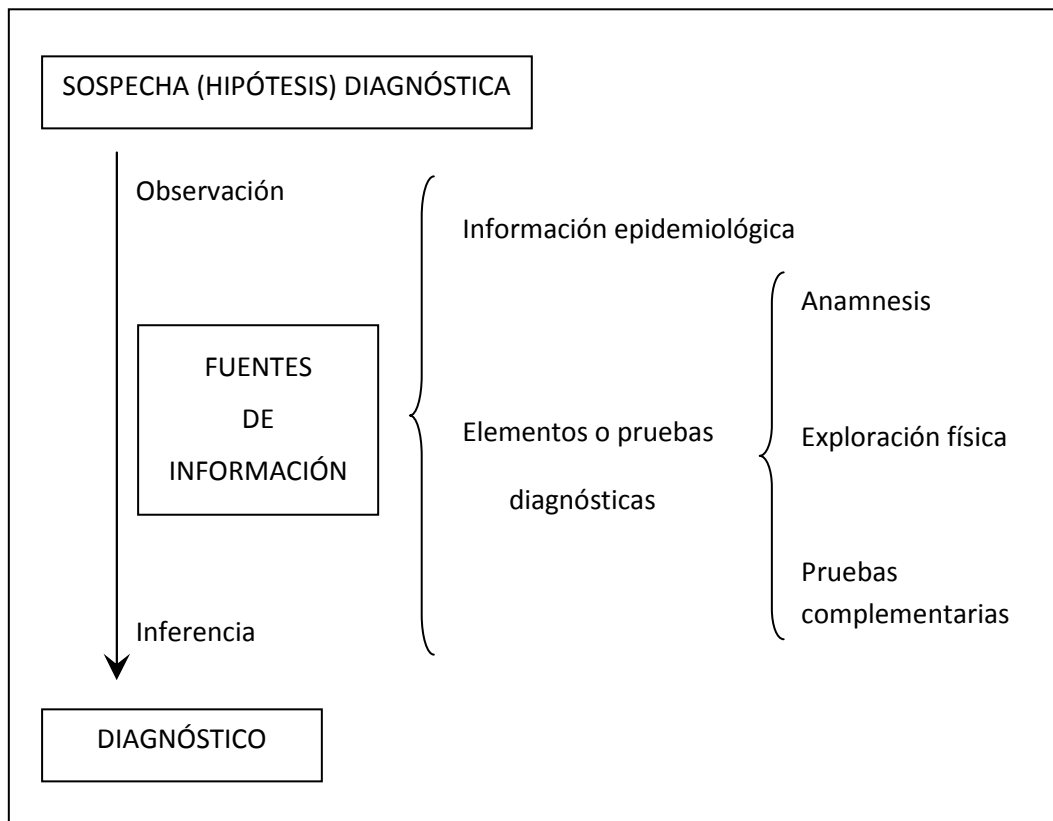
Lo mismo que ocurre con la exploración física puede decirse de los resultados obtenidos de la anamnesis del paciente.

Como partes integrantes del concepto de “**elementos o pruebas diagnósticas**” figuran (Howard, 2000; Sackett et al, 1994; Sandler, 1980): anamnesis, exploración física y pruebas complementarias (pruebas de imagen, datos analíticos). Así, se llamará prueba diagnóstica a toda nueva información, ya sean síntomas, signos o exámenes adicionales, que no hayan sido incorporados en la primera instancia. Es plausible considerar prueba o elemento diagnóstico a cualquier elemento informativo que se agregue (Capurro y Rada, 2007).

Atendiendo a estas consideraciones, y al concepto de “diagnóstico” dado en el apartado anterior, se puede definir **prueba diagnóstica** como toda herramienta (instrumento, pregunta, síntoma, signo,...) utilizada para disminuir el grado de “*incertidumbre*” que se tiene en cuanto al estado real de un paciente en relación con una patología dada. Estas herramientas también se utilizan para establecer estrategias de decisión clínica.

Cabe ahora destacar la novedad, basada en el mencionado concepto de elemento diagnóstico, que supone tratar los factores de riesgo como elementos diagnósticos, lo que permite, no sólo valorar la posible asociación con la enfermedad y su tendencia, sino también cuantificarla y tratar estos resultados cuantitativos para modificar la probabilidad que tiene una paciente de presentar la enfermedad en estudio.

*La Figura 2.2.a. ayuda a entender la diferenciación conceptual que se hace en este trabajo entre “diagnóstico”, “fuentes de información”, “elementos diagnósticos” y “pruebas complementarias”.*

**Figura 2.2.a. Componentes del proceso diagnóstico.**

Es evidente que UNA BUENA PRUEBA DIAGNÓSTICA (O TEST) es la que ofrece resultados positivos en enfermos y negativos en sanos. A su vez, **es conveniente que la prueba sea:**

- \* Sencilla de aplicar.
- \* Aceptada por los pacientes o la población general.
- \* Que tenga los mínimos efectos adversos.
- \* Y que económicamente sea soportable.

### 2.2.2.1. Prueba diagnóstica de referencia o “patrón oro” (gold standard)

Los estudios sobre pruebas diagnósticas comparan una variable predictora (el resultado de la prueba) y una variable de desenlace (la presencia o no de la enfermedad) (Hulley y Cummings, 1993). Esta variable de desenlace se determina por un procedimiento diagnóstico estándar oro o patrón de referencia (Hulley y Cummings, 1993).

Este patrón oro debe ser siempre positivo en los pacientes que padecen la enfermedad, y negativo en los que no la padecen. Sin embargo, este requerimiento es, en la práctica, imposible; debido a la variabilidad intra e inter-observador, a las variaciones de la enfermedad (etapas evolutivas), y la variabilidad personal de los pacientes (edad, enfermedades concomitantes,...).

Esta prueba de referencia puede presentar limitaciones en su utilización, como ser más compleja, arriesgada o desagradable para el paciente, y económicamente más costosa que la variable predictora. Por ello, resultaría útil llegar a un diagnóstico (nivel de certeza aceptable) de la situación del paciente con la sola utilización de las pruebas diagnósticas predictoras (elementos diagnósticos de sospecha) de que se dispone, sin tener que aplicar pruebas costosas desde diferentes puntos de vista.

Se trata, por tanto, de estudiar la validez de las pruebas diagnósticas, de aprobar estos elementos diagnósticos determinando su validez “de convergencia” con una prueba diagnóstica estándar de oro (prueba de referencia) (Sackett et al., 1997). Existe una serie de indicadores estadísticos que miden la validez diagnóstica de una prueba, esto es, miden la discriminación diagnóstica de una prueba en relación a un criterio de referencia, que se considera la verdad (Altman y Bland, 1994).

Este criterio de referencia será, para la endometriosis, el resultado del estudio anatomopatológico mediante visión directa del tejido endometriósico, por laparotomía/laparoscopia y confirmación histopatológica.

El **hallazgo anatomopatológico de lesión endometriósica** se establece así como el patrón de referencia o “patrón oro” para determinar la certeza en cuanto a la presencia o no de endometriosis en la paciente.

### 2.2.3. VALIDEZ DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA

Hay una serie de conceptos en torno a la bondad de las pruebas o elementos diagnósticos que precisan ser aclarados para determinar cuál es el objetivo del presente trabajo.

**Reproducibilidad:** Capacidad de una prueba diagnóstica para producir resultados consistentes cuando se repite en las mismas condiciones y se interpreta sin conocer los resultados previos. Ej.: que una prueba analítica siempre dé como resultado 13,5 U/ml para un factor "x".

**Exactitud o precisión:** Capacidad de la prueba diagnóstica para producir resultados cercanos a la verdadera medida del fenómeno en estudio. Ej.: que ese resultado de 13,5 U/ml que da siempre la prueba analítica sea correcto (que, efectivamente, tenga en sangre 13,5 U/ml de ese factor "x").

**Validez:** Implica que la prueba diagnóstica es una medida adecuada para la patología estudiada, o útil para el diagnóstico. Ej.: que ese valor de 13,5 ml se corresponda con el hecho de que el paciente tenga una enfermedad dada.

### 2.2.4. TABLAS DE CONTINGENCIA O DE DOBLE ENTRADA

Analizar la distribución de una variable con relación a otra u otras es una actividad corriente en salud, vinculada la mayoría de las veces a la búsqueda de un patrón que indique la relación, o la falta de ella, entre las variables estudiadas. Éste es un proceso clave en la identificación de las posibles causas de los problemas de salud, y también de factores que resulten estar asociados a estos daños y constituyan importantes elementos prácticos para la identificación de grupos con mayor probabilidad de padecer una determinada enfermedad. Este último caso es el que ocupa al presente trabajo.

Como ya se ha comentado, los estudios sobre pruebas diagnósticas comparan el resultado de la prueba sometida a estudio (prueba predictora) con la presencia o no de enfermedad (Hulley y Cummings, 1993). Este resultado de la prueba predictora puede ser expresado en forma de variables **cualitativas**, tanto dicotómicas (sí, no; positivo, negativo) como categóricas (escaso, medio, intenso); o **cuantitativas**, bien discretas (número de embarazos), bien continuas (niveles séricos).

La manera más sencilla para evaluar una prueba es tratar los resultados como **valores cualitativos dicotómicos**. Las tablas de contingencia (tablas de doble entrada) son una herramienta fundamental para este tipo de estudios. Están compuestas por filas (horizontales) para la información de una variable, y columnas (verticales) para la información de otra variable. Estas filas y columnas delimitan *celdas* donde se vuelcan las frecuencias de cada combinación de las variables analizadas. En su expresión más elemental, las tablas tienen sólo dos filas y dos columnas (tablas de 2x2), donde las filas identifican el resultado de la variable en estudio y las columnas la categoría en relación a la presencia o no de enfermedad (ver Tabla 2.2.a.).

**Tabla 2.2.a. Tabla de contingencia 2x2.**

	VARIABLE 1		
VARIABLE 2	Valor X	Valor Y	Total
Valor V	...	...	...
Valor W	...	...	...
Total	...	...	...



En general, las tablas pueden abarcar varias filas (M) y columnas (N). El análisis puede ocasionalmente involucrar más variables; por ejemplo, puede considerarse una tercera variable, cada una de cuyas clases dé lugar a una tabla de MxN.

Es importante considerar que para poder realizar estos cálculos, las categorías de las variables deberán ser excluyentes y exhaustivas. Es decir, deberá evitarse que algunas observaciones puedan erróneamente ingresar en dos ó más categorías así como que, por el contrario, algunas observaciones no sean consideradas en categoría alguna.

2.2.4.1. Aplicación a la estimación de los indicadores estadísticos de validez de pruebas diagnósticas.

**Tabla 2.2.b. Resultados de la prueba y existencia de la enfermedad.**

		Criterio de verdad		Total
		Enfermos	No enfermos	
Resultado prueba diagnóstica	Positivo	a	b	a+b
	Negativo	c	d	c+d
Total		a+c	b+d	N = a+b+c+d

Para ilustrar el significado de los indicadores estadísticos (p. ej. Sensibilidad) a través de sus estimaciones, supóngase que se tienen N sujetos de los que se conoce su estatus verdadero (enfermo o no) y se les ha practicado el elemento o prueba

diagnóstica que se está evaluando y cuyo resultado puede ser inequívocamente positivo o negativo.

Estas características pueden entonces estimarse fácilmente a partir de una tabla 2x2 (ver Tabla 2.2.b.). Pueden darse, como se ve, cuatro situaciones (Hulley y Cummings, 1993):

**a** = número de pacientes con la enfermedad diagnosticados como "positivos" por la prueba.

**b** = número de pacientes sin la enfermedad diagnosticados como "positivos" por la prueba.

**c** = número de pacientes con la enfermedad diagnosticados como "negativos" por la prueba.

**d** = número de pacientes sin la enfermedad diagnosticados como "negativos" por la prueba.

Puede apreciarse que cada celda de la tabla refleja una característica que también suele calificarse de la manera siguiente:

**a = Verdaderos positivos (VP):** cuando la prueba es positiva y el paciente tiene la enfermedad.

**b = Falsos positivos (FP):** cuando la prueba es positiva pero el paciente no tiene la enfermedad.

**c = Falsos negativos (FN):** cuando la prueba es negativa pero el paciente sí padece la enfermedad.

**d = Verdaderos negativos (VN):** cuando la prueba es negativa y el paciente no presenta la enfermedad.

En estos términos, la tabla de contingencia se mostrará como en la Tabla 2.2.c.

**Tabla 2.2.c. Aciertos y fallos de la prueba según existencia de la enfermedad.**

		Criterio de verdad		Total
		Enfermos	No enfermos	
Resultado prueba diagnóstica	Positivo	VP	FP	VP+FP
	Negativo	FN	VN	FN+VN
Total		VP+FN	FP+VN	N= VP+FP+FN+VN

### 2.2.5. GENERACIÓN DE HIPÓTESIS DE TRABAJO

Un estudio de validez de pruebas diagnósticas debe iniciarse por el planteamiento de unas hipótesis de trabajo sobre las que trabajar, con objeto de confirmarlas o refutarlas mediante el estudio que va a realizarse con posterioridad.

Para los estudios sobre pruebas diagnósticas, las hipótesis quedarían como se expresan a continuación (ver Tabla 2.2.d.).

#### 2.2.5.1. Hipótesis nula (H<sub>0</sub>)

No existe asociación entre los resultados de una prueba diagnóstica concreta y la presencia o no de enfermedad en un paciente. Es decir, la asociación hallada se debe al azar (Madero et al, 2007).

### 2.2.5.2. Hipótesis alternativa (H1)

Sí existe asociación entre los datos resultantes de una prueba diagnóstica específica y la presencia o no de enfermedad en un paciente (Madero et al, 2007).

### 2.2.6. ERRORES ALFA Y ERRORES BETA

De la interpretación que puede hacerse de los datos resultantes del estudio, puede cometerse lo que clásicamente se ha venido llamando Error de tipo I o alfa, y Error de tipo II o beta:

#### 2.2.6.1. Errores alfa (tipo I)

Se rechaza hipótesis nula ( $H_0$ ), siendo cierta. Se acepta que hay asociación, sin haberla de hecho. Es como un falso positivo: dar como significativo algo que no lo es. Se denomina alfa a la probabilidad de cometer el error tipo I (Gómez y Sánchez, 1998; Madero et al, 2007; Seoane et al, 2007).

#### 2.2.6.2. Errores beta (tipo II)

No se rechaza  $H_0$ , siendo falsa. No se acepta la asociación, sí habiéndola de hecho. Sería como un falso negativo: dar como no significativo algo que lo es. Se denomina beta a la probabilidad de cometer un error tipo II (Gómez y Sánchez, 1998; Madero et al, 2007; Seoane et al, 2007).

**Tabla 2.2.d. Toma de decisiones en una prueba de hipótesis estadística. Errores alfa y beta.**

	No rechazar $H_0$	Rechazar $H_0$
<b><math>H_0</math> Verdadera</b>	Decisión correcta  (1 – alfa)	Error tipo I  (alfa)
<b><math>H_0</math> Falsa</b>	Error tipo II  (beta)	Decisión Correcta  (1 – beta)

El **grado de significación estadística ( $p$ )**, o **nivel de significación alfa**, es la probabilidad máxima que fijamos de que las diferencias en los resultados observados sean debidos simplemente al azar ( $H_0$  cierta). Cuanto menor sea la  $p$  (probabilidad de que el azar sea el responsable de las diferencias), mayor será la evidencia contra  $H_0$ . Por debajo del nivel fijado para  $p$  se considera que se dispone de suficiente evidencia contra  $H_0$ . De forma arbitraria, y por convenio, suele utilizarse un valor de  $p$  del 5% (0,05). Si  $p < 0,05$ , entonces, las diferencias encontradas son reales; existirá poca probabilidad de que éstas se deban al azar; se acepta  $H_1$ ; el resultado es estadísticamente significativo; se rechaza  $H_0$  (Madero et al, 2007).

### 2.2.7. INTERVALO DE CONFIANZA (IC). NIVEL DE CONFIANZA

La consideración del significado de un indicador estadístico (por ejemplo, la Sensibilidad) no debe quedarse en el estudio desde una óptica meramente descriptiva, esto es, en la estimación puntual del indicador calculada a partir de una tabla 2x2. Lo que se desea es estimar una propiedad genérica de un elemento diagnóstico, y la tabla de 2x2 de donde se obtienen las estimaciones no es más que la expresión

organizada de los datos de una muestra de una población que, generalmente, es de las clasificadas como “infinitas”.

Así, en el contexto de la evaluación de métodos diagnósticos también son válidos los conceptos de población y muestra y las generalidades del uso de la inferencia estadística.

Dado que los descriptores de validez de las pruebas diagnósticas son estimaciones puntuales de los verdaderos descriptores poblacionales, están sujetos a variabilidad aleatoria (con la posibilidad de dar un resultado erróneo debido al azar, dando positivo estando sano, o negativo estando enfermo) y, por tanto, deben proporcionarse con la precisión estadística de las estimaciones (intervalo de confianza), que nos sirve para valorar y diferenciar entre lo estadísticamente significativo y lo que no. **El intervalo de confianza cuantifica este error aleatorio** (Ávalos, 2000).

Los valores de estos indicadores estadísticos se presentan, por tanto, como una estimación puntual, junto a un intervalo de confianza (IC), que es un recorrido de valores razonables (intervalo) dentro del cual se encontraría la verdadera magnitud del parámetro de interés (el indicador estadístico en cuestión) con cierto grado de seguridad o nivel de confianza, que habitualmente es del 95% (esto es, la mayoría de los investigadores trabajan con un nivel de confianza del 95%).

Un intervalo de confianza (IC) para un nivel de confianza del 95% puede obtenerse empleando la aproximación a la Normal, que es el método empleado por los programas estadísticos con los que se trabaja en este estudio para el cálculo de los Intervalos de Confianza.

*Esta sería la interpretación elemental de un IC con nivel de confianza del 95%: de cada 100 muestras que se obtengan de la misma población y se emplee el mismo procedimiento para obtener el IC, se espera que en 95 de ellas se encontrará el parámetro (por ejemplo, la Sensibilidad) dentro de ese intervalo y en 5 muestras no. Por ejemplo, si un resultado de la Sensibilidad (S) es de 82 (IC 95%: [77 ; 87]); esto indicará que la estimación puntual de S es de 82 y existe un 95% de probabilidades de que el valor real de la Sensibilidad se encuentre entre los valores 77 y 87.*

*El Nivel de confianza es lo complementario del error alfa:*

$$\text{Nivel de confianza} = 1 - \text{alfa} (1 - 0,05) = 95\%$$

El aumento del tamaño muestral mejora el nivel de confianza de los resultados obtenidos en un estudio.

## 2.2.8. PRECISIÓN Y VALIDEZ DE UN ESTUDIO

La meta fundamental que todo estudio epidemiológico debe perseguir es la agudeza en la medición. Los elementos que amenazan las mediciones de un estudio son el Error Aleatorio y el Error Sistemático.

### 2.2.8.1. Precisión o potencia de un estudio

La precisión (potencia o poder estadístico o margen de error) de un estudio (o prueba estadística) es la capacidad que tiene para detectar una diferencia o una asociación cuando ésta existe en realidad. Corresponde a la probabilidad que se tiene de demostrar la hipótesis alternativa (H1) siendo cierta. O, lo que es lo mismo, representa la capacidad de una prueba estadística o estudio para rechazar la hipótesis nula (Ho) cuando ésta es falsa.

Otra manera de interpretar la precisión de un estudio epidemiológico es como la ausencia de error aleatorio o debido al azar, siendo su mayor dependencia con el tamaño de la muestra que se escoja.

*En general, la interpretación de una potencia de una prueba estadística del 90% (error beta del 10%) sería: de 100 experimentos en que hay un efecto real, éste lo detectaríamos en un promedio de 90 veces.*

Algunos autores establecen un nivel máximo de beta tolerable, que, de acuerdo con la comunidad científica, es del 0,20 (20 %) (Gómez y Sánchez, 1998). Esto supone una precisión absoluta de, al menos, el 80%.

Otros autores sugieren la importancia de determinar como no conclusivos aquellos trabajos o estudios que no hubiesen podido rechazar la hipótesis nula y que tengan un poder menor del 60% (Henneckens CH y Mayrent SL, 1987; Guyatt GH et al, 1993; Guyatt GH et al, 1994)

*La precisión o potencia de un estudio es lo complementario del error beta (Gómez y Sánchez, 1998):*

$$\text{Potencia de un estudio} = 1 - \text{beta} (1 - 0,10) = 90\%$$

Una manera en que podemos controlar la probabilidad de cometer un error del tipo II (beta) en un estudio, consiste en aumentar el tamaño de la muestra.

#### 2.2.8.2. Validez de un estudio

La validez de un estudio epidemiológico puede interpretarse como la carencia de error sistemático o sesgo. Los sesgos son errores en un estudio epidemiológico que



producen una estimación incorrecta de asociación entre la exposición y la enfermedad. Existen varios tipos de sesgos, como los de selección, información u observación.

Esta validez tiene dos componentes:

**La validez interna:** es la validez de las inferencias de los resultados a los sujetos reales del estudio. Si ésta falla, la validez externa no puede darse.

**La validez externa:** hace referencia a la generalización de los resultados, aplicándolos a individuos que están fuera de la población de estudio.

### 2.2.9. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Para los estudios de pruebas diagnósticas, no hay un consenso en la literatura sobre el tamaño de muestra adecuado. No obstante, para los fines perseguidos en los estudios de pruebas diagnósticas, no se requiere una precisión extrema en el cálculo del tamaño muestral.

Así, pueden encontrarse variadas propuestas para el cálculo del tamaño muestral necesario para estudios del tipo que ocupa la presente tesis doctoral.

Se ha postulado que en la muestra no debe haber un número inferior a 30 sujetos sin la enfermedad y otros 30 sujetos que presenten conocidamente la condición de interés (Echeverry J, 2001).

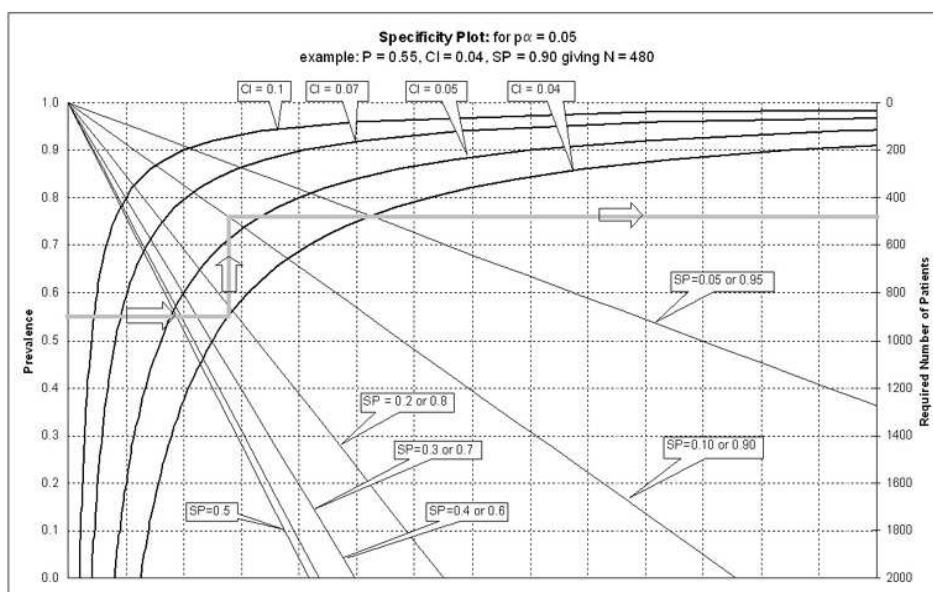
También se ha sugerido como tamaño adecuado una cifra global de al menos 200 individuos estudiados. Otros autores señalan que 50 sujetos es el tamaño muestral mínimo aconsejable para evitar estimaciones demasiado imprecisas.

Una recomendación adicional se basa en el número mínimo de sujetos en las casillas de la tabla tetracórica. De acuerdo con ésta aproximación, un tamaño de muestra suficiente sería aquel que permitiese un mínimo de 10 pacientes en cada casilla marginal de la tabla 2x2 (Kramer HC, 1992; Echeverry J, 2001).

También se puede calcular el tamaño desde el punto de vista del planteamiento de hipótesis. Esta aproximación tendría dos categorías: una, evaluar la hipótesis de diferencia de las características operativas (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) entre la prueba en estudio y el patrón de referencia; y otra, evaluar una hipótesis de concordancia entre las dos pruebas (Echeverry J, 2001).

También pueden utilizarse los Nomogramas de Carley para variables cualitativas dicotómicas, de cálculo de tamaño muestral, que integran parámetros como Especificidad (ver Figura 2.2.b.) o Sensibilidad (ver Figura 2.2.c.) estimados, Prevalencia esperada de la enfermedad en la muestra, Intervalo de Confianza deseado para una Precisión del 5% (Carley et al., 2005).

**Figura 2.2.b. Nomograma de Carley que integra Especificidad.**

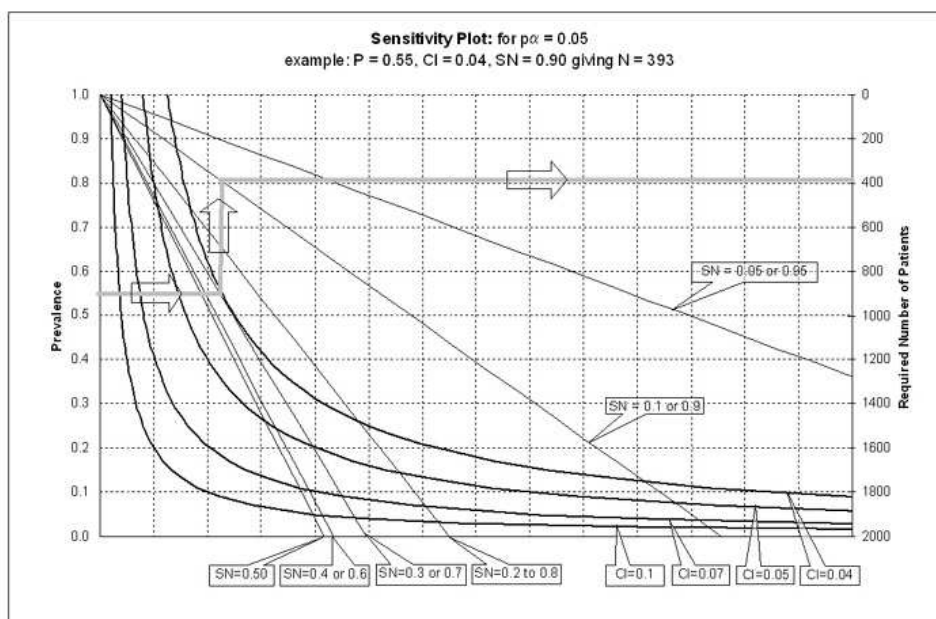


Carley et al. Simple nomograms to calculate sample size in diagnostic studies *Emerg med J* 2005;; 22: 180-181.

Se plantean variadas fórmulas para el cálculo del tamaño muestral en función del tipo de estudio (Pita S, 1996). Para el cálculo del tamaño de la muestra en estudios de pruebas diagnósticas se han planteado fórmulas que incorporan diversos parámetros en su expresión:

- Estimar el tamaño de la muestra en base a un intervalo de confianza (IC) deseado de las razones de verosimilitud (RV) (Simel DL, 1991).
- Cálculo basado en una razón de verosimilitud positiva (RV+) deseada. Así, Duffau (1998) propone una fórmula que pone en consideración un Error alfa y Error beta aceptados, proporción esperada de Falsos Positivos o la Especificidad, Razón de Verosimilitud considerada digna de ser detectada, Intervalo de Confianza deseado para la sensibilidad y la Prevalencia esperada de la patología en estudio (Duffau, 1999; Fleiss, 1981).
- En función de la Sensibilidad (S) y Especificidad (E) esperadas, y del Área bajo la curva ROC.
- Según Sensibilidad con una tasa de Falsos Positivos esperados, y Razón de Verosimilitud.
- En función del Área bajo la curva ROC (para variables cuantitativas), Precisión aceptada.

**Figura 2.2.c. Nomograma de Carley que integra Sensibilidad.**



Carley et al. Simple nomograms to calculate sample size in diagnostic studies *Emerg med J* 2005;; 22: 180-181.

El tamaño de la muestra puede extraerse también de tablas u obtenerse de un software para epidemiología, como Epidat o Epiinfo.

- El programa Epidat, de análisis epidemiológico de datos tabulados, realiza el cálculo del tamaño muestral en función de la Prevalencia estimada de la enfermedad en la muestra, el valor esperado de Sensibilidad y/o Especificidad, el Nivel de confianza aceptable para la Sensibilidad/Especificidad y la Precisión absoluta (o margen de error muestral) aceptada del estudio.

El tamaño de la muestra estará en función del máximo error de muestreo que se esté dispuesto a admitir al estimar un parámetro. Se supone, por tanto, que hay un error máximo, lo cual no siempre es fácil de determinar a priori y, en cualquier caso, se trata de una decisión esencialmente subjetiva.

A la hora de introducir los datos en el programa estadístico, cabe hacer las siguientes consideraciones:

El **Nivel de Confianza** es una decisión arbitraria a ser tomada por el investigador. Normalmente se sitúa en 90%, 95% o 99%. Un mayor nivel de confianza supondrá un mayor tamaño de la muestra (Robledo J, 2005).

El **Margen de Error (o precisión absoluta)** aceptables también una decisión arbitraria del investigador, que normalmente se establece en 10%, 5% o 1%. Un menor margen de error significará un mayor tamaño de la muestra (Robledo J, 2005).

La **Prevalencia esperada** en la muestra requiere de un cierto conocimiento de la prevalencia que esperamos hallar. Por ello resulta interesante realizar un estudio piloto, como el efectuado en el presente estudio, que permita la estimación de esta prevalencia. Cuanto menor sea la prevalencia de la enfermedad, mayor tamaño de la muestra se requerirá (Robledo J, 2005). Para prevalencias mayores de 50%, cuanto mayor sea la prevalencia, mayor tamaño muestral se necesitará.

## 2.2.10. INDICADORES ESTADÍSTICOS DE VALIDEZ DE PRUEBA DIAGNÓSTICA

La evaluación del desempeño de una prueba diagnóstica comienza por la **cuantificación** (estimación, más bien) de la magnitud de los errores que pueden cometerse o, su inverso, de los aciertos que se efectúan al establecer el diagnóstico de una enfermedad concreta partir de los resultados que brinde dicho procedimiento diagnóstico.

Cuando se evalúa una prueba diagnóstica se pretende conocer el grado en que dicha prueba es capaz de distinguir las personas que tienen la enfermedad de las que no la padecen (Sackett et al., 1997).

### 2.2.10.1. Sensibilidad (S) y Especificidad (E)

En 1947, Yerushalmy (1947) introduce los términos de sensibilidad y especificidad como indicadores estadísticos que evalúan el grado de eficacia inherente a una prueba diagnóstica, siendo aprobados estos términos por muchos otros autores (Fescina et al., 1985, Feinstein, 1975).

La sensibilidad y la especificidad son las medidas tradicionales y básicas del valor diagnóstico de una prueba (Fletcher et al., 1996). Miden la discriminación diagnóstica de una prueba en relación a un criterio de referencia, que se considera la verdad (Altman y Bland, 1994).

Estos dos indicadores dependen exclusivamente de la propia prueba diagnóstica, por lo que no sufren variaciones en función del lugar donde se apliquen (Argimón y Jiménez, 1996). Así, se esperan resultados similares cuando son aplicadas en diferentes países, regiones o ámbitos.

En principio, permiten comparar directamente la eficacia de una prueba con la de otras.

▪ **Sensibilidad (S):** Indica la capacidad de la prueba para detectar a un sujeto enfermo, es decir, expresa cuan "sensible" es la prueba a la presencia de la enfermedad (Fescina et al, 1985; Griner et al, 1981; Silva, 1987; Feinstein, 1975; Taube, 1986; Knottnerus y Leffers, 1992; Hlatky et al, 1987; Robertson et al, 1983; Sox, 1986; Riegelman y Hirsch, 1991; Sackett et al, 1994; Feinstein, 1985).

Para cuantificar su expresión se utilizan términos probabilísticos: si la enfermedad está presente, ¿cuál es la probabilidad de que el resultado sea positivo?

La respuesta es una expresión en términos de probabilidad condicional:

$$S = P (R+/Enf)$$

“P” indica “probabilidad”. “Enf” indica “pacientes realmente enfermos”.

“R+” y “R-” indican, respectivamente, un resultado positivo o negativo de la prueba o elemento diagnóstico.

O sea, la sensibilidad es la probabilidad de que la prueba identifique como enfermo a aquél que efectivamente lo está.

▪ **Especificidad (E):** Indica la capacidad que tiene la prueba de identificar como sanos (no enfermos) a los que efectivamente lo son (Fescina et al, 1985; Griner et al, 1981; Silva, 1987; Feinstein, 1975; Taube, 1986; Knottnerus y Leffers, 1992; Hlatky et al, 1987; Robertson et al, 1983; Sox, 1986; Riegelman y Hirsch, 1991; Sackett et al, 1994; Feinstein, 1985). Se define entonces también como la probabilidad condicional:

$$E = P (R- /no Enf)$$

Es decir, la especificidad es la probabilidad de que la prueba identifique como no-enfermo a aquél que efectivamente no lo está.

*Estimación de la Sensibilidad y la Especificidad.*

HACIENDO USO DE LOS VALORES RESULTANTES EN UNA TABLA DE DOBLE ENTRADA, clasificando los sujetos de la muestra en los cuatro grupos posibles antes vistos (ver Tabla 2.2.b. y Tabla 2.2.c.), según la prueba diagnóstica y el criterio de verdad, (Hulley y Cummings, 1993), otro modo de expresar el significado de estos estimadores es como sigue:

- **Sensibilidad:** Es la proporción de personas con la enfermedad que presentan un resultado positivo (Hulley y Cummings, 1993). Es la capacidad del elemento diagnóstico para detectar los verdaderos enfermos. Su cálculo es el que sigue:

$$SENSIBILIDAD = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Total de enfermos}} = \frac{VP}{VP + FN} = \frac{a}{a + c}$$

- **Especificidad:** Es la proporción de individuos sin la enfermedad que presentan un resultado negativo en el test (Hulley y Cummings, 1993). Es la capacidad del elemento diagnóstico para detectar los verdaderos sanos. Su cálculo viene determinado por la fórmula siguiente:

$$\text{ESPECIFICIDAD} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Total de no-enfermos}} = \frac{VN}{FP + VN} = \frac{d}{b + d}$$

### 2.2.10.2. Valores Predictivos (VP)

A pesar de que la Sensibilidad y la Especificidad se consideran las características operacionales fundamentales de una prueba diagnóstica, en la práctica su capacidad para disminuir la incertidumbre médica es limitada. El médico necesita más bien evaluar la medida en que sus resultados modifican realmente el grado de conocimiento que se tenía sobre el estado del paciente.

Concretamente, al facultativo le interesa conocer la probabilidad de que un individuo para el que se haya obtenido un resultado positivo sea efectivamente un enfermo; y lo contrario, conocer la probabilidad de que un individuo con un resultado negativo esté efectivamente libre de la enfermedad. Las medidas o indicadores que responden a estos interrogantes se conocen como VALORES PREDICTIVOS (Altman y Bland, 1994; Fletcher et al, 1996).

- **Valor predictivo de un resultado positivo (VP+):** Equivale a la probabilidad condicional de que los individuos con un elemento diagnóstico con resultado positivo tengan realmente la enfermedad (Hulley y Cummings, 1993; Fescina et al, 1985; Griner et al, 1981; Silva, 1987; Feinstein, 1975; Taube, 1986; Knottnerus y Leffers, 1992; Hlatky et al, 1987; Robertson et al, 1983; Sox, 1986; Riegelman y Hirsch, 1991; Sackett et al, 1994; Feinstein, 1985). Es decir, es la probabilidad que tiene un paciente de padecer la enfermedad tras dar un resultado positivo en el elemento diagnóstico que se le ha aplicado.



$$\text{VP}(+) = \text{P}(\text{Enf}/\text{R}+)$$

▪ **Valor predictivo de un resultado negativo (VP-):** Es la probabilidad condicional de que los individuos con un elemento diagnóstico con resultado negativo no tengan realmente la enfermedad (Hulley y Cummings, 1993; Fescina et al, 1985; Griner et al, 1981; Silva, 1987; Feinstein, 1975; Taube, 1986; Knottnerus y Leffers, 1992; Hlatky et al, 1987; Robertson et al, 1983; Sox, 1986; Riegelman y Hirsch, 1991; Sackett et al, 1994; Feinstein, 1985). Esto es, la probabilidad que tiene un paciente de no padecer una enfermedad habiendo dado un resultado negativo en el elemento diagnóstico aplicado.

$$\text{VP}(-) = \text{P}(\text{No Enf}/\text{R}-)$$

*Estimación de los Valores Predictivos positivos y negativos.*

A PARTIR DE LOS VALORES RESULTANTES EN UNA TABLA DE 2x2, estos estimadores presentarían las siguientes expresiones:

- **Valor predictivo positivo (VP+):** Es la proporción de personas con resultado positivo en la prueba diagnóstica que realmente tienen la enfermedad. Dicho de otro modo, la proporción de enfermos que hay entre los que han dado positivo en el test. Matemáticamente, se resolverá como sigue:

$$VP(+)=\frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Total de positivos}}=\frac{VP}{VP+FP}=\frac{a}{a+b}$$

- **Valor predictivo negativo (VP-):** Es la proporción de individuos con resultado negativo en la prueba diagnóstica que realmente no presentan la enfermedad. O sea, la proporción de sanos que hay entre los que han dado negativo en el test. Su cálculo viene determinado por la fórmula siguiente:

$$VP(-)=\frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Total de negativos}}=\frac{VN}{VN+FN}=\frac{d}{c+d}$$

**Los valores predictivos dependen de la prevalencia de la enfermedad**, a parte de la propia prueba diagnóstica. Así:

- A medida que la prevalencia de un fenómeno aumenta, lo hará con ella el valor predictivo positivo, al disminuir la proporción de falsos positivos (Rodríguez et al, 1990; Otero et al, 2001).
- Del mismo modo, al disminuir la prevalencia, disminuye el valor predictivo positivo y aumenta el valor predictivo negativo, al disminuir la proporción de falsos negativos (Gómez de la Cámara, 2003; Rodríguez et al, 1990; Otero et al, 2001) (*VER ANEXO IV*).

Por tanto, los valores predictivos, tanto positivo como negativo, se ven influenciados en un estudio por la muestra poblacional que se escoja. En general, cuando la prevalencia de una enfermedad sea alta, un resultado positivo tendería a confirmar su presencia, pero uno negativo no ayudará a excluirla. Por el contrario, cuando la prevalencia es baja, un resultado negativo permite descartar la enfermedad, pero si es positivo no permitirá afirmar su existencia (Colton, 1995).

Por todo ello, las cifras obtenidas de los Valores Predictivos para los resultados positivo o negativo solamente serán extrapolables a poblaciones con una prevalencia similar a la de la muestra que se extrajo para su cálculo.

Para poblaciones con diferentes prevalencias a la de esta muestra poblacional, pueden estimarse los Valores Predictivos positivo y negativo de un elemento diagnóstico a partir de los valores obtenidos de Sensibilidad y Especificidad, haciendo uso del Teorema de Bayes, tal y como se desarrolla en el *ANEXO II*.

#### 2.2.10.2.1. Valor Predictivo Global

Es el porcentaje de pacientes correctamente clasificados, o la probabilidad de que esa prueba diagnóstica acierte en sus conclusiones. También se llama “*potencia global de un test*”. Su fórmula es la siguiente:

$$\text{Valor Predictivo Global (\%)} = [(VP + VN) / N] \times 100$$

Siendo:

VP: número de resultados Verdaderos Positivos.

VN: número de resultados Verdaderos Negativos.

N: Número total de pacientes.

Ejemplo:  $[(52 + 64) / 200] \times 100 = 58 \%$ . Esta prueba diagnóstica correctamente al 58 % de los pacientes analizados.

### 2.2.10.3. Índice de Validez (IV)

Si bien es cierto que la Sensibilidad, la Especificidad y los Valores Predictivos pueden considerarse los índices fundamentales en la evaluación de la bondad de un elemento diagnóstico, tienen la desventaja de ser cuatro, por lo que, en general, resulta engorroso tener que caracterizar una prueba diagnóstica, muchas veces sencilla intrínsecamente, con cuatro indicadores distintos. Por otro lado, a pesar de que permiten un conocimiento casi completo de la capacidad diagnóstica de una prueba diagnóstica y de su desempeño en la práctica, no abordan todas las aristas posibles en esa evaluación. Ello hace imperativo la estimación de otros indicadores estadísticos sobre la validez de un test. Una posibilidad es el cálculo del Índice de Validez (IV), similar al “Valor Predictivo Global”.

**Índice de Validez (IV):** Se define como la proporción de individuos clasificados correctamente. En términos de la tabla 2x2 básica, el índice de validez responde a la siguiente fórmula:

$$\text{ÍNDICE DE VALIDEZ} = \frac{\text{Aciertos}}{N} = \frac{VP + VN}{N} = \frac{a + d}{N}$$

Donde:

**N** = conjunto de la población muestral.

**Aciertos** = individuos clasificados correctamente como enfermos o no-enfermos en función del resultado de la prueba a estudio.

El **Índice de Validez** varía entre **0 y +1**, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Si hay pocos aciertos, el índice se acercará a 0; mientras que si la prueba presenta muchos aciertos, el índice se aproximará a 1.

Feinstein (1975) demuestra fácilmente cómo este índice depende, no solamente de la sensibilidad y la especificidad, sino también de la prevalencia de la enfermedad. Para detalles, ver *Anexo III*. Feinstein demuestra que:

$$\text{ÍNDICE DE VALIDEZ} = \text{Prev} ( S - E ) + E$$

*“Prev”* indica la prevalencia de la población muestral de la que se obtiene la estimación del índice estadístico.

Así, a medida que la prevalencia aumenta, el Índice de Validez (IV) aumenta linealmente, independientemente de los valores de la Sensibilidad (S) y la Especificidad (E), aunque cuanto mayor sea la diferencia S-E mayor será la dependencia del Índice de Validez de la Prevalencia (Prev). Si la diferencia es nula, el índice de validez será igual a la especificidad de la prueba.

El índice de validez rara vez es usado actualmente porque no es útil para modificar el grado de conocimiento sobre la probabilidad de estar o no enfermo, a pesar de que es realmente atractivo por su sencillez.

#### 2.2.10.4. Índice de Youden o Versión 2 de la Probabilidad Corregida de detectar enfermedad (IY)

Una medida conjunta (que aúna Sensibilidad y Especificidad) de eficiencia de un elemento diagnóstico fue propuesta por W.J. Youden en 1950. Su estructura algebraica es la siguiente:

$$IY = S+E-1 = S-(1-E)$$

El Índice de Youden es la **diferencia entre la tasa de positivos entre los enfermos y la tasa de positivos entre los sanos**. Refleja la diferencia entre la tasa de verdaderos positivos (S) y la de falsos positivos (1-E). Un buen test debe tener alta esta diferencia.

Recordando conceptos:

$$S = \frac{VP}{Enfermos} = \frac{VP}{VP + FN} = \text{tasa de VP (Verdaderos Positivos)}$$

$$E = \frac{VN}{No-enfermos} = \frac{VN}{FP + VN} = \text{tasa de VN (Verdaderos Negativos)}$$

$$1 - E = \frac{FP}{\text{No-enfermos}} = \frac{FP}{FP + VN} = \text{tasa de FP (Falsos Positivos)}$$

Entonces se tiene que:

$$IY = S - (1-E) = \text{tasa de VP} - \text{tasa de FP} = \frac{VP}{VP + FN} - \frac{FP}{FP + VN}$$

El **Índice de Youden (IY)** varía entre **-1 y +1**, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica.

Teóricamente, el IY es igual a +1 sólo cuando la prueba diagnóstica es óptima, es decir, cuando  $S = 1$  y  $E = 1$ , de modo que  $S - (1-E) = 1$ . Puede decirse que cuanto más cercano a +1, mejor es la prueba diagnóstica que se está evaluando. El caso opuesto es aquel en que  $S = 0$  y  $E = 0$  ( $IY = -1$ ). Cuanto más cercano a -1, peor es la prueba diagnóstica. El caso en que  $S = 0,5$  y  $E = 0,5$  ( $IY = 0$ ) significa que la realización de la prueba equivale a pronunciarse a través de un procedimiento ajeno al conocimiento y la razón, como puede ser el lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica perversa (Silva, 1997).

El IY tiene la **ventaja** de no estar afectado por la selección de la prevalencia, y es preferido por la combinación de los sencillos valores de la sensibilidad y la especificidad (Feinstein, 1975; Feinstein, 1985).

Sin embargo, tiene la **desventaja** de que, al resultar de la combinación de los valores de S y E, se pierde la idea de si la prueba diagnóstica es buena en sensibilidad o especificidad. Por ejemplo: si el índice de Youden tiene un valor de 0,55, puede ser que la sensibilidad sea de 0,95 y la especificidad de 0,60, o viceversa.

#### 2.2.10.5. Razones de Verosimilitud (RV)

Resulta necesario determinar otros índices de valoración que sean clínicamente útiles y no dependan de la prevalencia de la enfermedad en la población a estudiar. Ello permitiría extrapolar los resultados de otros estudios a datos propios, así como comparar dos métodos diagnósticos diferentes. Así, se hace especialmente útil el empleo de la Razón de Verosimilitud como indicador estadístico de la validez de una prueba diagnóstica (Dujardin et al, 1994).

Otros nombres con los que se conoce a este indicador son: Cociente de Probabilidad (CP) y la expresión inglesa *Likelihood Ratio* (*Likelihood*: probabilidad, verosimilitud; *Ratio*: proporción, cociente, razón) Las siglas "LR" la identifican en casi toda la literatura en lengua inglesa.

La Razón de Verosimilitud es un indicador relativamente novedoso del desempeño de un elemento diagnóstico. Es otra forma de expresar los resultados de un estudio sobre una prueba diagnóstica, que *compara la probabilidad de obtener un determinado resultado en un sujeto que presente la enfermedad (enfermo), con la probabilidad de obtener ese mismo resultado en un individuo en el que se ha descartado la misma (sano)*. Es, por tanto, **una razón de probabilidades** o, lo que es lo mismo, **de proporciones**.

**RAZÓN DE VEROSIMILITUD PARA UN RESULTADO POSITIVO (RV+).** Se calcula dividiendo la proporción de resultados positivos de entre los pacientes enfermos [Sensibilidad (S)] por la proporción de positivos de entre los pacientes que no tienen la enfermedad [1-especificidad (E)] (Hulley y Cummings, 1993; Argimón y



Jiménez, 1996; Escrig-Sos et al., 2006). Aplicando las definiciones básicas de S y E se tiene:

$$RV + = \frac{P(R+ | Enfermo)}{P(R+ | No-enfermo)} = \frac{VP / (VP + FN)}{FP / (FP + VN)} = \frac{S}{1 - E}$$

Donde **R+** indica un resultado positivo de la prueba o elemento diagnóstico.

Se ha llegado así a la expresión matemática que parece más conocida:

$$\text{Razón de Verosimilitud para un resultado positivo (RV+)} = \frac{S}{1 - E}$$

Esta expresión responde a la pregunta: ¿Cuántas veces más probable es que la prueba diagnóstica sea positiva en los enfermos que en los no enfermos?, una noción sugestiva, similar al concepto de riesgo relativo tan utilizado en la Epidemiología moderna.

**RAZÓN DE VEROSIMILITUD PARA UN RESULTADO NEGATIVO (RV-).** Es la proporción de personas con resultado negativo de entre los sujetos enfermos (1-S) dividido por la proporción de negativos de entre los pacientes que no tienen la enfermedad [especificidad (E)] (Hulley y Cummings, 1993; Argimón y Jiménez, 1996; Escrig-Sos et al., 2006). Esta definición da lugar a :

$$RV - = \frac{P(R- | Enfermo)}{P(R- | No-enfermo)} = \frac{FN / (VP + FN)}{VN / (FP + VN)} = \frac{1 - S}{E}$$

Donde **R-** indica un resultado negativo de la prueba o elemento diagnóstico.

Habiendo obtenido la siguiente expresión matemática:

$$\text{Razón de Verosimilitud para un resultado negativo (RV-)} = \frac{1 - S}{E}$$

Esta expresión responde a la pregunta que es complemento de la anterior ¿cuántas veces más probable es que la prueba diagnóstica sea negativa en los enfermos que en los no enfermos?

### **RAZÓN DE VEROSIMILITUD PARA UN RESULTADO ESPECÍFICO (RV(x)).**

Puede que una prueba tenga más de dos posibles resultados. Entonces, la razón de verosimilitud separada puede ser calculada para cada resultado R(x), permitiendo dar más valor a cifras extremas que a cifras anormales limítrofes, lo que resulta más acorde con la práctica clínica habitual (Latour, 2003).

Expresa la probabilidad de que aparezca ese resultado específico "x" en un paciente enfermo, en relación con la probabilidad de que aparezca en un paciente no-enfermo. Esta expresión le confiere a la Razón de Verosimilitud un nivel de

generalidad mucho mayor y da lugar a la llamada *RV para un resultado específico*, que permite conocer rápidamente si determinado resultado permite distinguir enfermos de no enfermos.

$$RV(x) = \frac{P(R(x) | Enfermo)}{P(R(x) | No-enfermo)}$$

Donde  $R(x)$  indica un resultado específico "x" de la prueba o elemento diagnóstico, expresado en cualquier formato.

EN CONCLUSIÓN, la Razón de Verosimilitud combina la información que proviene de la sensibilidad y la especificidad y es definido como la razón entre la probabilidad de un resultado de una prueba en sujetos enfermos y la probabilidad del mismo resultado en sujetos no enfermos (Knottnerus y Leffers, 1992).

**Un buen test debe tener una RV- cercana a 0 y una RV+ alta** (no es posible especificar un límite superior para la RV+) (Escrig-Sos et al., 2006).

Existe, por tanto, una serie de **VENTAJAS DE LA RAZÓN DE VEROSIMILITUD** frente al cálculo de la sensibilidad, especificidad y valor predictivo:

- Relaciona en un valor la Sensibilidad (S) y la Especificidad (E) (Sackett et al, 1997).
- A diferencia del Índice de Youden (que también aúna S y E), no se pierde la idea de si la prueba diagnóstica es buena en Sensibilidad o Especificidad, al diferenciarse la Razón de Verosimilitud para un resultado específico. Da, por tanto, una idea de los valores de S y E.

- Sí modifica el grado de conocimiento que se tenía sobre el estado del paciente en cuanto a la presencia o no de la enfermedad.
- Depende exclusivamente de las características propias del elemento diagnóstico. Por ello, y a diferencia del VP, su valor no varía con la prevalencia de la enfermedad, pudiéndose utilizar, por tanto, para poblaciones diversas (Hulley y Cummings, 1993), lo que constituye su principal virtud. Esto se puede comprobar de manera práctica con un ejemplo hipotético, como el que se muestra en el ANEXO IV.
- Sencillez de interpretación.
- Pueden obtenerse Razones de Verosimilitud para diferentes niveles de resultado de una prueba, no siendo necesario expresar la información en valores dicotómicos (Argimón y Jiménez, 1996).  $RV(x)$ : Razón de Verosimilitud para un resultado específico "x".
- Además, las Razones de Verosimilitud para una secuencia de elementos diagnósticos distintos pueden multiplicarse entre sí, con la condición de que estos elementos diagnósticos sean independientes. De este modo, se obtiene la **Razón de Verosimilitud global** para un determinado conjunto de resultados (Hulley y Cummings, 1993; Otero et al, 2001).
- Partiendo de la prevalencia como valor de la probabilidad pre-test, y empleando las Razones de Verosimilitud, **se puede calcular la probabilidad post-test** (probabilidad de un individuo de presentar una enfermedad concreta en función del resultado de un elemento diagnóstico). En el apartado de "probabilidad post-prueba" se explica cómo se hace.
- Por último, intervienen en algunas fórmulas matemáticas de cálculo de umbrales de acción para prueba diagnóstica. También se utilizan para el cálculo de estos umbrales a través de ciertos nomogramas.

Todo ello convierte a la Razón de Verosimilitud en el indicador estadístico más valioso en un estudio sobre prueba diagnóstica (Sandoya, 2009).

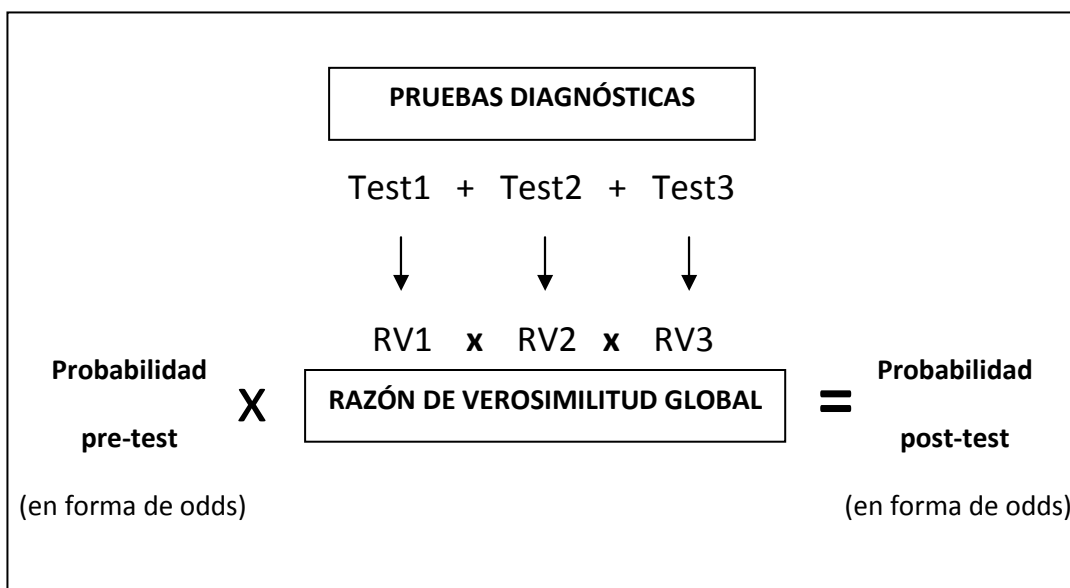
### 2.2.10.5.1. Razón de Verosimilitud Global

Ya se ha comentado en apartados anteriores que las Razones de Verosimilitud (RV) para una secuencia de pruebas pueden multiplicarse entre sí, obteniéndose de este modo la **Razón de Verosimilitud global** para un determinado conjunto de resultados de diferentes elementos diagnósticos (ver Figura 2.2.d.).

$$\text{RAZÓN DE VEROSIMILITUD GLOBAL} = \text{RV1} \times \text{RV2} \times \text{RV3}$$

Esto es así con la condición de que las pruebas sean independientes. Cuando los elementos diagnósticos no son independientes entre sí, para poder tomar una decisión en función de una probabilidad post-prueba calculada a partir de una Razón de Verosimilitud Global, esta probabilidad post-prueba debería alejarse holgadamente de los umbrales de prueba diagnóstica y de diagnóstico-tratamiento marcados (Hulley y Cummings, 1993; Latour, 2003).

En la práctica, la asunción de independencia entre dos pruebas diagnósticas es razonable cuando miden fenómenos diferentes. Por ejemplo, en el caso de enfermedades inflamatorias, la presencia de fiebre y la leucocitosis no se pueden considerar independientes; en cambio, la existencia de fiebre y la aparición de una condensación pulmonar sí se pueden considerar como relativamente independientes (Latour, 2003).

**Figura 2.2.d. Probabilidad post-prueba de múltiples pruebas diagnósticas.**

#### 2.2.10.6.- Curva ROC. Área bajo la curva

Hasta el momento se ha hablado de pruebas que son aplicadas a dos grupos de la población, el grupo **con** la enfermedad y el grupo **sin** ella. Los resultados de tales pruebas son citados como positivos o negativos según señale o no hacia la presencia de la enfermedad en cuestión. Pero la realidad suele ser más compleja. En algunas instancias, pueden ser necesarias más de dos categorías para enmarcar la condición de cada paciente, el resultado de una prueba, o de ambos.

Uno de estos casos es cuando los resultados de una prueba son de naturaleza cuantitativa u ordinal, o sea, el resultado de una prueba diagnóstica es un número, un rango o un nivel (p.ej. 32 U/ml, "ligero", 12 puntos, etc.). En la mayoría de trabajos sobre pruebas diagnósticas se establece un solo punto de corte dentro del espectro cuantitativo (o semicuantitativo) que separa a los enfermos de los no enfermos. Esto es equivalente a señalar un punto en el rango de resultados posibles que divide a los pacientes en "probablemente enfermos" y "probablemente no enfermos".

Así es, la mayoría de estudios sobre validez de pruebas diagnósticas convierten las variables cuantitativas en variables cualitativas dicotómicas, en el sentido de resultado positivo frente a resultado negativo, enfermo frente a sano.

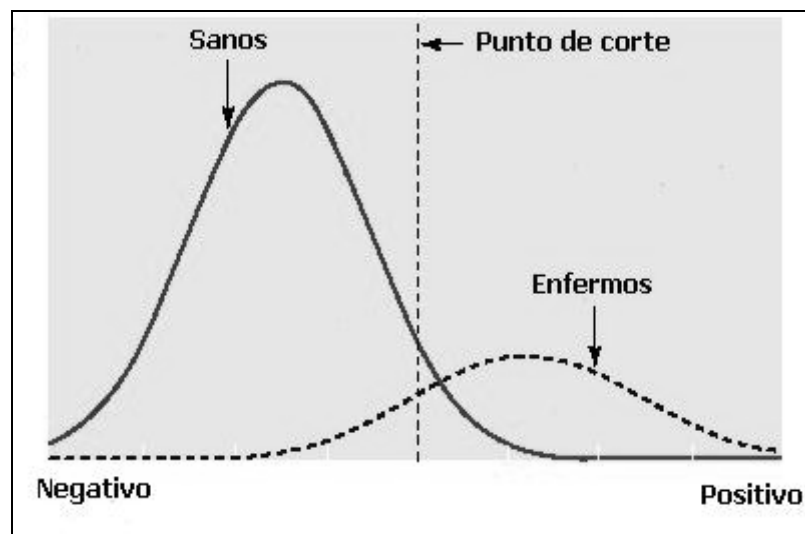
En este estudio no se escoge un solo punto de corte para las diferentes variables cuantitativas, ya que, al trabajar con Razones de Verosimilitud (RV), no es preciso; que es la limitación que encuentran los estudios que trabajan exclusivamente con S, E, VP+ y VP- como indicadores estadísticos.

La curva ROC facilita la elección de los mejores puntos de corte que proporcionen una mayor sensibilidad y especificidad a la prueba (mayor área bajo la curva). Por lo general, estos puntos se corresponden con los puntos de inflexión de la curva. Estos puntos de corte constituirán los límites de las categorías de valores de cada variable cuantitativa. Posteriormente, se calculan las **Razones de Verosimilitud (RV) para cada categoría o nivel de resultados**.

En los estudios clásicos, y muchos de los actuales, para conocer la eficacia de de este tipo de pruebas con resultados cuantitativos, había que elegir un solo valor de entre los resultados posibles de una prueba, que permitiera declarar a las personas “con resultado positivo” o “con resultado negativo”, y estimar entonces los indicadores de eficacia. Esto es, los valores por encima o por debajo de ese valor que se establece como “punto de corte” se interpretarán como un resultado tipificado o su contrario (positivo/negativo, sí/no) (Hulley y Cummings, 1993), transformándose así los resultados en variables dicotómicas.

Está claro que las estimaciones de S y E de la prueba dependían de un solo punto de corte seleccionado, y que el médico debía escoger este punto óptimo según sus necesidades. Sin embargo, la noción de “punto de corte óptimo” no es única ya que, por un lado, son casi inexistentes las pruebas diagnósticas con S y E ambas muy altas (cerca de 1) y, por otro lado, la práctica clínica es versátil en sus necesidades de S y E altas.

Así pues, fijar un punto de corte, un valor determinado de la prueba que marque el límite entre sano y enfermo, no suele ser una tarea sencilla ni recomendable.

**Figura 2.2.e. Establecimiento de un solo punto de corte.**

Existe una zona de posibles resultados de la prueba para la que las distribuciones de sujetos sanos y enfermos se solapan (ver Figura 2.2.e.). Si se quiere aumentar la probabilidad de detectar pacientes enfermos, en la gráfica habría que desplazar el punto de corte hacia la izquierda; con lo que también aumentará el número de falsos positivos. Si se desplaza el punto de corte hacia la derecha, disminuirán los falsos positivos, pero a costa de aumentar los falsos negativos. Esto es, un aumento de la sensibilidad disminuye la especificidad, y viceversa.

En el presente trabajo de tesis, y la tendencia de los más avanzados estudios sobre validez de pruebas diagnósticas, se establecen **puntos de corte múltiples** para variables cuantitativas o cualitativas no-dicotómicas. Para ello, se calcula la sensibilidad y especificidad de los diversos resultados de la prueba. A continuación se eligen los puntos que optimicen la sensibilidad y la especificidad.

Una herramienta útil para evaluar la capacidad diagnóstica de una prueba cuantitativa para todos los posibles puntos de corte, es la denominada curva ROC, cuya morfología ayudará a definir aquellos puntos de corte que optimicen tanto la sensibilidad como la especificidad.

Esta curva también servirá para comparar diferentes pruebas diagnósticas.

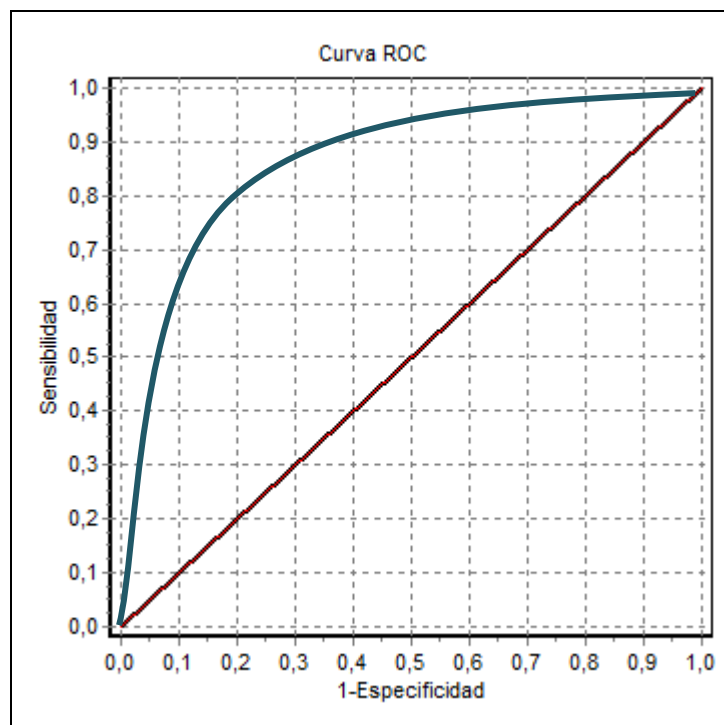


### 2.2.10.6.1. Curva ROC

La curva ROC fue por primera vez propuesta en el decenio de los 50 para describir la relación entre señal y ruido en la comparación de la eficacia de radares. Se necesitaba evaluar la capacidad de un radar para distinguir entre “verdaderas señales” y “ruidos de otros tipos”. El radar podría equivocarse de dos formas: fallando en la detección de la señal (falso negativo) o detectando una falsa (falso positivo). A los radares se les cambia el umbral de detección de señales y este cambio origina distintas tasas de errores relacionados entre sí: a medida que el umbral disminuye, la tasa de falsos negativos desciende (aumenta la sensibilidad) y aumenta la tasa de falsos positivos (disminuyendo la especificidad). Si el umbral aumenta, aumentaba la especificidad, pero a costa de la sensibilidad. Las siglas ROC vienen de su nombre en inglés: *Receiver Operating Characteristics*, que se traduce como (*curva de Características Operativas del Receptor*) (Latour, 2003).

Esta curva se trasladó con facilidad a la evaluación de pruebas diagnósticas, ya que la situación es muy similar. Se trata de detectar una enfermedad dada y la prueba diagnóstica puede equivocarse en el sentido de los falsos negativos o los falsos positivos; al cambiar el punto de corte (homólogo del umbral para el radar) cambian las tasas de error (S y E).

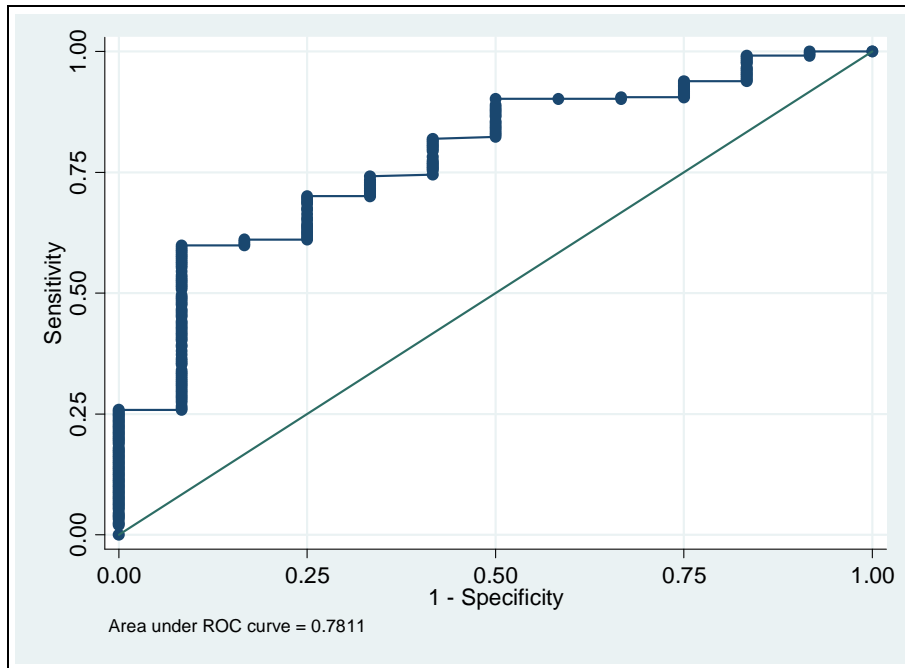
Estas curvas son una representación gráfica de la Sensibilidad (S) y el complementario de la Especificidad ( $1-E$ ) calculados para todos los puntos de corte posibles de los resultados de la prueba diagnóstica (Almazán y Espallargues, 2001). Se sitúan los valores de Sensibilidad en el eje de ordenadas y los valores complementarios de Especificidad en el eje de abscisas, tal y como se muestra en la Figura 2.2.f.

**Figura 2.2.f. Representación de una curva ROC.**

#### 2.2.10.6.2. Curvas ROC no paramétricas

Como se ha indicado, para obtener la curva ROC, se calcula la sensibilidad y especificidad para todos y cada uno de los diferentes valores observados y se representan en una gráfica, similar a la anteriormente descrita, con la *Sensibilidad* en el eje de las Y, y *(1-Especificidad)* en el eje de las X. Estos valores de S y 1-E se representan como puntos. Los puntos adyacentes se unen mediante líneas horizontales y verticales. Resulta así una **curva ROC no paramétrica**, tal y como se ve en la Figura 2.2.g.

Como ventaja de las curvas ROC no paramétricas destaca la de usar todos los datos, pasando la curva por todos los puntos de corte.

**Figura 2.2.g. Curva ROC no paramétrica; para datos continuos.**

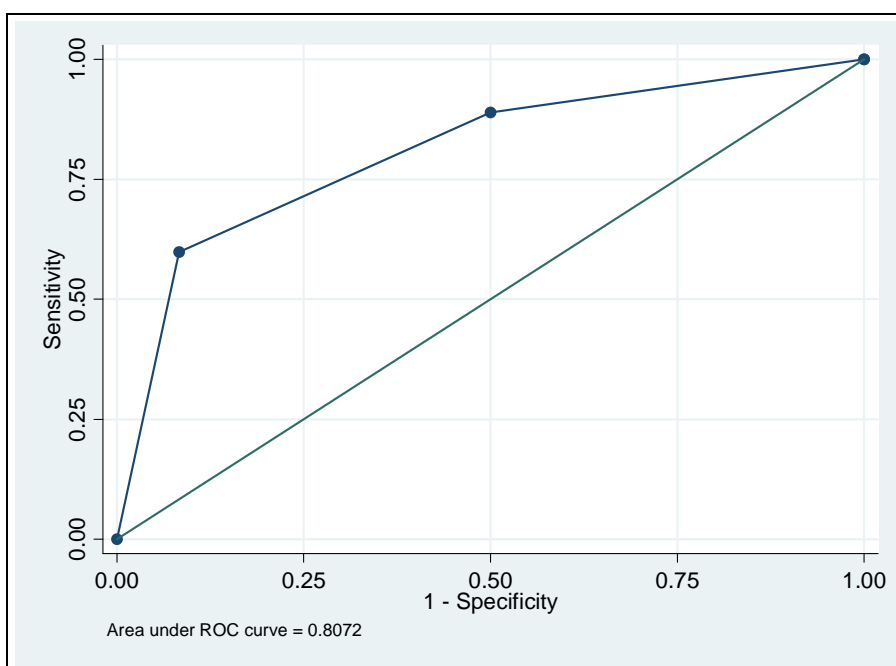
### 2.2.10.6.3. Curvas ROC paramétricas

La curva ROC facilita la elección de los mejores **puntos de corte**, es decir, aquellos que proporcionan una mayor sensibilidad (S) y especificidad (E) a la prueba (mayor área bajo la curva) (Almazán y Espallargues, 2001). Por lo general, estos puntos de corte que maximizan S y E se corresponden con los puntos de inflexión de la curva (Hulley y Cummings, 1993). Esto permite agrupar los datos en categorías o niveles, pudiéndose utilizar modelos paramétricos para el ajuste de la curva ROC. Resulta así **curva ROC paramétrica** como la de la Figura 2.2.h. (se presenta la curva para la misma prueba y patología que la figura anterior, pero con los datos continuos agrupados en tres categorías o niveles).

Las curvas ROC paramétricas tienen la ventaja de proporcionar un línea de visualización más clara, sin el gráfico abigarrado de las curvas no paramétricas. Sin embargo, al agrupar datos, la curva no pasa necesariamente por los verdaderos

puntos de S con 1-E, por los que el área puede aparecer ligeramente sesgada. Obsérvese en el ejemplo cómo la cifra del área bajo la curva difiere ligeramente con la calculada para la curva no paramétrica.

**Figura 2.2.h. Curva ROC paramétrica; para datos discretos, o continuos agrupados en categorías.**



### 2.2.10.6.3. Área bajo la curva

En la situación ideal, una prueba que discrimina perfectamente entre enfermos y sanos quedaría representada en la gráfica como una línea que coincidiría con los lados izquierdo y superior del cuadrado; mientras que una prueba que no discrimine en absoluto correspondería a la línea diagonal (a 45°) que aparece en la figura. Por lo tanto, cuanto más desplazada esté la curva ROC hacia el vértice superior izquierdo, mejor es la capacidad discriminatoria de la prueba. Precisamente una forma de evaluar de manera cuantitativa y global esa capacidad de discriminación consiste en calcular el área del polígono que queda debajo de la curva ROC, y se denomina área

bajo la curva, sirviendo como índice de comparación entre pruebas diagnósticas. Cuanto mayor sea el área, mejor es la capacidad diagnóstica.

El valor del área bajo la curva constituye un indicador de eficacia general para pruebas diagnósticas. **Su valor oscila entre 0 y +1**. En este trabajo de tesis, se presenta el área bajo la curva con dos *intervalos de confianza*, uno por el método propuesto por DeLong, y otro por Hanley y McNeil (1982).

Se puede demostrar que una prueba diagnóstica con un punto de corte tal que S y E sean altas tendrá una curva con concavidad afilada (con punto de inflexión claro), tanto más afilada cuanto más altas sean la S y E.

La curva ROC de una prueba óptima ( $S = E = 1$ ) será aquella en que la curva coincide con el eje de ordenadas y la paralela al eje de abscisas que pasa por el punto  $S = 1$ , es decir, cuando para todos los puntos de corte se tiene  $S=1$  y  $1-E=0$  (Silva, 1997). Daría un área bajo la curva igual a 1.

Si el área es igual a 0,5 la curva coincidirá con la diagonal que divide el recuadro en un triángulo superior-izquierdo y otro inferior-derecho. Sería el caso en que para todos los puntos de corte se tuviera  $S+E=1$  (Silva, 1997). La prueba tendría igual validez que cualquier procedimiento debido al azar.

El caso de una curva ROC por debajo de la diagonal (con área menor de 0,5) significaría que la prueba da una información diagnóstica viciada, explicando la realidad de forma anómala. Por convenio, el valor del área bajo la curva será siempre mayor o igual a 0,5 (Burgueño et al., 1995).

Significado del Área bajo la curva: El valor del área que queda debajo de la curva ROC equivale a la probabilidad de clasificar correctamente (enfermo o no) en función del resultado de la prueba diagnóstica (Manríquez et al., 2006). Así, un área bajo la curva igual a 0,5 equivaldrá a una probabilidad de acierto de la prueba diagnóstica del 50%, la misma que si se lanzara una moneda al aire, es decir, como si se decidiera al azar si un paciente está o no enfermo.

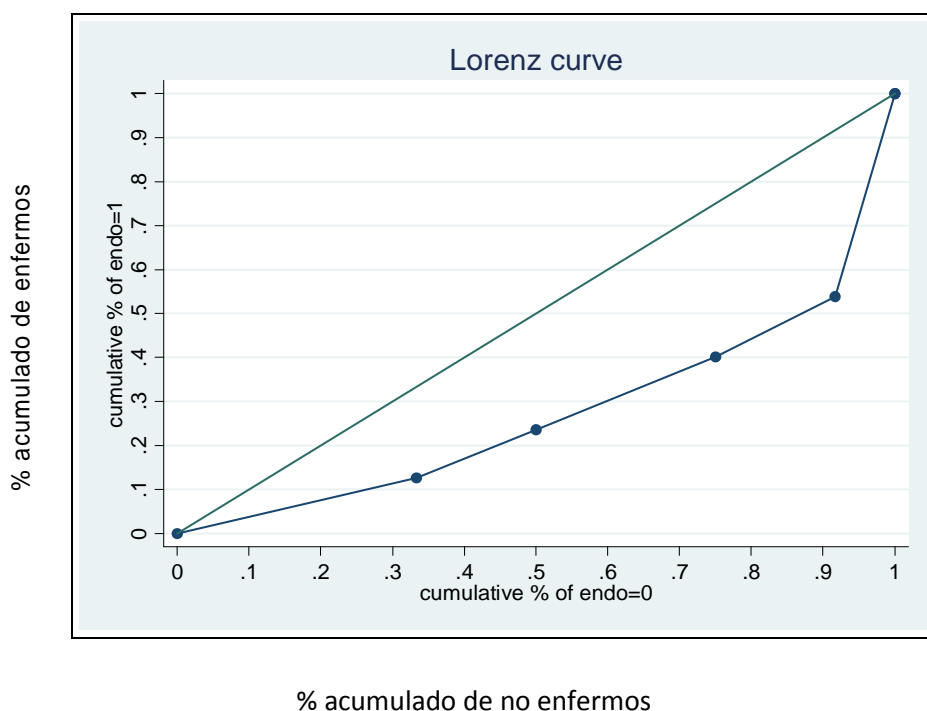
El área bajo dicha curva se convierte así en un buen indicador de la capacidad de un elemento diagnóstico de clasificar en enfermos y no-enfermos, independiente de la prevalencia de la enfermedad en la población de referencia y en base a la cual se podrán establecer comparaciones entre diferentes pruebas diagnósticas (Burgueño et al, 1995; Zweig y Campbell, 1993; Altman y Bland, 1994; López de Ullibarri y Pita, 1998).

### 2.2.10.7. Curva de Lorenz. Índices de Gini y de Pietra

#### 2.2.10.7.1. *Curva de Lorenz*

La curva de Lorenz es un instrumento gráfico del área de la economía, desarrollado por Mark O. Lorenz para representar las desigualdades en los ingresos de los hogares (personas, grupos, etc.) en cierta región, empleando proporciones acumuladas.

**Figura 2.2.i. Curva de Lorenz.**



Extrapolado al área de la evaluación de Pruebas Diagnósticas cuando se tiene una prueba con resultado cuantitativo, la curva de Lorenz se trata de un gráfico de coordenadas en cuyo eje de abscisas se representan las diversas  $X_i$  (proporción acumulada de no enfermos para el punto de corte "i"), mientras que en el eje de ordenadas se representan las diversas  $Y_i$  (proporción acumulada de enfermos para ese punto de corte "i") (Lee, 1999) (ver Figura 2.2.i.).

Se obtiene representando los puntos  $(X_i, Y_i)$  en un cuadrado de lado 1 y uniendo dichos puntos por una línea. Igual que en la curva ROC, se representa la diagonal y los puntos  $(0,0)$  y  $(1,1)$ .

La curva da una idea de la desigualdad entre S y 1-E (la sensibilidad y el complemento de la especificidad):

- Si en cada punto de corte la proporción acumulada de enfermos fuera igual a la de no enfermos, la sensibilidad y 1-especificidad serían iguales en todos los puntos (al igualarse sus denominadores). En ese caso, la curva sería la diagonal del cuadrado y la Razón de Verosimilitud sería igual a 1 en todos los puntos, lo que denotaría que la prueba diagnóstica no tiene valor alguno como medio para diagnóstico, igual que el resultado de lanzar una moneda al aire.
- Lo contrario sería que la curva tuviera una concavidad máxima, entonces la prueba sería perfecta.

De modo que, en el área de la evaluación de una Prueba Diagnóstica, ***a mayor concavidad de la curva de Lorenz, mejor es la prueba que se está evaluando.***

### 2.2.10.7.2. Índices de Gini y de Pietra

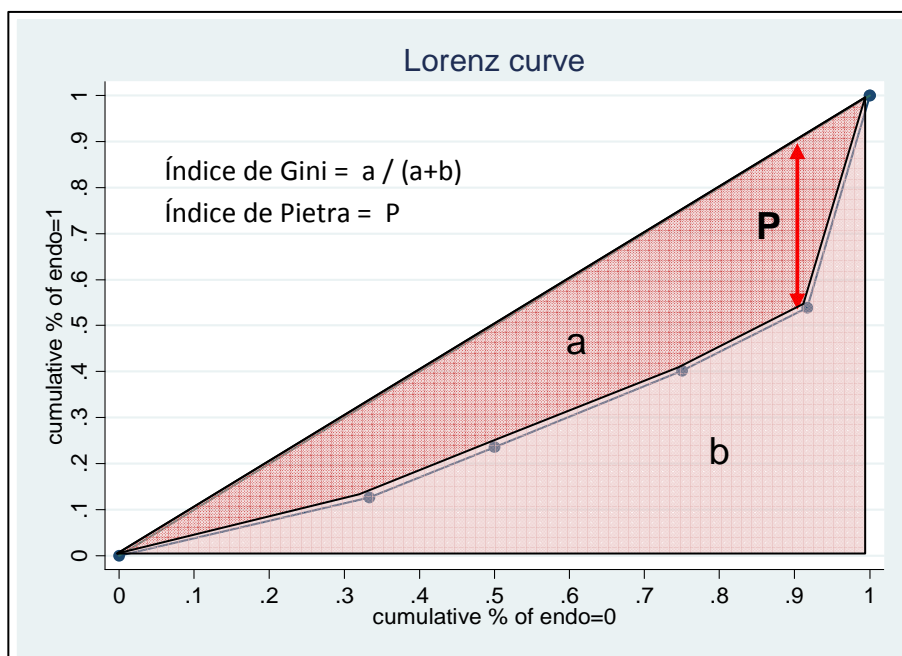
Los índices de Gini y de Pietra dan idea del grado de concavidad de la curva de Lorenz, y sirven para comparar entre sí las curvas correspondientes a diferentes pruebas diagnósticas.

El Índice de Gini es la proporción que representa el área comprendida entre la curva de Lorenz y la curva de igualdad perfecta (la diagonal del cuadrado) con respecto al área total debajo de la diagonal. Será " $a / (a+b)$ " en la Figura 2.2.j.

El Índice de Pietra es la distancia vertical máxima entre la diagonal y la curva de Lorenz. Será el valor de "P" de la Figura 2.2.j.

**Ambos índices oscilan entre 0 y +1.** Valores cercanos a 1 indican bondad de la prueba diagnóstica, mientras que si se acercan a 0 denotan lo poco adecuado de la prueba.

Figura 2.2.j. Índices de Gini y de Pietra.





#### 2.2.10.8. Ventajas e inconvenientes de los indicadores estadísticos

A continuación se resumen las ventajas e inconvenientes de los indicadores estadísticos más usados en los estudios sobre la validez de las pruebas diagnósticas.

##### ***Sensibilidad y Especificidad:***

- No se afectan por la prevalencia.
- Para valorar una prueba Dx no es suficiente con Sensibilidad o Especificidad, sino que hay que fijarse en ambos para tener idea sobre la validez de la prueba.
- No modifican realmente el grado de conocimiento que se tenía sobre el estado del paciente.
- Pero sí son útiles para el cálculo de otros indicadores.
- Sirven de guía para incluir una prueba diagnóstica en la primera o la segunda fase de la estrategia diagnóstica.
- También se incluyen en ecuaciones de cálculo de umbrales de acción para prueba diagnóstica.

##### ***Valores Predictivos Positivo y Negativo:***

- Se afectan por la prevalencia.
- No aúnan Sensibilidad y Especificidad.
- Sí modifican el grado de conocimiento sobre la probabilidad de presentar una enfermedad (permite cálculo de probabilidad post-test).
- Son útiles también para incluir una prueba diagnóstica en una u otra fase de la estrategia diagnóstica.

**Índice de Validez:**

- No modifica grado de conocimiento sobre la probabilidad de estar o no enfermo
- Se ve afectado por la prevalencia (*VER ANEXO IV*).
- Aúna Sensibilidad y Especificidad.
- Es de sencilla interpretación.

**Índice de Youden:**

- No se afecta por la prevalencia (*VER ANEXO IV*).
- Al resultar de la combinación de los valores de S y E, se pierde la idea de si la prueba diagnóstica es buena en sensibilidad o especificidad. No da idea de los valores de Sensibilidad y Especificidad.
- Aúna Sensibilidad y Especificidad.

**Razones de Verosimilitud:**

- Relacionan en un valor la Sensibilidad y la Especificidad.
- Dan idea de los valores de Sensibilidad y Especificidad.
- Sí modifican el grado de conocimiento (permite cálculo de probabilidad post-test).
- No varían con la prevalencia, pudiéndose utilizar, por lo tanto, para poblaciones diversas (Hulley y Cummings, 1996). Dependen exclusivamente de las características propias del elemento diagnóstico.
- Son de sencilla interpretación.

- Además, las Razones de Verosimilitud para una secuencia de elementos diagnósticos distintos pueden multiplicarse entre sí, con la condición de que estos elementos diagnósticos sean independientes. De este modo, se obtiene la **Razón de Verosimilitud global** para un determinado conjunto de resultados (Hulley y Cummings, 1996; Latour, 2003).
- Partiendo de la prevalencia como valor de la probabilidad pre-test, y empleando las Razones de Verosimilitud, se puede calcular la probabilidad post-test (probabilidad de un individuo de presentar una enfermedad concreta en función del resultado de un elemento diagnóstico).
- Intervienen en diferentes métodos de cálculo de umbrales de acción para prueba diagnóstica, a través de ciertas ecuaciones matemáticas así como haciendo uso de nomogramas. En este sentido, su manejo permite el cálculo de umbrales de acción de un conjunto de pruebas diagnósticas.
- Pueden obtenerse Razones de Verosimilitud para diferentes niveles de resultado de una prueba, no siendo necesario expresar la información en valores dicotómicos (Argimón y Jiménez, 1996).  $RV(x)$  sería la Razón de Verosimilitud de un resultado específico "x".

#### ***Curva ROC y Área bajo la curva:***

- La curva ROC, así como el Área bajo la curva permiten comparar entre sí diferentes pruebas diagnósticas.

#### ***Curva de Lorenz e Índices de Gini y de Pietra:***

- Tanto la curva de Lorenz como los Índices de Gini y de Pietra permiten también comparar entre sí diferentes pruebas diagnósticas.



## 2.3. APLICACIÓN DE LOS INDICADORES DE VALIDEZ A LA TOMA DE DECISIONES EN LA PRÁCTICA MÉDICA

### 2.3.1.- ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

#### 2.3.1.1. Pruebas diagnósticas con alta sensibilidad

Interesará elegir una prueba con alta sensibilidad (S) (Gómez y Pérez, 2007):

- En cribado, para captar a todos los enfermos.
- Ante enfermedades graves, para no perder casos.
- Ante enfermedades tratables.
- Cuando los falsos positivos no supongan trauma para los individuos.
- Cuando no tratar los falsos negativos produzcan trastorno importante.

#### 2.3.1.2. Pruebas diagnósticas con alta especificidad

Será preferible una prueba con alta especificidad (E) (Gómez y Pérez, 2007):

- Ante enfermedades importantes pero difíciles de tratar.
- Cuando exista gran interés por conocer la ausencia de enfermedad.
- Cuando los falsos positivos supongan trauma a los individuos.
- Como pruebas de confirmación diagnóstica.

### 2.3.1.3. Pruebas diagnósticas con alto valor predictivo positivo

Se elegirá una prueba con alto valor predictivo positivo (VP+) (Gómez y Pérez, 2007):

- Cuando el tratamiento de los falsos positivos conlleve importantes riesgos o efectos secundarios.
- En cribado de pacientes, en busca de una enfermedad.

### 2.3.1.4. Pruebas diagnósticas con alto valor predictivo negativo

Se elegirá una prueba con alto valor predictivo negativo (VP-):

- Cuando no tratar falsos negativos conlleve trastorno importante.

### 2.3.1.5. Pruebas diagnósticas múltiples o combinadas

El uso de múltiples pruebas es muy frecuente en la práctica médica. Ante una sospecha diagnóstica, el médico suele tener varias posibilidades de pruebas diagnósticas (P.Dx) que le ayuden a confirmar o descartar su diagnóstico. Se puede suponer que con más de una prueba se llegará a un diagnóstico más certero. Podemos distinguir dos patrones o estrategias globales en la secuencia de uso de las pruebas diagnósticas:

- Aplicación de pruebas en paralelo.
- Aplicación de pruebas en serie.

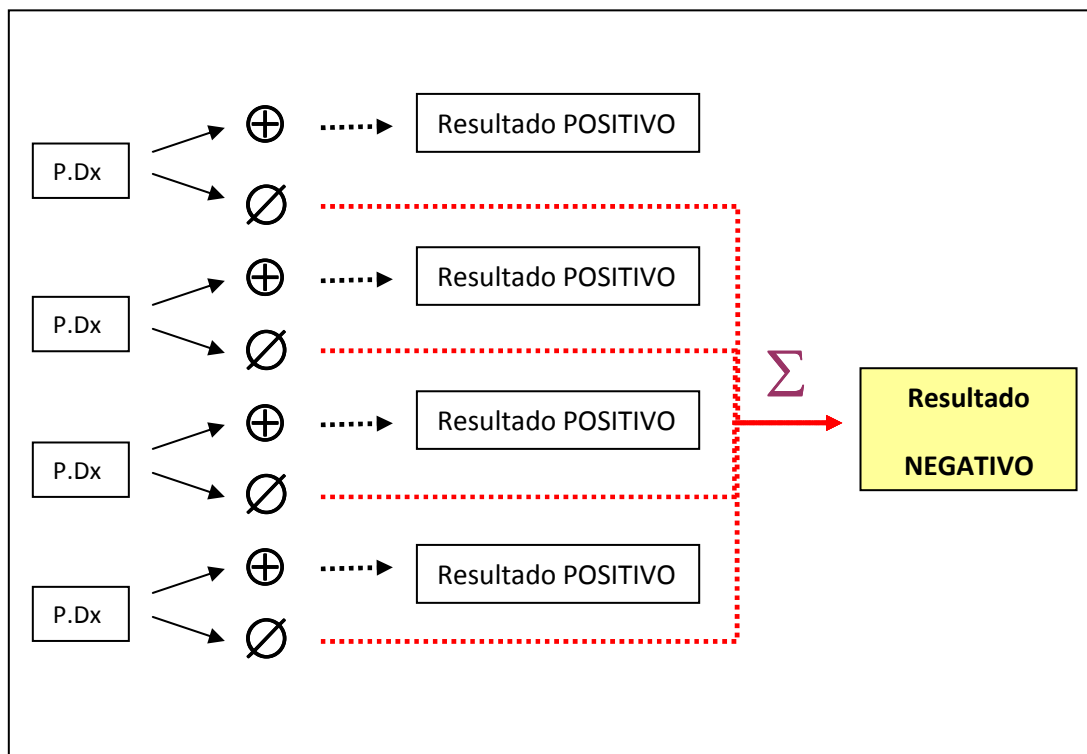
### 2.3.1.5.1. Pruebas diagnósticas en paralelo

Todas se aplican simultáneamente a la misma muestra de individuos, de manera que se consideran negativos aquellos sujetos que obtienen resultados negativos en todas las pruebas, y positivos aquellos que obtienen resultado positivo en alguna de las pruebas (Gómez y Pérez, 2007) (ver Figura 2.3.a.).

Las pruebas en paralelo:

- Aumentan la sensibilidad.
- Aumentan el VP-, al disminuir la proporción de falsos negativos.
- Pero disminuyen la especificidad, al aumentar la proporción de falsos positivos.

**Figura 2.3.a. Pruebas múltiples. Combinación en paralelo.**



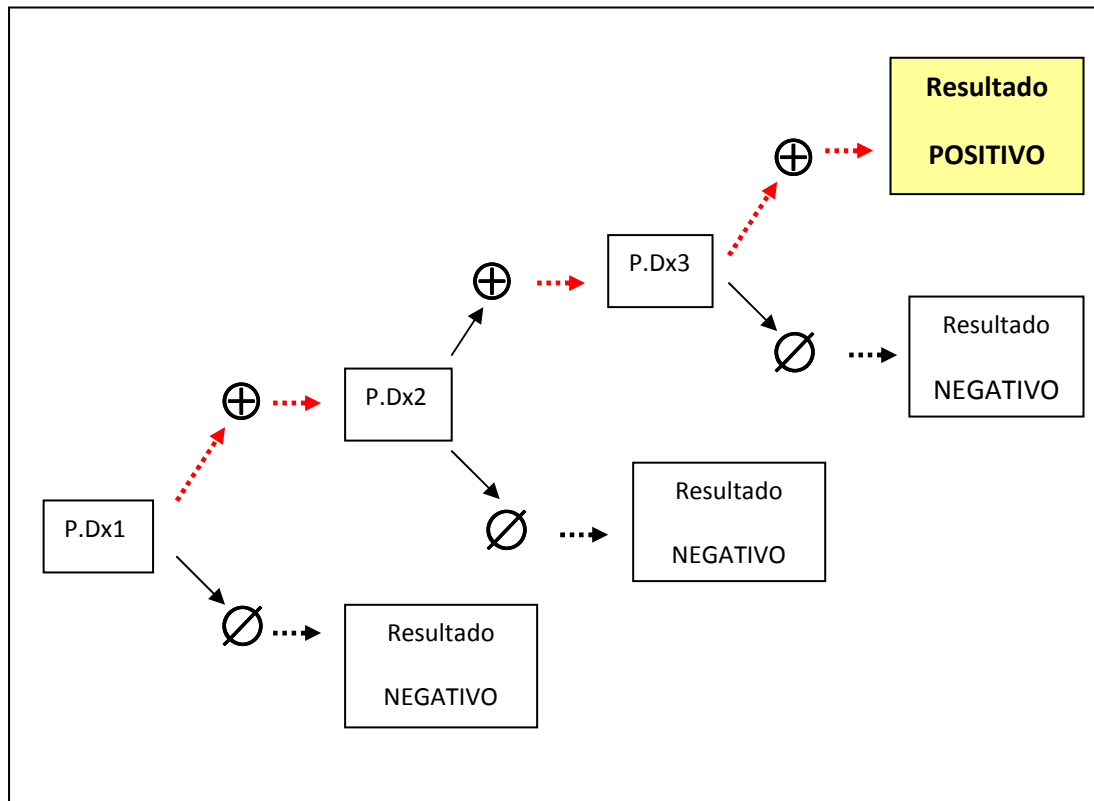
2.3.1.5.2. Pruebas diagnósticas en serie

Se aplica una prueba en primer lugar, y después se indica la otra prueba solo si el individuo resulta positivo en la anterior. Al final, se considera positivo al sujeto que haya tenido resultados positivos en todas las pruebas, y negativos a todos los demás (Gómez y Pérez, 2007) (ver Figura 2.3.b.).

Las pruebas en serie:

- Aumentan la especificidad.
- Aumentan el VP+, al disminuir la proporción de falsos positivos.
- Pero disminuyen la sensibilidad, al aumentar la proporción de falsos negativos.

Figura 2.3.b. Pruebas múltiples. Combinación en serie.





### 2.3.1.6. Dos niveles de evidencia diagnóstica

A continuación, se propone una estrategia diagnóstica a seguir por el facultativo en el quehacer diario de la práctica clínica. El resultado, ya sea positivo o negativo, de un elemento diagnóstico puede acarrear implicaciones diversas en los ámbitos clínico, psicológico, económico o social del paciente. Estos efectos sobre el paciente serán aún más indeseables si estos resultados no se ajustan a la realidad (falsos positivos y falsos negativos).

Los indicadores estadísticos de los diferentes elementos diagnósticos, como la Sensibilidad, la Especificidad, los Valores Predictivos o las Razones de Verosimilitud sirven de apoyo al clínico para la elección de pruebas diagnósticas en las dos fases del proceso diagnóstico, es decir, para decidir aplicar una determinada prueba diagnóstica bien al principio del proceso diagnóstico o bien al final del mismo.

Es importante tener en cuenta estos indicadores de validez en función del impacto psicológico que un resultado falsamente positivo puede provocar sobre el paciente y allegados. También se debe valorar el riesgo que para el paciente tiene la realización de una prueba diagnóstica, así como el coste económico que conlleva.

Así, durante el proceso diagnóstico puede seguirse la siguiente estrategia que separe las pruebas diagnósticas en **dos niveles** según sus características operativas (ver Figura 2.3.c.).

#### 2.3.1.6.1. *Primer nivel. Al principio del proceso diagnóstico.*

En este nivel, suelen realizarse pruebas inocuas para el paciente, se elegirán elementos diagnósticos que, ante todo, tiendan a DESCARTAR la enfermedad (Escrig-Sos et al., 2006).

Es por ello que interesa realizar pruebas diagnósticas:

- En paralelo. Si alguna prueba da positivo, pasará a la fase siguiente.
- Con una alta Sensibilidad.
- Con un VP- (Valor Predictivo Negativo) alto.
- Con una RV- (Razón de Verosimilitud para resultado negativo) muy cercana a cero.

Con ello:

- Se reducen los falsos negativos. Por tanto, el paciente que dé negativo (se sitúe bajo el umbral de diagnóstico) tendrá una alta probabilidad de no tener la enfermedad (tiende a descartarla) sin necesidad de hacer más pruebas, sobretodo si éstas son cruentas.
- Puesto que no se le ha exigido a la prueba una alta Especificidad, no son infrecuentes los falsos positivos. Por lo tanto, el paciente que dé positivo (falsamente o no) deberá pasar al siguiente nivel diagnóstico.
- Tras cada una de ellas, aumenta el Valor Predictivo negativo
- Consideradas las pruebas en conjunto, aumentan la Sensibilidad y disminuyen la Especificidad (Escrig-Sos et al., 2006).

Hay enfermedades en que los falsos positivos pueden producir importante impacto psicológico (esclerosis múltiple, cánceres intratables). En estos casos, se debe ser especialmente cauto de no establecer ni comunicar un juicio diagnóstico en base solamente a los resultados de las pruebas del primer nivel diagnóstico.

### 2.3.1.6.2. Segundo nivel. Al final del proceso diagnóstico.

Antes de instaurar un tratamiento, a menudo quirúrgico, se elegirán pruebas diagnósticas que tiendan a CONFIRMAR la enfermedad (Escrig-Sos et al., 2006). Esto interesa en patologías como la endometriosis en la que unos definitivos falsos positivos pueden provocar, sin necesidad, la instauración de modos diagnósticos o tratamientos cruentos, como la intervención quirúrgica.

Con este propósito, interesará realizar pruebas diagnósticas:

- En serie. De hecho, este segundo grupo de pruebas diagnósticas se estarán realizando en serie con respecto a las pruebas del anterior nivel diagnóstico.
- Con una alta Especificidad.
- Con un VP+ (Valor Predictivo Positivo) alto.
- Con una RV+ (Razón de Verosimilitud para resultado positivo) elevada.

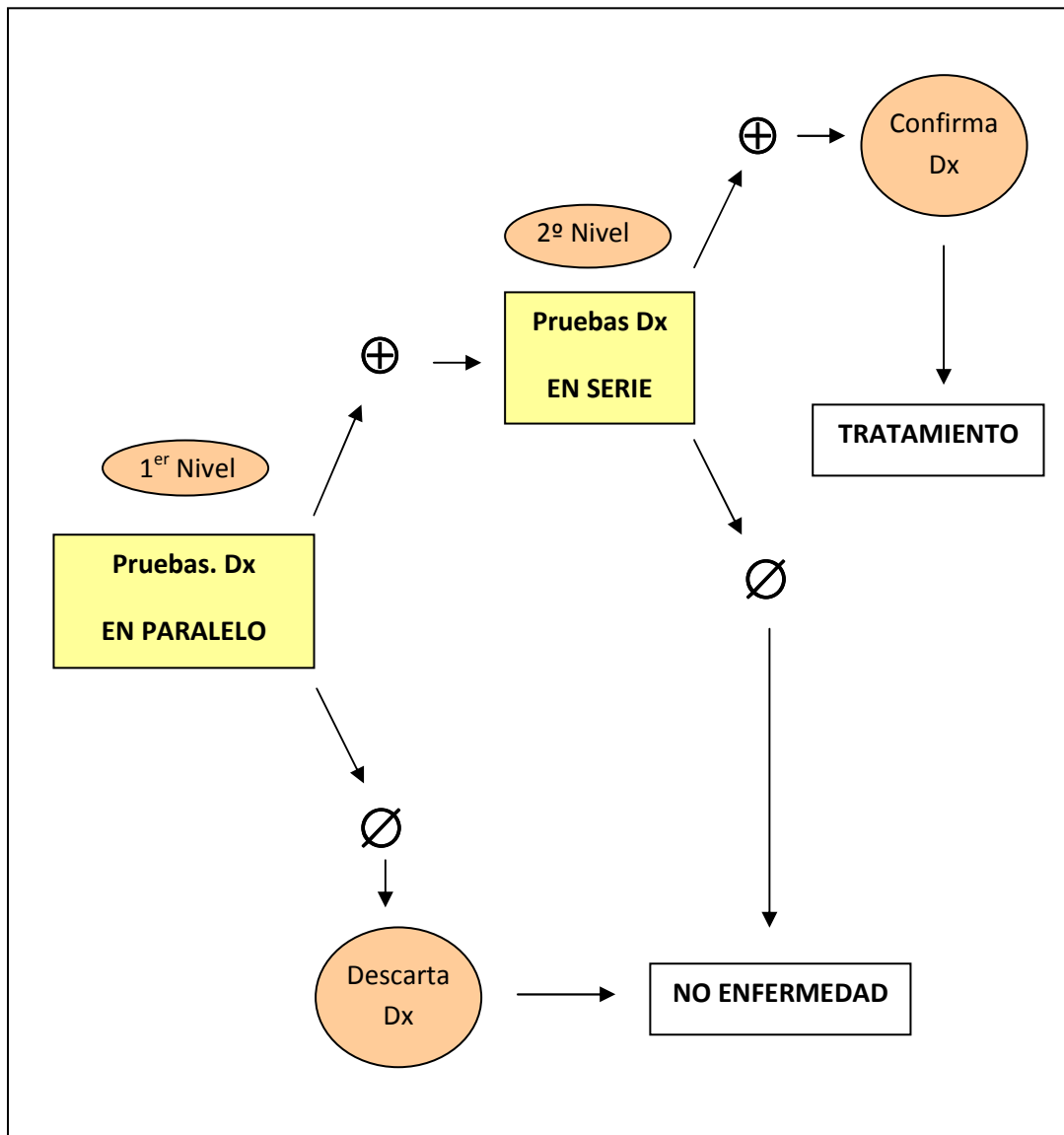
Así, en este segundo nivel:

- Se reducen los falsos positivos. Así, el paciente que dé positivo (se sitúe sobre el umbral de tratamiento) tendrá una probabilidad alta de presentar la enfermedad (tiende a confirmarla), justificando el sometimiento a pruebas diagnósticas más cruentas o la ejecución de tratamientos agresivos no exentos de peligro.
- Tras cada una de ellas, aumenta el Valor Predictivo positivo
- Consideradas las pruebas en conjunto, aumentan la Especificidad y disminuyen la Sensibilidad (Escrig-Sos et al., 2006).

En este segundo nivel suelen incluirse las pruebas más caras y quizás peligrosas. Por ello, debe elegirse, en este punto, primero la prueba más específica de las

disponibles, que podría evitar realizar el resto de pruebas, si se alcanza una probabilidad de enfermedad cercana al 100%.

**Figura 2.3.c. Estrategia diagnóstica.**

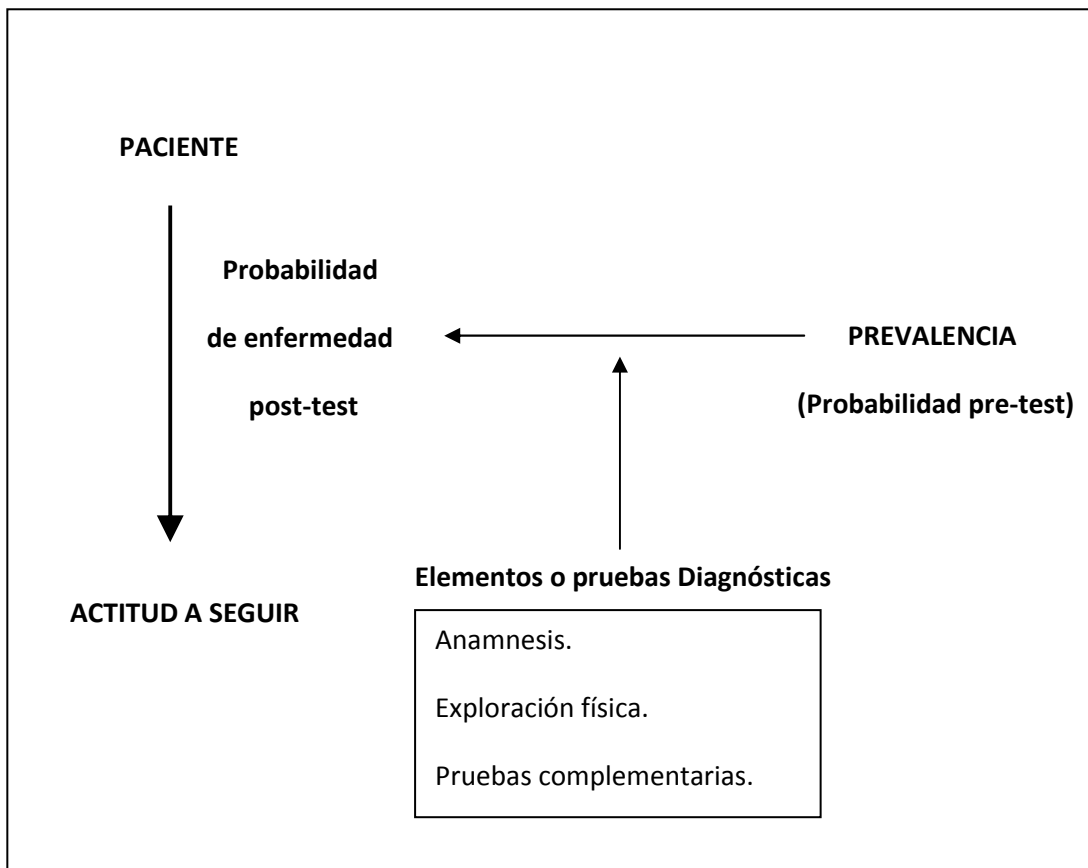


Estos conceptos son importantes en los casos en que se deba decidir el punto de corte en la curva ROC, priorizando la sensibilidad frente a la especificidad.

La experiencia clínica del facultativo, la historia clínica del paciente y las pruebas complementarias que se le aplican son elementos que pueden ser combinados para proporcionar un proceso diagnóstico racional. La clave está en un **acercamiento ascendente** al diagnóstico, en el que las pruebas o tests inmediatos y sencillos sean utilizados en primer lugar con el objetivo de incrementar la probabilidad del diagnóstico. Pruebas más complicadas y de elevado coste (económico o personal) serán, por tanto, utilizadas al final del proceso (Sandler, 1980).

### 2.3.2.- IMPACTO TERAPÉUTICO DE LOS ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS

**Figura 2.3.d. Impacto de los elementos diagnósticos en la estrategia diagnóstica.**



La evaluación de las pruebas diagnósticas a menudo se ha dirigido solamente a determinar la validez diagnóstica, es decir, la capacidad de clasificar a los enfermos según la presencia o ausencia de la enfermedad. Pero, *para que la prueba sea de utilidad en el proceso de atención al enfermo*, es necesario que la información proporcionada por el elemento diagnóstico favorezca la selección de la estrategia de manejo más beneficiosa para el paciente en términos de salud (ver Figura 2.3.d.).

### 2.3.2.1. Probabilidad. Odds

En la mayoría de los casos clínicos, tanto el diagnóstico como los resultados terapéuticos y el pronóstico referidos a pacientes individuales son inciertos, y por ello el grado de conocimiento que se tiene de ellos debe expresarse en forma de odds o como probabilidades (Mesa et al., 2008). En concreto, la **frecuencia de enfermedad** puede expresarse como una probabilidad o como una odds (Latour, 2003).

Una **probabilidad (P)** es una cifra entre “0” (certeza absoluta de la ausencia de un evento) y “1” (certeza absoluta de su presencia). Se expresa como el número de casos favorables partido por el número total de casos.

La **odds** oscila entre “0” e “infinito”. Representa la proporción de casos favorables partido por la proporción de casos no-favorables. Sería una probabilidad dividida por su complementaria; cuánto más probable es que una cosa ocurra respecto de que no ocurra. Su ventaja frente a la probabilidad es su más fácil aplicación en cálculos matemáticos.

La relación entre probabilidad (P) y odds se expresa mediante las siguientes ecuaciones:

P	odds
Odds = $\frac{P}{1 - P}$ ;	P = $\frac{\text{odds}}{1 + \text{odds}}$

### 2.3.2.2. Probabilidad pre-prueba

Conocer la probabilidad pre-prueba para cada una de las opciones diagnósticas es de gran importancia para evitar intervenciones diagnósticas innecesarias.

La probabilidad pre-prueba puede conocerse a partir de diferentes procedimientos (C\_Soriguer, 1993; C:Soriguer, 1995):

- **Probabilidades subjetivas:** Son el resultado de los conocimientos y de la experiencia clínica personal. A ellas se llega generalmente utilizando un conjunto de reglas que, basándose en la experiencia, llevan al clínico a formarse una opinión diagnóstica. La práctica médica está, a menudo, basada sobre este tipo de recogida de información. Tienen el inconveniente de que su generalización puede llevar a errores en casos particulares, pues un conjunto de síntomas sugerentes puede tener un gran valor predictivo en enfermedades con prevalencia alta, y escaso valor predictivo en enfermedades con baja prevalencia.
- **Probabilidades objetivas:** Siempre que ello sea posible, deberíamos trabajar sobre probabilidades cuantificadas numéricamente. En ausencia de una investigación propia, existen publicaciones en donde se recogen los resultados de las investigaciones clínicas que proporcionan las tablas y reglas de predicción clínica a partir de la información sobre síntomas y signos. Idealmente, cada servicio, cada comunidad, o cada sociedad científica debería realizar periódicamente estudios de cuantificación de prevalencias de las patologías que caen bajo su dominio, con el fin de conocer las probabilidades de los síntomas y signos de una determinada enfermedad.

Este trabajo de tesis proporciona un tratamiento de los síntomas y signos que permite valorar en qué manera la ausencia o presencia de unos y otros modifica la probabilidad pre-test para las pruebas complementarias.

La decisión de realizar una prueba diagnóstica dependerá de la probabilidad de padecer enfermedad antes de realizarla (probabilidad pre-prueba), porque de ella dependerá la información adicional a ganar con su realización y la posibilidad de modificar una decisión terapéutica. Pueden darse tres situaciones posibles (Rodríguez et al., 1990):

- **Si la probabilidad pre-prueba es muy baja**, lo más razonable será no realizar la prueba y no tratar al paciente, porque no se ganaría suficiente información aunque la prueba diera un resultado positivo. No se elevaría lo suficiente la probabilidad de estar enfermo como para decidir tratarlo de forma específica.
- **Si la probabilidad pre-prueba es muy alta**, tampoco sería razonable realizar una prueba diagnóstica, pasando directamente a tratar al paciente; ya que un resultado positivo en la prueba mejoraría poco la información disponible. Aunque el resultado fuese negativo, la probabilidad de estar enfermo seguiría siendo elevada dada la alta probabilidad pre-prueba, y tampoco se modificaría la decisión terapéutica.
- **Cuando se tiene una incertidumbre importante** sobre la presencia de la enfermedad sí merecerá la pena realizar la prueba. En este caso, sí puede ganarse información suficiente que permita rechazar o aceptar la enfermedad.

#### 2.3.2.2.1. Prevalencia de la enfermedad

La **prevalencia** de una enfermedad en una población dada es la proporción de individuos en esa población que presentan la enfermedad. La prevalencia será tomada como referencia de la probabilidad que tiene cualquier individuo de esa población de tener esa enfermedad antes de ser sometido a cualquier elemento diagnóstico, es decir, es la probabilidad “a priori”, previa al primer elemento diagnóstico al que se someta al paciente (probabilidad pre-test) (Gómez de la Cámara, 2003). Esta prevalencia puede ser modificada por ciertos factores de riesgo presentes en un paciente concreto, modificándose así la probabilidad pre-test previa a una prueba diagnóstica en consideración. En este trabajo de tesis, los factores de riesgo reciben un tratamiento que permite cuantificar su impacto sobre la prevalencia.



### 2.3.2.3. Ganancia o potencia de una prueba diagnóstica

Partiendo de una probabilidad previa al conocimiento del resultado de un elemento diagnóstico (que suele ser la prevalencia de la enfermedad en su ámbito o grupo social), tras aplicar el resultado de la prueba, se calcula la nueva probabilidad que tiene el paciente de presentar la enfermedad (Sackett et al, 1997; Hulley y Cummings, 1993). La diferencia entre la probabilidad de partida (probabilidad pre-test) y la nueva probabilidad post-test es lo que se llama “**ganancia o potencia de una prueba diagnóstica**”. Es el beneficio neto que proporciona el test al diagnóstico de una enfermedad. Para que esta ganancia sea provechosa tendría que ser mayor del 10%. Si la ganancia de una prueba se situase por encima del 15%, la realización de tal prueba sería inexcusable (Escrig-Sos, 2006; C-Soriguer, 1993; C-Soriguer, 1995).

### 2.3.2.4. Probabilidad post-prueba

#### 2.3.2.4.1. *A partir de las Razones de Verosimilitud*

Como ya se ha visto en apartados anteriores, las Razones de Verosimilitud estimadas sobre una población muestral, como se hace en el presente estudio, son indicadores estadísticos de la validez de una prueba diagnóstica con una serie de ventajas con respecto al resto de indicadores. Cabe destacar su mejor manejo y fácil interpretación. No se ven influenciadas por la Prevalencia de la enfermedad en la población, al depender exclusivamente de la Sensibilidad y la Especificidad, valores intrínsecos de la propia prueba diagnóstica.

Las Razones de verosimilitud son unos indicadores estadísticos válidos y de fácil manejo para la obtención directa de una probabilidad post-test.

Pueden obtenerse Razones de Verosimilitud para diferentes niveles de resultado de una prueba diagnóstica. Las Razones de Verosimilitud para una secuencia de elementos diagnósticos distintos pueden ser multiplicados entre sí, obteniéndose la “Razón de Verosimilitud global” para un determinado conjunto de resultados de pruebas diagnósticas (asumiendo pruebas diagnósticas independientes).

Todas estas características hacen de las Razón de Verosimilitud los indicadores más útiles para valorar cómo se modifica el grado de conocimiento que se tenía sobre el estado del paciente en cuanto a la presencia o no de endometriosis.

Para el cálculo de la probabilidad post-prueba mediante el uso de las Razones de Verosimilitud se utilizan **fórmulas** que transforman las probabilidades en odds y viceversa. Esto se hace como sigue (Sackett et al, 1997; Argimón y Jiménez, 1996; Otero et al, 2001):

1<sup>er</sup> paso: Expresar la probabilidad (P) pre-test en odds pre-test.

$$\text{Odds pre-test} = \frac{\text{Probabilidad pre-test}}{1 - \text{Probabilidad pre-test}}$$

2<sup>o</sup> paso: Se multiplica la odds pre-test por la Razón de Verosimilitud (RV), obteniendo así la odds post-test.

$$\text{Odds post-test} = \text{Odds pre-test} \times \text{RV}$$

3<sup>er</sup> paso: Se convierte la odds post-test en probabilidad post-test.

$$\text{Probabilidad post-test} = \frac{\text{Odds post-test}}{\text{Odds post-test} + 1}$$

$$\text{(Para odds = a : b) Probabilidad} = \frac{a}{a + b}$$

La probabilidad post-test también puede calcularse a través de la siguiente **fórmula**, que se extrae de las anteriores y permite prescindir del manejo directo de odds (ver extracción de la fórmula en ANEXO VI).

$$\text{Probabilidad post-test} = \frac{\text{Probab pre-test x RV}}{(\text{Probab pre-test x RV}) + (1 - \text{Probab pre-test})}$$

Otra manera más rápida, aunque menos precisa, de calcular la probabilidad post-test es el **nomograma de Razones de Verosimilitud adaptado por Fagan** (ver ANEXO V) (Vera et al., 2005).

Las Razones de Verosimilitud hacen posible la creación de **formularios que permiten calcular de manera inmediata** las probabilidades de padecer una enfermedad, tras conocer los resultados de las pruebas diagnósticas (probabilidad post-prueba), partiendo de una probabilidad pre-prueba (normalmente, la prevalencia).

En el *ANEXO VI*, se muestra un formulario de estas características, para la enfermedad endometriósica, a partir de los datos de Razones de Verosimilitud calculados en el presente trabajo.

Este formulario permite el cálculo de la probabilidad post-prueba, tras aplicar varias pruebas en conjunto; a través de la introducción de los resultados reales de las pruebas o elementos diagnósticos.

#### *2.3.2.4.2. A partir de los Valores Predictivos*

Por un lado, el **VALOR PREDICTIVO POSITIVO (VP+)** es la probabilidad que tiene un paciente de estar enfermo tras aplicar en elemento diagnóstico y dar éste un resultado positivo.

Este concepto se asemeja al de “Probabilidad post-prueba” tras un resultado positivo en dicho test o prueba diagnóstica. Por ello, podría pensarse que para hallar la probabilidad post-test tras resultado positivo sería suficiente con calcular el VP+ de ese test o elemento diagnóstico, teniendo como probabilidad pre-test la prevalencia de la enfermedad en la población de origen de la paciente.

Esto solamente es cierto cuando la prevalencia de la enfermedad en la población muestral utilizada para calcular el Valor predictivo positivo (VP+) sea igual a la prevalencia en la población de origen de la paciente (probabilidad pre-test) (*VER ANEXO IV*).

Puesto que la prevalencia de una enfermedad varía de unas poblaciones a otras, el VP+ no permite la globalización de sus resultados obtenidos de una población dada a estudio, dado que el VP+ varía también en la medida en que lo hacen las prevalencias.

Lo anteriormente visto también es aplicable al VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (VP-), siendo la Probabilidad post-test negativo:  $1 - VP-$ .

Por lo tanto, una de las desventajas de los Valores Predictivos como indicadores de la validez de una prueba diagnóstica es su dependencia de la prevalencia de la enfermedad en la población de la que se han extraído sus valores.

No obstante, existen TRES MÉTODOS para la estimación de VP+ o VP- como valores que reflejen la probabilidad post-test:

1. Mediante el empleo de una base de datos de pacientes y un **programa estadístico** que estimara los valores de VP+ y VP- en función de las diferentes Prevalencias en las zonas de origen de cada una de las pacientes que estemos atendiendo (*VER ANEXO IV*). Este método obliga a tener a mano un programa para análisis epidemiológico de datos tabulados, y una base de datos de pacientes con un diagnóstico de enfermedad establecido por una prueba patrón con los resultados obtenidos en la prueba diagnóstica con la que se pretende modificar la probabilidad post-test de la paciente a la que se está atendiendo. Todo lo cual hace poco factible esta posibilidad en la práctica diaria.

2. Otra posibilidad es el cálculo de los VP+ y VP- a partir de valores conocidos de Sensibilidad y Especificidad, y de las Prevalencias de las poblaciones de origen de las pacientes cuyas probabilidades post-test deseamos conocer. Sobre estos valores se aplicarían **ecuaciones matemáticas** derivadas del Teorema de Bayes (*VER ANEXO II*). Este segundo método precisa de la utilización de fórmulas matemáticas, y exige el manejo de varios indicadores estadísticos (S y E). Por tanto, resulta un procedimiento engorroso para el cálculo de los Valores Predictivos como indicativos de probabilidad post-test.

Las ecuaciones matemáticas extraídas en virtud a los citados teoremas permiten la creación de un **formulario para el cálculo de Valores predictivos**, partiendo de los valores de Sensibilidad, Especificidad y Prevalencia. Deben introducirse en el

formulario los valores de Sensibilidad y Especificidad de la prueba (obtenidos con el presente trabajo de tesis), así como la Prevalencia de la enfermedad en la población de la que provenga la paciente. Un formulario de estas características se muestra en el ANEXO IX. Se tomará entonces el Valor predictivo positivo calculado como la Probabilidad post-prueba positiva, y el complementario del Valor predictivo negativo calculado como la Probabilidad post-prueba negativa.

En la práctica diaria, este formulario de cálculo de la probabilidad post-test a través de las Razones de Verosimilitud tiene menos utilidad para el clínico que el formulario de cálculo a través de las Razones de Verosimilitud, al no trabajar con datos reales.

Sin embargo, a diferencia del cálculo a través de las Razones de Verosimilitud, con Valores Predictivos (VP) solamente se puede calcular la probabilidad post-prueba (tras resultado positivo o negativo) de una sola prueba o elemento diagnóstico.

#### 2.3.2.5. Impacto terapéutico de una prueba diagnóstica

El diagnóstico no es un fin en sí mismo, y es inútil si no supone cambios en el tratamiento. Así es, las pruebas diagnósticas sólo tienen sentido cuando la información que aportan sirva para modificar el manejo de un problema. El diagnóstico debe enmarcarse dentro de un proceso general de toma de decisiones, debiendo modificar nuestro grado de incertidumbre, desplazando la probabilidad de que una paciente presente endometriosis, bien hacia la confirmación, bien hacia su definitivo descarte (Gómez de la Cámara, 2003).

La capacidad de variar la estrategia terapéutica a partir de la información diagnóstica es lo que se llama “impacto terapéutico de la prueba diagnóstica” (Almazán C y Espallargues, 2001). Este impacto de la prueba diagnóstica sobre la decisión terapéutica **es referido a la capacidad que tiene de generar cambios entre la probabilidad pre-prueba y la probabilidad post-prueba** (Vera et al., 2005).

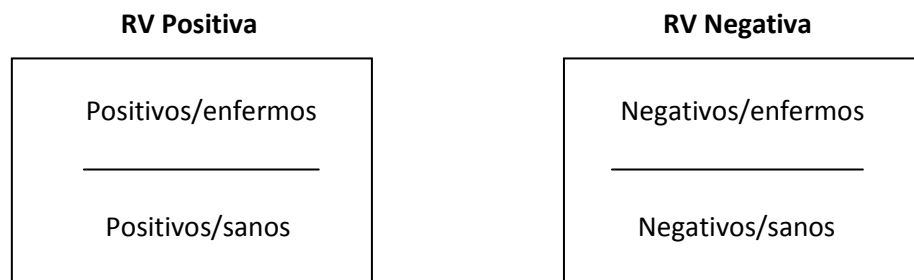
Los indicadores estadísticos obtenidos en este trabajo de tesis para cada uno de los elementos diagnósticos de interés en endometriosis proporcionan información acerca de la magnitud de este impacto.

Las *Razones de Verosimilitud (RV)* se erigen en los indicadores de validez de prueba diagnóstica más útiles para medir el impacto que pueda tener una prueba diagnóstica sobre la estrategia terapéutica a seguir.

No obstante, **el impacto de una prueba diagnóstica depende en gran medida de la probabilidad pre-prueba de estar enfermo**. Si esta probabilidad pre-prueba es muy alta o muy baja, la solicitud de una prueba diagnóstica apenas producirá cambios en la probabilidad. El impacto diagnóstico es máximo en la situación de máxima incertidumbre, que es cuando la probabilidad pre-prueba es del 50%.

#### 2.3.2.5.1. Razones de Verosimilitud como medida de impacto

Como se ha dicho, los elementos diagnósticos estudiados pueden ser útiles al médico en la toma de decisiones de su práctica clínica diaria, en función de su mayor o menor impacto terapéutico, que viene definido por los indicadores estadísticos obtenidos en este estudio para cada uno de estos elementos que intervienen en el proceso de diagnóstico de endometriosis. De todos los indicadores de validez diagnóstica, tiene especial utilidad la **razón de verosimilitud (RV)** o *cociente de probabilidad (CP)*. La Razón de Verosimilitud compara la probabilidad de obtener un determinado resultado en los individuos que presentan la enfermedad, con la probabilidad de obtener el mismo resultado en los individuos en los que se ha descartado la presencia de la misma.



Esta medida informa de cómo se modificará la estimación de la probabilidad de presentación de una enfermedad a partir de la información que se obtenga de una prueba diagnóstica (o “**test**”, sea éste el resultado de una exploración física, de la anamnesis o de una prueba complementaria).

A continuación se verá el impacto que los resultados positivos y negativos de diferentes elementos diagnósticos pueden tener sobre la probabilidad de padecer endometriosis.

Este impacto está en función de las Razones de Verosimilitud (RV) calculadas, siendo este impacto nulo cuando  $RV = 1$ , aumentando cuanto más se aleja de la unidad, tanto en sentido positivo ( $RV > 1$ ) como en sentido negativo ( $RV < 1$ ).

Por lo tanto, un elemento o prueba diagnóstica con validez nula para diferenciar a una mujer con endometriosis de otra no enferma, tendrá una Razón de Verosimilitud para un resultado positivo ( $RV+$ ) = 1 y una Razón de Verosimilitud para un resultado negativo ( $RV-$ ) = 1, por lo que al multiplicar estos valores por la odds ratio que corresponde a la prevalencia (representa a la probabilidad pre-test), dará una odds (y, por tanto, probabilidades) post-test idénticos. En este caso, la prueba diagnóstica en cuestión no tendrá utilidad alguna para el diagnóstico de endometriosis.

Un valor de  $RV > 1$  provoca un aumento en la probabilidad post-test, y  $RV < 1$  provoca una disminución.

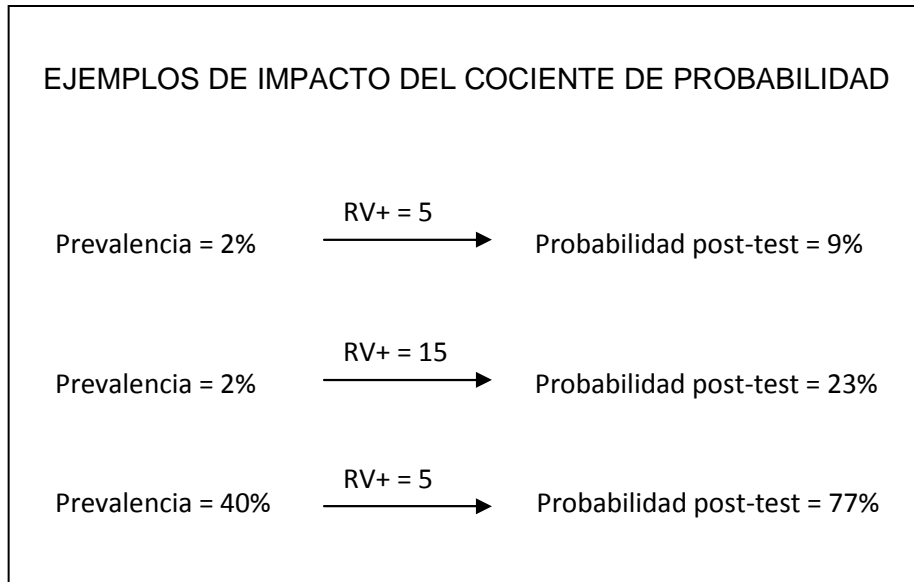
**$RV > 1$**  → Aumenta la probabilidad de Diagnóstico

**$RV = 1$**  → Nulo impacto sobre la probabilidad de Diagnóstico

**$RV < 1$**  → Disminuye la probabilidad de Diagnóstico



Cuando la RV+ aumenta la probabilidad post-test, la RV- la disminuye, y viceversa. En términos de aplicación a la toma de decisiones, cuando un resultado positivo en una prueba diagnóstica refuerza el diagnóstico de endometriosis, un resultado negativo aleja al facultativo del mismo.



Si bien la magnitud de este impacto depende de la probabilidad pre-prueba de presentar la enfermedad, por regla general, se puede decir que los cambios que generan las Razones de Verosimilitud (RV) en la probabilidad de enfermedad son (Vera et al., 2005; Manríquez et al., 2006):

- RV >10 genera incrementos importantes, y a menudo concluyentes, en la probabilidad de enfermedad.
- RV de 5-10 genera incrementos moderados.
- RV de 2-5 genera incrementos pequeños.
- RV de 1-2 genera incrementos muy pequeños, rara vez relevantes.
- RV de 1 no genera cambios entre la probabilidad pre-prueba y la probabilidad post-prueba.

- RV de 0,5-1 genera descensos muy pequeños.
- RV de 0,5-0,2 genera descensos pequeños.
- RV de 0,2-0,1 genera descensos moderados.
- RV <0,1 genera descensos importantes en la probabilidad de enfermedad.

La razón de probabilidad (o Razón de verosimilitud) tiene una aplicación relevante en la práctica médica. Si un paciente, previamente a la realización de una prueba diagnóstica, tiene una probabilidad dada de tener una enfermedad concreta (probabilidad pre-prueba), la Razón o cociente de Verosimilitud permitirá al clínico estimar cómo se modifica esta probabilidad previa a partir del resultado de la prueba diagnóstica (probabilidad post-prueba).

<b>Probabilidad pre-test</b>	<b>X</b>	Razón de Verosimilitud	<b>=</b>	<b>Probabilidad post-test</b>
(en forma de odds)		del test <b>(RV)</b>		(en forma de odds)

Como se ha visto, las Razones de verosimilitud son los indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica más útiles y para el cálculo de la probabilidad post-prueba. Por ello mismo, son éstos los indicadores que se emplean más extendidamente para medir el impacto de una prueba diagnóstica sobre la probabilidad que tiene un paciente de presentar la enfermedad. Asimismo, son los de más fácil y rápida interpretación en este sentido. Además, como ya se ha señalado, las Razones de verosimilitud facilitan una estimación sencilla y directa de la probabilidad post-test en la práctica clínica a través del uso del *nomograma de Razones de Verosimilitud*, de Fagan (VER ANEXO V).

Atendiendo a la probabilidad post-prueba generada tras la aplicación del último elemento diagnóstico, el clínico puede encontrarse ante tres situaciones:

1. Que la probabilidad post-test sea tan baja que el clínico decidiría que la paciente no tiene la enfermedad, por lo que pasaría a *considerar otras posibilidades diagnósticas*, sin más dilación.
2. Que la probabilidad post-test tenga un valor tan alto que se decidiera que la paciente sí tiene la enfermedad, lo que llevaría directamente a *iniciar el tratamiento más apropiado*, sin necesidad de realizar más pruebas diagnósticas, con mayor coste, incomodidades, riesgo.
3. Entre las dos anteriores, puede encontrarse una probabilidad cuyo valor no permita descartar ni establecer el diagnóstico de la enfermedad, por lo que el clínico debe optar por *realizar más pruebas diagnósticas* para poder decantarse en uno u otro sentido. Las probabilidades de enfermedad que marcan los límites de esta tercera situación de incertidumbre son los umbrales de acción de prueba diagnóstica.

### 2.3.3.- ANÁLISIS DE DECISIÓN CLÍNICA

El **análisis decisional** es una disciplina que, estudiando matemáticamente la validez de una prestación, y la indicación para cada patología particular, da una respuesta coincidente a la de un médico dotado de excelente razonamiento.

La metodología del análisis decisional, sin embargo, no asegura el resultado. Expresa la mejor opción esperada, basándose en el beneficio de los indicadores de validez, dentro de un margen de seguridad y coste. Permite al clínico decidir el procedimiento diagnóstico de mayor validez y menor riesgo; así como tomar la decisión que favorezca el mejor diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

SOLAMENTE TIENE SENTIDO PLANTEAR EL USO DE NUEVAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS SI SUS RESULTADOS AYUDAN A LA DECISIÓN CLÍNICA EN UN AMBIENTE DE INCERTIDUMBRE (Latour, 1997).

El uso «racional» de una prueba diagnóstica requiere que el clínico:

- a) Conozca la probabilidad de que el paciente presente la enfermedad antes de hacer la prueba (probabilidad pre-prueba);
- b) Conozca la capacidad que tiene la prueba de modificar la probabilidad de enfermedad (impacto de la prueba diagnóstica sobre esta probabilidad), y
- c) Establezca el nivel de certeza que necesita tener para tomar una decisión terapéutica (umbrales de acción).

#### 2.3.4.- ANÁLISIS DE UMBRALES DE PROBABILIDAD (UMBRALES DE ACCIÓN) EN LA DECISIÓN CLÍNICA

Los umbrales de probabilidad de enfermedad se llaman indistintamente “umbrales de acción” o “umbrales de decisión”.

Existen dos situaciones a diferenciar cuando el clínico se enfrenta a un paciente con una determinada probabilidad de padecer una enfermedad concreta:

- Que disponga de pruebas diagnósticas válidas para esa enfermedad. En cuyo caso, la decisión de aplicarlas o no, de iniciar tratamiento o no, dependerá de los respectivos “Umbrales de acción para prueba diagnóstica”, que son propios de cada prueba y tratamiento, y son el **Umbral de Prueba Diagnóstica** y el **Umbral de Tratamiento-diagnóstico**.
- O bien que no existan más pruebas diagnósticas válidas para esa enfermedad. En este caso, la decisión de iniciar tratamiento o no tratar dependerá del **Umbral Terapéutico**.

Las medidas empleadas en medicina basada en la evidencia relacionan la morbilidad y mortalidad de la enfermedad con la toxicidad del tratamiento. El cálculo de los umbrales de acción (tanto el umbral terapéutico como los dos umbrales para prueba diagnóstica) precisan para su cálculo de un tratamiento matemático del **Beneficio** y del **Riesgo** de tratar. Para el cálculo matemático del beneficio y del riesgo, se precisa cuantificar la **Utilidad** y la **Probabilidad** de aparición de los posibles Resultados de cada decisión clínica a elegir. Por ello, es necesario conocer estos conceptos y los métodos empleados para su cálculo.

#### 2.3.4.1. Utilidad, valor o impacto de un procedimiento (terapéutico o diagnóstico)

La valoración de los riesgos y beneficios de una intervención, diagnóstica o terapéutica, no es tan simple como algunos autores muestran en sus trabajos. Tanto los beneficios como los riesgos hacen referencia a los resultados de la intervención, y pueden ser expresados en términos de Utilidad.

Cada proceder diagnóstico o terapéutico genera varias situaciones clínicas o resultados subsiguientes (R) (ver Figura en página 211).

Cada una de estas situaciones o resultados de un mismo procedimiento tiene una Probabilidad (p) de ocurrencia. La suma de todas estas probabilidades es la unidad.

No siempre es posible presentar los resultados en la misma escala. Los resultados pueden describirse en términos de supervivencia, ausencia o alivio de los síntomas, presencia de complicaciones importantes, o incluso unidades arbitrarias que midan diferentes valores relativos al paciente. La supervivencia, a su vez, puede ser medida en términos de esperanza de vida, años de vida ganados, supervivencia a los seis o doce meses, o a los cinco, diez o más años; o con otras medidas que se adapten mejor a una enfermedad en concreto (Pauker y Kassirer, 1980).

Cuando no se usan las mismas unidades de medida para valorar diferentes resultados posibles tras una intervención diagnóstica o terapéutica, **deberán**

**ponderarse o ajustarse** cada uno de los resultados en función de la importancia que se le asigne en relación con los otros resultados (que se miden en otra escala), de manera que presenten diferente peso específico a la hora de comparar resultados con otros. Por ejemplo, al riesgo/beneficio “supervivencia” debería tenerse en mayor valía que al riesgo/beneficio “dolor”, multiplicando el parámetro “supervivencia” por un coeficiente mayor que el coeficiente multiplicador para “dolor”.

Por tanto, cada procedimiento genera unos resultados. A cada resultado se le asigna una Utilidad o valor subjetivo (“**Utilidad de un resultado**”) que **permite comparar resultados medidos en diferentes escalas**. Esta ponderación de los resultados permite el manejo matemático de los mismos. La Utilidad asignada a un resultado depende del grado de deseo, preferencia o valor que atribuye el médico teniendo en cuenta las preferencias subjetivas del propio paciente. De esta manera, se incorpora la opinión del paciente en la toma de decisiones clínicas (Artalejo et al., 1990). Esta opinión puede venir del grado de aceptación del riesgo o su percepción de la calidad de vida que le queda tras la intervención. Por ejemplo, un paciente puede valorar la calidad de vida de un estado sin efectos colaterales en 1, la del estado resultante tras radioterapia en 0,7, y tras quimioterapia en 0,5.

**La “Utilidad de un procedimiento” es una medida de la suma de las utilidades de cada uno de los resultados que conlleva dicha opción**, ajustadas a la probabilidad de ocurrir cada resultado.

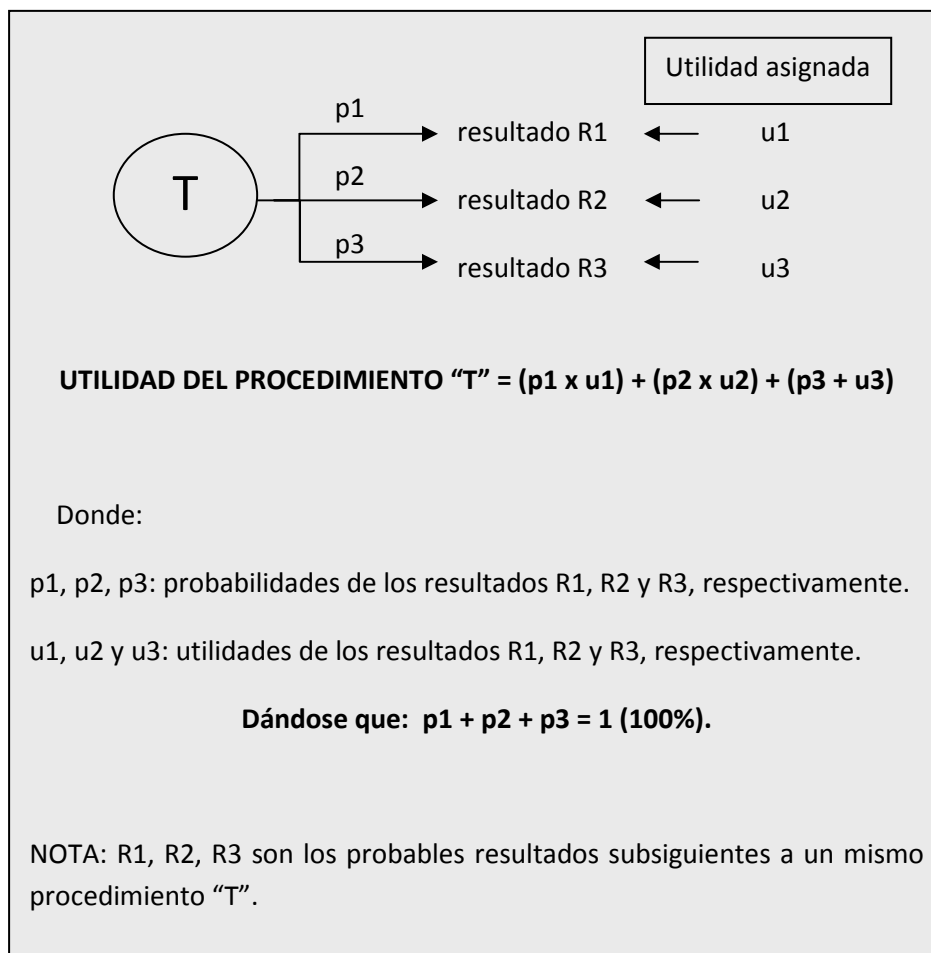
Esta Utilidad de un procedimiento será la SUMA de los resultantes de multiplicar la Probabilidad (p) de ocurrencia de cada resultado subsiguiente al procedimiento; por la Utilidad (u) que se le asigne a cada resultado (por parte del médico, teniendo en consideración la opinión del paciente).

La utilidad es un número con el que se mide el **impacto** del resultado, cuyo valor oscila entre “0” y “1”, para la mínima y la máxima utilidad respectivamente (Artalejo et al., 1990; Mesa et al., 2008; Ibáñez y Modesto, 2006). Sin embargo, para el manejo de utilidad (valor subjetivo, importancia, impacto) de los beneficios y complicaciones de un tratamiento, así como de las complicaciones de una prueba diagnóstica, Pauker y Kassirer (1980) manejan una escala que tiene a **la unidad como el valor menor**, y el

resto de valores serán proporcionales a ese valor menor. Este método permite la inclusión de las utilidades en el cálculo del beneficio y el riesgo, de un tratamiento y de una prueba diagnóstica.

En ocasiones, el bajo nivel cultural o de conciencia del paciente le impide participar en esta toma de decisiones. En estos casos, **se pueden sustituir las utilidades por medidas objetivas de la efectividad** de cada tratamiento, como pueden ser los años de vida, y éstos, a su vez, ajustarlos por calidad de vida.

La Utilidad del procedimiento "T" será (Pauker y Kassirer, 1975):



### 2.3.4.2. Beneficio (neto) de tratamiento apropiado (Bt)

Es el beneficio que se obtiene de tratar a los pacientes Enfermos.

Se tomarán como “beneficios” a aquellas consecuencias positivas que, como media, se producen entre los pacientes que tienen la enfermedad y son tratados correctamente (Rodríguez, 1990).

Como se maneja en términos de beneficio NETO, éste se calculará restando al resultado de una actuación apropiada sobre los enfermos (tratarlos) aquel resultado de una actuación no apropiada (no tratarlos). Representa la diferencia en términos absolutos (sin signos, sin valores negativos) entre la Utilidad de tratar a un enfermo  $U(T+E+)$  y la de no tratarlo  $U(T-E+)$  (Pauker y Kassirer, 1975; Latour, 1997).

Se representa por la siguiente fórmula:

**Beneficio de tratar enfermos (Bt) =  $U(T+E+) - U(T-E+)$**

Donde:

U = utilidad (situación generada por una opción terapéutica)

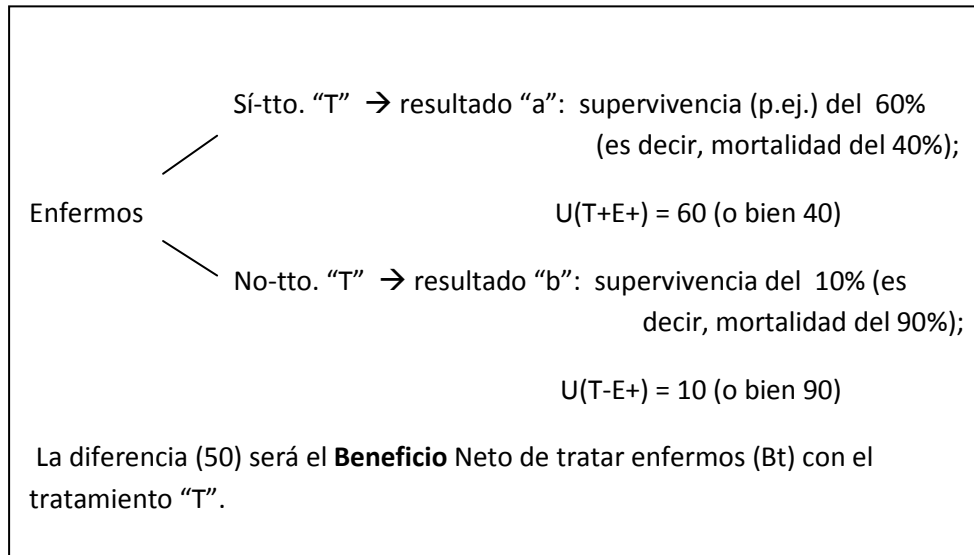
T+ = sí tratar;            T- = no tratar

E+ = sí enfermo;        E- = no enfermo

Este concepto puede entenderse mejor con un ejemplo teórico. Si se coge a un enfermo “E+” y se le somete a un tratamiento “T”, se crea una situación clínica (o resultado) “a” (por ejemplo, supervivencia del 60%) que define la Utilidad de tratarlo. Si a ese mismo enfermo no se le somete a ese mismo tratamiento “T”, se crea un resultado “b” (p. ej., supervivencia del 10%) que define la Utilidad de no haberlo



tratado. La diferencia entre ambas utilidades (una supervivencia del 60% y la otra del 10%) será el Beneficio obtenido de tratar enfermos ( $B_t$ ).



#### 2.3.4.3. Riesgo o Coste (neto) de tratamiento inapropiado ( $R_t$ )

Es el riesgo adquirido cuando se trata a los pacientes no-Enfermos.

Se entenderán como "riesgos" a todas aquellas consecuencias negativas que, como media, se producen entre los pacientes que no presentan la enfermedad y son tratados inapropiadamente (Rodríguez, 1990).

Como se maneja en términos de riesgo NETO, su cálculo se hará restando al resultado de una actuación apropiada sobre los no-enfermos (no tratarlos) aquel resultado de una actuación no apropiada (tratarlos). Representa la diferencia en términos absolutos (sin signos, sin valores negativos) entre la Utilidad de no tratar a un sano  $U(T-E-)$  y la de tratarlo  $U(T+E-)$  (Pauker y Kassirer, 1975; Latour, 1997).

Su fórmula sería la siguiente:

$$\text{Riesgo de tratar no-enfermos (Rt)} = U(T-E-) - U(T+E-)$$

Donde:

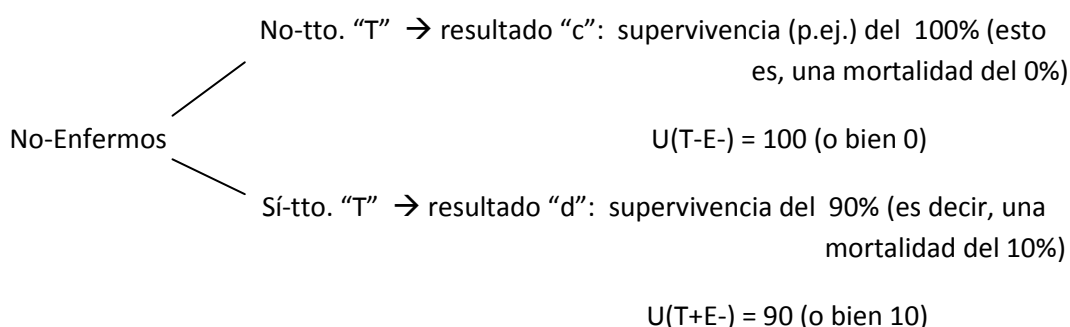
U = utilidad (situación generada por una opción terapéutica)

T+ = sí tratar;      T- = no tratar

E+ = sí enfermo;      E- = no enfermo

Empleando la misma sistemática de ejemplo que para el concepto de “Beneficio”, se tiene:

Si se coge a un no-enfermo “E-” y se somete a un tratamiento “T”, se crea una situación clínica (o resultado) “d” (por ejemplo, supervivencia del 90%) que define la “Utilidad de tratarlo”, y que está relacionada con las complicaciones propias de la intervención terapéutica (mortalidad del 10%). Si a ese mismo enfermo no se le somete a ese mismo tratamiento “T”, se crea resultado “c” (p. ej., supervivencia del 100%) que define la “Utilidad de no haberlo tratado”. La diferencia entre ambas utilidades (una supervivencia del 100% (o mortalidad del 0%) y la otra del 90% (o mortalidad del 10%) será el Riesgo obtenido de tratar enfermos (Rt).



La diferencia (10) será el **Riesgo** Neto de tratar no-enfermos (Rt) con el tratamiento “T”.

Siendo tto.: tratamiento.

#### 2.3.4.4. Conceptos relacionados con Beneficio y Riesgo de un tratamiento

Existen muchos métodos de medida para expresar el efecto de un tratamiento en términos de beneficio o daño terapéuticos. Estas medidas relacionan la morbilidad/mortalidad de la enfermedad y la toxicidad del tratamiento.

Si el daño neto asociado al tratamiento puede representarse en la misma escala que el beneficio (riesgo) neto, el umbral terapéutico podrá expresarse en una ecuación que incluya ambos parámetros.

Definiendo términos (Ochoa, 2002; Latour, 2003; Djulbegovic et al., 2000)):

Diferencia absoluta del riesgo (beneficio) (ARD): o reducción absoluta del riesgo (ARR), es la diferencia entre la PROPORCIÓN de eventos beneficiosos en el grupo de tratados y la del grupo de no tratados. Los eventos se refieren a las consecuencias provocadas por la enfermedad, y pueden definirse en términos de supervivencia, reducción de síntomas,... Su expresión algebraica sería:

$$\text{ARD} = U(\text{T+E+}) - U(\text{T-E+})$$

Por ejemplo, supervivencia con y sin tratamiento. Aunque los datos se saquen de un trabajo estudio que da la mortalidad, se introducirá el valor de la proporción de supervivencia (1-mortalidad), que es el “evento beneficioso” de tratar. Por ejemplo, si un tratamiento reduce la mortalidad de un 75% a un 25%, entonces, la proporción de supervivencia será: 75 (supervivientes) de 100 (pacientes con tratamiento) = 0,75; menos 25 (supervivientes) de 100 (pacientes sin tratamiento) = 0,25. Así,  $\text{ARD} = 0,75 - 0,25 = 0,50$ . Una  $\text{ARD} = 0$  indica que no hay diferencia entre los grupos que se comparan.

Reducción relativa del riesgo (RRR) sería la proporción:

$$\text{RRR} = \frac{U(\text{T+E+}) - U(\text{T-E+})}{U(\text{T+E+})}$$

Siguiendo el ejemplo anterior:  $\text{RRR} = (0,75 - 0,25) / 0,75 = 0,33$ .

Número necesario a tratar (NNT) es el número de pacientes que se necesitaría tratar con una intervención específica para lograr, o evitar, la ocurrencia de un evento determinado adicional con respecto a no-tratamiento o un tratamiento de control.

$$\text{NNT} = 1 / U(\text{T+E+}) - U(\text{T-E+}) = 1 / \text{ARD}$$

En el ejemplo resultará:  $\text{NNT} = 1 / 0,50 = 5$ , con lo que habrá que tratar a cinco pacientes para beneficiar a uno.

Diferencia absoluta del daño (AHD): es la diferencia entre el daño ocasionado sin tratamiento o por placebo y el daño ocasionado por el tratamiento.

$$\text{AHD} = U(\text{T-E-}) - U(\text{T+E-})$$

Número necesario para dañar (NNH) es número de pacientes que se necesitaría tratar con una intervención específica para producir un daño adicional con respecto a no-tratamiento o un tratamiento de control.

$$\text{NNH} = 1 / U(\text{T-E-}) - U(\text{T+E-}) = 1 / \text{AHD}$$

#### 2.3.4.5. Riesgo (neto) de Prueba diagnóstica (Rd)

El riesgo de una prueba diagnóstica hace referencia a los efectos colaterales que pueda provocar. Al igual que los riesgos y beneficios del tratamiento, en su cálculo intervienen factores como la probabilidad de los posibles efectos colaterales ajustada a la utilidad que se le asigne a cada efecto colateral.

A efectos de cálculo matemático, es la diferencia entre las utilidades del resultado esperado de aplicar una prueba diagnóstica y las utilidades del resultado esperado en pacientes a los que no se les aplica la prueba diagnóstica.

#### 2.3.4.6. Umbrales de acción

En la búsqueda de la probabilidad de que un paciente padezca o no una determinada enfermedad, el facultativo puede disponer o no de elementos diagnósticos válidos para la búsqueda de la realidad sobre esa enfermedad en un paciente concreto. El clínico deberá decidir entre tratar o no tratar, y realizar o no las pruebas diagnósticas disponibles. Para ello, el facultativo debe disponer del valor de la probabilidad que tiene ese paciente de presentar la enfermedad, y ayudarse de unos **valores teóricos de esa probabilidad de enfermedad** que delimitan las diferentes acciones posibles a realizar por parte el clínico, con respecto a la ejecución o no de una prueba diagnóstica útil y de un tratamiento disponible. Estos límites teóricos entre distintas acciones son los umbrales de acción, que son, por lo tanto, valores de la probabilidad de enfermedad.

En función de las acciones que delimitan, se distinguen dos tipos de umbrales de acción:

- *Umbral terapéutico* (o de tratamiento).
- *Umbrales de acción para prueba diagnóstica*, que son, a su vez: umbral de prueba diagnóstica y umbral de diagnóstico-tratamiento.

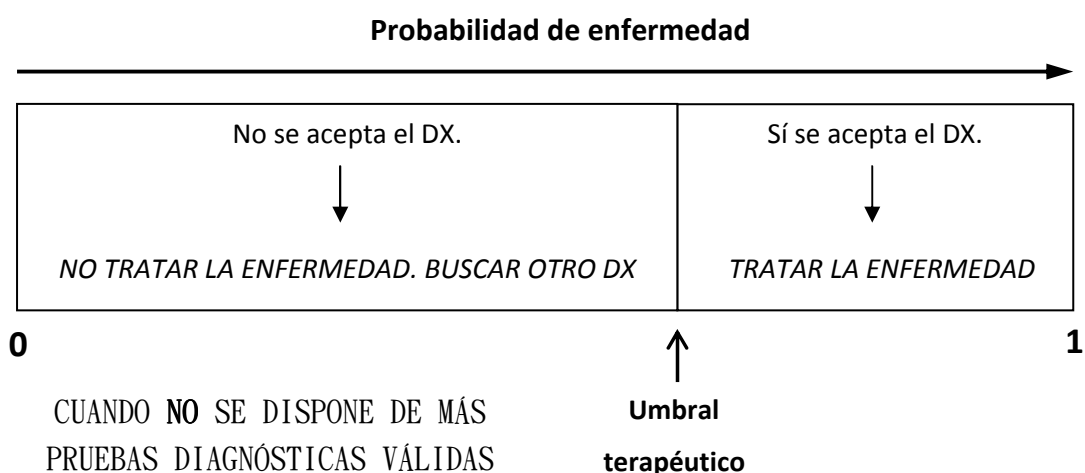
### 2.3.4.7. Umbral terapéutico (o de tratamiento)

Debe diferenciarse del umbral de diagnóstico-tratamiento que se verá en el próximo apartado, y que depende, además del tratamiento, de las características de la prueba diagnóstica.

Durante el estudio de un paciente, el facultativo debe decidir entre no-tratar, tratar o realizar más pruebas diagnósticas para añadir más información que le ayude a decidirse por alguna de las dos primeras opciones.

Sin embargo, hay momentos en los que **no se dispone de más elementos diagnósticos** que aporten mayor información sobre la probabilidad que tiene el paciente de presentar la enfermedad. En estos momentos, el clínico debe tomar la decisión de tratar o no tratar en función de la probabilidad de enfermedad del paciente.

El umbral terapéutico (Uterap) es la probabilidad de estar enfermo por encima de la cual el paciente recibirá un tratamiento, y por debajo de la que no lo recibirá. Es referido a un tratamiento concreto, para una enfermedad concreta, en un paciente concreto (cuando se le hace al paciente participe en la toma de decisiones clínicas).



El **Umbral terapéutico (Uterap)** es la probabilidad de estar enfermo ( $p$ ) por encima de la cual el paciente recibirá un tratamiento, y por debajo no lo recibirá. Es referido a un tratamiento concreto, para una enfermedad concreta, en un paciente concreto (cuando el paciente es partícipe en la toma de decisiones clínicas, a través de la asignación de utilidades-preferencias).

Es la probabilidad de enfermedad que marca el **punto de indiferencia entre tratar y no tratar**. Punto en el que se igualan la Utilidad de tratar (UT) y la Utilidad de no-tratar (UNT).

La **Utilidad de tratar (UT)** es: la Utilidad de tratar a un enfermo [ $U(T+E+)$ ] ajustada por probabilidad de enfermedad ( $p$ ), más la Utilidad de tratar a un no-enfermo [ $U(T+E-)$ ] ajustada por probabilidad de no-enfermedad ( $1-p$ ) (Latour, 1997).

La **Utilidad de no tratar (UNT)** es: la Utilidad de no tratar a un enfermo [ $U(T-E+)$ ] ajustada por probabilidad de enfermedad ( $p$ ), más la Utilidad de no tratar a un no-enfermo [ $U(T-E-)$ ] ajustada por probabilidad de no-enfermedad ( $1-p$ ) (Latour, 1997).

En el UMBRAL TERAPÉUTICO se cumple que:

$$\text{Utilidad de Tratar (UT)} = \text{Utilidad de No-Tratar (UNT)}$$

$$UT = p \times U(T+E+) + (1-p) \times U(T+E-)$$

$$UNT = p \times U(T-E+) + (1-p) \times U(T-E-)$$

Estos conceptos están unidos a los de Beneficio de tratamiento apropiado ( $B_t$ ) y Riesgo de tratamiento inapropiado ( $R_t$ ), cuyas fórmulas y desarrollo se tratarán más adelante.

Para el UMBRAL TERAPÉUTICO se cumple que:

$$UT = UTN$$

$$p \times U(T+E+) + (1-p) \times U(T+E-) = p \times U(T-E+) + (1-p) \times U(T-E-)$$

$$p \times U(T+E+) - p \times U(T-E+) = (1-p) \times U(T-E-) - (1-p) \times U(T+E-)$$

$$p \times [U(T+E+) - U(T-E+)] = (1-p) \times [U(T-E-) - U(T+E-)]$$

De las fórmulas vistas con anterioridad, resulta:

$$p \times Bt = (1-p) \times Rt$$

De lo que se extrae otra definición de Umbral terapéutico. **Es probabilidad de estar enfermo (p) en la que se cumple que:** el Beneficio esperado de tratar enfermos (Bt) ajustado por probabilidad de enfermedad (p), es igual al Riesgo de tratar no-enfermos (Rt) ajustado por probabilidad de no-enfermedad (1-p). Esto es:

En el UMBRAL TERAPÉUTICO se cumple que:

$$p \times Bt = (1-p) \times Rt$$

Donde:

Bt = beneficio de tratar enfermos

Rt = riesgo de tratar no-enfermos

**p** = probabilidad de estar enfermo a la que se igualan ambas partes de la ecuación = **Umbral terapéutico**

(1-p) = probabilidad pre-prueba de estar no-enfermo



La ecuación anterior se resuelve despejando “p”, que es el valor del Umbral terapéutico (Uterap), tal y como sigue:

$$(p \times Bt) = (1-p) \times Rt \quad \rightarrow \quad (p \times Bt) = Rt - (p \times Rt) \quad \rightarrow$$

$$\rightarrow (p \times Bt) + (p \times Rt) = Rt \quad \rightarrow \quad p \times (Bt + Rt) = Rt$$

De donde sale que el umbral terapéutico “p” es:

$$\text{Uterap} = p = \frac{Rt}{Rt + Bt}$$

Donde:

**p** = probabilidad de estar enfermo correspondiente al **Umbral terapéutico**

Rt = riesgo de tratar no-enfermos

Bt = beneficio de tratar enfermos

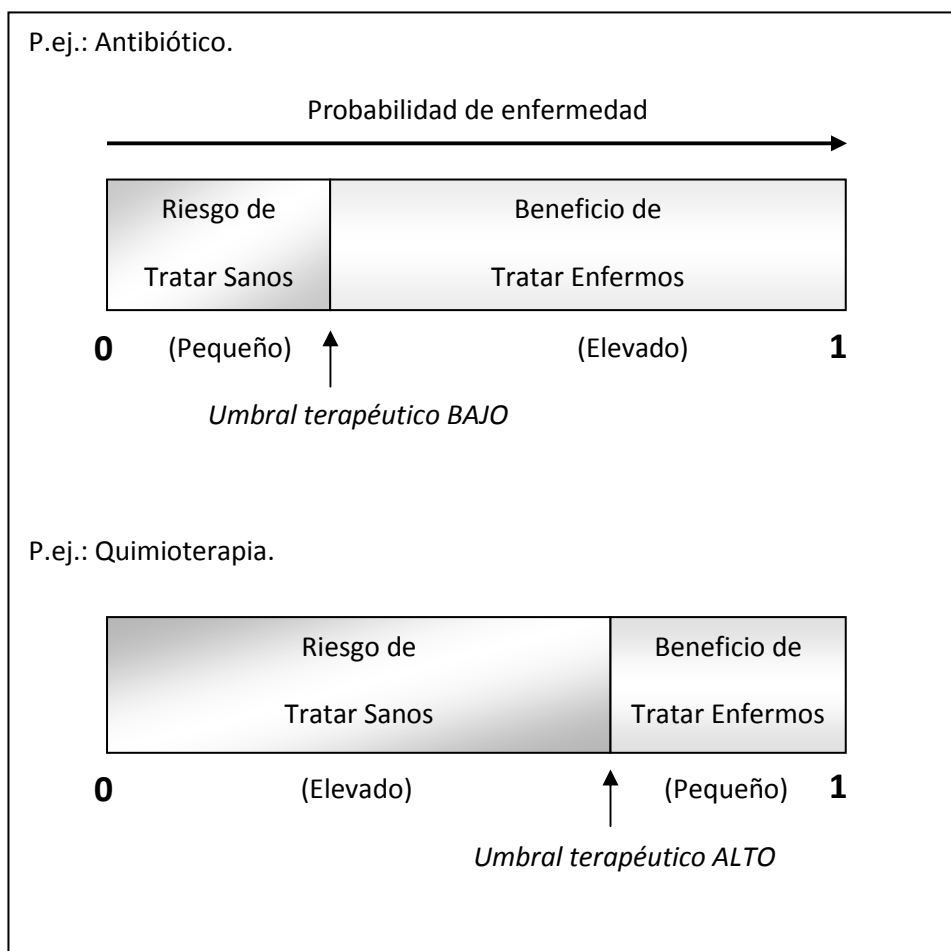
Esta es la fórmula aceptada y utilizada por numerosos estudiosos, como Pauker y Kassirer (1975), Nease y Bonduelle (1987), Glasziou (1991), Latour (1997), Djulbegovic y Desoky (1996) (como se verá ahora), y empleada en las ecuaciones de la calculadora CASPe para cálculo de umbrales de acción.

Observando esta ecuación, se entiende que si el Beneficio de tratar es igual al Riesgo de tratar, el **Umbral terapéutico será 0,5 (50%)**, esto es, que tratar o no tratar dependerá exclusivamente de la probabilidad de enfermedad. Si la probabilidad de estar enfermo es mayor que la de no estarlo ( $p > 50\%$ ), se debería tratar; y si es menor, no.

De esta ecuación también se desprende que se tendrá un **Umbral terapéutico BAJO** cuando el riesgo de tratar sanos (Rt) sea pequeño y el Beneficio de tratar enfermos sea elevado. Esto, es cuanto menor riesgo y mayor beneficio conlleve el

tratamiento, menos probabilidad de enfermedad se exigirá para llevar a cabo el tratamiento (ver figura siguiente).

De igual forma, se deduce que el **Umbral terapéutico será ALTO** cuando el riesgo de tratar sanos (Rt) sea elevado y el Beneficio de tratar enfermos sea pequeño. Esto, es cuanto mayor riesgo y menor beneficio conlleve el tratamiento, más probabilidad de enfermedad se exigirá para llevar a cabo el tratamiento (ver figura siguiente).



**Otra fórmula** para el cálculo del umbral terapéutico es la propuesta por Djulbegovic y Desoky (1996) a partir de las fórmulas vistas de Pauker y Kassirer (1980). Estos autores desarrollan una ecuación para aquellas pruebas diagnósticas en las que se asume que los **riesgos de prueba diagnóstica (Rd) son insignificantes** en comparación co los beneficios (Bt) y riesgos (Rt) del tratamiento, y mediante

sustitución de las expresiones de sensibilidad (S) y especificidad (E) de las ecuaciones originales por las de sus respectivas Razones de Verosimilitud (RV) [ $RV+ = S/1-E$ ;  $RV- = 1-S/E$ ]. La fórmula es:

$$\text{Umbral de acción} = \frac{1}{RV \times \frac{Bt}{Rt} + 1}$$

Donde:

Bt = beneficios del tratamiento.

Rt = riesgos (costes) del tratamiento.

RV = Razón de Verosimilitud.

Para calcular el **umbral terapéutico (Uterap)**, se usará  $RV = 1$ , que es lo mismo que considerar que no se dispone de prueba diagnóstica válida. Puede demostrarse que cuando  $RV=1$ , esta ecuación adopta la misma forma que la vista arriba:

$$\text{Uterap} = \frac{1}{[RV=1] \times \frac{Bt}{Rt} + 1} = \frac{1}{\frac{Bt + Rt}{Rt}} = \frac{Rt}{Rt + Bt}$$

Esta fórmula permite además construir un **nomograma** para calcular el umbral terapéutico a partir de Bt, Rt (*ver ANEXO VI*).

Además de las anteriores **fórmulas** de cálculo del umbral terapéutico, Djulbegovic, Hozo y Lynan (2000) simplifican el cálculo del umbral terapéutico como la **proporción entre los efectos adversos (riesgo, Rt) y el beneficio (Bt)** ocasionados por el tratamiento (**Rt/Bt**), por lo que su valor oscila entre 0 y 1. Para calcularlo, primero hay que estimar la utilidad o “impacto” de las dos opciones (sí tratar o no tratar) en una misma escala, que también toma valores entre 0 y 1. Esta simplificación es aceptada por Latour (2003) en posteriores publicaciones, y por otros clínicos más recientemente (Ibáñez y Modesto (2006), Mesa et al., (2008)).

Para estos autores, el “Beneficio neto” es la diferencia entre el resultado (mortalidad (M), supervivencia (S), etc.) de tratar a enfermos y el de no tratarlos, menos el daño ocasionado por el tratamiento.

$$\text{Daño (efecto adverso)} = \text{AHD}$$

$$\text{Beneficio neto} = \text{ARD} - \text{AHD}$$

Donde:

- AHD = diferencia absoluta del daño
- ARD = diferencia absoluta de riesgo (beneficio)

$$\begin{aligned} \text{Entonces, el Umbral terapéutico} &= \text{daño neto} / (\text{daño neto} + \text{beneficio neto}) = \\ &= \text{AHD} / \text{AHD} + (\text{ARD} - \text{AHD}) = \text{AHD} / \text{ARD} \end{aligned}$$

$\text{Umbral terapéutico} = \frac{\text{AHD}}{\text{ARD}} = \frac{\text{DAÑO (efectos adversos) ocasionados por TTO}}{\text{BENEFICIO del TTO sobre la enfermedad}}$
---

Así, el umbral terapéutico (Uterap) puede expresarse mediante diferentes fórmulas, que significan lo mismo, conforme a las relaciones entre los conceptos vistos en apartados anteriores de relación entre el beneficio y el riesgo (Djulbegovic et al., 2000).

$$\text{Umbral terapéutico} = \text{AHD} / \text{ARD} = \text{AHD} \times \text{NNT} = \frac{\text{NNT}}{\text{NNH}}$$

Donde:

AHD = diferencia absoluta del daño

ARD = diferencia absoluta de riesgo (beneficio)

NNT = número necesario a tratar

NNH = número necesario para dañar

Así, estos autores dejan el umbral terapéutico simplificado a la **proporción daño/riesgo**, o, lo que es lo mismo, proporción “efectos adversos/beneficio” del tratamiento.

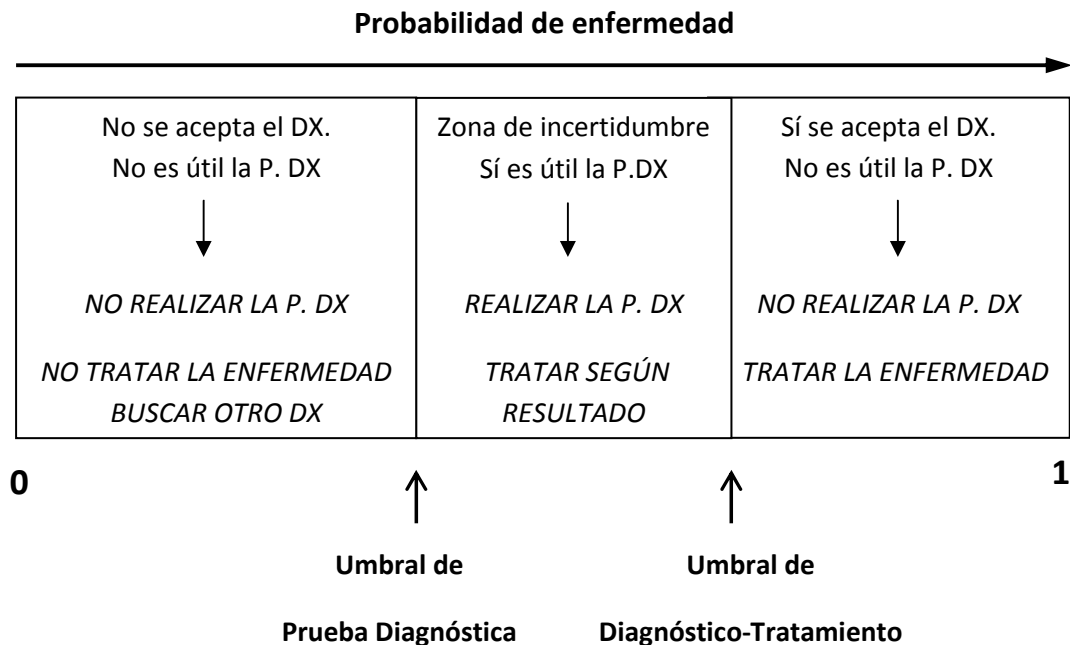
Si los efectos adversos son muy altos o los beneficios muy bajos, el umbral terapéutico será alto; por lo que se exigirá una probabilidad de enfermedad alta para aplicar el tratamiento.

Según este modelo propuesto por Djulbegovic et al. (2000), **se dará tratamiento solamente cuando  $\text{NNT} < \text{NNH}$** , esto es, cuando el número de pacientes necesario a tratar para producir un evento buscado sea menor que el número necesario para producir un daño.

2.3.4.8. Umbrales de acción para prueba diagnóstica

En la búsqueda de la probabilidad de que un paciente padezca o no una determinada enfermedad, el facultativo que dispone de una prueba diagnóstica válida para esa enfermedad se encontrará en la situación de decidirse entre tres acciones:

1. La acción de **descartar el diagnóstico** (DX) de enfermedad, sin tratar al paciente, ni someterlo a la prueba diagnóstica disponible.
2. La acción de **aceptar que el paciente tiene la enfermedad**, y tratarlo sin necesidad de practicarle la prueba diagnóstica (P. DX).
3. La acción de **realizar la prueba diagnóstica**, ya que ésta puede modificar el estatus de aceptación o rechazo diagnóstico. Es una zona de incertidumbre diagnóstica. En función del resultado de la prueba diagnóstica, se aceptará o rechazará el diagnóstico.



Los límites entre cada una de las tres situaciones anteriores están marcados por unos valores de la probabilidad que tiene un paciente de tener la enfermedad. Estos valores de probabilidad son los llamados “*umbrales de acción para prueba diagnóstica*”.

Estas tres situaciones vienen determinadas por **dos umbrales para el valor de la probabilidad pre-prueba de enfermedad**, que determinarán la acción siguiente que el clínico debe decidirse a realizar. Son los llamados “Umbral de acción de acción de prueba diagnóstica”:

- El “Umbral de prueba diagnóstica” (umbral de P. DX). Con la probabilidad de enfermedad por debajo de este umbral, el clínico no acepta el diagnóstico; y la prueba diagnóstica no estaría indicada, ya que, sea cual sea su resultado, no es capaz de modificar el criterio de no aceptación del diagnóstico de enfermedad. Por lo tanto, por debajo de este valor, el facultativo no realizará la prueba diagnóstica (al no ser de utilidad) ni tratará la enfermedad, buscando otro posible diagnóstico.
- El “Umbral de diagnóstico-tratamiento” (umbral de DX-TTO). Con la probabilidad de enfermedad por encima de este umbral, el clínico acepta el diagnóstico de enfermedad; además la prueba diagnóstica no estaría indicada, ya que, sea cual sea su resultado, no sería capaz de modificar el criterio de aceptación diagnóstica. Por lo tanto, por encima de este valor, el facultativo no realizará la prueba diagnóstica (al no ser de utilidad) e iniciará el tratamiento de la enfermedad.
- Con la probabilidad de enfermedad entre los dos valores umbrales anteriores, sí estará indicado realizar la prueba diagnóstica, ya que su resultado sí puede variar la probabilidad de enfermedad hasta un punto situado por debajo del umbral diagnóstico o por encima del umbral de tratamiento-diagnóstico. La prueba diagnóstica sí será, por tanto, de utilidad cuando el valor de la probabilidad post-test se sitúe entre ambos umbrales, será preciso realizar más pruebas diagnósticas para esclarecer la situación de la paciente en relación a la presencia o no de enfermedad (Sackett et al, 1997; Pauker y Kassirer, 1980; Richards, 1997; Escrig-Sos, 2006).

En la **determinación de estos umbrales**, concluyentes en el impacto terapéutico de una prueba diagnóstica, deben valorarse diversos factores intervinientes (Almazán y Espallargues, 2001):

- \* La prevalencia de la enfermedad en un escenario determinado.
- \* La validez de la prueba diagnóstica, objeto de cálculo de este trabajo de tesis doctoral.
- \* Riesgo (complicaciones, gasto) de la prueba diagnóstica.
- \* El beneficio y el riesgo que conlleva el tratamiento.
- \* La aceptación o valoración del enfermo respecto al tratamiento y sus probables resultados.

El establecimiento de estos umbrales puede realizarse por tres métodos:

- De **manera intuitiva**. Esto es lo más generalizado.
- Mediante **técnicas de cálculo matemático** a partir de la prevalencia de la enfermedad, la validez de la prueba diagnóstica, y de los riesgos y ventajas de conclusiones diagnósticas correctas e incorrectas (riesgos de los falsos positivos y de los falsos negativos; y ventajas de los verdaderos positivos y negativos), a través de complicadas ecuaciones (Pauker y Kassirer, 1980; Richards, 1997). Más tarde se muestran estas ecuaciones para el cálculo de los umbrales de acción para prueba diagnóstica y los factores implicados en su determinación.
- A través de **nomogramas para cálculo de umbrales** de probabilidad de enfermedad. Existen dos nomogramas igualmente válidos para el cálculo del Umbral de prueba diagnóstica y el Umbral de tratamiento-diagnóstico.



Con el nomograma de Djulbegovic y Desoky (1996) se establecen ambos umbrales partiendo directamente de la proporción Beneficio/Riesgo.

Con el nomograma de Fagan, por el método de Glasziou (1991), se calculan estos umbrales partiendo del valor del “Umbral terapéutico” (concepto diferenciado del “Umbral de diagnóstico-tratamiento” para una prueba diagnóstica).

Estos nomogramas pueden verse en el *ANEXO VIII*.

- Mediante la creación y utilización de **formularios** de cálculo de umbrales de acción para prueba diagnóstica. Estos umbrales se calculan mediante fórmulas matemáticas a partir de los valores de los indicadores de validez de las pruebas diagnósticas. Estos indicadores son extraídos del presente trabajo de tesis, y constituyen la base del análisis decisional en la práctica clínica.

Estas fórmulas matemáticas pueden incorporarse en formularios de cálculo de estos umbrales de acción (o decisión), introduciendo los valores, bien de las Razones de Verosimilitud (RV), bien de la Sensibilidad (S) y Especificidad (E) de cada prueba diagnóstica, en función de la fórmula matemática que se utilice en el formulario para el cálculo de estos umbrales para la probabilidad de enfermedad.

A su vez, es preciso incorporar en estos formularios los valores que se calculen tanto del Beneficio neto del tratamiento adecuado (Bt) como del Riesgo neto del tratamiento inadecuado (Rt) y el Riesgo de la prueba diagnóstica (Rd). Estos valores del Beneficio y Riesgo se calculan a través de unas fórmulas matemáticas que también se incorporan en el formulario, y que son objeto de amplio desarrollo en próximos apartados.

**Los “umbrales para prueba diagnóstica” toman un valor que es propio de cada enfermedad, prueba diagnóstica y procedimiento terapéutico (Rodríguez, 1990), e incluso de cada paciente.**

En el ANEXO X, se muestra un formulario de cálculo de Umbral de prueba diagnóstica y de Umbral de tratamiento. También se incorpora el cálculo del Umbral Terapéutico.

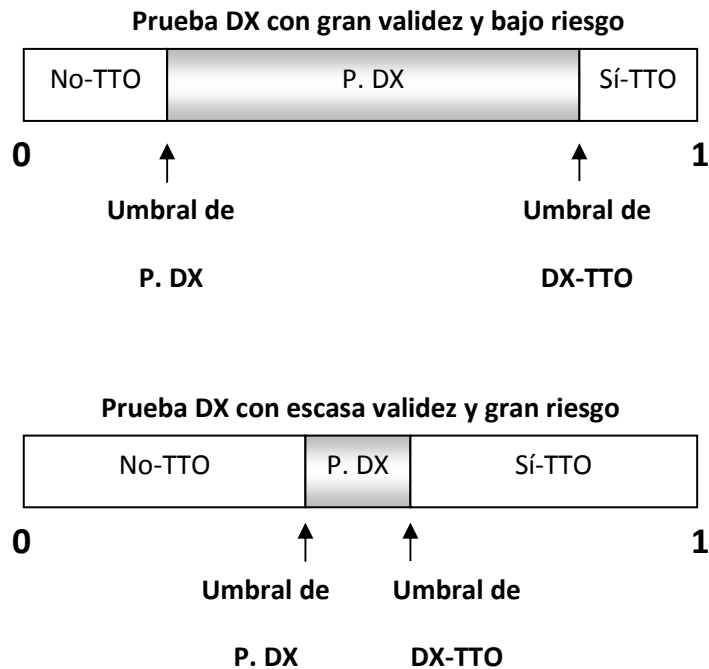
El umbral de Prueba diagnóstica se eleva cuando la prueba comete muchos falsos positivos ( $1 - \text{Especificidad}$ ) y el riesgo de la prueba diagnóstica es elevado, y cuando los riesgos de un tratamiento inapropiado son altos. En estas situaciones se tenderá a no hacer la prueba diagnóstica y tratar o no en función del grado de sospecha diagnóstica que se posea.

Por el contrario, el umbral de Prueba diagnóstica se reduce cuando la prueba tiene una tasa elevada de verdaderos positivos (alta Sensibilidad), y cuando los beneficios de un tratamiento apropiado son altos. En estos casos se tiende a hacer la prueba y, en función de sus resultados, tratar o no al enfermo.

El umbral de Diagnóstico-Tratamiento se eleva cuando la prueba tiene una tasa elevada de verdaderos negativos (alta Especificidad), y cuando los riesgos de un tratamiento inapropiado son altos. En estos casos se tiende a hacer la prueba y tratar al enfermo sólo si los resultados son claros hacia el diagnóstico de enfermedad.

Por último, el umbral de Diagnóstico-Tratamiento se reduce cuando la prueba comete muchos falsos negativos ( $1 - \text{Sensibilidad}$ ) y el riesgo de la prueba diagnóstica es elevado; y cuando los beneficios un tratamiento apropiado son altos. En estas situaciones se tenderá a tratar al enfermo sin hacer la prueba diagnóstica.

Las siguientes figuras ilustran el efecto de las características de validez y riesgo de una prueba diagnóstica. La probabilidad de enfermedad se representa en el rango entre "0" y "1", de izquierda a derecha (Pauker y Kassirer, 1980).



#### 2.3.4.8.1. Cálculo matemático de los umbrales de acción para prueba diagnóstica

Los umbrales de acción para prueba diagnóstica pueden hallarse matemáticamente, no sin reparos, mediante las fórmulas que Pauker y Kassirer (1980) propusieron a partir de los siguientes parámetros (ver Figura:

- Probabilidad de enfermedad con la que se parte, que viene dada por la prevalencia; o bien por la probabilidad resultante de la aplicación previa de otros elementos diagnósticos como la anamnesis, la exploración clínica o pruebas complementarias.
- Validez de las pruebas diagnósticas para determinar la presencia o no de enfermedad. Esta validez de prueba diagnóstica viene definida por los indicadores estadísticos resultantes del presente estudio, derivados de la veracidad o falsedad de un resultado (en el sentido de resultado verdadero-positivo, verdadero-negativo, falso-positivo y falso-negativo).
- Beneficios y riesgos del tratamiento que se valora.

$$\text{Umbral de Prueba diagnóstica} = \frac{[(1-E) \times Rt] + Rd}{[(1-E) \times Rt] + [S \times Bt]} = \frac{(FP \times Rt) + Rd}{(FP \times Rt) + (VP \times Bt)}$$

$$\text{Umbral de DX-TTO} = \frac{[E \times Rt] - Rd}{[E \times Rt] + [(1-S) \times Bt]} = \frac{(VN \times Rt) - Rd}{(VN \times Rt) + (FN \times Bt)}$$

Siendo:

E = especificidad de la prueba diagnóstica en valoración.

S = sensibilidad de la prueba.

Rt = riesgos (costes) del tratamiento.

Rd = riesgos (costes) de la prueba diagnóstica.

Bt = beneficios del tratamiento.

DX = diagnóstico.

TTO = tratamiento.

Y sabiendo que:

“1-E” equivale a la proporción de falsos positivos (FP).

“S” equivale a la proporción de verdaderos positivos (VP).

“E” equivale a la proporción de verdaderos negativos (VN).

“1-S” equivale a la proporción de falsos negativos (FN).

- Riesgos de la prueba diagnóstica que se considera, medidos en términos de complicaciones de la misma.

Puede considerarse como riesgo, tanto de un procedimiento terapéutico como de uno diagnóstico, bien a una complicación del mismo, o bien al coste económico que supone.

Estas fórmulas presentan como inconveniente, o reparo a manifestar, la gran variedad de parámetros que pueden aplicarse para el cálculo de los beneficios y riesgos del tratamiento, al igual que los de la prueba diagnóstica.

Las **fórmulas** más utilizadas para el cálculo de los umbrales de acción para prueba diagnóstica son las propuestas por Pauker y Kassirer (1980), y aceptadas y desarrolladas por numerosos estudiosos, como Djulbegovic y Desoky (1996) y por la calculadora CASPe para cálculo de umbrales de acción.

Estas ecuaciones precisan del cálculo previo de los beneficios y riesgos del tratamiento. Además, ***incorporan el valor de los riesgos de la prueba diagnóstica.***

Viendo estas ecuaciones, puede comprobarse los efectos de las características de validez y riesgo de una prueba diagnóstica, explicados más arriba.

**Otra fórmula**, propuesta por Djulbegovic y Desoky (1996), puede emplearse en el cálculo del umbral de prueba diagnóstica (umbral de P. DX) y del umbral de diagnóstico-tratamiento (umbral de DX-TTO). A partir de las fórmulas vistas de Pauker y Kassirer (1980), estos autores desarrollan una ecuación para aquellas pruebas diagnósticas en las que se **asume que los riesgos de prueba diagnóstica (Rd) son insignificantes** en comparación con los beneficios (Bt) y riesgos (Rt) del tratamiento, y mediante sustitución de las expresiones de sensibilidad (S) y especificidad (E) de las ecuaciones originales por las de sus respectivas Razones de Verosimilitud (RV) [ $RV+ = S/1-E$ ;  $RV- = 1-S/E$ ]. La fórmula es:

$$\text{Umbral de acción} = \frac{1}{RV \times \frac{Bt}{Rt} + 1}$$

Donde:

Bt = beneficios del tratamiento.

Rt = riesgos (costes) del tratamiento.

RV = Razón de Verosimilitud.

NOTA: RECORDAR QUE ESTE MÉTODO IGNORA EL COSTE DIRECTO DE LA PRUEBA DIAGNÓSTICA (Rd).

Para calcular el **umbral de P. DX**, se usará la  $RV > 1$  (RV+).

Para calcular el **umbral de DX-TTO**, se usará la  $RV < 1$  (RV-).

Si el resultado de una prueba diagnóstica es multinivel, se usa la RV más alta como RV+, y la RV más baja como RV-.

Además, si se establece la  $RV = 1$ , entonces el umbral resultante será el **umbral terapéutico**, como ya se ha visto en el capítulo anterior.

Esta fórmula permite también construir un nomograma para calcular estos umbrales de acción (ver ANEXO VIII) a partir de Bt, Rt y RV.

### 2.3.4.8.2. Cálculo de los umbrales de acción para prueba "gold standard"

A partir de las ecuaciones de Pauker y Kassirer (1980) para el cálculo del umbral de prueba diagnóstica (Umbral P. DX) y el umbral de diagnóstico-tratamiento (Umbral DX-TTO), pueden extraerse los valores de estos umbrales para la prueba "gold standard" o patrón de referencia.

#### UMBRALES DE ACCIÓN PARA PRUEBA "GOLD STANDARD".

Sabiendo que para la prueba "patrón oro" o de referencia la Especificidad (E) = 1, y la Sensibilidad (S) = 1, se tiene:

$$\text{Umbral P. DX} = \frac{[(1-E) \times Rt] + Rd}{[(1-E) \times Rt] + [S \times Bt]} = \frac{(1-1 \times Rt) + Rd}{(1-1 \times Rt) + (1 \times Bt)} = \frac{(0 \times Rt) + Rd}{(0 \times Rt) + Bt} = \frac{Rd}{Bt}$$

$$\text{Umbral DX-TTO} = \frac{[E \times Rt] - Rd}{[E \times Rt] + [(1-S) \times Bt]} = \frac{(1 \times Rt) - Rd}{(1 \times Rt) + (1-1 \times Bt)} = \frac{Rt - Rd}{Rt + (0 \times Bt)} = \frac{Rt - Rd}{Rt}$$

Siendo:

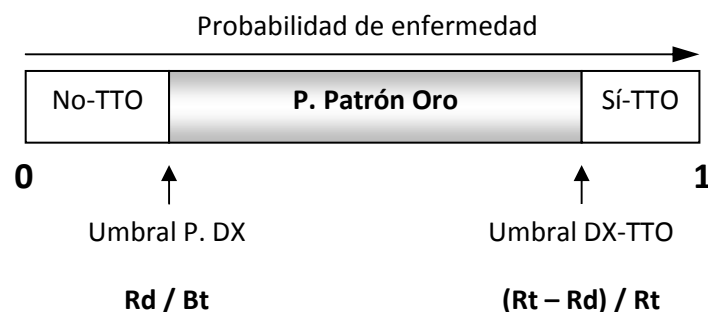
Rt = riesgos (costes) del tratamiento.

Rd = riesgos (costes) de la prueba diagnóstica.

Bt = beneficios del tratamiento.

Así, los umbrales para la prueba patrón dependerán de los riesgos y beneficios del tratamiento y la prueba:

- Si el riesgo de la prueba (**Rd**) es alto, el Umbral P. DX será más alto, lo que significa mayor exigencia (en la probabilidad de enfermedad) para realizar la prueba; y el Umbral DX-TTO será más bajo, lo que conlleva menor tendencia a realizar la prueba, en beneficio del tratamiento.
- Si el beneficio del tratamiento (**Bt**) es alto, el Umbral P.DX será más bajo, lo que beneficia la realización del tratamiento frente a la prueba.
- Si el riesgo del tratamiento (**Rt**) es alto, el Umbral DX-TTO será más alto, lo que conlleva mayor exigencia para realizar el tratamiento.
- Si el riesgo de la prueba "patrón oro" (**Rd**) fuera nulo (= 0), el Umbral P. DX será "cero" y el umbral DX-TTO será "uno". Así, ante una prueba con E=1, S=1 y Riesgo nulo, siempre habrá que hacer la prueba y siempre tratar si ésta da positivo, y siempre no tratar si da negativo.





## 2.3.5.- APLICACIÓN DE LOS RESULTADOS A LA PRÁCTICA CLÍNICA

### 2.3.5.1. Presentación de resultados

Los resultados del presente trabajo de tesis se expresan como **indicadores estadísticos de la validez** de las pruebas diagnósticas. Estos indicadores son la Sensibilidad, la Especificidad, el Índice de validez, el Valor predictivo de resultado positivo y negativo, el Índice de Youden, la Razón de Verosimilitud para resultado positivo y negativo, la curva de Lorenz y sus Índices de Gini y de Pietra, , la curva ROC y su Área bajo la curva.

### 2.3.5.2. Conocimiento de la validez de los elementos diagnósticos

Estos indicadores proporcionan una **idea directa sobre la validez** de elementos diagnósticos como las pruebas complementarias y los aportados por la anamnesis y la exploración física. Se incluyen, por lo tanto, los factores de riesgo como elementos diagnósticos a valorar. Aportan al clínico una primera idea sobre las pruebas diagnósticas de las que dispone.

Mediante los indicadores de validez se pueden **comparar** los diferentes elementos diagnósticos entre sí.

### 2.3.5.3. Establecimiento de una estrategia diagnóstica

El conocimiento de la validez de los elementos diagnósticos facilita el **establecimiento de una estrategia diagnóstica**. Los indicadores estadísticos sirven de apoyo al clínico para la elección de pruebas diagnósticas en las dos fases del

proceso de estrategia diagnóstica, es decir, para decidir aplicar una determinada prueba diagnóstica bien al principio del proceso diagnóstico o bien al final del mismo.

Recordando lo desarrollado en el apartado de estrategia diagnóstica, **en el primer nivel** de evidencia diagnóstica deben elegirse elementos diagnósticos que tiendan a DESCARTAR la enfermedad (Escrig-Sos et al., 2006). Por ello interesa realizar pruebas diagnósticas en paralelo, con alta Sensibilidad, con un alto Valor predictivo de un resultado negativo y una Razón de Verosimilitud para resultado negativo muy cercana a cero.

**En el segundo nivel**, antes de instaurar un tratamiento, a menudo quirúrgico, se elegirán pruebas diagnósticas que tiendan a CONFIRMAR la enfermedad (Escrig-Sos et al., 2006). Así, interesará realizar pruebas diagnósticas en serie, con alta Especificidad, con un alto Valor predictivo de un resultado positivo y una Razón de Verosimilitud para resultado positivo elevada.

#### 2.3.5.4. Valoración del impacto sobre la estrategia terapéutica

Los indicadores de validez de prueba diagnóstica **aportan conocimiento sobre el impacto** que cada prueba tiene sobre la probabilidad de enfermedad. Este impacto será la diferencia entre la probabilidad pre-prueba y la probabilidad post-prueba. Cuanto mayor impacto tenga una prueba, mayor será su **capacidad de variar la estrategia terapéutica**. Los indicadores estadísticos que mejor informan sobre este impacto de la prueba diagnóstica son las *Razones de Verosimilitud*.

#### 2.3.5.5. Cálculo de la probabilidad post-prueba

Los Valores predictivos y, sobretodo, las Razones de Verosimilitud permiten calcular la probabilidad post-prueba, que será a su vez la probabilidad pre-prueba del siguiente elemento diagnóstico a considerar. Este aspecto es especialmente

interesante en el caso de los factores de riesgo y la anamnesis, así como de la exploración física. Partiendo de la prevalencia, estos elementos diagnósticos **proporcionan conocimiento sobre la probabilidad de enfermedad** que presenta el paciente en el momento en que el facultativo se plantea el inicio de pruebas diagnósticas de mayor coste.

Cuantificar el grado de certeza que se tiene sobre la presencia de enfermedad en un paciente concreto **permite el análisis de decisiones en la práctica médica**.

#### 2.3.5.6. Cálculo de los umbrales de decisión de prueba diagnóstica.

La validez de la prueba diagnóstica modifica, elevándolos o reduciéndolos, tanto el umbral de prueba diagnóstica como el umbral de diagnóstico-tratamiento. El conocimiento de los indicadores de validez de una prueba diagnóstica posibilita el cálculo de estos umbrales de decisión, que guiarán al clínico sobre la utilidad de realizar o no esa prueba, en función de su capacidad de modificar la estrategia terapéutica.

Los indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica empleados en el cálculo de los umbrales para prueba diagnóstica (umbral de prueba diagnóstica y umbral de diagnóstico-tratamiento) son la **Sensibilidad**, la **Especificidad** y las **Razones de Verosimilitud**.

Estos indicadores se incorporan en las respectivas ecuaciones de cálculo de umbrales de acción, tal y como se explica en el capítulo correspondiente. Las Razones de Verosimilitud permiten el cálculo de umbrales para el conjunto de varias pruebas diagnósticas.

Además, las Razones de Verosimilitud son necesarias para el manejo de los nomogramas de cálculo de umbrales de acción.

### 2.3.5.7. Análisis decisional en la práctica clínica.

Resulta interesante conocer los umbrales de acción propios de cada prueba diagnóstica, y referidos a un tratamiento concreto. Con el conocimiento de estos umbrales de la probabilidad de enfermedad, el facultativo que se enfrente a la zona de incertidumbre dispondrá de una base científico-matemática que le ayude en la decisión de realizar, o no, las pruebas diagnósticas de las que dispone; así como tratar o no al paciente, en función de la aceptación, o no, de la presencia de la enfermedad en consideración.

Los **indicadores de validez** de las pruebas diagnósticas extraídos del presente trabajo de tesis son necesarios para el cálculo de la probabilidad post-prueba y de los umbrales de acción para prueba diagnóstica, constituyendo la **base del análisis decisional** en la práctica clínica.

Los umbrales de acción ayudarán al clínico en su análisis decisional. En la zona de incertidumbre, el facultativo puede tener diversas pruebas diagnósticas a su disposición. **La realización de una nueva prueba diagnóstica sólo estará justificada cuando ésta sea capaz de variar la estrategia terapéutica** a partir de la información que aporte. Desde el punto de vista de los umbrales de decisión, esto implica que el resultado de la nueva prueba diagnóstica debería permitir al clínico salir de la zona de incertidumbre, hacia las zonas que quedan por encima del umbral de tratamiento y por debajo del umbral de prueba diagnóstica (Latour, 1997; Latour, 2003; Escrig-Sos et al., 2006; Ibáñez y Modesto, 2006).

Para ello, se muestra en el presente trabajo de tesis una sistemática para la toma de decisiones basada en la teoría de probabilidad, en el análisis de decisiones y en la teoría de los umbrales de acción.

**Si la probabilidad pre-prueba es inferior al Umbral diagnóstico, NO ES ÚTIL HACER LA PRUEBA DIAGNÓSTICA**, ya que, tanto si da negativa como positiva, la probabilidad post-prueba quedará siempre por encima del Umbral Terapéutico.

**Si la probabilidad pre-prueba es superior al Umbral diagnóstico-tratamiento, TAMPOCO SERÁ ÚTIL** realizar la prueba diagnóstica, ya que, tanto si da negativa como positiva, la probabilidad post-prueba quedará siempre por encima del Umbral Terapéutico (ver figura siguiente).

**Si la probabilidad pre-prueba se encuentra entre el Umbral diagnóstico y el umbral diagnóstico-tratamiento**, el clínico se encuentra en la zona de incertidumbre diagnóstica. En este caso, **SÍ SE REALIZARÁ LA PRUEBA DIAGNÓSTICA**, ya que un resultado positivo o negativo puede modificar el estatus del paciente con respecto a la decisión de tratar o no tratar:

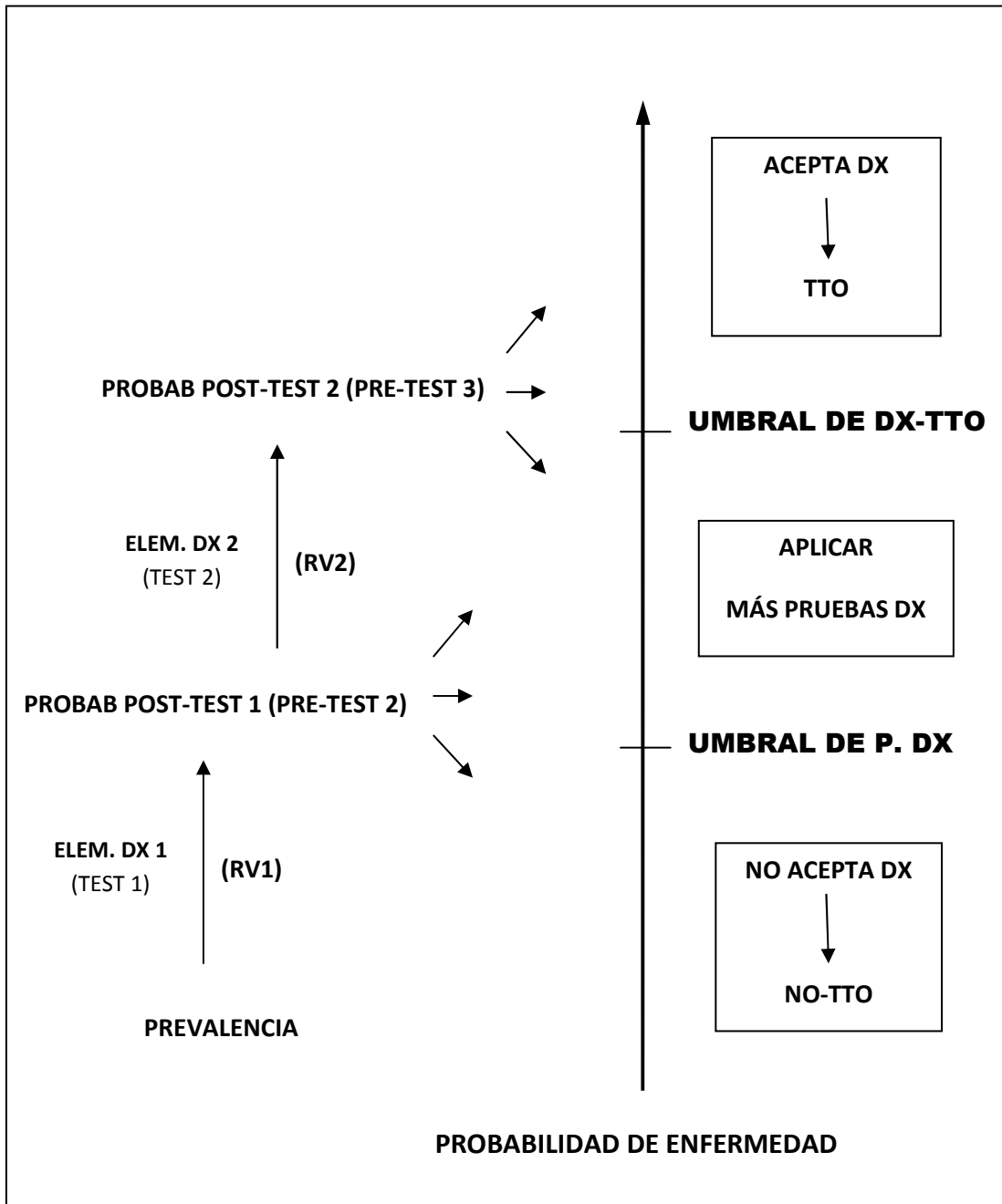
- Un resultado **positivo** puede modificar la probabilidad pre-prueba que esté por debajo del umbral terapéutico (entre éste y el umbral diagnóstico), pasando a estar la probabilidad post-prueba por encima del umbral terapéutico.
- Un resultado **negativo** puede modificar la probabilidad pre-prueba que esté por debajo del umbral terapéutico (entre éste y el umbral diagnóstico), pasando a estar la probabilidad post-prueba por encima del umbral terapéutico.

Como se ha comentado en el capítulo de impacto terapéutico de una prueba diagnóstica, si se multiplica la Razón de Verosimilitud para un resultado positivo o negativo, según el caso, por la prevalencia de la enfermedad (expresada en forma de odds) se obtiene la probabilidad post-test (tras una nueva conversión de odds a probabilidad).

Cuando se dispone de múltiples pruebas diagnósticas, la probabilidad post-test de una prueba realizada será la probabilidad pre-test de la siguiente prueba a realizar, y así sucesivamente (ver Figura 2.3.e.).

Tras realizar cada prueba diagnóstica, el clínico se encontrará en situación de poder aceptar o descartar la presencia de enfermedad, o bien situarse en una zona de incertidumbre que le obligue a hacer más pruebas diagnósticas.

**Figura 2.3.e. Análisis de decisión clínica, por umbrales de acción.**



### **3. HIPÓTESIS DE TRABAJO**





La evaluación clínica de una prueba diagnóstica debe incluir el planteamiento explícito la hipótesis nula (Burgueño et al., 1995), pudiéndose también plantear las hipótesis alternativas.

Una vez establecida la hipótesis explicativa se tratará de verificarla o rechazarla.

### 3.1.- PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS

#### 3.1.1. HIPÓTESIS NULAS

La hipótesis nula debe plantearse antes de la recogida de datos. Esta hipótesis debe establecer la cuestión clínica precisa que se pretende resolver con la prueba, la naturaleza de la población estudiada y el método utilizado para determinar el diagnóstico verdadero.

Se plantea así una hipótesis nula para cada uno de los elementos diagnósticos que se estudian en este trabajo de tesis doctoral. Cada una de estas hipótesis nulas podría expresarse de manera repetida para cada elemento diagnóstico evaluado, como se enuncia a continuación:

*El resultado (dicotómico, categórico o como variable cuantitativa) del elemento diagnóstico "x" aplicado a pacientes con sospecha de endometriosis **no** es válido para distinguir las pacientes que presentan endometriosis de aquellas pacientes que no presentan dicha enfermedad, siendo la laparoscopia-laparotomía y estudio anatómopatológico el método empleado para determinar la presencia o no de endometriosis.*

### 3.1.2. HIPÓTESIS ALTERNATIVAS

Al igual que para las hipótesis nulas, se plantea una hipótesis alternativa para cada uno de los elementos diagnósticos que se estudian en este trabajo. La expresión de cada una de estas hipótesis alternativas podría enunciarse repetidamente para cada elemento diagnóstico evaluado siguiendo la estructura general de la expresión que sigue a continuación:

*El resultado (sí/no, positivo/negativo, una categoría, o una variable cuantitativa) del elemento diagnóstico "x" aplicado a pacientes con sospecha de endometriosis **sí** es válido para distinguir las pacientes que presentan endometriosis de aquellas pacientes que no presentan dicha enfermedad, siendo la laparoscopia-laparotomía y posterior estudio anatómo-patológico el método empleado para determinar la presencia o no de endometriosis.*

Cabe señalar que un resultado afirmativo (p.ej. sí-tratamiento previo con anticonceptivos orales) no necesariamente debe corresponderse con un aumento en la probabilidad de presentar endometriosis. El resultado de un elemento diagnóstico puede modificar tanto al alza como a la baja la probabilidad de presentar la enfermedad.

### 3.2.- OBJETIVOS

#### 3.2.1. OBJETIVO GENERAL

El propósito de este estudio es determinar el grado en que cada uno de los elementos de la anamnesis y exploración física, así como las pruebas complementarias disponibles para el diagnóstico de sospecha de endometriosis representan la realidad con respecto a la endometriosis, es decir, determinar **cuán válidos** son para discernir entre aquellas pacientes con endometriosis y aquellas que no la presentan. Se trata, por tanto, de validar estos elementos diagnósticos, determinando su validez “de convergencia” con una prueba diagnóstica estándar de oro (patrón oro, prueba de referencia, *gold standard*) (Sackett et al., 1997), que será la visión directa del tejido endometriósico mediante laparotomía/laparoscopia y posterior estudio anatomopatológico de las piezas extraídas.

Para ello se calcularán indicadores estadísticos de validez de las pruebas diagnósticas.

#### 3.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Como objetivos marcados para la consecución final del objetivo general mencionado figuran:

- Calcular la **Sensibilidad** de cada uno de los elementos diagnósticos definidos por variables dicotómicas
- Cálculo de la **Especificidad** de los elementos diagnósticos definidos por variables dicotómicas
- Establecer, para el caso de variables cuantitativas, los valores que maximizan tanto la Sensibilidad como la Especificidad, para establecer múltiples puntos de corte que permitan **delimitar categorías de resultados**.

- Calcular **Valores Predictivos** de un resultado positivo y uno negativo, para cada elemento diagnóstico.
- Calcular **Índice de Validez** de los elementos diagnósticos.
- Calcular **Índice de Youden** de cada elemento diagnóstico.
- Representar la **curva ROC** para cada uno de los elementos diagnósticos cuyos resultados se muestren como variables cuantitativas. Así como calcular el **Área bajo la curva ROC**.
- Representar la **curva de Lorenz** para los elementos diagnósticos cuyos resultados se presenten como variables cuantitativas. También se calcularán los **Índices de Gini y de Pietra** correspondientes a esta curva.
- Calcular las **Razones de Verosimilitud** para resultados positivos, negativos y específicos de las variables, que representarán el impacto que cada elemento diagnóstico ejerce sobre la probabilidad que tiene una paciente de padecer la enfermedad.
- Calcular el **impacto de la combinación** de varios elementos de diagnóstico de sospecha de endometriosis sobre la probabilidad de padecer dicha enfermedad, mediante la multiplicación de sus respectivas Razones de Verosimilitud.

### 3.2.3. OBJETIVOS COMPLEMENTARIOS

Se muestran y crean herramientas para el aprovechamiento de los resultados obtenidos en el presente trabajo, en el análisis de decisión en la práctica clínica:

- Crear un formulario de cálculo de la **probabilidad post-prueba**. Este formulario permite calcular el **impacto** de los elementos de diagnóstico de sospecha de endometriosis sobre la probabilidad de padecer dicha enfermedad. Este impacto puede calcularse para los elementos diagnósticos valorados de manera aislada y en asociación.

- Crear un formulario para el cálculo de los **umbrales de prueba diagnóstica y de diagnóstico-tratamiento** para cada elemento diagnóstico de interés en endometriosis y tipo de tratamiento disponible.
  
- Crear un formulario para calcular el **umbral terapéutico** de los diferentes tipos de tratamiento disponibles en endometriosis.
  
- Crear un formulario de **análisis de decisiones**, que, además, muestre una **sugerencia de actuación** con respecto a la ejecución de una prueba diagnóstica o un tratamiento concretos, para una paciente dada con sospecha de endometriosis.
  
- Establecer una **estrategia de proceso diagnóstico** en endometriosis.
  
- Mostrar el aprovechamiento del *nomograma de Razones de Verosimilitud adaptado por Fagan*, para una estimación de la probabilidad post-prueba, y para el cálculo de los umbrales de prueba diagnóstica y de diagnóstico-tratamiento.
  
- Mostrar el aprovechamiento del *nomograma de Djulbegovic y Desoky*, para una estimación del valor de los umbrales de acción para prueba diagnóstica (umbral de prueba diagnóstica y umbral de diagnóstico-tratamiento), así como la estimación del umbral terapéutico de un tratamiento dado.



## 4. METODOLOGÍA





Al abordar el planteamiento y desarrollo del presente estudio sobre validez de pruebas diagnósticas se han tenido en consideración las recomendaciones de CASPe para la realización de estudios sobre pruebas diagnósticas, las normas STARD para informes sobre estudios de validez diagnóstica, así como guías de revisión para estudios sobre pruebas diagnósticas (Duffau, 2003) y guías de calidad metodológica en investigación sobre pruebas diagnósticas en medicina clínica (Ramos y Hernández, 1998; González-de-Dios, 1999).

CASPe es la red española de CASP (Critical Appraisal Skills Programme) (programa de habilidades en lectura crítica), una prestigiosa organización con un programa (CASP) creado por el Institute of Health Sciences de Oxford para ayudar a los decisores en salud a adquirir habilidades en la búsqueda de información y en lectura crítica de la literatura científica en salud (Cabello, 2005).

Las normas STARD (standards for reporting of diagnostic accuracy studies) consisten en una lista de puntos de control que se deben seguir en los informes sobre estudios de validez diagnóstica, a fin de evitar sesgos y permitir la globalización de los resultados. El comité de dirección STARD se compone de representantes de epidemiología clínica, ciencias estadísticas, salud pública, medicina social de Los Países Bajos, Norteamérica y Australia; apoyados por un numeroso grupo STARD, con amplia representación de muchas disciplinas (Jones, 2004). La lista de puntos de control hacen referencia al título del informe, la introducción, metodología (sistema de muestreo, técnicas diagnósticas, métodos estadísticos), presentación de resultados (sobre participación, resultados de los elementos diagnósticos, estimaciones) y discusión (Bossuyt et al., 2003, 2004).

Atendiendo las recomendaciones de **CASPe** para que un estudio sobre pruebas diagnósticas presente resultados válidos y aplicables a la práctica médica, las normas **STARD** y otras **guías de revisión** y de **calidad metodológica** para estudios sobre pruebas diagnósticas, se han tenido en consideración los siguientes puntos:

- Se establecen los objetivos del estudio.

- Se hace cálculo del tamaño muestral necesario.
- Se describe suficientemente el procedimiento de muestreo, definiendo la población a estudio, los criterios de inclusión y exclusión.
- Se informa del número de pacientes que satisfacen los criterios de inclusión y exclusión.
- El título identifica el trabajo como un estudio de validez diagnóstica.
- Se define y justifica el patrón de referencia (*“gold standard”*).
- Se utilizó la misma prueba *“gold standard”* en todas las pacientes.
- Se comparan los diferentes elementos diagnósticos con una prueba de referencia (patrón oro) adecuada, siendo éste aplicado a todas las pacientes del estudio.
- Se define qué es un resultado positivo y qué es un resultado negativo, tanto para las pruebas sometidas a estudio como para la prueba *“gold standard”* de referencia.
- Se presentan tablas de contingencia de los resultados de los elementos diagnósticos a estudio, confrontados con los resultados de la prueba de referencia.
- Se definen los parámetros estadísticos de validez diagnóstica.
- Se calculan estos parámetros estadísticos en todas las pacientes.
- Para los casos de pruebas con distintos niveles de resultado (variables cualitativas no dicotómicas, cuantitativas discretas o intervalos de variables cuantitativas), se calculan indicadores estadísticos para cada nivel.
- Se presentan los resultados con su estimación en forma de Intervalos de Confianza, cuando corresponde, para el Nivel de Confianza aceptado ya en el cálculo del tamaño muestral.
- La futura aplicación de la prueba diagnóstica a estudio y su correcta interpretación en la práctica diaria queda garantizada por el sistema de muestreo, al surgir las pacientes del mismo ámbito de trabajo clínico ordinario.

- Se dan las pautas para su aplicación clínica y se generan indicadores estadísticos que permiten modificar las probabilidades pre-prueba y las actitudes del clínico con respecto a la paciente y su enfermedad, en función de los umbrales que se establezcan para iniciar un diagnóstico y/o tratamiento cruentos.

#### 4.1. DISEÑO GENERAL

Se trata de un “**estudio sobre validez de pruebas diagnósticas**”. Se busca establecer la capacidad de diversas pruebas diagnósticas para clasificar a una paciente en función de la presencia o ausencia de endometriosis. Se pretende cuantificar la validez de estos elementos diagnósticos.

Conceptualmente, es un estudio **epidemiológico, analítico, observacional (no experimental)**, de **casos consecutivos, sobre la validez** de los elementos empleados en el diagnóstico de sospecha de endometriosis. El estudio presenta un sentido **retrospectivo**.

**EPIDEMIOLOGICO:** Epidemiología, etimológicamente, procede del griego y significa tratado sobre el pueblo (*epi* = sobre, *demo* = pueblo, *logos* = tratado). Se podría definir como la ciencia que estudia la distribución y los determinantes del fenómeno salud-enfermedad en las poblaciones humanas.

**ANALÍTICO:** La epidemiología se ocupa de dos aspectos fundamentales:

1. Estudiar la distribución de las enfermedades en relación con las variables lugar tiempo y persona. Es lo que se denomina epidemiología *descriptiva*.
2. Buscar los factores que determinan la distribución encontrada e identificar asociaciones. Es la epidemiología *analítica*.

**OBSERVACIONAL:** O no-experimental, ya que el investigador no manipula las condiciones de la investigación.

**DE CASOS CONSECUTIVOS:** Se sigue un sistema de muestreo no-probabilístico de casos consecutivos.

**SOBRE VALIDEZ DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS:** Este tipo de estudios es un modo particular de casos y controles, ya que se parte de un grupo de individuos que padecen la enfermedad (casos) y otro grupo que no la padecen (controles). La selección de los casos y controles se hace en función de la presencia o no de la enfermedad.

En este tipo de estudios, la prueba diagnóstica en estudio precede a la prueba de referencia (González de Dios, 1999).

**RETROSPECTIVO:** Es un estudio longitudinal, en sentido retrospectivo. Partiendo del efecto, se estudian sus antecedentes.

Se generan **hipótesis de trabajo** que permitan determinar los **objetivos** generales y específicos del estudio y establecer el método de trabajo a seguir.

Se define la **población** que será objeto de estudio, así como el **sistema de muestreo**, estableciendo los *criterios de inclusión y exclusión* en el estudio, y haciendo *cálculo del tamaño muestral* necesario.

También se definen las **pruebas diagnósticas** a evaluar y el **patrón oro** con el que se compararán estas pruebas. A todas las pacientes sometidas a estudio se les habrá realizado la prueba de referencia (patrón oro o “gold standard”).

Los trabajos publicados hasta el momento sobre **la anamnesis y la exploración física** en endometriosis, o son trabajos descriptivos o son estudios de asociación de

los elementos componentes de las mismas. En el presente trabajo de tesis, estos componentes reciben la consideración y tratamiento de elemento diagnóstico. Ello permite valorar cuantitativamente su utilidad para distinguir las pacientes que presentan la enfermedad de aquellas que no la tienen.

Los resultados de las pruebas diagnósticas se muestran como datos o **variables** cualitativas dicotómicas, o no. Así, en este trabajo, las diversas pruebas diagnósticas evaluadas se someterán a una estructura de análisis de resultados u otra en función del tipo de variables que definen sus resultados.

Se definen los **indicadores estadísticos** que interesa calcular en la evaluación de las variables de los diferentes elementos diagnósticos.

Se establece el **Nivel de Confianza** aceptable para los diferentes indicadores estadísticos a considerar en los resultados. Asimismo, se indica la **Potencia del estudio** (precisión o poder del estudio, o margen de error) mínima que se acepta. Estos dos parámetros influirán sustancialmente en el *cálculo del tamaño muestral*.

Finalmente, se establecen directrices para la aplicación de estos indicadores de validez a la **toma de decisiones** en la práctica médica. Para ello, se describen distintas **estrategias diagnósticas** en función del valor de los indicadores estadísticos de los diferentes elementos diagnósticos disponibles y en función de los niveles de evidencia diagnóstica buscada por el clínico en cada momento concreto.

Como se ha señalado, en la toma de decisiones clínicas es importante tener en consideración, tanto el **impacto terapéutico** de los distintos elementos diagnósticos (modificando en mayor o menor medida la probabilidad de enfermedad), como los **umbrales de acción** para la endometriosis y cada una de las pruebas diagnósticas disponibles (que serán los límites de las probabilidades aceptables para tratar o no, o realizar la prueba diagnóstica que se esté considerando).

Se muestran herramientas de utilidad para el cálculo de ese IMPACTO TERAPÉUTICO de las pruebas diagnósticas sobre la endometriosis. Destacan el **nomograma de Fagan** y un **Formulario** al efecto, ambos para el cálculo sencillo y rápido de la probabilidad post-test. Aparte, se construye otro **formulario**, para cálculo de los Valores Predictivos Positivo y Negativo, a partir de la Prevalencia, la Sensibilidad y la Especificidad.

Para el cálculo de los UMBRALES DE ACCIÓN, también se muestran el **nomograma de Djulbegovic y Desoky**, y el **método de Glasziou mediante el nomograma de Fagan**. Asimismo, se construye un **formulario** para cálculo de umbrales de acción, con explicación y desarrollo de cómo se cuantifican el Beneficio y el Riesgo del tratamiento, así como el Riesgo de la prueba diagnóstica.

Existen determinados aspectos en el diseño de este tipo de investigaciones que pueden afectar a la precisión y a la validez de las estimaciones realizadas. El cálculo de **intervalos de confianza** puede ayudarnos a conocer la precisión de los índices calculados. La población de estudio, la estrategia de muestreo y la selección del criterio de referencia serán algunos de los elementos a cuidar para **evitar la presencia de sesgos** (Argimón y Jiménez, 2000; Cabello y Pozo, 1997; Greenhalgh, 1997).

*Tres aspectos de los estudios retrospectivos merecen atención especial:*

**Definición de los casos.**

Se pone especial cuidado en acreditar que todas aquellas personas designadas como casos presentan realmente endometriosis. Solamente los casos en los que el diagnóstico pudo considerarse inequívoco fueron aceptados como tales.

**Identificación del factor o factores de estudio.**

Para el caso concreto de los factores de riesgo, no se pretende estudiar si un factor descrito en la literatura interviene o no, o en qué medida, en la generación de la

enfermedad, sino que se pretende estudiar en qué grado su presencia o ausencia favorece el diagnóstico de enfermedad.

### **Exactitud de los historiales en relación con las variables que son objeto de estudio.**

Como estudio retrospectivo que es, resulta de gran importancia que la información contenida en los registros sea válida y fiable. En este sentido se da por hecho la capacidad exploratoria de los facultativos que atienden a las pacientes, y la habilidad discernidora sobre la presencia o no de lesiones endometriósicas por aquellos que se ven implicados en el diagnóstico definitivo.

Lo que concierne al autor del presente trabajo es asumir que cualquier registro que no mencione el valor de un elemento diagnóstico no implica necesariamente la ausencia o negatividad del mismo, puesto que la falta de información podría deberse a que el profesional que efectuó el registro no valorase ese elemento diagnóstico. Así, la pauta de actuación en la recogida de datos del registro ha incluido no catalogar como ausentes o negativos, sino como “desconocidos” (= -99), y por lo tanto no influyentes en el resultado, a los valores de los elementos que pertenecen a la exploración física si no se ha encontrado mención expresa a ésta, o a los datos anatomopatológicos si tampoco se encuentra referencia alguna (en este caso se excluirá del estudio a la paciente, puesto que es precisa la definición anatomopatológica para diagnosticar la endometriosis). Lo mismo ocurre con otros elementos como infertilidad, CA125, menopausia,...

#### **4.2.- REALIZACIÓN DE UN ESTUDIO PILOTO**

El autor de este trabajo de tesis realizó un estudio piloto en los **años 2000 y 2001**, con los componentes y la misma fundamentación y metodología que en el presente estudio.

En aquel estudio piloto se comprobó la bondad del **procesamiento de los datos**, que ahora se repite, aunque ampliado, en el presente trabajo; comprobando entonces las bases de su aplicación sobre las probabilidades de padecer la enfermedad y su aplicación clínica utilizando los **umbrales** de prueba diagnóstica y diagnóstico-tratamiento.

El estudio piloto permitió establecer qué **elementos diagnósticos** se incluirían en el estudio posterior y extendido, presentado en este trabajo de tesis doctoral. Igualmente, permitió mejorar la **plantilla** de recogida de información.

Sirvió también de plataforma para generar las **estimaciones** sobre la Sensibilidad y Especificidad de los diferentes elementos diagnósticos. Estas estimaciones fueron empleadas en el **cálculo del tamaño muestral** necesario para este tipo de estudio, teniendo en consideración los elementos diagnósticos de mayor relevancia diagnóstica, según el estudio piloto previo. Calculado el tamaño muestral, y en vista a la incidencia de la enfermedad en el centro hospitalario donde se efectuó la recogida de datos, se estimó la necesidad de ampliar el estudio durante los siguientes diez años, para conseguir lograr un tamaño muestral que permitiera hacer inferencia de los resultados del estudio.

Además permitió hacer una estimación de la frecuencia de aparición de ciertos elementos diagnósticos no constantes en todas las historias clínicas, necesaria para realizar un cálculo de *tamaño muestral corregido* a esas pérdidas de información.

#### 4.3.- SISTEMA DE MUESTREO

Se ha seguido un sistema de selección de pacientes tal que evita los sesgos de selección más habituales en este tipo de estudios. Así, se incluye en el estudio un espectro de pacientes lo más parecido posible a la población sobre la que se pretenden aplicar las pruebas diagnósticas de estudio, esto es, a las pacientes que llegan a consulta y se les sospecha la enfermedad. Se evita, por tanto, hacer la simple confrontación entre mujeres que, a priori, se sabía que presentaban la enfermedad y las que se sabía que no la tenían, evitando así la sobreestimación de la prueba.



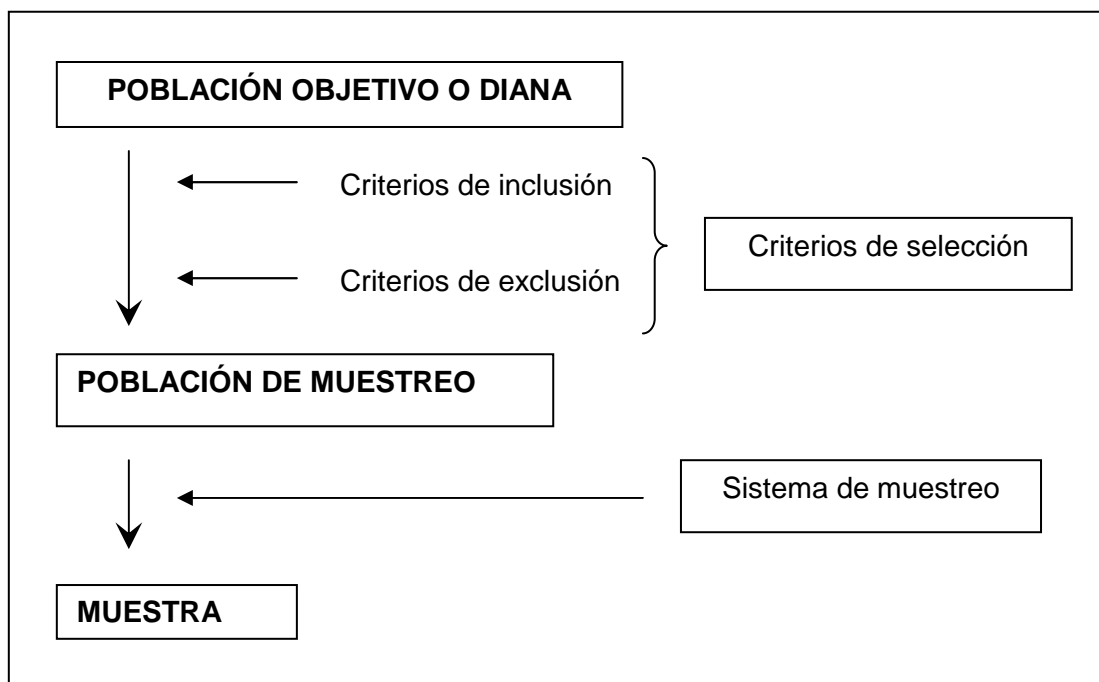
#### 4.3.1. POBLACIÓN OBJETIVO O DIANA

Es la población objeto de estudio. La población diana **es la población clínica a la que se aplicará la prueba**. Son los individuos con sospecha de padecer la enfermedad para la que se quieren evaluar los elementos diagnósticos (Burgueño et al., 1995). La población diana de este estudio viene definida por mujeres que acuden a consulta médica, con sospecha de padecer endometriosis. Así, esta población diana será conforme a la realidad a la que se enfrentan los clínicos, ya que la capacidad de un examen diagnóstico se evalúa realmente cuando es expuesto a condiciones clínicas similares a la realidad (Vera et al., 2005).

#### 4.3.2. POBLACIÓN DE MUESTREO

Es la población que posteriormente será sometida a un sistema de muestreo si no fuera factible, por el motivo que fuera, estudiarla entera (ver Figura 4.3.a.).

**Figura 4.3.a. Sistema de muestreo.**



Cuando se crea una “población de muestreo” mediante la definición de criterios de selección se corre el peligro de cometer sesgos que vicien la *globalización* de los resultados obtenidos para esta población a otra más extensa (“población objetivo o diana”) (Colton, 1995). Para evitarlo, se ha cuidado que los criterios selectivos aplicados sobre la población objetivo y que definen el grupo a estudio no hagan diferenciación en cuanto a *factores de confusión* del tipo edad, cultura, religión,...

Por otra parte, no importa si ciertos elementos diagnósticos vienen descritos en la literatura en relación con otros procesos patológicos diferentes a la endometriosis (p. ej., niveles de CA125 en cáncer de ovario, otros motivos de esterilidad, Eco positiva en otros tumores benignos). Esto no debe suponer la ampliación de los criterios de exclusión a este grupo de patologías. Los casos en que unos resultados positivos se deban a otras patologías y no a endometriosis quedarán registrados como falsos positivos para enfermedad endometriósica, figurando como tales en la conformación de las tablas de doble entrada.

Por último, el procesamiento que en este estudio se hace de los datos evita que una particular prevalencia de la enfermedad en esta muestra impida la referida globalización o generalización de sus resultados.

La **población de muestreo viene determinada por la aplicación de una serie de criterios de selección** sobre la población objetivo. Éstos quedan definidos por los criterios de inclusión y de exclusión al estudio.

Para que un estudio del “tipo” caso-control sea válido, los controles deben originarse de la misma población que los casos (Zondervan et al., 2002).

Así, los **controles** se han muestreado de la misma población que los casos, con edades, procedencias y situaciones semejantes. De esta manera los controles tendrán la misma oportunidad de desarrollar la enfermedad de interés que los casos incluidos en el estudio, minimizándose el riesgo de encontrar falsas asociaciones. Los controles serán individuos que, sin padecer la enfermedad, posean los cuadros más usuales en el diagnóstico diferencial de dicha enfermedad, así como trastornos con la misma

localización anatómica o la misma naturaleza fisiológica. En definitiva, la prueba no está encaminada a detectar la enfermedad en pacientes asintomáticos (Burgueño et al., 1995). Ello permitirá comparar los resultados con la población de procedencia (Zondervan et al., 2002).

#### 4.3.2.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión quedan establecidos como sigue:

- Mujeres registradas, en algún momento (pre o postquirúrgico), con un diagnóstico, primario o secundario, de sospecha de endometriosis (código 617). Este criterio de selección facilita la presencia en la historia clínica de registros exploratorios y de anamnesis, pruebas de imagen y datos analíticos de interés para el propósito de este trabajo (anamnesis dirigida hacia datos sobre menarquia, tipología menstrual, embarazos, métodos anticonceptivos,...; exploración centrada en el área abdómino-genital; pruebas complementarias de interés, comunes en un entorno de sospecha de enfermedad endometriósica) o bien una exploración quirúrgica por facultativos con intención discernidora sobre la presencia o no de lesiones endometriósicas.
- Les haya sido practicada, en algún momento, una laparoscopia/laparotomía exploratoria-terapéutica. Este factor es imprescindible, al asegurar, salvo errores de registro o almacenamiento de datos, la presencia de criterios anatomopatológicos diagnósticos de endometriosis. El resultado del estudio anatomopatológico se establece como patrón de referencia o “patrón oro” para determinar la certeza en cuanto a la presencia o no de endometriosis en la paciente, a fin de evitar el sesgo de verificación o confirmación (Almazán y Espallargues, 2001).

#### 4.3.2.2. Criterios de exclusión

Como criterio de exclusión se estableció:

- Ausencia de información del estudio anatomopatológico, bien durante la propia intervención quirúrgica, bien del estudio histológico de aquellas piezas que se remitieron desde quirófano al laboratorio de anatomía patológica.

Esto puede deberse tanto al extravío del registro del protocolo quirúrgico como a la pérdida del informe anatomopatológico, por fallos en el almacenamiento de datos, haciendo imposible la confirmación sobre la presencia o ausencia de enfermedad endometriósica en la paciente.

#### 4.3.3. MUESTRA

La muestra serían los **sujetos resultantes de la aplicación de técnicas de muestreo** sobre la población de muestreo. La muestra seleccionada tendría que ser similar a la población de enfermos en que habitualmente se aplicará la prueba (Almazán y Espallargues, 2001).

Se realizó un muestreo de **casos consecutivos**, no-probabilístico.

Así, la muestra queda definida por: Aquellas mujeres atendidas en el Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (CHUAB), como hospital de referencia para gran parte de la población de la provincia de Albacete. Se han tomado a todas las pacientes que cumplían los criterios de selección ya expuestos, desde el año 1996 hasta el año 2009, ambos inclusive. Se estableció retroceder en el estudio sólo hasta el año 1996, debido a que las Historias Clínicas anteriores a esa fecha incluían escasos

registros de determinados elementos diagnósticos que por los actuales conocimientos y el estudio piloto realizado se consideran de especial interés en el diagnóstico de la endometriosis.

#### 4.3.3.1. Cálculo del tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral se ha utilizado el programa de análisis epidemiológico de datos tabulados Epidat, en su versión 3.1.

El método empleado por este programa integra la mayoría de las fórmulas sugeridas por los autores para el cálculo del tamaño muestral, ya que maneja parámetros como Sensibilidad y Especificidad, que son la base para el cálculo de las Razones de Verosimilitud; Prevalencia de la enfermedad; Nivel de confianza, que depende del Error alfa; Precisión o potencia del estudio, que está en función del error beta aceptado; estando también los Falsos Positivos relacionados con los parámetros anteriores.

El Estudio Piloto realizado en los años 2000-2001 permite establecer cuáles son los elementos diagnósticos más relevantes a tener en cuenta en el cálculo del tamaño muestral. Así, este cálculo se ha realizado para unos valores esperados de **Sensibilidad** en función de los resultados del Estudio Piloto, que se encuentran en torno al 62% como media para los elementos diagnósticos más relevantes; y para unos valores esperados de **Especificidad** regidos asimismo por los resultados del estudio piloto, que se encuentran en torno al 80% para esos elementos diagnósticos.

Se acepta una **Prevalencia** de la enfermedad en la muestra de un 89%, en base a los datos recogidos durante el Estudio Piloto. Esta elevada prevalencia provocará la necesidad de un tamaño muestral elevado, ya que cuanto más se alejan las prevalencias de las muestras del 50%, más desequilibrado es el reparto entre pacientes enfermas y no enfermas.

Se asume un **Nivel de Confianza** del 95% tanto para la Sensibilidad como para la Especificidad.

Finalmente, el cálculo del tamaño muestral se realiza aceptando una **Potencia** del estudio del 90%, lo que equivale a un margen de error (expresado por el programa Epidat como “precisión absoluta”) del 10%.

Con todos estos datos, el programa estadístico da un tamaño muestral necesario de **564** pacientes, tal y como se expone a continuación:

Tamaños de muestra y precisión para pruebas diagnósticas	
	Sensibilidad: 62,000%
	Especificidad: 80,000%
Prevalencia de la enfermedad en la población:	89,0%
	Nivel de confianza: 95,0%
Precisión (%)	Total
-----	-----
10,000	564

Este tamaño muestral calculado por el programa Epidat obligó a prolongar la recogida de datos, y extrayendo resultados hasta el año 2009, ya que es entonces cuando pudo alcanzarse un tamaño muestral de 626 pacientes. Inicialmente, es preciso un número mayor de pacientes que el calculado por el programa estadístico, ya que hay que tener en consideración las pérdidas que ocurrirán durante la recogida de datos (“tamaño muestral ajustado a las pérdidas”), como se explica a continuación (Pita, 1996).

Con todo, **626 mujeres** atendidas en el CHUAB durante el periodo 1996-2009 cumplían los criterios de inclusión expuestos. En 37 historias clínicas de estas mujeres no se encontró, durante la fase de recogida de datos, una referencia determinante

sobre la definición anatomopatológica de los hallazgos de la intervención quirúrgica, por lo que fueron más tarde excluidas del estudio.

Así, la muestra seleccionada y sometida a estudio quedó finalmente formada por un total de **589 pacientes**, algo por encima del tamaño muestral calculado por el programa Epidat.

#### 4.4.- DEFINICIÓN DE CASO. PATRÓN DE REFERENCIA DIAGNÓSTICA

El patrón de referencia o “gold standard” debe ser una prueba diagnóstica con una sensibilidad (S) igual a 1 y una especificidad (E) igual a 1.

Sin embargo, en la práctica, encontrar un método diagnóstico con S=1 y E=1 en endometriosis es un objetivo utópico. Existen lesiones demasiado pequeñas o atípicas o escondidas por retracciones o adherencias que pueden escapar a la observación del examinador. También ha de considerarse las discrepancias existentes entre autores en incluir o no como diagnóstico de endometriosis a lesiones muy primitivas. Lo mismo cabe decir de las formas denominadas “*microscópicas*” (Redwine y Yocom, 1990).

A pesar de lo dicho, en la literatura especializada consultada se acepta ampliamente la cirugía laparoscópica o por laparotomía como el método diagnóstico de referencia, el que se usará para establecer como cierta la presencia o ausencia de enfermedad endometriósica.

En la muestra poblacional seleccionada habrá un grupo de mujeres en que se tendrá un diagnóstico de certeza de endometriosis y otro grupo de mujeres con diagnóstico de certeza de no-endometriosis. Las primeras formarán parte del grupo de “casos”, mientras que las segundas lo harán del grupo de “controles”.

Es importante aclarar en este punto que al principio de este “estudio sobre la validez de pruebas diagnósticas” no se conoce qué pacientes de la muestra quedarán

finalmente incluidas en cada grupo, “caso” o “control”, evitando un sesgo de selección que comportara falsas asociaciones, como luego se explica (Rotaecche et al., 2010).

Holt y Weiss (2000) comentaron acertadamente que debe usarse una definición estándar de endometriosis para que los resultados de un estudio sean comparables con los de otros estudios. Propusieron una definición estándar de enfermedad endometriósica “confirmada” frente a la enfermedad “probable”. Para estos autores, la consideración de diagnóstico confirmado de endometriosis viene determinada por la presencia de uno o más de los siguientes hallazgos:

- Endometrioma ovárico de cualquier tamaño.
- Implantes endometriósicos de cualquier tamaño, con una profundidad mayor de 5 milímetros.
- Implantes endometriósicos de cualquier tamaño, con adherencias no atribuibles a otra causa.

Esta definición deja a los implantes superficiales supeditados a la presencia de adherencias por endometriosis.

Koninckx et al. (1999) afirman que las endometriosis clasificadas según el sistema de la AFS<sub>R</sub> como estadios mínimo o leve son consideradas cada vez por más profesionales como parte de un proceso fisiológico normal, mientras que los estadios moderados y severos definirían la “enfermedad endometriósica”.

En el presente estudio se han considerado “**casos**” a aquellas mujeres con diagnóstico de endometriosis confirmado por LA PRUEBA ORO O ESTÁNDAR, el estudio anatomopatológico mediante cirugía; siendo éste el patrón de referencia diagnóstica. Esta prueba será considerada **positiva** ante la presencia de lesiones endometriósicas, independientemente del tipo de lesión, tamaño de la misma, su profundidad o la concurrencia o no de adherencias.



La presencia de estas lesiones quedará definida por el informe quirúrgico de los implantes que se cauterizan durante la intervención quirúrgica, y por la confirmación del estudio histológico de aquellas piezas que se remiten desde quirófano al laboratorio de anatomía patológica.

El uso de una prueba de referencia es necesario para evitar un sesgo de clasificación, al impedir que individuos sanos sean clasificados como enfermos y que individuos enfermos sean clasificados como sanos.

Los “**controles**” serán todas aquellas mujeres sin el hallazgo de lesiones endometriósicas en la inspección anatomopatológica a la que se les somete.

Para asegurar la independencia entre las pruebas a estudio y el patrón de referencia, y evitar con ello un sesgo de verificación, se ha cuidado que este “patrón oro” se aplique a todas las pacientes a estudio, independientemente del resultado de una prueba en concreto (Rotaèche et al., 2010). Así, por ejemplo, una mujer con ecografía transvaginal negativa para endometriosis también habrá sido sometida a la prueba diagnóstica de referencia.

#### 4.5. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS EVALUADOS

En el formulario de cálculo de probabilidad de endometriosis post-prueba sólo figuran finalmente los elementos diagnósticos que tienen presencia suficiente en las historias clínicas.

**Se ha desestimado** el análisis de la validez de elementos como la Resonancia Magnética Nuclear, el antecedente de Histerosalpingografía previa y la Tomografía Axial Computerizada por aparecer en las historias clínicas de muy pocas de las mujeres sometidas a estudio, no obteniéndose muestra representativa para un análisis

estadístico. Lo mismo cabe decir de elementos diagnósticos de interés reciente como los niveles de Proteína placentaria 14 (PP14), Interleuquina 6 (IL-6), Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), autoanticuerpos antiendometriales.

En cuanto al antígeno carcinoembrionario (CEA), se estudia este antígeno glicoproteico constituyente del glicocáliz del endodermo embrionario por la concurrencia de su determinación con la de otros marcadores tumorales. Normalmente está ausente en las células adultas, pero puede aparecer en algunas células tumorales de estirpe epitelial, como los adenocarcinomas de intestino grueso o de mama, pudiéndose llegar a detectar en el plasma del paciente.

Por otra parte, **se han generado variables**, representativas de elementos diagnósticos, a partir de otros elementos diagnósticos incluidos en la plantilla de recogida de datos. Así, en la plantilla se recogieron datos acerca del antecedente de cirugía ginecológica y del de cirugía abdominopélvica no-ginecológica. De ambos, se genera la variable “cirugía abdominopélvica”, por el interés que puede tener evaluar la ocurrencia de cirugía en general en esa región anatómica. Igualmente, se registran el número de abortos y el número de partos vaginales. A partir de estas dos variables, puede crearse la variable “número de partos”, que incluye a las dos anteriores. Mención aparte cabe para las variables dicotómicas “antecedente de aborto”, “antecedente de cesárea” y “antecedente de parto”, todas creadas a partir de sus correspondientes variables cuantitativas “número de ~”. Estas últimas variables dicotómicas se han generado en busca de una mayor validez diagnóstica que sus originales cuantitativas.

Cabe señalar ahora que estas variables generadas a partir del registro de otras son dependientes de sus variables de origen. Por lo tanto, no podrán multiplicarse las Razones de verosimilitud de aquellas variables generadas por las de sus respectivas variables de origen, para calcular una Razón de verosimilitud global. Esto es porque una condición para el cálculo de la Razón de verosimilitud global es que las variables de las que se extraen las razones de verosimilitud implicadas en la ecuación sean independientes entre sí (Hulley y Cummings, 1996; Latour, 2003).

Finalmente, señalar que no se evalúan los elementos diagnósticos con respecto al *grado evolutivo* de la afectación anatomopatológica porque en endometriosis no hay una clara correlación de los síntomas con los hallazgos quirúrgicos. Además, igualmente puede tener importancia clínica diagnosticar una endometriosis en sus primeros grados evolutivos. También se ha comentado que hay discrepancia entre los autores en considerar como patológicos los estadios mínimo y leve de la enfermedad. Se trata, por tanto, de determinar la presencia o ausencia de la enfermedad endometriósica, independientemente del grado evolutivo y de la forma de presentación anatomopatológica.

Los **resultados de los elementos diagnósticos** se muestran como datos o variables diferenciadas en dos grupos:

- Variables cualitativas dicotómicas.
- Variables cualitativas no-dicotómicas, cuantitativas discretas y cuantitativas continuas.

Esta diferenciación determina el manejo que de estas variables se haga. Por lo tanto, los resultados de los elementos diagnósticos recibirán un tratamiento estadístico como variables que son. Se establece así la equivalencia:

**ELEMENTO DIAGNÓSTICO = VARIABLE**

La revisión bibliográfica realizada sobre endometriosis permite identificar y determinar las variables (o elementos diagnósticos) de interés para el diagnóstico de endometriosis. Así, se extrajeron de las historias clínicas revisadas una serie de variables y códigos de identificación que pueden organizarse en seis grandes grupos (ver plantilla de recogida de datos en ANEXO I).

#### 4.5.1. VARIABLES IDENTIFICATIVAS DEL CASO-EPISODIO DE INTERÉS

Estas variables no son elementos diagnósticos evaluados. Solamente identifican al episodio de endometriosis con intervención quirúrgica.

- **Número de caso:** se hace una numeración desde el caso número 1 hasta el caso número 626.
- **Número de historia clínica:** se trata de apuntar el número de historia clínica que corresponde a cada paciente en el Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
- **Código de endometriosis:** es un código de registro utilizado para identificar el tipo de diagnóstico con el que es incluido el episodio en la base de datos del hospital. En el caso de la endometriosis, el código que la identifica es el "617-" seguido por el dígito que identifica su localización anatomopatológica.
- **Dos primeras letras de los dos apellidos de la paciente:** se utiliza un sistema de identificación de las pacientes consistente en recoger las dos primeras letras de cada uno de los apellidos de las mismas, tratando de esta manera de respetar la confidencialidad de los datos de las pacientes.
- **Fecha de intervención quirúrgica:** identificación del caso en función del día en que se practicó la intervención quirúrgica.

#### 4.5.2. VARIABLES CORRESPONDIENTES A LA ANAMNESIS

- **Edad:** se indica la edad en años de la paciente en el momento del episodio endometriósico de interés.
- **Fecha de nacimiento:** la recogida de la fecha de nacimiento permite la comprobación de la edad de la paciente señalada en las hojas del episodio estudiado.

- **Cirugía ginecológica previa:** hace referencia a antecedentes de episodios quirúrgicos previos de causa ginecológica.

- **Cirugía abdominopélvica no-ginecológica previa:** se refiere a aquellos antecedentes de intervenciones quirúrgicas de localización en la región abdominopélvica que no sean originadas por patología ginecológica.

- **Cirugía abdominopélvica previa:** es una variable que se crea de la unión de otras dos anteriores variables. Se busca estudiar el impacto del antecedente de cirugía en la región abdominopélvica, independientemente de la causa que la originó, en la probabilidad de presentar endometriosis. Es, por lo tanto, una variable dependiente de las dos variables anteriores.

- **Cirugía no-abdominopélvica previa:** recoge la presencia de episodios quirúrgicos previos, en localizaciones diferentes de la abdominopélvica, que pudieran influir en distinto grado a la producción de endometriosis.

- **Edad de menarquia:** edad en años a la que la paciente tuvo su primera menstruación.

- **Menopausia:** se indica la presencia o ausencia de este estado de cese definitivo de los ciclos menstruales en la paciente, en el momento del episodio endometriósico estudiado.

- **Infertilidad:** se incluye positivamente ("1") a aquellas mujeres con diagnóstico informado de infertilidad. Por lo tanto, no se utiliza como criterio la simple ausencia de partos ni la presencia de abortos, puesto que por sí mismos no son definitivos de infertilidad. Así, se tiene:

▪ *Sí-informado como infertilidad (tanto primaria como secundaria)* → se registrará como sí-infertilidad ("1").

▪ *No-informado como infertilidad* → se registrará como no-infertilidad ("0"), independientemente de la presencia o no de partos, embarazos (con o sin abortos). Nótese que la presencia de embarazos a término previos no es significativo de fertilidad actual, al poder padecer la paciente una infertilidad secundaria.

- **Duración de la menstruación:** se mide en términos de días de duración del flujo menstrual. Nota: si la paciente contesta un intervalo de días (por ejemplo: “entre 4 y 5 días”), se computa la media (4,5 días).
- **Periodicidad menstrual:** se registran los días que duran de media los ciclos menstruales (por ejemplo: “entre 28 y 29 días” se registrará como 28,5 días).
- **Número de abortos:** se recoge el número de situaciones conocidas de embarazo de la paciente que hayan acabado en aborto.
- **Antecedente de aborto:** registra la presencia o ausencia de antecedente de aborto en la anamnesis de la paciente. Es una variable generada a partir de la anterior variable, por lo que ambas serán dependientes entre sí.
- **Número de cesáreas:** registra el número de cesáreas que le hayan sido practicadas a la paciente en su vida.
- **Antecedente de cesárea:** se registra si la paciente ha sido sometida alguna vez, o no, a cesárea. Al ser una variable generada a partir de la anterior, ambas serán dependientes entre sí.
- **Número de partos vaginales:** se registra el número de embarazos finalizados mediante parto por vía vaginal.
- **Número de partos:** se registra el número de embarazos que finalizan con parto, bien por cesárea o bien por vía vaginal.
- **Antecedente de parto:** es una variable que se crea a partir de las variables “número de cesáreas” y “número de partos vaginales”. Hace referencia a la presencia o ausencia de embarazos que no acaban en aborto, independientemente de que sean parto vaginales o por cesárea.
- **Histerosalpingografía previa:** se indica si alguna vez se le practicó a la paciente esta prueba diagnóstica complementaria.
- **Tratamiento previo con anticonceptivos orales:** señala el empleo o no por parte de la paciente de anticonceptivos orales en algún momento de su vida, previo al diagnóstico de endometriosis, independientemente del motivo que los indicó.

- **Empleo de dispositivo intrauterino (DIU):** señala el uso por la paciente de dispositivo intrauterino en algún momento de su vida, previo o durante el episodio endometriósico de interés. A fin de evitar sesgos de selección, se ha descartado el análisis de aquellos casos de DIU con carga hormonal.
  
- **Antecedente de enfermedad pélvica inflamatoria (EPI):** se indica si tiene algún antecedente de proceso inflamatorio pélvico.
  
- **Historia familiar de endometriosis:** recoge la información sobre si algún familiar de la paciente ha sido diagnosticado o no de endometriosis.
  
- **Historia personal de endometriosis:** indica la existencia o no para una misma paciente de episodios previos de endometriosis tratados quirúrgicamente. En caso positivo, los episodios corresponderán al mismo número de historia y letras de los apellidos, pero se identificarán por una distinta fecha de intervención quirúrgica. En caso de haber sido intervenida quirúrgicamente, se interpretará como la evolución de un mismo episodio endometriósico.

#### 4.5.3. VARIABLES RELATIVAS A LA SINTOMATOLOGÍA

- **Dolor abdominopélvico crónico:** se indica el registro o no de dolor en la región abdominopélvica, bien en el transcurso del episodio endometriósico actual, bien durante visitas médicas previas sin resultado diagnóstico.
  
- **Dismenorrea:** se registrará si la paciente sufre o ha sufrido menstruaciones dolorosas.
  
- **Dispareunia:** se refiere a la presencia o no de dolor en la penetración, no siendo atribuible a vaginismo o a escasa lubricación.
  
- **Hipermenorrea:** se registra la aparición de menstruación abundante, en términos de cantidad de flujo.
  
- **Metrorragia:** se indica el registro de hemorragia uterina que no guarda relación con los días ciclo menstrual.

#### 4.5.4. VARIABLES CORRESPONDIENTES A LA EXPLORACIÓN FÍSICA

- **Fijación uterina:** se refiere a la pérdida de movilidad uterina descrita mediante exploración ginecológica, tanto durante el episodio actual como en visitas previas.
- **Sensibilidad-dolor a la exploración:** se registra la aparición de dolor o aumento de la sensibilidad local aparecidos durante la palpación de la región abdominopélvica.
- **Masa-tumoración a la exploración:** hace referencia al hallazgo de un aumento de volumen o formación tumoral durante la exploración abdominopélvica, visual o palpatoria.
- **Masa-tumoración, en el diagnóstico de endometrioma:** esta variable hace referencia al mismo elemento diagnóstico que la anterior variable, pero estudiada y tratada como elemento diagnóstico ante la sospecha concreta de endometriosis en forma de endometrioma. Se extraerán indicadores estadísticos referidos a la validez de este elemento para el diagnóstico de endometrioma.

#### 4.5.5. VARIABLES REFERENTES A PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **Ecografía transvaginal (ETV):** se recoge el resultado positivo o no respecto a endometriosis. Será positivo si en el juicio diagnóstico de la prueba se nombra expresamente la endometriosis, aunque se incluyan otras posibilidades diagnósticas de sospecha.
- **Ecografía transvaginal, para la sospecha diagnóstica de endometrioma:** esta variable recoge el resultado positivo o negativo de la ecografía transvaginal respecto al endometrioma. Se extraerán indicadores estadísticos referidos a la validez de esta prueba complementaria para el diagnóstico de endometrioma.
- **Niveles plasmáticos de CA125, CA19.9 y CEA:** se cifran los niveles en sangre periférica, en unidades por mililitro (U/ml) para los dos primeros, y en



nanogramos por mililitro (ng/ml) para el tercero, medidos en cualquier momento evolutivo de la enfermedad endometriósica que lleva a la paciente su intervención quirúrgica. Si la paciente es sometida a la determinación de estos niveles en más de una ocasión, se tomarán las cifras más cercanas a la intervención quirúrgica.

#### 4.5.6. VARIABLES RELATIVAS A LOS HALLAZGOS ANATOMO-PATOLÓGICOS

- **Endometriosis:** indica la presencia o no de endometriosis, en función de los hallazgos intraoperatorios y de los resultados del estudio anatomopatológico de las piezas extraídas. Esta variable definirá los casos con diagnóstico de certeza de endometriosis. Esta variable se detalla en profundidad durante la definición de la prueba “gold standard”.

- **Morfología de la lesión; endometrioma, implantes:** se registra la morfología anatomopatológica macroscópica de las lesiones endometriósicas. Con el término “endometrioma” se ha querido englobar tanto a los quistes endometriósicos como a las lesiones nodulares; frente a las placas o implantes endometriósicos. Esta distinción responde a la lógica diferencia de identificación en pruebas de imagen, en cuanto a la dificultad de localización e identificación.

#### 4.6.- PROTOCOLO DE RECOGIDA Y PROCESAMIENTO DE DATOS

##### 4.6.1. ELABORACIÓN DE UNA BASE DE DATOS

##### 4.6.1.2. Selección y acceso a los datos de interés

- **Primer paso:** Documentarse sobre qué variables o elementos diagnósticos son de interés en endometriosis. Para ello, han consultado multitud de artículos y libros,

dando importancia preferente a las revisiones sistemáticas sobre los contenidos a consultar (recordando conceptos, una *revisión sistemática* es una revisión en la que la evidencia sobre un tema ha sido sistemáticamente identificada, criticada y resumida de acuerdo a unos criterios predeterminados). Se emplearon las siguientes fuentes de archivos bibliográficos:

- \* Fondos de la Biblioteca de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.
- \* Fondo de documentación Sanitaria de la Escuela Regional de Salud Pública de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha, en Talavera de la Reina.
- \* Revistas y libros del fondo bibliográfico de la biblioteca del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
- \* Artículos seleccionados por Internet de la base de datos MEDLINE, accediendo por la dirección <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>, y conseguido su texto más tarde por diferentes medios.
- \* Fondo de documentación de la Sección de Epidemiología de la Delegación de Sanidad de Albacete.
- \* Biblioteca del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
- \* Fondos de la hemeroteca de la Facultad de Medicina de Valencia.
- \* Biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad de Castilla La Mancha (UCLM).
- \* Base de datos del Índice Médico Español.
- \* Fondos de documentación de la Universidad Politécnica de Valencia.
- \* Biblioteca de la Escuela Valenciana de Estudios para la Salud (EVES).
- \* Biblioteca personal del autor.

- **Segundo paso:** elaboración de una plantilla de recogida de datos (*VER ANEXO I*), donde se registrarán los datos referentes a las variables de interés seleccionadas tras consulta de literatura especializada.

- **Tercer paso:** Seleccionar la muestra de pacientes incluidas en el estudio. Para ello se empleó la información de la base de datos del Servicio de documentación clínica del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

- **Cuarto paso:** solicitar las historias clínicas de las pacientes seleccionadas, al Archivo Central de historias clínicas del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

- **Quinto paso:** Búsqueda de los datos de interés dentro de las historias clínicas. Estos datos se registrarán en la plantilla de recogida de datos elaborada para tal efecto.

#### 4.6.1.2. Recogida de datos

Para la recogida de datos de las historias clínicas y registro en la plantilla, se empleó la información contenida en:

- Hojas de estadística.
- Informe de alta.
- Hojas de anamnesis y exploración.
- Informes de urgencias.
- Hojas de anamnesis de estudio de esterilidad.
- Informe de protocolo quirúrgico.
- Hoja de preanestesia.
- Informe de estudio ecográfico.

- Hojas de resultados de las analíticas de laboratorio.
- Informe del Servicio de Anatomía Patológica sobre las piezas extraídas durante la intervención quirúrgica.

#### 4.6.2. CODIFICACIÓN Y PROCESAMIENTO DE DATOS

Como **soporte informático** se empleó:

- Procesador x86 Family 6 Model 13 Stepping 8 GenuineIntel, 1596 MHz.
- Sistema operativo Microsoft Windows 7 Ultimate Service Pack 1.
- Programa para análisis de datos estadísticos Stata, versión 10.1.
- Programa para análisis epidemiológico de datos tabulados Epidat, versión 3.0.
- Aplicaciones de Office: Microsoft Excel 2007; Microsoft PowerPoint 2007; Microsoft Word 2007, en modo de compatibilidad para versión 97-2003.

Para poder hacer el tratamiento estadístico de los datos, éstos deben adecuarse al formato del programa estadístico que se vaya a emplear para analizar los datos y calcular los indicadores fijados en los objetivos.

Lo primero que se hizo fue pasar los datos registrados en las plantillas a una hoja de cálculo Excel, codificando los datos con los siguientes códigos, para adecuarlos al manejo posterior por los programas de análisis estadístico:

- “- 99” cuando no pudo recogerse el dato, por falta de información en la historia clínica.
- “1” cuando una variable dicotómica tenía valores del tipo “sí presenta”, “resultado positivo”, “sí”.

- “0” cuando una variable dicotómica tenía valores del tipo “no presenta”, “resultado negativo”, “no”.

- En el caso de variables continuas se registró la cifra original, salvo en aquellas expresadas por un intervalo para las que se registra la media de los extremos (ejemplo: periodicidad de la regla=27-30 días. Se registraría 28,5).

Después, se exporta este registro desde Excel al editor de datos del programa Stata 10.1, así como a las bases de datos del programa Epidat 3.0.

#### 4.7. ANÁLISIS DE DATOS

Los elementos diagnósticos estudiados dan resultados bien en forma de variable cualitativa dicotómica, o bien como una variable cuantitativa. Según sea uno u otro caso, se muestran dos modos de procesamiento de datos y presentación de resultados (indicadores estadísticos).

##### 4.7.1. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON VARIABLES CUALITATIVAS DICOTÓMICAS

Mediante los programas Stata 10.1 y Epidat 3.0, se elaboran tablas de contingencia 2x2, y se calculan los valores de Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valores Predictivos positivo y negativo, Índice de Youden y las Razones de Verosimilitud para resultado positivo y negativo.

Luego se calculan el Índice de Validez y los Valores Predictivos positivo y negativo para una prevalencia de endometriosis del 12%, ya que éstos dependen de la prevalencia de enfermedad. No obstante, no se desarrollan gráficos para estos indicadores, al no ser extrapolables, por su dependencia de la prevalencia, a cualquier población.

Con el programa de gráficos de Office 2007, se elaboran gráficos de representación de Sensibilidad y Especificidad, del Índice de Youden y de las Razones de Verosimilitud; para resaltar las características de dichos parámetros y, sobretodo, permitir la comparación rápida entre elementos diagnósticos.

#### 4.7.2. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON VARIABLES CUANTITATIVAS

Con Stata 10.1 se elabora la Curva ROC para cada variable, y calcula el área bajo la curva. Esta curva facilita la elección de los mejores puntos de corte entre los mostrados en una tabla de diferentes puntos de Sensibilidad y Especificidad. También permite la elaboración de la Curva de Lorenz y el cálculo de los índices de Gini y de Pietra.

Una vez seleccionados los puntos de corte que dividen las variables cuantitativas en categorías o niveles de resultados, se realiza un análisis de datos similar al mostrado con las variables cualitativas dicotómicas. Mediante los programas Stata 10.1 y Epidat 3.0, se elaboran tablas de contingencia de 2xN (siendo N el número de puntos de corte + 1). Esto permite calcular, para cada categoría de resultados, el valor de Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor predictivo de un resultado dentro de esa categoría, Índice de Youden y su Razón de verosimilitud para un valor incluido en esa categoría.

También se calculan el Índice de Validez y los Valores predictivos positivo y negativo para una prevalencia de endometriosis del 12%, para cada categoría. De igual manera que con las variables cualitativas dicotómicas, no se desarrollan gráficos para estos indicadores, al no ser extrapolable a cualquier población por ser dependientes de la prevalencia de la enfermedad.

Igualmente, con el programa de gráficos, se representan los valores de la Sensibilidad y Especificidad, el Índice de Youden y las Razones de Verosimilitud.

#### 4.8.- ASPECTOS ÉTICOS

Se ha seguido en todo el proceso de manejo de datos las directrices que marca la legislación en vigencia y que afecta a la protección de ficheros informatizados sobre datos de tipo personal en general, y de carácter médico en particular. Con ello, toda la información obtenida quedó sujeta al mismo nivel de confidencialidad que la contenida en la historia clínica.

##### 4.8.1. MARCO LEGAL

El derecho a la protección de los datos personales, a la intimidad y confidencialidad, así como el deber de secreto, son conceptos con definiciones individuales y diferenciadas pero concatenadas unas con otras.

El **deber de secreto** se relacionaba antiguamente con la profesión médica, configurándose el Juramento Hipocrático, por el que el médico se comprometía a mantener silencio sobre todo lo que viese u oyese referente a la vida de los pacientes en el curso de su atención, o incluso fuera de la misma.

El Código de Ética y Deontología Médica adoptado por la Organización Médica Colegial el 10 de septiembre de 1999 señalaba que “el secreto médico es inherente al ejercicio de la profesión y se establece como un derecho del paciente a salvaguardar su intimidad a terceros...”. Los Estatutos de la Organización Médica Colegial, aprobados por Real Decreto 1018/1980 de 19 de mayo, consideran falta grave la infracción grave del secreto profesional, por culpa o negligencia, con perjuicio grave para terceros; y muy grave, la violación dolosa del mismo.

El **derecho a la intimidad** está recogido en la Constitución Española, en el artículo 18.1, se desarrolla en la Ley Orgánica 1/1982 de 5 de mayo, de protección civil del derecho al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia imagen.

En cuanto a la protección de datos de salud, la Ley General de Sanidad 14/1986 de 25 de abril, en sus artículos 9, 10 y 61, hace referencia a la intimidad personal y a la **confidencialidad** de la información propia de la actividad sanitaria. El su artículo 61, menciona el “derecho del enfermo a su intimidad personal y familiar y el deber de guardar secreto por quien en virtud de sus competencias tenga acceso a la historia clínica”.

La Ley 41/2002 de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica cita en su preámbulo la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de carácter personal y la Directiva Comunitaria 95/46 del Parlamento relativa a la Protección de Datos Personales y a la libre circulación de esos Datos. Esta Ley 41/2002 establece en su artículo 2.7 que la persona que elabore o tenga acceso a la información y documentación clínica está obligada a guardar la reserva debida. Y en el artículo 16.6 recoge que “el personal que accede a los datos de la Historia Clínica en el ejercicio de sus funciones queda sujeto al deber de secreto”.

El Reglamento de la citada Ley Orgánica de 15/1999 fue aprobado por Real Decreto 1720/2007 de 21 de diciembre.

#### 4.8.2. GARANTÍA DE CONFIDENCIALIDAD

El listado de los casos seleccionados para el estudio, para petición de sus respectivas historias clínicas al Servicio de Documentación del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete no lleva más identificación de la paciente que el número de historia clínica. Este número va acompañado de los códigos por patologías, incluida la



endometriosis y su localización, intervenciones y procedimientos de interés para su selección; sin figurar en ningún caso su transcripción nominal.

La identificación de cada caso, en la plantilla de recogida de datos, se hace por numeración consecutiva, del caso número 1 al 626. Además, para disminuir el riesgo de confusiones, se identifican las pacientes por su historia clínica hospitalaria y por las dos primeras letras de cada apellido, sin que figuren más datos de filiación. En la base de datos de Excel no se incluyen las letras de los apellidos ni el número de historia clínica hospitalaria, para disminuir el grado de identificación posible.

#### 4.8.3. PROTECCIÓN DE DATOS

Para asegurar la protección de los datos que se manejan, todas las historias clínicas fueron revisadas sin salir del Servicio de Documentación del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (CHUAB). Se evita así el extravío de documentación confidencial y el alcance de personas no autorizadas para su manipulación y visualización.

Las plantillas de recogida de datos y la base de datos en documento de Excel, ambas con manejo extrahospitalario, han sido sometidas a esmerada custodia por parte del autor, no habiéndose dejado al alcance de otras personas.



## 5. RESULTADOS



Se presentan los resultados junto a las interpretaciones pormenorizadas de los mismos, en función de los valores de sus indicadores estadísticos. Estas interpretaciones se realizan en el capítulo de resultados porque derivan directamente de los valores de los distintos indicadores estadísticos y de la visualización de sus representaciones gráficas. Posteriormente, en el apartado de discusión, se forjará una interpretación integral sobre la validez de cada uno de los elementos diagnósticos disponibles para el diagnóstico de endometriosis.

Son varios los indicadores estadísticos sobre la validez diagnóstica de los elementos diagnósticos evaluados. Se muestran en tablas todos los indicadores (Sensibilidad, Especificidad, Valores predictivos, Índice de validez, Índice de Youden, Razones de verosimilitud, Curva ROC y su Área bajo la curva, Curva de Lorenz y sus Índices de Gini y de Pietra) calculados para la población muestral, y los correspondientes a una población general en que la prevalencia de la enfermedad es de un 12%. Sin embargo, se representan gráficamente solamente aquellos indicadores cuyos resultados no varían con la prevalencia de la enfermedad, siendo directamente extrapolables a cualquier población. De entre todos, destacan las Razones de Verosimilitud al ser valores extrapolables a otras poblaciones y permitir modificar realmente la probabilidad a considerar sobre el estado de la paciente con respecto a la presencia o no de enfermedad.

En la tabla general de resultados se exponen simplemente los valores de la Sensibilidad y la Especificidad, así como los valores de las Razones de Verosimilitud; para cada uno de los elementos diagnósticos evaluados. En las figuras generales de resultados sólo se exponen sus Razones de Verosimilitud. Esto es así porque éstos resultan los indicadores estadísticos de validez diagnóstica más relevantes en la aplicación al análisis de decisión clínica.

Para resaltar las características de validez de los elementos diagnósticos y, sobretodo, permitir la comparación rápida entre los mismos, se muestran representaciones gráficas de sus principales indicadores estadísticos.

Todas las figuras sobre Sensibilidad y Especificidad, Índice de Youden y Razones de Verosimilitud presentan la misma escala de valores para que puedan ser comparables visualmente unas figuras con otras, a pesar de que algunas de estas figuras, con valores pequeños, queden mal balanceadas (por espacio perdido por los extremos).

### 5.1.- ESQUEMA DE PRESENTACIÓN DE RESULTADOS Y SU INTERPRETACIÓN

Se muestran dos modos de procesamiento de datos y presentación de resultados (indicadores estadísticos), en función del tipo de resultados de elemento diagnóstico. Las pruebas o elementos diagnósticos estudiados dan los resultados bien en forma de variable cualitativa dicotómica, o bien como una variable cuantitativa. Según sea uno u otro caso, varía el esquema de presentación de resultados.

#### 5.1.1.- PARA ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON VARIABLES CUALITATIVAS DICOTÓMICAS

Para los elementos diagnósticos cuyos resultados se presentan como variables cualitativas dicotómicas, se elabora una tabla de doble entrada, donde las filas identifican el resultado de la variable como “sí” o “no”, “positivo” o “negativo” y las columnas identifican la categoría a la que pertenecen las observaciones en relación a la presencia o no de endometriosis.

La Tabla 5.1.a. muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “Elemento diagnóstico”.

**Tabla 5.1.a. Tabla de contingencia para “Elemento diagnóstico”.**

"Elemento diagnóstico"	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
no	21	348	369
sí	5	118	123
Total	26	466	492

Con los datos que se resumen en la tabla de contingencia, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o, lo que es lo mismo, a un alfa = 0,05.

**Tabla 5.1.b. Indicadores estadísticos para “Elemento diagnóstico”.**

"Elemento diagnóstico"	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	25,32	21,27	29,38
Especificidad (%)	80,77	63,70	97,84
Índice de validez (%)	28,25	24,17	32,33
Valor predictivo + (%)	95,93	92,04	99,83
Valor predictivo - (%)	5,69	3,19	8,19
Prevalencia (%)	94,72	92,64	96,79
Índice de Youden	0,06	-0,10	0,22
Razón de verosimilitud +	1,32	0,59	2,94
Razón de verosimilitud -	0,92	0,76	1,12

Estos indicadores estadísticos se muestran en una tabla (ver Tabla 5.1.b.) para su mejor visualización, para cada uno de los elementos diagnósticos. Este tipo de tabla muestra los valores de los indicadores estadísticos para una prevalencia muestral, con sus respectivos intervalos de confianza.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de estos indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). Estos nuevos valores se muestran en una tercera tabla (ver Tabla 5.1.c.) en la que los resultados no se muestran con intervalo de confianza (IC), ya que estos indicadores estadísticos están calculados para una prevalencia poblacional (del 12%), y no muestral.

**Tabla 5.1.c. Indicadores estadísticos para “Elemento diagnóstico”, para una prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	25,32%	
Especificidad:	80,77%	
Prevalencia:	12,00 x	100
	Valor	
-----	-----	
Índice de validez (%)	74,12	
Valor predictivo + (%)	15,22	
Valor predictivo - (%)	88,80	
Índice de Youden	0,06	
Razón de verosimilitud +	1,32	
Razón de verosimilitud -	0,92	

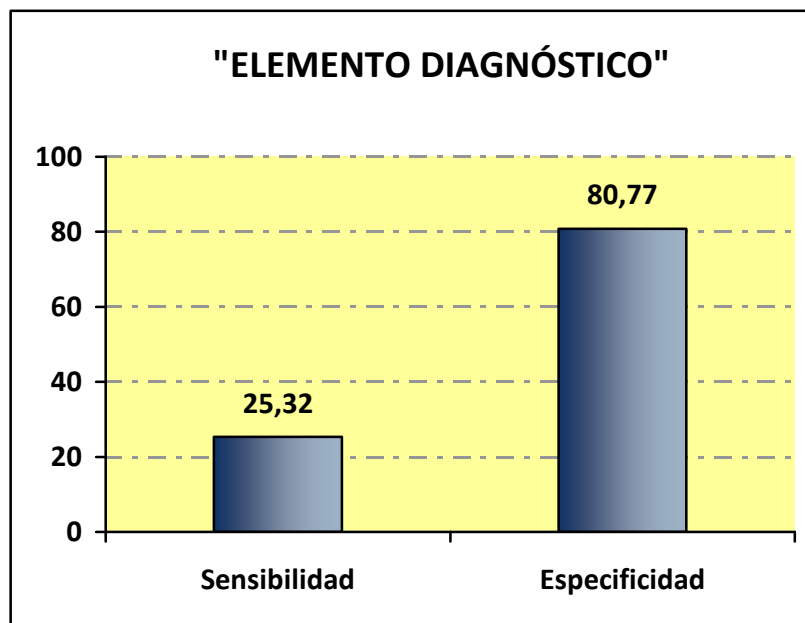


Los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos para resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de Verosimilitud (Cocientes de Probabilidad) de un resultado positivo (RV+) y de uno negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla elaborada con una prevalencia muestral.

No obstante, los valores de IV, VP+ y VP- se exponen sólo como datos orientativos, ya que la prevalencia de la endometriosis puede variar según la población a la que se apliquen los resultados de este estudio, por lo que son indicadores que no permiten su aplicación directa.

Los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)** se representan en una figura (ver Figura 5.1.a.) para una mejor visualización. Al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, la Sensibilidad y la Especificidad sí son extrapolables a cualquier población.

**Figura 5.1.a. Sensibilidad y Especificidad de “Elemento diagnóstico”, para endometriosis.**

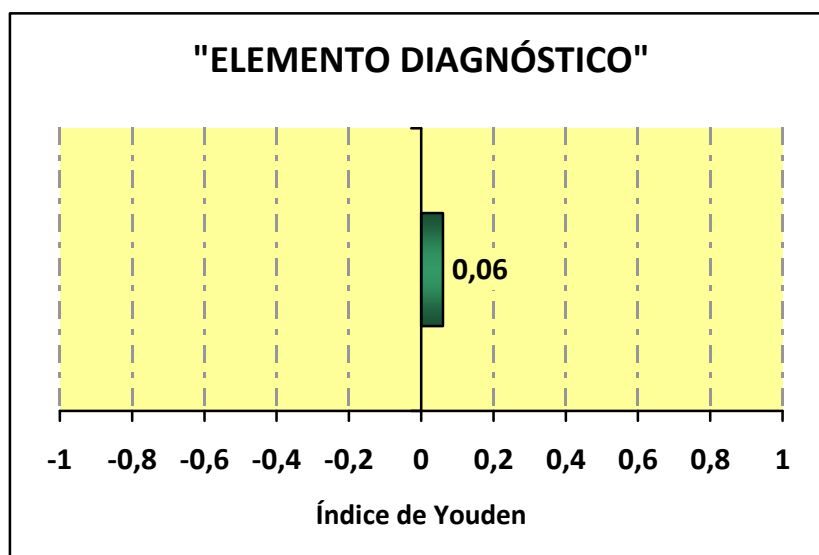


Se describe la magnitud de ambos indicadores estadísticos (Sensibilidad y Especificidad) para cada “Elemento diagnóstico” frente a la presencia o no de enfermedad endometriósica. Se apunta si la Sensibilidad de un elemento diagnóstico es escasa, muy baja, baja, en torno al 50% (similar a tirar una moneda en el aire), alta o muy alta para el diagnóstico de endometriosis. Lo mismo se anota para la Especificidad.

El **Índice de Youden (IY)** refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos.

Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a “0” equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica perversa (Silva, 1997) (ver Figura 5.1.b.).

**Figura 5.1.b. Índice de Youden de “Elemento diagnóstico”, para Endometriosis.**



Las **Razones de Verosimilitud (RV)**, tanto para cuando una paciente presenta un resultado positivo de “diagnóstico establecido de infertilidad” como para cuando

presenta un resultado negativo, denominándose respectivamente “Razón de Verosimilitud para un resultado positivo (RV+)” y “Razón de Verosimilitud para un resultado negativo (RV-)” para ese elemento diagnóstico, son los indicadores que más interesan por el manejo posterior que de ellos puede hacerse.

Un buen test está definido por una RV- cercano a “0” y una RV+ alto. Una RV (para un resultado positivo o negativo) igual a “1” supone una nula capacidad del test para distinguir las pacientes enfermas de las no enfermas.

Así, resulta interesante representar gráficamente estos indicadores estadísticos como barras horizontales que parten del eje de ordenadas (que cruza al de abscisas en el valor de  $RV=1$ ), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra.

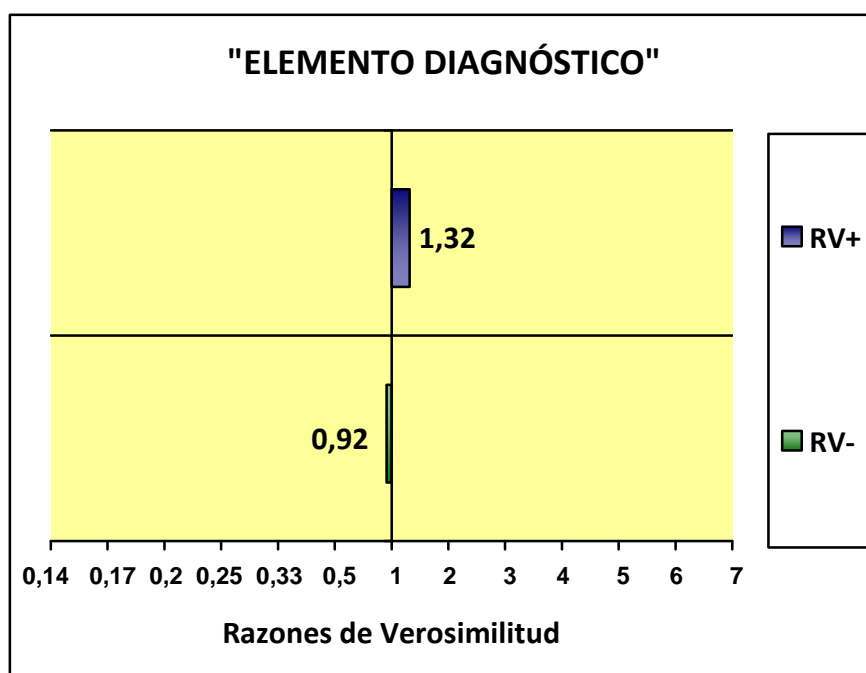
Este impacto será positivo cuando la barra crezca hacia la derecha (mayor de “1”, hacia infinito).

Será negativo cuando la barra crezca hacia la izquierda (menor de “1”, hacia cero).

El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de  $RV=1$ .

Para cada elemento diagnóstico, se representa una figura (ver Figura 5.1.c.) con las Razones de Verosimilitud para “diagnóstico de infertilidad” tanto de un resultado positivo (RV+) como de uno negativo (RV-). Los límites de ambos tipos de Razones de Verosimilitud son infinito (como límite superior) y cero (como límite inferior). Sin embargo, la figura de las Razones de Verosimilitud se representa, para todos los elementos diagnósticos, con un límite superior de “7” y límite inferior de “1/7”. Esto es porque no se han hallado valores de las Razones de Verosimilitud (para los diferentes elementos diagnósticos) más alejados de “1” que las citadas magnitudes (7 y 1/7). Se fijan los mismos límites en los gráficos para todos los elementos diagnósticos para poder comparar visualmente la magnitud de sus Razones de Verosimilitud, positiva o negativa.

**Figura 5.1.c. Razones de Verosimilitud de “Elemento diagnóstico” para endometriosis.**



En vista de la figura de Razones de Verosimilitud, se señala cuál sería la Razón de Verosimilitud a considerar si una paciente presentara un resultado positivo para un elemento diagnóstico dado (**Razón de Verosimilitud positiva, o RV+**). En función de su cercanía a la unidad, se determina la capacidad del elemento diagnóstico en cuestión para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Esta capacidad varía desde nula-escasa hasta muy elevada capacidad diagnóstica. Asimismo, se interpreta en términos de impacto sobre la probabilidad que tiene una paciente de presentar enfermedad endometriósica (variando en los mismos límites que la capacidad). Se indica también el *sentido* de ese impacto sobre la probabilidad de presentar endometriosis, que aumentará si la RV es mayor que “1”, y disminuirá si la RV es menor que la unidad.

Del mismo modo, se señala cuál sería la Razón de Verosimilitud a considerar si una paciente presentara un resultado negativo para el elemento diagnóstico en cuestión (**Razón de Verosimilitud negativa, o RV-**). Igualmente, se determina la capacidad del elemento diagnóstico en cuestión para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad, en función de su cercanía a la

unidad. También se interpreta su valor en términos de *impacto* sobre la probabilidad que tiene una paciente de presentar endometriosis, según la clasificación mayoritariamente aceptada (Vera et al., 2005), indicando igualmente el *sentido* de ese impacto sobre la probabilidad de presentar endometriosis, en función de si esa Razón de Verosimilitud es mayor o menor que “1”.

### 5.1.2.- PARA ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON VARIABLES CUANTITATIVAS

En la mayoría de trabajos con variables cuantitativas o cualitativas no-dicotómicas se opta por elegir un solo punto de corte que defina los pacientes con la enfermedad o sin ella, en función de si el resultado de ese elemento diagnóstico se sitúa por encima o por debajo de dicho punto de corte.

Sin embargo, resulta especialmente útil dividir este tipo de variables en varios niveles o categorías, calculando las Razones de Verosimilitud para cada uno de ellos (Hulley y Cummings, 1996). Para ello, se establecen **puntos de corte múltiples** que maximicen la sensibilidad y especificidad del elemento diagnóstico, lo que permite fijar los límites de las diferentes categorías o niveles de los resultados de los elementos diagnósticos.

Así, la Razón de Verosimilitud puede ser calculada para cada resultado  $R(x)$ , permitiendo dar más valor a cifras extremas que a cifras limítrofes a un único punto de corte clásico, lo que resulta más acorde con la práctica clínica habitual (Latour, 2003).

Este es el método seguido en el presente trabajo de tesis, y la tendencia de los más apreciados estudios sobre validez de pruebas diagnósticas.

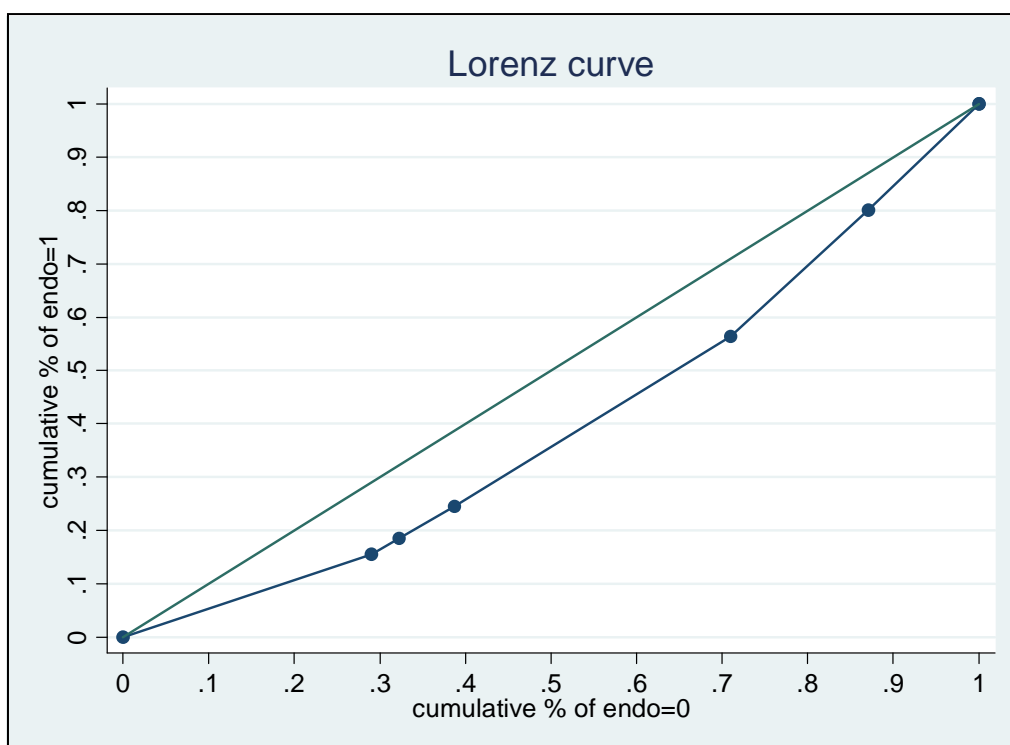
Una primera aproximación sobre la validez de los elementos diagnósticos cuyos resultados se presentan como variables cuantitativas (continuas o discretas) o variables cualitativas no-dicotómicas puede apreciarse mediante la **curva de Lorenz**, junto con los índices de Gini y de Pietra derivados de ella. Cuanto mayor sea la

concauidad de la curva de Lorenz, mejor será el elemento diagnóstico que se está evaluando.

Se muestra una curva de Lorenz (ver Figura 5.1.d.) para cada uno de los elementos diagnósticos que son objeto del presente estudio.

La observación del grado de concauidad de la **curva de Lorenz** permite anotar una aproximación sobre la validez diagnóstica que el elemento diagnóstico en cuestión posee para la endometriosis.

**Figura 5.1.d. Curva de Lorenz para “Elemento diagnóstico”.**



También se presentan los **índices de Gini y de Pietra** (ver Tabla 5.1.d.). Ambos índices cuantifican el grado de concauidad de la curva de Lorenz. Estos índices oscilan entre “0” y “+1”. Valores cercanos a “1” indican bondad de la prueba diagnóstica, mientras que si los valores se acercan a “0” manifiestan una prueba poco adecuada

para discernir entre pacientes enfermas y no enfermas. Tanto la curva de Lorenz como los dos índices asociados a la misma permiten comparar entre sí diferentes pruebas diagnósticas.

**Tabla 5.1.d. Índices de Gini y de Pietra para “Elemento diagnóstico”.**

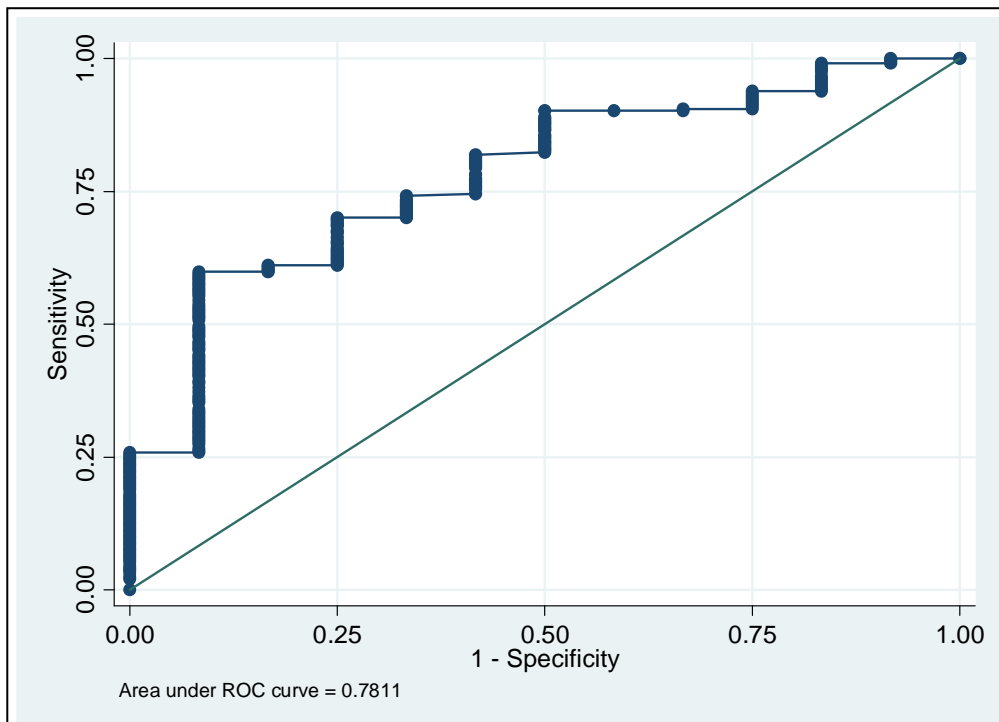
Lorenz curve	
-----	
Pietra index =	0.1462
Gini index =	0.2031

La primera idea concebida de la observación de la curva de Lorenz se ve reforzada por los **índices de Gini y de Pietra**, que permiten señalar si un elemento diagnóstico es escasamente, muy poco, poco, discretamente, o muy adecuado para discernir entre pacientes con endometriosis y pacientes sin la enfermedad.

La **curva ROC** sirve para evaluar la capacidad diagnóstica de una prueba que maneja datos cuantitativos. Cuanto mayor sea el **área que queda bajo la curva ROC**, mayor capacidad discriminadora tendrá el elemento diagnóstico para discernir entre enfermos y sanos. Este área corresponde a un valor cuantitativo, donde “1” sería el valor máximo. La diagonal corresponde a un valor de “0,5”, que equivaldría a una prueba sin valor diagnóstico (equivalente a lanzar una moneda al aire). Valores menores a 0,5 suponen una prueba que da aproximaciones diagnósticas viciadas. Tanto la curva ROC como su área bajo la curva sirven para comparar la validez de diferentes pruebas diagnósticas.

Se representa la gráfica (ver Figura 5.1.e.) de la curva ROC, junto con el valor del área bajo la curva, para cada elemento diagnóstico. Puesto que se trata de la representación de valores cuantitativos continuos, la curva ROC que se representa será **no paramétrica**.

**Figura 5.1.e. Curva ROC no paramétrica y Área bajo la curva, para “Elemento diagnóstico”.**



Esta curva tiene el Área bajo la curva ROC que se muestra en la Tabla 5.1.e.

**Tabla 5.1.e. Área bajo la curva para “Elemento diagnóstico”.**

ROC curve
Area under ROC curve = 0,5374

Observando la **curva ROC**, puede comprobarse gráficamente el grado de validez diagnóstica (desde escasa a muy alta) que ese elemento diagnóstico presenta para la endometriosis. Esta validez dependerá de la proximidad del límite superior del área bajo la curva con respecto a la diagonal, es decir, con respecto al equivalente a tener un nulo valor diagnóstico. Cuantitativamente, el **área bajo la curva** permite señalar la



capacidad diagnóstica que para la endometriosis tiene cada elemento diagnóstico en estudio.

A su vez, la curva ROC facilita la **elección de los mejores puntos de corte** que proporcionen una mayor sensibilidad y especificidad a la prueba (mayor área bajo la curva). Por lo general, estos puntos se corresponden con los puntos de inflexión de la curva. Teniendo esta curva como guía, la elección exacta de estos puntos de corte se realiza sobre una tabla (ver Tabla 5.1.f.) con un listado de resultados de cada elemento diagnóstico en estudio, con los valores de Sensibilidad y Especificidad que corresponden a cada resultado. Esta tabla presenta los resultados ordenados, en primer orden, por valores de Sensibilidad; y en segundo orden, por los valores de Especificidad.

**Tabla 5.1.f. Sensibilidad y Especificidad para los diversos resultados de “Elemento diagnóstico”.**

	"Elemento Dx"	se	sp
1.	8	0.000000	1.000000
2.	9	0.002169	1.000000
3.	10	0.023861	1.000000
4.	11	0.052061	0.967742
5.	12	0.238612	0.838710
6.	13	0.537961	0.516129
7.	14	0.761388	0.354839
8.	15	0.906725	0.064516
9.	16	0.963124	0.000000
10.	17	0.995662	0.000000
11.	11	1.000000	0.000000
12.	14	1.000000	0.000000

En vista de esta tabla, se anotan los puntos de corte seleccionados para ese elemento diagnóstico.

A partir de estos puntos de corte, es posible hacer una **tabla de contingencia de  $2 \times N$** , siendo  $N$  el número de puntos de corte + 1. Si hubiera dos puntos de corte, será una tabla de  $2 \times 3$  (dos filas por tres columnas), como se muestra en la Tabla 5.1.g. Para tres puntos de corte, la tabla será de  $2 \times 4$ .

Su interpretación es la siguiente:

- “menor de  $x$ ”, “de  $x$  a  $y$ ”, “mayor de  $y$ ” son los niveles o categorías de resultados que resultan de los seleccionar los puntos de corte en “ $x$ ” y en “ $y$ ”.
- $a$ ,  $c$ ,  $e$  = número de pacientes en cada categoría de resultados que efectivamente no presentan endometriosis.
- $b$ ,  $d$ ,  $f$  = número de pacientes en cada categoría de resultados que efectivamente sí padecen la enfermedad.
- $N$  = número total de observaciones. Éste no siempre llega al total de pacientes sometidas a estudio, puesto que no todas las historias clínicas recogían datos sobre todos los elementos diagnósticos estudiados.

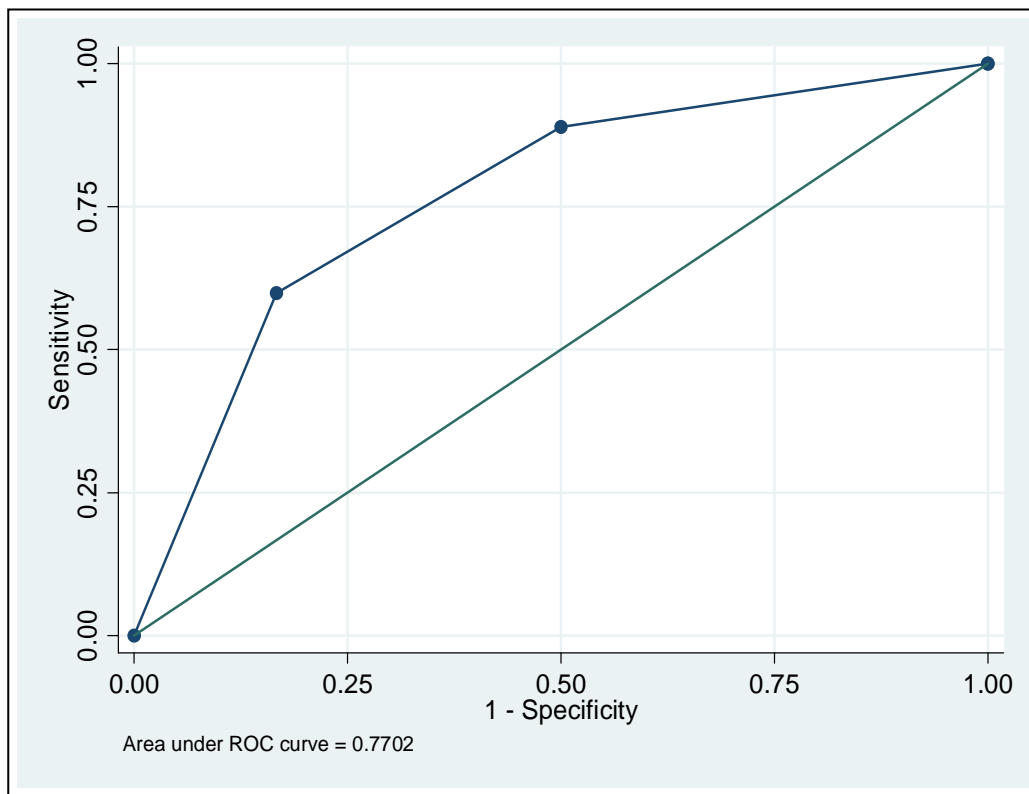
**Tabla 5.1.g. Tabla de contingencia  $2 \times 3$ , para "Elemento diagnóstico".**

"Elemento Dx" (U de medida)	Presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
menor de “ $x$ ”	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>a + b</b>
de “ $x$ ” a “ $y$ ”	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>a + c</b>
mayor de “ $y$ ”	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>e + f</b>
	<b>a + c + e</b>	<b>b + d + f</b>	<b>N</b>

Con los resultados agrupados en categorías o niveles, puede representarse una curva ROC **paramétrica** para cada elemento diagnóstico, correspondiente a las categorías o niveles que surgen de elegir los puntos de corte que maximizan los valores de Sensibilidad y Especificidad. La Figura 5.1.f. muestra una curva ROC para tres categorías de resultados. Obsérvese que esta curva ROC paramétrica muestra un área bajo la curva ligeramente diferente a la correspondiente a la curva ROC no paramétrica, al no pasar necesariamente por los verdaderos puntos de Sensibilidad con  $1 - \text{Especificidad}$ .

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo y Razón de Verosimilitud; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un  $\alpha = 0,05$ . Estos indicadores se calculan para cada categoría o nivel de resultados.

**Figura 5.1.f. Curva ROC paramétrica y Área bajo la curva, para “Elemento diagnóstico”.**



Estos indicadores estadísticos se calculan PARA CADA CATEGORÍA O NIVEL DE RESULTADOS del elemento diagnóstico en estudio. Los indicadores calculados para cada nivel de resultados de prueba se muestran en una tabla para su mejor visualización. Este tipo de tabla muestra los valores de los indicadores estadísticos para una prevalencia muestral, con sus respectivos intervalos de confianza. Para una categoría de resultados que presentan un rango de valores de “x” a “y”, por ejemplo, se elaboraría la Tabla 5.1.h.

**Tabla 5.1.h. Indicadores estadísticos para “Elemento diagnóstico”, categoría de “x” a “y”.**

“Elemento diagnóstico”	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	23,86	19,86	27,86
Especificidad (%)	83,87	69,31	98,43
Valor predictivo (%)	95,65	91,49	99,81
Prevalencia (%)	93,70	91,45	95,95
Razón de verosimilitud	1,48	0,65	3,36

El Valor Predictivo (VP) varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de los indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). Estos valores se muestran en otra tabla (ver Tabla 5.1.i.) en la que los resultados no se presentan con intervalo de confianza (IC), ya que estos indicadores estadísticos están calculados para una prevalencia poblacional (del 12%), y no muestral.

El primer indicador resultante (Valor predictivo) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud (o Cociente de Probabilidad)) no varía con la prevalencia, mostrando el mismo valor que en la tabla anterior.

**Tabla 5.1.i. Indicadores estadísticos para “Elemento diagnóstico”, categoría de “x” a “y”, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

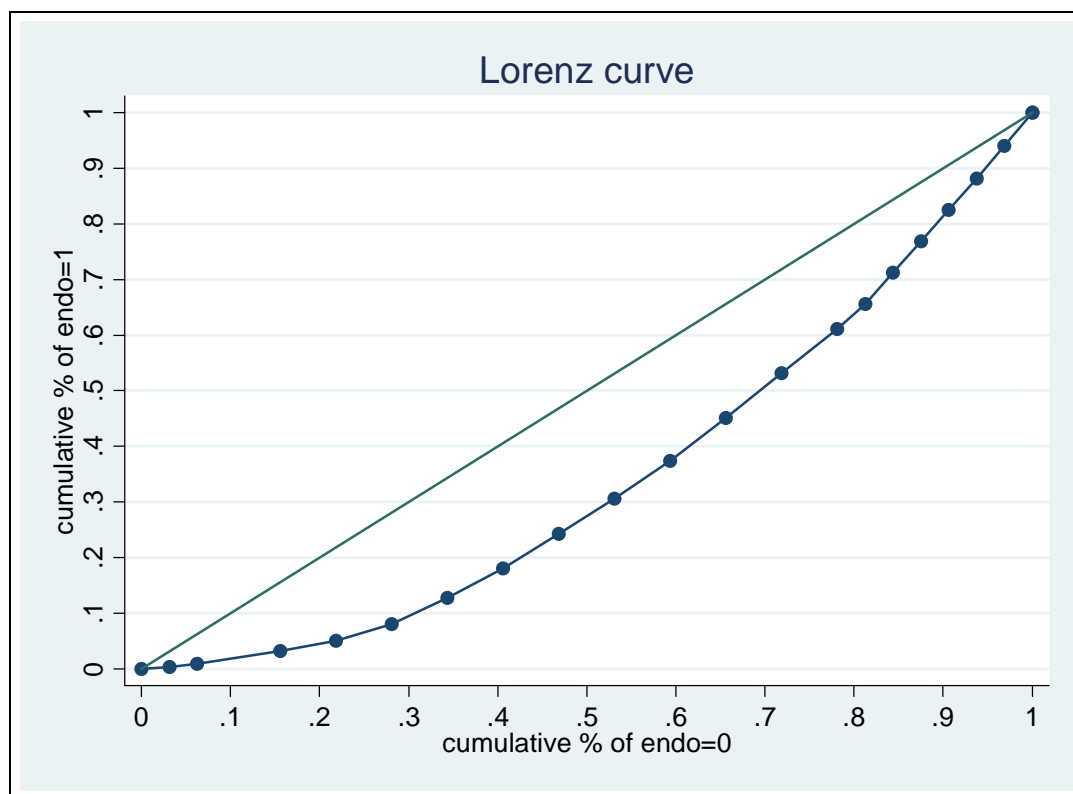
Sensibilidad:	23,86%		
Especificidad:	83,87%		
Prevalencia:	12,00	x	100
“Elemento diagnóstico” x-y		Valor	
-----		-----	
Valor predictivo (%)	16,79		
Razón de verosimilitud	1,48		

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para cada categoría de resultados se llama “**RV para un resultado específico**”. Este resultado específico hace referencia a cualquier resultado incluido en esa categoría de resultados de la prueba. Igual que con el índice de Youden, su representación gráfica se hará conjunta para todas las categorías, facilitando su comparación y comprensión.

## 5.2.- EDAD

Una primera aproximación sobre la validez de este elemento diagnóstico la proporciona la **curva de Lorenz** (ver Figura 5.2.a.), junto con sus índices de Gini y de Pietra. Cuanto mayor concavidad tenga la curva, mejor es la prueba. Un elemento diagnóstico con una curva de Lorenz en la diagonal no tiene valor alguno como medio de diagnóstico para la enfermedad para la que se ha extraído la curva, resultando la misma validez que una moneda lanzada al aire; resultando unos índices de Gini y de Pietra igual a cero.

**Figura 5.2.a. Curva de Lorenz para Edad.**



De la observación de la curva de Lorenz se puede apreciar que el elemento diagnóstico definido como "Edad" posee poca-moderada validez diagnóstica para la endometriosis, al tener esta curva una concavidad muy suave.

Los **índices de Gini y de Pietra** (Tabla 5.2.a.) dan idea del grado de concavidad de las curvas de Lorenz. Ambos índices oscilan entre “0” y “+1”, de menor a mayor bondad de la prueba diagnóstica para discernir entre pacientes enfermas y no enfermas. Como ya se ha indicado, unos índices de valor “cero” denotan una prueba diagnóstica con una curva de Lorenz en la diagonal, con la misma validez que lanzar una moneda al aire.

**Tabla 5.2.a. Índices de Gini y de Pietra para Edad.**

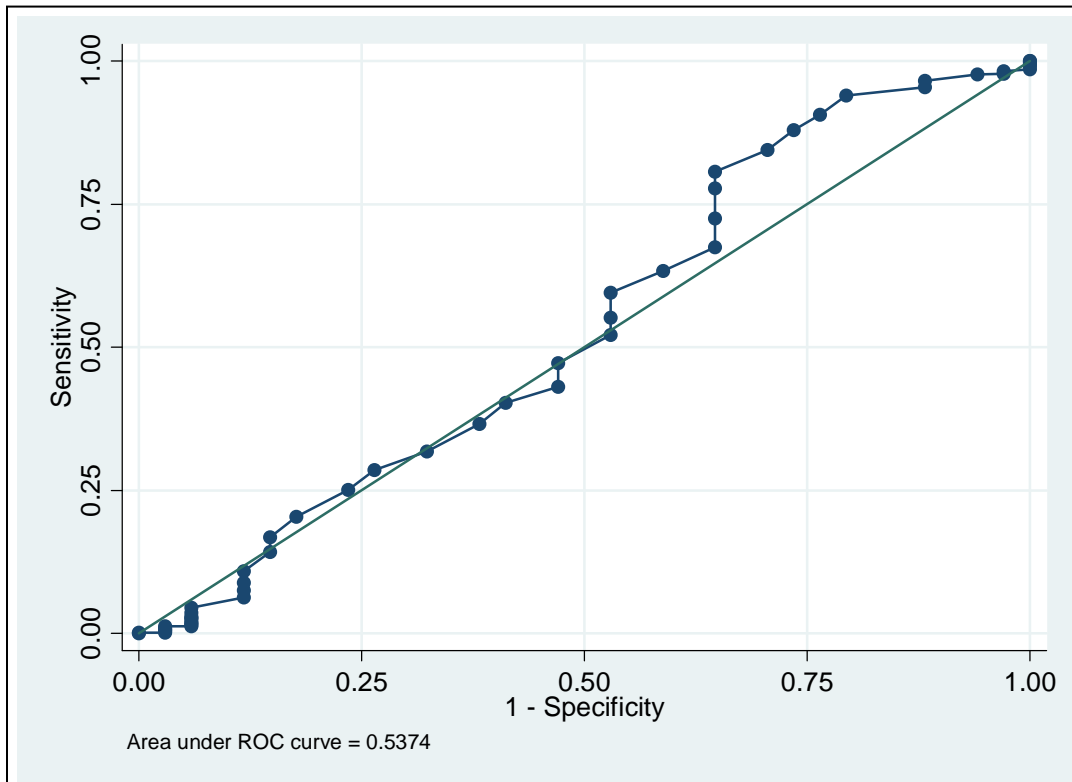
Lorenz curve	
Pietra index	= 0.2256
Gini index	= 0.3131

La primera idea concebida de la observación de la curva de Lorenz se ve reforzada por los *índices de Gini y de Pietra*, que resultan valores cercanos a cero, indicando esto que la “Edad” es un elemento diagnóstico *poco adecuado* para discernir entre pacientes con endometriosis y pacientes sin la enfermedad.

La **curva ROC** sirve para evaluar la capacidad diagnóstica. Cuanto mayor sea su **área que queda bajo la curva ROC**, mayor capacidad discriminadora tendrá el elemento diagnóstico para discernir entre enfermos y sanos. Este área varía de “1” a “0,5”, que corresponden a los valores máximo y mínimo, respectivamente. Una prueba con área bajo la curva ROC igual a “1” daría certeza diagnóstica, mientras que un elemento diagnóstico con un área bajo la curva ROC igual a “0,5” correspondería a una prueba con nula capacidad diagnóstica, equivalente a lanzar una moneda al aire.

La representación gráfica de la curva ROC **no paramétrica**, junto con el valor del área bajo la curva, para el elemento diagnóstico “Edad” queda como se expone en la Figura 5.2.b.

**Figura 5.2.b. Curva ROC no paramétrica, para Edad.**



Esta curva tiene el Área bajo la curva ROC que se muestra en la Tabla 5.2.b.

**Tabla 5.2.b. Área bajo la curva para Edad.**

ROC curve
Area under ROC curve = 0,5374

Observando la **curva ROC**, puede comprobarse gráficamente que la “Edad” tiene poca validez diagnóstica para la endometriosis, ya que el límite superior del área bajo la curva discurre próxima a la diagonal. Cuantitativamente, el **área bajo la curva**, con un valor de 0,5374, también indica que el elemento diagnóstico “Edad” tiene poca



*capacidad* diagnóstica para la endometriosis, ya que se trata de un valor muy próximo a 0,5.

A su vez, la curva ROC facilita la **elección de los mejores puntos de corte** que proporcionen una mayor sensibilidad y especificidad a la prueba (mayor área bajo la curva). Teniendo esta curva como guía, la elección exacta de estos puntos de corte se realiza sobre la Tabla 5.2.c., que muestra el listado de resultados del elemento diagnóstico “Edad” con sus correspondientes valores de Sensibilidad y Especificidad.

**Tabla 5.2.c. Sensibilidad y Especificidad para los diversos valores de Edad.**

	edad	se	sp				
1.	89	0.000000	1.000000	28.	39	0.366426	0.617647
2.	71	0.001805	0.970588	29.	38	0.402527	0.588235
3.	72	0.001805	1.000000	30.	37	0.431408	0.529412
4.	67	0.003610	0.970588	31.	36	0.472924	0.529412
5.	66	0.005415	0.970588	32.	35	0.521661	0.470588
6.	65	0.007220	0.970588	33.	34	0.552347	0.470588
7.	63	0.009025	0.970588	34.	33	0.595668	0.470588
8.	60	0.012635	0.941176	35.	32	0.633574	0.411765
9.	61	0.012635	0.970588	36.	31	0.675090	0.352941
10.	59	0.014440	0.941176	37.	30	0.725632	0.352941
11.	56	0.018051	0.941176	38.	29	0.777978	0.352941
12.	55	0.019856	0.941176	39.	28	0.806859	0.352941
13.	54	0.025271	0.941176	40.	27	0.844765	0.294118
14.	53	0.027076	0.941176	41.	26	0.879061	0.264706
15.	52	0.028881	0.941176	42.	25	0.906137	0.235294
16.	51	0.036101	0.941176	43.	24	0.940433	0.205882
17.	50	0.045126	0.941176	44.	23	0.954874	0.117647
18.	49	0.063177	0.882353	45.	22	0.965704	0.117647
19.	48	0.075812	0.882353	46.	21	0.976534	0.058824
20.	47	0.088448	0.882353	47.	20	0.978339	0.029412
21.	46	0.108303	0.882353	48.	19	0.981949	0.029412
22.	45	0.142599	0.852941	49.	18	0.985560	0.000000
23.	44	0.167870	0.852941	50.	17	0.990975	0.000000
24.	43	0.203971	0.823529	51.	16	0.996390	0.000000
25.	42	0.250903	0.764706	52.	15	0.998195	0.000000
26.	41	0.285199	0.735294	53.	26	1.000000	0.000000
27.	40	0.317690	0.676471	54.	40	1.000000	0.000000

Se han seleccionado como **puntos de corte** los valores para “Edad” de 22 y 50 años.

A partir de estos puntos de corte, se elabora su correspondiente tabla de contingencia de 2x3 (ver Tabla 5.2.d.).

**Tabla 5.2.d. Tabla de contingencia para diferentes categorías de resultados de Edad.**

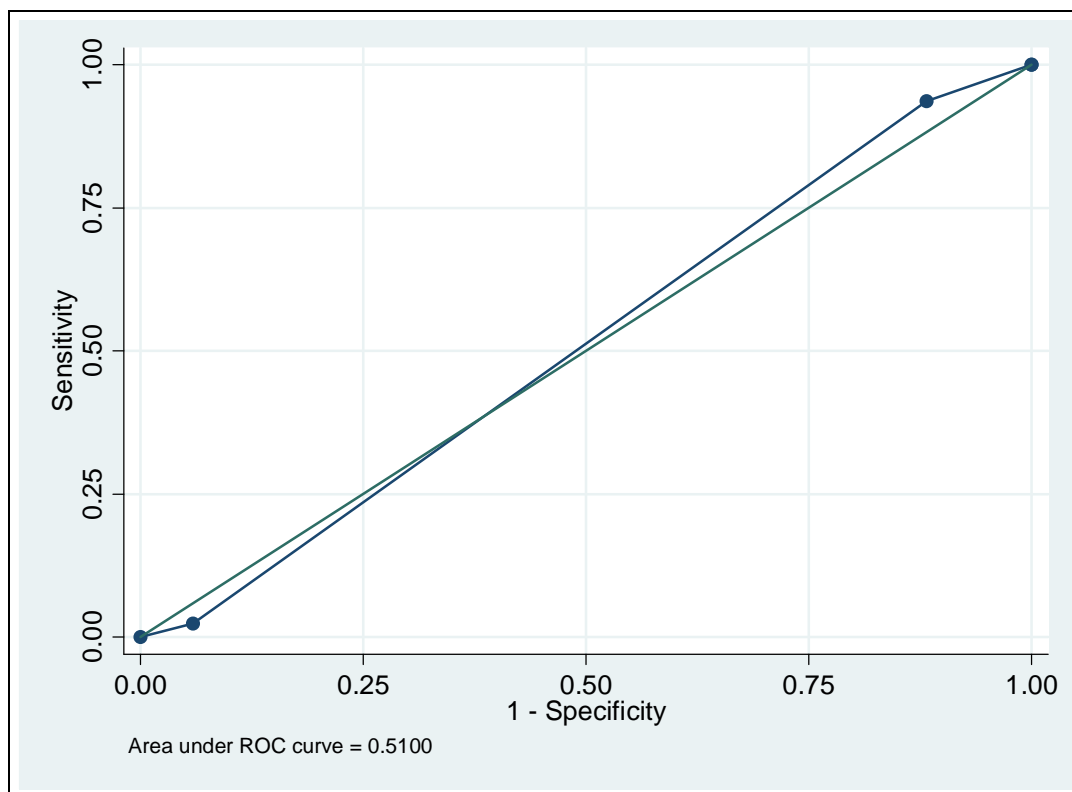
Edad (años)	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
0 - 21	2	13	15
22 - 49	28	506	534
>=50	4	35	39
Total	34	554	588

La curva ROC *paramétrica* correspondiente a estas tres categorías o niveles de datos, con su área bajo la curva queda como se ve en la Figura 5.2.c. Del análisis de esta curva ROC y su área bajo la curva se comprueba que el elemento diagnóstico “Edad” tiene poca capacidad diagnóstica al estar la curva cercana a la diagonal.

Con los datos resultantes en la tabla de contingencia, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo y Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad); con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un  $\alpha = 0,05$ .

Estos indicadores estadísticos se calculan PARA CADA CATEGORÍA O NIVEL DE RESULTADOS establecidas por los puntos de corte seleccionados para el elemento diagnóstico definido como “Edad”. Estas categorías serán: de 0 a 21 años; de 22 a 49 años; y 50 o más años. A continuación se presentan los indicadores citados, para cada una de estas tres categorías.

**Figura 5.2.c. Curva ROC paramétrica y Área bajo la curva, para tres categorías de “Edad”.**



### 5.2.1.- EDAD DE “0” A “21” AÑOS

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (de 0 a 21 años) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.2.e.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de los indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.2.f. muestra estos valores.

**Tabla 5.2.e. Indicadores estadísticos para Edad de 0 a 21 años.**

Edad	Valor	IC (95%)	
0 - 21 años			
-----			
-			
Sensibilidad (%)	2,35	1,00	3,70
Especificidad (%)	94,12	84,74	100,00
Valor predictivo (%)	86,67	66,13	100,00
Prevalencia (%)	94,22	92,25	96,19
Razón de verosimilitud	0,40	0,09	1,70

**Tabla 5.2.f. Indicadores estadísticos para Edad de 0 a 21 años, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	2,35%	
Especificidad:	94,12%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Edad	Valor	
0-21 años		
-----		
Valor predictivo (%)	5,17	
Razón de verosimilitud	0,40	

Puede comprobarse en la Tabla 5.2.f. que el primer indicador resultante (Índice de validez) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud) no varía con la prevalencia, mostrando el mismo valor que en la tabla anterior.

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama “RV para un resultado específico” incluido entre 0 y 21 años de “Edad”. Su valor es de 0,40. Más tarde se verá su representación gráfica junto a las RV

correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

### 5.2.2.- EDAD DE “22” A “49” AÑOS

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (de 22 a 49 años) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.2.g.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

**Tabla 5.2.g. Indicadores estadísticos para Edad de 22 a 49 años.**

Edad	Valor	IC (95%)	
22 - 49 años			
-----			
-			
Sensibilidad (%)	91,34	88,90	93,77
Especificidad (%)	17,65	3,36	31,93
Valor predictivo (%)	94,76	92,77	96,74
Prevalencia (%)	94,22	92,25	96,19
Razón de verosimilitud	1,11	0,95	1,30

El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de estos indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.2.h. muestra estos valores.

Como se ve en la Tabla 5.2.h., el primer indicador resultante (Valor predictivo) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud) no varía con la prevalencia, mostrando el mismo valor que en la tabla anterior.

**Tabla 5.2.h. Indicadores estadísticos para Edad de 22 a 49 años, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	91,34%	
Especificidad:	17,65%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Edad	Valor	
22-49 años		
-----		
Valor predictivo (%)	13,14	
Razón de verosimilitud	1,11	

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama “**RV para un resultado específico**” incluido entre 22 y 49 años de “Edad”. Su *valor es de 1,11*. Más tarde se verá su representación gráfica junto a las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

### 5.2.3.- EDAD DE “50” O MÁS AÑOS

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (50 ó más años) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.2.i.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de estos indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la

población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.2.j. muestra estos datos.

**Tabla 5.2.i. Indicadores estadísticos para Edad  $\geq 50$  años.**

Edad	Valor	IC (95%)	
$\geq 50$ años			
-----			
-			
Sensibilidad (%)	6,32	4,20	8,43
Especificidad (%)	88,24	75,93	100,00
Valor predictivo (%)	89,74	78,94	100,00
Prevalencia (%)	94,22	92,25	96,19
Razón de verosimilitud	0,54	0,20	1,42

**Tabla 5.2.j. Indicadores estadísticos para Edad  $\geq 50$  años, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	6,32%	
Especificidad:	88,24%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Edad	Valor	
$\geq 50$ años		
-----		
Valor predictivo (%)	6,83	
Razón de verosimilitud	0,54	

Puede verse en la Tabla 5.2.j. que el primer indicador resultante (Valor predictivo) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud) no varía con la prevalencia, presentando el mismo valor que con la prevalencia muestral.

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama “**RV para un resultado específico**” de 50 ó más años de “Edad”. *Su valor es de 0,54*. Más tarde se verá su representación gráfica junto a las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

#### 5.2.4.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA E INTERPRETACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD PARA EDAD

Un buen test está definido por una RV alejada de “1”, bien acercándose a “0”, bien hacia el infinito. Una RV igual a “1” supone una nula capacidad del test para distinguir las pacientes enfermas de las no enfermas.

Así, resulta interesante representar gráficamente estos indicadores estadísticos como barras horizontales que parten del eje de ordenadas (que cruza al de abscisas en valor de  $RV=1$ ), significando tanto más **impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad** cuanto más grande sea la barra.

Este impacto será positivo cuando la barra crezca hacia la derecha (hacia infinito), siendo tanto mayor cuanto más se aleje de “1”.

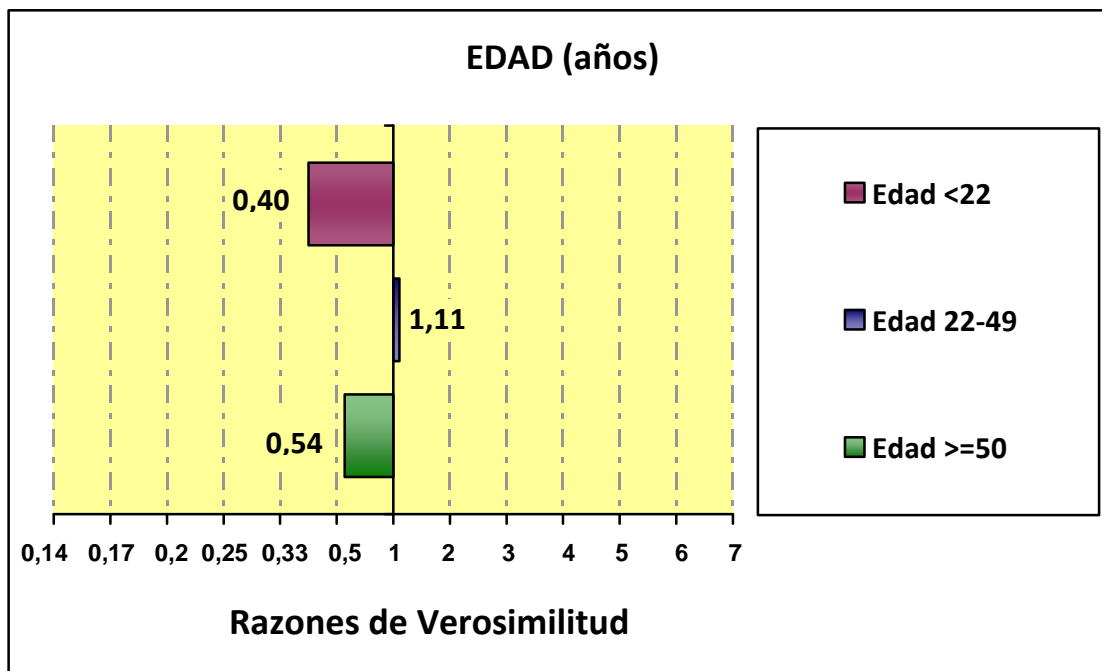
El impacto será negativo cuando la barra crezca hacia la izquierda (hacia cero), siendo mayor cuanto más se acerque a “0”.

Por último, el impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de  $RV=1$ .

De este modo, la representación grafica de las Razones de Verosimilitud para “Edad” quedaría como se muestra en la Figura 5.2.d., para las tres categorías consideradas: de 0 a 21 años; de 22 a 49 años; y 50 o más años. Esta figura permite comparar entre sí las Razones de Verosimilitud de cada una de las categorías en que se ha dividido la variable cuantitativa “Edad”; siendo ésta una de las ventajas de emplear las Razones de Verosimilitud como indicador estadístico de la validez de un elemento diagnóstico.



**Figura 5.2.d. Razones de Verosimilitud por niveles de resultado de Edad, para endometriosis.**



Como puede comprobarse, si una paciente presenta una “Edad” dentro del intervalo comprendido **entre 0 y 21 años**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de *0,40*, siendo éste un valor menor a la unidad. Esto se traduce en un *impacto negativo* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuirá (al ser la RV menor de “1”); aunque sólo en una *muy pequeña proporción*, al ser el valor de la RV cercano a la unidad.

Si la paciente presenta una “Edad” dentro del intervalo comprendido **entre 22 y 49 años**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de *1,11*, siendo éste un valor de casi la unidad. Esto supone un *impacto casi nulo* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, por lo que prácticamente no se modificaría tras considerar este elemento diagnóstico y su resultado dentro de esta categoría de valores.

Cuando una paciente presenta una “Edad” dentro del intervalo correspondiente a **50 o más años**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de *0,54*, siendo éste un valor menor a la unidad. Esto se transcribe en un impacto negativo sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuirá (al ser la RV menor de “1”), aunque sólo en una muy pequeña proporción, al tener la RV un valor cercano a la unidad.

### 5.3. CIRUGÍA GINECOLÓGICA PREVIA

La Tabla 5.3.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “cirugía ginecológica”.

**Tabla 5.3.a. Tabla de contingencia para Cirugía ginecológica.**

Q ginecológica previa	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
no	24	410	434
sí	10	137	147
Total	34	547	581

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un alfa = 0,05.

En la Tabla 5.3.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para Cirugía ginecológica, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.3.c.

**Tabla 5.3.b. Indicadores estadísticos para Cirugía ginecológica.**

Cirugía ginecológica	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	25,05	21,32	28,77
Especificidad (%)	70,59	53,80	87,37
Índice de validez (%)	27,71	23,99	31,44
Valor predictivo + (%)	93,20	88,79	97,61
Valor predictivo - (%)	5,53	3,26	7,80
Prevalencia (%)	94,15	92,15	96,14
Índice de Youden	-0,04	-0,20	0,11
Razón de verosimilitud +	0,85	0,50	1,46
Razón de verosimilitud -	1,06	0,85	1,33

**Tabla 5.3.c. Indicadores estadísticos para Cirugía ginecológica, para una prevalencia de endometriosis del 12%.**

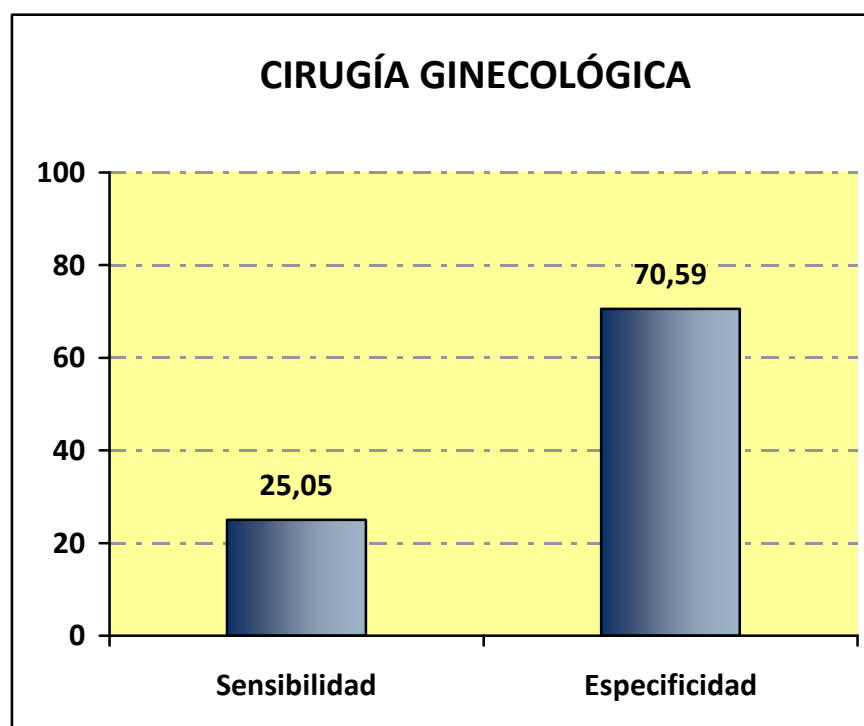
Sensibilidad:	25,05%	
Especificidad:	70,59%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Cirugía ginecológica	Valor	
Índice de validez (%)	65,13	
Valor predictivo + (%)	10,41	
Valor predictivo - (%)	87,35	
Índice de Youden	-0,04	
Razón de verosimilitud +	0,85	
Razón de verosimilitud -	1,06	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son

los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.3.b.

La Figura 5.3.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

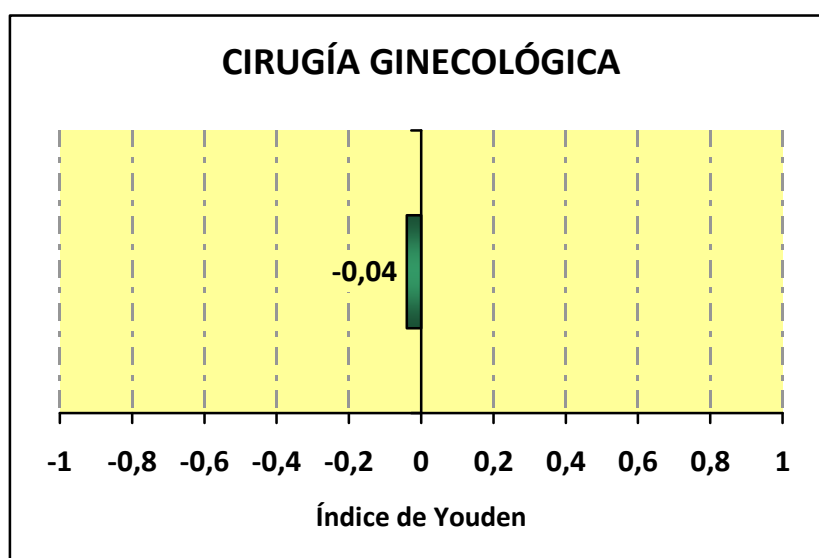
**Figura 5.3.a. Sensibilidad y Especificidad de Cirugía ginecológica, para endometriosis.**



Como puede apreciarse, que una paciente presente o no “Cirugía ginecológica previa” es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad baja* y una *Especificidad moderada*.

El **Índice de Youden** (IY) refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos. Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.3.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "Cirugía ginecológica previa", cuyo valor es de -0,04; lo que indica que tiene muy poca capacidad diagnóstica para la endometriosis, al ser un valor muy cercano a cero; y que esta capacidad es contraria al objetivo diagnóstico.

**Figura 5.3.b. Índice de Youden de Cirugía ginecológica, para Endometriosis.**

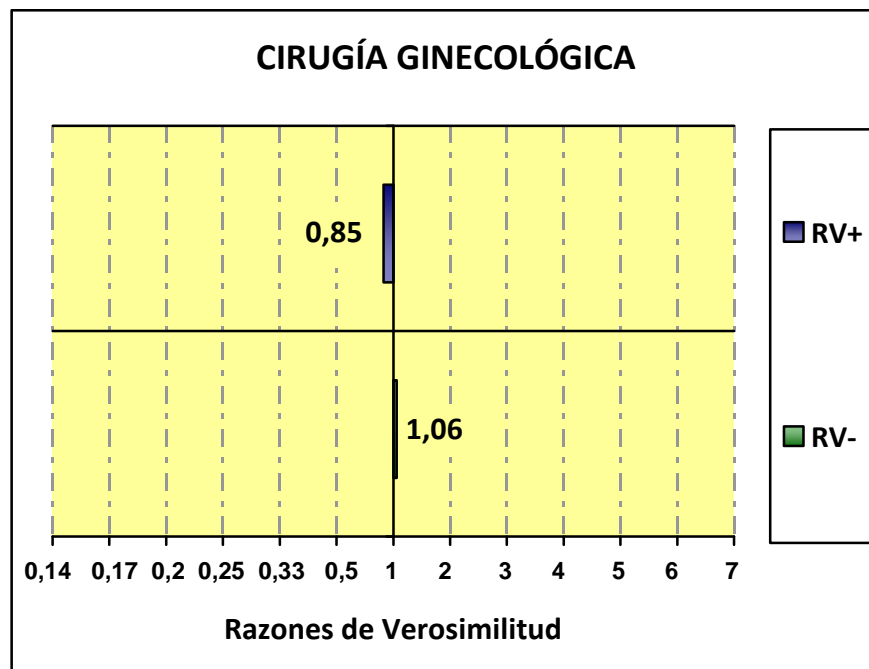


Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor RV=1 (ver Figura 5.3.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de RV=1.

Como puede comprobarse, si una paciente presenta Cirugía ginecológica previa (resultado positivo para este elemento diagnóstico), su Razón de Verosimilitud (**RV positiva**) será de 0,85. Este valor de RV+ es muy cercano a la unidad, lo que representa muy poca capacidad para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuiría (al ser la RV menor de "1") en una muy pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando una paciente carezca de Cirugía ginecológica previa (resultado negativo para este elemento diagnóstico), su correspondiente Razón de Verosimilitud (**RV negativa**) será de 1,06. Al estar este valor de RV- muy próximo a "1", representa una muy escasa capacidad para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que se vería aumentada (al ser la RV mayor de "1") en un muy pequeño porcentaje.

**Figura 5.3.c. Razones de Verosimilitud de Cirugía ginecológica, para endometriosis.**



#### 5.4.- CIRUGÍA ABDOMINOPÉLVICA NO GINECOLÓGICA PREVIA

La Tabla 5.4.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “Qx abdominopélvica no ginecológica”.

**Tabla 5.4.a. Tabla de contingencia para Qx abdominopélvica no ginecológica.**

Q abdomino- pélvica no ginecológica previa	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
no	29	448	477
sí	5	98	103
Total	34	546	580

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un alfa = 0,05.

En la Tabla 5.4.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para Qx abdominopélvica no ginecológica, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%**



(prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.4.c.

**Tabla 5.4.b. Indicadores estadísticos para Qx abdominopélvica no ginecológica.**

Q abdominopélvica no ginec	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	17,95	14,64	21,26
Especificidad (%)	85,29	71,92	98,67
Índice de validez (%)	21,90	18,44	25,35
Valor predictivo + (%)	95,15	90,51	99,78
Valor predictivo - (%)	6,08	3,83	8,33
Prevalencia (%)	94,14	92,14	96,14
Índice de Youden	0,03	-0,09	0,16
Razón de verosimilitud +	1,22	0,53	2,80
Razón de verosimilitud -	0,96	0,83	1,11

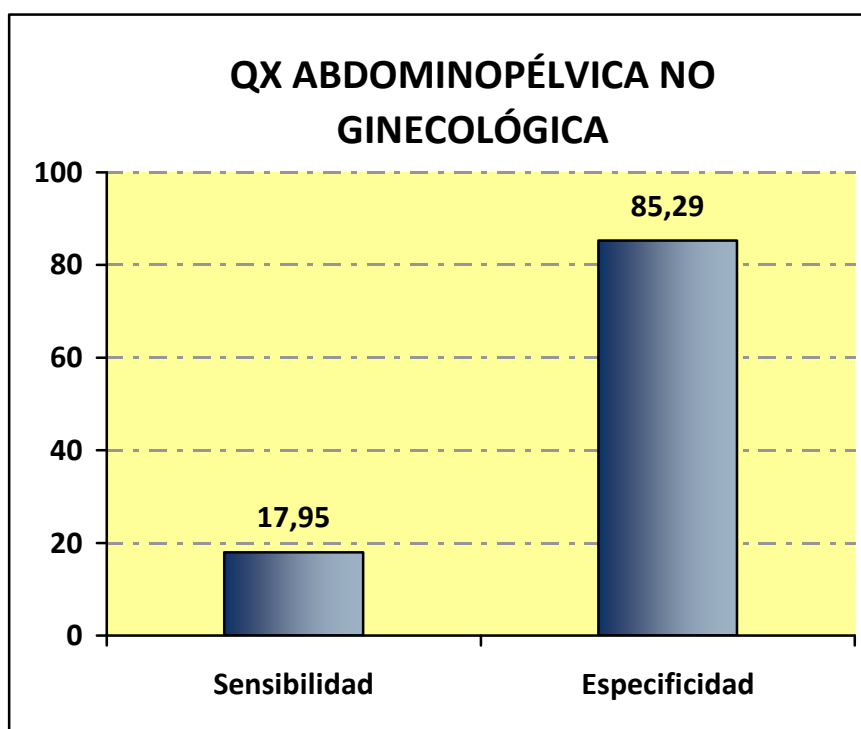
**Tabla 5.4.c. Indicadores estadísticos para Qx abdominopélvica no ginecológica, para una prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	17,95%	
Especificidad:	85,29%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Q abdominopélvica no ginec	Valor	
-----	-----	
Índice de validez (%)	77,21	
Valor predictivo + (%)	14,27	
Valor predictivo - (%)	88,40	
Índice de Youden	0,03	
Razón de verosimilitud +	1,22	
Razón de verosimilitud -	0,96	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.4.b.

La Figura 5.4.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

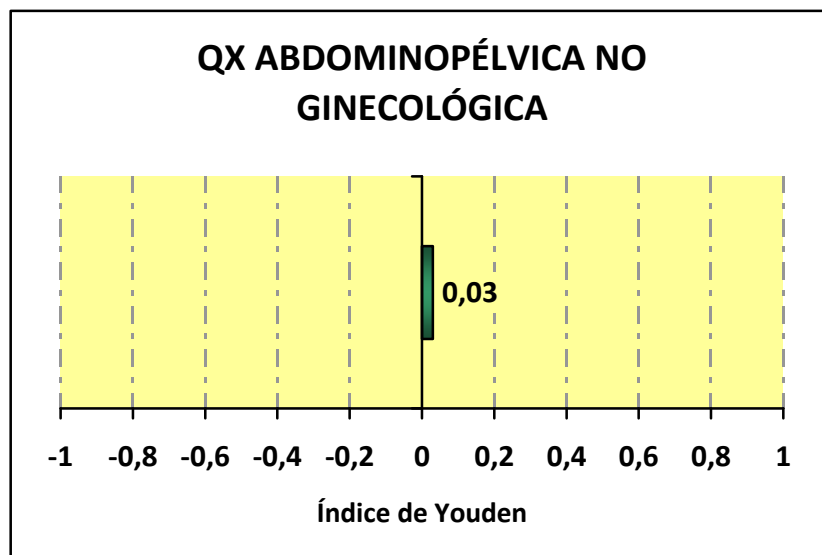
**Figura 5.4.a. Sensibilidad y Especificidad de Cirugía abdominopélvica no ginecológica, para endometriosis.**



Como puede apreciarse, que una paciente haya sido sometida o no a “Cirugía abdominopélvica no ginecológica previa” es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad baja* y una *Especificidad alta*.

El **Índice de Youden** (IY) varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.4.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "Cirugía abdominopélvica no ginecológica previa", cuyo valor es de 0,03; lo que indica que tiene muy poca capacidad diagnóstica para la endometriosis; al ser un valor muy cercano a cero.

**Figura 5.4.b. Índice de Youden de Cirugía abdominopélvica no ginecológica previa, para Endometriosis.**



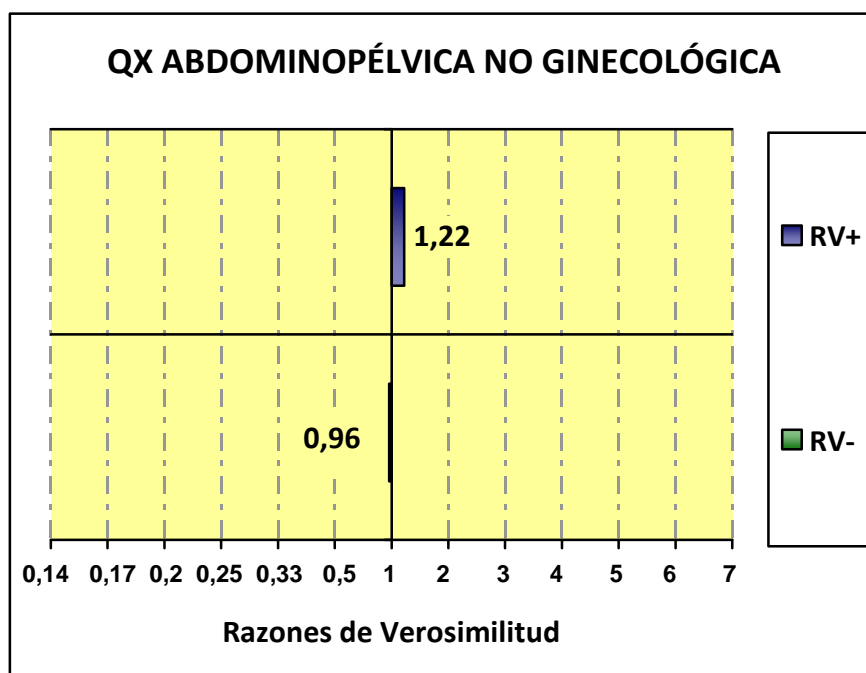
Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor RV=1 (ver Figura 5.4.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de RV=1.

Como puede comprobarse, si una paciente presenta Cirugía abdominopélvica no ginecológica previa (resultado positivo para este elemento diagnóstico), su Razón de Verosimilitud (**RV positiva**) será de 1,22. Este valor de RV+ es muy cercano a la unidad, lo que representa muy poca capacidad para distinguir las pacientes con

endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un *muy pequeño impacto* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que aumentaría (al ser la RV mayor de “1”) en una muy pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando una paciente carezca de Cirugía abdominopélvica no ginecológica previa (resultado negativo para este elemento diagnóstico), su correspondiente Razón de Verosimilitud (**RV negativa**) será de 0,96. Al estar este valor de RV- muy próximo a “1”, representa una *muy escasa capacidad* para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un *muy pequeño impacto* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que se vería disminuida (al ser la RV menor de “1”) en un muy pequeño porcentaje.

**Figura 5.4.c. Razones de Verosimilitud de Cirugía abdominopélvica no ginecológica, para endometriosis.**



## 5.5. CIRUGÍA ABDOMINOPÉLVICA PREVIA

La Tabla 5.5.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “Cirugía abdominopélvica previa”.

**Tabla 5.5.a. Tabla de contingencia para Cirugía abdominopélvica.**

Q abdomino-p élvica previa	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
no	22	342	364
sí	12	204	216
Total	34	546	580

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un  $\alpha = 0,05$ .

En la Tabla 5.5.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para Cirugía abdominopélvica previa, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%**

(prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.5.c.

**Tabla 5.5.b. Indicadores estadísticos para Cirugía abdominopélvica.**

Q abdominopélvica previa	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	37,36	33,21	41,51
Especificidad (%)	64,71	47,17	82,24
Índice de validez (%)	38,97	34,91	43,02
Valor predictivo + (%)	94,44	91,16	97,73
Valor predictivo - (%)	6,04	3,46	8,63
Prevalencia (%)	94,14	92,14	96,14
Índice de Youden	0,02	-0,14	0,19
Razón de verosimilitud +	1,06	0,66	1,69
Razón de verosimilitud -	0,97	0,75	1,25

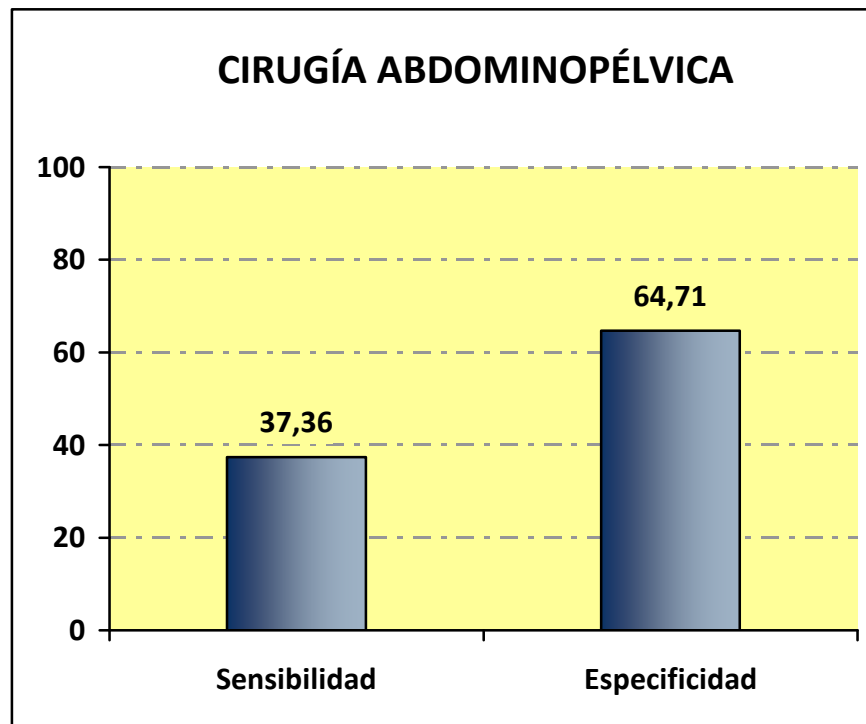
**Tabla 5.5.c. Indicadores estadísticos para Cirugía abdominopélvica, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	37,36%	
Especificidad:	64,71%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Q abdominopélvica previa	Valor	
Índice de validez (%)	61,43	
Valor predictivo + (%)	12,62	
Valor predictivo - (%)	88,34	
Índice de Youden	0,02	
Razón de verosimilitud +	1,06	
Razón de verosimilitud -	0,97	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.5.b.

La Figura 5.5.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

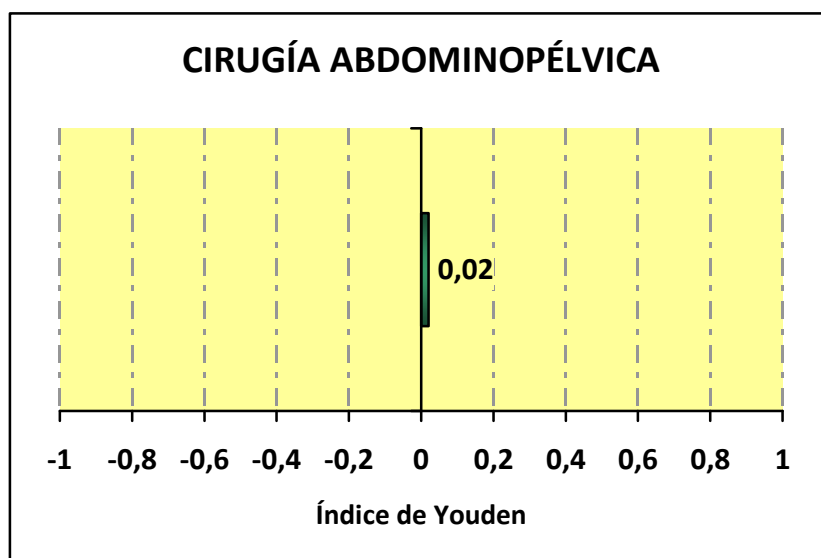
**Figura 5.5.a. Sensibilidad y Especificidad de Cirugía abdominopélvica, para endometriosis.**



Como puede apreciarse, que una paciente presente o no “Cirugía abdominopélvica previa” es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad baja* y una *Especificidad moderada-baja*.

El **Índice de Youden** (IY) refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos. Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.5.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "Cirugía abdominopélvica previa", cuyo valor es de 0,02; lo que indica que tiene *muy poca capacidad* diagnóstica para la endometriosis, al ser un valor muy cercano a cero.

**Figura 5.5.b. Índice de Youden de Cirugía abdominopélvica, para Endometriosis.**



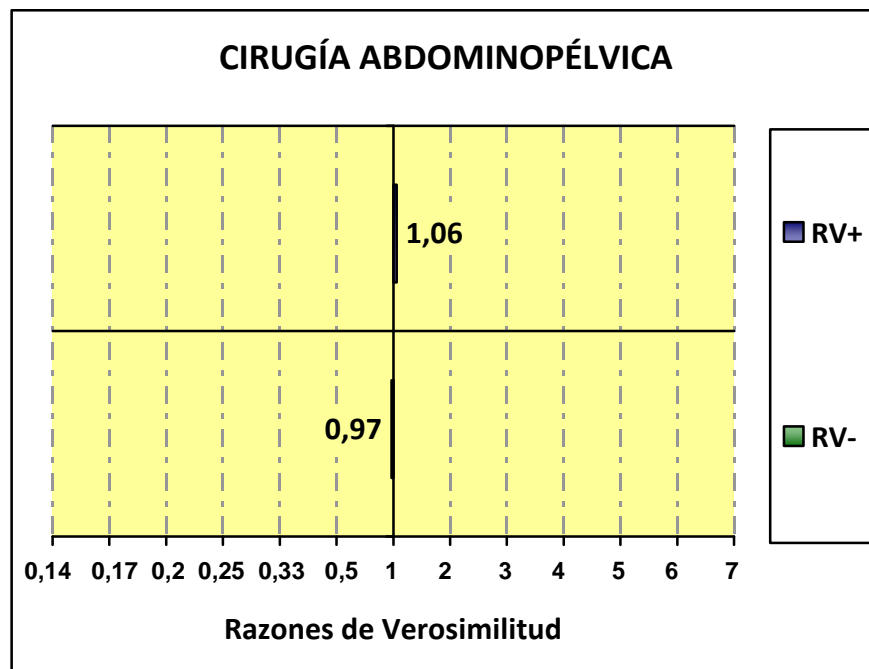
Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor RV=1 (ver Figura 5.5.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de RV=1.



Como puede comprobarse, si una paciente presenta Cirugía abdominopélvica previa (resultado positivo para este elemento diagnóstico), su Razón de Verosimilitud (**RV positiva**) será de 1,06. Este valor de RV+ es muy cercano a la unidad, lo que representa muy poca capacidad para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que aumentaría (al ser la RV mayor de "1") en una muy pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando una paciente carezca de Cirugía abdominopélvica previa (resultado negativo para este elemento diagnóstico), su correspondiente Razón de Verosimilitud (**RV negativa**) será de 0,97. Al estar este valor de RV- muy próximo a "1", representa una muy escasa capacidad para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que se vería disminuida (al ser la RV menor de "1") en un muy pequeño porcentaje.

**Figura 5.5.c. Razones de Verosimilitud de Cirugía abdominopélvica, para endometriosis.**



### 5.6.- CIRUGÍA NO ABDOMINOPÉLVICA PREVIA

La Tabla 5.6.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “Cirugía no abdominopélvica previa”.

**Tabla 5.6.a. Tabla de contingencia para Cirugía no abdominopélvica previa.**

Q no abdomino-p élvica previa	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
no	25	386	411
sí	9	160	169
Total	34	546	580

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un  $\alpha = 0,05$ .

En la Tabla 5.6.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para Cirugía no abdominopélvica previa, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%**

(prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.6.c.

**Tabla 5.6.b. Indicadores estadísticos para Cirugía no abdominopélvica previa.**

Q no abdominopélvica	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	29,30	25,39	33,21
Especificidad (%)	73,53	57,23	89,83
Índice de validez (%)	31,90	28,02	35,78
Valor predictivo + (%)	94,67	90,99	98,36
Valor predictivo - (%)	6,08	3,65	8,52
Prevalencia (%)	94,14	92,14	96,14
Índice de Youden	0,03	-0,12	0,18
Razón de verosimilitud +	1,11	0,62	1,97
Razón de verosimilitud -	0,96	0,78	1,18

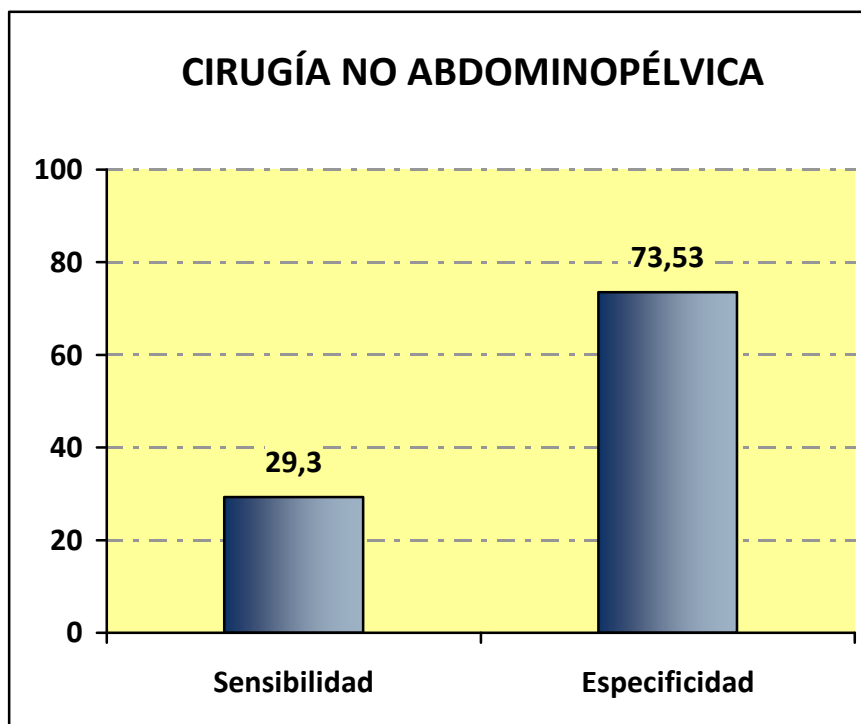
**Tabla 5.6.c. Indicadores estadísticos para Cirugía no abdominopélvica previa, para una prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	29,30%	
Especificidad:	73,53%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Q no abdominopélvica	Valor	
Índice de validez (%)	68,22	
Valor predictivo + (%)	13,11	
Valor predictivo - (%)	88,41	
Índice de Youden	0,03	
Razón de verosimilitud +	1,11	
Razón de verosimilitud -	0,96	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.6.b.

La Figura 5.6.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

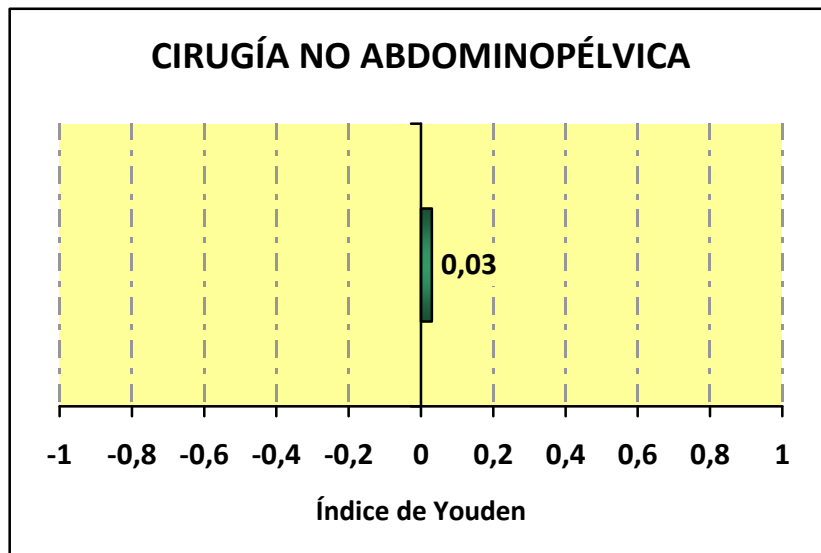
**Figura 5.6.a. Sensibilidad y Especificidad de Cirugía no abdominopélvica previa, para endometriosis.**



Como puede apreciarse, que una paciente padezca o no "Cirugía no abdominopélvica previa" es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad baja* y una *Especificidad moderada*.

El **Índice de Youden** (IY) refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos. Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.6.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "Cirugía no abdominopélvica previa", cuyo valor es de 0,03; lo que indica que tiene *muy poca capacidad* diagnóstica para la endometriosis; al ser un valor muy cercano a cero.

**Figura 5.6.b. Índice de Youden de Cirugía no abdominopélvica previa, para Endometriosis.**



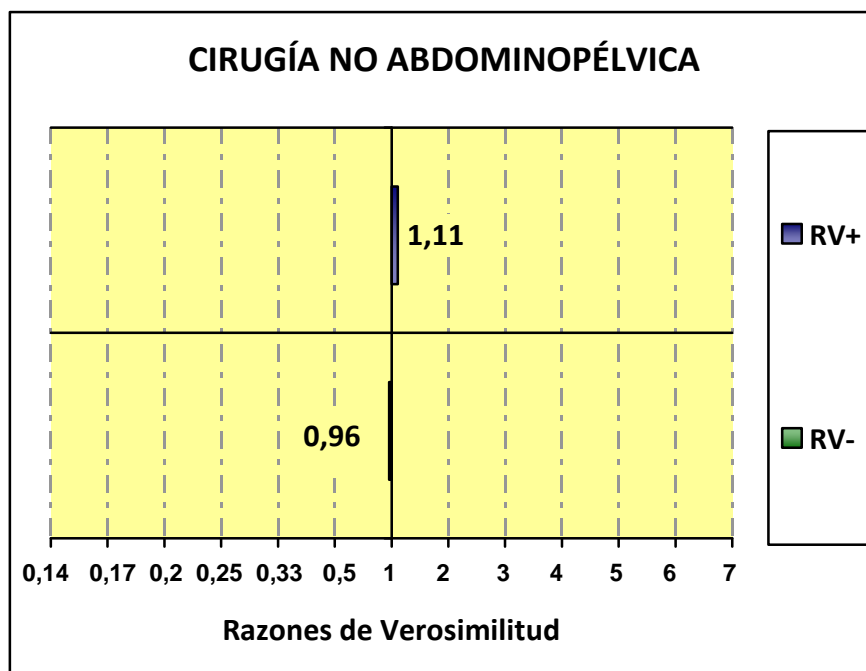
Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor RV=1 (ver Figura 5.6.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de RV=1.

Como puede comprobarse, si una paciente presenta Cirugía no abdominopélvica previa (resultado positivo para este elemento diagnóstico), su Razón de Verosimilitud (**RV positiva**) será de 1,11. Este valor de RV+ es muy cercano a la unidad, lo que

representa *muy escasa capacidad* para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un *escaso impacto* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que aumentaría (al ser la RV mayor de “1”) en una muy pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando una paciente carezca de Cirugía no abdominopélvica previa (resultado negativo para este elemento diagnóstico), su correspondiente Razón de Verosimilitud (**RV negativa**) será de 0,96. Al estar este valor de RV- muy próximo a “1”, representa una *muy escasa capacidad* para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un *muy pequeño impacto* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que se vería disminuida (al ser la RV menor de “1”) en un muy pequeño porcentaje.

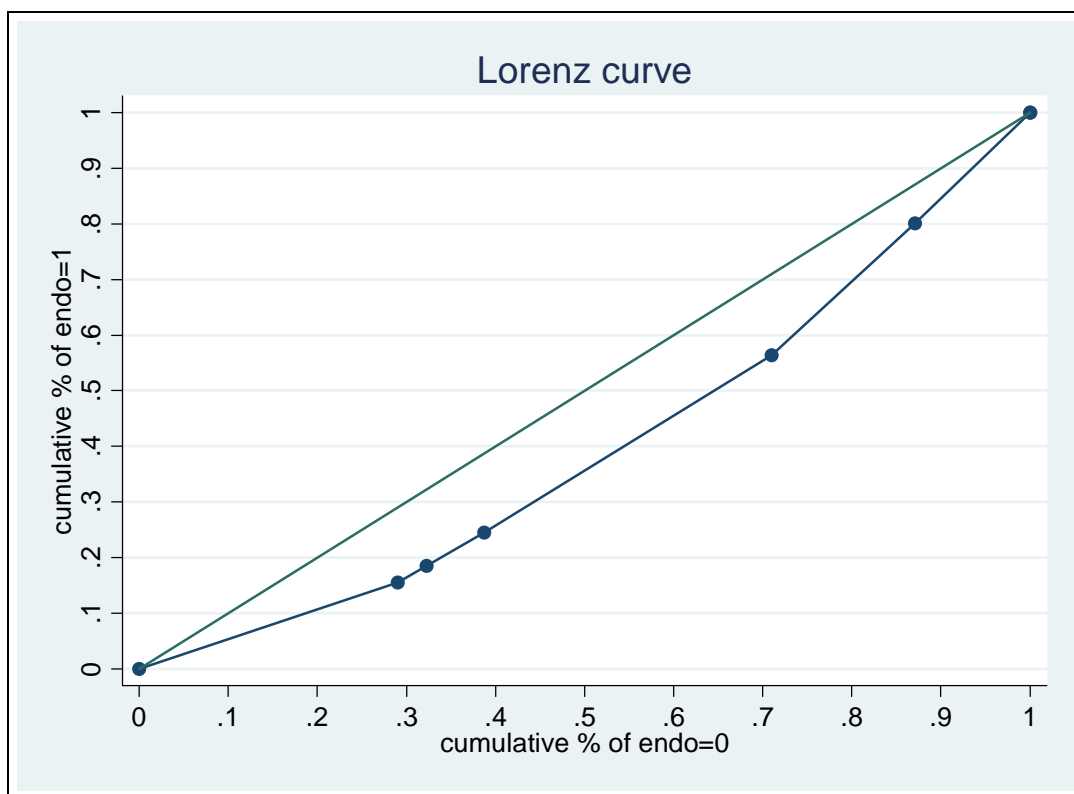
**Figura 5.6.c. Razones de Verosimilitud de Cirugía no abdominopélvica previa, para endometriosis.**



### 5.7.- EDAD DE MENARQUIA

Una primera aproximación sobre la validez de este elemento diagnóstico la proporciona la **curva de Lorenz** (ver Figura 5.7.a.), junto con sus índices de Gini y de Pietra. Cuanto mayor concavidad tenga la curva, mejor es la prueba. Un elemento diagnóstico con una curva de Lorenz en la diagonal no tiene valor alguno como medio de diagnóstico para la enfermedad para la que se ha extraído la curva, resultando la misma validez que una moneda lanzada al aire; resultando unos índices de Gini y de Pietra igual a cero.

**Figura 5.7.a. Curva de Lorenz para Edad de menarquia.**



De la observación de la curva de Lorenz se puede apreciar que el elemento diagnóstico definido como "Edad de menarquia" posee poca validez diagnóstica para la endometriosis, al tener esta curva una concavidad muy suave.

Los **índices de Gini y de Pietra** (Tabla 5.7.a.) dan idea del grado de concavidad de las curvas de Lorenz. Ambos índices oscilan entre “0” y “+1”, de menor a mayor bondad de la prueba diagnóstica para discernir entre pacientes enfermas y no enfermas. Como ya se ha indicado, unos índices de valor “cero” denotan una prueba diagnóstica con una curva de Lorenz en la diagonal, con la misma validez que lanzar una moneda al aire.

**Tabla 5.7.a. Índices de Gini y de Pietra para Edad de menarquia.**

Lorenz curve	
Pietra index =	0.1462
Gini index =	0.2031

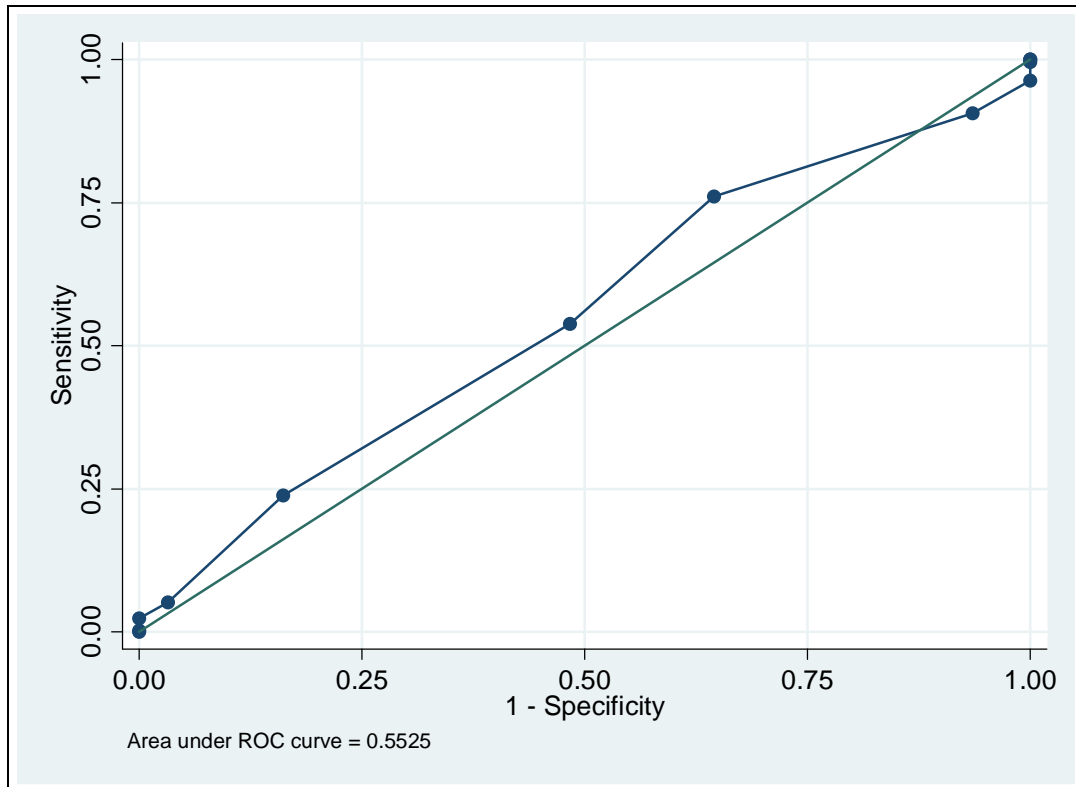
La primera idea concebida de la observación de la curva de Lorenz se ve reforzada por los *índices de Gini y de Pietra*, que resultan valores cercanos a cero, indicando esto que la “Edad de menarquia” es un elemento diagnóstico *poco adecuado* para discernir entre pacientes con endometriosis y pacientes sin la enfermedad.

La **curva ROC** sirve para evaluar la capacidad diagnóstica. Cuanto mayor sea su **área que queda bajo la curva ROC**, mayor capacidad discriminadora tendrá el elemento diagnóstico para discernir entre enfermos y sanos. Este área varía de “1” a “0,5”, que corresponden a los valores máximo y mínimo, respectivamente. Una prueba con área bajo la curva ROC igual a “1” daría certeza diagnóstica, mientras que un elemento diagnóstico con un área bajo la curva ROC igual a “0,5” correspondería a una prueba con nula capacidad diagnóstica, equivalente a lanzar una moneda al aire.



La representación gráfica de la curva ROC *no paramétrica*, junto con el valor del área bajo la curva, para el elemento diagnóstico “Edad de menarquia” queda como se expone en la Figura 5.7.b.

**Figura 5.7.b. Curva ROC no paramétrica, para Edad de menarquia.**



Esta curva tiene el Área bajo la curva ROC que se muestra en la Tabla 5.7.b.

**Tabla 5.7.b. Área bajo la curva para Edad de menarquia.**

ROC curve
Area under ROC curve = 0,5525

Observando la **curva ROC**, puede comprobarse gráficamente que la “Edad de menarquia” tiene poca validez diagnóstica para la endometriosis, ya que el límite superior del área bajo la curva discurre próxima a la diagonal. Cuantitativamente, el **área bajo la curva**, con un valor de *0,5525*, también indica que el elemento diagnóstico “Edad de menarquia” tiene poca capacidad diagnóstica para la endometriosis, ya que se trata de un valor muy próximo a 0,5.

A su vez, la curva ROC facilita la **elección de los mejores puntos de corte** que proporcionen una mayor sensibilidad y especificidad a la prueba (mayor área bajo la curva). Teniendo esta curva como guía, la elección exacta de estos puntos de corte se realiza sobre la Tabla 5.7.c., que muestra el listado de resultados del elemento diagnóstico “Edad de menarquia” con sus correspondientes valores de Sensibilidad y Especificidad.

**Tabla 5.7.c. Sensibilidad y Especificidad para los diversos valores de Edad de menarquia.**

	edmenar	se	sp
1.	8	0.000000	1.000000
2.	9	0.002169	1.000000
3.	10	0.023861	1.000000
4.	11	0.052061	0.967742
5.	12	0.238612	0.838710
6.	13	0.537961	0.516129
7.	14	0.761388	0.354839
8.	15	0.906725	0.064516
9.	16	0.963124	0.000000
10.	17	0.995662	0.000000
11.	11	1.000000	0.000000
12.	14	1.000000	0.000000

Se han seleccionado como **puntos de corte** los valores para “Edad de menarquia” de 12 y 14 años.

A partir de estos puntos de corte, se elabora su correspondiente tabla de contingencia de 2x3 (ver Tabla 5.7.d.).

**Tabla 5.7.d. Tabla de contingencia para diferentes categorías de resultados de Edad de menarquia.**

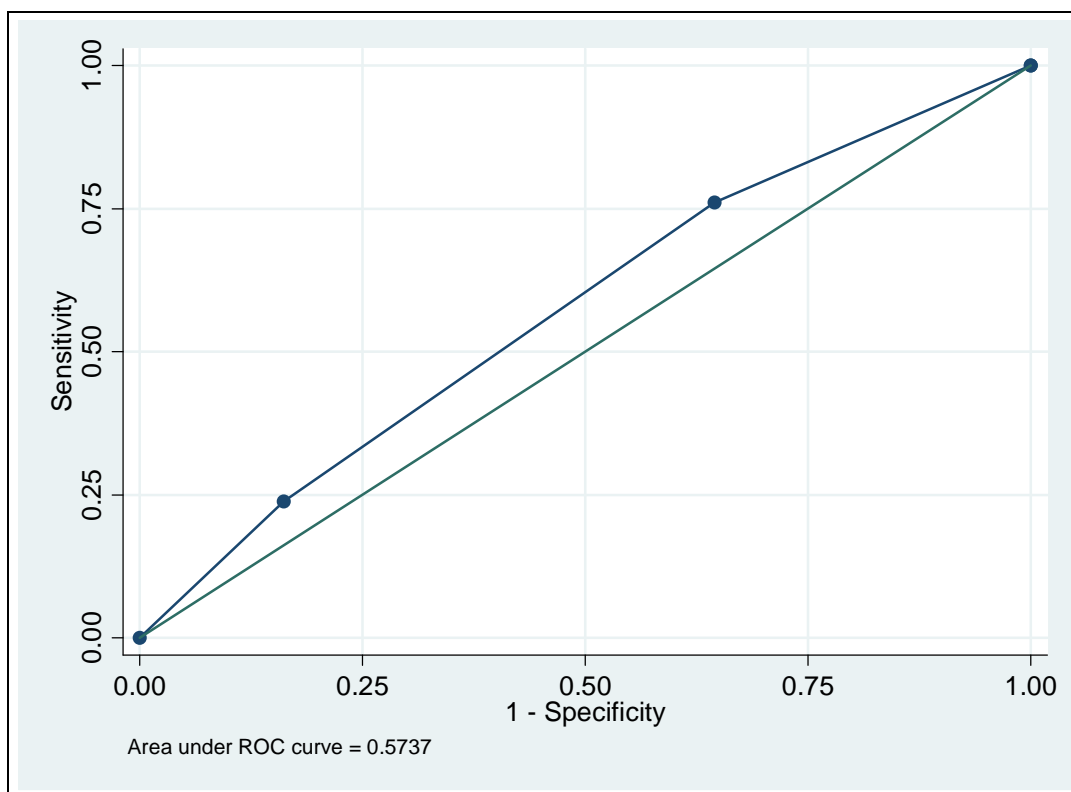
Edad de menarquia (años)	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
0 - 11	5	110	115
12 - 13	15	241	256
>=14	11	110	121
Total	31	461	492

La curva ROC *paramétrica* correspondiente a estas tres categorías o niveles de datos, con su área bajo la curva queda como se ve en la Figura 5.7.c. Del análisis de esta curva ROC y su área bajo la curva se comprueba que el elemento diagnóstico “Edad de menarquia” tiene poca capacidad diagnóstica al estar la curva cercana a la diagonal.

Con los datos resultantes en la tabla de contingencia, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo y Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad); con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un  $\alpha = 0,05$ .

Estos indicadores estadísticos se calculan PARA CADA CATEGORÍA O NIVEL DE RESULTADOS establecidas por los puntos de corte seleccionados para el elemento diagnóstico definido como “Edad de menarquia”. Estas categorías serán: de 0 a 11 años; de 12 a 13 años; y 14 o más años. A continuación se presentan los indicadores citados, para cada una de estas tres categorías.

**Figura 5.7.c. Curva ROC paramétrica y Área bajo la curva, para tres categorías de “Edad de menarquia”.**



#### 5.7.1.- EDAD DE MENARQUIA DE “0” A “11” AÑOS

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (de 0 a 11 años) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.7.e.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de los indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.7.f. muestra estos valores.

**Tabla 5.7.e. Indicadores estadísticos para Edad de menarquia de 0 a 11 años.**

Edad de menarquia	Valor	IC (95%)	
0 - 11 años			
-----			
-			
Sensibilidad (%)	23,86	19,86	27,86
Especificidad (%)	83,87	69,31	98,43
Valor predictivo (%)	95,65	91,49	99,81
Prevalencia (%)	93,70	91,45	95,95
Razón de verosimilitud	1,48	0,65	3,36

**Tabla 5.7.f. Indicadores estadísticos para Edad de menarquia de 0 a 11 años, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	23,86%	
Especificidad:	83,87%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Edad de menarquía	Valor	
0-11 años		
-----		
Valor predictivo (%)	16,79	
Razón de verosimilitud	1,48	

Puede comprobarse en la Tabla 5.7.f. que el primer indicador resultante (Índice de validez) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud) no varía con la prevalencia, mostrando el mismo valor que en la tabla anterior.

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama “**RV para un resultado específico**” incluido entre 0 y 11 años de “Edad de menarquia”. *Su valor es de 1,48.* Más tarde se verá su representación gráfica junto a

las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

### 5.7.2.- EDAD DE MENARQUIA DE “12” A “13” AÑOS

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (de 22 a 49 años) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.7.g.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

**Tabla 5.7.g. Indicadores estadísticos para Edad de menarquia de 12 a 13 años.**

Edad de menarquia 12 - 13 años	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	52,28	47,61	56,95
Especificidad (%)	51,61	32,41	70,82
Valor predictivo (%)	94,14	91,07	97,21
Prevalencia (%)	93,70	91,45	95,95
Razón de verosimilitud	1,08	0,74	1,57

El Valor predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de estos indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.7.h. muestra estos valores.

Como se ve en la Tabla 5.7.h., el primer indicador resultante (Valor predictivo) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud) no varía con la prevalencia, mostrando el mismo valor que en la tabla anterior.

**Tabla 5.7.h. Indicadores estadísticos para Edad de menarquia de 12 a 13 años, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	52,28%	
Especificidad:	51,61%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Edad de menarquia	Valor	
12-13 años		
-----		
Valor predictivo (%)	12,84	
Razón de verosimilitud	1,08	

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama “**RV para un resultado específico**” incluido entre 12 y 13 años de “Edad de menarquia”. *Su valor es de 1,08.* Más tarde se verá su representación gráfica junto a las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

### 5.7.3.- EDAD DE MENARQUIA DE “14” O MÁS AÑOS

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (14 ó más años) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.7.i.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

**Tabla 5.7.i. Indicadores estadísticos para Edad de menarquia >=14 años.**

Edad de menarquia >=14 años	Valor	IC (95%)	
-----			
-			
Sensibilidad (%)	23,86	19,86	27,86
Especificidad (%)	64,52	46,06	82,97
Valor predictivo (%)	90,91	85,37	96,44
Prevalencia (%)	93,70	91,45	95,95
Razón de verosimilitud	0,67	0,41	1,11

El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de estos indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.7.j. muestra estos datos.

**Tabla 5.7.j. Indicadores estadísticos para Edad de menarquia >=14 años, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	23,86%	
Especificidad:	64,52%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Edad de menarquia >=14 años	Valor	
-----		
Valor predictivo (%)	8,40	
Razón de verosimilitud	0,67	



Puede verse en la Tabla 5.7.j. que el primer indicador resultante (Valor predictivo) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud (RV) no varía con la prevalencia, presentando el mismo valor que con la prevalencia muestral.

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama "**RV para un resultado específico**" de 14 ó más años de "Edad de menarquia". Su valor es de 0,67. Más tarde se verá su representación gráfica junto a las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

#### 5.7.4.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA E INTERPRETACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD PARA EDAD DE MENARQUIA

Un buen test está definido por una RV alejada de "1", bien acercándose a "0", bien hacia el infinito. Una RV igual a "1" supone una nula capacidad del test para distinguir las pacientes enfermas de las no enfermas.

Así, resulta interesante representar gráficamente estos indicadores estadísticos como barras horizontales que parten del eje de ordenadas (que cruza al de abscisas en valor de  $RV=1$ ), significando tanto más **impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad** cuanto más grande sea la barra.

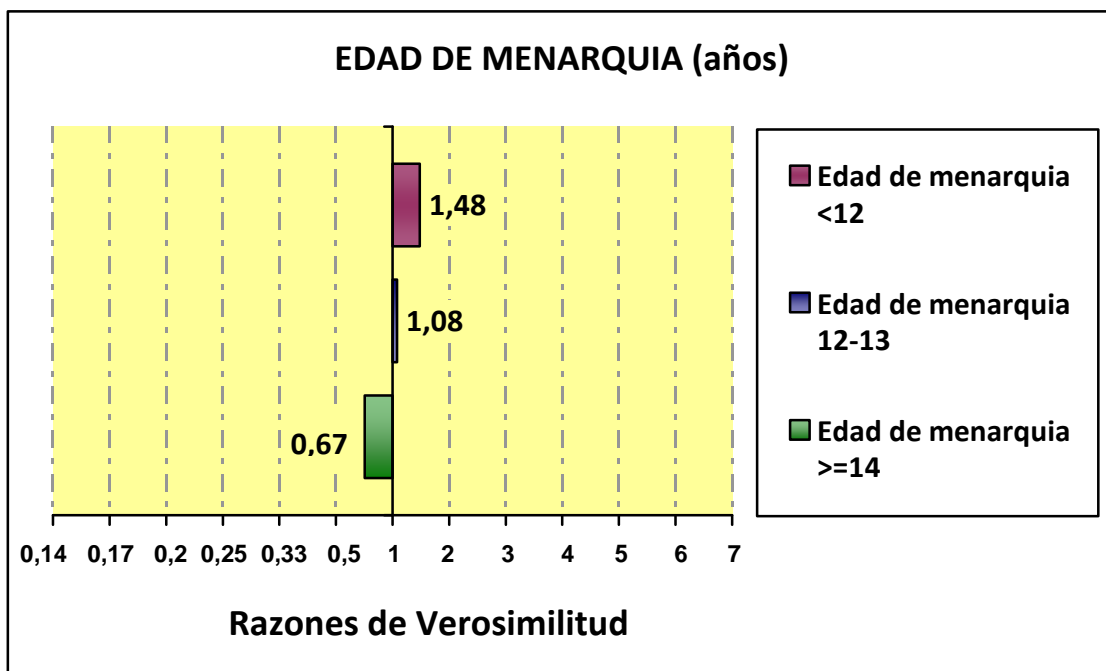
Este impacto será positivo cuando la barra crezca hacia la derecha (hacia infinito), siendo tanto mayor cuanto más se aleje de "1".

El impacto será negativo cuando la barra crezca hacia la izquierda (hacia cero), siendo mayor cuanto más se acerque a "0".

Por último, el impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de  $RV=1$ .

De este modo, la representación gráfica de las Razones de Verosimilitud para “Edad de menarquia” quedaría como se muestra en la Figura 5.7.d., para las tres categorías consideradas: de 0 a 11 años; de 12 a 13 años; y 14 o más años. Esta figura permite comparar entre sí las Razones de Verosimilitud de cada una de las categorías en que se ha dividido la variable cuantitativa “Edad de menarquia”; siendo ésta una de las ventajas de emplear las Razones de Verosimilitud como indicador estadístico de la validez de un elemento diagnóstico.

**Figura 5.7.d. Razones de Verosimilitud por niveles de resultado de Edad de menarquia, para endometriosis.**



Como puede comprobarse, si una paciente presenta una “Edad de menarquia” dentro del intervalo comprendido **entre 0 y 11 años**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de *1,48*, siendo éste un valor mayor a la unidad. Esto se traduce en un *impacto positivo* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que aumentará (al ser la RV mayor de “1”); aunque sólo en una *muy pequeña proporción*, al ser el valor de la RV cercano a la unidad.

Si la paciente presenta una “Edad de menarquia” dentro del intervalo comprendido **entre 12 y 13 años**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de *1,08*, siendo éste un valor de casi la unidad. Esto supone un *impacto casi nulo* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, por lo que prácticamente no se modificaría tras considerar este elemento diagnóstico y su resultado dentro de esta categoría de valores.

Cuando una paciente presenta una “Edad” dentro del intervalo correspondiente a **14 ó más años**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de *0,67*, siendo éste un valor menor a la unidad. Esto se transcribe en un *impacto negativo* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuirá (al ser la RV menor de “1”), aunque sólo en una *muy pequeña proporción*, al tener la RV un valor cercano a la unidad.

## 5.8. PRESENCIA DE MENOPAUSIA

La Tabla 5.8.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “menopausia”.

**Tabla 5.8.a. Tabla de contingencia para Menopausia.**

presencia de menopausia	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
no	30	490	520
sí	2	20	22
Total	32	510	542

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un  $\alpha = 0,05$ .

En la Tabla 5.8.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para presencia de menopausia, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%**

(prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.8.c.

**Tabla 5.8.b. Indicadores estadísticos para Menopausia.**

Presencia de menopausia	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	3,92	2,14	5,70
Especificidad (%)	93,75	83,80	100,00
Índice de validez (%)	9,23	6,70	11,75
Valor predictivo + (%)	90,91	76,62	100,00
Valor predictivo - (%)	5,77	3,67	7,87
Prevalencia (%)	94,10	92,02	96,17
Índice de Youden	-0,02	-0,11	0,06
Razón de verosimilitud +	0,63	0,15	2,57
Razón de verosimilitud -	1,02	0,94	1,12

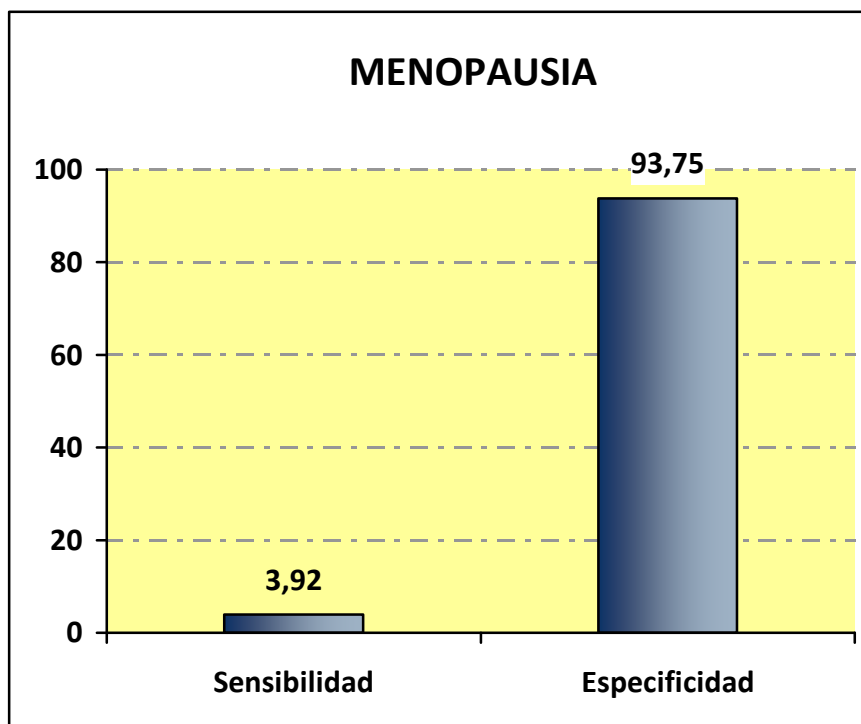
**Tabla 5.8.c. Indicadores estadísticos para Menopausia, para una prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	3,92%	
Especificidad:	93,75%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Presencia de menopausia	Valor	
Índice de validez (%)	82,97	
Valor predictivo + (%)	7,88	
Valor predictivo - (%)	87,74	
Índice de Youden	-0,02	
Razón de verosimilitud +	0,63	
Razón de verosimilitud -	1,02	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.8.b.

La Figura 5.8.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

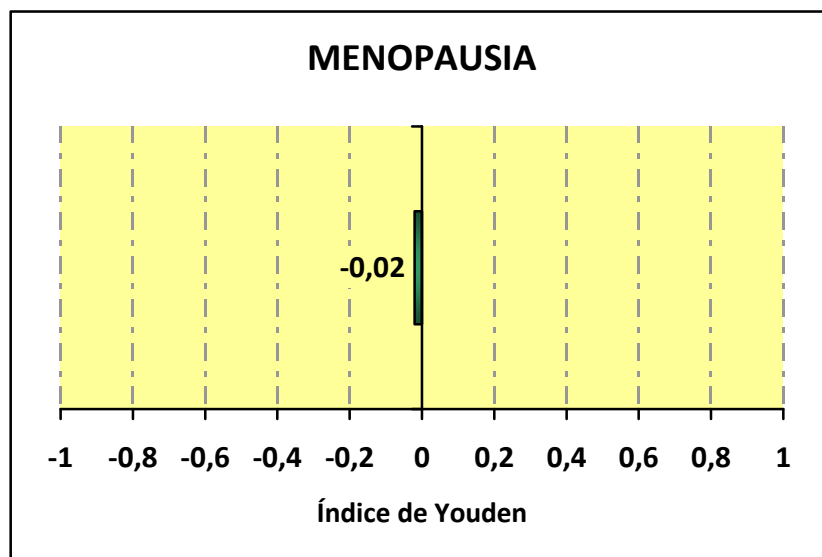
**Figura 5.8.a. Sensibilidad y Especificidad de Menopausia, para endometriosis.**



Como puede apreciarse, que una paciente presente o no “menopausia” es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad muy baja* y una *Especificidad elevada*.

El **Índice de Youden** (IY) refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos. Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.8.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "presencia de menopausia", cuyo valor es de -0,02; lo que indica que tiene muy poca capacidad diagnóstica para la endometriosis, al ser un valor muy cercano a cero; y que esta capacidad es contraria al objetivo diagnóstico.

**Figura 5.8.b. Índice de Youden de Menopausia, para Endometriosis.**

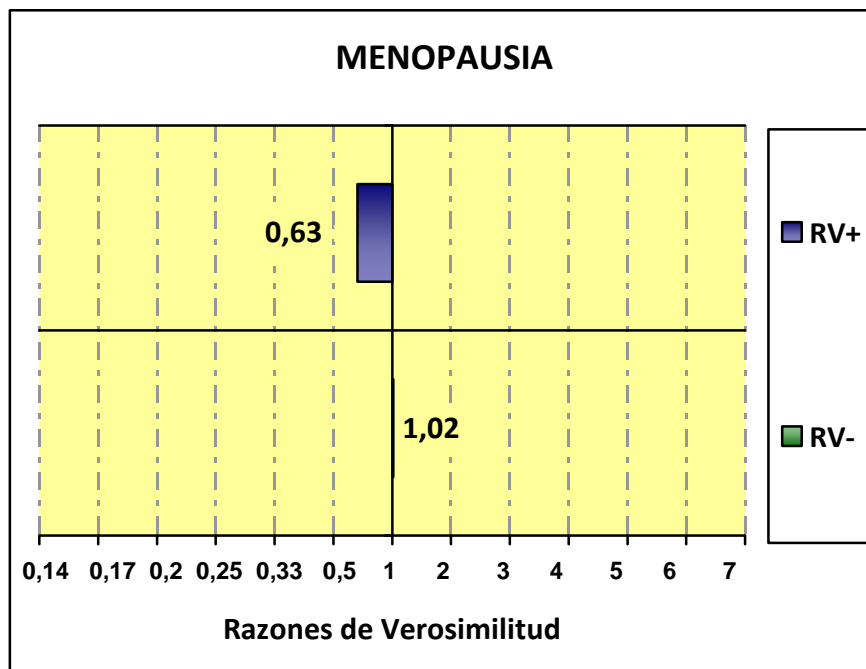


Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor RV=1 (ver Figura 5.8.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de RV=1.

Como puede comprobarse, si una paciente presenta menopausia (resultado positivo para este elemento diagnóstico), su Razón de Verosimilitud (**RV positiva**) será de 0,63. Este valor de RV+ es muy cercano a la unidad, lo que representa muy poca capacidad para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuiría (al ser la RV menor de “1”) en una muy pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando una paciente no tenga menopausia (resultado negativo para este elemento diagnóstico), su correspondiente Razón de Verosimilitud (**RV negativa**) será de 1,02. Al estar este valor de RV- muy próximo a “1”, representa una muy escasa capacidad para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que se vería aumentada (al ser la RV mayor de “1”) en un muy pequeño porcentaje.

**Figura 5.8.c. Razones de Verosimilitud de Menopausia, para endometriosis.**





### 5.9.- DIAGNÓSTICO ESTABLECIDO DE INFERTILIDAD

La Tabla 5.9.a. muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “diagnóstico establecido de infertilidad”.

**Tabla 5.9.a. Tabla de contingencia para Dx de infertilidad.**

Dx de infertilidad	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
no	21	348	369
sí	5	118	123
Total	26	466	492

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un alfa = 0,05.

En la Tabla 5.9.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para Diagnóstico establecido de infertilidad, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%**

(prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.9.c.

**Tabla 5.9.b. Indicadores estadísticos para Dx de infertilidad.**

Dx de infertilidad	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	25,32	21,27	29,38
Especificidad (%)	80,77	63,70	97,84
Índice de validez (%)	28,25	24,17	32,33
Valor predictivo + (%)	95,93	92,04	99,83
Valor predictivo - (%)	5,69	3,19	8,19
Prevalencia (%)	94,72	92,64	96,79
Índice de Youden	0,06	-0,10	0,22
Razón de verosimilitud +	1,32	0,59	2,94
Razón de verosimilitud -	0,92	0,76	1,12

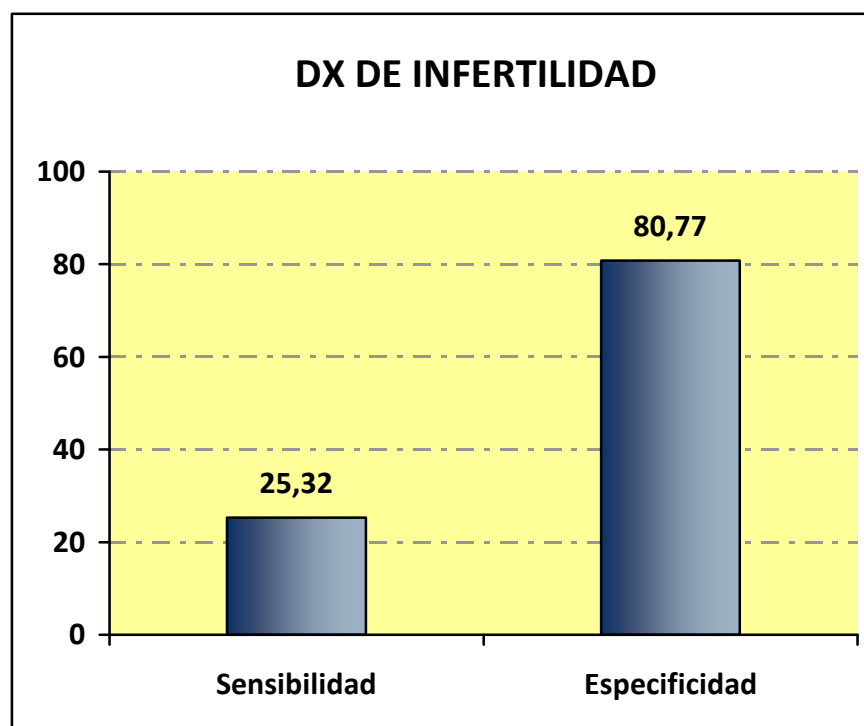
**Tabla 5.9.c. Indicadores estadísticos para Dx de infertilidad, para una prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	25,32%	
Especificidad:	80,77%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Dx de infertilidad	Valor	
Índice de validez (%)	74,12	
Valor predictivo + (%)	15,22	
Valor predictivo - (%)	88,80	
Índice de Youden	0,06	
Razón de verosimilitud +	1,32	
Razón de verosimilitud -	0,92	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.9.b.

La Figura 5.9.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

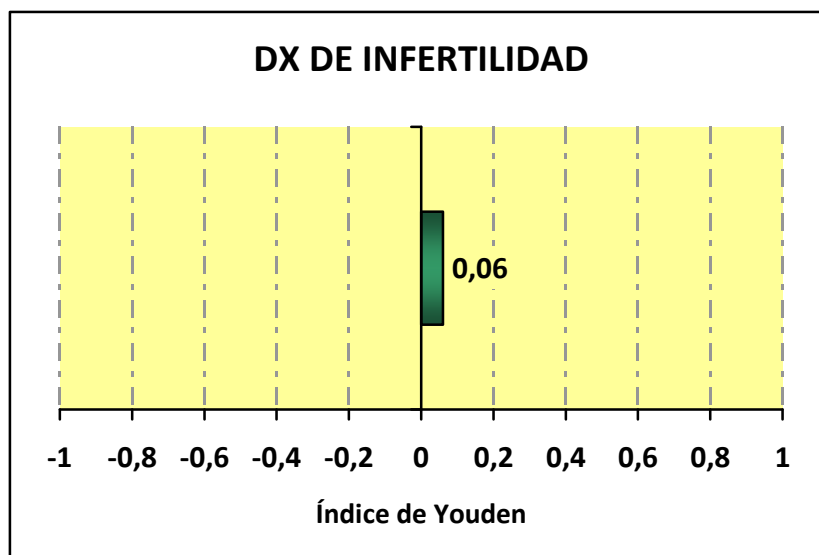
**Figura 5.9.a. Sensibilidad y Especificidad de Dx de infertilidad, para endometriosis.**



Como puede apreciarse, que una paciente padezca o no "infertilidad" es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad baja* y una *Especificidad alta*.

El **Índice de Youden** (IY) refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos. Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.9.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "diagnóstico de infertilidad", cuyo valor es de 0,06; lo que indica que tiene muy poca capacidad diagnóstica para la endometriosis; al ser un valor muy cercano a cero.

**Figura 5.9.b. Índice de Youden de Dx de infertilidad, para Endometriosis.**



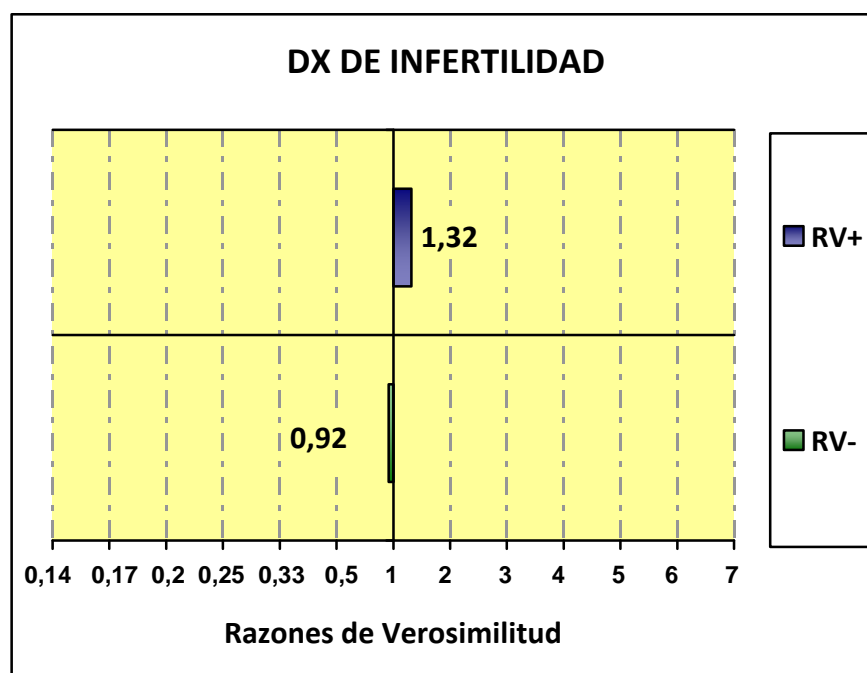
Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor RV=1 (ver Figura 5.9.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de RV=1.

Como puede comprobarse, si una paciente presenta diagnóstico establecido de infertilidad (resultado positivo para este elemento diagnóstico), su Razón de

Verosimilitud (**RV positiva**) será de 1,32. Este valor de RV+ es muy cercano a la unidad, lo que representa muy poca capacidad para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que aumentaría (al ser la RV mayor de "1") en una muy pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando una paciente carezca de diagnóstico establecido de infertilidad (resultado negativo para este elemento diagnóstico), su correspondiente Razón de Verosimilitud (**RV negativa**) será de 0,92. Al estar este valor de RV- muy próximo a "1", representa una muy escasa capacidad para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que se vería disminuida (al ser la RV menor de "1") en un muy pequeño porcentaje.

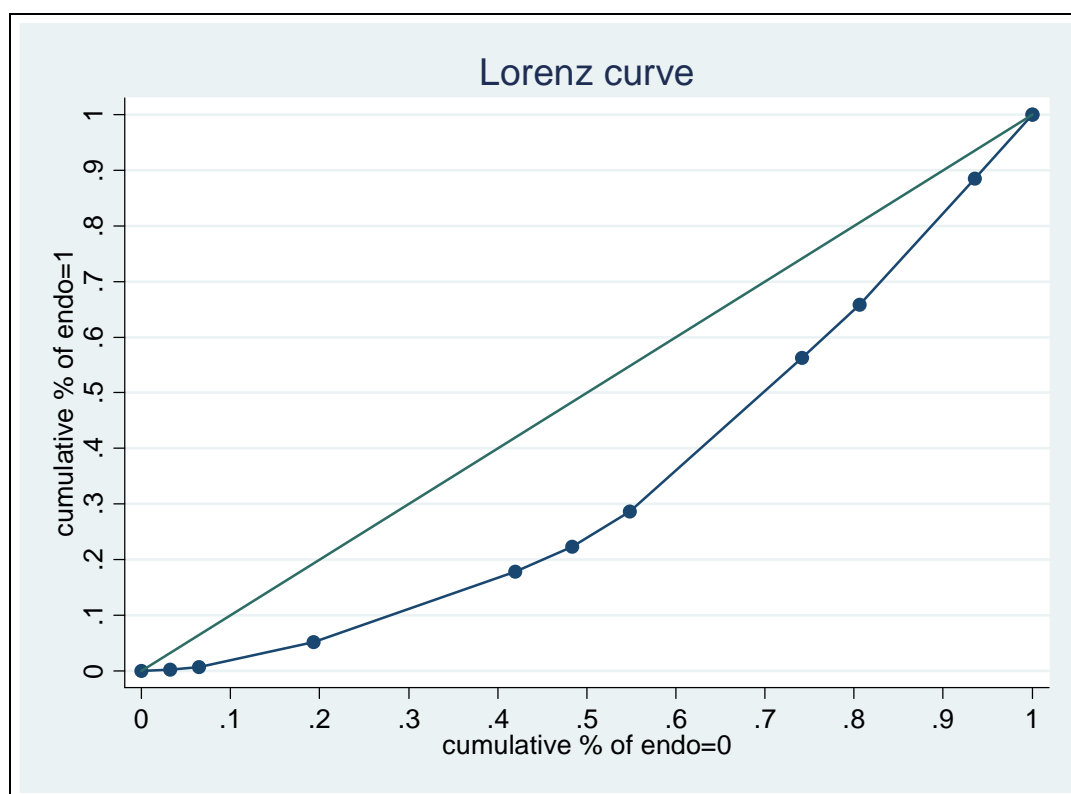
**Figura 5.9.c. Razones de Verosimilitud de Dx de infertilidad, para endometriosis.**



### 5.10.- DURACIÓN DE LA MENSTRUACIÓN

Una primera aproximación sobre la validez de este elemento diagnóstico la proporciona la **curva de Lorenz** (ver Figura 5.10.a.), junto con sus índices de Gini y de Pietra. Cuanto mayor concavidad tenga la curva, mejor es la prueba. Un elemento diagnóstico con una curva de Lorenz en la diagonal no tiene valor alguno como medio de diagnóstico para la enfermedad para la que se ha extraído la curva, resultando la misma validez que una moneda lanzada al aire; resultando unos índices de Gini y de Pietra igual a cero.

**Figura 5.10.a. Curva de Lorenz para Duración de la menstruación.**



De la observación de la curva de Lorenz se puede apreciar que el elemento diagnóstico definido como "Duración de la menstruación" posee poca validez diagnóstica para la endometriosis, al tener esta curva una concavidad muy suave.

Los **índices de Gini y de Pietra** (Tabla 5.10.a.) dan idea del grado de concavidad de las curvas de Lorenz. Ambos índices oscilan entre “0” y “+1”, de menor a mayor bondad de la prueba diagnóstica para discernir entre pacientes enfermas y no enfermas. Como ya se ha indicado, unos índices de valor “cero” denotan una prueba diagnóstica con una curva de Lorenz en la diagonal, con la misma validez que lanzar una moneda al aire.

**Tabla 5.10.a. Índices de Gini y de Pietra para Duración de la menstruación.**

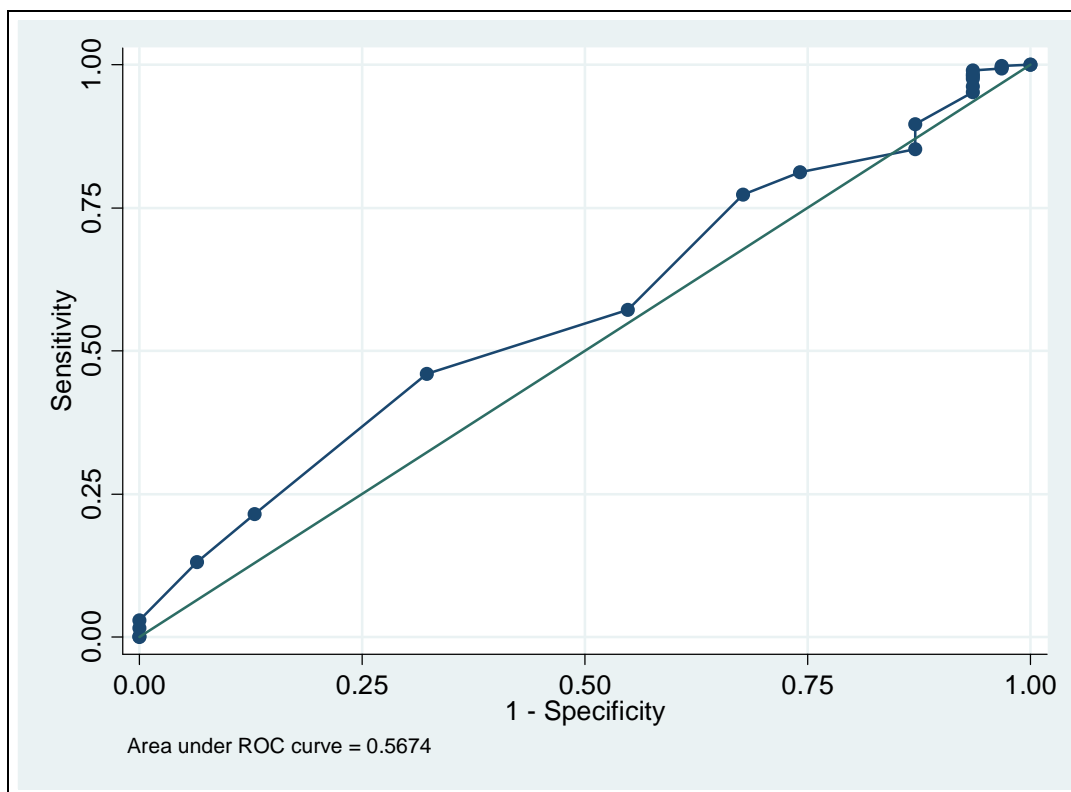
Lorenz curve	
Pietra index =	0.2624
Gini index =	0.3177

La primera idea concebida de la observación de la curva de Lorenz se ve reforzada por los *índices de Gini y de Pietra*, que resultan valores cercanos a cero, indicando esto que la “Duración de la menstruación” es un elemento diagnóstico *poco adecuado* para discernir entre pacientes con endometriosis y pacientes sin la enfermedad.

La **curva ROC** sirve para evaluar la capacidad diagnóstica. Cuanto mayor sea su **área que queda bajo la curva ROC**, mayor capacidad discriminadora tendrá el elemento diagnóstico para discernir entre enfermos y sanos. Este área varía de “1” a “0,5”, que corresponden a los valores máximo y mínimo, respectivamente. Una prueba con área bajo la curva ROC igual a “1” daría certeza diagnóstica, mientras que un elemento diagnóstico con un área bajo la curva ROC igual a “0,5” correspondería a una prueba con nula capacidad diagnóstica, equivalente a lanzar una moneda al aire.

La representación gráfica de la curva ROC **no paramétrica**, junto con el valor del área bajo la curva, para el elemento diagnóstico “Duración de la menstruación” queda como se expone en la Figura 5.10.b.

**Figura 5.10.b. Curva ROC no paramétrica, para Duración de la menstruación.**



Esta curva tiene el Área bajo la curva ROC que se muestra en la Tabla 5.10.b.

**Tabla 5.10.b. Área bajo la curva para Duración de la menstruación.**

ROC curve
Area under ROC curve = 0,5674

Observando la **curva ROC**, puede comprobarse gráficamente que la “Duración de la menstruación” tiene poca validez diagnóstica para la endometriosis, ya que el límite superior del área bajo la curva discurre próxima a la diagonal. Cuantitativamente, el **área bajo la curva**, con un valor de 0,5674, también indica que el elemento



diagnóstico “Duración de la menstruación” tiene *poca capacidad* diagnóstica para la endometriosis, ya que se trata de un valor muy próximo a 0,5.

A su vez, la curva ROC facilita la **elección de los mejores puntos de corte** que proporcionen una mayor sensibilidad y especificidad a la prueba (mayor área bajo la curva). Teniendo esta curva como guía, la elección exacta de estos puntos de corte se realiza sobre la Tabla 5.10.c., que muestra el listado de resultados del elemento diagnóstico “Duración de la menstruación” con sus correspondientes valores de Sensibilidad y Especificidad.

**Tabla 5.10.c. Sensibilidad y Especificidad para los diversos valores de Duración de la menstruación.**

	durregla	se	sp
1.	1.5	0.000000	1.000000
2.	2	0.001992	1.000000
3.	2.5	0.015936	1.000000
4.	3	0.029880	1.000000
5.	3.5	0.131474	0.935484
6.	4	0.215139	0.870968
7.	4.5	0.460159	0.677419
8.	5	0.571713	0.451613
9.	5.5	0.772908	0.322581
10.	6	0.812749	0.258065
11.	6.5	0.852590	0.129032
12.	7	0.896414	0.129032
13.	7.5	0.952191	0.064516
14.	8	0.962151	0.064516
15.	8.5	0.976096	0.064516
16.	9	0.980080	0.064516
17.	10	0.984064	0.064516
18.	12	0.990040	0.064516
19.	15	0.994024	0.032258
20.	16.5	0.996016	0.032258
21.	20	0.998008	0.032258
22.	4	1.000000	0.000000
23.	3.5	1.000000	0.000000

Se ha seleccionado un solo **punto de corte** para “Duración de la menstruación”, situado en 4,5 días.

A partir de estos puntos de corte, se elabora su correspondiente tabla de contingencia de 2x2 (ver Tabla 5.10.d.).

**Tabla 5.10.d. Tabla de contingencia para diferentes categorías de resultados de Duración de la menstruación.**

Duración menstruación (días),	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
0 - 4	10	231	241
>= 4,5	21	271	292
Total	31	502	533

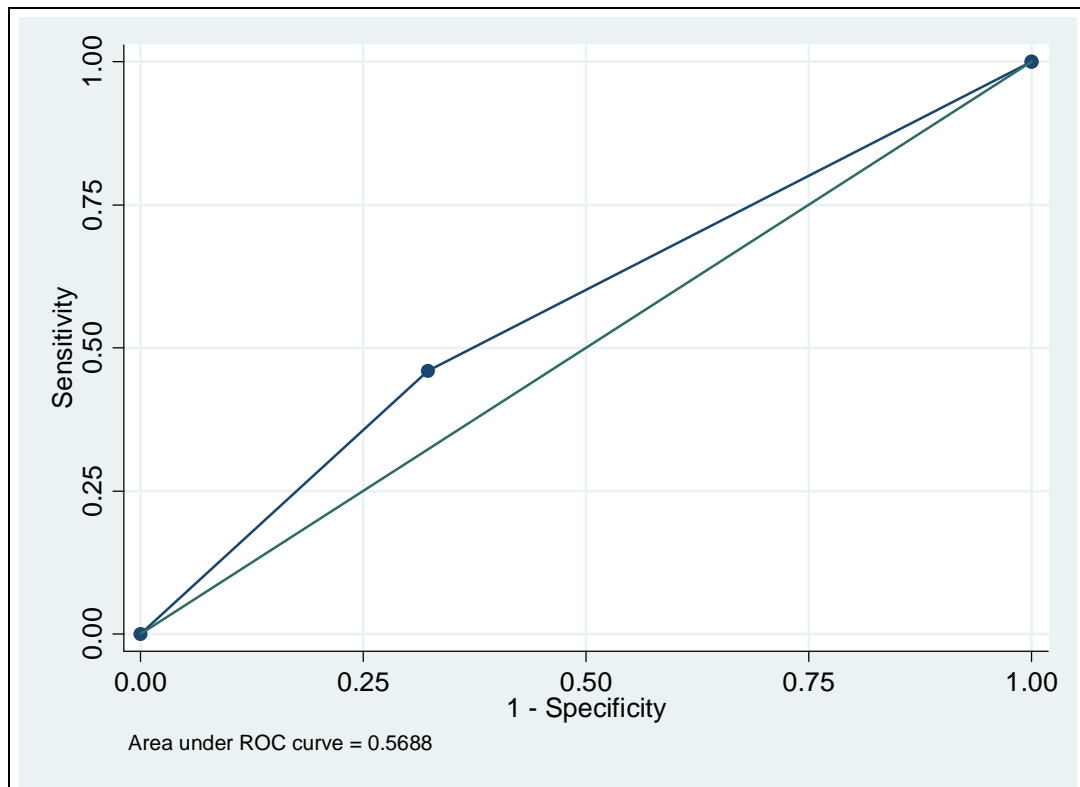
La curva ROC **paramétrica** correspondiente a estas tres categorías o niveles de datos, con su área bajo la curva queda como se ve en la Figura 5.10.c. Del análisis de esta curva ROC y su área bajo la curva se comprueba que el elemento diagnóstico “Duración de la menstruación” tiene poca capacidad diagnóstica al estar la curva cercana a la diagonal.

Con los datos resultantes en la tabla de contingencia, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo y Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad); con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un alfa = 0,05.

Estos indicadores estadísticos se calculan PARA CADA CATEGORÍA O NIVEL DE RESULTADOS establecidas por los puntos de corte seleccionados para el elemento diagnóstico definido como “Duración de la menstruación”. Estas categorías serán: de 0

a 4 días; y 4,5 o más días. A continuación se presentan los indicadores citados, para cada una de estas dos categorías.

**Figura 5.10.c. Curva ROC paramétrica y Área bajo la curva, para dos categorías de “Duración de la menstruación”.**



#### 5.10.1.- DURACIÓN DE LA MENSTRUACIÓN DE “0” A 4” DÍAS

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (de 0 a 4 días) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.10.e.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de los indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la**

**población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.10.f. muestra estos valores.

**Tabla 5.10.e. Indicadores estadísticos para una Duración de la menstruación de 0 a 4 días.**

Duración menstruación	Valor	IC (95%)	
0 - 4 días			
-----			
-			
Sensibilidad (%)	46,02	41,56	50,48
Especificidad (%)	67,74	49,67	85,81
Valor predictivo (%)	95,85	93,13	98,58
Prevalencia (%)	94,18	92,10	96,26
Razón de verosimilitud	1,43	0,85	2,40

**Tabla 5.10.f. Indicadores estadísticos para una Duración de la menstruación de 0 a 4 días, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	46,02%	
Especificidad:	67,74%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Duración menstruación	Valor	
0 - 4 días		
-----		
Valor predictivo (%)	16,28	
Razón de verosimilitud	1,43	

Puede comprobarse en la Tabla 5.10.f. que el primer indicador resultante (Índice de validez) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud) no varía con la prevalencia, mostrando el mismo valor que en la tabla anterior.

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama “**RV para un resultado específico**” incluido entre 0 y 4 días de “Duración de la menstruación”. Su valor es de 1,43. Más tarde se verá su representación gráfica junto a las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

#### 5.10.2.- DURACIÓN DE LA MENSTRUACIÓN DE “4,5” O MÁS DÍAS

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (4,5 ó más días) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.10.g.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

**Tabla 5.10.g. Indicadores estadísticos para Duración menstruación  $\geq 4,5$  días.**

Duración menstruación $\geq 4,5$ días	Valor	IC (95%)	
-----	-----	-----	-----
-			
Sensibilidad (%)	53,98	49,52	58,44
Especificidad (%)	32,26	14,19	50,33
Valor predictivo (%)	92,81	89,67	95,94
Prevalencia (%)	94,18	92,10	96,26
Razón de verosimilitud	0,80	0,62	1,03

El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de estos indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la**

**población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.10.h. muestra estos datos.

**Tabla 5.10.h. Indicadores estadísticos para Duración de la menstruación  $\geq 4,5$  días, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	53,98%	
Especificidad:	32,26%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Duración menstruación	Valor	
$\geq 4,5$ días		
-----	-----	
Valor predictivo (%)	9,80	
Razón de verosimilitud	0,80	

Puede verse en la Tabla 5.10.h. que el primer indicador resultante (Valor predictivo) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud (RV) no varía con la prevalencia, presentando el mismo valor que con la prevalencia muestral.

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama “**RV para un resultado específico**” de 4,5 ó más días de “Duración de la menstruación”. *Su valor es de 0,80.* Más tarde se verá su representación gráfica junto a las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

### 5.10.3.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA E INTERPRETACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD PARA DURACIÓN DE LA MENSTRUACIÓN

Un buen test está definido por una RV alejada de “1”, bien acercándose a “0”, bien hacia el infinito. Una RV igual a “1” supone una nula capacidad del test para distinguir las pacientes enfermas de las no enfermas.

Así, resulta interesante representar gráficamente estos indicadores estadísticos como barras horizontales que parten del eje de ordenadas (que cruza al de abscisas en valor de  $RV=1$ ), significando tanto más ***impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad*** cuanto más grande sea la barra.

Este impacto será positivo cuando la barra crezca hacia la derecha (hacia infinito), siendo tanto mayor cuanto más se aleje de “1”.

El impacto será negativo cuando la barra crezca hacia la izquierda (hacia cero), siendo mayor cuanto más se acerque a “0”.

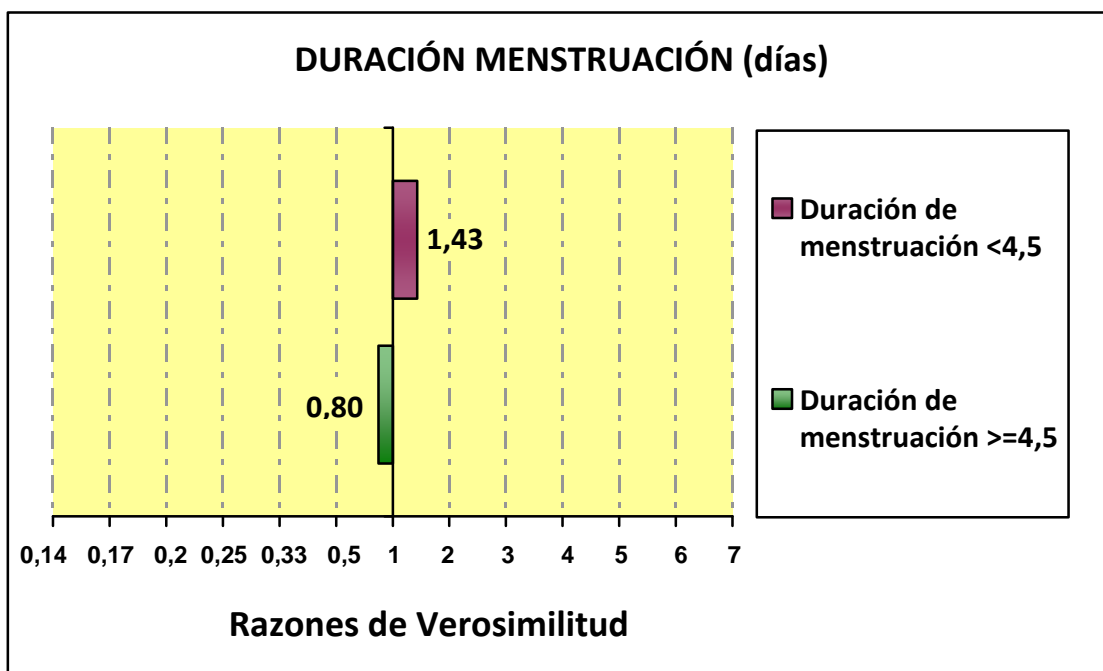
Por último, el impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de  $RV=1$ .

De este modo, la representación grafica de las Razones de Verosimilitud para “Duración de la menstruación” quedaría como se muestra en la Figura 5.10.d., para las dos categorías consideradas: de 0 a 4 días; y 4,5 o más días. Esta figura permite comparar entre sí las Razones de Verosimilitud de cada una de las categorías en que se ha dividido la variable cuantitativa “Duración de la menstruación”; siendo ésta una de las ventajas de emplear las Razones de Verosimilitud como indicador estadístico de la validez de un elemento diagnóstico.

Como puede comprobarse, si una paciente presenta una “Duración de la menstruación” dentro del intervalo comprendido **entre 0 y 4 días**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de 1,43, siendo éste un valor mayor a la unidad. Esto se traduce en un *impacto positivo* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de

padecer endometriosis, que aumentará (al ser la RV mayor de “1”); aunque sólo en una muy pequeña proporción, al ser el valor de la RV cercano a la unidad.

**Figura 5.10.d. Razones de Verosimilitud por niveles de resultado de Duración de la menstruación, para endometriosis.**



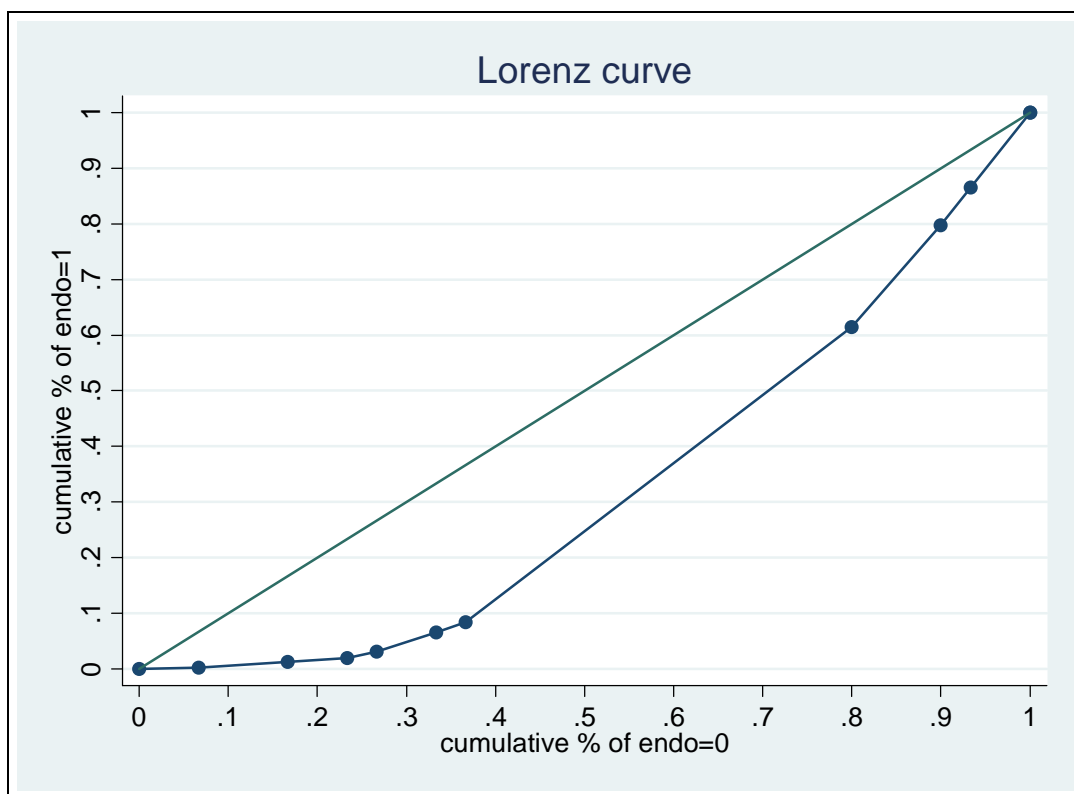
Cuando una paciente presenta una “Duración de la menstruación” dentro del intervalo correspondiente a **4,5 o más días**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de **0,80**, siendo éste un valor menor a la unidad. Esto se transcribe en un impacto negativo sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuirá (al ser la RV menor de “1”), aunque sólo en una muy pequeña proporción, al tener la RV un valor cercano a la unidad.



### 5.11.- PERIODICIDAD MENSTRUAL

Una primera aproximación sobre la validez de este elemento diagnóstico la proporciona la **curva de Lorenz** (ver Figura 5.11.a.), junto con sus índices de Gini y de Pietra. Cuanto mayor concavidad tenga la curva, mejor es la prueba. Un elemento diagnóstico con una curva de Lorenz en la diagonal no tiene valor alguno como medio de diagnóstico para la enfermedad para la que se ha extraído la curva, resultando la misma validez que una moneda lanzada al aire; resultando unos índices de Gini y de Pietra igual a cero.

**Figura 5.11.a. Curva de Lorenz para Periodicidad menstrual.**



De la observación de la curva de Lorenz se puede apreciar que el elemento diagnóstico definido como "Periodicidad menstrual" posee discreta validez diagnóstica para la endometriosis, al tener esta curva una concavidad suave.

Los **índices de Gini y de Pietra** (Tabla 5.11.a.) dan idea del grado de concavidad de las curvas de Lorenz. Ambos índices oscilan entre “0” y “+1”, de menor a mayor bondad de la prueba diagnóstica para discernir entre pacientes enfermas y no enfermas. Como ya se ha indicado, unos índices de valor “cero” denotan una prueba diagnóstica con una curva de Lorenz en la diagonal, con la misma validez que lanzar una moneda al aire.

**Tabla 5.11.a. Índices de Gini y de Pietra para Periodicidad menstrual.**

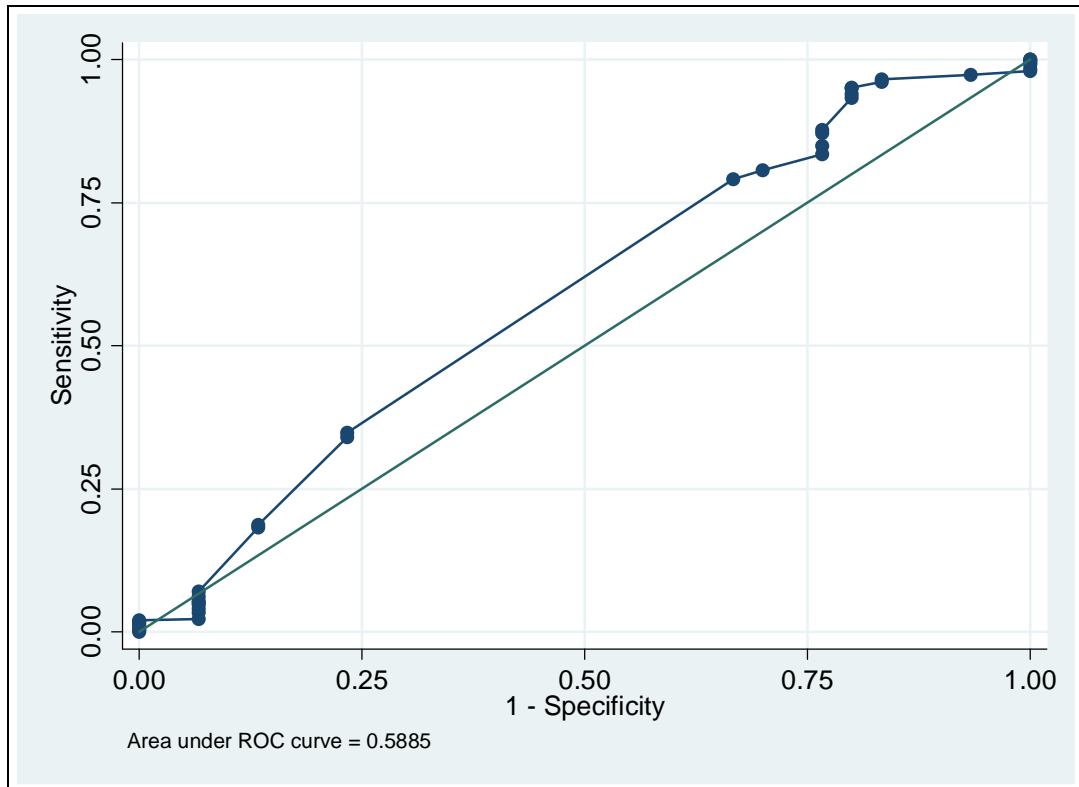
Lorenz curve	
Pietra index =	0.2823
Gini index =	0.3594

La primera idea concebida de la observación de la curva de Lorenz se ve reforzada por los *índices de Gini y de Pietra*, que resultan valores cercanos a cero, indicando esto que la “Periodicidad menstrual” es un elemento diagnóstico *poco adecuado* para discernir entre pacientes con endometriosis y pacientes sin la enfermedad.

La **curva ROC** sirve para evaluar la capacidad diagnóstica. Cuanto mayor sea su **área que queda bajo la curva ROC**, mayor capacidad discriminatoria tendrá el elemento diagnóstico para discernir entre enfermos y sanos. Este área varía de “1” a “0,5”, que corresponden a los valores máximo y mínimo, respectivamente. Una prueba con área bajo la curva ROC igual a “1” daría certeza diagnóstica, mientras que un elemento diagnóstico con un área bajo la curva ROC igual a “0,5” correspondería a una prueba con nula capacidad diagnóstica, equivalente a lanzar una moneda al aire.

La representación gráfica de la curva ROC **no paramétrica**, junto con el valor del área bajo la curva, para el elemento diagnóstico “Periodicidad menstrual” queda como se expone en la Figura 5.11.b.

**Figura 5.11.b. Curva ROC no paramétrica, para Periodicidad menstrual.**



Esta curva tiene el Área bajo la curva ROC que se muestra en la Tabla 5.11.b.

**Tabla 5.11.b. Área bajo la curva para Periodicidad menstrual.**

ROC curve
Area under ROC curve = 0,5885

Observando la **curva ROC**, puede comprobarse gráficamente que la “Periodicidad menstrual” tiene poca validez diagnóstica para la endometriosis, ya que el límite superior del área bajo la curva discurre próxima a la diagonal. Cuantitativamente, el **área bajo la curva**, con un valor de 0,5885, también indica que el elemento diagnóstico “Periodicidad menstrual” tiene poca capacidad diagnóstica para la endometriosis, ya que se trata de un valor muy próximo a 0,5.

A su vez, la curva ROC facilita la **elección de los mejores puntos de corte** que proporcionen una mayor sensibilidad y especificidad a la prueba (mayor área bajo la curva). Teniendo esta curva como guía, la elección exacta de estos puntos de corte se realiza sobre la Tabla 5.11.c., que muestra el listado de resultados del elemento diagnóstico “Periodicidad menstrual” con sus correspondientes valores de Sensibilidad y Especificidad.

**Tabla 5.11.c. Sensibilidad y Especificidad para los diversos valores de Periodicidad menstrual.**

	perregla	se	sp				
				22.	27.5	0.790744	0.333333
				23.	27	0.806841	0.300000
1.	289	0.000000	1.000000	24.	26.5	0.835010	0.233333
2.	62.5	0.002012	1.000000	25.	26	0.849095	0.233333
3.	50	0.004024	1.000000				
4.	47.5	0.006036	1.000000	26.	25.5	0.871227	0.233333
5.	45	0.010060	1.000000	27.	25	0.877264	0.233333
				28.	24.5	0.933602	0.200000
6.	44	0.014085	1.000000	29.	24	0.939638	0.200000
7.	42.5	0.016097	1.000000	30.	23.5	0.949698	0.200000
8.	41	0.018109	1.000000				
9.	40	0.020121	1.000000	31.	23	0.951710	0.200000
10.	37.5	0.022133	0.933333	32.	22.5	0.961771	0.166667
				33.	22	0.965795	0.166667
11.	35	0.034205	0.933333	34.	21	0.973843	0.066667
12.	32.5	0.040241	0.933333	35.	20.5	0.979879	0.000000
13.	32	0.048290	0.933333				
14.	31.5	0.050302	0.933333	36.	20	0.983903	0.000000
15.	31	0.054326	0.933333	37.	19	0.991952	0.000000
				38.	18.5	0.993964	0.000000
16.	30.5	0.062374	0.933333	39.	16	0.995976	0.000000
17.	30	0.070423	0.933333	40.	2	0.997988	0.000000
18.	29.5	0.183099	0.866667				
19.	29	0.187123	0.866667	41.	28	1.000000	0.000000
20.	28.5	0.340040	0.766667	42.	30	1.000000	0.000000
21.	28	0.348089	0.766667				

Se han seleccionado como **puntos de corte** los valores para “Periodicidad menstrual” de 23 y 29 días.

A partir de estos puntos de corte, se elabora su correspondiente tabla de contingencia de 2x3 (ver Tabla 5.11.d.).

**Tabla 5.11.d. Tabla de contingencia para diferentes categorías de resultados de Periodicidad menstrual.**

Periodicidad menstruación (días)	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
0 - 22,5	5	19	24
23 - 28,5	18	309	327
>=29	7	169	176
Total	30	497	527

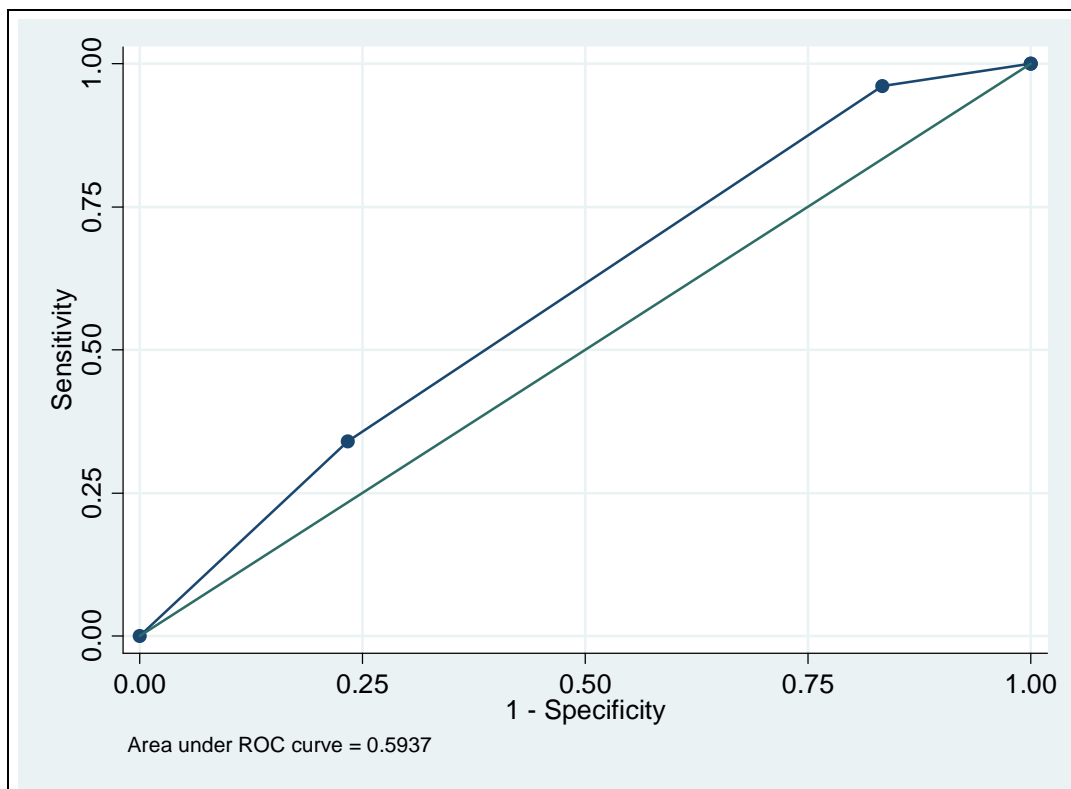
La curva ROC **paramétrica** correspondiente a estas tres categorías o niveles de datos, con su área bajo la curva queda como se ve en la Figura 5.11.c. Del análisis de esta curva ROC y su área bajo la curva se comprueba que el elemento diagnóstico “Periodicidad menstrual” tiene poca capacidad diagnóstica al estar la curva cercana a la diagonal.

Con los datos resultantes en la tabla de contingencia, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo y Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad); con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un  $\alpha = 0,05$ .

Estos indicadores estadísticos se calculan PARA CADA CATEGORÍA O NIVEL DE RESULTADOS establecidas por los puntos de corte seleccionados para el elemento diagnóstico definido como “Periodicidad menstrual”. Estas categorías serán: de 0 a

22,5 días; de 23 a 28,5 días; y 29 o más días. A continuación se presentan los indicadores citados, para cada una de estas tres categorías.

**Figura 5.11.c. Curva ROC paramétrica y Área bajo la curva, para tres categorías de “Periodicidad menstrual”.**



#### 5.11.1.- PERIODICIDAD MENSTRUAL DE “0” A “22,5” DÍAS

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (de 0 a 22,5 días) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.11.e.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de los indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la**

**población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.11.f. muestra estos valores.

**Tabla 5.11.e. Indicadores estadísticos para Periodicidad menstrual de 0 a 22,5 días.**

Periodicidad menstrual	Valor	IC (95%)	
0 - 22,5 días			
-----			
-			
Sensibilidad (%)	3,82	2,04	5,61
Especificidad (%)	83,33	68,33	98,34
Valor predictivo (%)	79,17	60,84	97,50
Prevalencia (%)	94,31	92,23	96,38
Razón de verosimilitud	0,23	0,09	0,57

**Tabla 5.11.f. Indicadores estadísticos para Periodicidad menstrual de 0 a 22,5 días, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	3,82%	
Especificidad:	83,33%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Periodicidad menstrual	Valor	
0-22,5 días		
-----		
Valor predictivo (%)	3,03	
Razón de verosimilitud	0,23	

Puede comprobarse en la Tabla 5.11.f. que el primer indicador resultante (Índice de validez) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud) no varía con la prevalencia, mostrando el mismo valor que en la tabla anterior.

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama **“RV para un resultado específico”** incluido entre 0 y 22,5 días de “Periodicidad menstrual”. Su valor es de 0,23. Más tarde se verá su representación gráfica junto a las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

#### 5.11.2.- PERIODICIDAD MENSTRUAL DE “23” A “28,5” DÍAS

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (de 23 a 28,5 días) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.11.g.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

**Tabla 5.11.g. Indicadores estadísticos para Periodicidad menstrual de 23 a 28,5 días.**

Periodicidad menstrual 23 - 28,5 días	Valor	IC (95%)	
-----	-----	-----	-----
-			
Sensibilidad (%)	62,17	57,81	66,54
Especificidad (%)	40,00	20,80	59,20
Valor predictivo (%)	94,50	91,87	97,12
Prevalencia (%)	94,31	92,23	96,38
Razón de verosimilitud	1,04	0,77	1,40



El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de estos indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.11.h. muestra estos valores.

Como se ve en la Tabla 5.11.h., el primer indicador resultante (Valor predictivo) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud) no varía con la prevalencia, mostrando el mismo valor que en la tabla anterior.

**Tabla 5.11.h. Indicadores estadísticos para Periodicidad menstrual de 23 a 28,5 días, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	62,17%	
Especificidad:	40,00%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Periodicidad menstrual	Valor	
23-28,5 días		
-----	-----	
Valor predictivo (%)	12,38	
Razón de verosimilitud	1,04	

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama "**RV para un resultado específico**" incluido entre 22 y 28,5 días de "Periodicidad menstrual". *Su valor es de 1,04.* Más tarde se verá su representación gráfica junto a las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

## 5.11.3.- PERIODICIDAD MENSTRUAL DE “29” O MÁS DÍAS

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (29 ó más días) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.11.i.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de estos indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.11.j. muestra estos datos.

**Tabla 5.11.i. Indicadores estadísticos para Periodicidad menstrual  $\geq 29$  días.**

Periodicidad menstrual $\geq 29$ días	Valor	IC (95%)	
-----			
-			
Sensibilidad (%)	34,00	29,74	38,27
Especificidad (%)	76,67	59,87	93,47
Valor predictivo (%)	96,02	92,85	99,19
Prevalencia (%)	94,31	92,23	96,38
Razón de verosimilitud	1,46	0,75	2,82

Puede verse en la Tabla 5.11.j. que el primer indicador resultante (Valor predictivo) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud (RV) no varía con la prevalencia, presentando el mismo valor que con la prevalencia muestral.

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama “**RV para un resultado específico**” de 29 ó más días de “Periodicidad menstrual”. *Su valor es de 1,46.* Más tarde se verá su representación gráfica junto a

las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

**Tabla 5.11.j. Indicadores estadísticos para Periodicidad menstrual  $\geq 29$  días, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	34,00%	
Especificidad:	76,67%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Periodicidad menstrual $\geq 29$ días	Valor	
-----	-----	
Valor predictivo + (%)	16,58	
Razón de verosimilitud +	1,46	

#### 5.11.4.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA E INTERPRETACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD PARA PERIODICIDAD MENSTRUAL

Un buen test está definido por una RV alejada de “1”, bien acercándose a “0”, bien hacia el infinito. Una RV igual a “1” supone una nula capacidad del test para distinguir las pacientes enfermas de las no enfermas.

Así, resulta interesante representar gráficamente estos indicadores estadísticos como barras horizontales que parten del eje de ordenadas (que cruza al de abscisas en valor de  $RV=1$ ), significando tanto más **impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad** cuanto más grande sea la barra.

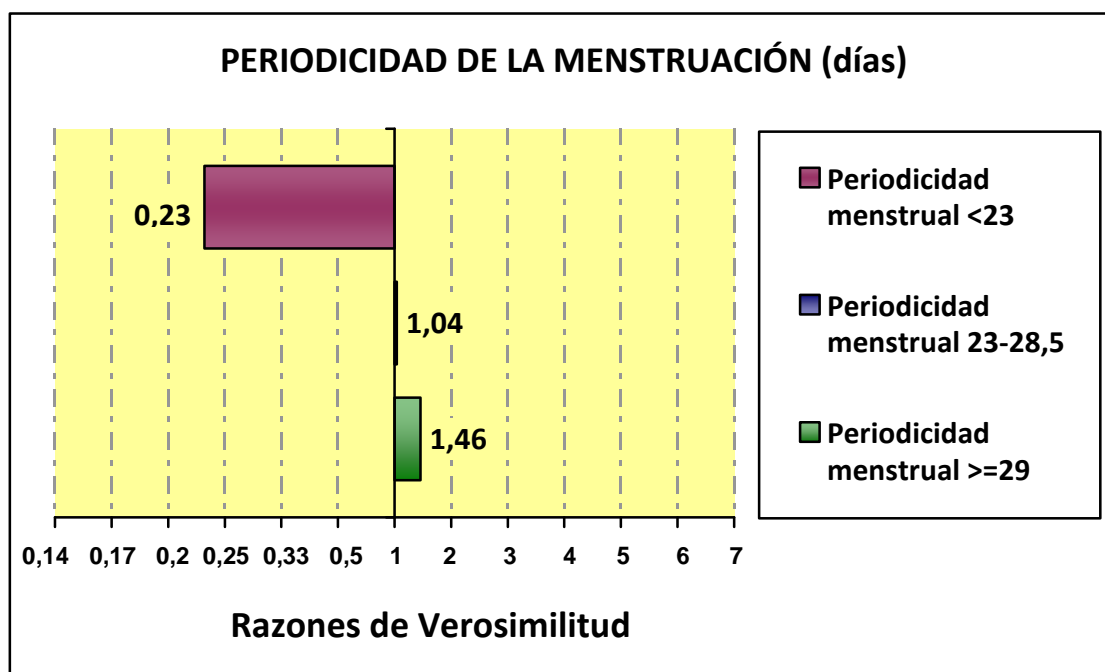
Este impacto será positivo cuando la barra crezca hacia la derecha (hacia infinito), siendo tanto mayor cuanto más se aleje de “1”.

El impacto será negativo cuando la barra crezca hacia la izquierda (hacia cero), siendo mayor cuanto más se acerque a "0".

Por último, el impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de RV=1.

De este modo, la representación grafica de las Razones de Verosimilitud para "Periodicidad menstrual" quedaría como se muestra en la Figura 5.11.d., para las tres categorías consideradas: de 0 a 22,5 días; de 23 a 28,5 días; y 29 o más días. Esta figura permite comparar entre sí las Razones de Verosimilitud de cada una de las categorías en que se ha dividido la variable cuantitativa "Periodicidad menstrual"; siendo ésta una de las ventajas de emplear las Razones de Verosimilitud como indicador estadístico de la validez de un elemento diagnóstico.

**Figura 5.11.d. Razones de Verosimilitud por niveles de resultado de Periodicidad menstrual, para endometriosis.**



Como puede comprobarse, si una paciente presenta una “Periodicidad menstrual” dentro del intervalo comprendido **entre 0 y 22,5 días**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de 0,23, siendo éste un valor menor a la unidad. Esto se traduce en un impacto negativo sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuirá (al ser la RV menor de “1”); aunque sólo en una pequeña-moderada proporción.

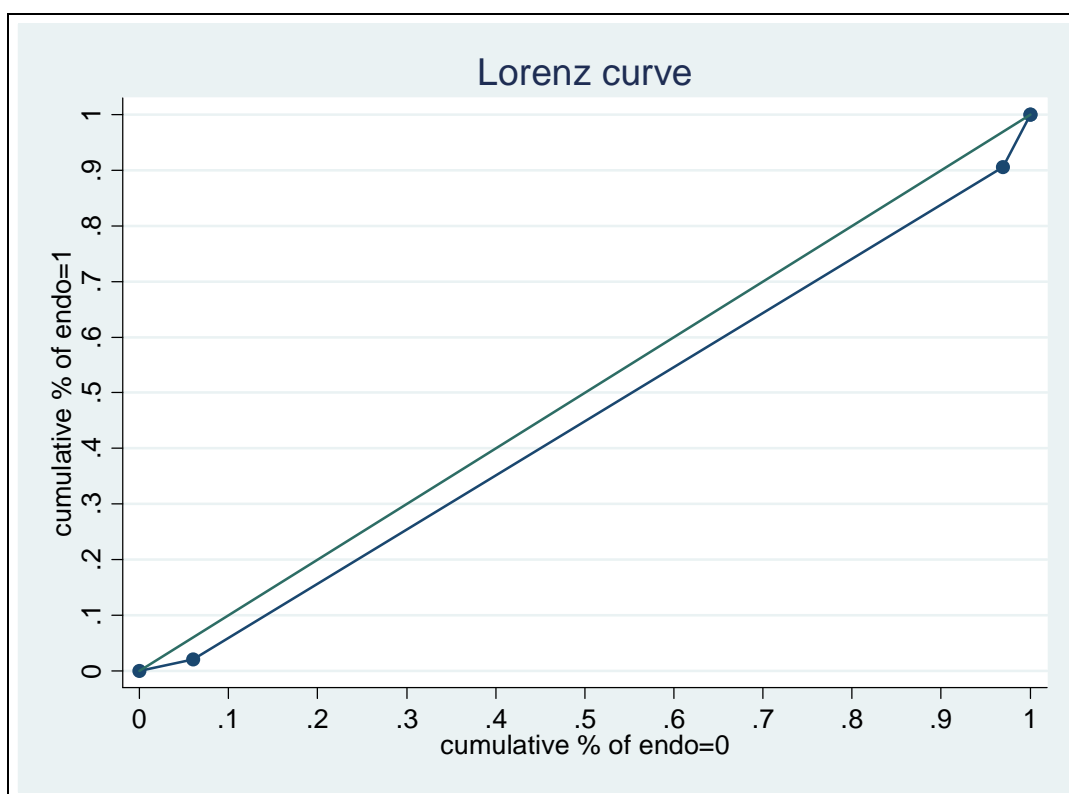
Si la paciente presenta una “Periodicidad menstrual” dentro del intervalo comprendido **entre 23 y 28,5 días**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de 1,04, siendo éste un valor de casi la unidad. Esto supone un impacto casi nulo sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, por lo que prácticamente no se modificaría tras considerar este elemento diagnóstico y su resultado dentro de esta categoría de valores.

Cuando una paciente presenta una “Periodicidad menstrual” dentro del intervalo correspondiente a **29 o más días**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de 1,46, siendo éste un valor mayor a la unidad. Esto se transcribe en un impacto positivo sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que aumentará (al ser la RV mayor de “1”), aunque sólo en una muy pequeña proporción, al tener la RV un valor cercano a la unidad.

### 5.12.- NÚMERO DE ABORTOS

Una primera aproximación sobre la validez de este elemento diagnóstico la proporciona la **curva de Lorenz** (ver Figura 5.12.a.), junto con sus índices de Gini y de Pietra. Cuanto mayor concavidad tenga la curva, mejor es la prueba. Un elemento diagnóstico con una curva de Lorenz en la diagonal no tiene valor alguno como medio de diagnóstico para la enfermedad para la que se ha extraído la curva, resultando la misma validez que una moneda lanzada al aire; resultando unos índices de Gini y de Pietra igual a cero.

**Figura 5.12.a. Curva de Lorenz para Número de abortos.**



De la observación de la curva de Lorenz se puede apreciar que el elemento diagnóstico definido como "Número de abortos" posee casi nula validez diagnóstica para la endometriosis, al tener esta curva una concavidad casi inexistente.

Los **índices de Gini y de Pietra** (Tabla 5.12.a.) dan idea del grado de concavidad de las curvas de Lorenz. Ambos índices oscilan entre “0” y “+1”, de menor a mayor bondad de la prueba diagnóstica para discernir entre pacientes enfermas y no enfermas. Como ya se ha indicado, unos índices de valor “cero” denotan una prueba diagnóstica con una curva de Lorenz en la diagonal, con la misma validez que lanzar una moneda al aire.

**Tabla 5.12.a. Índices de Gini y de Pietra para Número de abortos.**

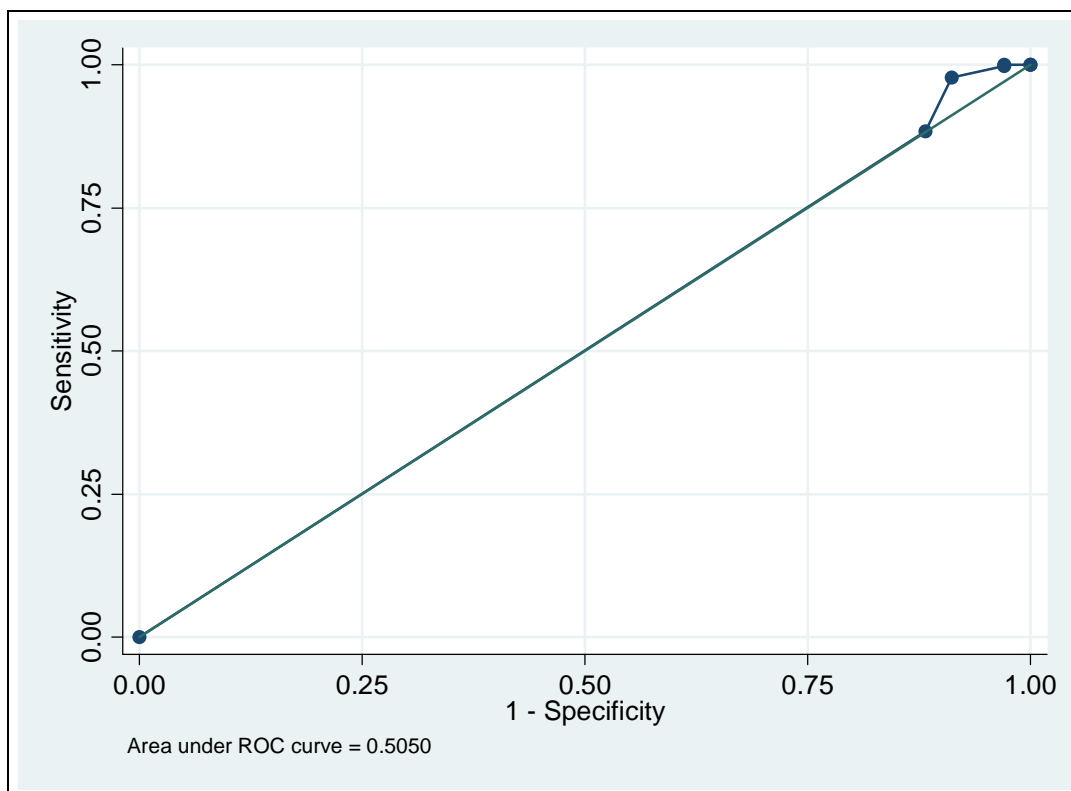
Lorenz curve	
Pietra index =	0.0386
Gini index =	0.0693

La primera idea concebida de la observación de la curva de Lorenz se ve reforzada por los *índices de Gini y de Pietra*, que resultan valores de casi cero, indicando esto que el “Número de cesáreas” es un elemento diagnóstico nada adecuado para discernir entre pacientes con endometriosis y pacientes sin la enfermedad.

La **curva ROC** sirve para evaluar la capacidad diagnóstica. Cuanto mayor sea su **área que queda bajo la curva ROC**, mayor capacidad discriminadora tendrá el elemento diagnóstico para discernir entre enfermos y sanos. Este área varía de “1” a “0,5”, que corresponden a los valores máximo y mínimo, respectivamente. Una prueba con área bajo la curva ROC igual a “1” daría certeza diagnóstica, mientras que un elemento diagnóstico con un área bajo la curva ROC igual a “0,5” correspondería a una prueba con nula capacidad diagnóstica, equivalente a lanzar una moneda al aire.

La representación gráfica de la curva ROC **no paramétrica**, junto con el valor del área bajo la curva, para el elemento diagnóstico “Número de abortos” queda como se expone en la Figura 5.12.b.

**Figura 5.12.b. Curva ROC no paramétrica, para Número de abortos.**



Esta curva tiene el Área bajo la curva ROC que se muestra en la Tabla 5.12.b.

**Tabla 5.12.b. Área bajo la curva para Número de abortos.**

ROC curve
Area under ROC curve = 0,5050

Observando la **curva ROC**, puede comprobarse gráficamente que el “Número de abortos” tiene nula validez diagnóstica para la endometriosis, ya que el límite superior del área bajo la curva discurre por la diagonal. Cuantitativamente, el **área bajo la curva**, con un valor de 0,5050, también indica que el elemento diagnóstico “Número



de abortos” tiene nula capacidad diagnóstica para la endometriosis, ya que se trata de un valor de casi 0,5.

Ante esta situación, **no tiene sentido intentar buscar puntos de corte** en los valores de “Número de abortos”, en la pretensión de encontrar alguno que permita que este elemento diagnóstico sirva como elemento discernidor entre pacientes que tienen la enfermedad endometriósica y aquellas que no la presentan.

Aunque no sea útil hacer diferenciación entre el número de abortos sufridos por una paciente, sí puede ser interesante tratar este elemento diagnóstico como una variable cualitativa dicotómica, en el sentido de presencia o ausencia de “Antecedente de aborto”.

### 5.13. ANTECEDENTE DE ABORTO

La Tabla 5.13.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “Antecedente de aborto”.

**Tabla 5.13.a. Tabla de contingencia para Antecedente de aborto.**

.. antecedent e de aborto	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
no	30	481	511
> > sí	4	63	67
Total	34	544	578

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un alfa = 0,05.

En la Tabla 5.13.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para Antecedente de aborto, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%**

(prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.13.c.

**Tabla 5.13.b. Indicadores estadísticos para Antecedente de aborto.**

Antecedente de aborto	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	11,58	8,80	14,36
Especificidad (%)	88,24	75,93	100,00
Índice de validez (%)	16,09	13,01	19,17
Valor predictivo + (%)	94,03	87,61	100,00
Valor predictivo - (%)	5,87	3,73	8,01
Prevalencia (%)	94,12	92,11	96,12
Índice de Youden	0,00	-0,11	0,11
Razón de verosimilitud +	0,98	0,38	2,54
Razón de verosimilitud -	1,00	0,88	1,14

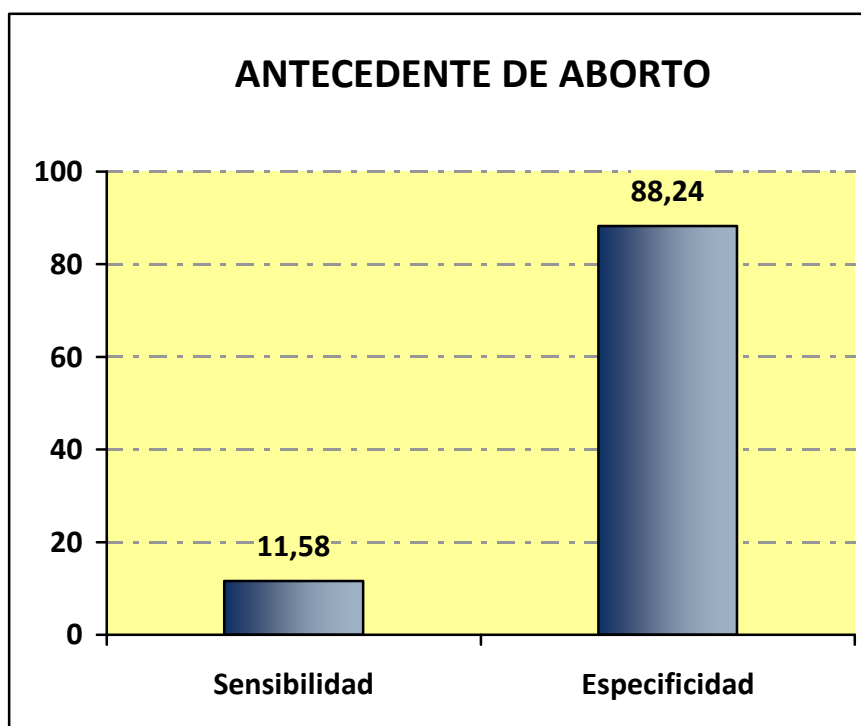
**Tabla 5.13.c. Indicadores estadísticos para Antecedente de aborto, para una prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	11,58%	
Especificidad:	88,24%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Antecedente de aborto	Valor	
-----	-----	
Índice de validez (%)	79,04	
Valor predictivo + (%)	11,84	
Valor predictivo - (%)	87,98	
Índice de Youden	0,00	
Razón de verosimilitud +	0,98	
Razón de verosimilitud -	1,00	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.13.b.

La Figura 5.13.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

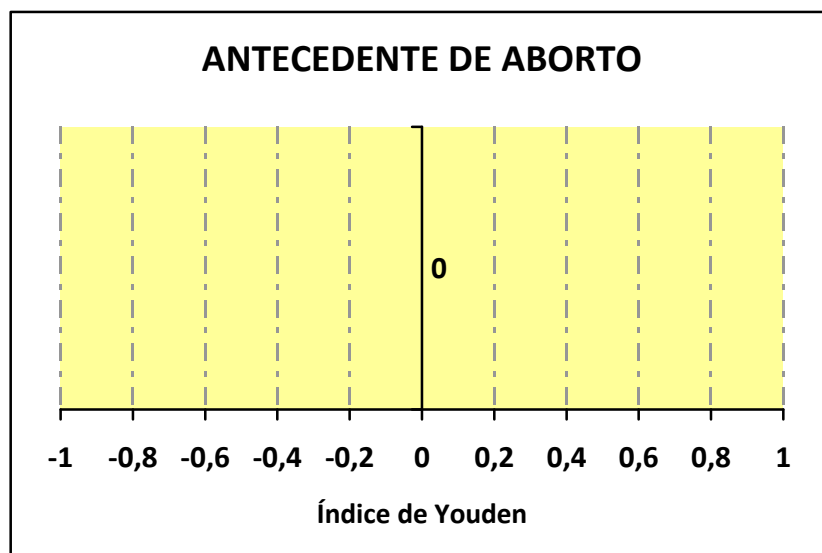
**Figura 5.13.a. Sensibilidad y Especificidad de Antecedente de aborto, para endometriosis.**



Como puede apreciarse, que una paciente padezca o no "Antecedente de aborto" es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad baja* y una *Especificidad alta*.

El **Índice de Youden** (IY) refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos. Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.13.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "Antecedente de aborto", cuyo valor es de 0,00; lo que indica que tiene nula capacidad diagnóstica para la endometriosis, al ser el valor igual a cero.

**Figura 5.13.b. Índice de Youden de Antecedente de aborto, para Endometriosis.**



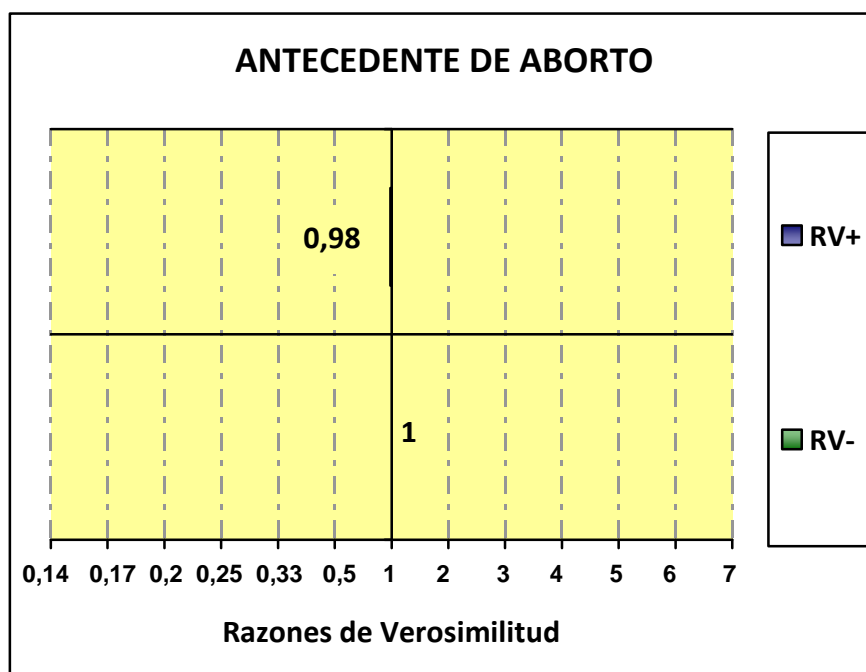
Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor RV=1 (ver Figura 5.13.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de RV=1.

Como puede comprobarse, si una paciente presenta Antecedente de aborto (resultado positivo para este elemento diagnóstico), su Razón de Verosimilitud (**RV**

**positiva)** será de 0,98. Este valor de RV+ es muy cercano a la unidad, lo que representa muy poca capacidad para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuiría (al ser la RV menor de “1”) en una escasa proporción.

Del mismo modo, cuando una paciente carezca de Antecedente de aborto (resultado negativo para este elemento diagnóstico), su correspondiente Razón de Verosimilitud (**RV negativa**) será de 1,00. Al ser este valor de RV- igual a “1”, representa una nula capacidad para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un nulo impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis.

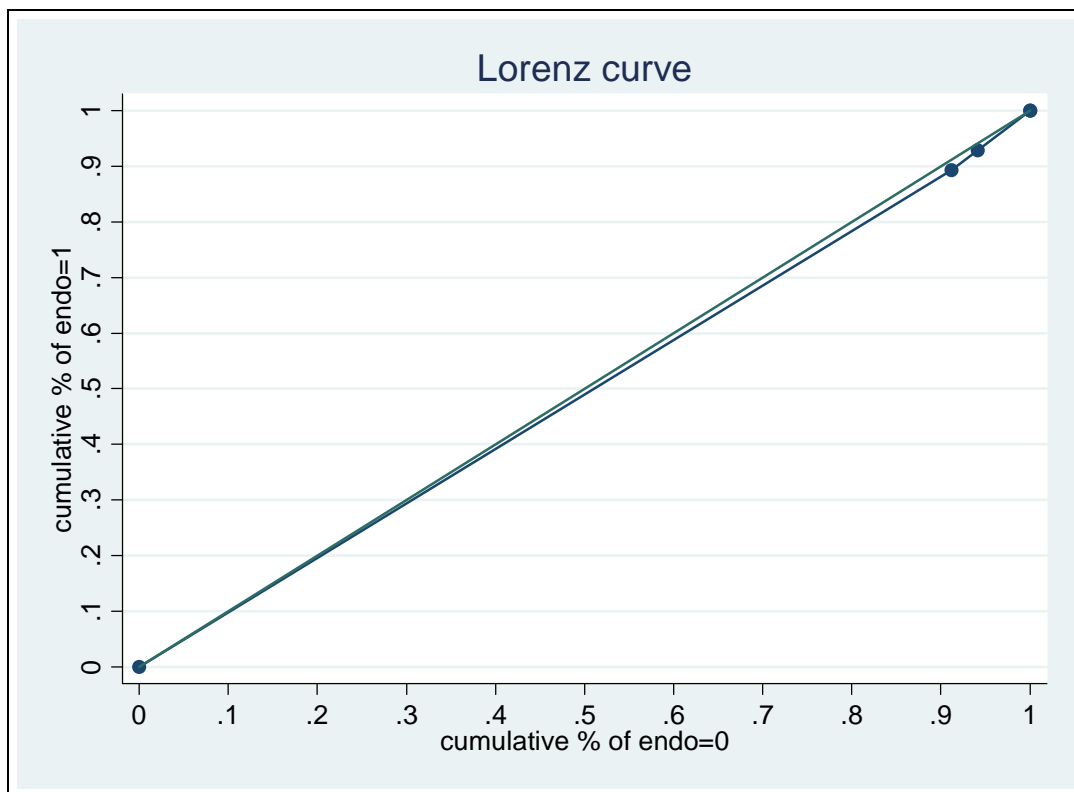
**Figura 5.13.c. Razones de Verosimilitud de Antecedente de aborto, para endometriosis.**



#### 5.14.- NÚMERO DE CESÁREAS

Una primera aproximación sobre la validez de este elemento diagnóstico la proporciona la **curva de Lorenz** (ver Figura 5.14.a.), junto con sus índices de Gini y de Pietra. Cuanto mayor concavidad tenga la curva, mejor es la prueba. Un elemento diagnóstico con una curva de Lorenz en la diagonal no tiene valor alguno como medio de diagnóstico para la enfermedad para la que se ha extraído la curva, resultando la misma validez que una moneda lanzada al aire; resultando unos índices de Gini y de Pietra igual a cero.

**Figura 5.14.a. Curva de Lorenz para Número de cesáreas.**



De la observación de la curva de Lorenz se puede apreciar que el elemento diagnóstico definido como “Número de cesáreas” posee nula validez diagnóstica para la endometriosis, al tener esta curva una concavidad casi inexistente.

Los **índices de Gini y de Pietra** (Tabla 5.14.a.) dan idea del grado de concavidad de las curvas de Lorenz. Ambos índices oscilan entre “0” y “+1”, de menor a mayor bondad de la prueba diagnóstica para discernir entre pacientes enfermas y no enfermas. Como ya se ha indicado, unos índices de valor “cero” denotan una prueba diagnóstica con una curva de Lorenz en la diagonal, con la misma validez que lanzar una moneda al aire.

**Tabla 5.14.a. Índices de Gini y de Pietra para Número de cesáreas.**

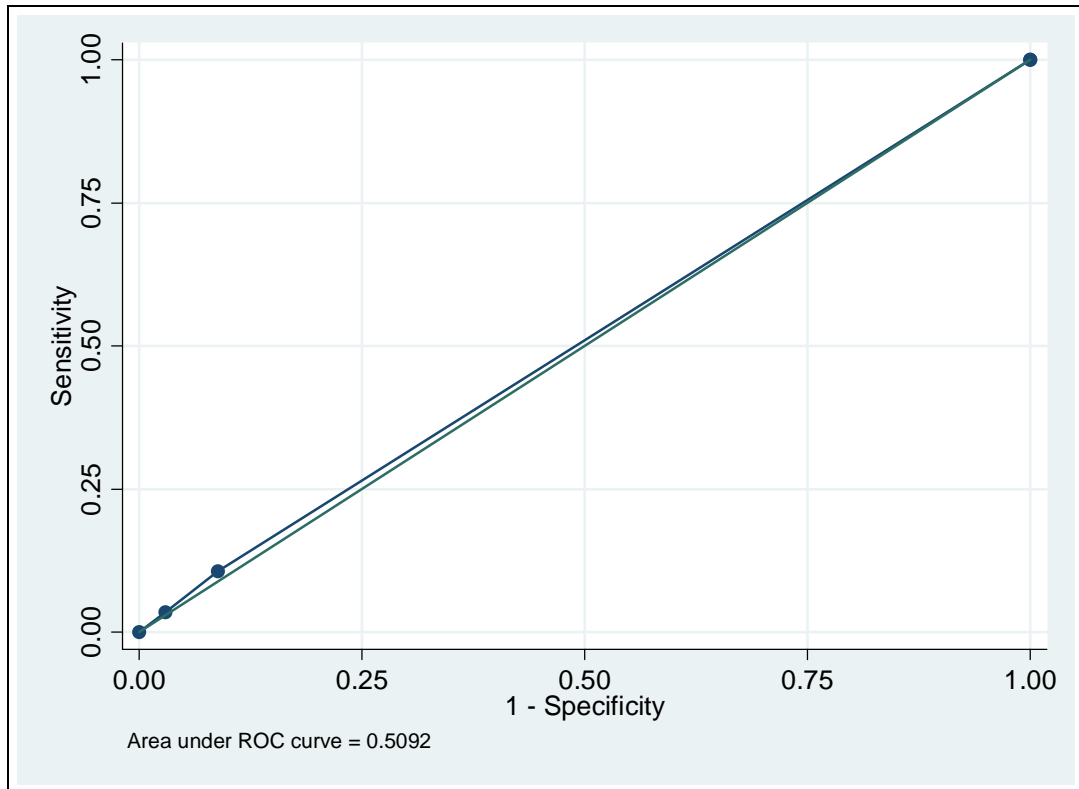
Lorenz curve	
Pietra index =	0.0184
Gini index =	0.0184

La primera idea concebida de la observación de la curva de Lorenz se ve reforzada por los *índices de Gini y de Pietra*, que resultan valores de casi cero, indicando esto que el “Número de cesáreas” es un elemento diagnóstico *nada adecuado* para discernir entre pacientes con endometriosis y pacientes sin la enfermedad.

La **curva ROC** sirve para evaluar la capacidad diagnóstica. Cuanto mayor sea su **área que queda bajo la curva ROC**, mayor capacidad discriminadora tendrá el elemento diagnóstico para discernir entre enfermos y sanos. Este área varía de “1” a “0,5”, que corresponden a los valores máximo y mínimo, respectivamente. Una prueba con área bajo la curva ROC igual a “1” daría certeza diagnóstica, mientras que un elemento diagnóstico con un área bajo la curva ROC igual a “0,5” correspondería a una prueba con nula capacidad diagnóstica, equivalente a lanzar una moneda al aire.

La representación gráfica de la curva ROC **no paramétrica**, junto con el valor del área bajo la curva, para el elemento diagnóstico “Número de cesáreas” queda como se expone en la Figura 5.14.b.



**Figura 5.14.b. Curva ROC no paramétrica, para Número de cesáreas.**

Esta curva tiene el Área bajo la curva ROC que se muestra en la Tabla 5.14.b.

**Tabla 5.14.b. Área bajo la curva para Número de cesáreas.**

ROC curve
Area under ROC curve = 0,5092

Observando la **curva ROC**, puede comprobarse gráficamente que el “Número de cesáreas” tiene nula validez diagnóstica para la endometriosis, ya que el límite superior del área bajo la curva discurre por la diagonal. Cuantitativamente, el **área bajo la curva**, con un valor de 0,5092, también indica que el elemento diagnóstico

“Número de cesáreas” tiene nula capacidad diagnóstica para la endometriosis, ya que se trata de un valor de casi 0,5.

Ante esta situación, **no tiene sentido intentar buscar puntos de corte** en los valores de “Número de cesáreas”, en la pretensión de encontrar alguno que permita que este elemento diagnóstico sirva como elemento discernidor entre pacientes que tienen la enfermedad endometriósica y aquellas que no la presentan.

Aunque no sea útil hacer diferenciación entre el número de cesáreas a las que ha sido sometida una paciente, sí puede ser interesante tratar este elemento diagnóstico como una variable cualitativa dicotómica, en el sentido de presencia o ausencia de “Antecedente de cesárea”.

### 5.15. ANTECEDENTE DE CESÁREA

La Tabla 5.15.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “Antecedente de cesárea”.

**Tabla 5.15.a. Tabla de contingencia para Antecedente de cesárea.**

..	antecedente de cesárea	presencia de endometriosis		Total
		no	sí	
	no	31	486	517
>	sí	3	58	61
>	Total	34	544	578

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un  $\alpha = 0,05$ .

En la Tabla 5.15.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para Antecedente de cesárea, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%**

(prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.15.c.

**Tabla 5.15.b. Indicadores estadísticos para Antecedente de cesárea.**

Antecedente de cesárea	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	10,66	7,98	13,35
Especificidad (%)	91,18	80,17	100,00
Índice de validez (%)	15,40	12,37	18,43
Valor predictivo + (%)	95,08	88,84	100,00
Valor predictivo - (%)	6,00	3,85	8,14
Prevalencia (%)	94,12	92,11	96,12
Índice de Youden	0,02	-0,08	0,12
Razón de verosimilitud +	1,21	0,40	3,66
Razón de verosimilitud -	0,98	0,88	1,09

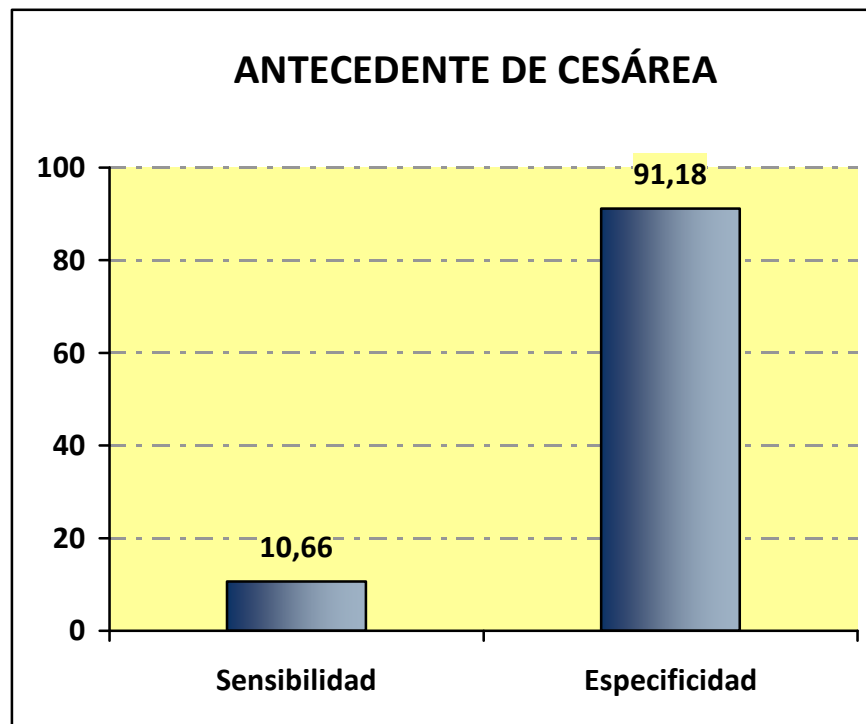
**Tabla 5.15.c. Indicadores estadísticos para Antecedente de cesárea, para una prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	10,66%	
Especificidad:	91,18%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Antecedente de cesárea	Valor	
Índice de validez (%)	81,52	
Valor predictivo + (%)	14,15	
Valor predictivo - (%)	88,21	
Índice de Youden	0,02	
Razón de verosimilitud +	1,21	
Razón de verosimilitud -	0,98	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.15.b.

La Figura 5.15.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

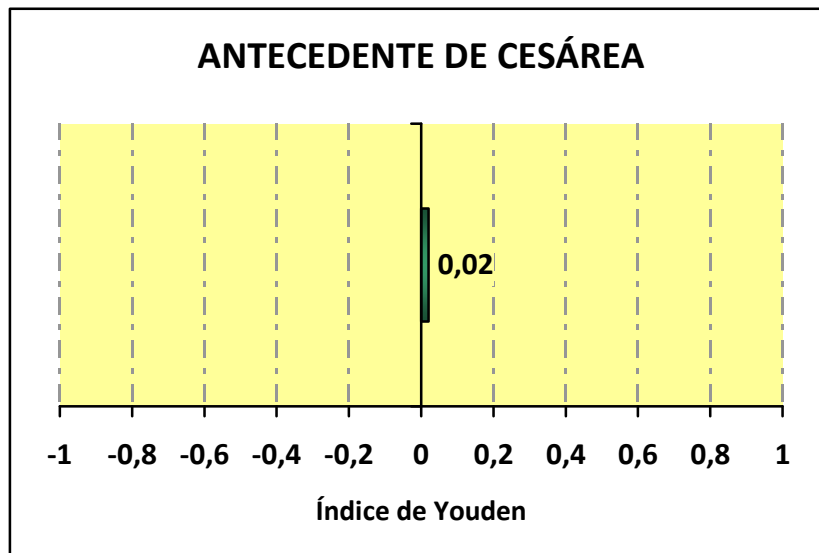
**Figura 5.15.a. Sensibilidad y Especificidad de Antecedente de cesárea, para endometriosis.**



Como puede apreciarse, que una paciente presente o no “Antecedente de cesárea” es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad muy baja* y una *Especificidad elevada*.

El **Índice de Youden** (IY) refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos. Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.15.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "Antecedente de cesárea", cuyo valor es de 0,02; lo que indica que tiene muy poca capacidad diagnóstica para la endometriosis, al ser un valor muy cercano a cero.

**Figura 5.15.b. Índice de Youden de Antecedente de cesárea, para Endometriosis.**



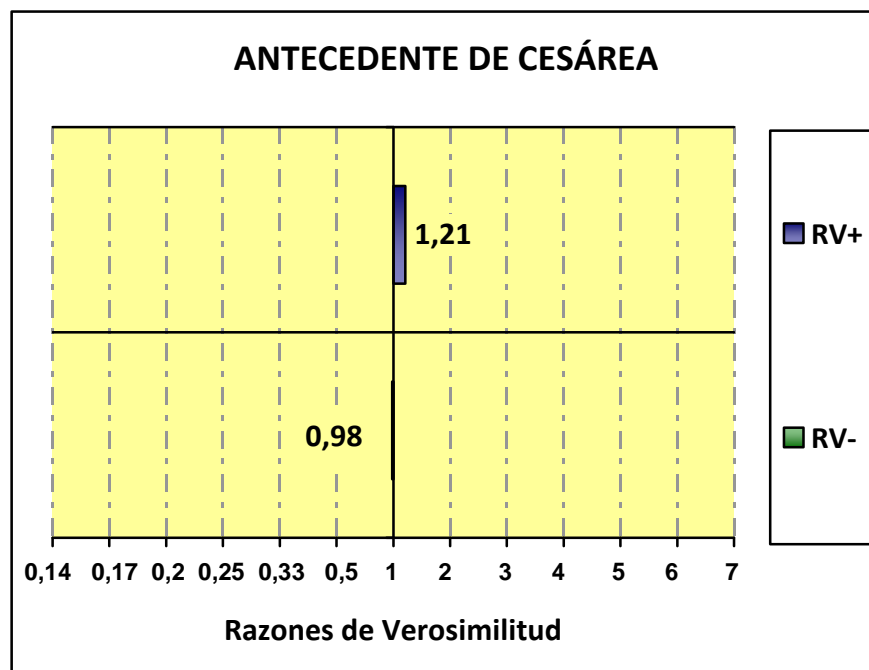
Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor  $RV=1$  (ver Figura 5.15.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de  $RV=1$ .

Como puede comprobarse, si una paciente presenta Antecedente de cesárea (resultado positivo para este elemento diagnóstico), su Razón de Verosimilitud (**RV positiva**) será de 1,21. Este valor de RV+ es muy cercano a la unidad, lo que

representa muy poca capacidad para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que aumentaría (al ser la RV mayor de “1”) en una muy pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando una paciente carezca de Antecedente de cesárea (resultado negativo para este elemento diagnóstico), su correspondiente Razón de Verosimilitud (**RV negativa**) será de 0,98. Al estar este valor de RV- muy próximo a “1”, representa una muy escasa capacidad para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que se vería disminuida (al ser la RV menor de “1”) en un muy pequeño porcentaje.

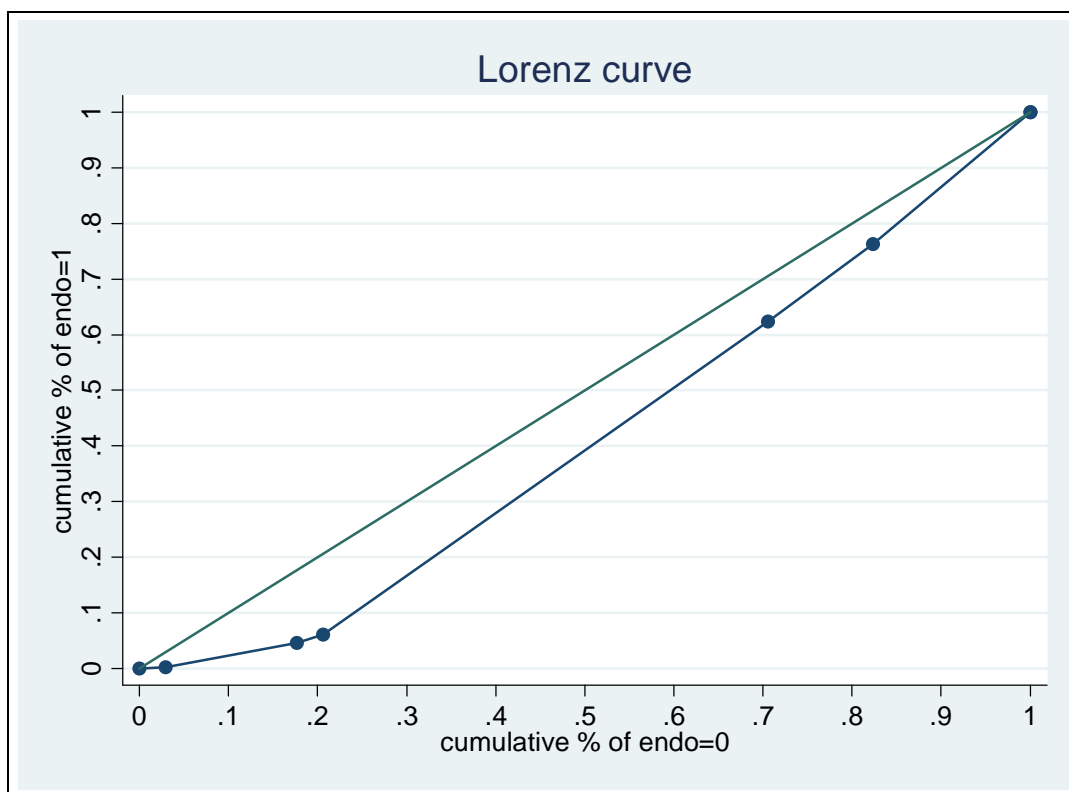
**Figura 5.15.c. Razones de Verosimilitud de Antecedente de cesárea, para endometriosis.**



### 5.16.- NÚMERO DE PARTOS VAGINALES

Una primera aproximación sobre la validez de este elemento diagnóstico la proporciona la **curva de Lorenz** (ver Figura 5.16.a.), junto con sus índices de Gini y de Pietra. Cuanto mayor concavidad tenga la curva, mejor es la prueba. Un elemento diagnóstico con una curva de Lorenz en la diagonal no tiene valor alguno como medio de diagnóstico para la enfermedad para la que se ha extraído la curva, resultando la misma validez que una moneda lanzada al aire; resultando unos índices de Gini y de Pietra igual a cero.

**Figura 5.16.a. Curva de Lorenz para Número de partos vaginales.**



De la observación de la curva de Lorenz se puede apreciar que el elemento diagnóstico definido como "Número de partos vaginales" posee poca validez diagnóstica para la endometriosis, al tener esta curva una concavidad muy suave.



Los **índices de Gini y de Pietra** (Tabla 5.16.a.) dan idea del grado de concavidad de las curvas de Lorenz. Ambos índices oscilan entre “0” y “+1”, de menor a mayor bondad de la prueba diagnóstica para discernir entre pacientes enfermas y no enfermas. Como ya se ha indicado, unos índices de valor “cero” denotan una prueba diagnóstica con una curva de Lorenz en la diagonal, con la misma validez que lanzar una moneda al aire.

**Tabla 5.16.a. Índices de Gini y de Pietra para Número de partos vaginales.**

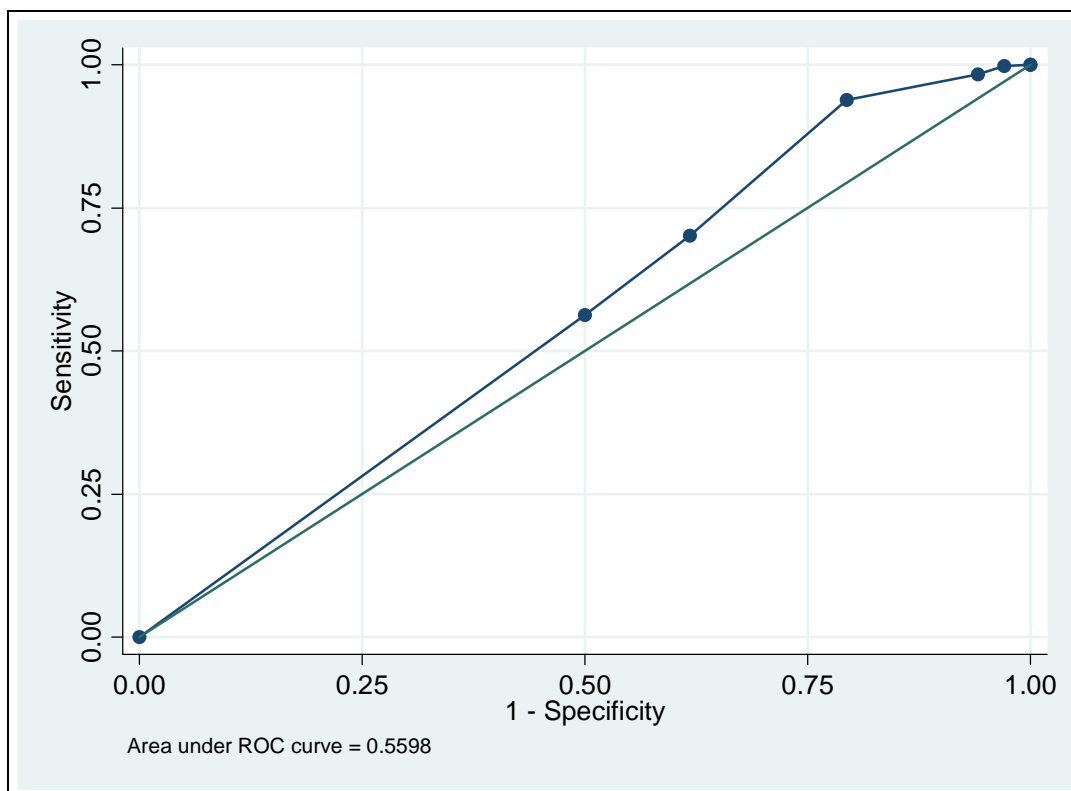
Lorenz curve	
Pietra index	= 0.1452
Gini index	= 0.1737

La primera idea concebida de la observación de la curva de Lorenz se ve reforzada por los *índices de Gini y de Pietra*, que resultan valores cercanos a cero, indicando esto que el “Número de partos vaginales” es un elemento diagnóstico *muy poco adecuado* para discernir entre pacientes con endometriosis y pacientes sin la enfermedad.

La **curva ROC** sirve para evaluar la capacidad diagnóstica. Cuanto mayor sea su **área que queda bajo la curva ROC**, mayor capacidad discriminadora tendrá el elemento diagnóstico para discernir entre enfermos y sanos. Este área varía de “1” a “0,5”, que corresponden a los valores máximo y mínimo, respectivamente. Una prueba con área bajo la curva ROC igual a “1” daría certeza diagnóstica, mientras que un elemento diagnóstico con un área bajo la curva ROC igual a “0,5” correspondería a una prueba con nula capacidad diagnóstica, equivalente a lanzar una moneda al aire.

La representación gráfica de la curva ROC **no paramétrica**, junto con el valor del área bajo la curva, para el elemento diagnóstico “Número de partos vaginales” queda como se expone en la Figura 5.16.b.

**Figura 5.16.b. Curva ROC no paramétrica, para Número de partos vaginales.**



Esta curva tiene el Área bajo la curva ROC que se muestra en la Tabla 5.16.b.

**Tabla 5.16.b. Área bajo la curva para Número de partos vaginales.**

ROC curve
Area under ROC curve = 0,5598

Observando la **curva ROC**, puede comprobarse gráficamente que el “Número de partos vaginales” tiene muy poca validez diagnóstica para la endometriosis, ya que el límite superior del área bajo la curva discurre próxima a la diagonal. Cuantitativamente, el **área bajo la curva**, con un valor de 0,5598, también indica que el elemento

diagnóstico “Número de partos vaginales” tiene *muy poca capacidad* diagnóstica para la endometriosis, ya que se trata de un valor muy próximo a 0,5.

A su vez, la curva ROC facilita la **elección de los mejores puntos de corte** que proporcionen una mayor sensibilidad y especificidad a la prueba (mayor área bajo la curva). Teniendo esta curva como guía, la elección exacta de estos puntos de corte se realiza sobre la Tabla 5.16.c., que muestra el listado de resultados del elemento diagnóstico “Número de partos vaginales” con sus correspondientes valores de Sensibilidad y Especificidad.

**Tabla 5.16.c. Sensibilidad y Especificidad para los diversos valores de Número de partos vaginales.**

	vaginal	se	sp
1.	0	0.000000	1.000000
2.	1	0.562500	0.500000
3.	2	0.702206	0.382353
4.	3	0.939338	0.205882
5.	4	0.983456	0.058824
6.	5	0.998162	0.029412
7.	2	1.000000	0.000000
8.	0	1.000000	0.000000

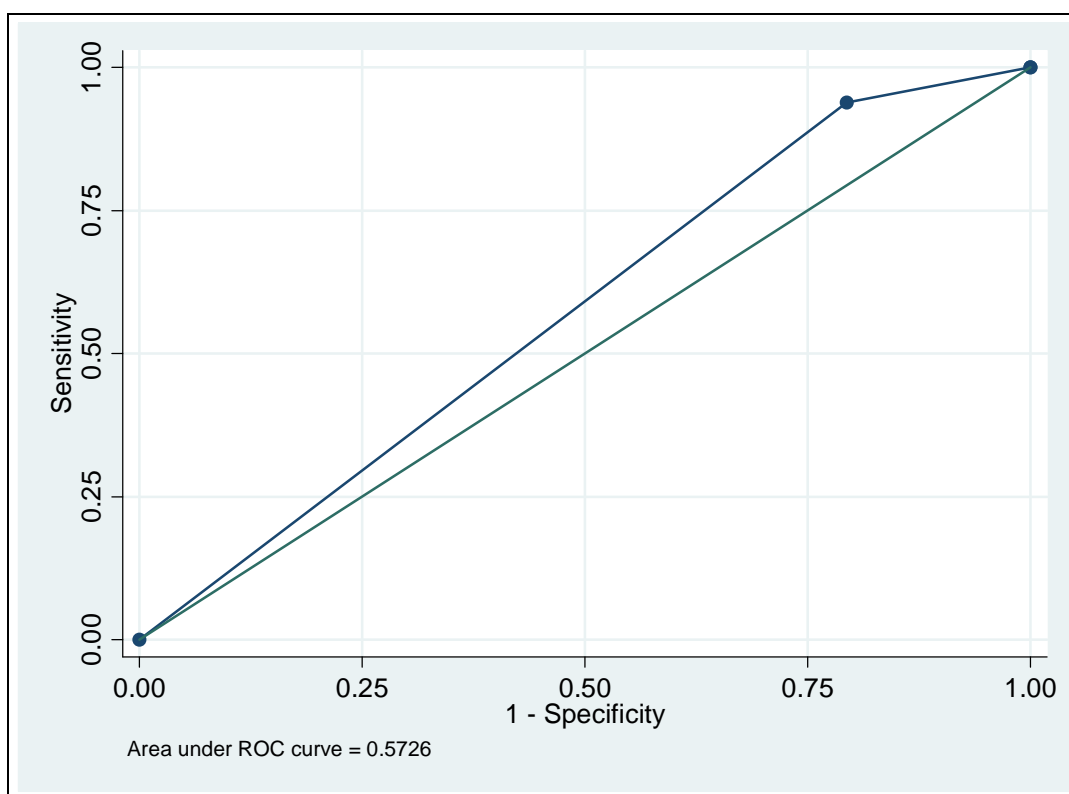
Se ha seleccionado un solo **punto de corte** para “Número de partos vaginales” situado en 3 partos vaginales.

A partir de este punto de corte, se elabora su correspondiente tabla de contingencia de 2x2 (ver Tabla 5.16.d.).

**Tabla 5.16.d. Tabla de contingencia para diferentes categorías de resultados de Número de partos vaginales.**

Número de partos vaginales	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
0 - 2	27	511	538
>=3	7	33	40
Total	34	544	578

**Figura 5.16.c. Curva ROC paramétrica y Área bajo la curva, para dos categorías de “Número de partos vaginales”.**



La curva ROC *paramétrica* correspondiente a estas tres categorías o niveles de datos, con su área bajo la curva queda como se ve en la Figura 5.16.c. Del análisis de

esta curva ROC y su área bajo la curva se comprueba que el elemento diagnóstico “Número de partos vaginales” tiene poca capacidad diagnóstica al estar la curva cercana a la diagonal.

Con los datos resultantes en la tabla de contingencia, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo y Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad); con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un  $\alpha = 0,05$ .

Estos indicadores estadísticos se calculan PARA CADA CATEGORÍA O NIVEL DE RESULTADOS establecidas por los puntos de corte seleccionados para el elemento diagnóstico definido como “Número de partos vaginales”. Estas categorías serán: de 0 a 2 partos vaginales; y 3 o más partos vaginales. A continuación se presentan los indicadores citados, para cada una de estas dos categorías.

#### 5.16.1.- NÚMERO DE PARTOS VAGINALES DE “0” A “2”

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (de 0 a 2 partos vaginales) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.16.e.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de los indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.16.f. muestra estos valores.

**Tabla 5.16.e. Indicadores estadísticos para Número de partos vaginales de 0 a 2.**

Número partos vaginales 0 - 2	Valor	IC (95%)	
-----			
-			
Sensibilidad (%)	93,93	91,84	96,03
Especificidad (%)	20,59	5,53	35,65
Valor predictivo (%)	94,98	93,04	96,92
Prevalencia (%)	94,12	92,11	96,12
Razón de verosimilitud	1,18	1,00	1,41

**Tabla 5.16.f. Indicadores estadísticos para Número de partos vaginales de 0 a 2, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	93,93%	
Especificidad:	20,59%	
Prevalencia:	12,00 x	100
-----		
Número partos vaginales 0-2	Valor	
-----	-----	
Valor predictivo (%)	13,89	
Razón de verosimilitud	1,18	

Puede comprobarse en la Tabla 5.16.f. que el primer indicador resultante (Índice de validez) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud) no varía con la prevalencia, mostrando el mismo valor que en la tabla anterior.

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama “**RV para un resultado específico**” incluido entre 0 y 2 de “Número de partos vaginales”. Su valor es de 1,18. Más tarde se verá su representación gráfica junto a las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

5.16.2.- NÚMERO DE PARTOS VAGINALES DE “3” O MÁS

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (3 ó más partos vaginales) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.16.g.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

**Tabla 5.16.g. Indicadores estadísticos para Número de partos vaginales >=3.**

Número partos vaginales >=3	Valor	IC (95%)	
-----			
-			
Sensibilidad (%)	6,07	3,97	8,16
Especificidad (%)	79,41	64,35	94,47
Valor predictivo (%)	82,50	69,47	95,53
Prevalencia (%)	94,12	92,11	96,12
Razón de verosimilitud	0,29	0,14	0,62

El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de estos indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.16.h. muestra estos datos.

**Tabla 5.16.h. Indicadores estadísticos para Número de partos vaginales  $\geq 3$ , para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	6,07%	
Especificidad:	79,41%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Número partos vaginales $\geq 3$	Valor	
-----	-----	
Valor predictivo (%)	3,86	
Razón de verosimilitud	0,29	

Puede verse en la Tabla 5.16.h. que el primer indicador resultante (Valor predictivo) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud (RV) no varía con la prevalencia, presentando el mismo valor que con la prevalencia muestral.

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama "**RV para un resultado específico**" de 3 ó más Partos vaginales. *Su valor es de 0,29.* Más tarde se verá su representación gráfica junto a las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

### 5.16.3.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA E INTERPRETACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD PARA NÚMERO DE PARTOS VAGINALES

Un buen test está definido por una RV alejada de "1", bien acercándose a "0", bien hacia el infinito. Una RV igual a "1" supone una nula capacidad del test para distinguir las pacientes enfermas de las no enfermas.



Así, resulta interesante representar gráficamente estos indicadores estadísticos como barras horizontales que parten del eje de ordenadas (que cruza al de abscisas en valor de  $RV=1$ ), significando tanto más ***impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad*** cuanto más grande sea la barra.

Este impacto será positivo cuando la barra crezca hacia la derecha (hacia infinito), siendo tanto mayor cuanto más se aleje de “1”.

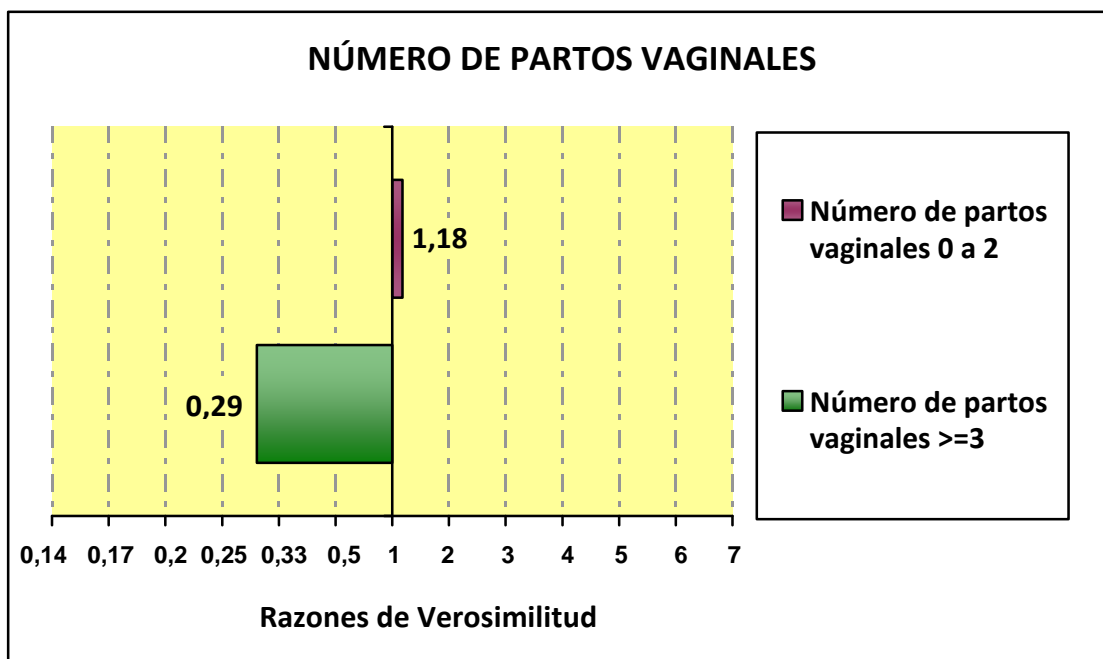
El impacto será negativo cuando la barra crezca hacia la izquierda (hacia cero), siendo mayor cuanto más se acerque a “0”.

Por último, el impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de  $RV=1$ .

De este modo, la representación gráfica de las Razones de Verosimilitud para “Número de partos vaginales” quedaría como se muestra en la Figura 5.16.d., para las dos categorías consideradas: de 0 a 2 partos vaginales; y 3 o más partos vaginales. Esta figura permite comparar entre sí las Razones de Verosimilitud de cada una de las categorías en que se ha dividido la variable cuantitativa “Número de partos vaginales”; siendo ésta una de las ventajas de emplear las Razones de Verosimilitud como indicador estadístico de la validez de un elemento diagnóstico.

Como puede comprobarse, si una paciente presenta una “Número de partos vaginales” dentro del intervalo comprendido **entre 0 y 2 partos vaginales**, su Razón de Verosimilitud ( $RV$ ) será de *1,18*, siendo éste un valor mayor que la unidad. Esto se traduce en un *impacto positivo* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que aumentará (al ser la  $RV$  mayor de “1”); aunque sólo en una *muy pequeña proporción*, al ser el valor de la  $RV$  cercano a la unidad.

Figura 5.16.d. Razones de Verosimilitud por niveles de resultado de Número de partos vaginales, para endometriosis.

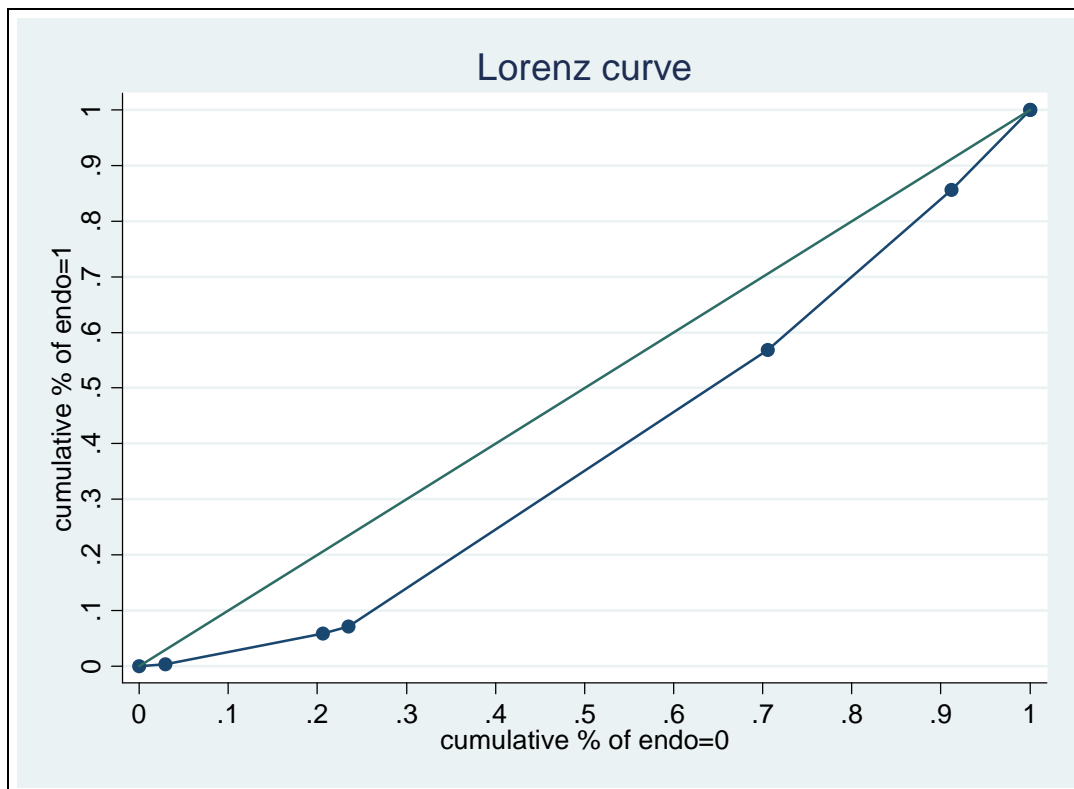


Cuando una paciente presenta una “Número de partos vaginales” dentro del intervalo correspondiente a **3 o más partos vaginales**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de *0,29*, siendo éste un valor menor a la unidad. Esto se transcribe en un *impacto negativo* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuirá (al ser la RV menor de “1”), aunque sólo en una *pequeña proporción*.

### 5.17.- NÚMERO DE PARTOS

Una primera aproximación sobre la validez de este elemento diagnóstico la proporciona la **curva de Lorenz** (ver Figura 5.17.a.), junto con sus índices de Gini y de Pietra. Cuanto mayor concavidad tenga la curva, mejor es la prueba. Un elemento diagnóstico con una curva de Lorenz en la diagonal no tiene valor alguno como medio de diagnóstico para la enfermedad para la que se ha extraído la curva, resultando la misma validez que una moneda lanzada al aire; resultando unos índices de Gini y de Pietra igual a cero.

**Figura 5.17.a. Curva de Lorenz para Número de partos.**



De la observación de la curva de Lorenz se puede apreciar que el elemento diagnóstico definido como "Número de partos" posee poca validez diagnóstica para la endometriosis, al tener esta curva una concavidad muy suave.

Los **índices de Gini y de Pietra** (Tabla 5.17.a.) dan idea del grado de concavidad de las curvas de Lorenz. Ambos índices oscilan entre “0” y “+1”, de menor a mayor bondad de la prueba diagnóstica para discernir entre pacientes enfermas y no enfermas. Como ya se ha indicado, unos índices de valor “cero” denotan una prueba diagnóstica con una curva de Lorenz en la diagonal, con la misma validez que lanzar una moneda al aire.

**Tabla 5.17.a. Índices de Gini y de Pietra para Número de partos.**

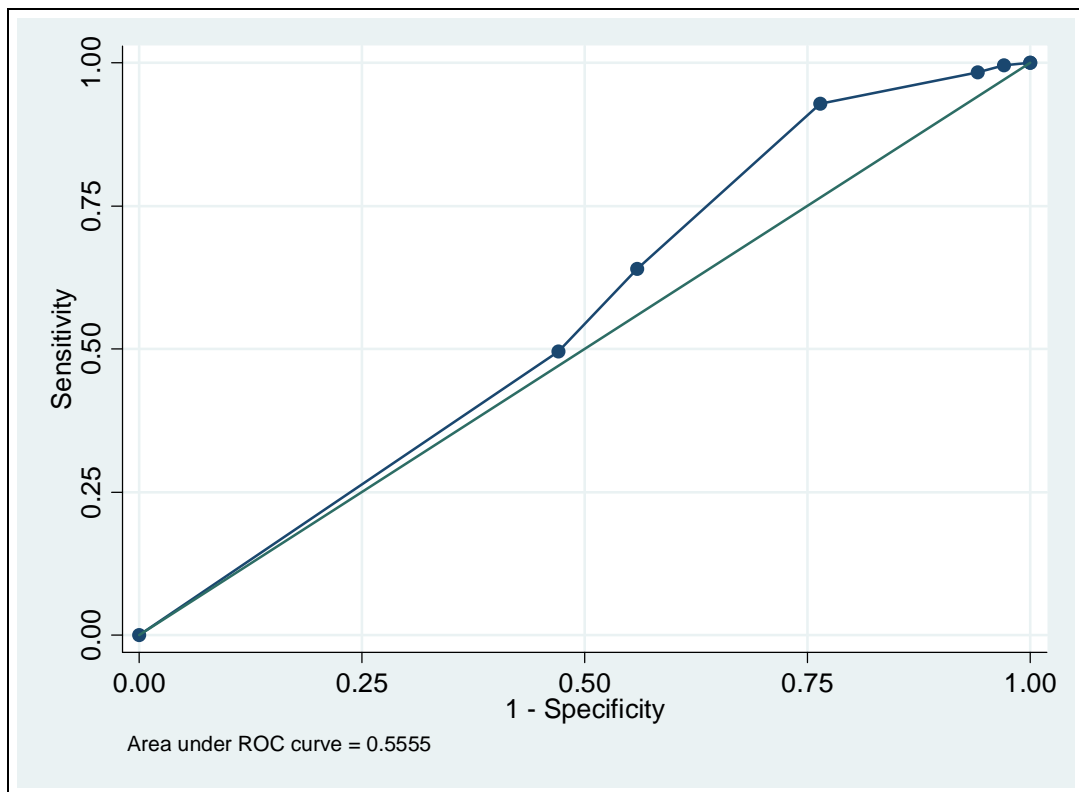
Lorenz curve	
Pietra index =	0 . 1 6 3 6
Gini index =	0 . 2 2 6 9

La primera idea concebida de la observación de la curva de Lorenz se ve reforzada por los *Índices de Gini y de Pietra*, que resultan valores cercanos a cero, indicando esto que el “Número de partos” es un elemento diagnóstico poco adecuado para discernir entre pacientes con endometriosis y pacientes sin la enfermedad.

La **curva ROC** sirve para evaluar la capacidad diagnóstica. Cuanto mayor sea su **área que queda bajo la curva ROC**, mayor capacidad discriminadora tendrá el elemento diagnóstico para discernir entre enfermos y sanos. Este área varía de “1” a “0,5”, que corresponden a los valores máximo y mínimo, respectivamente. Una prueba con área bajo la curva ROC igual a “1” daría certeza diagnóstica, mientras que un elemento diagnóstico con un área bajo la curva ROC igual a “0,5” correspondería a una prueba con nula capacidad diagnóstica, equivalente a lanzar una moneda al aire.

La representación gráfica de la curva ROC **no paramétrica**, junto con el valor del área bajo la curva, para el elemento diagnóstico “Número de partos” queda como se expone en la Figura 5.17.b.

**Figura 5.17.b. Curva ROC no paramétrica, para Número de partos.**



Esta curva tiene el Área bajo la curva ROC que se muestra en la Tabla 5.17.b.

**Tabla 5.17.b. Área bajo la curva para Número de partos.**

ROC curve
Area under ROC curve = 0,5555

Observando la **curva ROC**, puede comprobarse gráficamente que el “Número de partos” tiene poca validez diagnóstica para la endometriosis, ya que el límite superior del área bajo la curva discurre próxima a la diagonal. Cuantitativamente, el **área bajo la curva**, con un valor de 0,5555, también indica que el elemento diagnóstico “Número

de partos” tiene *poca capacidad* diagnóstica para la endometriosis, ya que se trata de un valor próximo a 0,5.

A su vez, la curva ROC facilita la **elección de los mejores puntos de corte** que proporcionen una mayor sensibilidad y especificidad a la prueba (mayor área bajo la curva). Teniendo esta curva como guía, la elección exacta de estos puntos de corte se realiza sobre la Tabla 5.17.c., que muestra el listado de resultados del elemento diagnóstico “Número de partos” con sus correspondientes valores de Sensibilidad y Especificidad.

**Tabla 5.17.c. Sensibilidad y Especificidad para los diversos valores de Número de partos.**

	paridad	se	sp
1.	0	0.000000	1.000000
2.	1	0.496324	0.529412
3.	2	0.639706	0.441176
4.	3	0.928309	0.235294
5.	4	0.983456	0.058824
6.	5	0.996324	0.029412
7.	0	1.000000	0.000000
8.	0	1.000000	0.000000

Se ha seleccionado un solo **punto de corte** para “Número de partos” situado en 3 partos.

A partir de este punto de corte, se elabora su correspondiente tabla de contingencia de 2x2 (ver Tabla 5.17.d.).

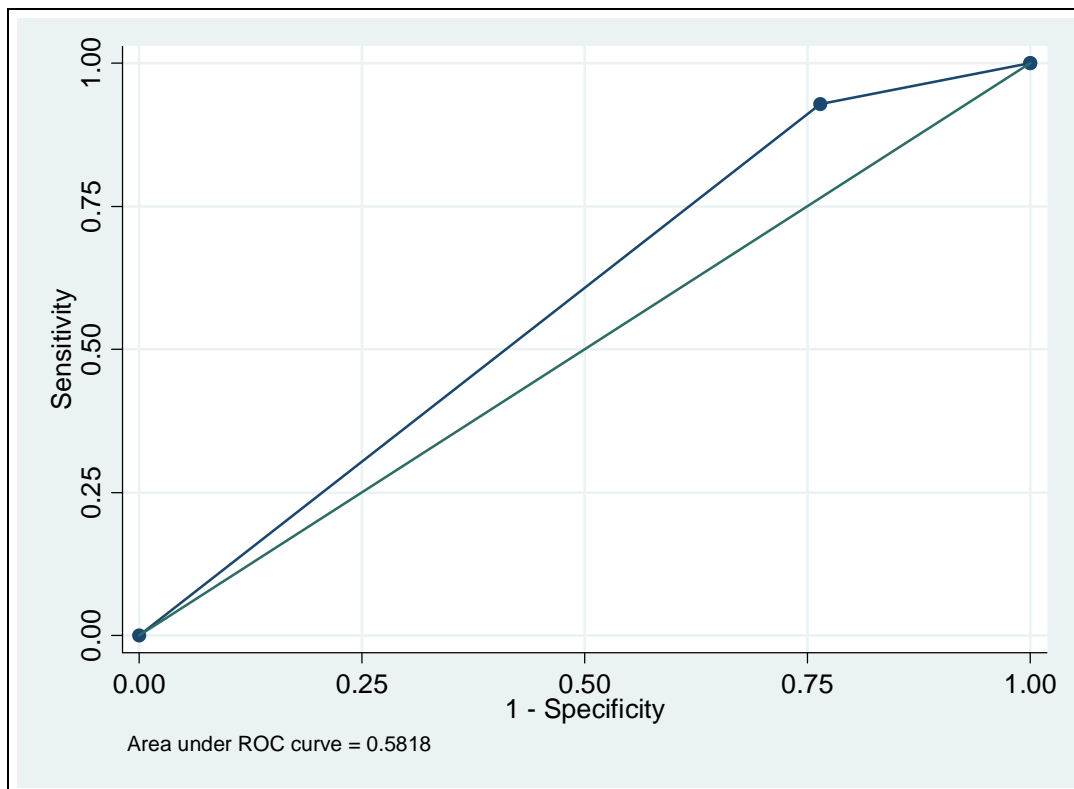
La curva ROC **paramétrica** correspondiente a estas tres categorías o niveles de datos, con su área bajo la curva queda como se ve en la Figura 5.17.c. Del análisis de

esta curva ROC y su área bajo la curva se comprueba que el elemento diagnóstico “Número de partos” tiene poca capacidad diagnóstica al estar la curva cercana a la diagonal.

**Tabla 5.17.d. Tabla de contingencia para diferentes categorías de resultados de Número de partos.**

Número de partos	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
0 - 2	26	505	531
>=3	8	39	47
Total	34	544	578

**Figura 5.17.c. Curva ROC paramétrica y Área bajo la curva, para dos categorías de “Número de partos”.**



Con los datos resultantes en la tabla de contingencia, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo y Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad); con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un alfa = 0,05.

Estos indicadores estadísticos se calculan PARA CADA CATEGORÍA O NIVEL DE RESULTADOS establecidas por los puntos de corte seleccionados para el elemento diagnóstico definido como “Número de partos”. Estas categorías serán: de 0 a 2 partos; y 3 o más partos. A continuación se presentan los indicadores citados, para cada una de estas dos categorías.

#### 5.17.1.- NÚMERO DE PARTOS DE “0” A “2”

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (de 0 a 2 partos vaginales) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.17.e.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

**Tabla 5.17.e. Indicadores estadísticos para Número de partos de 0 a 2.**

Número partos 0 - 2	Valor	IC (95%)	
-----			
-			
Sensibilidad (%)	92,83	90,57	95,09
Especificidad (%)	23,53	7,80	39,26
Valor predictivo (%)	95,10	93,17	97,03
Prevalencia (%)	94,12	92,11	96,12
Razón de verosimilitud	1,21	1,01	1,46



El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de los indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.17.f. muestra estos valores.

**Tabla 5.17.f. Indicadores estadísticos para Número de partos de 0 a 2, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	92,83%	
Especificidad:	23,53%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Número partos	Valor	
0-2		
-----	-----	
Valor predictivo (%)	14,20	
Razón de verosimilitud	1,21	

Puede comprobarse en la Tabla 5.17.f. que el primer indicador resultante (Índice de validez) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud) no varía con la prevalencia, mostrando el mismo valor que en la tabla anterior.

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama **“RV para un resultado específico”** incluido entre 0 y 2 de “Número de partos”. Su valor es de 1,21. Más tarde se verá su representación gráfica junto a las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

## 5.17.2.- NÚMERO DE PARTOS DE "3" O MÁS

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (3 ó más partos) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.17.g.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de estos indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.17.h. muestra estos datos.

**Tabla 5.17.g. Indicadores estadísticos para Número de partos  $\geq 3$ .**

Número partos $\geq 3$	Valor	IC (95%)	
-----	-----	-----	-----
-			
Sensibilidad (%)	7,17	4,91	9,43
Especificidad (%)	76,47	60,74	92,20
Valor predictivo (%)	82,98	71,17	94,79
Prevalencia (%)	94,12	92,11	96,12
Razón de verosimilitud	0,30	0,15	0,60

Puede verse en la Tabla 5.17.h. que el primer indicador resultante (Valor predictivo) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud (RV) no varía con la prevalencia, presentando el mismo valor que con la prevalencia muestral.

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama “**RV para un resultado específico**” de 3 ó más partos. *Su valor es de 0,30*. Más tarde se verá su representación gráfica junto a las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

**Tabla 5.17.h. Indicadores estadísticos para Número de partos >=3, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	7,17%	
Especificidad:	76,47%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Número partos >=3	Valor	
-----	-----	
Valor predictivo (%)	3,99	
Razón de verosimilitud	0,30	

### 5.17.3.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA E INTERPRETACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD PARA NÚMERO DE PARTOS

Un buen test está definido por una RV alejada de “1”, bien acercándose a “0”, bien hacia el infinito. Una RV igual a “1” supone una nula capacidad del test para distinguir las pacientes enfermas de las no enfermas.

Así, resulta interesante representar gráficamente estos indicadores estadísticos como barras horizontales que parten del eje de ordenadas (que cruza al de abscisas en valor de RV=1), significando tanto más **impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad** cuanto más grande sea la barra.

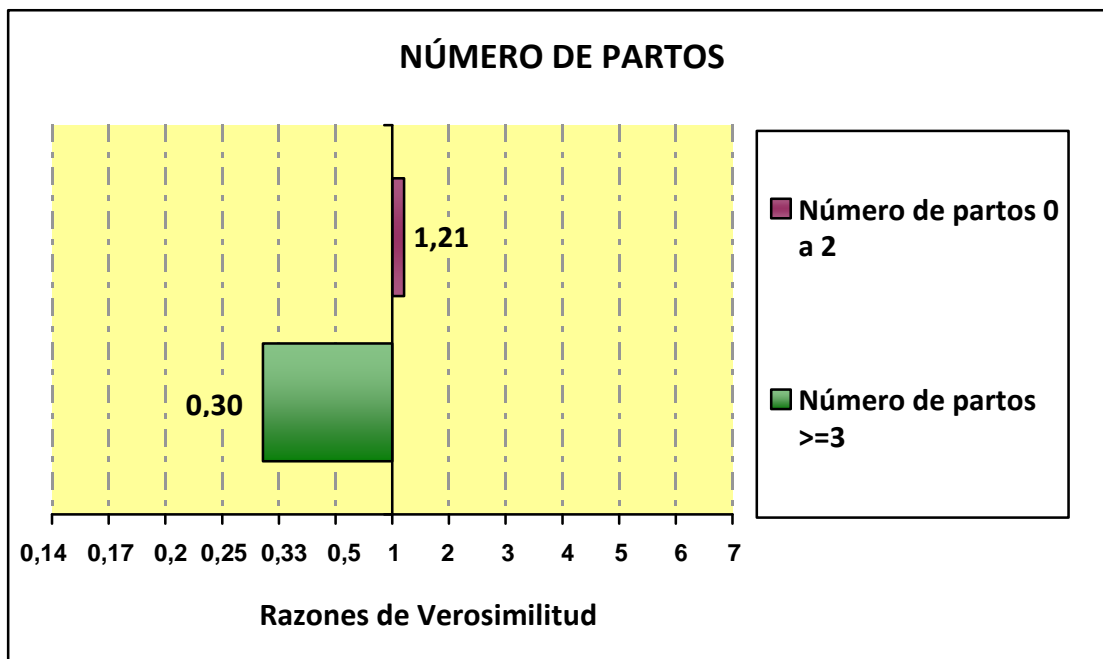
Este impacto será positivo cuando la barra crezca hacia la derecha (hacia infinito), siendo tanto mayor cuanto más se aleje de “1”.

El impacto será negativo cuando la barra crezca hacia la izquierda (hacia cero), siendo mayor cuanto más se acerque a “0”.

Por último, el impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de RV=1.

De este modo, la representación grafica de las Razones de Verosimilitud para “Número de partos” quedaría como se muestra en la Figura 5.17.d., para las dos categorías consideradas: de 0 a 2 partos; y 3 o más partos. Esta figura permite comparar entre sí las Razones de Verosimilitud de cada una de las categorías en que se ha dividido la variable cuantitativa “Número de partos”; siendo ésta una de las ventajas de emplear las Razones de Verosimilitud como indicador estadístico de la validez de un elemento diagnóstico.

**Figura 5.17.d. Razones de Verosimilitud por niveles de resultado de Número de partos, para endometriosis.**



Como puede comprobarse, si una paciente presenta una “Número de partos” dentro del intervalo comprendido **entre 0 y 2 partos**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de 1,21, siendo éste un valor mayor que la unidad. Esto se traduce en un impacto positivo sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que aumentará (al ser la RV mayor de “1”); aunque sólo en una muy pequeña proporción, al ser el valor de la RV cercano a la unidad.

Cuando una paciente presenta una “Número de partos” dentro del intervalo correspondiente a **3 o más partos**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de 0,30, siendo éste un valor menor a la unidad. Esto se transcribe en un impacto negativo sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuirá (al ser la RV menor de “1”), aunque sólo en una pequeña proporción.

Como se ve, los indicadores estadísticos de validez del elemento diagnóstico “Número de partos vaginales” son similares a los del elemento diagnóstico “Número de partos”. Esto es así porque el número de partos incluye al número de partos vaginales más el número de partos por cesárea; y puesto que el número de partos por cesárea no tiene validez para el diagnóstico de endometriosis.

### 5.18. ANTECEDENTE DE PARTO

La Tabla 5.18.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “Antecedente de parto”.

**Tabla 5.18.a. Tabla de contingencia para Antecedente de parto.**

.. antecedente de parto	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
> no	16	270	286
> sí	18	274	292
Total	34	544	578

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un alfa = 0,05.

En la Tabla 5.18.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para Antecedente de parto, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.18.c.

**Tabla 5.18.b. Indicadores estadísticos para Antecedente de parto.**

Antecedente de parto	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	50,37	46,07	54,66
Especificidad (%)	47,06	28,81	65,31
Índice de validez (%)	50,17	46,01	54,34
Valor predictivo + (%)	93,84	90,91	96,77
Valor predictivo - (%)	5,59	2,76	8,43
Prevalencia (%)	94,12	92,11	96,12
Índice de Youden	-0,03	-0,20	0,15
Razón de verosimilitud +	0,95	0,69	1,32
Razón de verosimilitud -	1,05	0,73	1,52

**Tabla 5.18.c. Indicadores estadísticos para Antecedente de parto, para una prevalencia de endometriosis del 12%.**

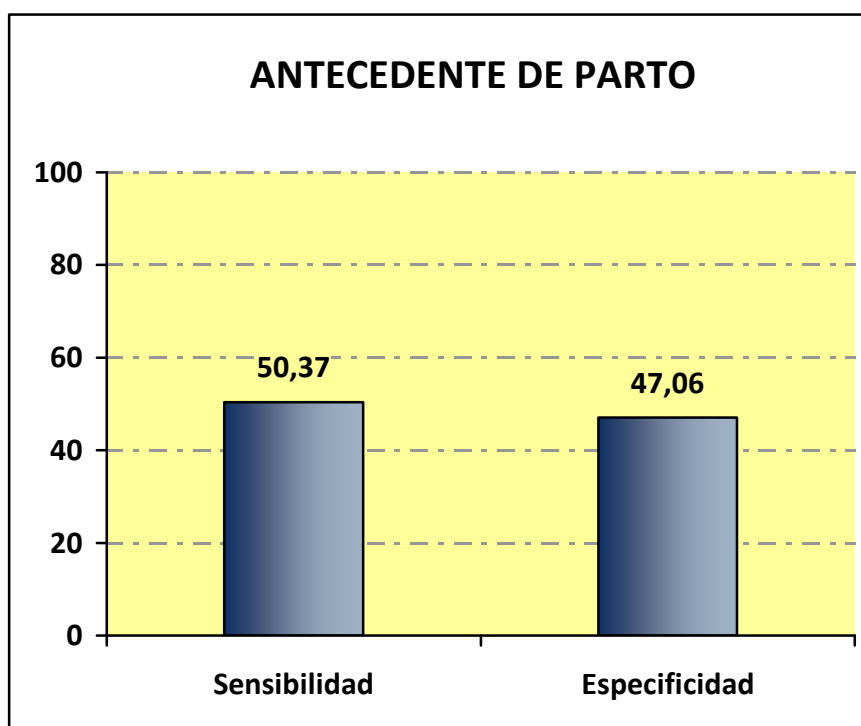
Sensibilidad:	50,37%	
Especificidad:	47,06%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Antecedente de parto	Valor	
Índice de validez (%)	47,46	
Valor predictivo + (%)	11,48	
Valor predictivo - (%)	87,43	
Índice de Youden	-0,03	
Razón de verosimilitud +	0,95	
Razón de verosimilitud -	1,05	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo

(RV+) y negativo (RV-) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.18.b.

La Figura 5.18.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

**Figura 5.18.a. Sensibilidad y Especificidad de Antecedente de parto, para endometriosis.**

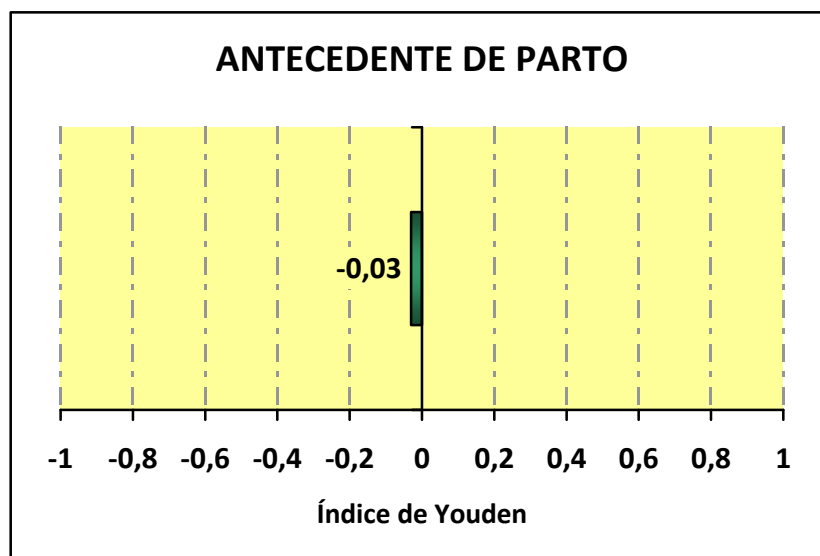


Como puede apreciarse, que una paciente presente o no "Antecedente de parto" es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad moderada-baja* y una *Especificidad baja*.



El **Índice de Youden** (IY) refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos. Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.18.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "Antecedente de parto", cuyo valor es de -0,03; lo que indica que tiene *muy poca capacidad* diagnóstica para la endometriosis, al ser un valor muy cercano a cero; y que esta capacidad es contraria al objetivo diagnóstico.

**Figura 5.18.b. Índice de Youden de Antecedente de parto, para Endometriosis.**



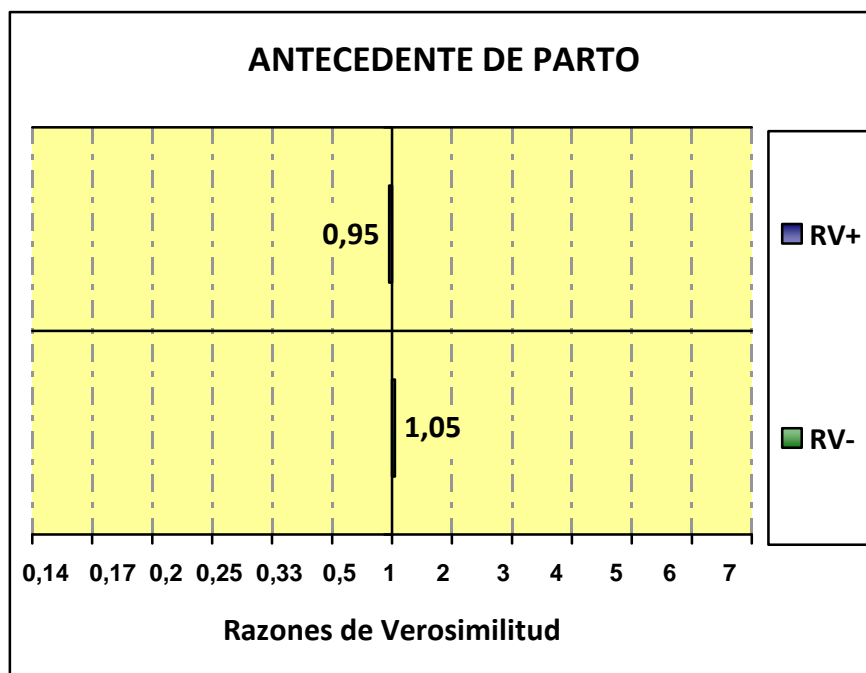
Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor RV=1 (ver Figura 5.18.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de RV=1.

Como puede comprobarse, si una paciente presenta Antecedente de parto (resultado positivo para este elemento diagnóstico), su Razón de Verosimilitud (**RV**

**positiva)** será de 0,95. Este valor de RV+ es muy cercano a la unidad, lo que representa muy poca capacidad para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuiría (al ser la RV menor de “1”) en una muy pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando una paciente carezca de Antecedente de parto (resultado negativo para este elemento diagnóstico), su correspondiente Razón de Verosimilitud (**RV negativa**) será de 1,05. Al estar este valor de RV- muy próximo a “1”, representa una muy escasa capacidad para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que se vería aumentada (al ser la RV mayor de “1”) en un muy pequeño porcentaje.

**Figura 5.18.c. Razones de Verosimilitud de Antecedente de parto, para endometriosis.**



### 5.19. TRATAMIENTO PREVIO CON ANTICONCEPTIVOS ORALES

La Tabla 5.19.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “tratamiento previo con anticonceptivos orales”.

**Tabla 5.19.a. Tabla de contingencia para Anticonceptivos orales.**

anticonceptivos orales	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
no	30	501	531
sí	4	42	46
Total	34	543	577

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un alfa = 0,05.

En la Tabla 5.19.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para Anticonceptivos orales, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%**

(prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.19.c.

**Tabla 5.19.b. Indicadores estadísticos para Anticonceptivos orales.**

Anticonceptivos orales	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	7,73	5,40	10,07
Especificidad (%)	88,24	75,93	100,00
Índice de validez (%)	12,48	9,70	15,26
Valor predictivo + (%)	91,30	82,07	100,00
Valor predictivo - (%)	5,65	3,59	7,71
Prevalencia (%)	94,11	92,10	96,12
Índice de Youden	-0,04	-0,15	0,07
Razón de verosimilitud +	0,66	0,25	1,73
Razón de verosimilitud -	1,05	0,92	1,19

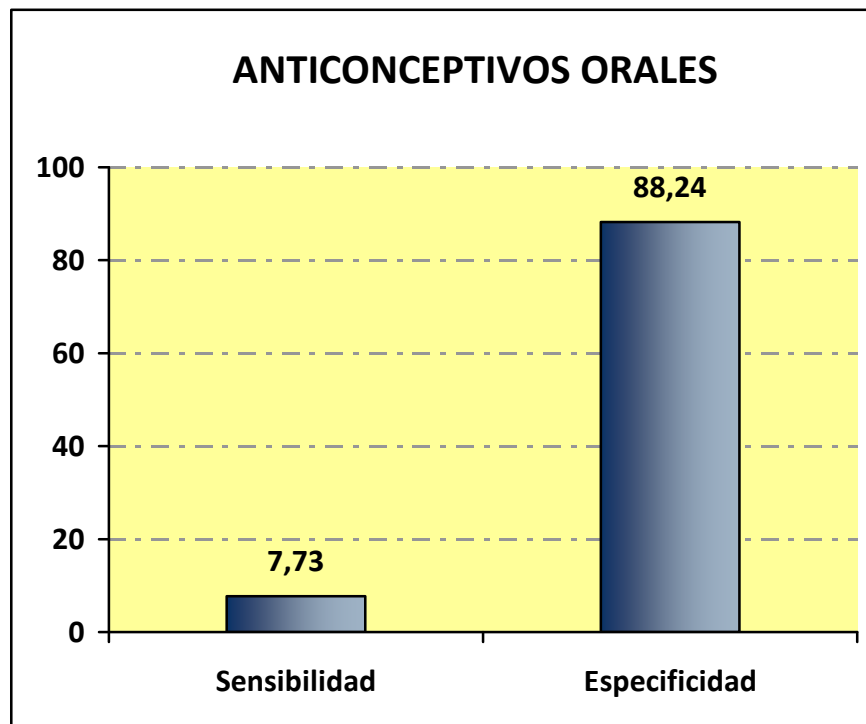
**Tabla 5.19.c. Indicadores estadísticos para Anticonceptivos orales, para una prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	7,73%	
Especificidad:	88,24%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Anticonceptivos orales	Valor	
Índice de validez (%)	78,58	
Valor predictivo + (%)	8,23	
Valor predictivo - (%)	87,52	
Índice de Youden	-0,04	
Razón de verosimilitud +	0,66	
Razón de verosimilitud -	1,05	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.19.b.

La Figura 5.19.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

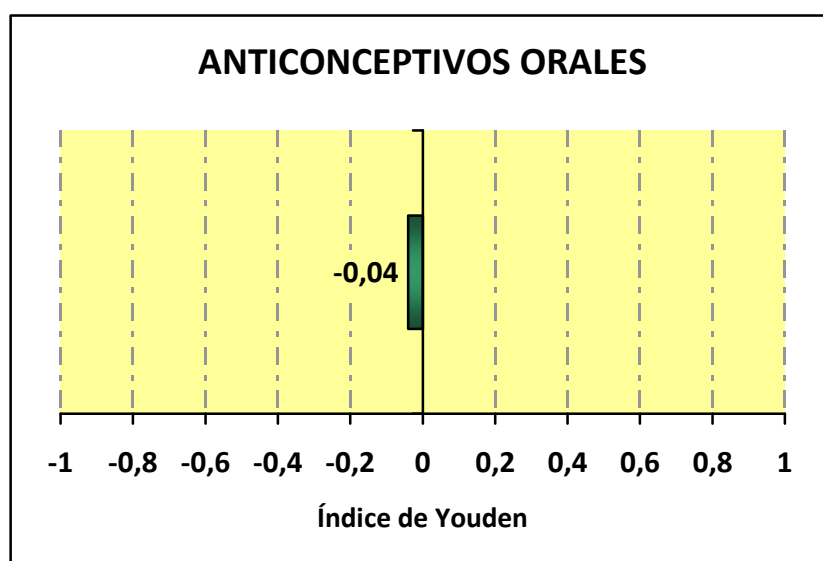
**Figura 5.19.a. Sensibilidad y Especificidad de Anticonceptivos orales, para endometriosis.**



Como puede apreciarse, que una paciente haya recibido o no “tratamiento previo con anticonceptivos orales” es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad muy baja* y una *Especificidad alta*.

El **Índice de Youden** (IY) refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos. Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.19.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "tratamiento previo con anticonceptivos orales", cuyo valor es de *-0,04*; lo que indica que tiene muy poca capacidad diagnóstica para la endometriosis, al ser un valor muy cercano a cero; y que esta capacidad es contraria al objetivo diagnóstico.

**Figura 5.19.b. Índice de Youden de Anticonceptivos orales, para Endometriosis.**

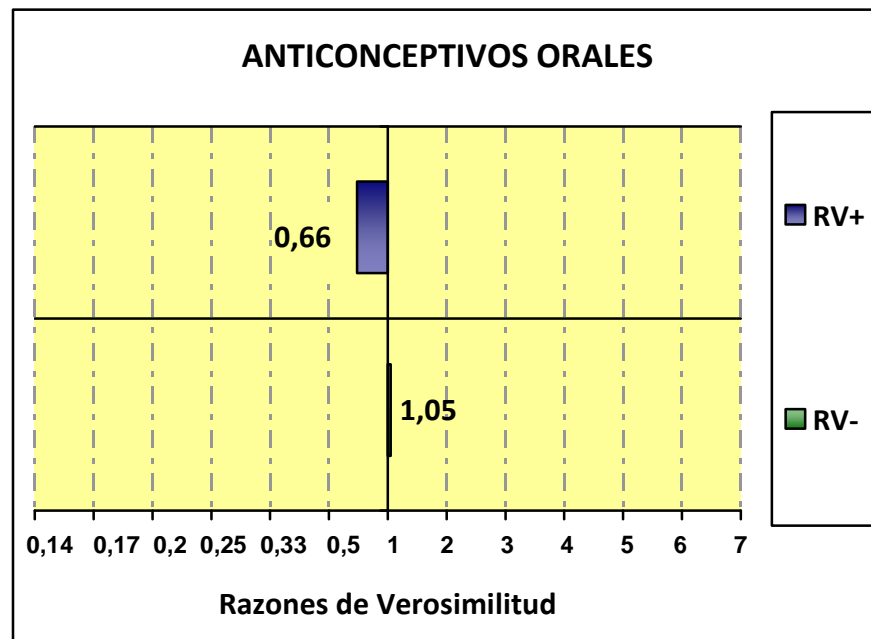


Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor RV=1 (ver Figura 5.19.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de RV=1.

Como puede comprobarse, si una paciente ha recibido tratamiento previo con anticonceptivos orales (resultado positivo para este elemento diagnóstico), su Razón de Verosimilitud (***RV positiva***) será de 0,66. Este valor de RV+ es muy cercano a la unidad, lo que representa muy poca capacidad para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuiría (al ser la RV menor de “1”) en una muy pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando una paciente no haya recibido tratamiento previo con anticonceptivos orales (resultado negativo para este elemento diagnóstico), su correspondiente Razón de Verosimilitud (***RV negativa***) será de 1,05. Al estar este valor de RV- muy próximo a “1”, representa una muy escasa capacidad para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que se vería aumentada (al ser la RV mayor de “1”) en un muy pequeño porcentaje.

**Figura 5.19.c. Razones de Verosimilitud de Anticonceptivos orales, para endometriosis.**



## 5.20. EMPLEO DE DISPOSITIVO INTRAUTERINO

La Tabla 5.20.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “Empleo de dispositivo intrauterino (DIU)”.

**Tabla 5.20.a. Tabla de contingencia para Empleo de DIU.**

antecedente de DIU	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
no	32	527	559
sí	1	11	12
Total	33	538	571

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un  $\alpha = 0,05$ .

En la Tabla 5.20.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para Empleo de dispositivo intrauterino, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%**



(prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.20.c.

**Tabla 5.20.b. Indicadores estadísticos para Empleo de DIU.**

Empleo de DIU	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	2,04	0,76	3,33
Especificidad (%)	96,97	89,61	100,00
Índice de validez (%)	7,53	5,28	9,78
Valor predictivo + (%)	91,67	71,86	100,00
Valor predictivo - (%)	5,72	3,71	7,74
Prevalencia (%)	94,22	92,22	96,22
Índice de Youden	-0,01	-0,07	0,05
Razón de verosimilitud +	0,67	0,09	5,07
Razón de verosimilitud -	1,01	0,95	1,07

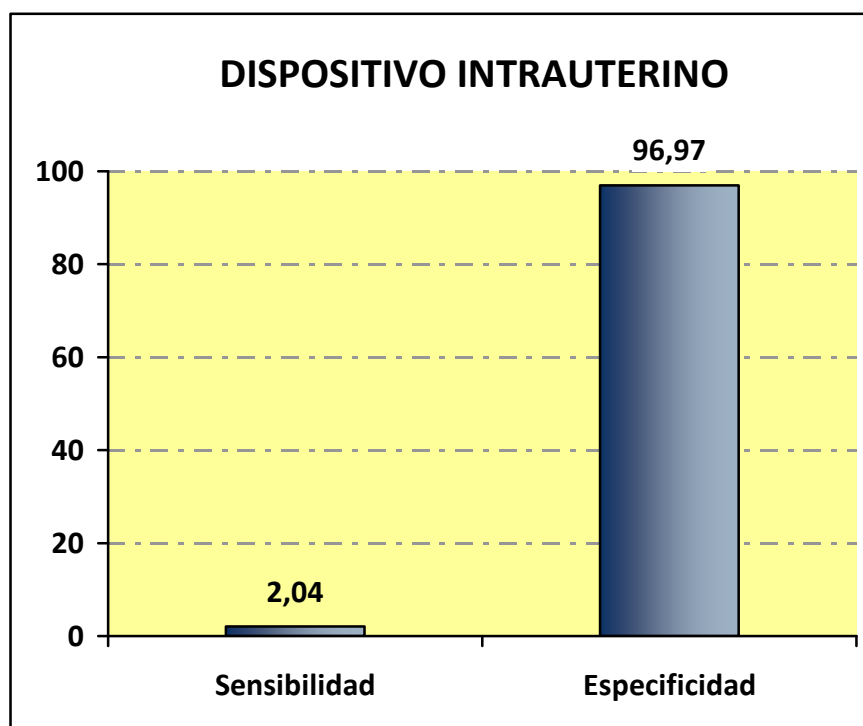
**Tabla 5.20.c. Indicadores estadísticos para Empleo de DIU, para una prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	2,04%	
Especificidad:	96,97%	
Prevalencia:	12,00 x	100
	Valor	
-----	-----	
Índice de validez (%)	85,58	
Valor predictivo + (%)	8,41	
Valor predictivo - (%)	87,89	
Índice de Youden	-0,01	
Razón de verosimilitud +	0,67	
Razón de verosimilitud -	1,01	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.20.b.

La Figura 5.20.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

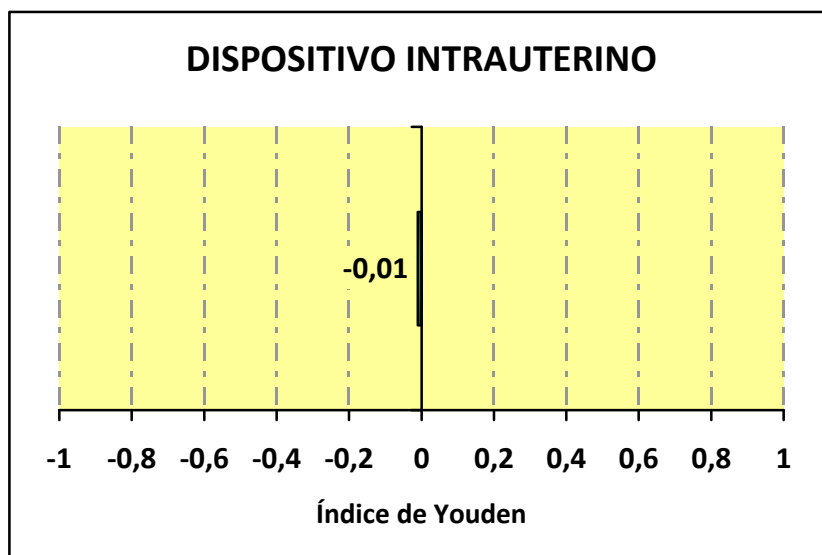
**Figura 5.20.a. Sensibilidad y Especificidad de Empleo de DIU, para endometriosis.**



Como puede apreciarse, que una paciente presente o no "Antecedente de uso de dispositivo intrauterino" es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad muy baja* y una *Especificidad elevada*.

El **Índice de Youden** (IY) varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.20.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "Antecedente de uso de dispositivo intrauterino", cuyo valor es de *-0,01*; lo que indica que tiene *casi nula capacidad* diagnóstica para la endometriosis, al ser un valor muy cercano a cero; y que esta capacidad es contraria al objetivo diagnóstico.

**Figura 5.20.b. Índice de Youden de Empleo de DIU, para Endometriosis.**



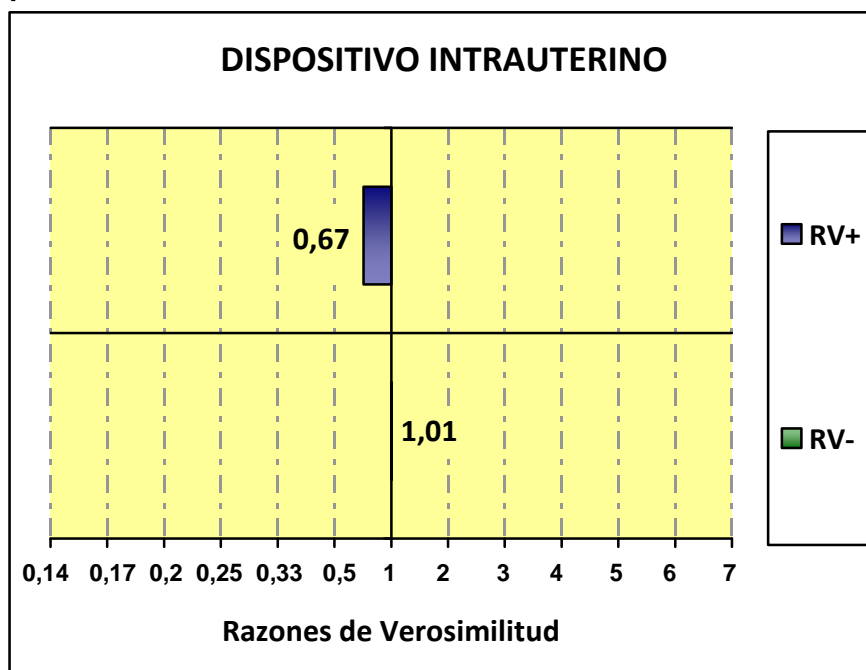
Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor  $RV=1$  (ver Figura 5.20.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de  $RV=1$ .

Como puede comprobarse, si una paciente presenta antecedente de empleo de DIU (resultado positivo para este elemento diagnóstico), su Razón de Verosimilitud

**(RV positiva)** será de 0,67. Este valor de RV+ representa poca capacidad para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuiría (al ser la RV menor de “1”) en una muy pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando una paciente carezca de antecedente de empleo de DIU (resultado negativo para este elemento diagnóstico), su correspondiente Razón de Verosimilitud **(RV negativa)** será de 1,01. Al estar este valor de RV- muy próximo a “1”, representa una casi nula capacidad para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un casi nulo impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que se vería aumentada (al ser la RV mayor de “1”) en un muy escaso porcentaje.

**Figura 5.20.c. Razones de Verosimilitud de Empleo de DIU, para endometriosis.**



### 5.21. ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD PÉLVICA INFLAMATORIA

La Tabla 5.21.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “antecedente de enfermedad pélvica inflamatoria (EPI)”.

**Tabla 5.21.a. Tabla de contingencia para Antecedente de EPI.**

antecedente de enfermedad pélvica inflamatoria	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
no	33	502	535
sí	1	47	48
Total	34	549	583

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un alfa = 0,05.

En la Tabla 5.21.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para antecedente de EPI, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%**

(prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.21.c.

**Tabla 5.21.b. Indicadores estadísticos para Antecedente de EPI.**

Antecedente de EPI	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	8,56	6,13	10,99
Especificidad (%)	97,06	89,91	100,00
Índice de validez (%)	13,72	10,84	16,60
Valor predictivo + (%)	97,92	92,83	100,00
Valor predictivo - (%)	6,17	4,04	8,30
Prevalencia (%)	94,17	92,18	96,16
Índice de Youden	0,06	-0,01	0,12
Razón de verosimilitud +	2,91	0,41	20,46
Razón de verosimilitud -	0,94	0,88	1,00

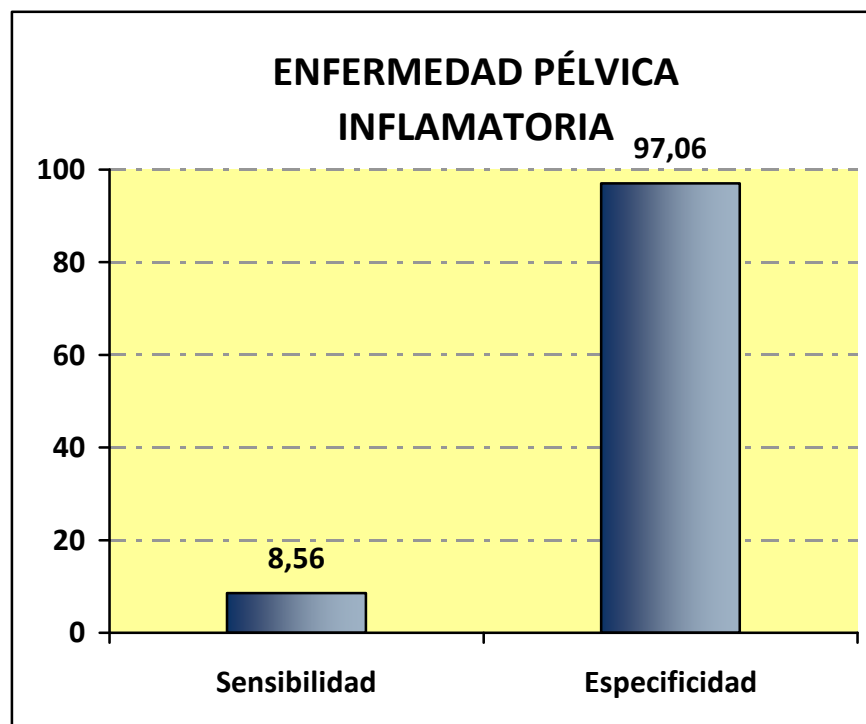
**Tabla 5.21.c. Indicadores estadísticos para Antecedente de EPI, para una prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	8,56%	
Especificidad:	97,06%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Antecedente de EPI	Valor	
Índice de validez (%)	86,44	
Valor predictivo + (%)	28,42	
Valor predictivo - (%)	88,62	
Índice de Youden	0,06	
Razón de verosimilitud +	2,91	
Razón de verosimilitud -	0,94	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.21.b.

La Figura 5.21.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

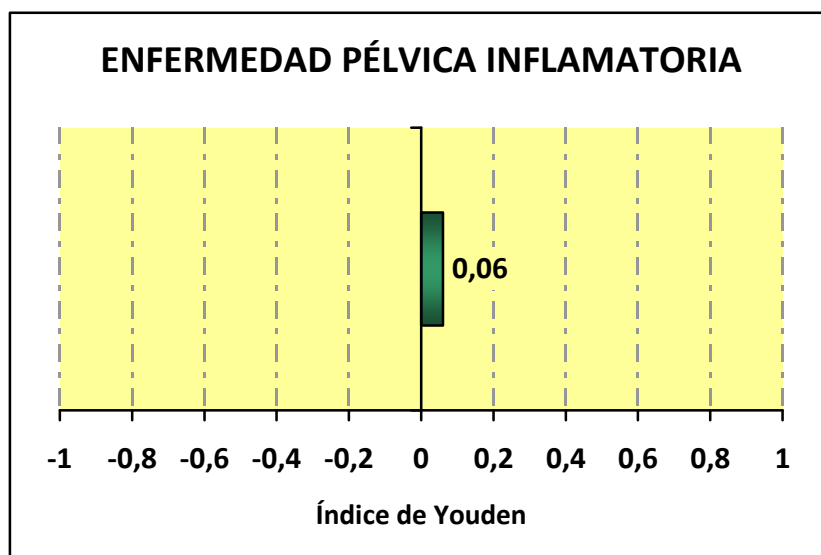
**Figura 5.21.a. Sensibilidad y Especificidad de Antecedente de EPI, para endometriosis.**



Como puede apreciarse, que una paciente padezca o no “antecedente de EPI” es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad muy baja* y una *Especificidad elevada*.

El **Índice de Youden** (IY) refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos. Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.21.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "diagnóstico de infertilidad", cuyo valor es de 0,06; lo que indica que tiene muy poca capacidad diagnóstica para la endometriosis, al ser un valor muy cercano a cero.

**Figura 5.21.b. Índice de Youden de Antecedente de EPI, para Endometriosis.**



Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor RV=1 (ver Figura 5.21.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de RV=1.

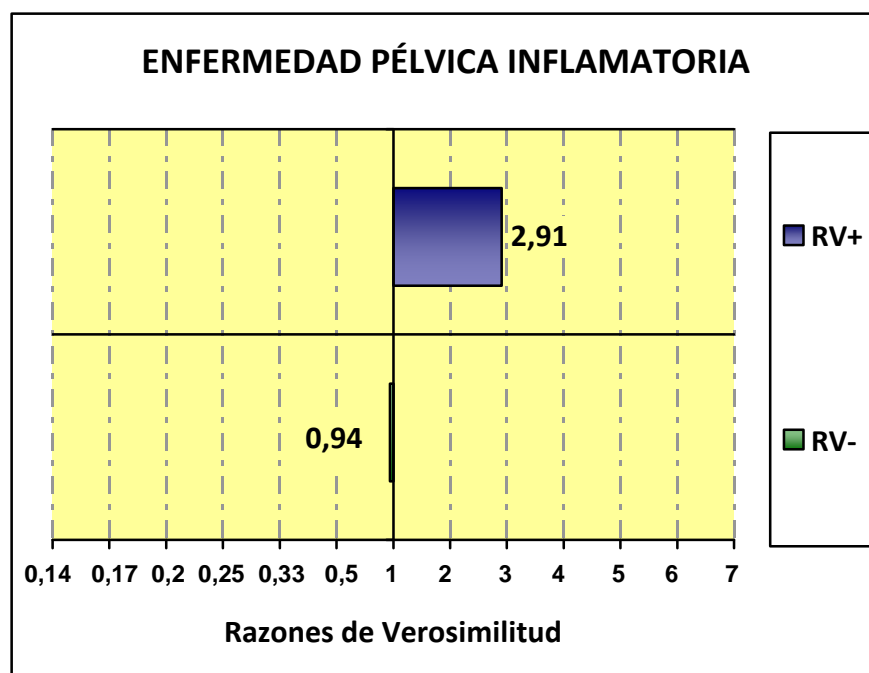
Como puede comprobarse, si una paciente presenta antecedente de enfermedad pélvica inflamatoria (resultado positivo para este elemento diagnóstico), su Razón de Verosimilitud (**RV positiva**) será de 2,91. Este valor de RV+ representa poca



capacidad para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que aumentaría (al ser la RV mayor de “1”) en una pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando una paciente carezca de antecedente de enfermedad pélvica inflamatoria (resultado negativo para este elemento diagnóstico), su correspondiente Razón de Verosimilitud (**RV negativa**) será de 0,94. Al estar este valor de RV- muy próximo a “1”, representa una muy escasa capacidad para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que se vería disminuida (al ser la RV menor de “1”) en un muy pequeño porcentaje.

**Figura 5.21.c. Razones de Verosimilitud de Antecedente de EPI, para endometriosis.**



## 5.22. DOLOR ABDOMINOPÉLVICO CRÓNICO

La Tabla 5.22.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “Dolor abdominopélvico crónico”.

**Tabla 5.22.a. Tabla de contingencia para Dolor abdomino-pélvico crónico**

dolor abdomino-pélvico en anamnesis	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
no	16	323	339
sí	17	214	231
Total	33	537	570

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un alfa = 0,05.

En la Tabla 5.22.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para Dolor abdominopélvico crónico, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus

valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.22.c.

**Tabla 5.22.b. Indicadores estadísticos para Dolor abdominopélvico crónico.**

Dolor abd-pélv crónico	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	39,85	35,62	44,09
Especificidad (%)	48,48	29,92	67,05
Índice de validez (%)	40,35	36,24	44,47
Valor predictivo + (%)	92,64	89,06	96,22
Valor predictivo - (%)	4,72	2,31	7,12
Prevalencia (%)	94,21	92,21	96,22
Índice de Youden	-0,12	-0,29	0,06
Razón de verosimilitud +	0,77	0,55	1,09
Razón de verosimilitud -	1,24	0,87	1,78

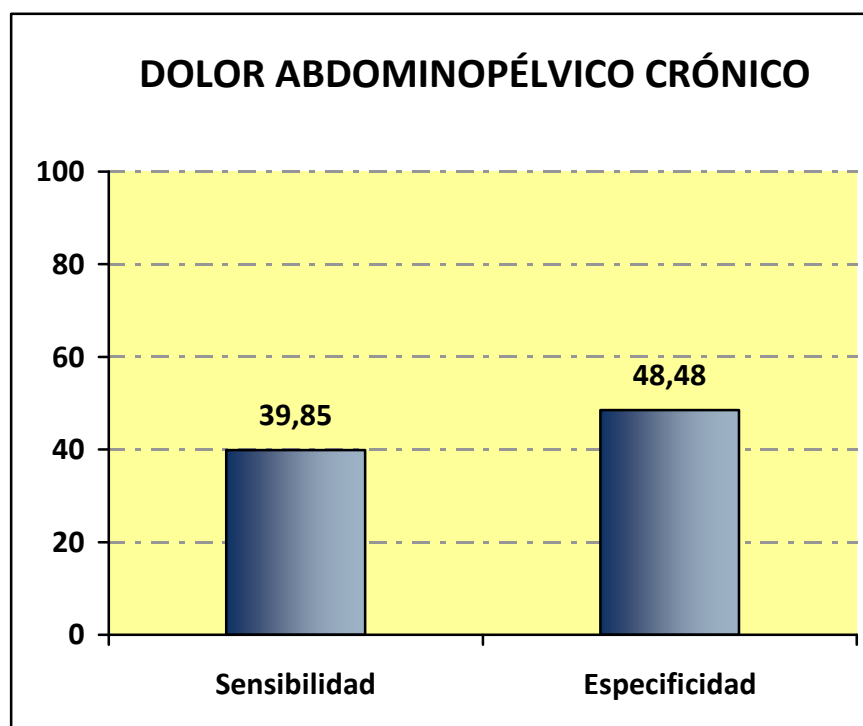
**Tabla 5.22.c. Indicadores estadísticos para Dolor abdominopélvico crónico, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	39,85%	
Especificidad:	48,48%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Dolor abd-pélv crónico	Valor	
Índice de validez (%)	47,44	
Valor predictivo + (%)	9,54	
Valor predictivo - (%)	85,53	
Índice de Youden	-0,12	
Razón de verosimilitud +	0,77	
Razón de verosimilitud -	1,24	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.22.b.

La Figura 5.22.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

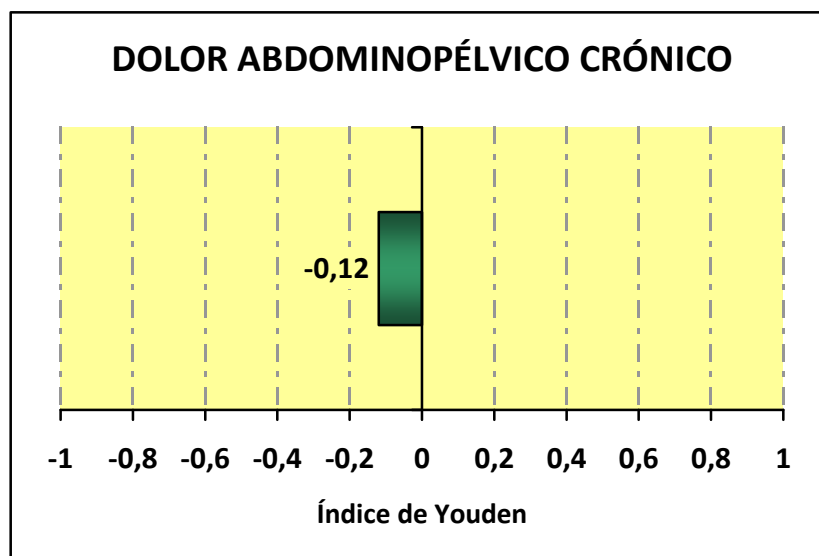
**Figura 5.22.a. Sensibilidad y Especificidad de Dolor abdominopélvico crónico, para endometriosis.**



Como puede apreciarse, que una paciente padezca o no “Dolor abdominopélvico crónico” es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad baja* y una *Especificidad baja*.

El **Índice de Youden** (IY) refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos. Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.22.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "Dolor abdominopélvico crónico", cuyo valor es de -0,12; lo que indica que tiene *muy poca capacidad* diagnóstica para la endometriosis, al ser un valor muy cercano a cero; y que esta capacidad es contraria al objetivo diagnóstico.

**Figura 5.22.b. Índice de Youden de Dolor abdominopélvico crónico, para Endometriosis.**



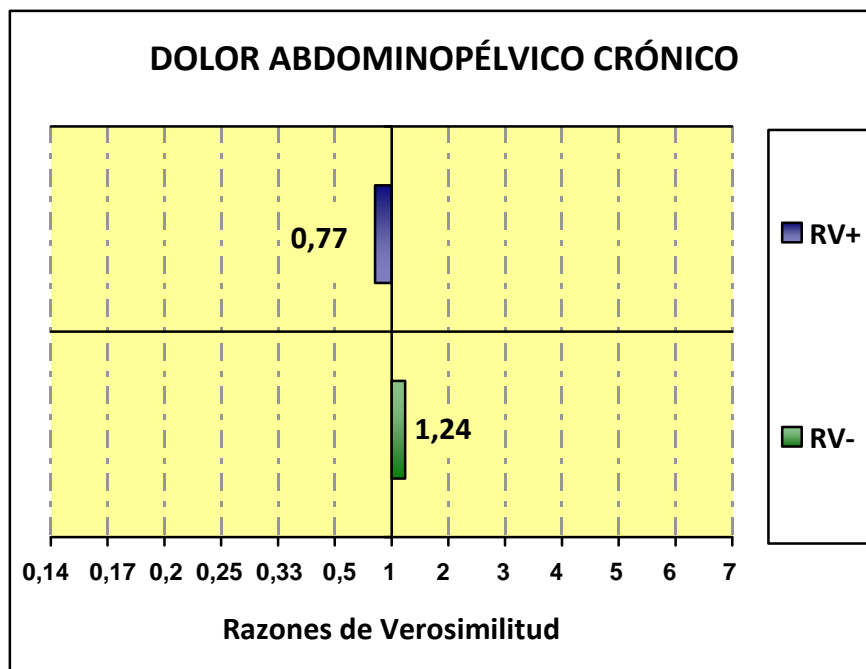
Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor RV=1 (ver Figura 5.22.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de RV=1.

Como puede comprobarse, si una paciente presenta Dolor abdominopélvico crónico (resultado positivo para este elemento diagnóstico), su Razón de Verosimilitud

**(RV positiva)** será de 0,77. Este valor es muy cercano a la unidad, lo que representa muy poca capacidad para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuiría (al ser la RV menor de “1”) en una muy pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando una paciente carezca de Dolor abdominopélvico crónico (resultado negativo para este elemento diagnóstico), su correspondiente Razón de Verosimilitud **(RV negativa)** será de 1,24. Al estar este valor de RV- muy próximo a “1”, representa una muy escasa capacidad para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que se vería aumentada (al ser la RV mayor de “1”) en un muy pequeño porcentaje.

**Figura 5.22.c. Razones de Verosimilitud de Dolor abdominopélvico crónico, para endometriosis.**



### 5.23. DISMENORREA

La Tabla 5.23.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “Dismenorrea”.

**Tabla 5.23.a. Tabla de contingencia para Dismenorrea.**

dismenorrea	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
no	18	275	293
sí	15	262	277
Total	33	537	570

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un  $\alpha = 0,05$ .

En la Tabla 5.23.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para Dismenorrea, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus

valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.23.c.

**Tabla 5.23.b. Indicadores estadísticos para Dismenorrea.**

Dismenorrea	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	48,79	44,47	53,11
Especificidad (%)	54,55	36,04	73,05
Índice de validez (%)	49,12	44,93	53,31
Valor predictivo + (%)	94,58	91,74	97,43
Valor predictivo - (%)	6,14	3,22	9,06
Prevalencia (%)	94,21	92,21	96,22
Índice de Youden	0,03	-0,14	0,21
Razón de verosimilitud +	1,07	0,73	1,58
Razón de verosimilitud -	0,94	0,68	1,30

**Tabla 5.23.c. Indicadores estadísticos para Dismenorrea, para una prevalencia de endometriosis del 12%.**

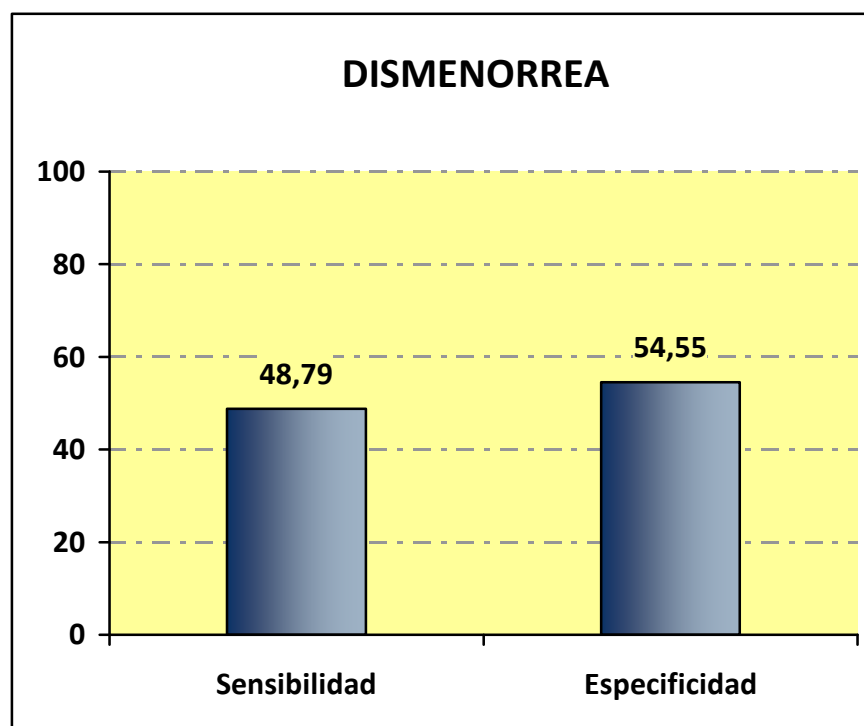
Sensibilidad:	48,79%	
Especificidad:	54,55%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Dismenorrea	Valor	
Índice de validez (%)	53,86	
Valor predictivo + (%)	12,77	
Valor predictivo - (%)	88,65	
Índice de Youden	0,03	
Razón de verosimilitud +	1,07	
Razón de verosimilitud -	0,94	



Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.23.b.

La Figura 5.23.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

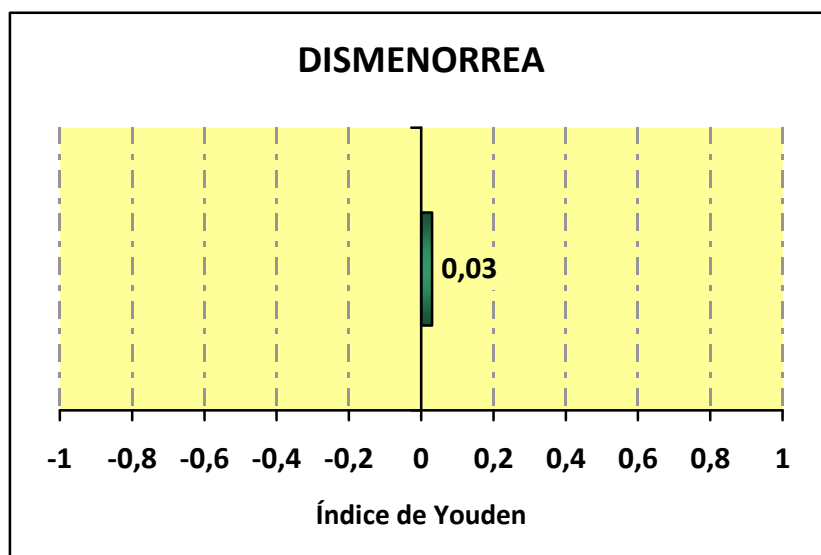
**Figura 5.23.a. Sensibilidad y Especificidad de Dismenorrea, para endometriosis.**



Como puede apreciarse, que una paciente padezca o no "Dismenorrea" es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad moderada-baja* y una *Especificidad moderada-baja*.

El **Índice de Youden** (IY) refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos. Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.23.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "Dismenorrea", cuyo valor es de 0,03; lo que indica que tiene escasa capacidad diagnóstica para la endometriosis, al ser un valor muy cercano a cero.

**Figura 5.23.b. Índice de Youden de Dismenorrea, para Endometriosis.**



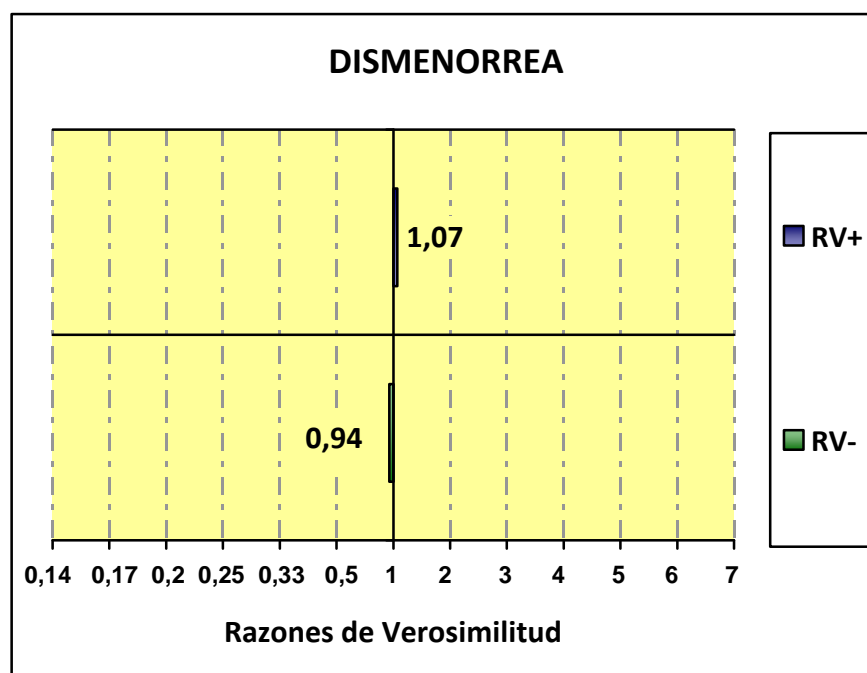
Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor  $RV=1$  (ver Figura 5.23.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de  $RV=1$ .

Como puede comprobarse, si una paciente padece Dismenorrea (resultado positivo para este elemento diagnóstico), su Razón de Verosimilitud (**RV positiva**) será de 1,07. Este valor de RV+ es muy cercano a la unidad, lo que representa muy

*poca capacidad* para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un *muy pequeño impacto* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que aumentaría (al ser la RV mayor de “1”) en una muy pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando una paciente no padezca Dismenorrea (resultado negativo para este elemento diagnóstico), su correspondiente Razón de Verosimilitud (**RV negativa**) será de 0,94. Al estar este valor de RV- muy próximo a “1”, representa una *muy escasa capacidad* para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un *muy pequeño impacto* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que se vería disminuida (al ser la RV menor de “1”) en un muy pequeño porcentaje.

**Figura 5.23.c. Razones de Verosimilitud de Dismenorrea, para endometriosis.**



5.24. DISPAREUNIA

La Tabla 5.24.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “Dispareunia”.

**Tabla 5.24.a. Tabla de contingencia para Dispareunia.**

dispareunia	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
no	31	507	538
sí	2	30	32
Total	33	537	570

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un  $\alpha = 0,05$ .

En la Tabla 5.24.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para Dispareunia, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%**

(prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.24.c.

**Tabla 5.24.b. Indicadores estadísticos para Dispareunia.**

Dispareunia	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	5,59	3,55	7,62
Especificidad (%)	93,94	84,28	100,00
Índice de validez (%)	10,70	8,08	13,33
Valor predictivo + (%)	93,75	83,80	100,00
Valor predictivo - (%)	5,76	3,70	7,82
Prevalencia (%)	94,21	92,21	96,22
Índice de Youden	0,00	-0,09	0,08
Razón de verosimilitud +	0,92	0,23	3,69
Razón de verosimilitud -	1,01	0,92	1,10

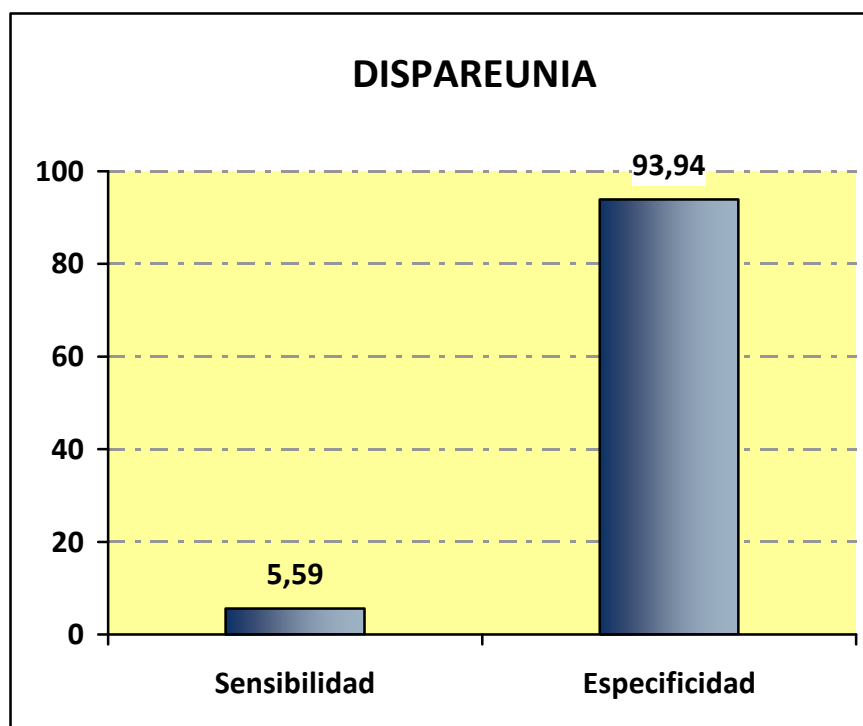
**Tabla 5.24.c. Indicadores estadísticos para Dispareunia, para una prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	5,59%	
Especificidad:	93,94%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Dispareunia	Valor	
Índice de validez (%)	83,34	
Valor predictivo + (%)	11,17	
Valor predictivo - (%)	87,95	
Índice de Youden	0,00	
Razón de verosimilitud +	0,92	
Razón de verosimilitud -	1,01	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.24.b.

La Figura 5.24.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

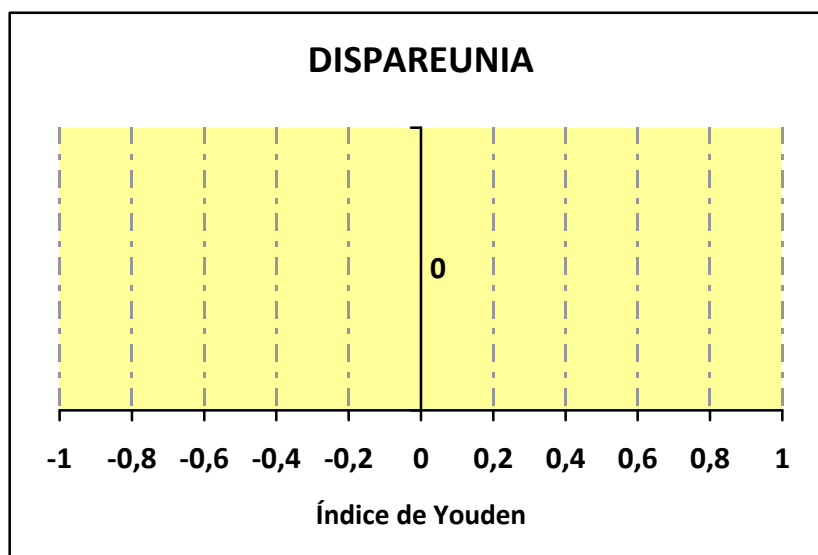
**Figura 5.24.a. Sensibilidad y Especificidad de Dispareunia, para endometriosis.**



Como puede apreciarse, que una paciente padezca o no "Dispareunia" es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad muy baja* y una *Especificidad muy alta*.

El **Índice de Youden** (IY) refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos. Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.24.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "Dispareunia", cuyo valor es de 0,00; lo que indica que tiene nula capacidad diagnóstica para la endometriosis, al ser su valor igual a cero.

**Figura 5.24.b. Índice de Youden de Dispareunia, para Endometriosis.**



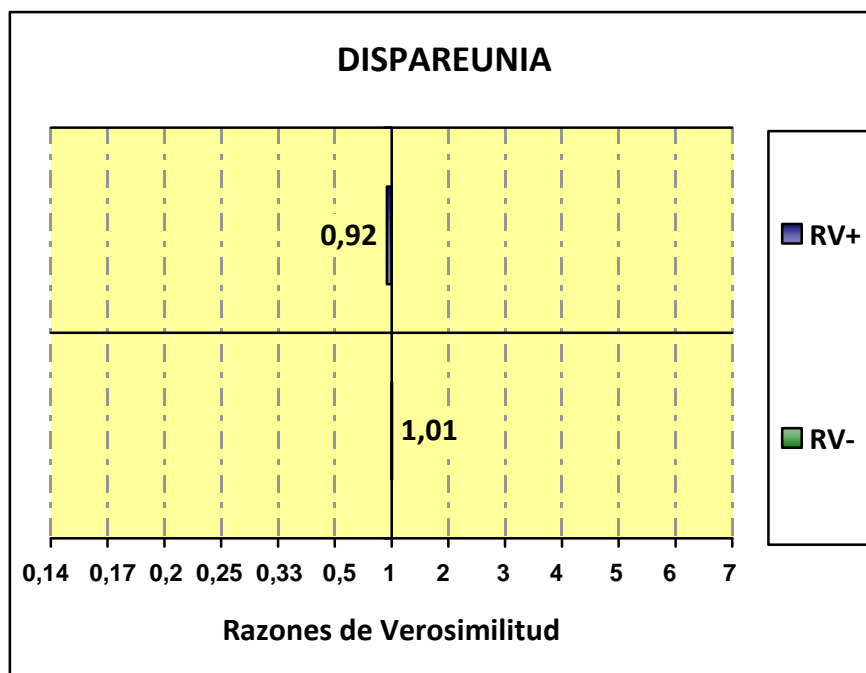
Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor RV=1 (ver Figura 5.24.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de RV=1.

Como puede comprobarse, si una paciente padece Dispareunia (resultado positivo para este elemento diagnóstico), su Razón de Verosimilitud (**RV positiva**) será de 0,92. Este valor de RV+ es muy cercano a la unidad, lo que representa muy poca

capacidad para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuiría (al ser la RV menor de “1”) en una muy pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando una paciente no padezca Dispareunia (resultado negativo para este elemento diagnóstico), su correspondiente Razón de Verosimilitud (**RV negativa**) será de 1,01. Al estar este valor de RV- muy próximo a “1”, representa una muy escasa capacidad para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un escaso-nulo impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que se vería aumentada (al ser la RV mayor de “1”) en un muy escaso porcentaje.

**Figura 5.24.c. Razones de Verosimilitud de Dispareunia, para endometriosis.**





## 5.25. HIPERMENORREA

La Tabla 5.25.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “Hipermenorrea”.

**Tabla 5.25.a. Tabla de contingencia para Hipermenorrea.**

hipermenorrea	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
no	26	438	464
sí	7	99	106
Total	33	537	570

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un  $\alpha = 0,05$ .

En la Tabla 5.25.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para Hipermenorrea, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%**

(prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.25.c.

**Tabla 5.25.b. Indicadores estadísticos para Hipermenorrea.**

Hipermenorrea	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	18,44	15,06	21,81
Especificidad (%)	78,79	63,32	94,25
Índice de validez (%)	21,93	18,45	25,41
Valor predictivo + (%)	93,40	88,20	98,60
Valor predictivo - (%)	5,60	3,40	7,80
Prevalencia (%)	94,21	92,21	96,22
Índice de Youden	-0,03	-0,17	0,12
Razón de verosimilitud +	0,87	0,44	1,72
Razón de verosimilitud -	1,04	0,86	1,24

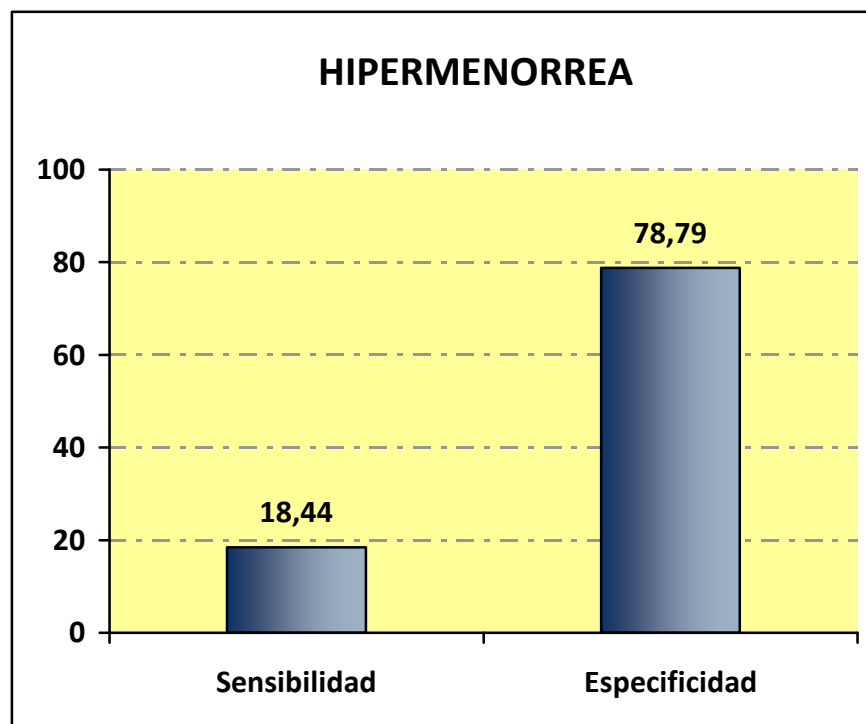
**Tabla 5.25.c. Indicadores estadísticos para Hipermenorrea, para una prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	18,44%	
Especificidad:	78,79%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Hipermenorrea	Valor	
Índice de validez (%)	71,55	
Valor predictivo + (%)	10,60	
Valor predictivo - (%)	87,63	
Índice de Youden	-0,03	
Razón de verosimilitud +	0,87	
Razón de verosimilitud -	1,04	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.25.b.

La Figura 5.25.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

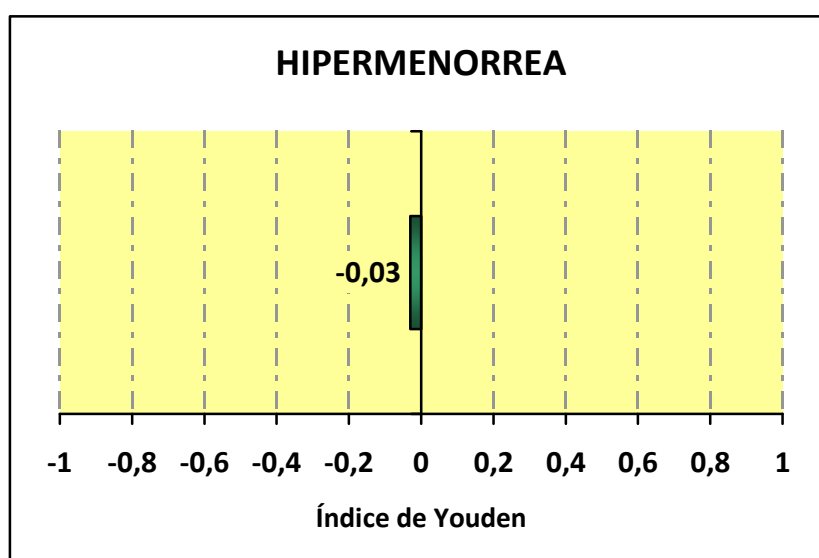
**Figura 5.25.a. Sensibilidad y Especificidad de Hipermenorrea, para endometriosis.**



Como puede apreciarse, que una paciente padezca o no "Hipermenorrea" es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad baja* y una *Especificidad moderada-alta*.

El **Índice de Youden** (IY) refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos. Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.25.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "Hipermenorrea", cuyo valor es de -0,03; lo que indica que tiene muy poca capacidad diagnóstica para la endometriosis, al ser un valor muy cercano a cero; y que esta capacidad es contraria al objetivo diagnóstico.

**Figura 5.25.b. Índice de Youden de Hipermenorrea, para Endometriosis.**



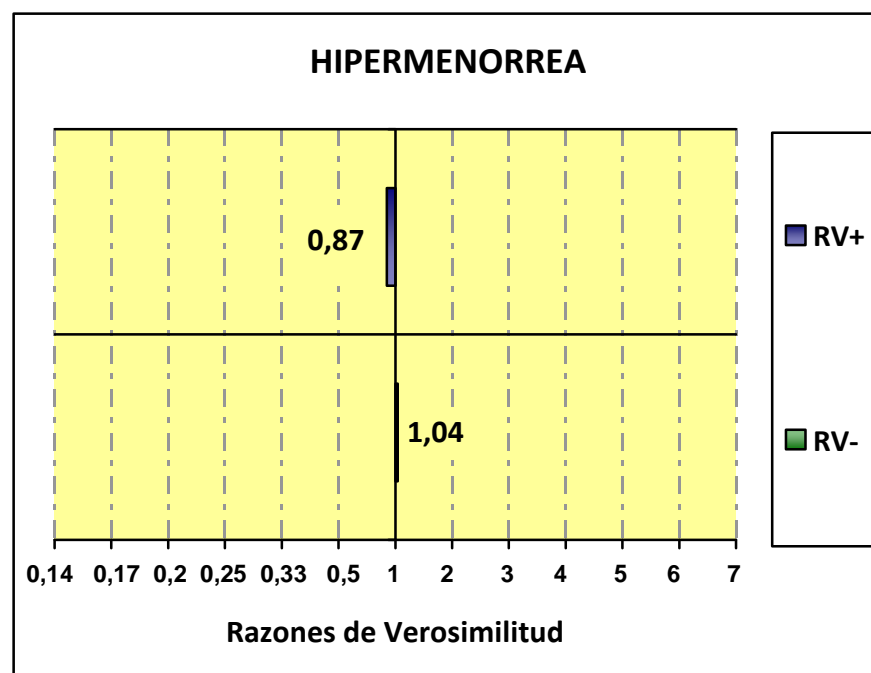
Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor  $RV=1$  (ver Figura 5.25.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de  $RV=1$ .

Como puede comprobarse, si una paciente padece Hipermenorrea (resultado positivo para este elemento diagnóstico), su Razón de Verosimilitud (***RV positiva***)

será de 0,87. Este valor de RV+ es muy cercano a la unidad, lo que representa *muy poca capacidad* para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un *muy pequeño impacto* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuiría (al ser la RV menor de "1") en una muy pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando una paciente padezca Hipermenorrea (resultado negativo para este elemento diagnóstico), su correspondiente Razón de Verosimilitud (**RV negativa**) será de 1,04. Al estar este valor de RV- muy próximo a "1", representa una *muy escasa capacidad* para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un *muy pequeño impacto* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que se vería aumentada (al ser la RV mayor de "1") en un muy pequeño porcentaje.

**Figura 5.25.c. Razones de Verosimilitud de Hipermenorrea, para endometriosis.**



## 5.26. METRORRAGIA

La Tabla 5.26.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “Metrorragia”.

**Tabla 5.26.a. Tabla de contingencia para Metrorragia.**

metrorragia	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
no	31	480	511
sí	2	57	59
Total	33	537	570

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un  $\alpha = 0,05$ .

En la Tabla 5.26.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para Metrorragia, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%**

(prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.26.c.

**Tabla 5.26.b. Indicadores estadísticos para Metrorragia.**

Metrorragia	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	10,61	7,92	13,31
Especificidad (%)	93,94	84,28	100,00
Índice de validez (%)	15,44	12,38	18,49
Valor predictivo + (%)	96,61	91,15	100,00
Valor predictivo - (%)	6,07	3,90	8,23
Prevalencia (%)	94,21	92,21	96,22
Índice de Youden	0,05	-0,04	0,13
Razón de verosimilitud +	1,75	0,45	6,86
Razón de verosimilitud -	0,95	0,87	1,04

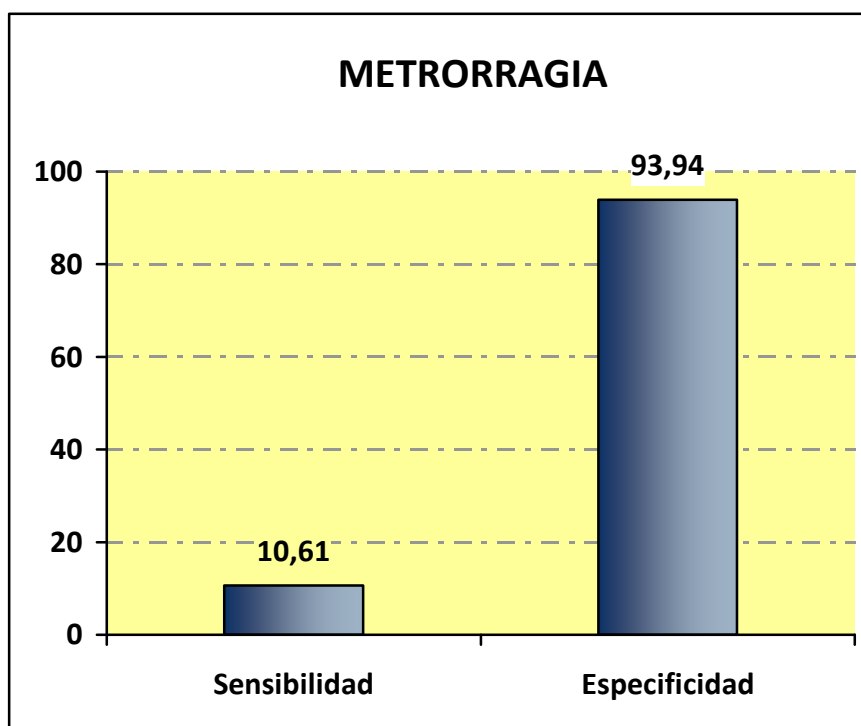
**Tabla 5.26.c. Indicadores estadísticos para Metrorragia, para una prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	10,61%	
Especificidad:	93,94%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Metrorragia	Valor	
Índice de validez (%)	83,94	
Valor predictivo + (%)	19,27	
Valor predictivo - (%)	88,51	
Índice de Youden	0,05	
Razón de verosimilitud +	1,75	
Razón de verosimilitud -	0,95	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.26.b.

La Figura 5.26.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

**Figura 5.26.a. Sensibilidad y Especificidad de Metrorragia, para endometriosis.**

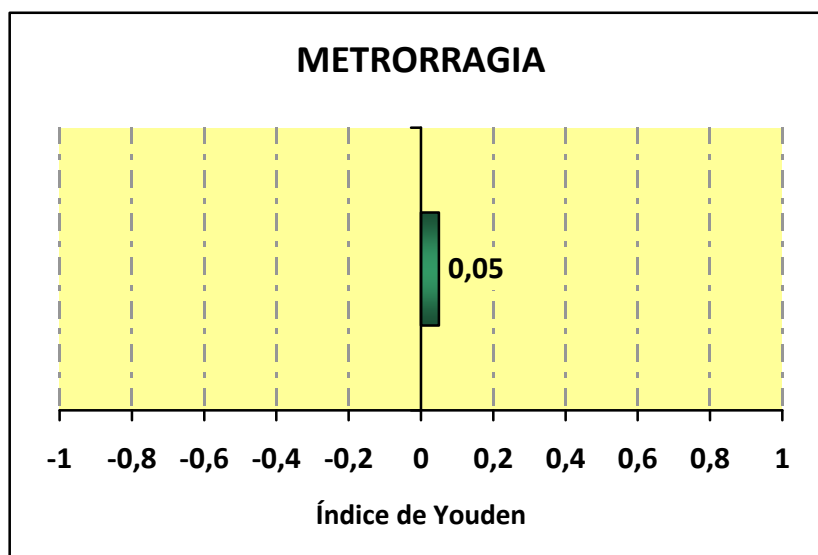


Como puede apreciarse, que una paciente presente o no "Metrorragia" es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad muy baja* y una *Especificidad muy alta*.



El **Índice de Youden** (IY) refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos. Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.26.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "Metrorragia", cuyo valor es de 0,05; lo que indica que tiene muy poca capacidad diagnóstica para la endometriosis, al ser un valor muy cercano a cero.

**Figura 5.26.b. Índice de Youden de Metrorragia, para Endometriosis.**



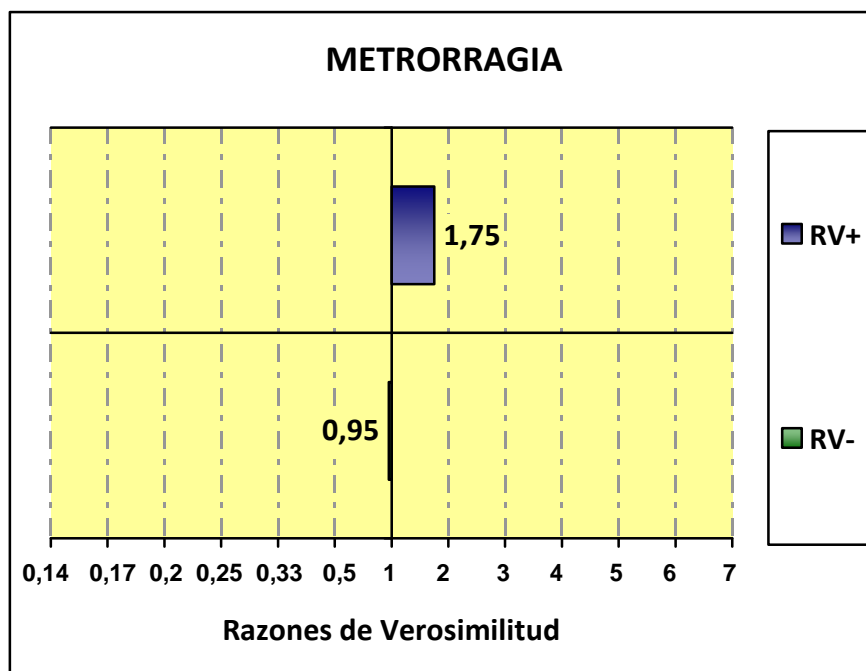
Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor RV=1 (ver Figura 5.26.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de RV=1.

Como puede comprobarse, si una paciente presenta Metrorragia (resultado positivo para este elemento diagnóstico), su Razón de Verosimilitud (**RV positiva**) será de 1,75. Este valor de RV+ es muy cercano a la unidad, lo que representa muy

poca capacidad para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que aumentaría (al ser la RV mayor de “1”) en una muy pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando una paciente carezca de Metrorragia (resultado negativo para este elemento diagnóstico), su correspondiente Razón de Verosimilitud (**RV negativa**) será de 0,95. Al estar este valor de RV- muy próximo a “1”, representa una muy escasa capacidad para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un escaso impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que se vería disminuida (al ser la RV menor de “1”) en un muy pequeño porcentaje.

**Figura 5.26.c. Razones de Verosimilitud de Metrorragia, para endometriosis.**



## 5.27. FIJACIÓN UTERINA A LA EXPLORACIÓN

La Tabla 5.27.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “Fijación uterina”.

**Tabla 5.27.a. Tabla de contingencia para Fijación uterina.**

fijación uterina a la exploración	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
no	30	470	500
sí	2	29	31
Total	32	499	531

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un  $\alpha = 0,05$ .

En la Tabla 5.27.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para Fijación uterina, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%**

(prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.27.c.

**Tabla 5.27.b. Indicadores estadísticos para Fijación uterina.**

Fijación uterina	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	5,81	3,66	7,96
Especificidad (%)	93,75	83,80	100,00
Índice de validez (%)	11,11	8,34	13,88
Valor predictivo + (%)	93,55	83,29	100,00
Valor predictivo - (%)	6,00	3,82	8,18
Prevalencia (%)	93,97	91,86	96,09
Índice de Youden	0,00	-0,09	0,08
Razón de verosimilitud +	0,93	0,23	3,72
Razón de verosimilitud -	1,00	0,92	1,10

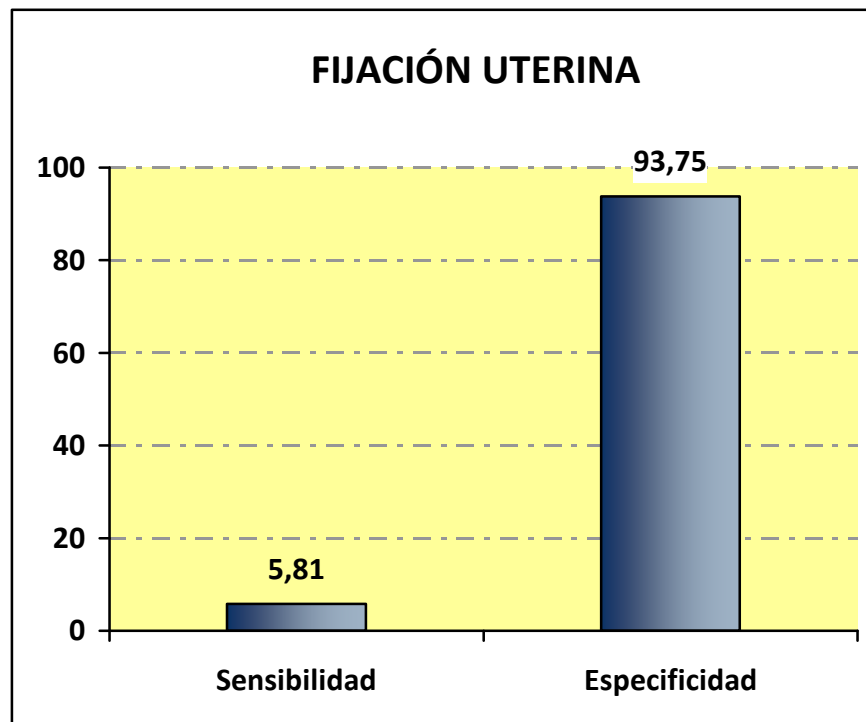
**Tabla 5.27.c. Indicadores estadísticos para Fijación uterina, para una prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	5,81%	
Especificidad:	93,75%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Fijación uterina	Valor	
Índice de validez (%)	83,20	
Valor predictivo + (%)	11,25	
Valor predictivo - (%)	87,95	
Índice de Youden	0,00	
Razón de verosimilitud +	0,93	
Razón de verosimilitud -	1,00	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.27.b.

La Figura 5.27.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

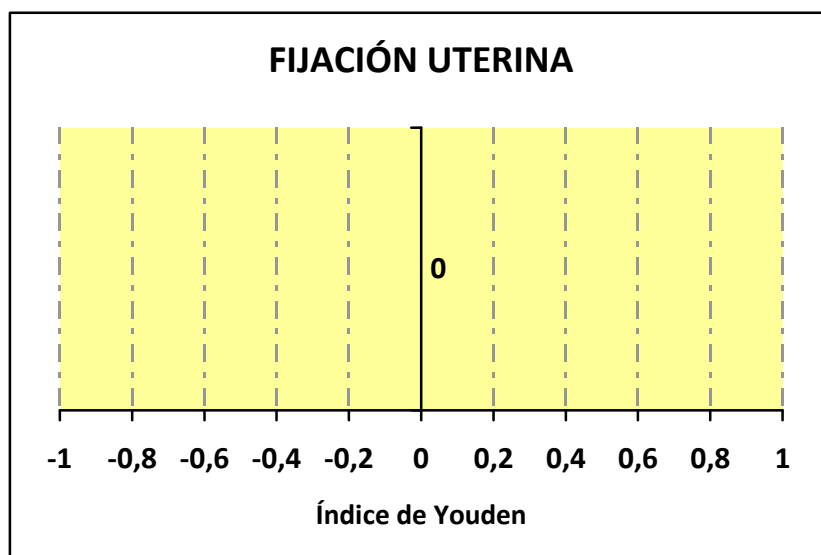
**Figura 5.27.a. Sensibilidad y Especificidad de Fijación uterina, para endometriosis.**



Como puede apreciarse, que una paciente presente o no "Fijación uterina" es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad muy baja* y una *Especificidad muy alta*.

El **Índice de Youden** (IY) refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos. Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.27.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "Fijación uterina", cuyo valor es de 0,00; lo que indica que tiene nula capacidad diagnóstica para la endometriosis, al ser su valor igual a cero.

**Figura 5.27.b. Índice de Youden de Fijación uterina, para Endometriosis.**



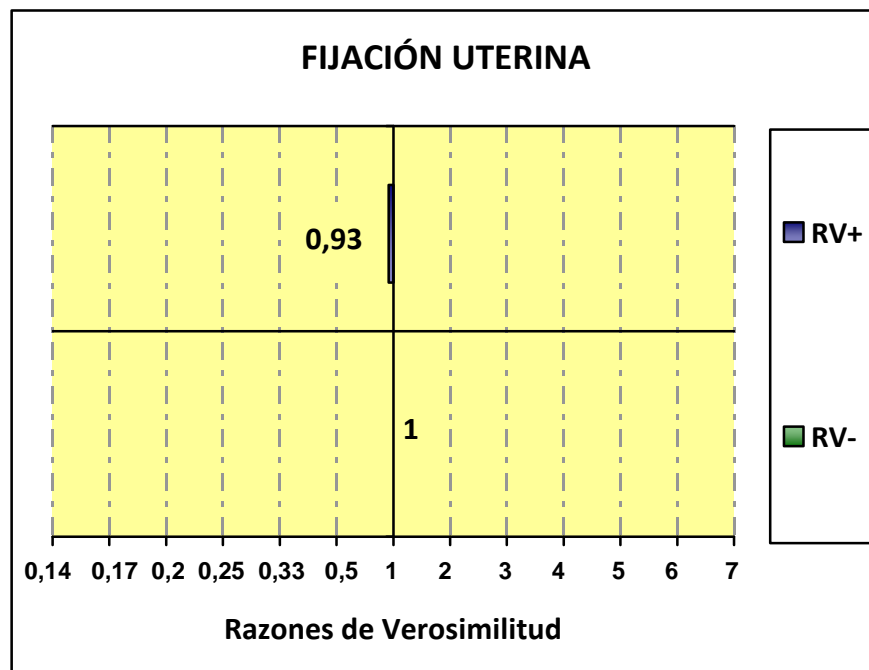
Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor  $RV=1$  (ver Figura 5.27.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de  $RV=1$ .

Como puede comprobarse, si una paciente presenta Fijación uterina (resultado positivo para este elemento diagnóstico), su Razón de Verosimilitud (**RV positiva**) será de 0,93. Este valor de RV+ es muy cercano a la unidad, lo que representa muy

*poca capacidad* para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un *muy pequeño impacto* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuiría (al ser la RV menor de “1”) en una muy pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando una paciente carezca de Fijación uterina (resultado negativo para este elemento diagnóstico), su correspondiente Razón de Verosimilitud (**RV negativa**) será de 1,00. Al ser este valor de RV- igual a “1”, representa una *nula capacidad* para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un *nulo impacto* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis.

**Figura 5.27.c. Razones de Verosimilitud de Fijación uterina, para endometriosis.**



## 5.28. SENSIBILIDAD-DOLOR A LA EXPLORACIÓN

La Tabla 5.28.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “Sensibilidad-dolor a la exploración”.

**Tabla 5.28.a. Tabla de contingencia para Sensibilidad-dolor a la exploración.**

sensibilidad/dolor a la exploración	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
no	21	342	363
sí	11	157	168
Total	32	499	531

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un alfa = 0,05.

En la Tabla 5.28.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para Sensibilidad-dolor a la exploración, y la **prevalencia muestral**, con sus intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%**



(prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.28.c.

**Tabla 5.28.b. Indicadores estadísticos para Sensibilidad-dolor a la exploración.**

Sensibilidad-dolor a explor	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	31,46	27,29	35,64
Especificidad (%)	65,63	47,61	83,64
Índice de validez (%)	33,52	29,41	37,63
Valor predictivo + (%)	93,45	89,41	97,49
Valor predictivo - (%)	5,79	3,25	8,32
Prevalencia (%)	93,97	91,86	96,09
Índice de Youden	-0,03	-0,20	0,14
Razón de verosimilitud +	0,92	0,56	1,50
Razón de verosimilitud -	1,04	0,81	1,35

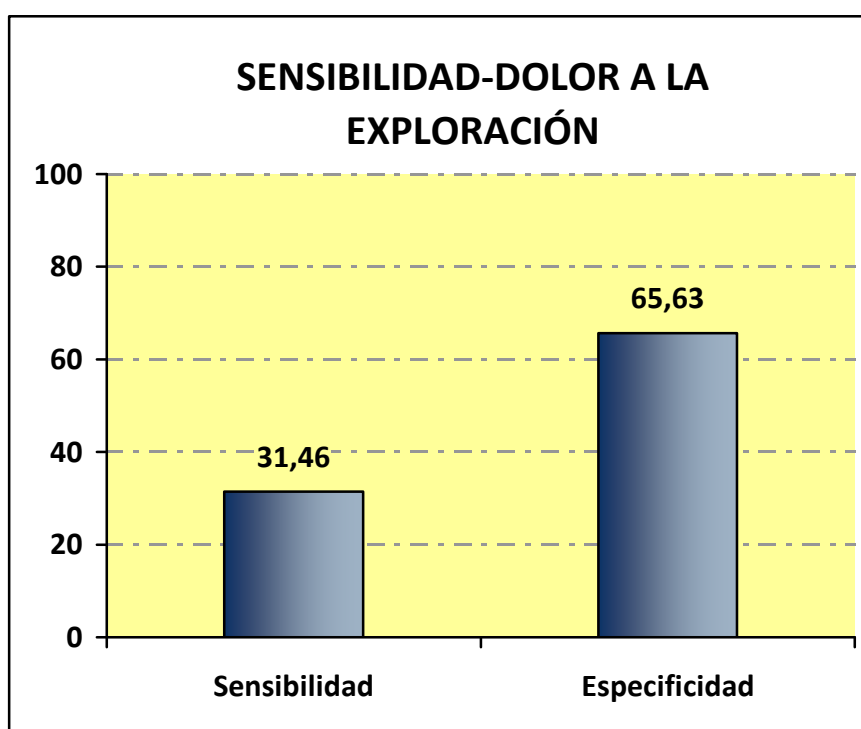
**Tabla 5.28.c. Indicadores estadísticos para Sensibilidad-dolor a la exploración, para una prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	31,46%	
Especificidad:	65,63%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Sensibilidad-dolor a explor	Valor	
Índice de validez (%)	61,53	
Valor predictivo + (%)	11,10	
Valor predictivo - (%)	87,53	
Índice de Youden	-0,03	
Razón de verosimilitud +	0,92	
Razón de verosimilitud -	1,04	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.28.b.

La Figura 5.28.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

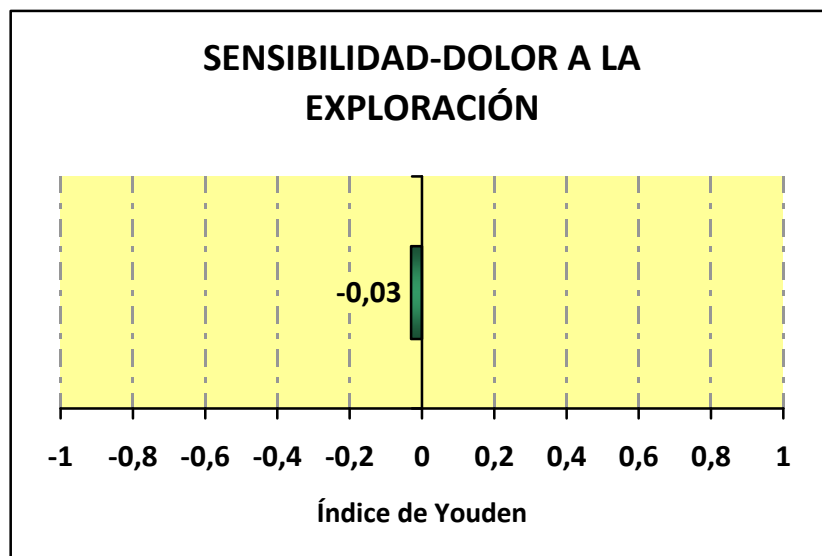
**Figura 5.28.a. Sensibilidad y Especificidad de Sensibilidad-dolor a la exploración, para endometriosis.**



Como puede apreciarse, que una paciente presente o no “Sensibilidad-dolor a la exploración” es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad baja* y una *Especificidad moderada-baja*.

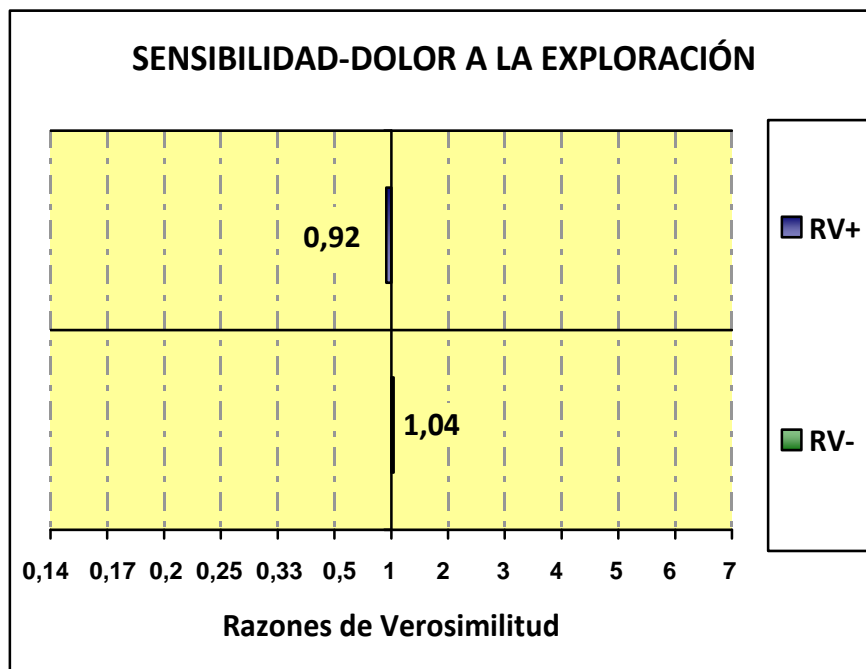
El **Índice de Youden** (IY) refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos. Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.28.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "Sensibilidad-dolor a la exploración", cuyo valor es de -0,03; lo que indica que tiene escasa capacidad diagnóstica para la endometriosis, al ser un valor muy cercano a cero; y que esta capacidad es contraria al objetivo diagnóstico; y que esta capacidad es contraria al objetivo diagnóstico.

**Figura 5.28.b. Índice de Youden de Sensibilidad-dolor a la exploración, para Endometriosis.**



Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor RV=1 (ver Figura 5.28.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de RV=1.

**Figura 5.28.c. Razones de Verosimilitud de Sensibilidad-dolor a la exploración, para endometriosis.**



Como puede comprobarse, si una paciente presenta Sensibilidad-dolor a la exploración (resultado positivo para este elemento diagnóstico), su Razón de Verosimilitud (**RV positiva**) será de 0,92. Este valor de RV+ es muy cercano a la unidad, lo que representa muy poca capacidad para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuiría (al ser la RV menor de “1”) en una muy pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando una paciente carezca de Sensibilidad-dolor a la exploración (resultado negativo para este elemento diagnóstico), su correspondiente Razón de Verosimilitud (**RV negativa**) será de 1,04. Al estar este valor de RV- muy próximo a “1”, representa una muy pequeña capacidad para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un

muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que se vería aumentada (al ser la RV mayor de "1") en un muy pequeño porcentaje.

### 5.29. MASA-TUMORACIÓN A LA EXPLORACIÓN

La Tabla 5.29.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “Masa-tumoración”.

**Tabla 5.29.a. Tabla de contingencia para Masa-tumoración.**

masa/tumoración a la exploración	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
no	18	325	343
sí	14	173	187
Total	32	498	530

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un  $\alpha = 0,05$ .

En la Tabla 5.29.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para Masa-tumoración, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%**

(prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.29.c.

**Tabla 5.29.b. Indicadores estadísticos para Masa-tumoración.**

Masa-tumoración a explor	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	34,74	30,46	39,02
Especificidad (%)	56,25	37,50	75,00
Índice de validez (%)	36,04	31,86	40,22
Valor predictivo + (%)	92,51	88,47	96,55
Valor predictivo - (%)	5,25	2,74	7,75
Prevalencia (%)	93,96	91,84	96,08
Índice de Youden	-0,09	-0,27	0,09
Razón de verosimilitud +	0,79	0,53	1,20
Razón de verosimilitud -	1,16	0,85	1,59

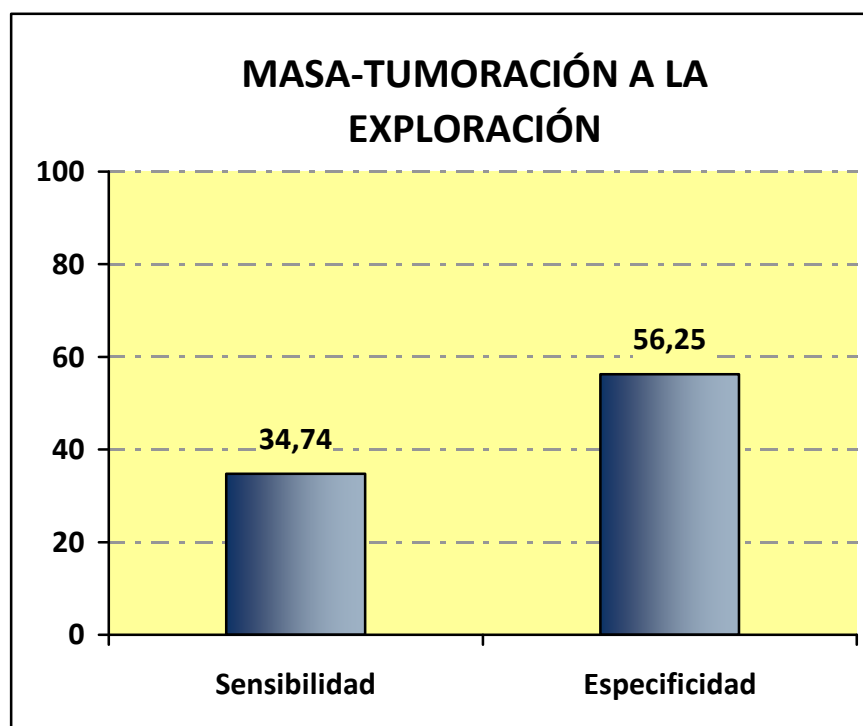
**Tabla 5.29.c. Indicadores estadísticos para Masa-tumoración, para una prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	34,74%	
Especificidad:	56,25%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Masa-tumoración a explor	Valor	
Índice de validez (%)	53,67	
Valor predictivo + (%)	9,77	
Valor predictivo - (%)	86,34	
Índice de Youden	-0,09	
Razón de verosimilitud +	0,79	
Razón de verosimilitud -	1,16	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.29.b.

La Figura 5.29.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

**Figura 5.29.a. Sensibilidad y Especificidad de Masa-tumoración, para endometriosis.**

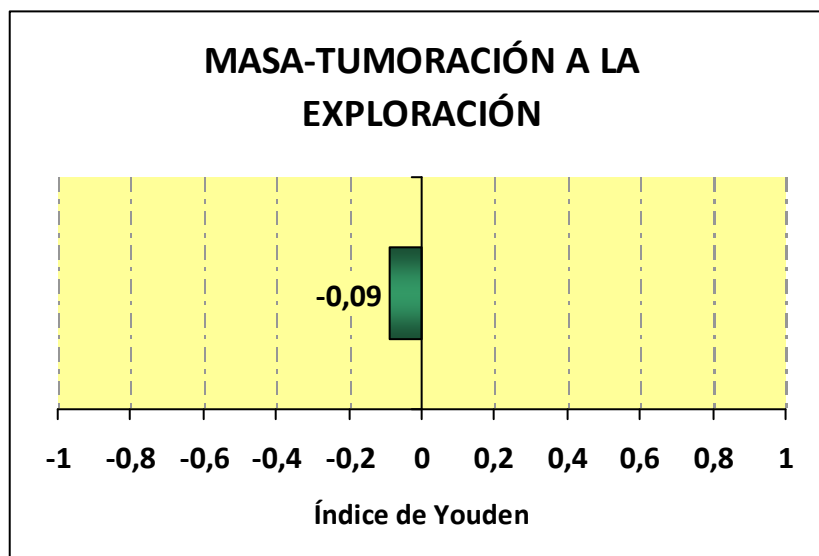


Como puede apreciarse, que una paciente presente o no "Masa-tumoración" es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad baja* y una *Especificidad moderada-baja*.



El **Índice de Youden** (IY) refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos. Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.29.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "Masa-tumoración", cuyo valor es de *-0,09*; lo que indica que tiene *muy poca capacidad* diagnóstica para la endometriosis, al ser un valor muy cercano a cero; y que esta capacidad es contraria al objetivo diagnóstico.

**Figura 5.29.b. Índice de Youden de Masa-tumoración, para Endometriosis.**



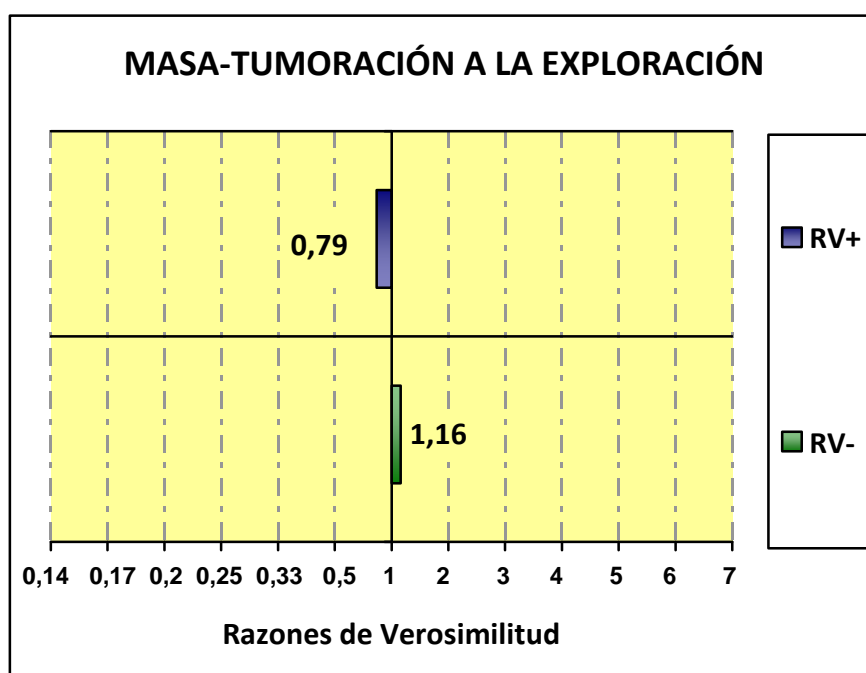
Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor RV=1 (ver Figura 5.29.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de RV=1.

Como puede comprobarse, si una paciente presenta Masa-tumoración (resultado positivo para este elemento diagnóstico), su Razón de Verosimilitud (**RV positiva**)

será de 0,79. Este valor de RV+ es muy cercano a la unidad, lo que representa *muy poca capacidad* para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un *muy pequeño impacto* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuiría (al ser la RV menor de “1”) en una muy pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando una paciente carezca de Masa-tumoración (resultado negativo para este elemento diagnóstico), su correspondiente Razón de Verosimilitud (*RV negativa*) será de 1,16. Al estar este valor de RV- muy próximo a “1”, representa una *muy escasa capacidad* para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un *muy pequeño impacto* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que se vería aumentada (al ser la RV mayor de “1”) en un muy pequeño porcentaje.

**Figura 5.29.c. Razones de Verosimilitud de Masa-tumoración, para endometriosis.**



5.30. MASA-TUMORACIÓN, EN DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOMA

La Tabla 5.30.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “Masa-tumoración para la detección de Endometrioma”.

**Tabla 5.30.a. Tabla de contingencia para Masa-tumoración en Endometrioma.**

masa/tumoración a la exploración	endometrioma		Total
	no	sí	
no	87	256	343
sí	43	144	187
Total	130	400	530

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un alfa = 0,05.

En la Tabla 5.30.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para Masa-tumoración en Endometrioma, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%**

(prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.30.c.

**Tabla 5.30.b. Indicadores estadísticos para Masa-tumoración en Endometrioma.**

Masa-tumor en Endometrioma	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	36,00	31,17	40,83
Especificidad (%)	66,92	58,45	75,40
Índice de validez (%)	43,58	39,27	47,90
Valor predictivo + (%)	77,01	70,71	83,30
Valor predictivo - (%)	25,36	20,61	30,11
Prevalencia (%)	75,47	71,71	79,23
Índice de Youden	0,03	-0,06	0,12
Razón de verosimilitud +	1,09	0,82	1,44
Razón de verosimilitud -	0,96	0,83	1,10

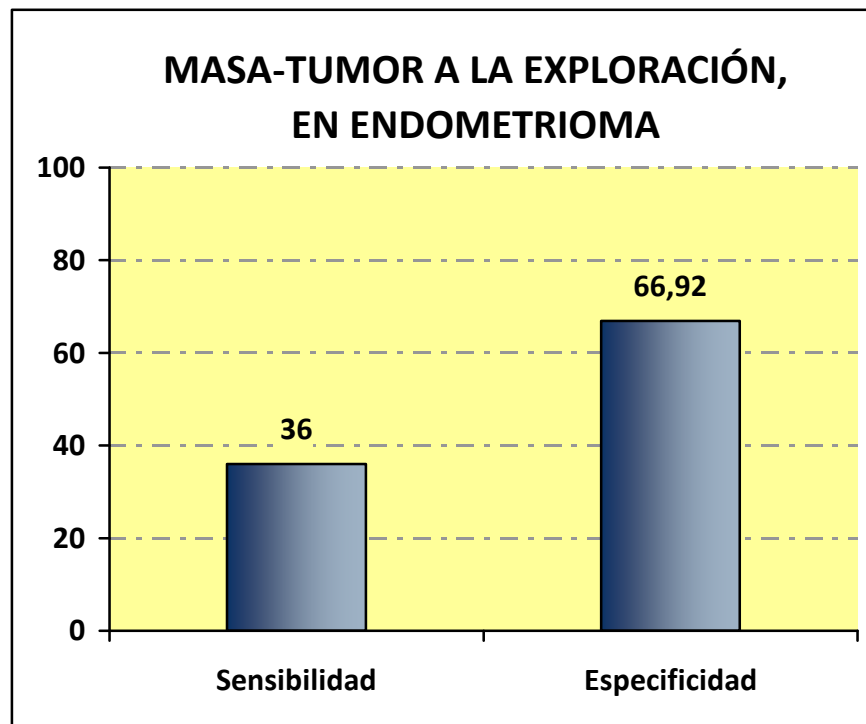
**Tabla 5.30.c. Indicadores estadísticos para Masa-tumoración en Endometrioma, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	36,00%	
Especificidad:	66,92%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Masa-tumor en Endometrioma	Valor	
Índice de validez (%)	63,21	
Valor predictivo + (%)	12,92	
Valor predictivo - (%)	88,46	
Índice de Youden	0,03	
Razón de verosimilitud +	1,09	
Razón de verosimilitud -	0,96	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.30.b.

La Figura 5.30.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

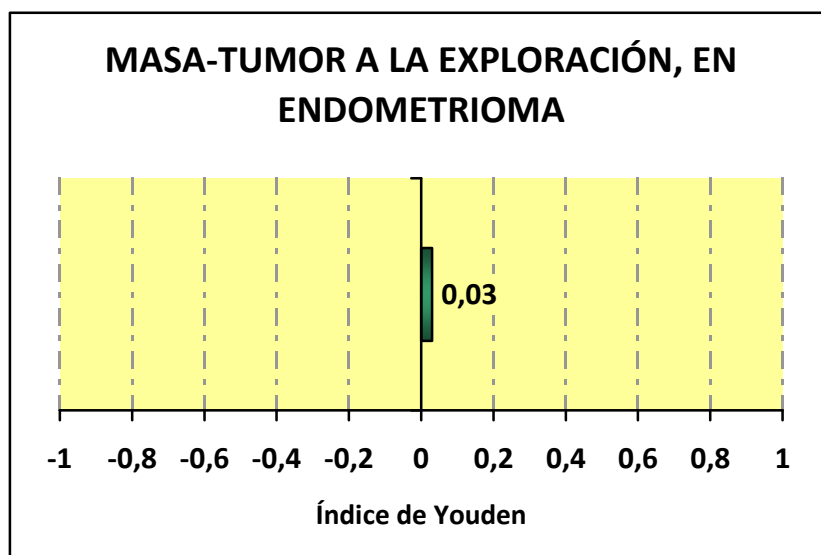
**Figura 5.30.a. Sensibilidad y Especificidad de Masa-tumoración en Endometrioma, para endometriosis.**



Como puede apreciarse, que una paciente presente o no “Masa-tumoración en Endometrioma” es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad baja* y una *Especificidad moderada-baja*.

El **Índice de Youden** (IY) refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos. Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.30.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "Masa-tumoración en Endometrioma", cuyo valor es de 0,03; lo que indica que tiene *muy poca capacidad* diagnóstica para la endometriosis, al ser un valor muy cercano a cero.

**Figura 5.30.b. Índice de Youden de Masa-tumoración en Endometrioma, para Endometriosis.**



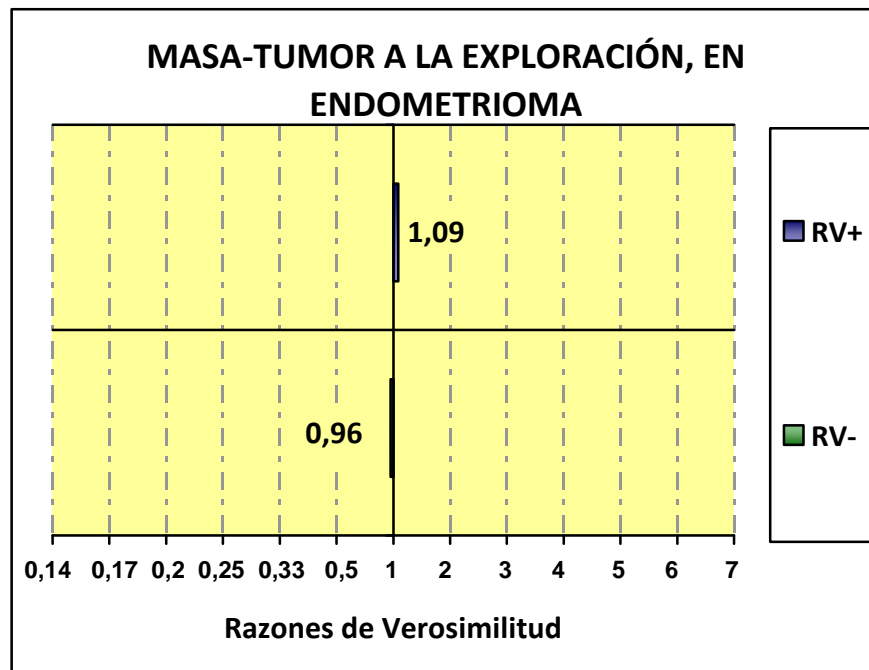
Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor  $RV=1$  (ver Figura 5.30.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de  $RV=1$ .

Como puede comprobarse, si una paciente presenta “Masa-tumoración en Endometrioma” (resultado positivo para este elemento diagnóstico), su Razón de Verosimilitud (**RV positiva**) será de 1,09. Este valor de RV+ es muy cercano a la

unidad, lo que representa muy poca capacidad para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que aumentaría (al ser la RV mayor de “1”) en una muy pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando una paciente carezca de “Masa-tumoración en Endometrioma” (resultado negativo para este elemento diagnóstico), su correspondiente Razón de Verosimilitud (**RV negativa**) será de 0,96. Al estar este valor de RV- muy próximo a “1”, representa una muy escasa capacidad para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que se vería disminuida (al ser la RV menor de “1”) en un muy pequeño porcentaje.

**Figura 5.30.c. Razones de Verosimilitud de Masa-tumoración en Endometrioma, para endometriosis.**



### 5.31. ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL

La Tabla 5.31.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “Ecografía transvaginal (ETV)”.

**Tabla 5.31.a. Tabla de contingencia para Ecografía transvaginal.**

ecografía transvaginal	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
negativo para endomen	18	163	181
positivo para endomet	13	356	369
Total	31	519	550

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un  $\alpha = 0,05$ .

En la Tabla 5.31.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para Ecografía transvaginal, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%**



(prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.31.c.

**Tabla 5.31.b. Indicadores estadísticos para Ecografía transvaginal.**

Ecografía transvaginal	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	68,59	64,50	72,68
Especificidad (%)	58,06	39,08	77,05
Índice de validez (%)	68,00	64,01	71,99
Valor predictivo + (%)	96,48	94,46	98,49
Valor predictivo - (%)	9,94	5,31	14,58
Prevalencia (%)	94,36	92,35	96,38
Índice de Youden	0,27	0,09	0,44
Razón de verosimilitud +	1,64	1,08	2,49
Razón de verosimilitud -	0,54	0,39	0,75

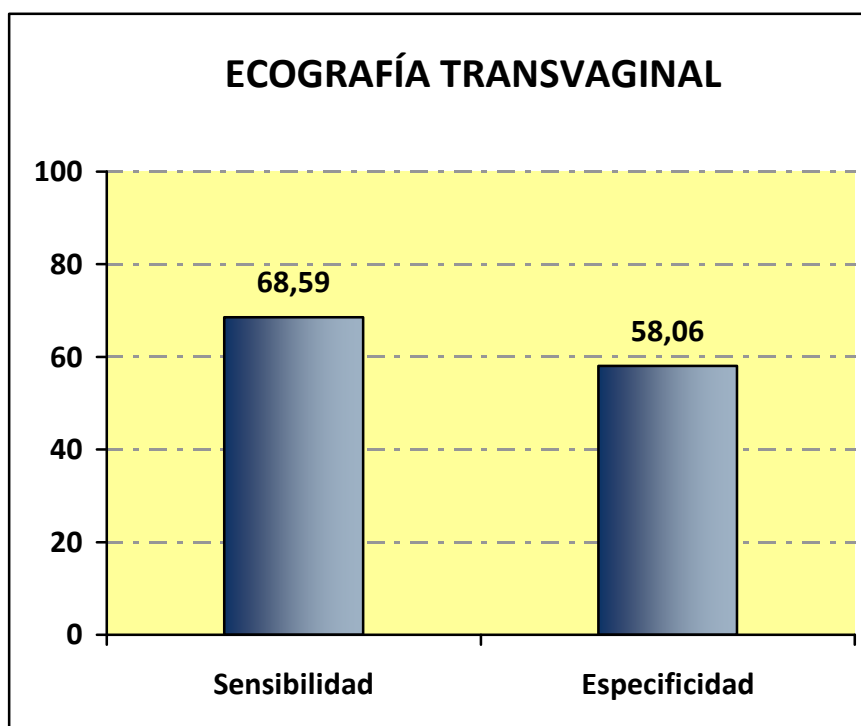
**Tabla 5.31.c. Indicadores estadísticos para Ecografía transvaginal, para una prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	68,59%	
Especificidad:	58,06%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Ecografía transvaginal	Valor	
Índice de validez (%)	59,32	
Valor predictivo + (%)	18,23	
Valor predictivo - (%)	93,13	
Índice de Youden	0,27	
Razón de verosimilitud +	1,64	
Razón de verosimilitud -	0,54	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.31.b.

La Figura 5.31.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

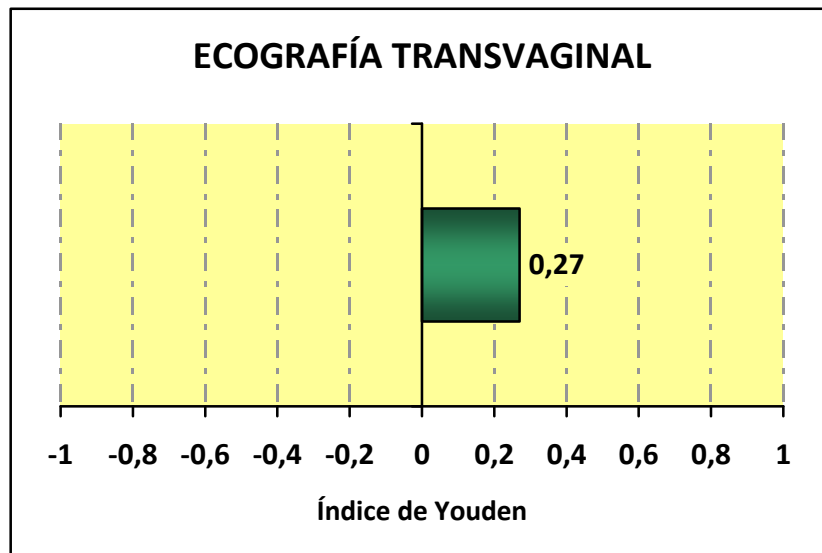
**Figura 5.31.a. Sensibilidad y Especificidad de Ecografía transvaginal, para endometriosis.**



Como puede apreciarse, la Ecografía transvaginal es un elemento diagnóstico frente a endometriosis con una *Sensibilidad moderada* y una *Especificidad moderada-baja*.

El **Índice de Youden** (IY) refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos. Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a “0” equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.31.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico “Ecografía transvaginal”, cuyo valor es de 0,27; lo que indica que tiene moderada-baja capacidad diagnóstica para la endometriosis.

**Figura 5.31.b. Índice de Youden de Ecografía transvaginal, para Endometriosis.**



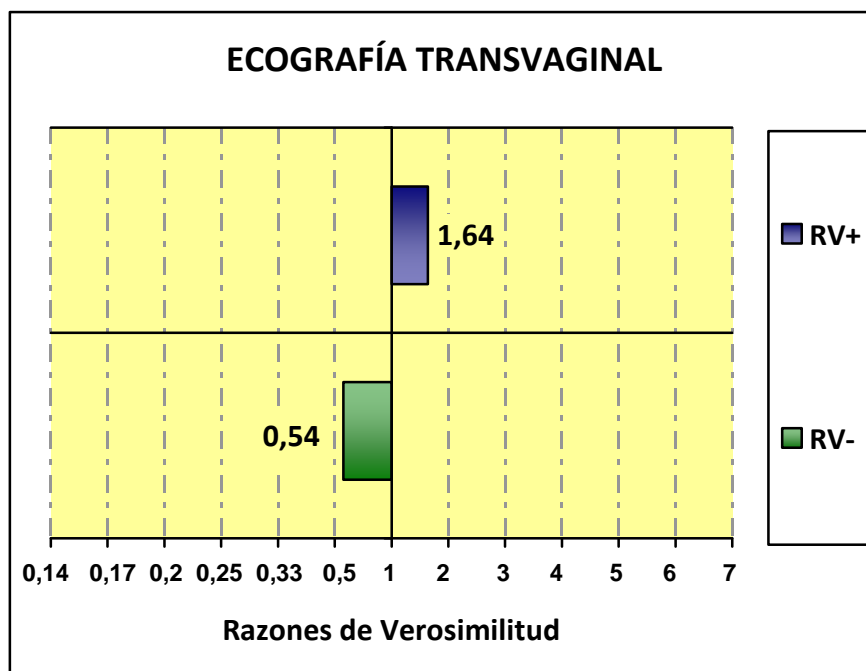
Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor RV=1 (ver Figura 5.31.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de RV=1.

Como puede comprobarse, si la Ecografía transvaginal da un resultado positivo para endometriosis en una paciente, la Razón de Verosimilitud para ese resultado positivo (**RV positiva**) será de 1,64. Este valor de RV+ representa muy poca

capacidad para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que aumentaría (al ser la RV mayor de “1”) en una muy pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando la Ecografía transvaginal da un resultado negativo para endometriosis en una paciente, la Razón de Verosimilitud para ese resultado negativo (**RV negativa**) será de 0,54. Este valor de RV- representa una muy pequeña capacidad para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un muy pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que se vería disminuida (al ser la RV menor de “1”) en un muy pequeño porcentaje.

**Figura 5.31.c. Razones de Verosimilitud de Ecografía transvaginal, para endometriosis.**



5.32. ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL PARA DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOMA

La Tabla 5.32.a muestra cómo quedaría la **tabla de contingencia de 2x2** para el elemento diagnóstico definido como “Ecografía transvaginal (ETV) para la detección de Endometrioma”.

**Tabla 5.32.a. Tabla de contingencia de ETV para Endometrioma.**

ecografía transvaginal	endometrioma		Total
	no	si	
negativo para endomen	93	88	181
positivo para endomet	29	340	369
Total	122	428	550

Con los datos expuestos, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Índice de Validez, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden, Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad) para un resultado Positivo y Razón de Verosimilitud para un resultado Negativo; con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un alfa = 0,05.

En la Tabla 5.32.b. se muestran los valores de estos indicadores estadísticos para ETV en Endometrioma, y la **prevalencia muestral**, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un Nivel de confianza establecido del 95%.

Tanto el Valor Predictivo de un resultado Positivo (VP+) como el de un resultado Negativo (VP-), así como el Índice de Validez (IV), varían con la prevalencia. Sus valores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%**

(prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados) se presentan en la Tabla 5.32.c.

**Tabla 5.32.b. Indicadores estadísticos de ETV para Endometrioma.**

ETV en Endometrioma	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	79,44	75,49	83,38
Especificidad (%)	76,23	68,27	84,19
Índice de validez (%)	78,73	75,22	82,24
Valor predictivo + (%)	92,14	89,26	95,02
Valor predictivo - (%)	51,38	43,82	58,94
Prevalencia (%)	77,82	74,26	81,38
Índice de Youden	0,56	0,47	0,64
Razón de verosimilitud +	3,34	2,42	4,61
Razón de verosimilitud -	0,27	0,22	0,33

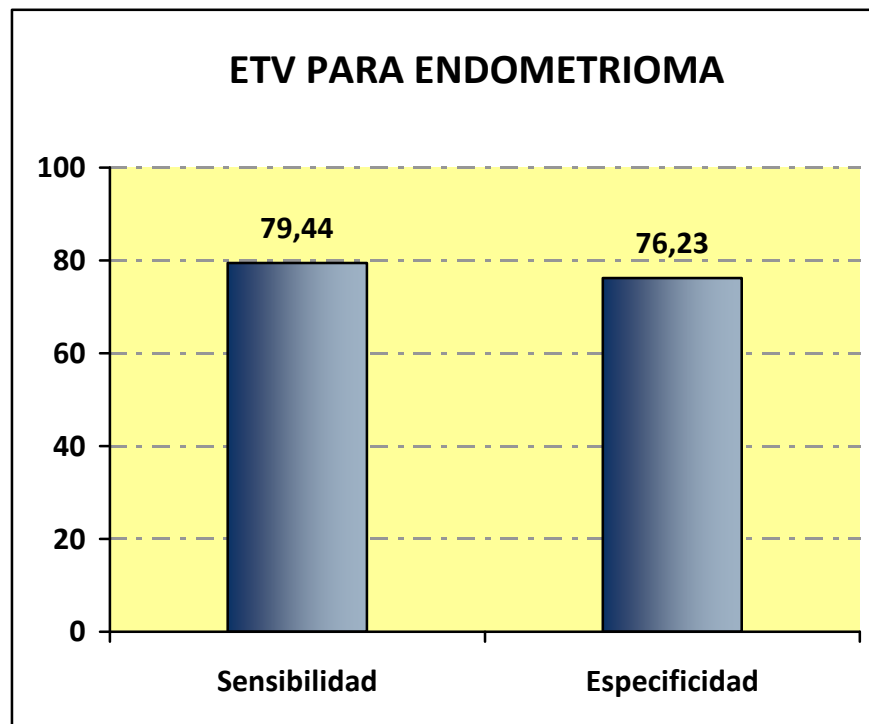
**Tabla 5.32.c. Indicadores estadísticos de ETV para Endometrioma, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	79,44%	
Especificidad:	76,23%	
Prevalencia:	12,00 x	100
ETV en Endometrioma	Valor	
Índice de validez (%)	76,62	
Valor predictivo + (%)	31,31	
Valor predictivo - (%)	96,45	
Índice de Youden	0,56	
Razón de verosimilitud +	3,34	
Razón de verosimilitud -	0,27	

Como puede comprobarse, los tres primeros indicadores resultantes (Índice de validez (IV) y Valores predictivos de un resultado positivo (VP+) y negativo (VP-)) son los que varían con la prevalencia. Los otros tres indicadores (Índice de Youden (IY) y Razones de verosimilitud (o Cocientes de Probabilidad) para un resultado positivo (RV+) y negativo (RV-)) no varían con la prevalencia, mostrando los mismos valores que en la tabla 5.32.b.

La Figura 5.32.a. muestra visualmente los valores de **Sensibilidad (S)** y **Especificidad (E)**, que, al ser independientes de la prevalencia de la enfermedad, sí son extrapolables a cualquier población.

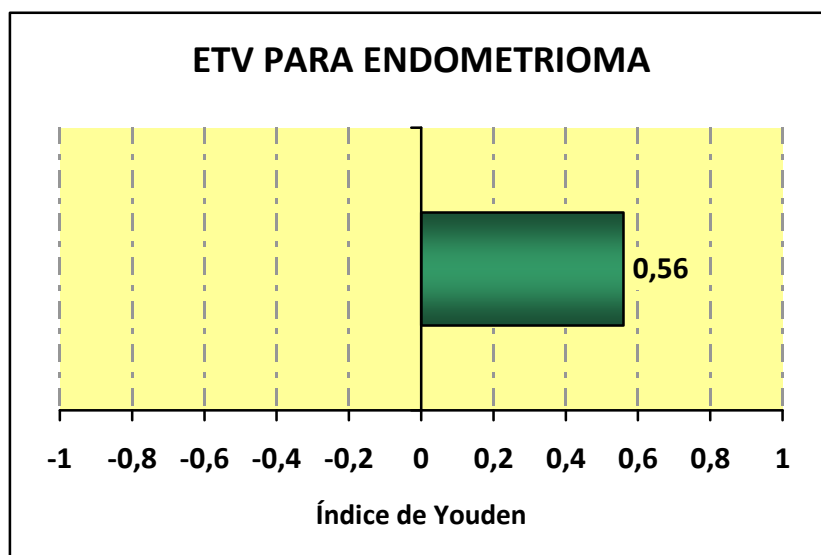
**Figura 5.32.a. Sensibilidad y Especificidad de ETV para Endometrioma.**



Como puede apreciarse, la Ecografía transvaginal es un elemento diagnóstico frente a endometrioma con una *Sensibilidad moderada-alta* y una *Especificidad moderada*.

El **Índice de Youden** (IY) refleja la diferencia entre verdaderos positivos y falsos positivos. Este índice varía entre -1 y +1, de menor a mayor validez de la prueba diagnóstica. Un IY igual a "0" equivale al lanzamiento de una moneda al aire. Una prueba para la cual el índice de Youden sea negativo correspondería a una construcción diagnóstica pervertida (Silva, 1997). La Figura 5.32.b. muestra visualmente el *Índice de Youden* para el elemento diagnóstico "Ecografía transvaginal en endometrioma", cuyo valor es de 0,56; lo que indica que tiene moderada capacidad diagnóstica para la endometriosis.

**Figura 5.32.b. Índice de Youden de ETV para Endometrioma.**



Resulta interesante representar las **Razones de Verosimilitud**, tanto para un resultado positivo (RV+) como para un resultado negativo (RV-)” como barras horizontales que parten del valor RV=1 (ver Figura 5.32.c.), significando tanto más impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto más grande sea la barra. El impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de RV=1.

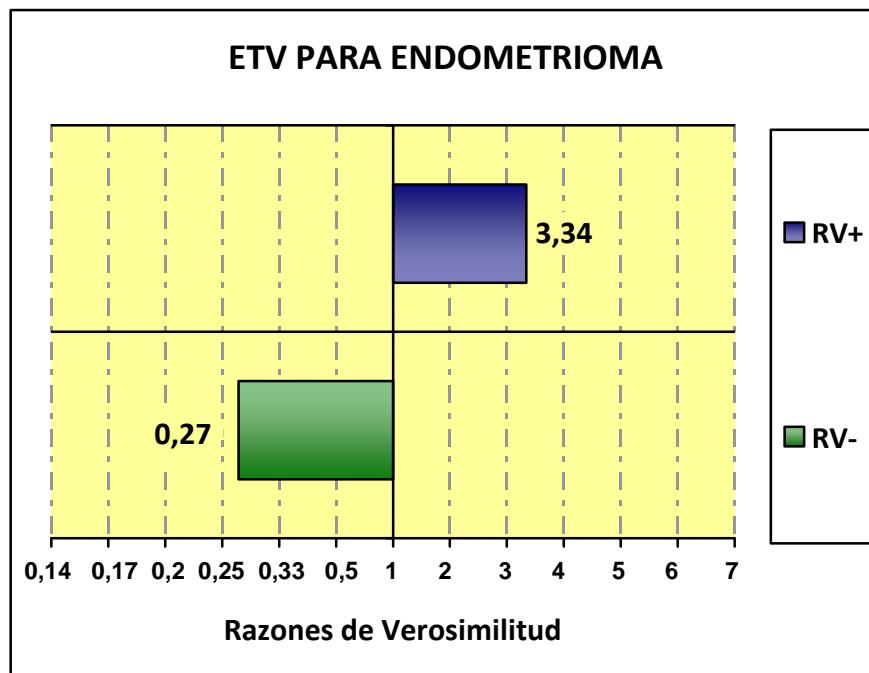
Como puede comprobarse, si la Ecografía transvaginal da un resultado positivo para endometrioma en una paciente, la Razón de Verosimilitud para ese resultado positivo (**RV positiva**) será de 3,34. Este valor de RV+ representa poca capacidad



para distinguir las pacientes con endometriosis de las pacientes sin la enfermedad. Asimismo, resultará un pequeño impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que aumentaría (al ser la RV mayor de “1”) en una pequeña proporción.

Del mismo modo, cuando la Ecografía transvaginal da un resultado negativo para endometrioma en una paciente, la Razón de Verosimilitud para ese resultado negativo (**RV negativa**) será de 0,27. Este valor de RV- representa una pequeña-moderada capacidad para distinguir las pacientes que padecen endometriosis de las que no padecen la enfermedad. Ello derivará en un pequeño-moderado impacto sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que se vería disminuida (al ser la RV menor de “1”) en un muy pequeño porcentaje.

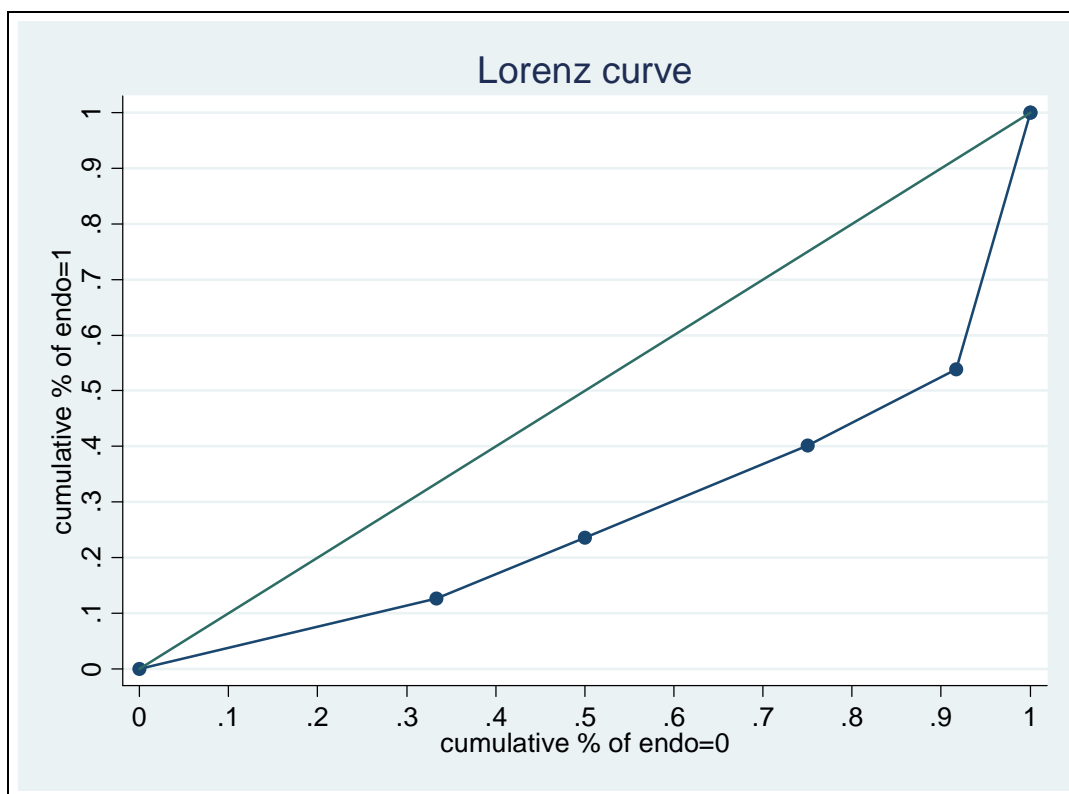
**Figura 5.32.c. Razones de Verosimilitud de ETV para Endometrioma.**



### 5.33.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CA125

Una primera aproximación sobre la validez de este elemento diagnóstico la proporciona la **curva de Lorenz** (ver Figura 5.33.a.), junto con sus índices de Gini y de Pietra. Cuanto mayor concavidad tenga la curva, mejor es la prueba. Un elemento diagnóstico con una curva de Lorenz en la diagonal no tiene valor alguno como medio de diagnóstico para la enfermedad para la que se ha extraído la curva, resultando la misma validez que una moneda lanzada al aire; resultando unos índices de Gini y de Pietra igual a cero.

**Figura 5.33.a. Curva de Lorenz para Niveles plasmáticos de CA125.**



De la observación de la curva de Lorenz se puede apreciar que el elemento diagnóstico definido como “Niveles plasmáticos de CA125” posee discreta-moderada validez diagnóstica para la endometriosis, al tener esta curva una concavidad suave.

Los **índices de Gini y de Pietra** (Tabla 5.33.a.) dan idea del grado de concavidad de las curvas de Lorenz. Ambos índices oscilan entre “0” y “+1”, de menor a mayor bondad de la prueba diagnóstica para discernir entre pacientes enfermas y no enfermas. Como ya se ha indicado, unos índices de valor “cero” denotan una prueba diagnóstica con una curva de Lorenz en la diagonal, con la misma validez que lanzar una moneda al aire.

**Tabla 5.33.a. Índices de Gini y de Pietra para Niveles plasmáticos de CA125.**

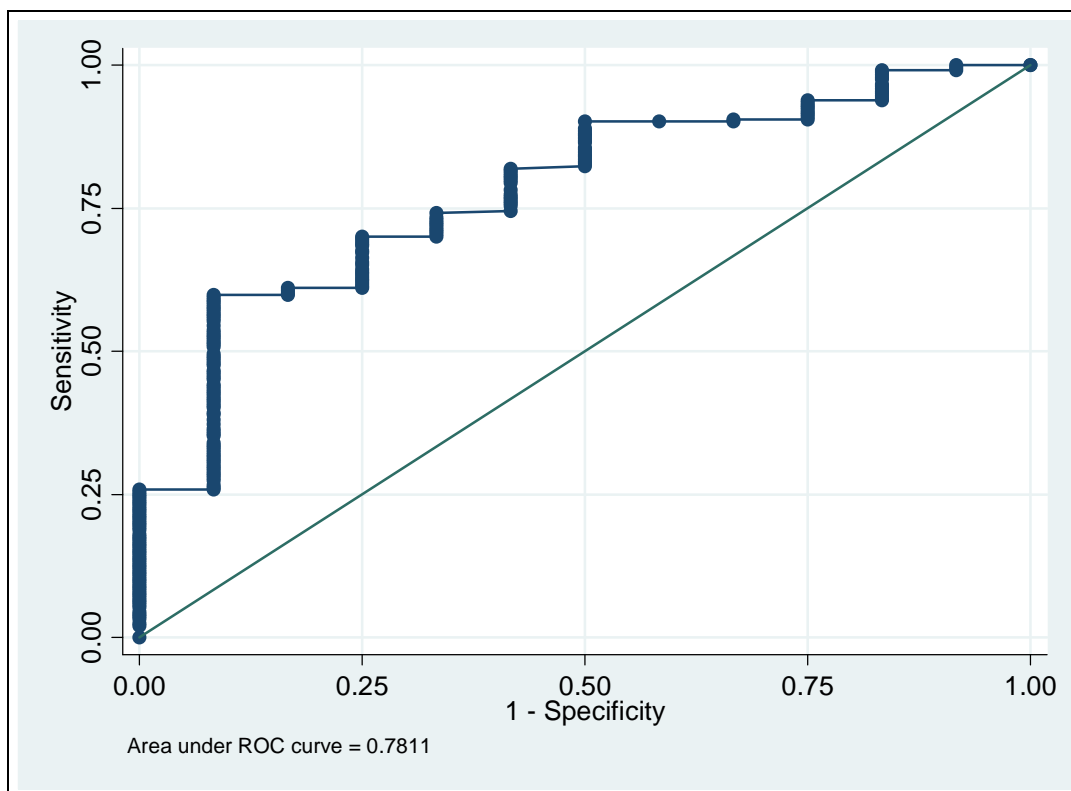
Lorenz curve	
Pietra index =	0.3782
Gini index =	0.4533

La primera idea concebida de la observación de la curva de Lorenz se ve reforzada por los *índices de Gini y de Pietra*, que indican que los “Niveles plasmáticos de CA125” son un elemento diagnóstico *discreta-moderadamente adecuado* para discernir entre pacientes con endometriosis y pacientes sin la enfermedad.

La **curva ROC** sirve para evaluar la capacidad diagnóstica. Cuanto mayor sea su **área que queda bajo la curva ROC**, mayor capacidad discriminadora tendrá el elemento diagnóstico para discernir entre enfermos y sanos. Este área varía de “1” a “0,5”, que corresponden a los valores máximo y mínimo, respectivamente. Una prueba con área bajo la curva ROC igual a “1” daría certeza diagnóstica, mientras que un elemento diagnóstico con un área bajo la curva ROC igual a “0,5” correspondería a una prueba con nula capacidad diagnóstica, equivalente a lanzar una moneda al aire.

La representación gráfica de la curva ROC **no paramétrica**, junto con el valor del área bajo la curva, para el elemento diagnóstico “Niveles plasmáticos de CA125” queda como se expone en la Figura 5.33.b.

**Figura 5.33.b. Curva ROC no paramétrica, para Niveles plasmáticos de CA125.**



Esta curva tiene el Área bajo la curva ROC que se muestra en la Tabla 5.33.b.

**Tabla 5.33.b. Área bajo la curva para Niveles plasmáticos de CA125.**

ROC curve
Area under ROC curve = 0,7811

Observando la **curva ROC**, puede comprobarse gráficamente que los “Niveles plasmáticos de CA125” tiene pequeña-moderada validez diagnóstica para la endometriosis. Cuantitativamente, el **área bajo la curva**, con un valor de 0,7811, también indica que el elemento diagnóstico “Niveles plasmáticos de CA125” tiene poca-moderada capacidad diagnóstica para la endometriosis.

**Tabla 5.33.c. Sensibilidad y Especificidad para los diversos valores de Niveles plasmáticos de CA125.**

	ca125	se	sp		75.3	0.331967	0.916667	150.	27.6	0.696721	0.750000
1.	1497	0.000000	1.000000	76.	74.7	0.336066	0.916667	151.	27.1	0.700820	0.666667
2.	482.8	0.020492	1.000000	77.	74.3	0.340164	0.916667	152.	27.5	0.700820	0.750000
3.	439.2	0.024590	1.000000	78.	74.2	0.352459	0.916667	153.	27	0.704918	0.666667
4.	395.9	0.032787	1.000000	79.	74.1	0.356557	0.916667	154.	25.7	0.709016	0.666667
5.	392.6	0.036885	1.000000	80.	73.1	0.360656	0.916667	155.	23.9	0.713115	0.666667
6.	391.6	0.040984	1.000000	81.	72.4	0.364754	0.916667	156.	23.14	0.717213	0.666667
7.	362	0.045082	1.000000	82.	71.1	0.372951	0.916667	157.	23	0.721311	0.666667
8.	336.8	0.053279	1.000000	83.	70	0.381148	0.916667	158.	22.9	0.725410	0.666667
9.	310	0.057377	1.000000	84.	68.6	0.389344	0.916667	159.	22.2	0.729508	0.666667
10.	294	0.061475	1.000000	85.	68	0.393443	0.916667	160.	22	0.733607	0.666667
11.	289.6	0.065574	1.000000	86.	67.8	0.401639	0.916667	161.	21.6	0.741803	0.666667
12.	253.3	0.069672	1.000000	87.	67.7	0.405738	0.916667	162.	20.8	0.745902	0.583333
13.	239.4	0.073770	1.000000	88.	67.1	0.409836	0.916667	163.	20.6	0.754098	0.583333
14.	225.4	0.077869	1.000000	89.	66.1	0.413934	0.916667	164.	20.5	0.758197	0.583333
15.	221.5	0.081967	1.000000	90.	65.8	0.418033	0.916667	165.	20	0.762295	0.583333
16.	211.6	0.086066	1.000000	91.	65.3	0.422131	0.916667	166.	19.4	0.766393	0.583333
17.	201.9	0.090164	1.000000	92.	65.2	0.426230	0.916667	167.	19.1	0.770492	0.583333
18.	201.8	0.094262	1.000000	93.	64.9	0.430328	0.916667	168.	19	0.774590	0.583333
19.	201.6	0.098361	1.000000	94.	64.3	0.434426	0.916667	169.	18.9	0.778787	0.583333
20.	195.8	0.102459	1.000000	95.	63.2	0.438525	0.916667	170.	18.8	0.782982	0.583333
21.	194.4	0.106557	1.000000	96.	63	0.442623	0.916667	171.	18.6	0.799180	0.583333
22.	187.1	0.110656	1.000000	97.	62.4	0.450820	0.916667	172.	18	0.803279	0.583333
23.	179.2	0.114754	1.000000	98.	62.1	0.454918	0.916667	173.	17.1	0.807377	0.583333
24.	171	0.118852	1.000000	99.	60	0.459016	0.916667	174.	16.9	0.811475	0.583333
25.	170.2	0.122951	1.000000	100.	59.9	0.463115	0.916667	175.	16.8	0.815574	0.583333
26.	166	0.127049	1.000000	101.	59.3	0.467213	0.916667	176.	16.6	0.819672	0.583333
27.	162.1	0.131148	1.000000	102.	58.9	0.471311	0.916667	177.	15.8	0.823770	0.500000
28.	160.4	0.135246	1.000000	103.	58.1	0.475410	0.916667	178.	15.6	0.827869	0.500000
29.	157.8	0.139344	1.000000	104.	55.6	0.483607	0.916667	179.	15.5	0.831967	0.500000
30.	153.8	0.143443	1.000000	105.	54.9	0.487705	0.916667	180.	15.3	0.836066	0.500000
31.	153.6	0.147541	1.000000	106.	54.7	0.491803	0.916667	181.	15.1	0.840164	0.500000
32.	149.8	0.151639	1.000000	107.	54	0.495902	0.916667	182.	14.7	0.844262	0.500000
33.	143.5	0.155738	1.000000	108.	51.6	0.508197	0.916667	183.	14.4	0.848361	0.500000
34.	142.7	0.159836	1.000000	109.	51.4	0.512295	0.916667	184.	14.3	0.852459	0.500000
35.	127.2	0.163934	1.000000	110.	50.9	0.516393	0.916667	185.	14	0.856557	0.500000
36.	126	0.168033	1.000000	111.	50.4	0.520492	0.916667	186.	13.8	0.864754	0.500000
37.	123.6	0.172131	1.000000	112.	49.8	0.524590	0.916667	187.	13.3	0.868852	0.500000
38.	121.18	0.176230	1.000000	113.	49.2	0.528689	0.916667	188.	13.2	0.872951	0.500000
39.	121	0.180328	1.000000	114.	49	0.532787	0.916667	189.	12.7	0.877049	0.500000
40.	120.3	0.188525	1.000000	115.	47.8	0.536885	0.916667	190.	12.5	0.881148	0.500000
41.	118	0.192623	1.000000	116.	47.11	0.545082	0.916667	191.	12.2	0.885246	0.500000
42.	117.6	0.196721	1.000000	117.	46	0.553279	0.916667	192.	11.9	0.889344	0.500000
43.	117	0.200820	1.000000	118.	45.9	0.557377	0.916667	193.	11.3	0.901639	0.333333
44.	112.1	0.204918	1.000000	119.	45.8	0.561475	0.916667	194.	11.4	0.901639	0.416667
45.	109.6	0.209016	1.000000	120.	45.2	0.565574	0.916667	195.	11.7	0.901639	0.500000
46.	104.8	0.213115	1.000000	121.	45	0.569672	0.916667	196.	10.5	0.905738	0.250000
47.	104.3	0.217213	1.000000	122.	44.4	0.573770	0.916667	197.	11.2	0.905738	0.333333
48.	98.7	0.221311	1.000000	123.	44.25	0.577869	0.916667	198.	10.2	0.909836	0.250000
49.	98.3	0.225410	1.000000	124.	44	0.581967	0.916667	199.	9.9	0.913934	0.250000
50.	98	0.229508	1.000000	125.	43.2	0.586066	0.916667	200.	9.7	0.918033	0.250000
51.	97.6	0.233607	1.000000	126.	42	0.590164	0.916667	201.	9	0.922131	0.250000
52.	97.4	0.237705	1.000000	127.	41.4	0.594262	0.916667	202.	8.1	0.926230	0.250000
53.	96.3	0.241803	1.000000	128.	40.9	0.598361	0.833333	203.	7.9	0.930328	0.250000
54.	93.3	0.245902	1.000000	129.	41.1	0.598361	0.916667	204.	7.7	0.934426	0.250000
55.	92.1	0.250000	1.000000	130.	40.2	0.602459	0.833333	205.	7.3	0.938525	0.166667
56.	91.7	0.254098	1.000000	131.	40.1	0.606557	0.833333	206.	7.5	0.938525	0.250000
57.	90.1	0.258197	0.916667	132.	38.9	0.610656	0.750000	207.	6.9	0.942623	0.166667
58.	91.2	0.258197	1.000000	133.	39.1	0.610656	0.833333	208.	6.4	0.946721	0.166667
59.	90	0.262295	0.916667	134.	38.8	0.614754	0.750000	209.	6.3	0.950820	0.166667
60.	88.8	0.266393	0.916667	135.	36.1	0.618852	0.750000	210.	6.1	0.954918	0.166667
61.	87	0.274590	0.916667	136.	35.2	0.622951	0.750000	211.	5.8	0.959016	0.166667
62.	86.5	0.278689	0.916667	137.	33.5	0.627049	0.750000	212.	5.6	0.963115	0.166667
63.	86.2	0.282787	0.916667	138.	33	0.631148	0.750000	213.	5.2	0.967213	0.166667
64.	84.9	0.286885	0.916667	139.	31.6	0.635246	0.750000	214.	5.1	0.971311	0.166667
65.	84.7	0.290984	0.916667	140.	31.1	0.639344	0.750000	215.	4.7	0.975410	0.166667
66.	82	0.295082	0.916667	141.	30.6	0.643443	0.750000	216.	4.5	0.983607	0.166667
67.	80.6	0.299180	0.916667	142.	30.4	0.651639	0.750000	217.	4.3	0.987705	0.166667
68.	79.6	0.303279	0.916667	143.	30.3	0.655738	0.750000	218.	3.2	0.991803	0.083333
69.	78	0.307377	0.916667	144.	30	0.663934	0.750000	219.	3.4	0.991803	0.166667
70.	77.8	0.311475	0.916667	145.	29.6	0.672131	0.750000	220.	3.1	0.995902	0.083333
71.	77	0.315574	0.916667	146.	28.6	0.676230	0.750000	221.	.	1.000000	0.000000
72.	76.6	0.319672	0.916667	147.	28.3	0.684426	0.750000	222.	.	1.000000	0.000000
73.	76.1	0.323770	0.916667	148.	28.2	0.688525	0.750000	223.	2	1.000000	0.083333
74.	75.8	0.327869	0.916667	149.	27.7	0.692623	0.750000				

A su vez, la curva ROC facilita la **elección de los mejores puntos de corte** que proporcionen una mayor sensibilidad y especificidad a la prueba (mayor área bajo la curva). Teniendo esta curva como guía, la elección exacta de estos puntos de corte se realiza sobre la Tabla 5.33.c., que muestra el listado de resultados del elemento diagnóstico “Niveles plasmáticos de CA125” con sus correspondientes valores de Sensibilidad y Especificidad.

Se han seleccionado como **puntos de corte** los valores para “Niveles plasmáticos de CA125” de 12 y 41 U/ml.

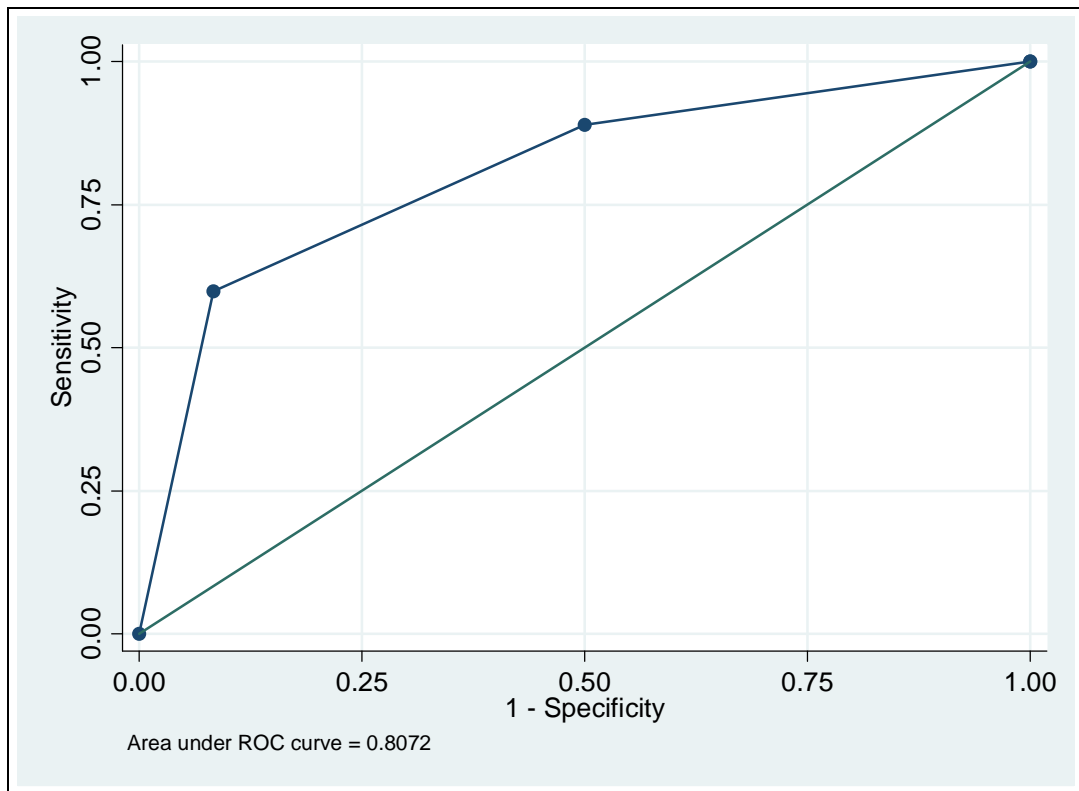
A partir de estos puntos de corte, se elabora su correspondiente tabla de contingencia de 2x3 (ver Tabla 5.33.d.).

**Tabla 5.33.d. Tabla de contingencia para diferentes categorías de resultados de Niveles plasmáticos de CA125.**

Niveles plasm. CA125 (U/ml)	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
0 - 11,99	6	27	33
12 - 40,99	4	71	75
>=41	2	146	148
Total	12	244	256

La curva ROC **paramétrica** correspondiente a estas tres categorías o niveles de datos, con su área bajo la curva queda como se ve en la Figura 5.33.c. Del análisis de esta curva ROC y su área bajo la curva se comprueba que el elemento diagnóstico “Niveles plasmáticos de CA125” tiene pequeña-moderada capacidad diagnóstica al estar la curva cercana a la diagonal.

**Figura 5.33.c. Curva ROC paramétrica y Área bajo la curva, para tres categorías de “Niveles plasmáticos de CA125”.**



Con los datos resultantes en la tabla de contingencia, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo y Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad); con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un alfa = 0,05.

Estos indicadores estadísticos se calculan PARA CADA CATEGORÍA O NIVEL DE RESULTADOS establecidas por los puntos de corte seleccionados para el elemento diagnóstico definido como “Niveles plasmáticos de CA125”. Estas categorías serán: de 0 a 11,99 U/ml; de 12 a 40,99 U/ml; y 41 o más U/ml. A continuación se presentan los indicadores citados, para cada una de estas tres categorías.

## 5.33.1.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CA125 DE "0" A "11,99" U/ML

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (de 0 a 11,99 U/ml) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.33.e.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

**Tabla 5.33.e. Indicadores estadísticos para Niveles plasmáticos de CA125 de 0 a 11,99 U/ml.**

Niveles plasmáticos CA125 0 - 11,99 U/ml	Valor	IC (95%)	
-----	-----	-----	-----
-			
Sensibilidad (%)	11,07	6,92	15,21
Especificidad (%)	50,00	17,54	82,46
Valor predictivo (%)	81,82	67,14	96,49
Prevalencia (%)	95,31	92,53	98,10
Razón de verosimilitud	0,22	0,11	0,43

El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de los indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.33.f. muestra estos valores.

Puede comprobarse en la Tabla 5.33.f. que el primer indicador resultante (Índice de validez) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud) no varía con la prevalencia, mostrando el mismo valor que en la tabla anterior.



**Tabla 5.33.f. Indicadores estadísticos para Niveles plasmáticos de CA125 de 0 a 11,99 U/ml, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	11,07%	
Especificidad:	50,00%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Niveles plasmáticos CA125 0-11,99 U/ml	Valor	
-----	-----	
Valor predictivo (%)	2,93	
Razón de verosimilitud	0,22	

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama “**RV para un resultado específico**” incluido entre 0 y 11,99 U/ml de “Niveles plasmáticos de CA125”. *Su valor es de 0,22* Más tarde se verá su representación gráfica junto a las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

### 5.33.2.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CA125 DE “12” A “40,99” U/ML

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (de 12 a 40,99 U/ml) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.33.g.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de estos indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.33.h. muestra estos valores.

**Tabla 5.33.g. Indicadores estadísticos para Niveles plasmáticos de CA125 de 12 a 40,99 U/ml.**

Niveles plasmáticos CA125 12 - 40,99 U/ml	Valor	IC (95%)	
-----			
-			
Sensibilidad (%)	29,10	23,19	35,00
Especificidad (%)	66,67	35,83	97,51
Valor predictivo (%)	94,67	88,91	100,00
Prevalencia (%)	95,31	92,53	98,10
Razón de verosimilitud	0,87	0,38	1,99

**Tabla 5.33.h. Indicadores estadísticos para Niveles plasmáticos de CA125 de 12 a 40,99 U/ml, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	29,10%	
Especificidad:	66,67%	
Prevalencia:	12,00 x	100
-----		
Niveles plasmáticos CA125 12-40,99 U/ml	Valor	
-----	-----	
Valor predictivo (%)	10,64	
Razón de verosimilitud	0,87	

Como se ve en la Tabla 5.33.h., el primer indicador resultante (Valor predictivo) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud) no varía con la prevalencia, mostrando el mismo valor que en la tabla anterior.

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama “**RV para un resultado específico**” incluido entre 12 y 40,99 U/ml de “Niveles plasmáticos de CA125”. Su valor es de 0,87. Más tarde se verá su representación gráfica junto a las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

### 5.33.3.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CA125 DE “41” O MÁS U/ML

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (40 ó más U/ml) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.33.i.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

**Tabla 5.33.i. Indicadores estadísticos para Niveles plasmáticos de CA125  $\geq$ 41 U/ml.**

Niveles plasmáticos CA125 $\geq$ 41 U/ml	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	59,84	53,48	66,19
Especificidad (%)	83,33	58,08	100,00
Valor predictivo (%)	98,65	96,45	100,00
Prevalencia (%)	95,31	92,53	98,10
Razón de verosimilitud	3,59	1,01	12,78

El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de estos indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.33.j. muestra estos datos.

**Tabla 5.33.j. Indicadores estadísticos para Niveles plasmáticos de CA125  $\geq 41$  U/ml, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	34,00%	
Especificidad:	76,67%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Niveles plasmáticos CA125 $\geq 41$ U/ml	Valor	
-----	-----	
Valor predictivo + (%)	16,58	
Razón de verosimilitud +	1,46	

Puede verse en la Tabla 5.33.j. que el primer indicador resultante (Valor predictivo) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud (RV) no varía con la prevalencia, presentando el mismo valor que con la prevalencia muestral.

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama "**RV para un resultado específico**" de 41 ó más U/ml de "Niveles plasmáticos de CA125". *Su valor es de 3,59.* Más tarde se verá su representación gráfica junto a las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

#### 5.33.4.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA E INTERPRETACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD PARA NIVELES PLASMÁTICOS DE CA125

Un buen test está definido por una RV alejada de "1", bien acercándose a "0", bien hacia el infinito. Una RV igual a "1" supone una nula capacidad del test para distinguir las pacientes enfermas de las no enfermas.

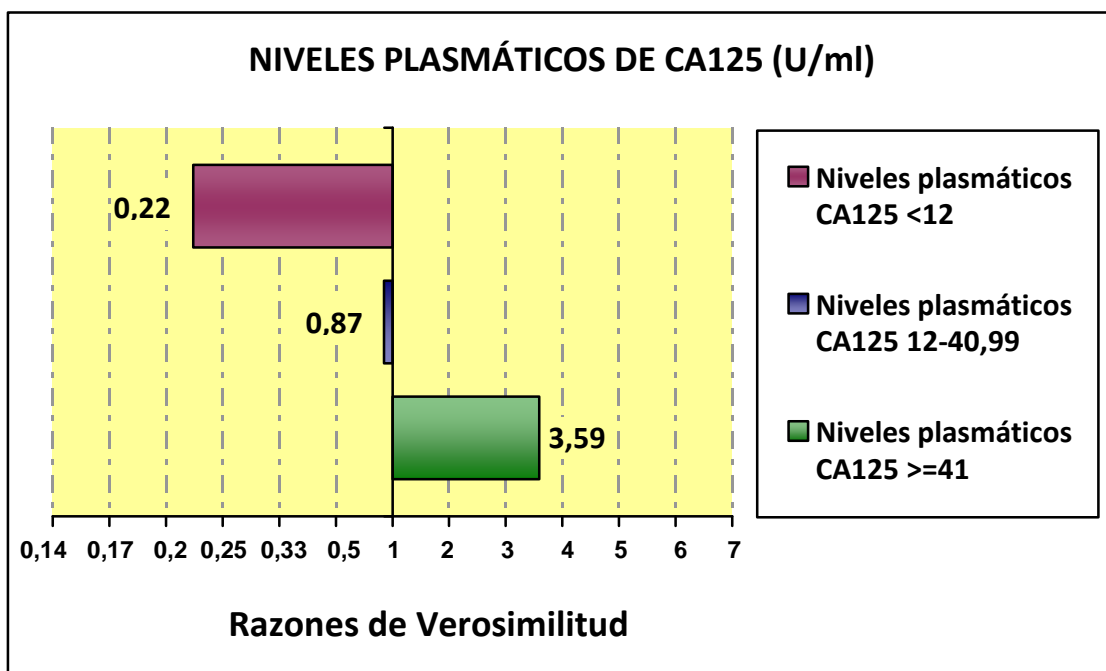
Así, resulta interesante representar gráficamente estos indicadores estadísticos como barras horizontales que parten del eje de ordenadas (que cruza al de abscisas en valor de  $RV=1$ ), significando tanto más **impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad** cuanto más grande sea la barra.

Este impacto será positivo cuando la barra crezca hacia la derecha (hacia infinito), siendo tanto mayor cuanto más se aleje de “1”.

El impacto será negativo cuando la barra crezca hacia la izquierda (hacia cero), siendo mayor cuanto más se acerque a “0”.

Por último, el impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de  $RV=1$ .

**Figura 5.33.d. Razones de Verosimilitud por niveles de resultado de Niveles plasmáticos de CA125, para endometriosis.**



De este modo, la representación gráfica de las Razones de Verosimilitud para “Niveles plasmáticos de CA125” quedaría como se muestra en la Figura 5.33.d., para las tres categorías consideradas: de 0 a 11,99 U/ml; de 12 a 40,99 U/ml; y 41 o más

U/ml. Esta figura permite comparar entre sí las Razones de Verosimilitud de cada una de las categorías en que se ha dividido la variable cuantitativa “Niveles plasmáticos de CA125”; siendo ésta una de las ventajas de emplear las Razones de Verosimilitud como indicador estadístico de la validez de un elemento diagnóstico.

Como puede comprobarse en la Figura 5.33.d., si una paciente presenta unos “Niveles plasmáticos de CA125” dentro del intervalo comprendido **entre 0 y 11,99 U/ml**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de *0,22*, siendo éste un valor menor a la unidad. Esto se traduce en un impacto negativo sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que *disminuirá* (al ser la RV menor de “1”); en una pequeña-moderada proporción.

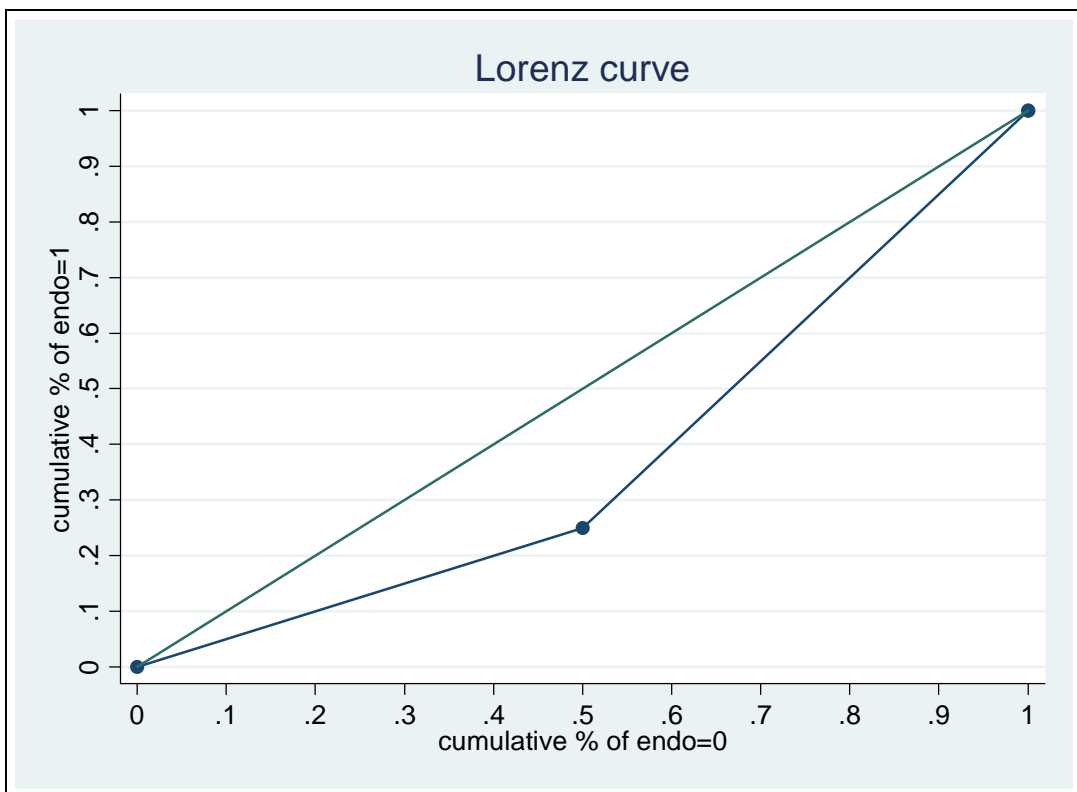
Si la paciente presenta unos “Niveles plasmáticos de CA125” dentro del intervalo comprendido **entre 12 y 40,99 U/ml**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de *0,87*, siendo éste un valor de casi la unidad. Esto supone un impacto escaso sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que *disminuirá* (al ser la RV menor de “1”), aunque sólo en una muy escasa proporción, al tener la RV un valor cercano a la unidad.

Cuando una paciente presenta unos “Niveles plasmáticos de CA125” dentro del intervalo correspondiente a **41 o más U/ml**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de *3,59*, siendo éste un valor mayor a la unidad. Esto se transcribe en un impacto positivo sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que *aumentará* (al ser la RV mayor de “1”), en una pequeña-moderada proporción.

### 5.34.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CA19.9

Una primera aproximación sobre la validez de este elemento diagnóstico la proporciona la **curva de Lorenz** (ver Figura 5.34.a.), junto con sus índices de Gini y de Pietra. Cuanto mayor concavidad tenga la curva, mejor es la prueba. Un elemento diagnóstico con una curva de Lorenz en la diagonal no tiene valor alguno como medio de diagnóstico para la enfermedad para la que se ha extraído la curva, resultando la misma validez que una moneda lanzada al aire; resultando unos índices de Gini y de Pietra igual a cero.

**Figura 5.34.a. Curva de Lorenz para Niveles plasmáticos de CA19.9.**



De la observación de la curva de Lorenz se puede apreciar que el elemento diagnóstico definido como "Niveles plasmáticos de CA19.9" posee discreta validez diagnóstica para la endometriosis, al tener esta curva una concavidad suave.

Los **índices de Gini y de Pietra** (Tabla 5.34.a.) dan idea del grado de concavidad de las curvas de Lorenz. Ambos índices oscilan entre “0” y “+1”, de menor a mayor bondad de la prueba diagnóstica para discernir entre pacientes enfermas y no enfermas. Como ya se ha indicado, unos índices de valor “cero” denotan una prueba diagnóstica con una curva de Lorenz en la diagonal, con la misma validez que lanzar una moneda al aire.

**Tabla 5.34.a. Índices de Gini y de Pietra para Niveles plasmáticos de CA19.9.**

Lorenz curve	
Pietra index =	0.2500
Gini index =	0.2500

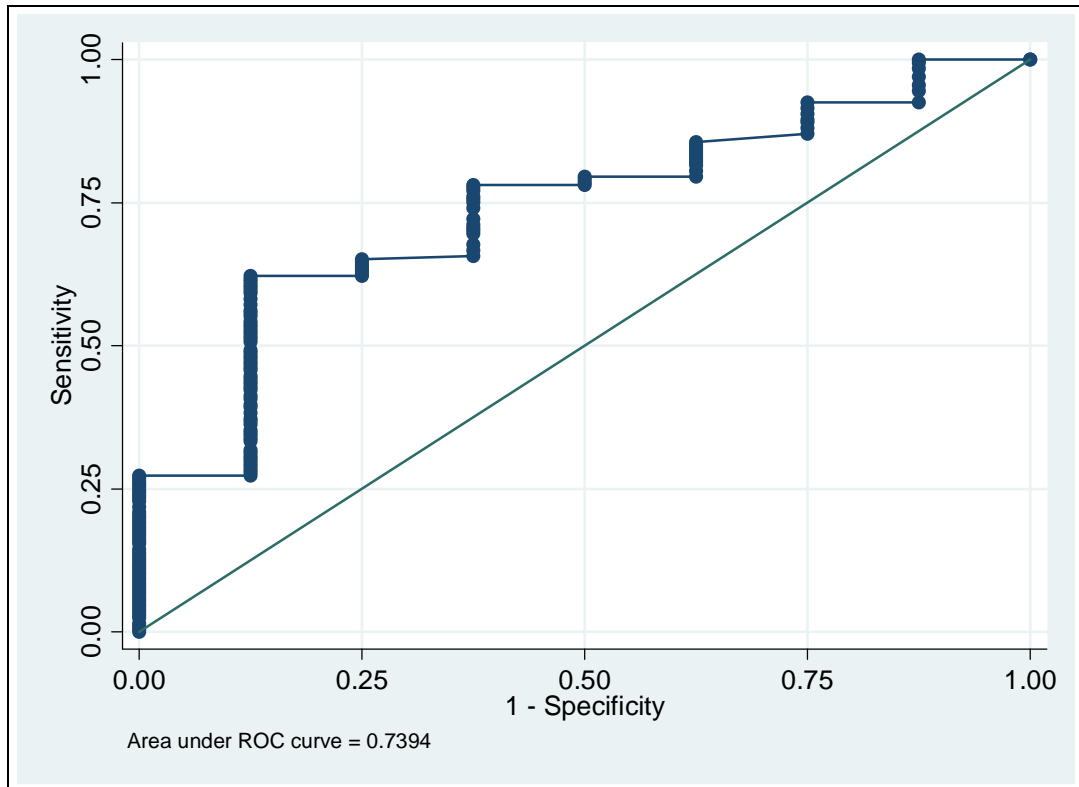
La primera idea concebida de la observación de la curva de Lorenz se ve reforzada por los *índices de Gini y de Pietra*, que indican que los “Niveles plasmáticos de CA19.9” son un elemento diagnóstico discretamente adecuado para discernir entre pacientes con endometriosis y pacientes sin la enfermedad.

La **curva ROC** sirve para evaluar la capacidad diagnóstica. Cuanto mayor sea su **área que queda bajo la curva ROC**, mayor capacidad discriminadora tendrá el elemento diagnóstico para discernir entre enfermos y sanos. Este área varía de “1” a “0,5”, que corresponden a los valores máximo y mínimo, respectivamente. Una prueba con área bajo la curva ROC igual a “1” daría certeza diagnóstica, mientras que un elemento diagnóstico con un área bajo la curva ROC igual a “0,5” correspondería a una prueba con nula capacidad diagnóstica, equivalente a lanzar una moneda al aire.



La representación gráfica de la curva ROC **no paramétrica**, junto con el valor del área bajo la curva, para el elemento diagnóstico “Niveles plasmáticos de CA19.9” queda como se expone en la Figura 5.34.b.

**Figura 5.34.b. Curva ROC no paramétrica, para Niveles plasmáticos de CA19.9.**



Esta curva tiene el Área bajo la curva ROC que se muestra en la Tabla 5.34.b.

**Tabla 5.34.b. Área bajo la curva para Niveles plasmáticos de CA19.9.**

ROC curve
Area under ROC curve = 0,7394



Observando la **curva ROC**, puede comprobarse gráficamente que la “Niveles plasmáticos de CA19.9” tiene pequeña-moderada validez diagnóstica para la endometriosis. Cuantitativamente, el **área bajo la curva**, con un valor de 0,7394 también indica que el elemento diagnóstico “Niveles plasmáticos de CA19.9” tiene poca-moderada capacidad diagnóstica para la endometriosis.

A su vez, la curva ROC facilita la **elección de los mejores puntos de corte** que proporcionen una mayor sensibilidad y especificidad a la prueba (mayor área bajo la curva). Teniendo esta curva como guía, la elección exacta de estos puntos de corte se realiza sobre la Tabla 5.34.c., que muestra el listado de resultados del elemento diagnóstico “Niveles plasmáticos de CA19.9” con sus correspondientes valores de Sensibilidad y Especificidad.

Se han seleccionado como **puntos de corte** los valores para “Niveles plasmáticos de CA19.9 de 5 y 12 U/ml.”

A partir de estos puntos de corte, se elabora su correspondiente tabla de contingencia de 2x3 (ver Tabla 5.34.d.).

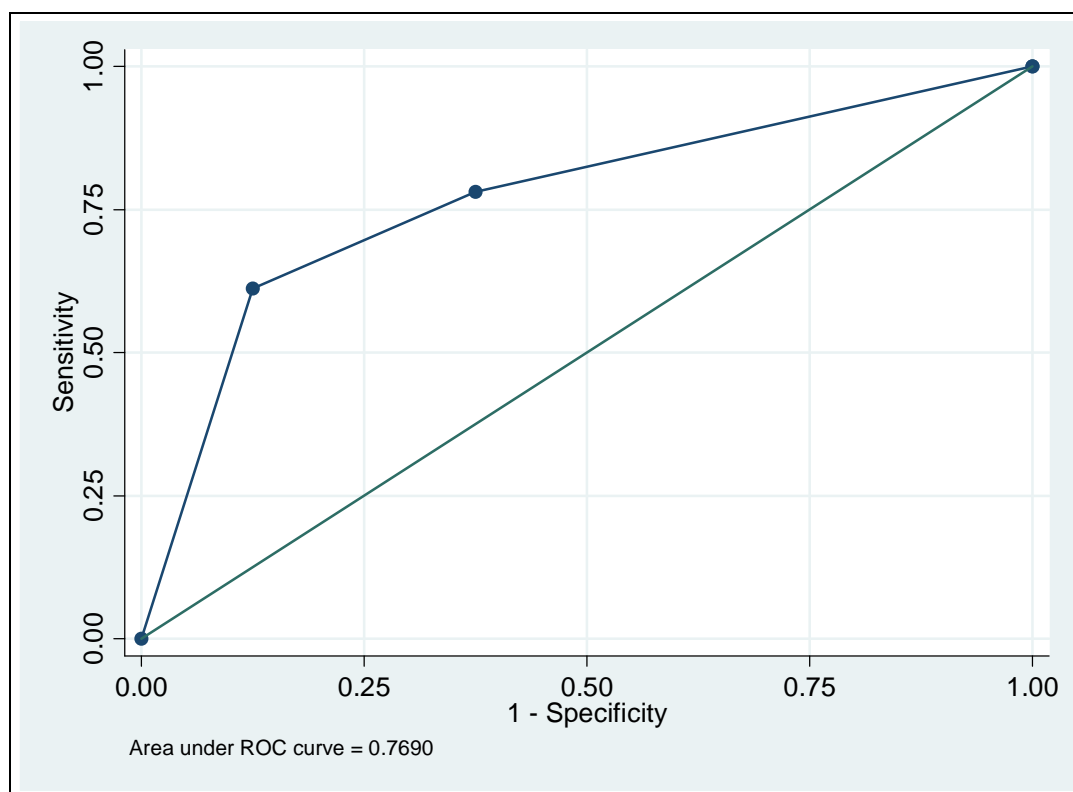
**Tabla 5.34.d. Tabla de contingencia para diferentes categorías de resultados de Niveles plasmáticos de CA19.9.**

Niveles plasm. CA19.9 (U/ml)	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
0 - 4,99	5	44	49
5 - 11,99	2	34	36
>=12	1	123	124
Total	8	201	209

La curva ROC **paramétrica** correspondiente a estas tres categorías o niveles de datos, con su área bajo la curva queda como se ve en la Figura 5.34.c. Del análisis de esta curva ROC y su área bajo la curva se comprueba que el elemento diagnóstico

“Niveles plasmáticos de CA19.9” tiene pequeña-moderada capacidad diagnóstica al estar la curva cercana a la diagonal.

**Figura 5.34.c. Curva ROC paramétrica y Área bajo la curva, para tres categorías de “Niveles plasmáticos de CA19.9”.**



Con los datos resultantes en la tabla de contingencia, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo y Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad); con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un  $\alpha = 0,05$ .

Estos indicadores estadísticos se calculan PARA CADA CATEGORÍA O NIVEL DE RESULTADOS establecidas por los puntos de corte seleccionados para el elemento diagnóstico definido como “Niveles plasmáticos de CA19.9”. Estas categorías serán: de 0 a 4,99 U/ml; de 5 a 11,99 U/ml; y 12 o más U/ml. A continuación se presentan los indicadores citados, para cada una de estas tres categorías.

## 5.34.1.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CA19.9 DE "0" A "4,99" U/ML

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (de 0 a 4,99 U/ml) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.34.e.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

**Tabla 5.34.e. Indicadores estadísticos para Niveles plasmáticos de CA19.9 de 0 a 4,99 U/ml.**

Niveles plasmáticos CA19.9 0 - 4,99 U/ml	Valor	IC (95%)	
-----	-----	-----	-----
-			
Sensibilidad (%)	21,89	15,93	27,86
Especificidad (%)	37,50	0,00	77,30
Valor predictivo (%)	89,80	80,30	99,29
Prevalencia (%)	96,17	93,33	99,01
Razón de verosimilitud	0,35	0,19	0,64

El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de los indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.34.f. muestra estos valores.

Puede comprobarse en la Tabla 5.34.f. que el primer indicador resultante (Índice de validez) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud) no varía con la prevalencia, mostrando el mismo valor que en la tabla anterior.

**Tabla 5.34.f. Indicadores estadísticos para Niveles plasmáticos de CA19.9 de 0 a 4,99 U/ml, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	21,89%	
Especificidad:	37,50%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Niveles plasmáticos CA19.9	Valor	
0 - 4,99 U/ml		
-----	-----	
Valor predictivo (%)	4,56	
Razón de verosimilitud	0,35	

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama “**RV para un resultado específico**” incluido entre 0 y 4,99 U/ml de “Niveles plasmáticos de CA19.9”. *Su valor es de 0,35.* Más tarde se verá su representación gráfica junto a las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

#### 5.34.2.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CA19.9 DE “5” A “11,99” U/ML

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (de 5 a 11,99 U/ml) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.34.g.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de estos indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.34.h. muestra estos valores.

**Tabla 5.34.g. Indicadores estadísticos para Niveles plasmáticos de CA19.9 de 5 a 11,99 U/ml.**

Niveles plasmáticos CA19.9 5 - 11,99 U/ml	Valor	IC (95%)	
-----			
-			
Sensibilidad (%)	16,92	11,48	22,35
Especificidad (%)	75,00	38,74	100,00
Valor predictivo (%)	94,44	85,57	100,00
Prevalencia (%)	96,17	93,33	99,01
Razón de verosimilitud	0,68	0,20	2,34

**Tabla 5.34.h. Indicadores estadísticos para Niveles plasmáticos de CA19.9 de 5 a 11,99 U/ml, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	16,92%	
Especificidad:	75,00%	
Prevalencia:	12,00 x	100
-----		
Niveles plasmáticos CA19.9 5-11,99 U/ml	Valor	
-----	-----	
Valor predictivo (%)	8,45	
Razón de verosimilitud	0,68	

Como se ve en la Tabla 5.34.h., el primer indicador resultante (Valor predictivo) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud) no varía con la prevalencia, mostrando el mismo valor que en la tabla anterior.

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama “**RV para un resultado específico**” incluido entre 5 y 11,99 U/ml de “Niveles plasmáticos de CA19.9”. Su valor es de 0,68. Más tarde se verá su representación gráfica junto a las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

### 5.34.3.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CA19.9 DE “12” O MÁS U/ML

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (40 ó más U/ml) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.34.i.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

**Tabla 5.34.i. Indicadores estadísticos para Niveles plasmáticos de CA19.9  $\geq 12$  U/ml.**

Niveles plasmáticos CA19.9 $\geq 12$ U/ml	Valor	IC (95%)	
-----	-----	-----	-----
-			
Sensibilidad (%)	61,19	54,21	68,18
Especificidad (%)	87,50	58,33	100,00
Valor predictivo (%)	99,19	97,22	100,00
Prevalencia (%)	96,17	93,33	99,01
Razón de verosimilitud	4,90	0,78	30,72

El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de estos indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.34.j. muestra estos datos.



**Tabla 5.34.j. Indicadores estadísticos para Niveles plasmáticos de CA19.9  $\geq 12$  U/ml, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	61,19%	
Especificidad:	87,50%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Niveles plasmáticos CA19.9 $\geq 12$ U/ml	Valor	
-----	-----	
Valor predictivo (%)	40,03	
Razón de verosimilitud	4,90	

Puede verse en la Tabla 5.34.j. que el primer indicador resultante (Valor predictivo) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud (RV) no varía con la prevalencia, presentando el mismo valor que con la prevalencia muestral.

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama "**RV para un resultado específico**" de 12 ó más U/ml de "Niveles plasmáticos de CA19.9". *Su valor es de 4,90.* Más tarde se verá su representación gráfica junto a las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

#### 5.34.4.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA E INTERPRETACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD PARA NIVELES PLASMÁTICOS DE CA19.9

Un buen test está definido por una RV alejada de "1", bien acercándose a "0", bien hacia el infinito. Una RV igual a "1" supone una nula capacidad del test para distinguir las pacientes enfermas de las no enfermas.

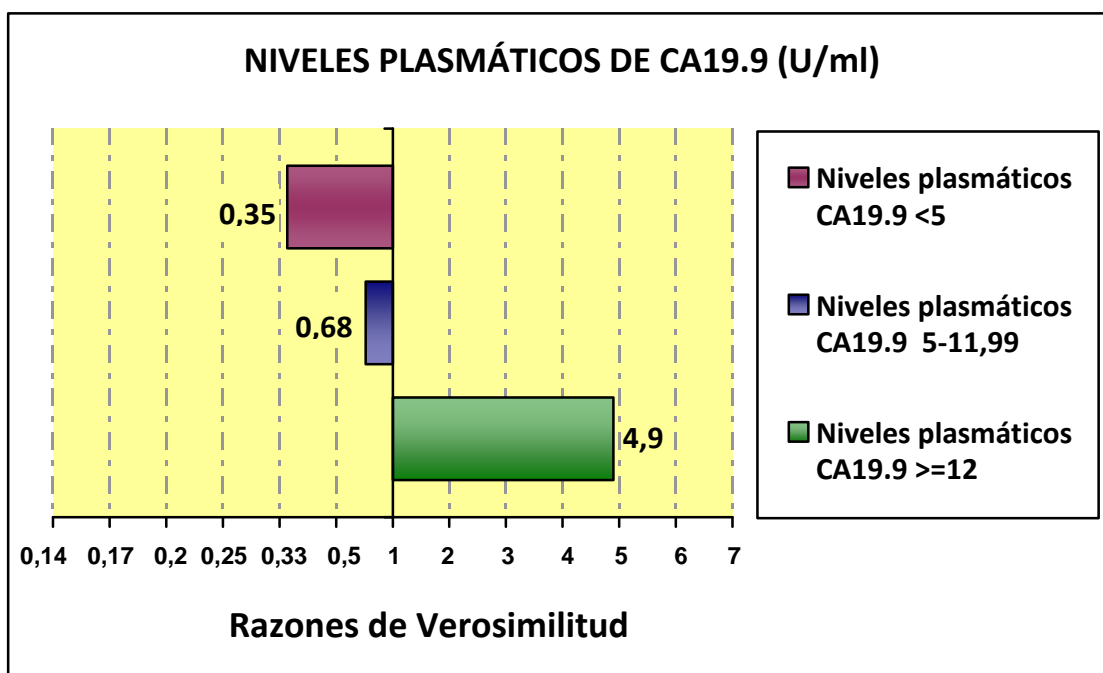
Así, resulta interesante representar gráficamente estos indicadores estadísticos como barras horizontales que parten del eje de ordenadas (que cruza al de abscisas en valor de  $RV=1$ ), significando tanto más **impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad** cuanto más grande sea la barra.

Este impacto será positivo cuando la barra crezca hacia la derecha (hacia infinito), siendo tanto mayor cuanto más se aleje de “1”.

El impacto será negativo cuando la barra crezca hacia la izquierda (hacia cero), siendo mayor cuanto más se acerque a “0”.

Por último, el impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de  $RV=1$ .

**Figura 5.34.d. Razones de Verosimilitud por niveles de resultado de Niveles plasmáticos de CA19.9, para endometriosis.**



De este modo, la representación grafica de las Razones de Verosimilitud para “Niveles plasmáticos de CA19.9” quedaría como se muestra en la Figura 5.34.d., para las tres categorías consideradas: de 0 a 4,99 U/ml; de 5 a 11,99 U/ml; y 12 o más

U/ml. Esta figura permite comparar entre sí las Razones de Verosimilitud de cada una de las categorías en que se ha dividido la variable cuantitativa “Niveles plasmáticos de CA19.9”; siendo ésta una de las ventajas de emplear las Razones de Verosimilitud como indicador estadístico de la validez de un elemento diagnóstico.

Como puede comprobarse en la Figura 5.34.d., si una paciente presenta unos “Niveles plasmáticos de CA19.9” dentro del intervalo comprendido **entre 0 y 4,99 U/ml**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de *0,35*, siendo éste un valor menor a la unidad. Esto se traduce en un *impacto negativo* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuirá (al ser la RV menor de “1”) en una *pequeña proporción*.

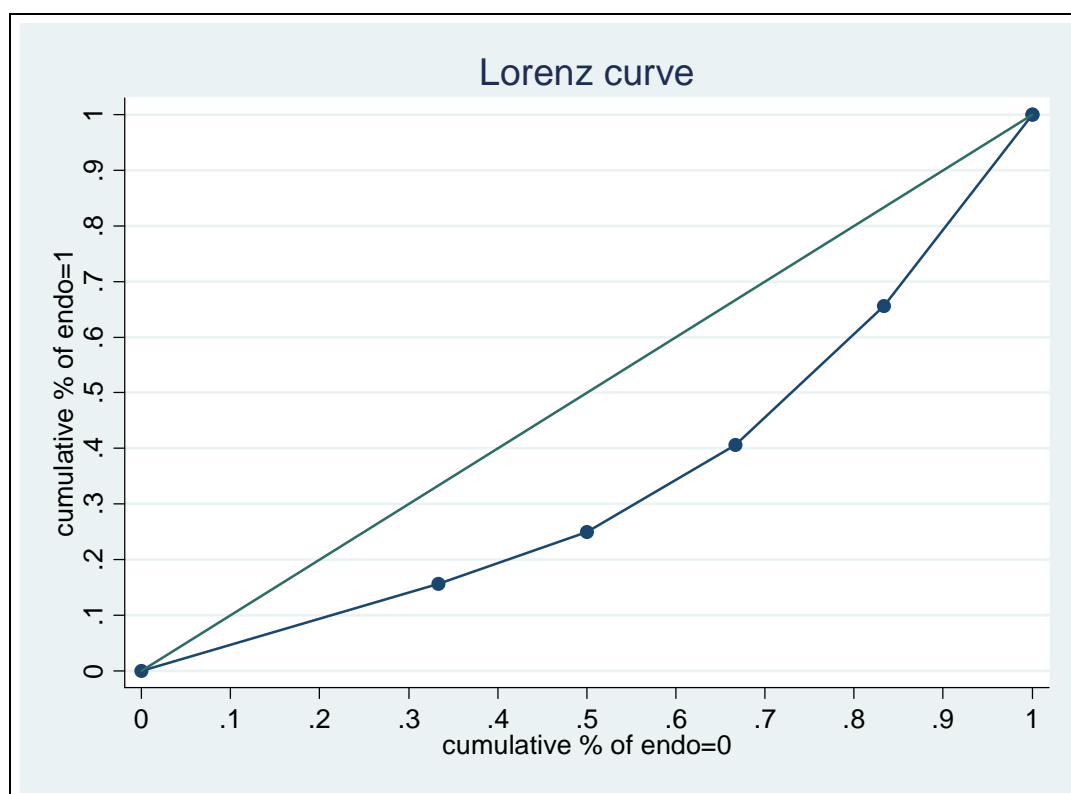
Si la paciente presenta unos “Niveles plasmáticos de CA19.9” dentro del intervalo comprendido **entre 5 y 11,99 U/ml**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de *0,68*, siendo éste un valor cercano a la unidad. Esto supone un *impacto negativo* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuirá (al ser la RV menor de “1”), aunque sólo en una *muy pequeña proporción*, al tener la RV un valor cercano a la unidad.

Cuando una paciente presenta unos “Niveles plasmáticos de CA19.9” dentro del intervalo correspondiente a **12 o más U/ml**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de *4,9*, siendo éste un valor mayor a la unidad. Esto se transcribe en un *impacto positivo* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que aumentará (al ser la RV mayor de “1”), en una *pequeña-moderada proporción*.

### 5.35.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CEA

Una primera aproximación sobre la validez de este elemento diagnóstico la proporciona la **curva de Lorenz** (ver Figura 5.35.a.), junto con sus índices de Gini y de Pietra. Cuanto mayor concavidad tenga la curva, mejor es la prueba. Un elemento diagnóstico con una curva de Lorenz en la diagonal no tiene valor alguno como medio de diagnóstico para la enfermedad para la que se ha extraído la curva, resultando la misma validez que una moneda lanzada al aire; resultando unos índices de Gini y de Pietra igual a cero.

**Figura 5.35.a. Curva de Lorenz para Niveles plasmáticos de CEA.**



De la observación de la curva de Lorenz se puede apreciar que el elemento diagnóstico definido como “Niveles plasmáticos de CEA” posee discreta validez diagnóstica para la endometriosis, al tener esta curva una concavidad suave.

Los **índices de Gini y de Pietra** (Tabla 5.35.a.) dan idea del grado de concavidad de las curvas de Lorenz. Ambos índices oscilan entre “0” y “+1”, de menor a mayor bondad de la prueba diagnóstica para discernir entre pacientes enfermas y no enfermas. Como ya se ha indicado, unos índices de valor “cero” denotan una prueba diagnóstica con una curva de Lorenz en la diagonal, con la misma validez que lanzar una moneda al aire.

**Tabla 5.35.a. Índices de Gini y de Pietra para Niveles plasmáticos de CEA.**

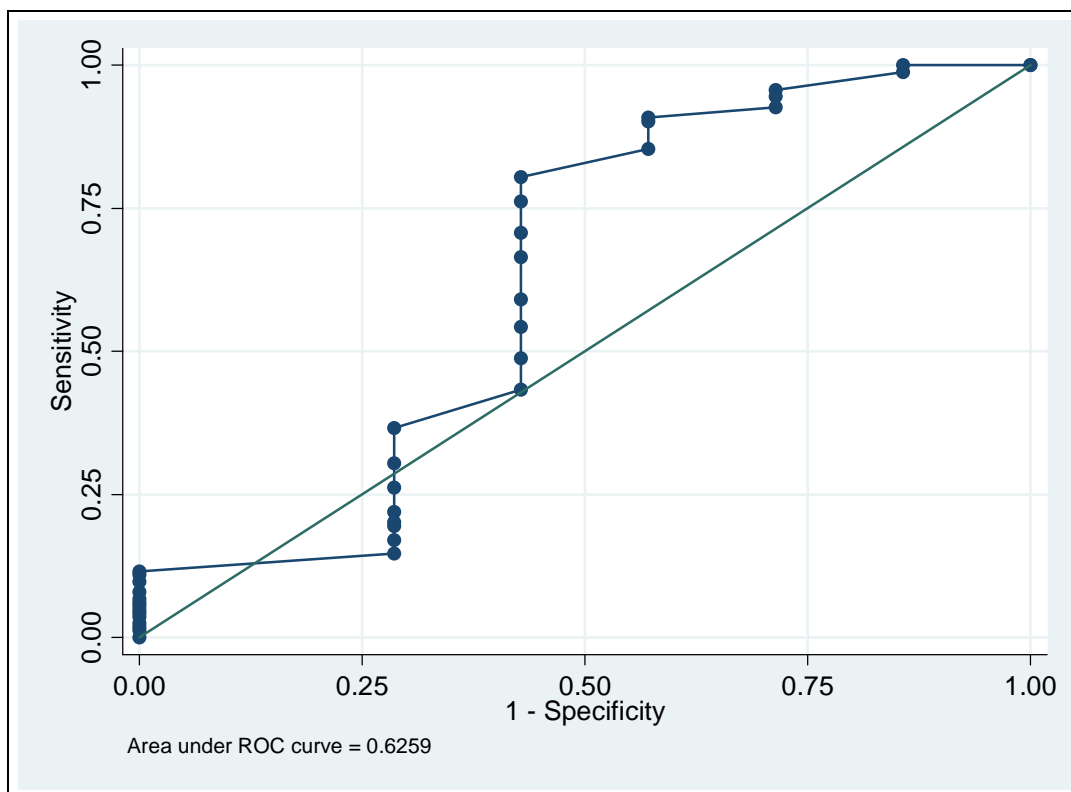
Lorenz curve	
Pietra index =	<b>0.2604</b>
Gini index =	<b>0.3177</b>

La primera idea concebida de la observación de la curva de Lorenz se ve reforzada por los *índices de Gini y de Pietra*, que indican que los “Niveles plasmáticos de CEA” son un elemento diagnóstico *discretamente adecuado* para discernir entre pacientes con endometriosis y pacientes sin la enfermedad.

La **curva ROC** sirve para evaluar la capacidad diagnóstica. Cuanto mayor sea su **área que queda bajo la curva ROC**, mayor capacidad discriminadora tendrá el elemento diagnóstico para discernir entre enfermos y sanos. Este área varía de “1” a “0,5”, que corresponden a los valores máximo y mínimo, respectivamente. Una prueba con área bajo la curva ROC igual a “1” daría certeza diagnóstica, mientras que un elemento diagnóstico con un área bajo la curva ROC igual a “0,5” correspondería a una prueba con nula capacidad diagnóstica, equivalente a lanzar una moneda al aire.

La representación gráfica de la curva ROC **no paramétrica**, junto con el valor del área bajo la curva, para el elemento diagnóstico “Niveles plasmáticos de CEA” queda como se expone en la Figura 5.35.b.

**Figura 5.35.b. Curva ROC no paramétrica, para Niveles plasmáticos de CEA.**



Esta curva tiene el Área bajo la curva ROC que se muestra en la Tabla 5.35.b.

**Tabla 5.35.b. Área bajo la curva para Niveles plasmáticos de CEA.**

ROC curve
Area under ROC curve = 0,6259

Observando la **curva ROC**, puede comprobarse gráficamente que la “Niveles plasmáticos de CEA” tiene pequeña validez diagnóstica para la endometriosis. Cuantitativamente, el **área bajo la curva**, con un valor de 0,6259, también indica que el elemento diagnóstico “Niveles plasmáticos de CEA” tiene poca capacidad diagnóstica para la endometriosis, al tener un valor cercano a 0,5.

**Tabla 5.35.c. Sensibilidad y Especificidad para los diversos valores de Niveles plasmáticos de CEA.**

	<b>cea</b>	<b>se</b>	<b>sp</b>
1.	5	0.000000	1.000000
2.	4.2	0.012195	1.000000
3.	3.8	0.018293	1.000000
4.	3.7	0.024390	1.000000
5.	3.6	0.036585	1.000000
6.	3.4	0.042683	1.000000
7.	3.3	0.048780	1.000000
8.	3.1	0.054878	1.000000
9.	2.9	0.060976	1.000000
10.	2.6	0.067073	1.000000
11.	2.5	0.079268	1.000000
12.	2.4	0.097561	1.000000
13.	2.3	0.109756	1.000000
14.	2.2	0.115854	1.000000
15.	2.1	0.146341	0.714286
16.	2	0.170732	0.714286
17.	1.98	0.195122	0.714286
18.	1.9	0.201220	0.714286
19.	1.8	0.219512	0.714286
20.	1.7	0.262195	0.714286
21.	1.6	0.304878	0.714286
22.	1.5	0.365854	0.714286
23.	1.4	0.432927	0.571429
24.	1.3	0.487805	0.571429
25.	1.2	0.542683	0.571429
26.	1.1	0.591463	0.571429
27.	1	0.664634	0.571429
28.	.9	0.707317	0.571429
29.	.8	0.762195	0.571429
30.	.7	0.804878	0.571429
31.	.6	0.853659	0.428571
32.	.59	0.902439	0.428571
33.	.5	0.908537	0.428571
34.	.4	0.926829	0.285714
35.	.3	0.945122	0.285714
36.	.2	0.957317	0.285714
37.	.1	0.987805	0.142857
38.	.	1.000000	0.000000
39.	.	1.000000	0.000000
40.	0	1.000000	0.142857

A su vez, la curva ROC facilita la **elección de los mejores puntos de corte** que proporcionen una mayor sensibilidad y especificidad a la prueba (mayor área bajo la

curva). Teniendo esta curva como guía, la elección exacta de estos puntos de corte se realiza sobre la Tabla 5.35.c., que muestra el listado de resultados del elemento diagnóstico “Niveles plasmáticos de CEA” con sus correspondientes valores de Sensibilidad y Especificidad.

Se han seleccionado un solo **punto de corte** para “Niveles plasmáticos de CEA” situado en 0,7 ng/ml.

A partir de estos puntos de corte, se elabora su correspondiente tabla de contingencia de 2x2 (ver Tabla 5.35.d.).

**Tabla 5.35.d. Tabla de contingencia para diferentes categorías de resultados de Niveles plasmáticos de CEA.**

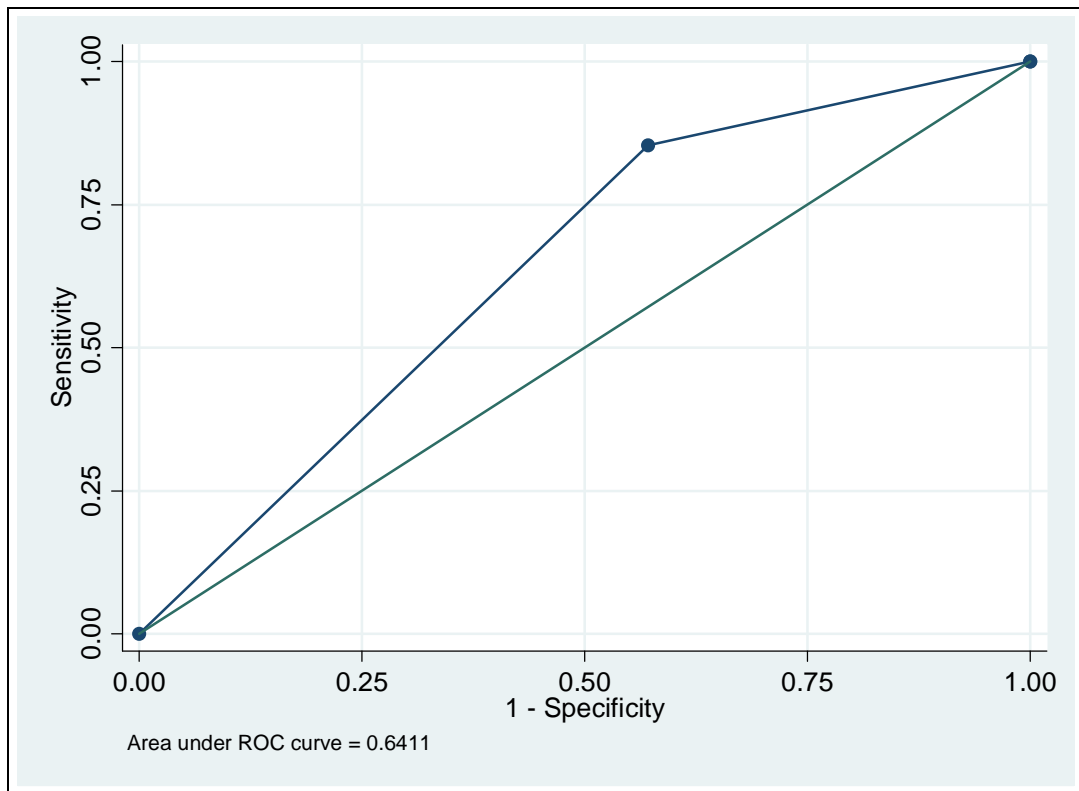
Niveles plasm. CEA (ng/ml)	presencia de endometriosis		Total
	no	sí	
0 - 0,699	4	32	36
>=0,7	3	132	135
Total	7	164	171

La curva ROC **paramétrica** correspondiente a estas dos categorías o niveles de datos, con su área bajo la curva queda como se ve en la Figura 5.35.c. Del análisis de esta curva ROC y su área bajo la curva se comprueba que el elemento diagnóstico “Niveles plasmáticos de CEA” tiene pequeña-moderada capacidad diagnóstica al estar la curva cercana a la diagonal.

Con los datos resultantes en la tabla de contingencia, se calculan los siguientes indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica: Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo y Razón de Verosimilitud (o Cociente de Probabilidad); con sus respectivos intervalos de confianza (IC) correspondientes a un **Nivel de confianza** establecido del 95%, o lo que es lo mismo, a un alfa = 0,05.



**Figura 5.35.c. Curva ROC paramétrica y Área bajo la curva, para tres categorías de “Niveles plasmáticos de CEA”.**



Estos indicadores estadísticos se calculan PARA CADA CATEGORÍA O NIVEL DE RESULTADOS establecidas por los puntos de corte seleccionados para el elemento diagnóstico definido como “Niveles plasmáticos de CEA”. Estas categorías serán: de 0 a 0,699 ng/ml; y más de 0,7 ng/ml. A continuación se presentan los indicadores citados, para cada una de estas dos categorías.

#### 5.35.1.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CEA DE “0” A “0,699” NG/ML

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (de 0 a 0,699 ng/ml) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.35.e.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

**Tabla 5.35.e. Indicadores estadísticos para Niveles plasmáticos de CEA de 0 a 0,699 ng/ml.**

Niveles plasmáticos CEA 0 - 0,699 ng/ml	Valor	IC (95%)	
-----			
-			
Sensibilidad (%)	19,51	13,14	25,88
Especificidad (%)	42,86	0,00	86,66
Valor predictivo (%)	88,89	77,23	100,00
Prevalencia (%)	95,91	92,64	99,17
Razón de verosimilitud	0,34	0,17	0,70

El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de los indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.35.f. muestra estos valores.

**Tabla 5.35.f. Indicadores estadísticos para Niveles plasmáticos de CEA de 0 a 0,699 ng/ml, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	19,51%	
Especificidad:	42,86%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Niveles plasmáticos CEA 0-0,699 ng/ml	Valor	
-----		
Valor predictivo (%)	4,45	
Razón de verosimilitud	0,34	

Puede comprobarse en la Tabla 5.35.f. que el primer indicador resultante (Índice de validez) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud) no varía con la prevalencia, mostrando el mismo valor que en la tabla anterior.

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama “**RV para un resultado específico**” incluido entre 0 y 0,699 ng/ml de “Niveles plasmáticos de CEA”. Su valor es de 0,34. Más tarde se verá su representación gráfica junto a las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

### 5.35.2.- NIVELES PLASMÁTICOS DE CEA DE “0,7” O MÁS NG/ML

Los valores de los indicadores estadísticos a considerar cuando la paciente presenta un resultado dentro de esta categoría (40 ó más ng/ml) se muestran en una tabla (ver Tabla 5.35.i.) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

**Tabla 5.35.i. Indicadores estadísticos para Niveles plasmáticos de CEA  $\geq 0,7$  ng/ml.**

Niveles plasmáticos CEA $\geq 0,7$ ng/ml	Valor	IC (95%)	
-----	-----	-----	-----
-			
Sensibilidad (%)	80,49	74,12	86,86
Especificidad (%)	57,14	13,34	100,00
Valor predictivo (%)	97,78	94,92	100,00
Prevalencia (%)	95,91	92,64	99,17
Razón de verosimilitud	1,88	0,80	4,43

El Valor Predictivo varía con la prevalencia. Por ello, resulta interesante el cálculo de los valores de estos indicadores para una **Prevalencia de endometriosis en la población del 12%** (prevalencia estimada de la enfermedad endometriósica en la población general, ámbito de aplicación de los resultados). La Tabla 5.35.j. muestra estos datos.

**Tabla 5.35.j. Indicadores estadísticos para Niveles plasmáticos de CEA  $\geq 0,7$  ng/ml, para prevalencia de endometriosis del 12%.**

Sensibilidad:	80,49%	
Especificidad:	57,14%	
Prevalencia:	12,00 x	100
Niveles plasmáticos CEA		
$\geq 0,7$ ng/ml	Valor	
-----	-----	
Valor predictivo (%)	20,39	
Razón de verosimilitud	1,88	

Puede verse en la Tabla 5.35.j. que el primer indicador resultante (Valor predictivo) es el que varía con la prevalencia. El otro indicador (Razón de verosimilitud (RV) no varía con la prevalencia, presentando el mismo valor que con la prevalencia muestral.

La Razón de Verosimilitud (RV) calculada para esta categoría de resultados se llama "**RV para un resultado específico**" de 0,7 ó más ng/ml de "Niveles plasmáticos de CEA". *Su valor es de 1,88.* Más tarde se verá su representación gráfica junto a las RV correspondientes a las otras categorías de resultados, así como la interpretación de sus valores.

### 5.35.3.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA E INTERPRETACIÓN DE LAS RAZONES DE VEROSIMILITUD PARA NIVELES PLASMÁTICOS DE CEA

Un buen test está definido por una RV alejada de “1”, bien acercándose a “0”, bien hacia el infinito. Una RV igual a “1” supone una nula capacidad del test para distinguir las pacientes enfermas de las no enfermas.

Así, resulta interesante representar gráficamente estos indicadores estadísticos como barras horizontales que parten del eje de ordenadas (que cruza al de abscisas en valor de  $RV=1$ ), significando tanto más ***impacto sobre la probabilidad de padecer la enfermedad*** cuanto más grande sea la barra.

Este impacto será positivo cuando la barra crezca hacia la derecha (hacia infinito), siendo tanto mayor cuanto más se aleje de “1”.

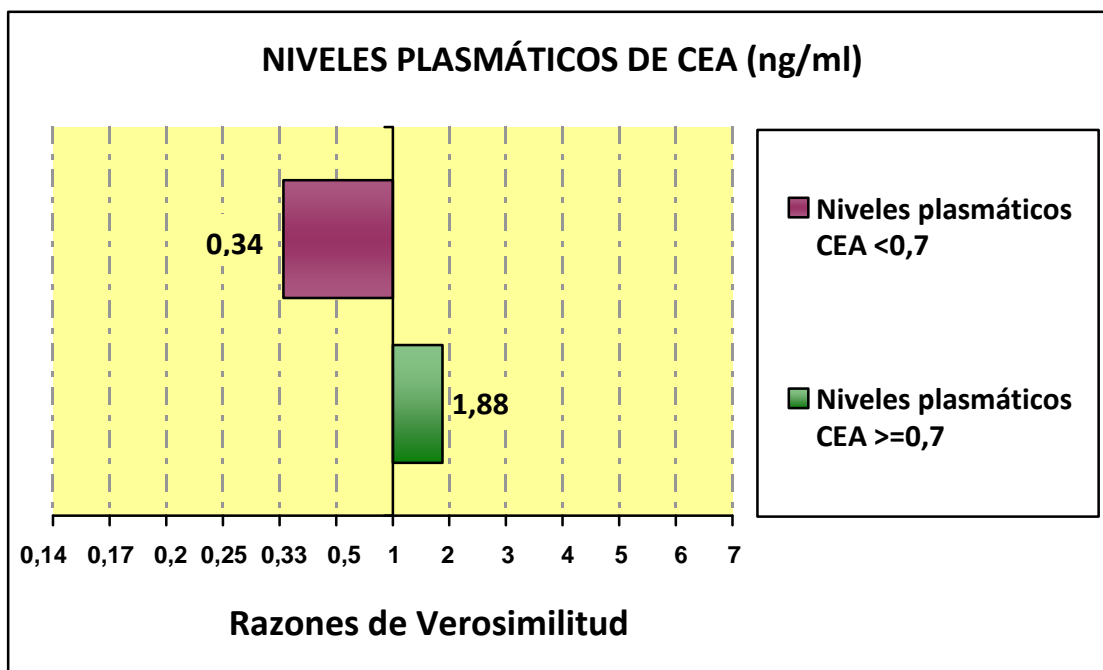
El impacto será negativo cuando la barra crezca hacia la izquierda (hacia cero), siendo mayor cuanto más se acerque a “0”.

Por último, el impacto será nulo cuando no crezca barra desde el eje de  $RV=1$ .

De este modo, la representación gráfica de las Razones de Verosimilitud para “Niveles plasmáticos de CEA” quedaría como se muestra en la Figura 5.35.d., para las tres categorías consideradas: de 0 a 0,699 ng/ml; y 41 o más ng/ml. Esta figura permite comparar entre sí las Razones de Verosimilitud de cada una de las categorías en que se ha dividido la variable cuantitativa “Niveles plasmáticos de CEA”; siendo ésta una de las ventajas de emplear las Razones de Verosimilitud como indicador estadístico de la validez de un elemento diagnóstico.

Como puede comprobarse en la Figura 5.35.d., si una paciente presenta unos “Niveles plasmáticos de CEA” dentro del intervalo comprendido **entre 0 y 0,699 ng/ml**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de *0,34*, siendo éste un valor menor a la unidad. Esto se traduce en un *impacto negativo* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que disminuirá (al ser la RV menor de “1”); aunque sólo en una *pequeña proporción*.

Figura 5.35.d. Razones de Verosimilitud por niveles de resultado de Niveles plasmáticos de CEA, para endometriosis.



Cuando una paciente presenta unos “Niveles plasmáticos de CEA” dentro del intervalo correspondiente a **0,7 o más ng/ml**, su Razón de Verosimilitud (RV) será de **1,88**, siendo éste un valor mayor a la unidad. Esto se transcribe en un *impacto positivo* sobre la probabilidad que tiene esa paciente de padecer endometriosis, que aumentará (al ser la RV mayor de “1”), aunque sólo en una *muy pequeña proporción*, al tener la RV un valor cercano a la unidad.



5.36.- TABLA GENERAL DE RESULTADOS

A continuación (ver Tabla 5.36.a.) se listan los valores de Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valores Predictivos (VP) y Razones de Verosimilitud (RV) de los elementos diagnósticos estudiados, en referencia a la endometriosis.

**Tabla 5.36.a. Valores de los indicadores estadísticos más usuales, en endometriosis.**

VARIABLE	S (%)	E (%)	VP+ (%)	VP- (%)	RV+	RV-
			VP (x)* (%)		RV (x)	
<b>ANAMNESIS</b>						
EDAD (años) (0-21)	2,35	94,12	5,17		0,4	
(22-49)	91,34	17,65	13,14		1,11	
(>=50)	6,32	88,24	6,83		0,54	
QX ginecológica previa	25,05	70,59	10,41	87,35	0,85	1,06
QX abdominopélvica no-ginecológica previa	17,95	85,29	14,27	88,40	1,22	0,96
QX abdominopélvica previa	37,36	64,71	12,62	88,34	1,06	0,97
QX no-abdominopélvica previa	29,30	73,53	13,11	88,41	1,11	0,96
EDAD DE MENARQUIA (años) (0-11)	23,86	83,87	16,79		1,48	
(12-13)	52,28	51,61	12,84		1,08	
(>=14)	23,86	64,52	8,40		0,67	
PRESENCIA DE MENOPAUSIA	3,92	93,75	7,88	87,74	0,63	1,02
DX ESTABLECIDO DE INFERTILIDAD	25,32	80,77	15,22	88,80	1,32	0,92
DURACIÓN MENSTRUACIÓN (días) (0-4)	46,02	67,74	16,28		1,43	
(>=4,5)	53,98	32,26	9,80		0,8	
PERIODICIDAD MENSTRUAL (días) (0-22,5)	3,82	83,33	3,03		0,23	
(23-28,5)	62,17	40	12,38		1,04	
(>=29)	34	76,67	16,58		1,46	
NÚMERO DE ABORTOS	-	-	-		-	
ANTECEDENTE DE ABORTO (sí/no)	11,58	88,24	11,84	87,98	0,98	1
NÚMERO DE CESÁREAS	-	-	-		-	
ANTECEDENTE DE CESÁREA (sí/no)	10,66	91,18	14,15	88,21	1,21	0,98
NÚMERO PARTOS VAGINALES (0-2)	93,93	20,59	13,89		1,18	
(>=3)	6,07	79,41	3,86		0,29	
NÚMERO DE PARTOS (0-2)	92,83	23,53	14,20		1,21	
(>=3)	7,17	76,47	3,99		0,3	
ANTECEDENTE DE PARTO (sí/no)	50,37	47,06	11,48	87,43	0,95	1,05
TTO PREVIO CON ANTICONCEPTIVOS ORALES	7,73	88,24	8,23	87,52	0,66	1,05
EMPLEO DE DIU	2,04	96,97	8,41	87,89	0,67	1,01
ANTECEDENTE DE EPI	8,56	97,06	28,42	88,62	2,91	0,94



VARIABLE	S (%)	E (%)	VP+ (%)	VP- (%)	RV+	RV-
			VP (x)* (%)		RV (x)	
<b>CLÍNICA</b>						
DOLOR ABDOMINOPÉLVICO	39,85	48,48	9,54	85,53	0,77	1,24
DISMENORREA	48,79	54,55	12,77	88,65	1,07	0,94
DISPAREUNIA	5,59	93,94	11,17	87,95	0,92	1,01
HIPERMENORREA	18,44	78,79	10,60	87,63	0,87	1,04
METRRORRAGIA	10,61	93,94	19,27	88,51	1,75	0,95
<b>EXPLORACIÓN FÍSICA</b>						
FIJACIÓN UTERINA A LA EXPLORACIÓN	5,81	93,75	11,25	87,95	0,93	1
SENSIBILIDAD-DOLOR A LA EXPLORACIÓN	31,46	65,63	11,10	87,53	0,92	1,04
MASA-TUMORACIÓN A LA EXPLORACIÓN	34,74	56,25	9,77	86,34	0,79	1,16
MASA-TUMORACIÓN -endometrioma	36	66,92	12,92	88,46	1,09	0,96
<b>PRUEBAS COMPLEMENTARIAS</b>						
ETV-endometriosis	68,59	58,06	18,23	93,13	1,64	0,54
ETV-endometrioma	79,44	76,23	31,31	96,45	3,34	0,27
NIVELES CA125 (U / ml) (0-11,99)	11,07	50	2,93		0,22	
(12-40,99)	29,1	66,67	10,64		0,87	
(>=41)	59,84	83,33	32,86		3,59	
NIVELES CA19.9 (U / ml) (0-4,99)	21,89	37,5	4,56		0,35	
(5-11,99)	16,92	75	8,45		0,68	
(>=12)	61,19	87,5	40,03		4,9	
NIVELES CEA (ng / ml) (0-0,699)	19,51	42,86	4,45		0,34	
(>=0,7)	80,49	57,14	20,39		1,88	

\* Los Valores Predictivos (VP) son dependientes de la prevalencia de la enfermedad. Aquí se muestran los correspondientes a una Prevalencia del 12%.

5.37.- FIGURAS GENERALES DE RAZONES DE VEROSIMILITUD

**Figura 5.37.a. Razones de verosimilitud de Elementos Dx con resultados en valores dicotómicos, en endometriosis.**

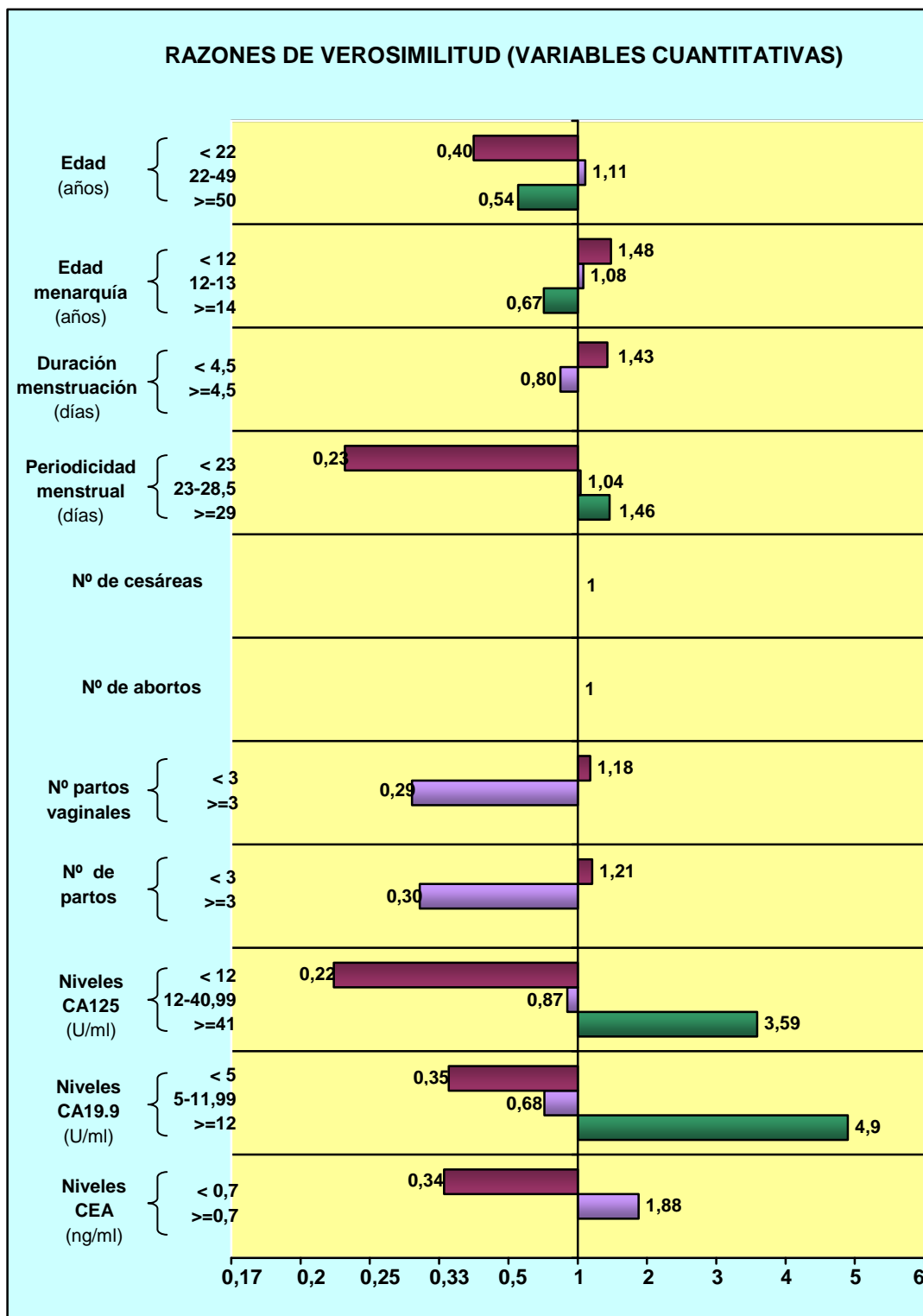
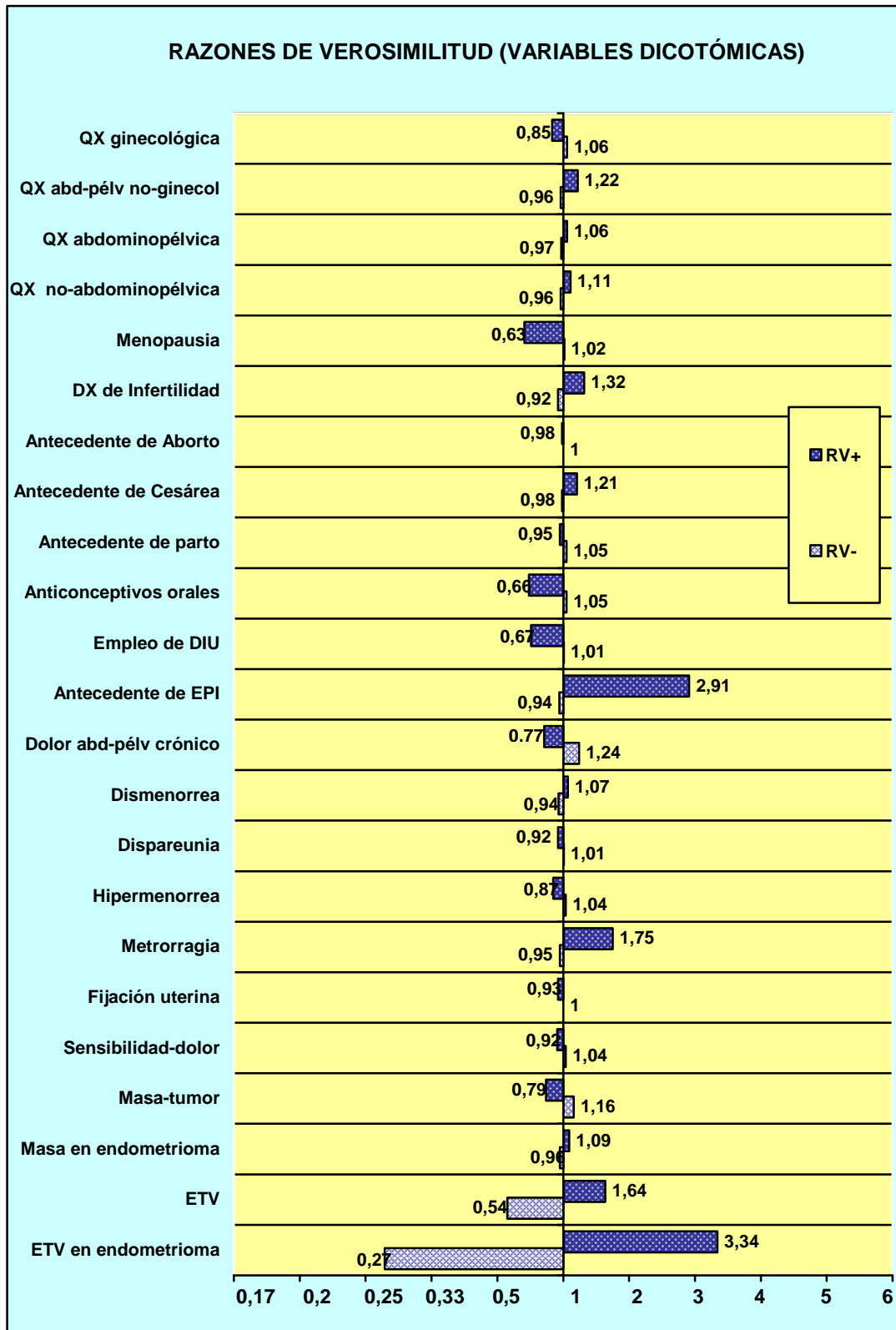


Figura 5.37.b. Razones de verosimilitud de Elementos Dx con resultados en valores dicotómicos, en endometriosis.





## 6. DISCUSIÓN



Cuando se evalúa un elemento diagnóstico se busca conocer la capacidad que tiene para distinguir los pacientes que tienen una enfermedad concreta de aquellos que no la tienen. La validez de un elemento diagnóstico define la capacidad de éste para clasificar a un paciente en función de la presencia o ausencia de una enfermedad. Una prueba diagnóstica válida implica que es una medida adecuada para identificar la patología que se valora.

Este trabajo de tesis muestra la validez de los elementos diagnósticos disponibles y aprovechables en endometriosis, cuantificándola mediante el cálculo de indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica.

De todos los indicadores, los más relevantes, por su utilidad, son las Razones de verosimilitud. Este indicador estadístico combina la información proveniente de la Sensibilidad y la Especificidad. La razón de verosimilitud proporciona además información sobre la capacidad que tiene un elemento diagnóstico de generar cambios en la probabilidad que tiene un paciente de presentar una enfermedad. Cuanto mayor sea la diferencia entre la probabilidad pre-prueba y la probabilidad post-prueba, mayor capacidad tendrá de variar la estrategia terapéutica; es decir, mayor **impacto terapéutico** tendrá la prueba diagnóstica.

Por lo tanto, las Razones de verosimilitud proporcionan información de rápida interpretación acerca de la magnitud del impacto terapéutico de una prueba diagnóstica, que dependerá directamente de la validez de dicha prueba. Así, un elemento diagnóstico válido debe tener una Razón de verosimilitud para resultado positivo elevada y una Razón de verosimilitud para resultado negativo cercana a cero (Escrig-Sos et al., 2006).

Resulta útil agrupar los elementos diagnósticos evaluados en este trabajo de tesis doctoral en función del valor de sus correspondientes Razones de verosimilitud. Este indicador permite una rápida y sencilla comparación entre diferentes elementos

diagnósticos; así como el cálculo de la validez de un conjunto de pruebas diagnósticas, siempre que éstas sean independientes entre sí.

La agrupación que se presenta a continuación resulta de la modificación del modelo de clasificación según el impacto que generan las Razones de Verosimilitud (RV) en la probabilidad de enfermedad, propuesto y aceptado por diversos autores (Vera et al., 2005; Manríquez et al., 2006):

- El impacto “Nulo” se amplía a valores de casi la unidad (de 1 a 1,23; y de 1 a 0,81).
- Los impactos “muy pequeño” y “pequeño” se desglosan en tres categorías: “Escaso” (de 1,24 a 1,55; y de 0,80 a 0,66), “Bajo” (de 1,56 a 2,50; y de 0,65 a 0,40) y “Moderado” (de 2,51 a 5; y de 0,39 a 0,2).
- Los impactos “Alto” (de 5 a 10; y de 0,2 a 0,1) y “Muy alto” (>10; y <0,1) se dejan tal y como están.

#### 6.1. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON NULA VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS

Estos elementos diagnósticos generarán una prácticamente nula modificación en la probabilidad de la paciente de tener endometriosis. Tendrán nula capacidad de generar cambios en la estrategia terapéutica, es decir, nulo impacto sobre la estrategia a seguir en endometriosis.

Están incluidos en este grupo:

**Cirugía ginecológica previa:** con una Razón de verosimilitud (RV) para resultado positivo (RV+) de 0,85; y una RV para resultado negativo (RV-) de 1,06.

**Cirugía abdominopélvica no-ginecológica previa:** con una RV+ de 1,22; y una RV- de 0,96.



**Cirugía abdominopélvica previa:** con RV+ de 1,06; y RV- de 0,97.

**Cirugía no-abdominopélvica previa:** con RV+ de 1,11; y RV- de 0,96.

**Número de cesáreas:** al igual que ha ocurrido con “Número de abortos”, la curva ROC discurre por la diagonal (área bajo la curva igual a 0,5). Esto indica nula validez diagnóstica, no pudiendo marcar puntos de corte que permitan el cálculo de Razones de verosimilitud diferentes a la unidad.

**Antecedente de cesárea:** con RV+ de 1,21; y RV- de 0,98.

El presente trabajo muestra, por lo tanto, que el antecedente de una intervención quirúrgica, ginecológica o no, carece de validez diagnóstica, no modificando la probabilidad de enfermedad endometriósica. Estos datos concuerdan con los obtenidos por Bergholt et al. (2001), cuyo estudio no demostró asociación significativa entre endometriosis y herida de cesárea previa; si bien no diferenció el número de cesáreas. Por otro lado, Carvajal et al. (2007) y Ferrero et al. (2007) observaron que la endometriosis de pared abdominal está ampliamente relacionada con cirugía abdominal previa, fundamentalmente cesárea. Sin embargo, ninguno de estos dos estudios es de asociación o de validez diagnóstica, por lo que no es posible la comparación de datos.

**Número de abortos:** la curva ROC resultante no permite establecer puntos de corte, ya que discurre por la diagonal. La lectura de esta curva permite afirmar la nula validez de este elemento diagnóstico, estableciendo directamente Razones de verosimilitud iguales a “1”.

**Antecedente de aborto:** con RV+ de 0,98; y RV- de 1.

Por lo tanto, los dos anteriores elementos diagnósticos carecen de capacidad para modificar la probabilidad de presentar endometriosis. Este resultado está en connivencia con Metzger y Haney (1988), que también niegan asociación alguna entre abortos y endometriosis. Asimismo, Bergholt et al. (2001), en un estudio de asociación, tampoco encontraron asociación significativa entre endometriosis y abortos previos. Por otro lado, los trabajos de Wheeler et al. (1983) y Groll (1984) encontraron una tasa

incrementada de abortos en pacientes no tratadas; pero ninguno de estos trabajos eran estudios de validez diagnóstica.

**Antecedente de parto:** con RV+ de 0,95; y RV- de 1,05.

Hay que hacer distinción entre este elemento diagnóstico y el de “número de partos”, puesto que “antecedente de partos” incluye en el mismo grupo a todas las mujeres que hayan tenido algún parto, sin diferenciar si han sido uno, dos, tres o más partos. Sin embargo, como se verá más tarde, puede ser interesante distinguir el número de partos, ya que, aunque no haya diferencia entre ninguno, uno o dos partos, sí puede haber diferencias cuando se comparan éstos frente a aquellos casos con tres o más partos.

El presente estudio encuentra que el “antecedente de parto”, descrito como tal, no tiene validez alguna en el diagnóstico de la endometriosis, en concordancia con lo encontrado por Bergholt et al. (2001) en su estudio de asociación.

**Dismenorrea:** con RV+ de 1,07; y RV- de 0,94.

**Dispareunia:** con RV+ de 0,92; y RV- de 1,01.

**Hipermenorrea:** con RV+ de 0,87; y RV- 1,04.

No se han encontrado estudios sobre la validez diagnóstica en endometriosis de la dismenorrea, dispareunia ni hipermenorrea, a fin de comparar datos. Sí se ha descrito una relación de la endometriosis con hipermenorrea (Cramer et al., 1985; Candiani et al., 1991; Frackiewicz, 2000) y con alguna forma de alteración menstrual en el 23% de las pacientes (Quereda et al., 1992). Farquhar (2000) encontró endometriosis en el 40-60% de las mujeres que sufren dismenorrea.

Sin embargo, en cuanto a validez diagnóstica, este estudio evidencia que tanto la dismenorrea, como la dispareunia y la hipermenorrea carecen de validez diagnóstica, no modificando la probabilidad de enfermedad endometriósica. Esto no debe interpretarse como una ausencia de asociación entre estos síntomas y endometriosis.

La posibilidad de aparición de estos síntomas junto a otras patologías, o como síntomas aislados, es tal que hace inválida la pretensión de modificar la probabilidad de endometriosis en base a la aparición de los mismos.

**Fijación uterina a la exploración:** con RV+ de 0,93; y RV- de 1.

**Sensibilidad-dolor a la exploración:** con RV+ de 0,92; y RV- de 1,04.

**Masa-tumoración a la exploración, ante la sospecha de endometrioma:** con RV+ de 1,09; y RV- de 0,96.

En vista de sus Razones de verosimilitud, puede afirmarse que estos hallazgos exploratorios tampoco tienen validez diagnóstica en endometriosis. Su ausencia o presencia no modifica la probabilidad de enfermedad endometriósica. Estos resultados no pueden compararse con estudios previos, al encontrarse solamente trabajos descriptivos y no estudios similares que valoren la validez de estos elementos diagnósticos en endometriosis, o, al menos, su asociación con la enfermedad.

En cuanto al hallazgo de un aumento de volumen o masa, un endometrioma provoca aumento de volumen (hallazgo de una tumoración) en la región abdominopélvica. Sin embargo, como causas de aumento de volumen en las pacientes sin endometriosis se han encontrado: quiste mülleriano, leiomiomas, quiste folicular simple ovárico, teratoma maduro ovárico, quistes paramesonéfricos, quiste folicular hemorrágico, quiste de cuerpo lúteo hemorrágico y lesiones inespecíficas; que pueden todas generar falsos positivos para endometriosis.

## 6.2. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON ESCASA VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS

Estos elementos diagnósticos generarán escasa modificación en la probabilidad de la paciente de tener endometriosis. Tendrán escasa capacidad de generar cambios en

la estrategia terapéutica, es decir, escaso impacto sobre la estrategia a seguir en endometriosis.

Se incluyen en este grupo:

**Edad de menarquia:** con unas Razones de verosimilitud de 1,48 para una edad de menarquia menor de 12 años; 1,08 para una edad de menarquia comprendida entre 12 y 13 años; y 0,67 para una edad de menarquia igual o mayor de 14 años. Por lo tanto, una edad de menarquia menor de 12 años provocará un aumento, aunque éste sea escaso, en la probabilidad de tener endometriosis. Una edad de menarquia igual o mayor de 14 años disminuirá esta probabilidad. Mientras que una edad de menarquia entre los 12 y los 13 años no provocará modificación en la probabilidad de enfermedad.

Aunque el impacto de la edad de menarquia sobre la probabilidad de enfermedad sea escaso, su tendencia sí coincide con el hallazgo de Farquhar (2000, 2007) de una menarquia más temprana en las pacientes con endometriosis.

**Diagnóstico establecido de infertilidad:** con una RV+ de 1,32; y una RV- de 0,92. La presencia de diagnóstico de infertilidad provoca, por tanto, un aumento en la probabilidad de endometriosis, aunque este aumento es escaso. La ausencia de diagnóstico de infertilidad no provoca prácticamente modificación en la probabilidad de enfermedad.

Este hallazgo concuerda con la frecuente asociación encontrada entre infertilidad y endometriosis y descrita en multitud de artículos, como los de Mahmood y Templeton (1991). Sin embargo, el impacto hallado de la presencia de infertilidad en una paciente sobre la probabilidad de enfermedad es escaso, mucho menor que el descrito por Guzick (1989), quien encontró que las mujeres infértiles tienen una probabilidad de 7 a 10 veces mayor de tener endometriosis que las fértiles. Por otro lado, otros estudios encontraron endometriosis en el 14 - 60% de las parejas con infertilidad de origen desconocido (Jansen, 1986; Pauertein, 1989). El resto de parejas (del 40 al 86%) explicaría que la validez de este elemento diagnóstico sea escasa, al existir otras

causas de infertilidad que provocarían un considerable número de falsos positivos para endometriosis.

**Duración de la menstruación:** con unas RV de 1,43 para una duración menstrual menor de 4,5 días; y 0,80 para una duración igual o mayor de 4,5 días. Por lo tanto, una duración de menstruación menor de 4,5 días provocará un aumento, aunque muy pequeño, en la probabilidad de tener endometriosis. Mientras que una duración de la menstruación mayor o igual de 4,5 días disminuirá escasamente esta probabilidad.

Esto contrasta con estudios de asociación que han encontrado en las pacientes con endometriosis una mayor duración de la menstruación (Cramer et al., 1985; Candiani et al., 1991).

**Dolor abdominopélvico crónico:** con una RV+ de 0,77; y una RV- de 1,24. Así, la presencia de dolor abdominopélvico crónico provoca una disminución escasa en la probabilidad de endometriosis; y su ausencia la aumentará también en una proporción escasa.

Estos datos contrastan con la consideración del dolor abdominopélvico como síntoma sospechoso de endometriosis (Faquhar, 2000). Sin embargo, se ha comprobado que una endometriosis dolorosa se asocia frecuentemente con hallazgos anatomopatológicos mínimos, mientras que una endometriosis no dolorosa se asocia frecuentemente con una enfermedad marcada (Demco, 2000). Por otro lado, en otro estudio, la endometriosis sólo se encontró en un tercio de las laparoscopias por este tipo de dolor (Kinch, 1987). Quereda et al. (1992) describen el dolor abdominopélvico crónico en casi el 40% de las pacientes con endometriosis. Aunque todos estos estudios son sólo de asociación, y ninguno de validez de elemento diagnóstico.

**Masa-tumoración a la exploración:** con RV+ de 0,79; y RV- de 1,16. Por lo que el hallazgo de una masa o aumento de volumen en la exploración de la región abdominopélvica provocará una disminución, aunque escasa, de la probabilidad de

enfermedad endometriósica. La ausencia de este hallazgo no tiene impacto sobre la probabilidad de enfermedad.

No se han encontrado estudios similares previos con los que comparar los resultados; si bien es cierto que en el caso de un endometrioma, sí hay tumoración en la región abdominopélvica, que puede ser detectada durante la exploración física. Como se ha explicado en la discusión de este mismo elemento diagnóstico frente a la sospecha diagnóstica del caso concreto del endometrioma, en las pacientes sin endometriosis se han encontrado las siguientes entidades patológicas que pueden provocar un efecto masa: quiste mülleriano, leiomiomas, quiste folicular simple ovárico, teratoma maduro ovárico, quistes paramesonéfricos, quiste folicular hemorrágico, quiste de cuerpo lúteo hemorrágico y lesiones inespecíficas. Todas generarán falsos positivos para endometriosis.

Por otra parte, un hallazgo positivo de masa-tumoración a la exploración disminuye la probabilidad frente al diagnóstico de sospecha de endometriosis, con mayor impacto que el visto frente al diagnóstico de sospecha de concretamente endometrioma (que es un impacto nulo). Esto es porque ante una sospecha concreta de endometrioma, éste se presenta en mayor porcentaje (y, por tanto, con menor error diagnóstico) con respecto al resto de causas de aumento de volumen, que si existiese una sospecha general de endometriosis (con mayor error diagnóstico frente a endometriosis).

### 6.3. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON BAJA VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS

Estos elementos diagnósticos modificarán, aunque poco, la probabilidad de la paciente de tener endometriosis. Tendrán poca capacidad de generar cambios en la estrategia terapéutica, es decir, bajo impacto sobre la estrategia a seguir en endometriosis.

Están incluidos en este grupo:

**Edad de la paciente:** con unas Razones de verosimilitud de 0,40 para una edad menor de 22 años; 1,11 para una edad comprendida entre 22 y 49 años; y 0,54 para una edad igual o mayor de 50 años. Por lo tanto, una edad menor de 22 años o igual o mayor de 50 años provocará un descenso, aunque pequeño, en la probabilidad de tener endometriosis; siendo este descenso más acusado en los menores de 22 años. Mientras, una edad de la paciente comprendida entre los 22 y los 49 años no provocará modificación en la probabilidad de enfermedad.

**Presencia de menopausia:** con una RV+ de 0,63; y una RV- de 1,02. La presencia de menopausia provoca, por tanto, una disminución en la probabilidad de endometriosis. La ausencia de menopausia no provoca modificación en la probabilidad de enfermedad. Este elemento diagnóstico es dependiente del anterior; y sus resultados concordantes.

Los resultados encontrados están en coherencia con el hecho general de que la endometriosis se presenta fundamentalmente durante la edad fértil; y con los hallazgos mostrados por Houston et al. (1987) en su estudio de incidencia de endometriosis, en el que la menor incidencia se produjo entre los 15 y 19 años (7/10.000/año); aumentando progresivamente hasta los 44 años (41/10.000/año), y declinando a partir de ahí, con una incidencia entre los 45-49 años de 20/10.000/año. Por otro lado, Bergholt et al. (2001) no encontraron asociación significativa entre adenomiosis y edad. No se han encontrado, sin embargo, estudios de validez diagnóstica con los que comparar estos elementos diagnósticos.

**Tratamiento previo con Anticonceptivos orales:** con una RV+ de 0,66; y una RV- de 1,05. Esto se traduce en un descenso de la probabilidad de presentar endometriosis cuando existe tratamiento previo con anticonceptivos orales; no habiendo modificación de la probabilidad de enfermedad en el caso de no haberlos tomado previamente.

Los resultados obtenidos concuerdan con la aceptación general de que el empleo de anticonceptivos orales reduce el riesgo de endometriosis, persistiendo este efecto protector hasta un año después de abandonar su consumo (Farquhar, 2000; Vercellini

et al., 2003; Viganò et al., 2004; Petta et al., 2005; Farquhar, 2007; Hernández-Valencia, 2009).

**Antecedente de empleo de Dispositivo intrauterino (DIU):** con una RV+ de 0,67; y una RV- de 1,01. Lo que significa que, al igual que ocurre con el tratamiento previo de anticonceptivos orales, la presencia de antecedente de empleo de DIU disminuye la probabilidad de enfermedad endometriósica; mientras que su ausencia no modifica la probabilidad de presentar esta enfermedad.

No se han encontrado estudios de asociación o validez diagnóstica sobre el antecedente de empleo de dispositivo intrauterino en endometriosis, con los que poder comparar los datos.

**Metrorragia:** con RV+ de 1,75; y RV- de 0,95. Por tanto, la presencia de metrorragia provocaría un aumento en la probabilidad de endometriosis; mientras que la ausencia de este síntoma no modificaría prácticamente esta probabilidad de enfermedad endometriósica.

Estos datos están en concordancia con autores como Wentz (1980), que afirma que la presencia de sangrado en los días previos a la menstruación constituye un síntoma sospechoso de enfermedad; y Mahmodd y Templeton (1991), que encontraron en las pacientes con hemorragia uterina una prevalencia de endometriosis del 25%, siendo mayor que la prevalencia media encontrada (que se situó en el 15%).

**Ecografía transvaginal (ETV), para endometriosis:** con una RV+ de 1,64; y una RV- de 0,54. Lo que significa que cuando la ecografía transvaginal da un resultado positivo para el diagnóstico de endometriosis, la probabilidad de presentar esta enfermedad aumenta; y cuando la prueba da un resultado negativo, la probabilidad de presentar endometriosis disminuye. No obstante, el impacto sobre la probabilidad de presentar enfermedad endometriósica es bajo para ambos resultados, si bien el impacto es algo mayor cuando la prueba es negativa.



Estos datos están en consonancia con otros resultados publicados de las Razones de verosimilitud (RV) de la ETV en el diagnóstico de endometriosis, como los de Eskenazi y Warner (1997), que mostraban una RV+ de 2,06 y RV- de 0,54; o los de Vercellini et al. (1998) y de Meredith et al. (2009), con una RV+ de 2,5 y 4,7; y una RV- de 0,3 y 0,26 respectivamente, para la adenomiosis difusa.

**Niveles plasmáticos de CEA:** con unas Razones de verosimilitud de 0,34 para unos niveles plasmáticos de CEA menores de 0,7 ng/ml; y 1,88 para unos niveles plasmáticos de CEA iguales o mayores de 0,7 ng/ml. Por lo que unos niveles plasmáticos de CEA menores de 0,7 ng/ml provocarán un descenso moderado en la probabilidad de tener endometriosis; mientras que unos niveles plasmáticos de CEA mayores de 0,7 ng/ml provocarán un aumento, aunque bajo, en la probabilidad de tener la enfermedad.

No se han encontrado estudios de asociación o validez diagnóstica sobre los niveles plasmáticos de CEA en endometriosis, con los que poder comparar los datos. El antígeno carcinoembrionario (CEA) es una glicoproteína de elevado peso molecular indentificada por Gold en cultivo de células metastásicas de carcinoma colorrectal. La concentración sérica de CEA en adultos sanos se sitúa por debajo de los 5 ng/ml, si bien pueden detectarse cifras entre 5 y 10 ng/ml en fumadores, y entre 15 y 20 ng/ml en cirrosis hepática, EPOC, insuficiencia renal y enfermedades inflamatorias intestinales. Es un marcador genérico de neoplasias de estirpe epitelial, fundamentalmente de intestino grueso, mama, pulmón y laringe (Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, 2007).

Se ha incluido su valoración en este trabajo por la concurrencia de su determinación con la de otros marcadores tumorales de interés en endometriosis, como el CA125 y el CA19.9.

#### 6.4. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON MODERADA VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS

**Periodicidad menstrual:** con unas Razones de verosimilitud de 0,23 para un ciclo menstrual menor de 23 días; 1,04 para un ciclo menstrual de entre 23 y 28,5 días; y 1,46 para ciclo menstrual igual o mayor de 29 días. De lo que se extrae que ciclos menstruales menores de 23 días provocan un descenso moderado-alto en la probabilidad de tener endometriosis. Mientras que ciclos menstruales igual o mayores de 29 días tendrán un escaso impacto positivo sobre esta probabilidad de tener la enfermedad. Por último, ciclos menstruales de entre 23 y 28,5 días generan un impacto nulo sobre la probabilidad de enfermedad endometriósica.

Estos datos contrastan con estudios de asociación que encuentran que la endometriosis se asocia a ciclos menstruales más cortos (menores de 28 días) (Cramer et al., 1985; Candiani et al., 1991).

**Número de partos vaginales:** con una Razón de verosimilitud de 1,18 cuando la paciente ha tenido menos de 3 partos vaginales; y de 0,29 cuando ha tenido 3 ó más partos vaginales.

**Número de partos:** con una Razón de verosimilitud de 1,21 cuando la paciente ha tenido menos de 3 partos; y de 0,30 cuando ha tenido 3 ó más partos.

Como se ve, los resultados de los dos anteriores elementos diagnósticos son similares. Ello es debido a que el elemento “Número de partos” es una variable generada a partir de los datos de las variables “Número de cesáreas” y “Número de partos vaginales”. Ya se ha visto que el elemento “Número de cesáreas” tiene una validez nula para el diagnóstico de enfermedad endometriósica, por lo que el elemento “Número de partos” dependerá casi exclusivamente de la influencia del elemento “Número de partos vaginales”.

Los datos resultantes determinan que haber tenido 3 ó más partos (vaginales o no) disminuye moderadamente la probabilidad de tener endometriosis. Mientras que haber

tenido menos de tres partos no genera impacto alguno sobre la probabilidad de enfermedad.

Estos resultados están en consonancia con la mayoría de trabajos publicados sobre la asociación entre paridad y endometriosis, que consideran una baja paridad como factor de riesgo aumentado de endometriosis (Frackiewicz, 2000; Viganò et al., 2004). Como se ha dicho, el presente trabajo de tesis encuentra, en el mismo sentido, que una paridad alta (3 ó más partos) provoca una probabilidad de endometriosis disminuída. El equipo de Bergholt (2001), por su parte, no encontró asociación significativa entre paridad y la presencia de adenomiosis.

**Antecedente de Enfermedad pélvica inflamatoria:** con una RV+ de 2,91; y una RV- de 0,94. Por lo tanto, tener un antecedente de enfermedad pélvica inflamatoria provocaría un aumento moderado en la probabilidad de endometriosis; mientras que la ausencia de este antecedente tendría un impacto nulo sobre la probabilidad de enfermedad endometriósica.

Meyer (1903), en su teoría de la "*Heterotipia epitelial*" o metaplasia inflamatoria del epitelio celómico, consideró que los implantes endometriósicos eran el resultado final de una inflamación pélvica. Hoy en día, esta teoría nunca demostrada tiene sus defensores entre ciertos patólogos (Fujii, 1992). No se han encontrado, sin embargo, estudios que evalúen la validez del antecedente de enfermedad pélvica inflamatoria en el diagnóstico de endometriosis, ni su asociación con tal enfermedad.

**Ecografía transvaginal (ETV), para sospecha de endometrioma:** con una RV+ de 3,34; y una RV- de 0,27. De estos datos se desprende que cuando la prueba ecográfica por vía transvaginal da un resultado positivo para el diagnóstico de endometrioma, la probabilidad de que la paciente presente un endometrioma aumenta moderadamente; y cuando la prueba da un resultado negativo para endometrioma, la probabilidad de tenerlo disminuye, siendo este impacto sobre la probabilidad igualmente moderado.

Estos datos están en consonancia con otros resultados publicados de las Razones de verosimilitud (RV) de la ETV en el diagnóstico concreto del endometrioma ovárico, como los presentados por Weerakiet et al. (2000) y Dogan et al. (1996), que muestran una RV+ de 3,1 y RV- de 0,1. Moore et al. (2002) presentan datos muy variables, con una RV+ que va de 7,6 a 29,8; y una RV- de 0,12 a 0,4.

En la práctica médica, interesarán los indicadores de esta variable, referidos a endometrioma en concreto, frente a los referidos a endometriosis en general; ya que la positividad o negatividad de la ETV se estará refiriendo a la forma histopatológica citada (endometrioma), que es la detectable por ecografía. *No obstante, sería plausible manejar la RV+ referida a endometrioma, y la RV- referida al acierto en descartar la presencia de endometriosis en general.*

Aún así, el clínico debe ser consciente del escenario diagnóstico en el que se mueve, derivado de los datos de anamnesis y exploración física, y el conocimiento de las limitaciones generales de toda ecografía.

**Niveles plasmáticos de CA125:** con unas Razones de verosimilitud de 0,22 para unos niveles plasmáticos de CA125 menores de 12 U/ml; 0,87 para unos niveles plasmáticos situados entre 12 y 41 U/ml; y 3,59 para unos niveles plasmáticos de CA125 iguales o mayores de 41 U/ml. Por lo que unos niveles plasmáticos menores de 12 U/ml provocarán un descenso moderado en la probabilidad de tener endometriosis; mientras que unos niveles plasmáticos de CA125 mayores de 41 U/ml provocarán un aumento, también moderado, en la probabilidad de tener la enfermedad. Por último, unos niveles plasmáticos de CA125 entre 12 y 41 generarán un impacto prácticamente nulo sobre la probabilidad de enfermedad endometriósica.

Los resultados obtenidos van en el mismo sentido que los de otros autores que aseveran que los niveles séricos de CA125 pueden estar elevados en endometriosis (Meden y Fattahi-Meibodi; 1998; Kaffali et al.; 2004). Otros estudios solamente establecen un punto de corte, por lo que no es comparable con el presente estudio que no marca un punto concreto para positividad o negatividad de este elemento diagnóstico. Así, estos estudios encuentran valores de Sensibilidad (S) y Especificidad

(E) que corresponderían a RV+ de 1,6 a 2,8 y RV- de 0,5 a 0,9 (Mol et al., 1998; Wild et al., 1991; Koninckx et al., 1992). Pittaway y Favez (1986) hallan una S y E que darían una RV+ de 7,57 y una RV- de 0,51, con el punto de corte en 16 U/ml.

Por su parte, Kaffali et al. (2004), encuentran niveles plasmáticos de CA125 más elevados en las pacientes con endometriosis que en las sanas, siendo esta diferencia notable cuando se hace su determinación durante la menstruación. En relación a este punto, en el presente trabajo no se diferencia el momento del ciclo menstrual en que se hace la determinación de los niveles plasmáticos de CA125.

**Niveles plasmáticos de CA19.9:** con unas Razones de verosimilitud de 0,35 para unos niveles plasmáticos de CA19.9 menores de 5 U/ml; 0,68 para unos niveles plasmáticos situados entre 5 y 12 U/ml; y 4,9 para unos niveles plasmáticos de CA19.9 iguales o mayores de 12 U/ml. Por lo que unos niveles plasmáticos menores de 5 U/ml provocarán un descenso moderado en la probabilidad de tener endometriosis; mientras que unos niveles plasmáticos de CA19.9 mayores de 12 U/ml provocarán un aumento moderado-alto, en la probabilidad de tener la enfermedad. Por último, unos niveles plasmáticos de CA19.9 entre 5 y 12 generarán un impacto escaso sobre la probabilidad de enfermedad endometriósica.

Estos resultados concuerdan con lo dicho por Bedaiwy y Falcone (2004), que afirman que este marcador, el antígeno CA19.9, se encuentra elevado en suero de pacientes con quistes de chocolate en ovario; y está en consonancia con la caída significativa en sus niveles séricos que tras el tratamiento de la endometriosis describe Matalliotakis y su equipo (1998).

#### 6.5. ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS CON ALTA O MUY ALTA VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS

No se ha encontrado ningún elemento diagnóstico previo a la intervención quirúrgica diagnóstico-terapéutica que presente una alta o muy alta validez diagnóstica con respecto a la endometriosis.

Sin embargo, la presentación de los resultados en forma de Razones de verosimilitud permite la combinación de los indicadores de validez diagnóstica de diversos elementos diagnósticos, siempre a condición de que estos elementos sean independientes entre sí. Esta combinación infiere una validez a los conjuntos de elementos diagnósticos mayor cuanto más elevadas sean sus Razones de verosimilitud individuales.

Cabero (1999) indica que la combinación de CA125, Ecografía transvaginal y datos clínicos lleva a casi el 100% de aciertos diagnósticos, sobretodo en el caso de endometriomas, en los que la Ecografía transvaginal es muy sensible y específica.

El presente trabajo de tesis, aparte de presentar la validez de las pruebas diagnósticas en forma de Razones de verosimilitud (entre otros indicadores estadísticos de validez diagnóstica), muestra una metodología de trabajo que permite el aprovechamiento en la práctica clínica de éstos y otros indicadores. Entre otras aplicaciones, se presentan y explican formularios que permiten el manejo y la combinación de los resultados de diversos elementos diagnósticos para el diagnóstico de endometriosis.

## 6.6. TABLA-RESUMEN DE LOS ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS EN FUNCIÓN DE SU VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS

**Tabla 6.5.a. Validez diagnóstica de los elementos diagnósticos en endometriosis.**

<b>NULA VALIDEZ DIAGNÓSTICA</b>
Antecedente de cirugía (ginecológica, abdominopélvica, o no) Número de abortos Antecedente de abortos Número de cesáreas Antecedente de cesárea Antecedente de parto Dismenorrea Dispareunia Hipermenorrea Fijación uterina a la exploración Sensibilidad a la exploración Masa-tumoración a la exploración, en sospecha de endometrioma
<b>ESCASA VALIDEZ DIAGNÓSTICA</b>
Edad de menarquia Diagnóstico establecido de infertilidad Duración de la menstruación Dolor abdominopélvico crónico Masa-tumoración a la exploración
<b>BAJA VALIDEZ DIAGNÓSTICA</b>
Edad Presencia de menopausia Tratamiento previo con Anticonceptivos orales Empleo de dispositivo intrauterino Metrorragia Ecografía transvaginal en endometriosis Niveles plasmáticos de CEA
<b>MODERADA VALIDEZ DIAGNÓSTICA</b>
Periodicidad menstrual Número de partos vaginales Número de partos Antecedente de enfermedad pélvica inflamatoria Ecografía transvaginal positiva para diagnóstico de endometrioma Niveles plasmáticos de CA125 Niveles plasmáticos de CA19.9
<b>ALTA O MUY ALTA VALIDEZ DIAGNÓSTICA</b>
Por combinación de elementos diagnósticos





## **7. APLICACIÓN A LA TOMA DE DECISIONES EN LA PRÁCTICA MÉDICA**



### 7.1. CUANTIFICACIÓN DE LA VALIDEZ DE LOS ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS EN ENDOMETRIOSIS

La validez de los elementos diagnósticos empleados en endometriosis y evaluados en el presente trabajo de tesis se expresa en forma de los siguientes indicadores estadísticos de validez: la Sensibilidad, la Especificidad, el Índice de validez, el Valor predictivo de resultado positivo y negativo, el Índice de Youden, la Razón de Verosimilitud para resultado positivo y negativo, la curva de Lorenz y sus Índices de Gini y de Pietra, la curva ROC y su Área bajo la curva.

Estos indicadores proporcionan una idea directa sobre la validez de diversos elementos diagnósticos, como las pruebas complementarias y los aportados por la anamnesis y la exploración física. Aportan al clínico una primera idea sobre la validez de las pruebas diagnósticas de las que dispone. Este conocimiento sobre la validez se extrae tanto del examen exhaustivo de los indicadores estadísticos de cada elemento, mostrados e interpretados pormenorizadamente en el capítulo de **resultados**, como de la lectura del capítulo de **discusión** y su tabla-resumen, basado fundamentalmente en las razones de verosimilitud.

Los indicadores de validez, sobretudo las razones de verosimilitud y las curvas ROC (éstas últimas para variables cuantitativas), permiten comparar la validez de los diferentes elementos diagnósticos disponibles.

### 7.2. VALORACIÓN DEL IMPACTO DE LOS ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS SOBRE EL MANEJO DE LA ENDOMETRIOSIS

Los indicadores de validez de prueba diagnóstica aportan conocimiento sobre el impacto que cada prueba tiene sobre la probabilidad de enfermedad. Este impacto

será la **diferencia entre la probabilidad pre-prueba y la probabilidad post-prueba**. Cuanto mayor impacto tenga una prueba, mayor será su capacidad de variar la estrategia terapéutica.

Los Valores predictivos y, sobretodo, las Razones de Verosimilitud permiten calcular la probabilidad post-prueba, que será a su vez la probabilidad pre-prueba del siguiente elemento diagnóstico a considerar. Este aspecto es especialmente interesante en el caso de los elementos diagnósticos que componen la anamnesis y la exploración física. Partiendo de la prevalencia, estos elementos diagnósticos proporcionan conocimiento sobre la probabilidad de enfermedad que presenta la paciente en el momento en el que el facultativo se plantea el inicio de pruebas diagnósticas complementarias, de mayor coste.

El *ANEXO VI* muestra un **formulario** de cálculo de la probabilidad que tiene una paciente de presentar la enfermedad endometriósica tras conocer los resultados de uno o más elementos diagnósticos independientes entre sí (probabilidad post-prueba). Este formulario se ha construido a partir de los valores de los indicadores estadísticos (concretamente las Razones de verosimilitud) hallados en este trabajo para los diferentes elementos diagnósticos valorables en endometriosis. Para calcular la probabilidad post-prueba que tiene una paciente concreta de presentar endometriosis, simplemente hay que introducir los resultados de la anamnesis, exploración y pruebas complementarias que se le apliquen a esa paciente.

Otra manera de calcular la probabilidad post-prueba, y así conocer el impacto de una prueba o elemento diagnóstico, es el **nomograma** de Razones de Verosimilitud adaptado por Fagan (ver *ANEXO V*). En realidad, más que un cálculo, lo que permite el nomograma es una estimación de la probabilidad post-prueba, partiendo de una probabilidad pre-prueba de enfermedad y utilizando los valores de las Razones de Verosimilitud encontrados en el presente trabajo de tesis. La utilización de este nomograma permite, sin el empleo de un ordenador y sin la realización de cálculos matemáticos, apreciar el impacto de un determinado elemento diagnóstico sobre la probabilidad que tiene una paciente de presentar la enfermedad endometriósica.

### 7.3. CÁLCULO DE LOS UMBRALES DE DECISIÓN PARA LOS ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS EN ENDOMETRIOSIS

Los umbrales de acción pueden ser definidos de manera intuitiva, estimados a través de nomogramas, o calculados mediante fórmulas matemáticas utilizando, entre otros valores, los indicadores estadísticos calculados en el presente estudio de tesis doctoral. Recordando las **fórmulas de Pauker y Kassirer** (1980), tenemos:

$$\text{Umbral de Prueba diagnóstica} = \frac{[(1-E) \times Rt] + Rd}{[(1-E) \times Rt] + [S \times Bt]}$$

$$\text{Umbral de Diagnóstico-Tratamiento} = \frac{[E \times Rt] - Rd}{[E \times Rt] + [(1-S) \times Bt]}$$

Siendo:

E = especificidad de la prueba diagnóstica en valoración.

S = sensibilidad de la prueba.

Rt = riesgos (complicaciones, costes) del tratamiento.

Bt = beneficios del tratamiento.

Rd = riesgos (complicaciones, gastos) de la prueba diagnóstica.

Adviértase que, para estas dos ecuaciones anteriores, tanto la Especificidad (E) como la Sensibilidad (S) de la prueba diagnóstica serían las “representantes” de la validez de la prueba diagnóstica en estas ecuaciones.

Otra **ecuación, propuesta por Djulbegovic y Desoky** (1996), puede emplearse en el cálculo del umbral de prueba diagnóstica (umbral de P. DX) y del umbral de diagnóstico-tratamiento (umbral de DX-TTO) para aquellas pruebas diagnósticas en las que se **asume que los riesgos de prueba diagnóstica (Rd) son insignificantes** en comparación con los beneficios (Bt) y riesgos (Rt) del tratamiento. En esta ecuación, la “representante” de la validez de la prueba diagnóstica será la Razón de verosimilitud para un resultado de la prueba. La fórmula es:

$$\text{Umbral de acción} = \frac{1}{RV \times \frac{Bt}{Rt} + 1}$$

Donde:

Bt = beneficios del tratamiento.

Rt = riesgos (costes) del tratamiento.

RV = Razón de Verosimilitud.

NOTA: RECORDAR QUE ESTE MÉTODO IGNORA EL COSTE DIRECTO DE LA PRUEBA DIAGNÓSTICA (Rd).

Para el caso de la endometriosis, los diferentes parámetros necesarios en el cálculo de los umbrales de prueba diagnóstica y de diagnóstico-tratamiento podrían ser definidos como se presentan a continuación.

**Especificidad (E) de la prueba diagnóstica.** Los valores de este indicador estadístico serán los resultantes del presente estudio de tesis doctoral para cada prueba o elemento diagnóstico, y se presentan en el capítulo de resultados.

**Sensibilidad (S) de prueba diagnóstica.** Sus valores también serán los obtenidos en el presente trabajo, siendo mostrados en el capítulo de resultados.

**Razones de verosimilitud (RV).** También se introducirán los valores de estos indicadores estadísticos de validez obtenidos en el presente trabajo.

**Riesgos (complicaciones, costes) del tratamiento (Rt).** Los tratamientos considerados en endometriosis pueden ser básicamente de tres tipos: tratamiento médico (se calcularán los umbrales de acción para tratamiento hormonal con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH); tratamiento quirúrgico (por laparoscopia); y tratamiento quirúrgico sintomático (se referirá a la neurectomía presacra o intervención de Cotte, y a la ablación laparoscópica de los nervios útero-sacros o LUNA). Los riesgos se medirán de la siguiente manera:

- En caso de tratamiento hormonal con análogos de la GnRH, se valorará el porcentaje de aparición del efecto adverso más incapacitante, la disminución de densidad ósea.
- En el tratamiento quirúrgico y quirúrgico-sintomático, se valorará el porcentaje de complicaciones mayores del tipo perforación intestinal y mortalidad secundarias a intervención laparoscópica.

**Beneficios del tratamiento (Bt).** Se medirá en porcentaje de casos de alivio o desaparición del dolor, y en porcentaje de restauración de la fertilidad (tasas de gestación conseguidas en pacientes con diagnóstico previo de infertilidad).

**Riesgos (complicaciones, costes) de la prueba diagnóstica (Rd).** Las pruebas diagnósticas que se emplean para aproximar el diagnóstico de endometriosis, previas a la confirmación diagnóstica por visualización directa en quirófano y confirmación anatomopatológica de las piezas resecadas (prueba “gold standard”), no presentan prácticamente complicaciones a considerar. Los costes económicos tampoco son relevantes, al ser pequeños en comparación con otras muchas pruebas diagnósticas existentes en medicina.

**Impacto o valor de los resultados.** A su vez, tanto los beneficios como los riesgos del tratamiento y la prueba diagnóstica, pueden ser medidos en diferentes escalas. Entonces, estos resultados posibles tras una intervención diagnóstica o terapéutica deben ponderarse o ajustarse en función de su impacto o “utilidad”, referido a la preferencia o valor subjetivo que les atribuye el médico, teniendo en cuenta las preferencias subjetivas del propio paciente. Por ejemplo, al resultado “supervivencia” se le aplicará mayor impacto o valor que al resultado “disminución de la densidad ósea”.

Como puede comprobarse, tanto el umbral de prueba diagnóstica como el umbral de diagnóstico-tratamiento toman valores que son propios de cada enfermedad, prueba diagnóstica a considerar, procedimiento terapéutico que se esté planteando aplicar e, incluso, paciente sobre el que se está empleando este método de análisis decisional basado en el cálculo de umbrales de acción.

### 7.3.1. UMBRALES PARA PRUEBA DIAGNÓSTICA EN ENDOMETRIOSIS

El conocimiento de la validez de una prueba diagnóstica frente al diagnóstico de endometriosis posibilita el cálculo tanto del **umbral de prueba diagnóstica** como del **umbral de diagnóstico-tratamiento** para esa prueba diagnóstica. Estos umbrales de decisión guiarán al clínico sobre la utilidad de realizar o no esa prueba, en función de su capacidad de modificar la estrategia terapéutica frente al diagnóstico de sospecha de endometriosis.

Los indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica empleados para el cálculo de estos umbrales serán la Sensibilidad, la Especificidad y las Razones de Verosimilitud. Estos indicadores se incorporan en las respectivas ecuaciones de



cálculo de umbrales de acción, tal y como se ha explicado antes. Las Razones de Verosimilitud permiten el cálculo de umbrales de acción para un conjunto de pruebas diagnósticas.

En el *ANEXO VIII* se muestran dos **nomogramas** para la estimación de los umbrales de prueba diagnóstica y de diagnóstico-tratamiento, para una prueba diagnóstica, aplicables a la endometriosis mediante la utilización de las Razones de Verosimilitud encontradas en el presente trabajo de tesis.

También pueden calcularse los umbrales para prueba diagnóstica (umbral de prueba diagnóstica y umbral de diagnóstico-tratamiento) mediante los **formularios** creados para tal efecto y que se muestran en el *ANEXO X*. Se muestran dos formularios, en función de si el riesgo de prueba diagnóstica (Rd) es insignificante y se puede despreciar, o, por el contrario, debe tenerse en cuenta.

En el caso de un riesgo de prueba diagnóstica (Rd) a tener en consideración, se introducirán los valores de la Sensibilidad y la Especificidad calculadas en el presente estudio, como indicadores de la validez de una prueba diagnóstica.

Para el caso de un riesgo de prueba diagnóstica insignificante, se introducirán los valores de las Razones de verosimilitud hallados en el presente trabajo de tesis, como indicadores de la validez de una prueba diagnóstica. En este caso, al manejar Razones de verosimilitud, pueden calcularse los umbrales para prueba diagnóstica correspondientes a un conjunto de pruebas diagnósticas. En el formulario mostrado pueden introducirse los datos de hasta tres pruebas diagnósticas que esté planteándose aplicar el facultativo.

En el *ANEXO X*, se presenta un formulario con el cálculo hecho de los umbrales para prueba diagnóstica para tres tipos de tratamiento (médico, quirúrgico y quirúrgico-sintomático) en endometriosis, correspondientes a las pruebas complementarias Ecografía transvaginal, CA125, CA19.9 y CEA; valoradas de forma independiente (Figura A.X.g) y en conjunto (Figura A.X.h).

### 7.3.2. UMBRALES TERAPÉUTICOS EN ENDOMETRIOSIS

En el *ANEXO VIII* se muestra el **nomograma** de Djulbegovic y Desoky (1996) para cálculo de umbrales de acción. Este nomograma sirve para estimar el umbral terapéutico para un tipo de tratamiento concreto en una enfermedad determinada; a partir del conocimiento del Beneficio (B) y del Riesgo (R) del tratamiento en cuestión. Para ello, la Razón de verosimilitud a señalar será igual a la unidad.

Para el caso de la endometriosis, se presenta en el *ANEXO X* un **formulario** con el cálculo hecho de los umbrales terapéuticos para tres tipos de tratamiento: médico, quirúrgico y quirúrgico-sintomático (Figura A.X.f).

### 7.4. ANÁLISIS DE DECISIÓN POR UMBRALES DE ACCIÓN, EN ENDOMETRIOSIS

Los indicadores estadísticos de validez de las pruebas diagnósticas son una herramienta útil para ayudar al clínico en el manejo diagnóstico de las enfermedades. Pero estos indicadores hacen referencia exclusivamente a la capacidad discriminatoria de una prueba. La decisión sobre qué prueba diagnóstica es más adecuada es algo más complicado puesto que intervienen otros aspectos, como son el coste económico de la prueba, los riesgos que supone para el paciente, las consecuencias que conllevan un falso positivo o un falso negativo, entre otros. Estos factores determinarán el grado de probabilidad aceptable para descartar la presencia de enfermedad, tratarla directamente, o seguir haciendo más pruebas, esto es, determinarán los umbrales de prueba diagnóstica y de diagnóstico-tratamiento; así como el umbral terapéutico.

En el apartado anterior se ha mostrado la manera de calcular o estimar estos umbrales. Ahora se verá el modo de aplicar el conocimiento de estos umbrales al análisis de decisión clínica.

**El uso de umbrales de acción tiene como objetivo economizar esfuerzos diagnósticos** (bien por costes económicos, bien por riesgos para la salud).

No tiene sentido considerar dichos esfuerzos frente a los elementos diagnósticos que componen la anamnesis y exploración física. *Los umbrales de acción tienen su razón de cálculo y consideración para elementos diagnósticos costosos o de riesgo, esto es, para las pruebas complementarias.*

El diagnóstico debe enmarcarse dentro de un proceso general de toma de decisiones, debiendo modificar nuestro grado de incertidumbre, *desplazando la probabilidad de que una paciente presente endometriosis, bien hacia la confirmación, bien hacia su definitivo descarte* (Gómez de la Cámara, 2003).

El ANEXO X muestra un **formulario** de cálculo de Umbrales de acción para pruebas diagnósticas con y sin riesgo (Rd). Además, permite introducir el valor de la probabilidad de enfermedad pre-prueba.

El análisis de decisión por umbrales de acción permite establecer unas sugerencias de decisión clínica a tomar una vez se hayan rellenado las casillas en blanco del formulario (con o sin riesgo de la prueba diagnóstica) de cálculo de Umbrales de acción.

El programa muestra una explicación de la situación frente a la que se encuentra el facultativo y sugiere la decisión consecuente, en función de la *probabilidad pre-prueba* de la que se parte, así como de los umbrales de acción para prueba diagnóstica (*umbral de Prueba diagnóstica y umbral de Diagnóstico-tratamiento*) y del *umbral terapéutico* para un tratamiento concreto.

*El formulario muestra las conclusiones que deben extraerse del análisis de los resultados, así como las sugerencias sobre la decisión clínica a tomar; en relación a la realización o no de una prueba o conjunto de pruebas diagnósticas disponibles, y de realizar o no el tratamiento considerado para la enfermedad.*

## 7.5. ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA EN ENDOMETRIOSIS

En el apartado 2.3.1. de “estrategia diagnóstica”, dentro del desarrollo del marco teórico de la aplicación de los índices de validez a la toma de decisiones en la práctica médica, se estructura el proceso diagnóstico en dos fases, en función del nivel de evidencia diagnóstica buscada.

### 7.5.1. PRIMERA FASE DEL PROCESO DIAGNÓSTICO

En esta fase, se pretende **descartar** la presencia de endometriosis en la paciente. Se emplearán elementos diagnósticos en paralelo. Esto conlleva aplicar una batería de pruebas que, en conjunto, al finalizar esta primera fase, alcance una **alta sensibilidad** total, aunque su especificidad sea baja.

Conviene utilizar pruebas diagnósticas inocuas, económicas, con alta sensibilidad, alto valor predictivo positivo y Razón de Verosimilitud negativa muy inferior a uno (cerca de cero) (Escrig-Sos, 2006).

Tras este trabajo de tesis sobre la validez de los elementos diagnósticos en endometriosis, se comprueba que *no existe ninguna prueba diagnóstica no-invasiva que de manera aislada resulte en una razón de verosimilitud (cociente de probabilidad) negativa tan cercana a cero como para permitir descartar la enfermedad endometriósica.*

No obstante, en el manejo de la endometriosis, la utilización EN PARALELO de los elementos diagnósticos correspondientes a la *anamnesis* y la *exploración física* contribuirán, a través del uso de sus indicadores estadísticos calculados en este estudio de tesis, a modificar la probabilidad de endometriosis previa a aplicar las pruebas complementarias (probabilidad pre-prueba). De estas pruebas complementarias, las que se han mostrado más válidas en este estudio son la ecografía transvaginal (*ETV*) (fundamentalmente ante la sospecha diagnóstica de endometrioma) y los niveles plasmáticos de *CA125*, *CA19.9* y *CEA*. Estas pruebas complementarias son inocuas para el paciente, por lo que el “riesgo de prueba diagnóstica” (*Rd*) es *nulo*, o *casi nulo* (por la remota posibilidad de infección en el punto de extracción de sangre). Aún en el caso de incluir el coste económico en el cálculo del “riesgo” de estas pruebas, éste es pequeño en relación al gasto de otras pruebas de que se disponen en salud. De esto se deriva que podrían añadirse estas pruebas complementarias casi en paralelo a los elementos diagnósticos de la anamnesis y exploración física.

**Sin embargo**, aplicando el *ANÁLISIS DE DECISIONES POR UMBRALES DE ACCIÓN*, no deberían realizarse aquellas pruebas diagnósticas que no comportaran un impacto real en la estrategia diagnóstico-terapéutica de la endometriosis. Esto significa que, aunque una prueba diagnóstica sea inocua y de bajo coste económico [bajo *Rd* (riesgo de prueba diagnóstica)], si la realización de esta prueba complementaria no permite modificar la probabilidad de enfermedad de manera que varíe la situación de la paciente con respecto al umbral terapéutico, no tendrá sentido realizarla, por poco costosa que resulte.

Esto es así, salvo que se sume a otras pruebas que, *en conjunto*, sí permitan pasar la probabilidad de enfermedad de un lado al otro del umbral terapéutico. Si el conjunto de estas pruebas complementarias (partiendo de la probabilidad de enfermedad tras la anamnesis y exploración física; y tras aplicar sus indicadores estadísticos calculados en este estudio) tampoco puede pasar la probabilidad de enfermedad de un lado a otro del umbral terapéutico, no tendrá sentido realizar ninguna de ellas, debatiéndose el facultativo directamente entre no tratar (si la probabilidad de endometriosis se

encuentra por debajo del umbral terapéutico) o directamente tratar (si está por encima de este umbral).

### 7.5.2. SEGUNDA FASE DEL PROCESO DIAGNÓSTICO

El objetivo del clínico en esta fase será la **confirmación** de endometriosis en una paciente con alto grado de sospecha tras el primer nivel diagnóstico. Se emplearán elementos diagnósticos EN SERIE. Su aplicación busca alcanzar un **aumento considerable de la especificidad** conjunta de este grupo de elementos diagnósticos.

Deberían poder emplearse elementos diagnósticos no-invasivos que implicasen una alta especificidad diagnóstica, con alto valor predictivo positivo y Razón de Verosimilitud positiva elevada (muy superior a uno).

Este trabajo de tesis evidencia la *inexistencia de pruebas diagnósticas no-invasivas que cumplan estas características, es decir, que resulten en una Razón de Verosimilitud positiva tan elevada* como para abordar un tratamiento con una elevada presunción diagnóstica de enfermedad endometriósica. No obstante la valoración conjunta de aquellas sí podría aproximar al clínico a este objetivo.

El único método diagnóstico en endometriosis que, de momento, alcanza una especificidad cercana al 100% es invasivo. Este método consiste en la visión directa de la lesión endometriósica a través de la cirugía, ya sea laparoscópica o por laparotomía, con confirmación anatomopatológica en caso de pieza biopsiada. Es la prueba diagnóstica que se toma como referencia, denominada prueba “*gold standard*” o “*patrón oro*” o simplemente “*patrón*”.

Esta cirugía diagnóstica es aprovechada como procedimiento terapéutico, durante el mismo proceso quirúrgico.

## 8. CONCLUSIONES





*Seis grandes conclusiones pueden extraerse del análisis de los resultados obtenidos en el presente trabajo de tesis doctoral:*

- Los resultados procedentes de la **exploración física** y buen número de los datos derivados de la **anamnesis** presentan una nula o escasa validez diagnóstica en endometriosis.
  
- Las **pruebas complementarias** presentan mayor validez diagnóstica en endometriosis que los resultados provenientes de la exploración física y la mayoría de los datos desprendidos de la anamnesis.
  
- **Ningún** elemento diagnóstico no-invasivo **aislado** presenta alta o muy alta validez diagnóstica en endometriosis.
  
- La **valoración conjunta** de algunos elementos diagnósticos puede mostrar una alta o muy alta validez diagnóstica en endometriosis.
  
- Resulta muy beneficiosa la valoración conjunta de **pruebas complementarias** como los niveles plasmáticos de CA125, CA19.9 y CEA, junto con la Ecografía transvaginal; además de **elementos de anamnesis** como la *Periodicidad menstrual, Número de partos, Antecedente de EPI*.
  
- El único método diagnóstico que, de momento, presenta de manera aislada una **alta o muy alta validez** diagnóstica en endometriosis es **invasivo**. Este

método se basa en la visión directa de la lesión endometriósica a través de la **cirugía**, ya sea laparoscópica o por laparotomía, con confirmación anatomopatológica en caso de pieza biopsiada.

## 9. LITERATURA CONSULTADA



- Abae M, Glassberg M, Majercik MH, Yoshida H, Vestal R, Puett D. Immunoreactive endothelin-1 concentrations in follicular fluid of women with and without endometriosis undergoing in vitro fertilization embryo transfer. *Fertil Steril* 1994; 61: 1083-1087.
- Abeshaouse BS, Abeshouse G. endometriosis of the urinary tract. *J In Coll Surg* 1960; 43.
- Abu-Musa A, Takahashi K, Kitao M. The effect of serum obtained before and after treatment for endometriosis on in vitro development of two-cell mouse embryos. *Fertil Steril* 1992; 57: 1098-1102.
- Acién P, Lloret M, Graels M. Prolactin and its response to the LH-RH. TRH test in patients with endometriosis before, during, and after treatment with Danazol. *Fertil Steril* 1989; 51: 774-780.
- Acién P, Shaw RW, Irvine L, Burford G, Gardner R. CA 125 levels in endometriosis patients before, during and after treatment with danazol or LHRH agonist. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989; 32: 241-246.
- Acién P. Endometriosis. *RIF* 1995; 12: 229-230 (editorial).
- Acién P. Endometriosis: Una enfermedad enigmática. *RIF* 1991; 8: 219-220.
- Acién P. Papel de la endometriosis en la esterilidad de origen desconocido. *RIF* 1991; 6: 29-37.
- Acosta AA, Butram VC Jr, Besh PK, Malinak LR, Franklin RR, Vanderheyden J. A proposed classification of pelvic endometriosis. *Obstet Gynecol* 1973; 42: 19-25.
- Acosta AA, Sueldo CE. Endometriosis. En Remohí J, Simón C, Pellicer A, Bonilla-Musoles F (Eds). *Reproducción Humana*. McGraw-Hill Interamericana de España. Madrid 1996. 171-194.
- Adamson GD, Subak LL, Pasta DJ, Hurd SJ, Von Franque O, Rodríguez BD. Comparison of CO2 laser laparoscopy with laparotomy for treatment of endometriomata. *Fertil Steril* 1992; 57: 965-973.

- Agic A, Djalali S, Diedrich K, Hornung D. Apoptosis in endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 68(4): 217-23.
- Ahlborg UG, Lipworth L, Titus-Ernstoff L, Hsieh CC, Hanberg A, Baron J, Trichopoulos D, Adami HO. Organochlorine compounds in relation to breast cancer, endometrial cancer, and endometriosis: an assessment of the biological and epidemiological evidence. *Crit Rev Toxicol* 1995; 25: 463-531.
- Akoum A, Lemay A, Brunet C, Hebert J. Secretion of monocyte chemoattractant protein-1 by cytokine stimulated endometrial cells of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 63: 322-328.
- Alcázar JL, Laparte C, Jurado M, López-García G. The role of transvaginal ultrasonography combined with color velocity imaging and pulsed Doppler in the diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril* 1997; 67: 487-91.
- Almazán C, Espallargues M. La evaluación de pruebas diagnósticas: aplicación al diagnóstico por la imagen. Conceptos básicos. *Informatiu AATM (Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya)*, número 23, julio de 2001.
- Alonso AL, Bodega A, Carmona V, Segura C. Análogos de la GnRH en el tratamiento de la endometriosis, efectividad y repercusiones sexológicas. *RIF* 1991; 8: 263-268.
- Altman D.G., Bland J.M. *Statistics Notes: Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity*. *BMJ* 1994; 308: 1552.
- Altman D.G., Bland J.M. *Statistics Notes: Diagnostic tests 2: predictive values*. *BMJ* 1994; 309: 102.
- Altman D.G., Bland J.M. *Statistics Notes: Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots*. *BMJ* 1994; 309: 188.
- American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertility and Sterility* 1997; 67(6): 817-821

- 
- Argimón JM, Jiménez J. Métodos de investigación. Harcourt Brace de España, S.A. 1996.
  - Argimon-Pallás JM, Jiménez-Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 2ª ed. Barcelona: Harcourt; 2000.
  - Armero C, Bayarri MJ, Bermúdez J, et al. Problemas de Bioestadística. Depto. de Bioestadística de Valencia. Facultad de Medicina de Valencia. Gráficas Guada. Valencia, 1984; págs. 66,67.
  - Arrivé L, Hricak H, Martin MC. Pelvic endometriosis: MR imaging. Radiology 1989; 171: 687-693.
  - Ávalos O. Las pruebas diagnósticas. Su aplicación en los estudios epidemiológicos. Nefrología 2000; 20(5): 403-7.
  - Ayala R. Endometriosis: fisiopatología y líneas de investigación (segunda parte). Ginecol Obstet Mex 2009; 76(9): 549-57.
  - Ayers JWT, Birendaum DL, Menon KMJ. Luteal phase dysfunction in endometriosis: elevated progesterone levels in peripheral and ovarian veins during the follicular phase. Fertil Steril 1987; 47: 925-929.
  - Badawy S, Marshall L, Gabal A, Nusbaum ML. The concentration of 13, 14-dihydro-15-Keto-Prostaglandin F2 alpha and prostaglandin E2 in peritoneal fluid of infertile patients with and without endometriosis. Fertil Steril 1982; 38: 166-170.
  - Badawy SZ, Cuenca V, Frelich H, Stefanu C. Endometrial antibodies in serum and peritoneal fluid on infertile patients with and without endometriosis. Fertil Steril 1990; 53: 930-932.
  - Badawy SZ, Cuenca V, Stizel A, Jacobs RD, Tomar RH. Autoimmune phenomena in infertile patients with endometriosis. Obstet Gynecol 1984; 63: 271-275.
  - Bajo-Arenas JM, Olaizola-Llodio JI, García-Burgueño MJ, Martínez-Navajas M, et al. Sonografía de la endometriosis. En Bajo-Arenas JM y Olaizola-Llodio JI (Eds.). Ecografía ginecológica. Ed. Garsi S.A. Madrid 1987. 153-161.

- Balasch J, Viscasillas P. Tratamiento de la endometriosis. En: Fertilidad y Esterilidad humanas. Editorial Masson-Salvat Medicina, 1994.
- Barbieri RL. Etiology and epidemiology of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 565-7.
- Barbieri RL, Gordon AC. Hormonal therapy of endometriosis: the estradiol target. *Fertil Steril* 1991; 56: 820-822.
- Barbieri RL. CA-125 in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 45: 767-769.
- Barbieri RL. Endometriosis. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 1989; 12: 9-31.
- Barlow DH, Kennedy SH. Immunity in endometriosis. *Prog Obst Gin* 1993; 36: 118-121.
- Barri PN, Coroleu B, Martínez F, Parera N, Veiga A, Calderón G, Arau B, Belil I. Endometriosis y fecundación in vitro. *RIF* 1995; 12: 341-345.
- Bast RC, Badgwell D, Lu Z, Marquez R, et al. New tumor markers: CA125 and beyond. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15(3): 274–281.
- Bazot M, Thomassin I, Hourani R, Cortez A, Darai E. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(2): 180-5. Abstract.
- Bedaiwy MA, Falcone T. Laboratory testing for endometriosis. *Clin Chim Acta* 2004; 340: 41-56.
- Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002; 17(2): 426-31.
- Beecham CT. Classification of endometriosis. *Obstet Gynecol* 1966; 28: 437.
- Begg CB, Greenes RA. Assessment of diagnostic tests when disease verification is subject to selection bias. *Biometrics* 1983; 39: 207-15.
- Benagiano G, Brosens I. The history of endometriosis: identifying the disease. *Hum Reprod* 1991; 6: 963-968.



- 
- Bergqvist A, Bergquist C, Nordenskjöld F, et al. Current aspects on the treatment of endometriosis. *Lakartidningen* 2000; 97(8):818-22,824.
  - Bergholt T, Eriksen L, Berendt N, Jacobsen M, Hertz JB. Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy. *Hum Reprod* 2001; 16(11): 2418-21.
  - Bergquist A, Ljumbert O, Myhre E. Human endometrium and endometriotic tissue obtained simultaneously: a comparative histological study. *Int J Gynecol Pathol* 1984; 3: 135-145.
  - Bergquist IA. Hormonal regulation of endometriosis and the rationales and effects of gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment: a review. *Hum Reprod* 1995; 10: 446-452.
  - Bérubé S, Marcoux S, Langevin M, Rodolphe M. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998; 69: 1034-41.
  - Birnholz JC. Endometriosis and inflammatory disease. *Seminargin Ultrasound* 1983; 4: 184-192.
  - Black WT. Use of presacral sympathectomy in the treatment of dysmenorrhea: a second look after 25 years. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 89: 16-22.
  - Blasco L. Endometriosis y clasificación. *RIF* 1995; 12: 303-307.
  - Bonilla-Musoles F, Blanes J, Bailao LA, Ballester MJ, Osborne N, Raga F, Machado L. Ecografía abdominal, vaginal, doppler color transvaginal y tridimensional en el diagnóstico de la endometriosis. *RIF* 1995; 12: 283-299.
  - Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, et al., for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: STARD initiative. *Radiology* 2003; 226:24-8.
  - Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, et al., for de STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: STARD initiative. *Family Practice* 2004; 21(1): 4-10.

- Botella Llusía J. Esterilidad de causa desconocida y su diagnóstico por la citología del espacio de Douglas. *Revista Iberoamericana de Esterilidad* 1990;7:180-3.
- Boyden TW, Pamenter RW, Stanforth P, Rotkis T, Wilmore JH. Sex steroids and endurance running in women. *Fertil Steril* 1983; 39: 629-632.
- Breus C. *Über wahre epithel führende cystenbildung in uterus myomen.* Franz Deuticke. Leipzig und Wien 1894.
- Britton RM. Adenomyosis: diagnosis and treatment. *Rev Med Panama* 1998; 23(1): 24-27.
- Brosens I. Diagnosis of endometriosis. *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15(3):229-33.
- Brosens IA, Brosens JJ. Is laparoscopy the gold standard for the diagnosis of endometriosis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 117-9.
- Brosens IA, Puttemans P, Campo R, Gordts S. Diagnosis of endometriosis: pelvic endoscopy and imaging techniques. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2004; 18(2): 285-303.
- Brosens IA, Puttemans J, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 1994; 61: 1034-1038.
- Brosens IA. Conceptos modernos sobre la endometriosis. En: *Folia Clínica en Obstetricia y Ginecología* 1999.
- Brosens IA. Minimal endometriosis: Should it be treated?. *Prog Obst Gin* 1993; 36: 135-148.
- Buamah P. Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration. *J Surg Oncol* 2000; 75: 264-5. Abstract.
- Buckley CH. Tamoxifen and endometriosis. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 645-646.
- Bühler KF. Cytology for microscopical verification of endometriosis. Tercer Congreso Mundial de Endometriosis. Bruselas 1992. Abstract 9.

- 
- Buka NJ. Vesical endometriosis alter cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1117.
  - Bukulmez O. Endometriosis and the role of reproductive medicine. *Minerva Ginecol* 2009. 61(4): 299-318. Abstract.
  - Burgos ME, Manterola D. Cómo interpretar un artículo sobre pruebas diagnósticas. *Rev. Chilena de Cirugía*. 2010; 62(3): 301-308.
  - Burgueño MJ, García-Bastos JL, González-Buitrago JM. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin (Barc)* 1995; 104(17): 661-670.
  - Buttram VC Jr. An expanded classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1978; 30: 240-242.
  - Buttram VC, Belve JB, Reiter R. Interim report of a study of danazol for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1982; 37: 478-483.
  - Buttram VC. Conservative surgery for endometriosis in the infertile female: a study of 206 patients with implications for both medical and surgical therapy. *Fertil Steril* 1979; 31: 117-122.
  - Cabello JB, Pozo F. Estudios de evaluación de las pruebas diagnósticas en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 507-519.
  - Cabello JB. Plantilla para ayudarte a entender un Estudio de Diagnóstico. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe, 2005. Cuaderno I: 22-25.
  - Cabero A. El difícil diagnóstico de la endometriosis. *Folia Clinica en Obst Ginecol*, nº 15, 1999.
  - Canales ES, Del Rocío P, Montoya R. Efecto del líquido peritoneal nativo y ultrafiltrado de pacientes con endometriosis pélvica sobre la motilidad espermática in vitro de sus cónyuges. *Ginecol Obstet Mex* 1991; 59: 93-96.
  - Candiani GB, Danesino V, Gastaldi A, Parazzini F, Ferraroni M. Reproductive and menstrual factors and risk of peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 56: 230-234.

- Capurro D, Rada G. El proceso diagnóstico. Rev Méd Chile 2007; 135: 534-8.
- Carley et al. Simple nomograms to calculate sample size in diagnostic studies Emerg med J 2005; 22: 180-181.
- Carvajal A, Braghetto I, Carvajal R, Miranda C. Endometriosis de la pared abdominal. Rev Chil Obstet Ginecol 2007; 72(2): 105-10.
- Casler DB. A unique, diffuse uterine tumor, really an adenomyoma, with stroma, but no glands. Menstruation after complete hysterectomy due to uterine mucosa remaining in the ovary. Trans Am Gynecol Soc 1919; 44: 69-84.
- Casos Clínicos. CC10. Obst y Gin. Balasch J. Editorial Masson, 1998.
- Cavanagh WV. Fertility in the etiology of endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1951; 61: 539-547.
- Catenacci M, Sastry S, Falcone T. Laparoscopic surgery for endometriosis. Clin Obstet Gynecol 2009; 52(3): 351-61.
- Cetin T, Vardar MA, Demir C, Burgur R. Etiology of serum CA 125 in patients with endometriosis treated with a gonadotrophin-releasing hormone agonist (Buserelin). Gynecol Obstet Inves 1994; 38: 249-252.
- Chai S, Wild R. Basal body temperature and endometriosis. Fertil Steril 1990; 54: 1028-1031.
- Chang YS, Lee JJ, Moons SY, Kim JG. Diagnostic laparoscopy in gynecologic disorders. Asia-Oceania J Obstet Gynecol 1987; 13: 29-34.
- Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M, Dubuisson JB. Management of ovarian endometriomas. Hum Reprod Update 2002; 8(6): 591-7.
- Chen P. Enciclopedia Médica: Endometriosis. Extraído de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000915.htm> el día 5 de agosto de 2005.

- 
- Cheesman KL, Cheesman SD, Chatterton RT, Cohen MR. Alterations in progesterone metabolism and luteal function in infertile women with endometriosis. *Fertil Steril* 1983; 43: 590-595.
  - Chervenak FA, Greenlee RM, Lewenstein L, Tovell HM. Massive ascites associated with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 379-382.
  - Chial HJ, Mathur S, Holtz GL, Williamson HO. An endometrial antibody assay in the clinical diagnosis and management of endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 46: 408-411.
  - Cirkel V, Ochs H, Schneider HPG. A randomized, comparative trial of triptorelin depot and danazol in the treatment of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 59: 61-69.
  - Clayton RN. Gonadotropin-releasing hormone: From physiology to pharmacology. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 361-384.
  - Coddington CC, Hassiakos DK, Harrison HC, Bryski RG, Jones JS. Effects of a gonadotrophin releasing hormone analogue on the glucose metabolism in a diabetic patient. *Gynecol Obstet Inves* 1990; 30: 246-248.
  - Coddington CC, Oehninger S, Cunningham DS, Hansen K, Sueldo CE, Hodgen Gd. Peritoneal fluid from patients with endometriosis decreases sperm binding to the zona pellucid in the hemizona assay: A preliminary report. *Fertil Steril* 1992; 57: 783-786.
  - Cohen MR. Laparoscopy and the management of endometriosis. *J Reprod Med* 1979; 23: 81-84.
  - Colton T. *Estadística en Medicina*. Editorial Masson-Little, Brown, 1995.
  - Comino Delgado R, Lubian López D. Endometriosis: Concepto, historia natural y epidemiología. *RIF* 1995; 12: 231-242.
  - Comité F, Delman M, Hutchinson-Williams K, De Cherney AH, Jensen P. Reduced bone mass in reproductive-aged women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 837-842.
  - Confino E, Harlow L, Gleicher N. Peritoneal fluid and serum autoantibody levels in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 53: 242-245.

- Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990; 53: 978-983.
- Corwin EJ. Endometriosis: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nurse Pract* 1997; 22(10):35-8, 40-2, 45-6, passim; quiz 56-7.
- Cotte G. Technique of presacral neurectomy. *Am J Surg* 1949; 78: 50-56.
- Coutinho EM, Azadian-Boulanger F. Treatment of endometriosis by vaginal administration of gestrinone. *Fertil Steril* 1988; 49: 418-422.
- Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 11-22.
- Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, Albrecht B, Gibson M, Stadel BV, Schoenbaum Sc. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *JAMA* 1985; 255: 1904-1908.
- Cramer DW. Epidemiology of endometriosis. In Wilson EA (ed): "Endometriosis". Alan R. Liss. New York 1987. 5-22.
- C-Soriguer F.J. Criterios para seleccionar una prueba diagnóstica en endocrinología. En: Casanueva F y Vázquez JA, editores. *Endocrinología clínica*. 1995. Ediciones Díaz de Santos, SA. Madrid. Páginas 31-39.
- C-Soriguer FJ. *Manual de pruebas diagnósticas en endocrinología*. 1993. Ediciones Díaz de Santos, S.A. Madrid. Páginas 2-22.
- Cullen TJ. Adenomyoma of the rectovaginal septum. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1917; 28: 343.
- Cullen TS. Adenomyoma des uterus. Verlag Von Augustus Hirschwald. Berlin 1903.
- Cullen TS. Adenomyoma uteri diffusum benignum. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1896; 6: 133-137.
- Cullen TS. The distribution of adenomyomata containing uterine mucosa. *Am J Obstet Gynecol* 1919; 80: 130-138.

- 
- Cummings AM, Metcalf JL, Birnbaum L. Promotion of endometriosis by 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats and mice: Time dose dependence and species comparison. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 138: 131-139.
  - Czernobilsky B, Morris WJ. A histologic study of ovarian endometriosis with emphasis on hyperplastic and atypical changes. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 318-323.
  - D'Hooghe TM, Bambra CS, De Jonge I, Lauweryns JM, Koninckx PR. The prevalence of spontaneous endometriosis in the baboon (*Papio Anubis*, *Papio cynocephalus*) increases with the duration of captivity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 98-101.
  - Damario MA, Rock JA. Goserelina (Zoladex) versus Danazol in the treatment of endometriosis: the American experience. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 101: 13-18.
  - Damewood MD, Hesla Js, Schlaff WD, Hubbard M, Gearhart JD, Rock JA. Effect of serum from patients with minimal to mild endometriosis on mouse embryo development in vitro. *Fertil Steril* 1990; 54: 917-920.
  - Damewood MD, Rock JA. Treatment independent pregnancy with operative laparoscopy for endometriosis in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1988; 50: 463-465.
  - Del Pozo J, Carreras M, Giralt E, Sostoa M, Puig F, Vázquez A. Endometriosis. Lesiones atípicas en la adolescencia. *RIF* 1992; 9: 215-217.
  - Demco L. Review of pain associated with minimal endometriosis. *JSLs* 2000; 4(1):5-9.
  - Demyttenare K, Nijs P, Oosterlynck D, Evers-Kiebooms G, Koninckx PR. Coping style, natural killer activity and endometriosis. Tercer Congreso mundial de endometriosis. Bruselas 1992. Abstract 46.
  - Denton RO, Shertill JD. Sciatic syndrome due to endometrioma of sciatic nerve. *South Med J* 1955; 43: 1027-1031.

- Deprest J, Cornillie F, Muyldermans M, Meulemans C, Koninckx PR. CA 125 levels in "chocolate" cyst fluid are useful in differentiation of endometrioma and corpus luteum cyst. Tercer Congreso Mundial de Endometriosis. Bruselas 1992. Abstract 70.
- Devoto L, Cohen P, Peralta B, Vega M, Fuentes A, Alba F, Sir T. Determinantes endocrinológicos de la insuficiencia lútea en pacientes con endometriosis severa. RIF 1993; 10: 285-291.
- Di Lieto A, Albano G, Fimiani R, Pontillo M. Expression of EGF-R in ovarian endometriosis and hormonal treatment. Tercer Congreso mundial de endometriosis. Bruselas 1992. Abstract 22.
- Diago VJ, Pay AV, Coloma F, Costa S et al. Endometriosis y esterilidad. Fertil Steril 2001. 18(1): 13-20.
- Dickey RP, Curole DN, Taylor SN. Estradiol target level in treating endometriosis. Fertil Steril 1992; 57: 1361-1362 (letter).
- Diesterweg A. Ein fall von cystofibroma uteri verum. Z Geburtshilfe 1883; 9: 191-195.
- Dizerega GS, Barber DL, Hodgen GD. Endometriosis: role of ovarian steroids in initiation, maintenance, and suppression. Fertil Steril 1980; 33: 649-653.
- Djulbegovic B, Desoky AH. Equation and Nomogram for Calculation of Testing and Treatment Thresholds. Med Decis Making 1996; 16(2): 198-9.
- Djulbegovic B, Hozo I, Lyman GH. Linking evidence-based medicine therapeutic summary measures to clinical decision analysis. Med Gen Med 2000; 13; 2(1): E6.
- Dmowski WP, Kaperawakis E, Scommegna A. Variable effects of danazol on endometriosis at 4 low dose levels. Obstet Gynecol 1982; 59: 408-415.
- Dmowski WP, Radwanska E. Current concepts on pathology, histogenesis and etiology of endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand 1984; 123: 29-33.
- Dmowski WP, Radwanska E. Endometriosis and infertility. Acta Obstet Gynecol Scand 1984; 123: 73-77.



- 
- Dmowski WP. Immunological aspects of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 50: 3-10.
  - Dmowski WP. Visual assessment of peritoneal implants for staying endometriosis: do number and cumulative size of lesions reflect the severity of a systemic disease?. *Fertil Steril* 1987; 47: 382-384.
  - Dodin S, Lemay A, Maheux R, Dumont M, Turcot-Lemay L. Bone mass in endometriosis patients treated with GnRH agonist implant or danazol. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 410-415.
  - Dogan MM, Ugur M, Soysal SK, et al. Transvaginal sonographic diagnosis of ovarian endometrioma. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 52(2):145-9.
  - Donadio N. Endometriosis en esterilidad conyugal. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 1995; 12:267-276.
  - Donnez J, Nisolle M, Casanas-Roux F. Three-dimensional architectures of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 57: 980-983.
  - Donnez J, Nisolle M. CO2 laser laparoscopic surgery. *Ballière's Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 525-532.
  - Doyle JB. Paracervical uterine denervation for dysmenorrheal. *Trans New Engl Obstet Gyne Soc* 1954; 8: 143-147.
  - Drake T, O'Brien W, Ramwell P, Metz SA. Peritoneal fluid thromboxane B2 and 6-Keto-prostaglandin F1 alpha in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 401-404.
  - Duffau G. Medicina Basada en Evidencias (MBE) y Análisis Crítico de la Literatura. *Rev Psiq Clin* 2003; 40: 6-11.
  - Duffau G. Tamaño muestral en estudios biomédicos. *Rev Chil Pediatr* 1999. 70(4): 10-18.
  - Duffau G. Tamaño muestral en estudios sobre pruebas diagnósticas. *Rev Chil Pediatr* 1998. 69(3): 122-125.

- Dueholm M. Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: a review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20(4): 569-82.
- Dueholm M, Lundorf E. Transvaginal ultrasound or MRI for diagnosis of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007. 19(6): 505-12. Abstract.
- Dujardin B, Van der Ende J, Van Gompel A, Unger JP, Van der Stuyft P. Likelihood ratios: a real improvement for clinical decision making? *Eur J Epidemiol* 1994; 10: 29-36.
- Duleba AJ. Diagnosis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24(2):331-46.
- Dupont A, Dupont P, Belanger A, Mailoux J, Cusan L, Labrie F. Hormonal and biochemical changes treatment of endometriosis with the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist triptorelin ethylamide. *Fertil Steril* 1990; 54: 227-232.
- Echeverry J, Ardila E. Pruebas diagnósticas y proceso diagnóstico. En: Ardila E, Sánchez R, Echeverry J. *Estrategias de Investigación en Medicina Clínica. Manual Moderno*. Bogotá 2001. 135-168.
- El-Roey A, Dmowski WP, Gleicher N, Radwanska E, Harlow L, Vinor Z, Tummon I, Rawlins RG. Danazol but not gonadotropin-releasing hormone agonist suppresses autoantibodies in endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50: 864-868.
- Endometriosis. ACOG Educational Bulletin. Sept 1993. Number 184
- Escrig-Sos J, Martínez-Ramos D, Miralles-Tena JM. Pruebas diagnósticas: nociones básicas para su correcta interpretación y uso. *Cir Esp* 2006; 79(5): 267-73.
- Eskenazi B, Kimmel G. Workshop on perinatal exposure to dioxin-like compounds II. Reproductive effects. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 143-145.
- Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, et al. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Esteril* 2001; 76:929-35.
- Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24(2):235-58.

- Evers JLH, Willebrand D. The basement membrane in endometriosis. *Fertil Steril* 1987; 47: 505-507.
- Evers JLH. The second-look laparoscopy for evaluation of the results of medical treatment of endometriosis should not be performed during ovarian suppression. *Fertil Steril* 1987; 47: 502-504.
- Fagan TJ. Nomogram for Bayes' theorem. *N Engl J Med* 1975; 293: 257.
- Fakh H, Bagget B, Holtz G, Tsang KY, Lee JC, Williamson HO. Interleukin-1: a possible role in the infertility associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1987; 47: 213-217.
- Falcone T, Godberg JM, Miller KF. Endometriosis: medical and surgical intervention. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996; 8(3):178-83.
- Farquhar CM. Endometriosis. *BMJ* 2000; 320: 1449-52.
- Farquhar CM. Endometriosis. *BMJ* 2007; 334: 249-253.
- Fazleabas AT, Khan-Dawood FS, Dawood MY. Protein, progesterone, and protease inhibitors in uterine and peritoneal fluids of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1987; 47: 218-224.
- Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Villa L, Brioschi D, Parazzini F. Superovulation with human menopausal gonadotrophins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. *Fertil Steril* 1992; 58: 28-31.
- Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Bettoni G, Gotsch F. Long-term follow-up after conservative surgery for rectovaginal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1020-4.
- Fedele L, Parazzini F, Bianchi S, Arcaini L, Candiani GB. Stage and localization of pelvic endometriosis and pain. *Fertil Steril* 1990; 53: 155-158.
- Feinstein AR. Clinical biostatistics. XXXI. On the sensitivity, specificity and discrimination of diagnostic tests. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17: 104-16.

- Feinstein AR. *Clinical Epidemiology: The Architecture of Clinical Research*. W.B. Saunders Company; 1985.
- Ferreira S, Nakamura M, Salette de Abreu Castro M. The hyperalgesic effect of prostacyclin and prostaglandina E2. *Prostaglandins* 1978; 16: 31-37.
- Ferrero A, Pinedo A, Fernández-Corona A, Salas JS, Hernández-Rodríguez JL. Endometriosis extragenital. *Clin Invest Gin Obst* 2007; 34(1): 6-10.
- Ferrero S, Remorgida V, Venturini PL. Current pharmacotherapy for endometriosis 2010; 11(7): 1123-34. Abstract.
- Fescina RH, Simini F, Belitzky R. Evaluación de los procedimientos diagnósticos. Aspectos metodológicos. *Salud Perinatal PP* 1985; 2: 39-43.
- Fishman EK, Scatarige JC, Saksouk FA, Rosenshein NB, Siegelman SS. Computed tomography of endometriosis. *J Comp Assist Tomogr* 1983; 76: 257-264.
- Fleiss JL: *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd edition, John Wiley & Sons, 1981: 38-48.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical epidemiology: the essentials*. 3ª ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996.
- Ford MR, Turner MJ, Wood C, Soutter WP. Endometriosis developing during Tamoxifen therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1119.
- Foster DC, Stern JL, Buscema J, Rock JA, Wooddruff JD. Pleural and parenchymal pulmonary endometrioma. *Obstet Gynecol* 1981; 50: 552-556.
- Frackiewicz EJ. Endometriosis: an overview of the disease and its treatment. *J Am Pharm Assoc (Wasch)* 2000; 40(5):645-57; quiz 699-702.
- Franssen AMHW, Van der Heijden PFM, Thomas CMG, Doesburg WH, Willesen WNP, Rolland R. On the origin and significance of serum CA-125 concentrations in 97 patients with endometriosis before, during, and after buserelin acetate, nafarelin, or danazol. *Fertil Steril* 1992; 57: 974-979.

- 
- Fraser HM, Sandow J, Cowen GM, Lumsden MA, Haining R, Smith SK. Long-term suppression of ovarian function by a luteinizing-hormone releasing hormone agonist implant in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 53: 61-68.
  - Frey GH. The familial occurrence of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1957; 73: 418-421.
  - Fujii S. Metaplasia: Secondary mullerian system and endometriosis. Tercer Congreso mundial de endometriosis. Bruselas 1992. Abstract 3.
  - Fujimoto J, Sakaguchi H, Hirose R, et al. Angiogenesis in endometriosis and angiogenic factors. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48 Suppl 1:14-20.
  - Gaarder KR. Diagnosis. *South Med J* 1989; 82: 1153-4.
  - Gallardo E, Guanés PP, Valbuena D, Simon C. Patología de la endometriosis: Líquido peritoneal, comparación del endometrio ectópico versus eutópico. En Carlos Simón y Camran Nezhat (Eds.). Cuaderno 2 de medicina reproductiva. Endometriosis. Ed. Médica Paramericana. Madrid 1995. 227-239.
  - Galle P. Clinical presentation and diagnosis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16: 29-42.
  - García Aguirre S, González Batres E, Duque JA, Ballesteros ME, Roldán F, Maicas MA. Fecundación in vitro y endometriosis: Influencia del tratamiento médico previo. *RIF* 1993; 10: 335-338.
  - García Aguirre S, Pérez González J, Duque JA, Ajami A, Miñano A, Sánchez Rubio J. Valor del acetato de leuprolide en el tratamiento de la endometriosis. *RIF* 1990; 7: 431-438.
  - García C, David S. Pelvic endometriosis and pelvic pain. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 740-747.
  - García Manero M, Olartecoechea B, Royo P, et al. Endometriosis. *Rev Med Univ Navarra* 2009; 53(2): 4-7.
  - García Manero M, Olartecoechea B, Royo P, et al. Diagnosis of endometriosis. *Rev Med Univ Navarra* 2009; 53(3): 6-9.

- Ghaemmaghami F, Zarchi MK, Hamed B. High levels of CA125 (over 1,000 IU/ml) in patients with gynecologic disease and no malignant conditions: three cases and literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276: 559-61.
- Giménez J. Estudio citopatológico del ovario normal y patológico. Tesis Doctoral. Universidad de Alicante 1990. 129.
- Glasziou P. Threshold analysis via the Bayes' nomogram. *Med Decis Makin* 1991; 11: 61-2.
- Gleicher N, El-Roey A, Confino E, Friberg J. Is endometriosis an autoimmune disease? *Obstet Gynecol* 1987; 70: 115-122.
- Gleicher N, Karande V, Rabin D, Dudkiewicz A, Pratt D. The bubble test: a new tool to improve the diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod* 1995; 10: 923-926.
- Gleicher N. Endometriosis: A new approach is needed. *Hum Reprod* 1992; 7: 821-824.
- Gmurman VE. Teoría de las probabilidades y estadística matemática. Moscú: Moscú Editorial; 1974.
- Goldman MB, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Current Concepts in Endometriosis* 1990: 15-31.
- Goldstein DP, de Cholnoky C, Emans SJ, Leventhal JM. Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents. *J Reprod Med* 1980; 24: 251-256.
- Gómez A. Todo lo que un neurólogo quiere saber sobre sensibilidad, especificidad y valores predictivos. *Neurología* 2003; 18(2): 11-18.
- Gómez C, Pérez JF. Pruebas diagnósticas. Concordancia. *Semergen* 2007; 33(10): 509-19.
- Gómez C, Sánchez R. Cálculo del tamaño de la muestra en psiquiatría y salud mental (principios básicos para su estimación). *Rev. Col. Psiquiatría* 1998. 27(2): 131-142.

- González-de-Dios J. Valoración de la metodología en los estudios sobre pruebas diagnósticas en "Anales Españoles de Pediatría". An Esp Pediatr 1999; 51: 461-68.
- Goodall JR. "Endometriosis". Philadelphia. Lippincott. 1943.
- Grahan H. (Pseudonym of Flack IH). Eternal eve. Doubleday and Co., Inc. Garden City. New York 1951.
- Grant A. Additional sterility factors in endometriosis. Fertil Steril 1966; 17: 514-519.
- Greenblatt RB, Dmowski WP, Mahesh VB, Scholer HFL. Clinical studies with antigonadotropin Danazol. Fertil Steril 1971; 22: 102-112.
- Greenhalgh T. How to read a paper: papers that report diagnostic or screening tests. BMJ 1997; 315: 540-543.
- Grimes DA, Lebolt SA, Grimes KR, Wingo PA. Systemic lupus erythematosus and reproductive function: a case-control study. Am J Obstet Gynecol 1985; 153: 179-186.
- Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. Ann Intern Med 1981; 94: 557-63.
- Groll M. Endometriosis and spontaneous abortion. Fertil Steril 1984; 41: 933-935.
- Gruppo Italiano Studio Endometrisi. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Hum Reprod 1999; 14: 1332-4.
- Guyatt GH, Sackett DL et al. User's Guides to the Medical Literature: How to Use an article about Therapy or Prevention. What were the Results and will they help me in Caring for my Patients? JAMA 1994; 271(1): 59-63.
- Guyatt GH, Sackett DL, et al. User's Guides to the Medical Literature: How to Use an article about Therapy or Prevention. Are the Results of the Study Valid? JAMA 1993; 270(21): 2598-2601.
- Guzick DS. Clinical epidemiology of endometriosis and infertility. Obstet Gynecol Clin North Am 1989; 16: 43-59.

- Haber GM, Behelak VF. Preliminary report of the use of Tamoxifen in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 582-586.
- Halban J. Metastatic hysteroadenosis. *Wien Klin Wchnschr* 1924; 37: 1205-1209.
- Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK. *Hum Reprod* 1996; 11: 878-80.
- Halme J, Chafe W, Currie JL. Endometriosis with massive ascites. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 591-593.
- Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 151-154.
- Halton EM, Malkasian GD, Dockery MB, Pratt JH. Endometriosis in young women. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 98: 116-119.
- Hamblen EC. Androgen treatment of woman. *Soth Med J* 1957; 50: 743-747.
- Han M. Preliminary results of Gossipol treatment in the menopausal functional uterine bleeding, myoma, and endometriosis. *Acta Med Chin Acad Med Sci* 1980; 2: 167-170.
- Haney AF, Misukonis MA, Weinberg JB. Macrophages and infertility: Oviductal macrophages are potential mediators of infertility. *Fertil Steril* 1983; 39: 310-315.
- Haney AF, Muscato JJ, Weinberg JB. Peritoneal fluid cell populations in infertility patients. *Fertil Steril* 1981; 35: 696-698.
- Haney AF. The risks/benefits of laparoscopic cautery for endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 55: 243-245.
- Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve. *Radiology* 1982; 143: 29-36.
- Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA19.9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 733-9.



- 
- Harkki-Siren P, Sjoberg J, Kurki T. Major complications of laparoscopy: a follow-up Finnish study. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 94-8.
  - Haskins AL, Woolf B. Stilbestrol induced hyper hormonal amenorrhea for the treatment of pelvis endometriosis. *Obstet Gynecol* 1955; 5: 113-116.
  - Hasson HM. Incidence of endometriosis in diagnostic laparoscopy. *J Reprod Med* 1976; 16: 135-138.
  - Healy DL, Rogers PA, Hii L, et al. Angiogenesis: a new theory for endometriosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4(5):736-40.
  - Hedley JP. Haematoma of the ovary, with reports of 18 cases. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1910; 18: 294-311.
  - Hezl M. Gonadotropin-releasing analogs: update on new findings. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 757.
  - Henneckens CH y Mayrent SL. *Epidemiology in Medicine*. Boston: Little, Brown and Company; 1987.
  - Hernández-Valencia. Diagnóstico de la Endometriosis. *Perinatol Reprod Hum* 2009; 23: 25-29
  - Hickok LR, Burry KA, Cohen NL, Moore DE, Dahl KD, Soules MR. Medical treatment of endometriosis: a comparison of the suppressive effects of danazol and nafarelin on reproductive hormones. *Fertil Steril* 1991; 56: 622-627.
  - Hill JA, Haimovici F, Anderson DJ. Products of activated lymphocytes and macrophages inhibit mouse embryo development in vitro. *J Immunol* 1987; 139: 2250-2254.
  - Hirsch EF, Jones HO. The behavior of the epithelium in explants of human endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1933; 25: 37-41.
  - Hlatky MA, Mark DB, Harrell FE, Lee KL, Califf RRM, Pryor DB. Rethinking Sensitivity and Specificity. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1195-8.

- Hoeger KM, Guzick DS. An update on the classification of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42(3):611-9.
- Holt VL and Weiss NS. Recommendations for the design of epidemiologic studies of endometriosis. *Epidemiology* 2000; 11: 654-659.
- Hornstein MD, Gleason RE, Barbieri RL. A randomized double-blind prospective trial of two doses of gestrinone in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 53: 237-241.
- Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 16-24.
- Hornstein MD, Thomas PP, Gleason RL, Barbieri RL. Menstrual cyclicity of CA 125 in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 58: 279-283.
- Horsfield K. Catamenial pleural pain. *Eur Respir* 1989; 2: 1013-1014.
- Hoshiai H. Laparoscopic studies for pelvic endometriosis in relation to sterility. *Acta Obst Gynaec Jpn* 1989; 41: 990-999. Abstract.
- Houston DE, Noller KL, Melton LJ, Selwyn BJ, Hardy RJ. Incidence of pelvic endometriosis en Rochester, Minnesota, 1970-1979. *Am J Epi* 1987; 125: 959-969.
- Houston DE. Evidence for the risk of endometriosis by age, race, and socioeconomic status. *Epi Reviews* 1984; 6: 167-191.
- Howard FM. The role of laparoscopy as a diagnostic tool in chronic pelvic pain. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14(3):467-94.
- Huang K, Fenton S. Detection of endometrial antibodies in sera of endometriosis patients using immunofluorescence microscopy and digital image enhancement. *Tercer Congreso Mundial de Endometriosis*. Bruselas 1992. Abstract 68.
- Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD000155.

- 
- Hui SL, Walter SD. Estimating the error rates of diagnostic tests. *Biometrics* 1980; 36: 167-71.
  - Hull ME, Moghisi KS, Magyar DF, Hayes MF. Comparison of different treatment modalities of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1987; 47: 40-44.
  - Hulley SB, Cummings SR. *Diseño de la investigación clínica*. Ediciones Doyma, S.A. 1993.
  - Ibáñez V, Modesto A. MBE en Cirugía Pediátrica. Lectura crítica de artículos. Pruebas diagnósticas (II). *Cir Pediatr* 2006; 19(3): 130-5.
  - Igarashi M, Ogata F, Nogami Y, Takahashi Y, Taguchi H, Miyasaka M, Ando A, Kobayashi Y. Local danazol therapy is more effective than oral danazol therapy for pelvic endometriosis or adenomyosis. Tercer Congreso Mundial de Endometriosis. Bruselas 1992. Abstract 38.
  - Ingersoll FM. Selection of medical or surgical treatment of endometriosis. *Clin Obst Gynecol* 1977; 20: 849-864.
  - Iwanoff NS. Drüsiges cystenhaltiges uterusfibromyom complicirt durch sarcom und carcinoma. (Adenofibromyoma cysticum sarcomatoses carcinomatosum). *Monatsschr Geburtshilfe Gynäkol* 1898; 7: 295-300. Abstract.
  - Jackson B, Telner D. Managing the misplaced. Approach to endometriosis. *Can Fam Physician* 2006; 52(11): 1420-4.
  - Jacobson VC. Autotransplantation of endometrial tissue in the rabbit. *Arch Surg* 1922; 5: 281.
  - Jacob TZ. The existence of biochemical endometriosis in idiopathic infertile women: A scoring system analysis of ratios of components in peritoneal fluid and serum. Tercer Congreso Mundial de Endometriosis. Bruselas 1992. Poster 36.
  - Jansen RPS, Russell P. Non pigmented endometriosis: Clinical laparoscopic and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1154-1159.

- Jansen RPS. Minimal endometriosis and reduced fecundability. Prospective evidence from an artificial insemination by donor program. *Fertil Steril* 1986; 46: 141-143.
- Javert CI. Pathogenesis of endometriosis based on endometrial hornepiasia, direct extension, exfoliation and implantation, lymphatic and hematogenous metastasis (including 5 cases reports of endometrial tissue in pelvic lymph nodes). *Cancer* 1949; 2: 399.
- Jenkins S, Olive D, Haney A. Endometriosis: Pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986; 155: 1154-9.
- Jones R. Reporting studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Family Practice* 2004; 21(1): 3.
- Jones RC. The effect of a luteinizing hormone-releasing hormone antagonist on experimental endometriosis in the rat. *Acta Endocrinol Copenh* 1987; 114: 379-382.
- Joshi SG. Progesterin-dependent human endometrial protein: a marker for monitoring human endometrial function. *Adv Exp Med Biol* 1987; 230: 167-86. Abstract.
- Junceda E. Diagnóstico de la endometriosis. En Junceda Abello E. (Ed.) *Diagnóstico en Obstetricia y Ginecología*. Ed. Richard Grandío. Oviedo 1971. 245-247.
- Kafali H, Artuc H, Demir N. Use of CA125 fluctuation during the menstrual cycle as a tool in the clinical diagnosis of endometriosis; a preliminary report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116(1): 85-8. Abstract.
- Kamerer Doak DN, Magriná JF, Nemiro JS, Lidner TK. Bening Gynecologic conditions associated with CA 125 level > 1000 u/ml. A case report. *J Reprod Med* 1996; 41: 179-182.
- Kapadia SB, Russak RR, O'Donnell WF, Harris RN, Lecky JW. Postmenopausal ureteral endometriosis with atypical adenomatous hyperplasia following hysterectomy, bilateral oophorectomy, and long-term estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 60-63.

- 
- Karnaky KJ. The use of stilbestrol for endometriosis. *South Med J* 1948; 41: 1109-1111.
  - Kaseki H, Ishikawa H, Igarashi T, Toyama K, Watanabe M, Ienaga S, Akira S, Araki T. Intravaginal administration of Danazol for endometriosis. Tercer Congreso Mundial de Endometriosis. Bruselas 1992. Poster 40.
  - Kassirer JP, Kopelman RI. The luxuriant language of diagnosis. *Hosp Pract* 1989; 24: 36-8.
  - Kassirer JP. Diagnostic Reasoning. *Ann Intern Med* 1989; 110: 893-5.
  - Kassirer JP. Our stubborn quest for diagnostic certainty. A cause of excessive testing. *N Engl J Med* 1989; 320: 1489-91.
  - Kauma S, Clark MR, White C, Halme J. Production of fibronectin by peritoneal macrophages and concentration of fibronectin in peritoneal fluid from patients with and without endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 13-18.
  - Kauppila A, Rönnerberg L, Ylikorkala O. Prostaglandin biosynthesis inhibitors and endometriosis. *Prostaglandins* 1979; 18: 655-661.
  - Kauppila A. Changing concepts of medical treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 324-336.
  - Keenan JA, Chen TT, Chadwell NL, Torry DS, Caudle MR. Interferon gamma (INF-gamma) and interleukin-6 (IL-6) in peritoneal fluid and macrophage conditioned media of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1994; 32: 180-183.
  - Keettel WC., Stein RJ. The viability of the cast-off menstrual endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1951; 61: 440-445.
  - Kennedy SH, Sargent IL, Starkey PM, Hicks BR, Barlow DH. Localization of antiendometrial antibody binding in women with endometriosis using a double-labelling immunohistochemical method. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 671-674.
  - Kettel LM, Murphy AA, Mortola JF, Liu JH, Ulmann A, Yen SS. Endocrine responses to long-term administration of the antiprogestone RU486 in patients with pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 56: 402-407.

- Kim JG, Kim CW, Moon SY, Chang YS, Lee JY. Detection of antiendometrial antibodies in sera of patients with endometriosis by dual coloured, double labeling immunohistochemical method and western blot. *Am J Reprod Immunol* 1995; 35: 80-87.
- Kinch RAH. Enigmatic pelvic pain. *Contemp Ob Gyn* 1987; 30: 51-58.
- Kindermann G. Endometriosis. Concepto y origen. En: *Ginecología y Obstetricia*, tomo III (Ginecol. Especial). Editorial Salvat, 1974.
- Kistner RW, Siegler AM, Behrman SJ. Suggested classification for endometriosis. Relationship to infertility. *Fertil Steril* 1977; 28: 1008-1010.
- Kistner RW. Endometriosis and infertility. *Clin Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16: 157-160.
- Kistner RW. The use of never progestins in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 75: 264-277.
- Klein NA, Pérgola GM, Tekmal RR. Cytokine regulation of cellular proliferation in endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 1994; 734: 322-332.
- Knottnerus JA, Leffers P. The influence of referral patterns on the characteristics of diagnostic tests. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1143-54.
- Koninckx PR, Barlow D, Kennedy S. Implantation versus infiltration: the Sampson versus the endometriotic disease theory. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47(1):3-10.
- Koninckx PR, Ide P, Vandenbrouche W, Brosens IA. New aspects of the pathophysiology of endometriosis and associated infertility. *J Reprod Med* 1980; 24:257-261.
- Koninckx PR, Martin D. Treatment of deeply infiltrating endometriosis. *Curr Opin Obstet Gyn* 1994; 6: 231-241.
- Koninckx PR, Martin DC. Deep endometriosis: A consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa?. *Fertil Steril* 1992; 58: 924-928.

- 
- Koninckx PR, Muydermans M, Brosens IA. Unexplained infertility: "Leuven" consideration. *Eur J Obstet Gynecol* 1968; 31: 821-824.
  - Koninckx PR, Riittinen L, Seppala M, Cornillie FJ. CA 125 and placental protein 14 concentrations in plasma and peritoneal fluid of women with deeply infiltrating pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 57: 523-530.
  - Koumantakis E, Matalliotakis I, Neonaki M, Froudarakis G, Georgoulis V. Soluble serum interleukin-2 receptor, interleukin-6 and interleukin -1a in patients with endometriosis and in controls. *Arch Gynecol Obstet* 1994; 255: 107-112.
  - Kramer HC. Medical test: objective and quantitative guidelines. SAGE Publications Inc. Chapter 14. California 1992.
  - Krestchmer HI. Endometriosis of the bladder. *J Urol* 1945; 53: 459.
  - Kuohung W, Jones GL, Vitonis AF, Cramer DW, et al. Characteristics of patients with endometriosis in the United States and The United Kingdom. *Fertil Steril* 2002; 78: 767-72.
  - Kurjak A, Kupesic S. Scoring system for prediction of ovarian endometriosis based on transvaginal color and pulsed Doppler sonography. *Fertil Steril* 1994; 62: 81-88.
  - Lane N, Baptista J, Orwoll E. Bone mineral density of the lumbar spine in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 55: 537-542.
  - Latour J. Análisis de decisiones. Quaderns de salut pública i administració de serveis de salut, 12. Valencia: Institut Valencià d'Estudis en Salut Pública, 1997.
  - Latour J. El diagnòstico. Quaderns de salut pública i administració de serveis de salut, 21. Valencia: Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut, 2003.
  - Lattes R, Shepard F, Tovell H, Wylie R. A clinical and pathologic study of endometriosis of the lung. *Surg Gynec & Obst* 1956; 103: 552-558.
  - Le Bouedec G, Kauffmann P, Pigeon JM, de Latour M, Lemesle P, Dauplat J. Endometriose post-menopausique developpee sous tamoxifene. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1991; 86: 407-410.

- Leach RE, Arneson BW, Ball GD, Ory SJ. Absence of antisperm antibodies and factors influencing sperm motility in the cul-de-sac fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 53: 351-353.
- Lee W. Probabilistic analysis of global performances of diagnostic tests: interpreting the Lorenz Curve-based summary measures. *Stat Med* 1999; 18: 455-71.
- Leiman G, Markowitz S, Veiga-Ferreira M, Margolius K. Endometriosis of the rectovaginal septum: Diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Acto Cytol* 1986; 30: 313-316.
- Lemay A, Brideau NA, Forest JC, Dodin S, Maheux R. Cholesterol fractions and apolipoproteins during endometriosis treatment by a gonadotrophin releasing hormone (GnRH) agonist implant or by danazol. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 305-310.
- Lemay A, Lourdusamy M. Gonadotrophin releasing hormone agonist suppressive treatment of ovarian function decreases serum LH-Beta and bioactive LH but maintains elevated levels of LH-alpha. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 191-196.
- Lemay A, Quesnel G. Potential new treatment of endometriosis: reversible inhibition of pituitary-ovarian function by chronic intranasal administration of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist. *Fertil Steril* 1982; 38: 376-379.
- Lerma E, Prat J. Endometriosis: Anatomía patológica y relación endometriosis-carcinoma. *RIF* 1995; 12: 243-247.
- Lessey BA, Castelbaum AJ. Integrin in the endometrium of women with endometriosis. *Brit J Obstet Gynaec* 1984; 102: 347-348.
- Lessey BA, Metzger DA, Haney AF, McKarty KS Jr. Immunohistochemical analysis of estrogen and progesterone receptors in endometriosis: comparison with normal endometrium during the menstrual cycle and the effect of medical therapy. *Fertil Steril* 1989; 51: 409-415.
- Lindsay P, Shaw RW. The effect of livial on GnRH agonist induced bone loss. Séptimo Congreso Internacional sobre Menopausia. Estocolmo 1993. Abstract 95.



- 
- Liston WA, Bradford WP, Downie J, Kerr MG. Laparoscopy in a general gynecologic unit. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 672-677.
  - Liu DTY, Hitchcock A. Endometriosis: Its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 859-862.
  - López de Ullibarri Galparsoro I, Pita Fernández S. Curvas ROC. *Cad Aten Primaria* 1998; 5(4): 229-235.
  - Luciano AA, Turksoy RN, Carleo JL. Evaluation of oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988; 2: 323-327.
  - Luisi S, Lazzeri L, Ciani V, Petraglia F. Endometriosis in Italy: from cost estimates to new medical treatment. *Gynecol Endocrinol* 2009. 25(11): 734-40. Abstract.
  - Llanera Ibarguren R, Lecumberri Castaños D, Padilla Nieva J, et al. Endometriosis urinaria. *Arch Esp Urol* 2002; 55: 1209.
  - Madero R, Pérez E, San José B. Estadística para pediatras (III). Análisis de datos. *An Pediatr Contin* 2007. 5(1): 63-7.
  - Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Human Reprod* 1991; 6: 544-9.
  - Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991; 6: 544-549.
  - Malinak CR, Hofstadler A, Del Junco DJ. Recurrence of endometriosis after combined Gn-RH agonist-surgical therapy. Tercer Congreso Mundial de Endometriosis. Bruselas 1992. Poster 20.
  - Mangtani P, Booth M. epidemiology of endometriosis. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1993; 47: 84-88.
  - Manríquez JJ, Silva S, Ilabaca A. Dermatología basada en evidencia: estudios diagnósticos. *Piel* 2006; 21(8): 371-7.
  - Marcoux S, Maheux R, Berubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217-22.

- Márquez Ramírez M, Jou Collell P. Valoración histopatológica de la endometriosis. RIF 1989; 6: 259-265.
- Martin DC, Hubert GD, Vander Zwaag R, El-Zeky FA. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. Fertil Steril 1989; 51: 63-67.
- Martin DC, Ling FW. Endometriosis and pain. Clin Obstet Gynecol 1999; 42(3): 664-686.
- Martínez-Roman S, Balasch J. et al. Immunological factors in endometriosis-associated reproductive failure: studies in fertile and infertile women with and without endometriosis. Hum Reprod 1997;12:1794-9.
- Martínez-Roman S, Balasch J. et al. Transferrin Receptor (CD71) expression in peritoneal macrophages from fertile and infertile women with and without endometriosis. Am J Reprod Immunol 1997;38:413-7
- Masuzaki H. A study of the diagnosis and treatment of the infertile patients with endometriosis externa by scoring. Acta Obst Gynaec Jpn 1987; 36: 987-994. Abstract.
- Matalliotakis I, Panidis D, Vlassis G, Neonaki M, et al. Unexpected increase of the CA19.9 tumour marker in patients with endometriosis. Eur J Gynaecol Oncol 1998; 19: 498-500. Abstract.
- Mathur S, Butler WJ, Chihal HJ, Isaacson KB, Gleicher N. Targen antigen(s) in endometrial autoimmunity of endometriosis. Autoimmunity 1995; 20: 211-222.
- Mathur S, Chial HS. Antiendometrial antibodies?. Fertil Steril 1992; 57: 704-705.
- Mathur S, Peress RS, Williamson HO, Youmans CD, Maney SA, Garvin AJ, Rush PF, Fudenberg HH. Autoimmunity to endometrium and ovary in endometriosis. Clin Exp Immunol 1982; 50: 259-266.
- Mathur SP. Autoimmunity in endometriosis: relevance to infertility. Am J Reprod Immunol 2000; 44(2):89-95.
- Matsuura K, Honda Y, Nishimura K, Yamamoto S, Furuki Y, Okamura H. Scoring system for screening patients with endometriosis in infertile clinic. Acta Obst Gynaec Jpn 1990; 42: 174-178. Abstract.

- 
- Matthews CJ, Redfern CPF, Hirst BH, Thomas EJ. Characterization of human purified epithelial and stromal cells from endometrium and endometriosis in tissue culture. *Fertil Steril* 1992; 57: 990-997.
  - McCarthy E. Inpatient utilization of short-stay hospitals by diagnosis: United States, 1980. National Center for Health Statistics, series 13: Data from the National Health Survey, nº 74. 1982: 1683-1735.
  - McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. *Hum Reprod Update* 2000; 6(1):45-55.
  - McMahon B, Trichopoulos D, Cole P, Brown J. Cigarette smoking and urinary estrogens. *N Engl J Med* 1982; 307: 1062-1065.
  - McQueen D, McKillop JH, Gray HW. et al. Radionuclide migration through the genital tract in infertile women with endometriosis. *Hum Reprod* 1993;8:1910-4.
  - Meden H, Fattahi-Meibodi A. CA 125 in benign gynecological conditions. *Int J Biol Markers* 1998; 13(4):231-7.
  - Meigs JV. Gynecology: endometriosis. *N Engl J Med* 1942; 226: 147-153.
  - Meldrum DR, Chang RJ, Lu J, Vale W, Rivier J, Judd HL. "Medical oophorectomy" using a long-acting GnRH agonist: a possible new approach to the treatment of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1081-1086.
  - Meldrum DR. Management of endometriosis with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1985; 44: 581-582.
  - Melega C, Balducci M, Bulletti C, Galassi A, Jasonni VM, Flamigni C. Tissue factors influencing growth and maintenance of endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 1991; 622: 256-265.
  - Meretith SM, Sánchez-Ramos L, Kaunitz AM. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009. 201: 107.e1-6.

- Mesa JC, García O, Lillo J, Mascaró F, Arruga J. Oftalmología basada en pruebas: evaluación crítica de la literatura sobre pruebas diagnósticas. Arch Soc Esp Oftalmol 2008; 83(11).
- Metzger DA, Haney AF. Endometriosis: Etiology and pathophysiology of infertility. Clin Obstet Gynecol 1988; 31: 801-812.
- Metzger DA. Cyclic changes in endometriosis implants. Tercer Congreso Mundial de Endometriosis. Bruselas 1992. Abstract 11.
- Meyer R. Autobiography. A short abstract of a long life. Henry Schuman ed. New York 1949. 71.
- Meyer R. Ueber eine adenomatose wucherung der serosa in einer bauchnarbe. Z Geburtshilfe Gynäkol 1903; 49: 32-41.
- Miller KA, Pittaway DE, Deaton JL. The effect of serum from infertile women with endometriosis on fertilization and early embryonic development in a murine in vitro fertilization model. Fertil Steril 1995; 64:623-6.
- Miralles RM, Petit J, Balaguero LL. Endometriosis tumoral asociada a esterilidad. Eficacia del tratamiento combinado medico-quirúrgico. RIF 1993; 10: 497-498.
- Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 2003; 30: 1-19.
- Miyazawa K. Incidence of endometriosis among Japanese women. Obstet Gynecol 1976; 48: 407-409.
- Moen MH. Endometriosis in women at interval sterilization. Acta Obstet Gynecol Scand 1987; 66: 451-454.
- Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. Fertil Steril 1998; 70: 1101-8.
- Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, et al. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 20(6): 630-4.

- Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for the treatment of painful symptoms associated with endometriosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library 1999, Issue 3. Oxford:Update Software.
- Moore J, Ziebland S, Kennedy S. "People sometimes react funny if they're not told enough": women's views about the risks of diagnostic laparoscopy. *Health Expectations* 2002; 5: 302-9.
- Morcos RN, Gibbons WE, Findley WE. Effect of peritoneal fluid on in vitro cleavage of two-cell mouse embryos: Possible role in infertility associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 44: 678-683.
- Morrison AS. *Screening in Chronic disease*. Second edition. New York: Oxford University Press; 1992.
- Mostoufizadeh M, Scully RE. Malignant tumors arising in endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1980; 23: 951-963.
- Murphy AA, Green WR, Bobbie D, de la Cruz ZC, Rock JA. Unsuspected endometriosis documented by scanning electron microscopy in visually normal peritoneum. *Fertil Steril* 1986; 46: 522-524.
- Murphy AA, Schlaff WD, Hassiakos D, Durmusoglu F, Damewood MD, Rock JA. Laparoscopic cautery in the treatment of endometriosis-related infertility. *Fertil Steril* 1991; 55: 246-251.
- Muse KN, Wilson EA. How does mild endometriosis cause infertility?. *Fertil Steril* 1982; 38: 145-150.
- Musich JR, Behrman SJ. Infertility laparoscopy in perspective. Review of live hundred cases. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 293-303.
- Nease RF, Bonduelle Y. Solid recommendations from soft numbers: the test/treatment decision. *Med Decis Making* 1987; 7: 220-33.
- Nesbitt R, Rizk P. Uterosacral ligament syndrome. *Obstet Gynecol* 1971; 37: 730-733.

- Nezhat C, Nezhat F. Reliability of the visual diagnosis of ovarian endometriosis?. *Fertil Steril* 1992; 58: 223-4.
- Nezhat F, Nezhat CC, Allan CJ, Metzger DA, Sears DL. Clinical and histological classification of endometriomas. *J Reprod Med* 1992; 37: 771-776.
- Nichols TR, Lamb K, Arkins JA. The association of atopic diseases with endometriosis. *Am Allergy* 1987; 59: 360-363.
- Norris CC. Ovary containing endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1921; 1: 831-834.
- Novak E, TeLinde RW. The endometrium of the menstruating uterus. *JAMA* 1924; 83: 900-911.
- Novak E. Abdominal hemorrhage of ovarian origin. *J Am Med Assoc* 1917; 68: 1160-1162.
- Novak ER, Woodruff JD. "Gynecologic and obstetric pathology, with clinical and endocrine relations". 8th ed. WB Saunders. Philadelphia 1979.
- Novo A. Endometriosis: Clínica general y diagnóstico. *RIF* 1995; 12: 277-282.
- Oak MK, Chantler EN, Williams CA, Elstein M. Sperm survival rates in peritoneal fluid from infertile women with endometriosis and unexplained infertility. *Clin Reprod Fertil* 1985; 3: 297-303.
- Ochoa C. Valoración crítica de documentos científicos. Aplicabilidad de los resultados de la valoración a nuestra práctica clínica. *Bol Pediatr* 2002; 42: 120-30.
- Odukoya OA, Wheatcroft N, Weetman AP, Cooke ID. The prevalence of endometrial immunoglobulin G antibodies in patients with endometriosis. *Hum Reprod* 1995; 10: 1214-1219.
- Ojea A, Rodríguez B, Alonso R et al. Endometriosis vesical. *Act Urol Esp* 1992; 6: 805.
- Olartecoechea B, García-Manero M, Royo P, Aubí M. Tratamiento de la endometriosis. *Rev Med Univ Navarra* 2009; 53(3): 12-14.

- 
- Olive DL, Haney AF. Endometriosis associated infertility: A critical review of therapeutic approaches. *Obstet Gynecol Surv* 1986; 41: 538-555.
  - Oliveira N, Pellicer A, Remohí J, Cano F, Simón C. Alteración del desarrollo embrionario precoz en pacientes con endometriosis. *Prog Obst Gin* 1995; 38: 465-470.
  - Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991; 56: 45-51.
  - Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Koninckx PR. Transforming growth factor beta activity is increased in peritoneal fluid from women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 287-292.
  - Ordás J, Pérez-Pinar A. Pautas actuales en el tratamiento de la endometriosis y recurrencias. *RIF* 1995; 12: 349-354.
  - Ordás J. Laparoscopia como técnica diagnóstica en la endometriosis. Qué hacer y no hacer. *RIF* 1992; 6: 359-360.
  - Ota H. Distribution of immunoglobulin G and complement components C3 and C4 in endometriotic tissue or endometrium in women with endometriosis or adenomyosis. Tercer Congreso Mundial de Endometriosis. Bruselas 1992. Poster 6.
  - Otero W, Pineda LF, Beltrán LH. Utilidad de la razón de verosimilitud (likelihood ratio) en la práctica clínica. *Rev Colomb Gastroenterol* 2001; 16: 33-36.
  - Ozkan S, Arici A. Advances in treatment options of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 67(2): 81-91.
  - Pahwa GS, Kullander S, Vollmer G, Oberheuser F, Knuppen R, Emons G. Specific binding test for gonadotrophin releasing hormone in human endometrial adenocarcinoma. *Eur J Obstet Gynecol* 1991; 41: 135-142.
  - Pancorbo Alonso MA. Tratamiento farmacológico de la endometriosis. *Farmacoterapia* 1995; 12: 149-154.

- Paoletti AM, Serra GG, Cagnacci A, et al. Spontaneous reversibility of bone loss induced by gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *Fertil Steril* 1996; 65:707-10.
- Parazzini F, Fedele L, Busacca M, Falsetti L, Pellegrini S, Venturini PL, Stella L. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: Result of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1205-1207.
- Parazzini F, La Vecchia C, Francheschi S, Negri E, Cecchetti G. Risk factor for endometriod, mucinous and seros benign ovarian cysts. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 108-112.
- Parazzini F, Luchini L, Vezzoli F. Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: Results from a multicentric Italian Study. *Hum Reprod* 1994; 9: 1158-1162.
- Parrilla JJ, Navarro JM, López E, Abad L, Ación P. Endometriosis. Conducta médica. Manipulación endocrina. *RIF* 1995; 12: 309-326.
- Pascual MA, Tresserra F, Lopez-Marin L, et al. Role of color Doppler ultrasonography in the diagnosis of endometriotic cyst. *J Ultrasound Med* 2000; 19(10):695-9.
- Pastor H, Donate MJ, Giménez JM, Pastor JM et al. Endometriosis vesical. Revisión de la literatura, con especial referencia a la española y aportación de dos nuevos casos. *Arch Esp Urol* 2006; 59, 2: 111-122.
- Pauertein CJ. Clinical presentation and diagnosis. In Schenken RS ed. *Endometriosis: contemporary concepts in clinical management*. JB Lippincot. Philadelphia 1989: 127-124.
- Pauker SG, Kassirer JP. Therapeutic decision making: a cost-benefit analysis. *N Engl J Med* 1975; 293: 229-34.
- Pauker SG, Kassirer JP. The threshold approach to clinical decision making. *N Engl J Med* 1980; 302(20):1109-17.



- 
- Pellicer A, Ballesteros A. Tratamiento quirúrgico de la endometriosis. En Carlos Simón y Camran Nezhat (Eds.). Cuaderno 2 de medicina reproductiva. Endometriosis. Ed. Médica Panamericana. Madrid 1995. 297.
  - Pellicer A. Análogos de la GnRH en el tratamiento de la endometriosis. En Carlos Simón y Camran Nezhat (Eds.). Cuaderno 2 de medicina reproductiva. Endometriosis. Ed. Médica Panamericana. Madrid 1995. 271-296.
  - Pérez JJ, Redwine DB. Laparoscopic presacral neurectomy. En Soderstrom RM (ed.). Operative laparoscopy. Raven Press. New York 1992. 157-160.
  - Pérez-Canal C. Un deber. Un derecho. La protección de datos de carácter personal. En Bandrés-Moya F y Delgado-Bueno S (Eds.). Biomedicina y derecho sanitario. Ed. ADEMÁS Comunicación, S.L. Madrid 2009. 391-412.
  - Petit J, Miralles RM, Gine L, Rivera A, Bonnín R, Navarro MA, Balaguero L. Eficacia de un agonista de la LHRH (Acetato de Leuprolide) en el tratamiento de la endometriosis. RIF 1991; 8: 253-261.
  - Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. Human Reprod 2005; 20:1993-8.
  - Pita S. Determinación del tamaño muestral. Cad Aten Primaria 1996; 3: 138-44.
  - Pita S. Tipos de estudios epidemiológicos.
  - Pittaway DE, Favez JA. The use of CA 125 in the diagnosis and management of endometriosis. Fertil Steril 1986; 46: 790-795.
  - Pittaway DE. The use of serial CA 125 concentrations to monitor endometriosis in infertile women. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1032-1037.
  - Portuondo JA, Echanojauregui AD, Herran C, Alijarte I. Early conception in patients with untreated mild endometriosis. Fertil Steril 1983; 39: 22-25.
  - Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD002122.

- Prough SG, Aksel S, Gilmore SM, Yeoman RR. Peritoneal fluid fractions from patients with endometriosis do not promote two-cell mouse embryo growth. *Fertil Steril* 1990; 54: 927-930.
- Quereda F, Lloret M, Brotons J, Barragán JC, Acién P. Diagnóstico clínico, analítico y ecográfico de la endometriosis. *RIF* 1992; 9: 117-123.
- Querleu D, Chapron C, Chevalier L, Bruhat M. Complications of gynaecological laparoscopic surgery. A French multicentre collaborative study. *Gynaecol Endosc* 1993; 2: 3-6.
- Quesada A. Diagnóstico de Laboratorio. Principales pruebas de bioquímica clínica y hematología. 1º ed. Litografía e Imprenta Lehmann: San José, Costa Rica, 2003.
- Ramos JM, Hernández I. Investigación sobre pruebas diagnósticas en Medicina Clínica. Valoración de la metodología. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 129-34.
- Ranney B. Endometriosis IV. Hereditary tendency. *Obstet Gynecol* 1971; 37: 734-737.
- Ranney B. Endometriosis: pathogenesis, symptoms, and findings. *Clin Obstet Gynecol* 1980; 23: 865-874.
- Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. Tomo I. 22ª edición. Editorial Espasa Calpe, S.A. Madrid 2001.
- Redwine DB, Wright JT. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. *Fertil Steril* 2001; 76: 358-65.
- Redwine DB, Yocom LB. A serial section study of visually normal pelvic peritoneum in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 54: 648-651.
- Redwine DB. Peritoneal blood painting: an aid in the diagnosis of endometriosis?. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 865-866.
- Redwine DB. The distribution of endometriosis in the pelvis by age groups and fertility. *Fertil Steril* 1987; 47: 173-175.

- Redwine DB. The visual appearance of endometriosis and its impact on our concepts of disease. In Chadha DR, Buttram VC (Eds.). *Current Concepts in Endometriosis*. Alan R Liss, Inc. New York 1990. 393-421.
- Reinhold C, Tafazoli F, Wang L. Imaging features of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4(4):337-49-
- Reiter RC. Dolor pélvico crónico. Prefacio. *Clin Obst Gin* 1990; Vol 1: 117-118.
- Remohí J, Guanes PP. Aspectos clínicos de la endometriosis. En Carlos Simón y Camran Nezhat (Eds.). *Cuaderno 2 de medicina reproductiva. Endometriosis*. Ed. Médica Panamericana. Madrid 1995. 241-254.
- Remohí J, Levy M. Tratamiento médico de la endometriosis. En Carlos Simón y Camran Nezhat (Eds.). *Cuaderno 2 de medicina reproductiva. Endometriosis*. Ed. Médica Panamericana. Madrid 1995. 255-269.
- Revilla M, Perera S, Arribas I, Aranz F, Iritia M, Rico H. Valores de masa ósea y endometriosis: Resultados preliminares. *RIF* 1992; 9: 127-131.
- Richards RJ. Using threshold analysis to improve medical decisions. *Hosp Pract* 1997; 15; 32(11):15-26.
- Ridley JH, Edwards IK. Experimental endometriosis in the human. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 76: 783-796.
- Ridley JH. The histogenesis of endometriosis. A review of facts and fancies. *Obst Gynec Surv* 1968; 23: 1-35.
- Riegelman RK, Hirsch RP. Discriminación diagnóstica de las pruebas. *Bol Oficina Sanit Panam* 1991; 111: 536-47.
- Rier SE, Parsons AK, Becker JL. Altered interleukin-6 production peritoneal leukocytes from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 61: 294-299.
- Ripps B, Martin D. Focal tenderness, pelvic pain and dysmenorrhea in endometriosis. *J Reprod Med* 1991; 36: 470-472.

- Rizner TL. Estrogen metabolism and action in endometriosis. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 307: 8-18.
- Robertson A, Zweig MH, Van Steirteghem AC. Evaluating the clinical efficacy of Laboratory Tests. *Am J Clin Pathol* 1983; 79(1): 78-86.
- Robledo J. Diseños de muestreo (II). *Nurse Investigación*, nº 12, Febrero 2005.
- Rock JA, Markham SM. Pathogeny of endometriosis. *Lancet* 1992; 340: 1264-1267.
- Rodgers AK, Falcone T. Treatment strategies for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(2): 243-55. Abstract.
- Rodríguez-Artalejo F, Banegas-Banegas JR, González-Enríquez J, et al. Análisis de decisiones clínicas. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 348-54.
- Rodríguez-Escudero FJ, Neyro JL, Corcostegui B, Benito JA. Does minimal endometriosis reduce fecundity?. *Fertil Steril* 1988; 50: 522-4.
- Ronnberg L, Kauppila A, Rajaniemi H. Luteinizing hormone receptor disorder in endometriosis. *Fertil Steril* 1984; 42: 64-8.
- Rosen GF. Treatment of endometriosis-associated infertility. *Infertil Repro Med Clin NA* 1992; 3: 721-727.
- Rotaeche R, Pérez I, Etxeberria A, Balagué L. Cómo formular preguntas clínicas contestables. 2010. Extraído de <http://www.fisterra.com/guias2/fmc/preguntas.asp>, el día 20 de junio de 2010.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of endometriosis. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2006. (Green Top Guideline No 24.).
- Ruiz C. Tratamiento de la endometriosis. En: *Terapéutica ginecológica 10ª edición*. Editorial Médica Panamericana, 1998.
- Rusell WW. Aberrant portions of the Müllerian duct found in an ovary. *Johns Hopkins Hospital Bull* 1899; 10: 8-10.

- 
- Ryan IF, Taylor RN. Endometriosis and infertility: new concepts. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:365-71.
  - Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica*. 2ª ed. Madrid: Editorial médica panamericana; 1994.
  - Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, et al. *Medicina Basada en la Evidencia. Cómo ejercer y enseñar la MBE*. ADS Printing, S.A., 1997.
  - Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD001297.
  - Salmon UJ, Geist SH, Water RI. Treatment of dismenorrhea with testosterone propionate. *Am J Obstet Gynecol* 1939; 38: 264-268.
  - Saltiel E, Garabedian-Ruffalo SM. Pharmacologic management of endometriosis. *Clin Pharm* 1991; 10: 518-531.
  - Sampson JA. Heterotopic or misplaced endometrial tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1925; 10: 649-664.
  - Sampson JA. Perforating hemorrhagic (chocolate) cyst of the ovary. *Arch Surg* 1921; 3: 245-323.
  - Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422.
  - Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422-469.
  - Sandler G. The importance of the history in the medical clinic and the cost of unnecessary test. *Am Heart J* 1980; 100: 928.
  - Sandoya E. Diagnóstico basado en evidencia. *Rev Urug Cardiol* 2009; 24: 28-40.
  - Savage S. Haematoma of the ovary and its pathological connections with the ripening and the retrogression of the Graafian follicle. *Br Gynaecol J* 1906; 21: 285-305.

- Sawada T, Tajima T, Tada S, Tanaka N, Kawakami S. Embryonic development inhibitory factor (EDIF) in peritoneal fluid in patients with endometriosis. Tercer Congreso Mundial de Endometriosis. Bruselas 1992. Abstract 28.
- Scott RB, Te Linde RW. External endometriosis the scourge of the private patient. *Ann Surg* 1950; 131: 697-720.
- Schally AV, Arimura A, Baba Y, et al. Isolation and properties of the FSH and LH releasing hormone. *Biochem Biophys Res Comm* 1971; 43: 393-399.
- Schifrin BS, Erez S, Moore JG. Teen-age endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 973-980.
- Schriock E, Monroe SE, Henzl M, Jaffe RB. Treatment of endometriosis with a potent agonist of gonadotropin-releasing hormone (nafarelin). *Fertil Steril* 1985; 44: 583-588.
- Schulman H, Duvivier R, Blattner P. The uterine contractility index: a research and diagnostic tool in dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 1049-1058.
- Schwartz PE. Utilidad de los marcadores tumorales en diagnóstico preoperatorio de quistes ováricos. *Clin Obst Gin* 1993; Vol II: 369-378.
- Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD000068.
- Semmelink HB, De Josselin de Jong R. Beitrag zur kenntnis der adenomyome des weiblichen genitalapparates. *Montsschr Geburtshilfe Gynäkol* 1905; 22: 234-269.
- Seoane T, Martín JLR, Martín-Sánchez E, et al. Estadística: Estadística descriptiva y Estadística inferencial. *Semergen* 2007. 33(9): 466-71.
- Serafini P, Nelson J, Batzofin J. Consideraciones contemporáneas y control terapéutico de la subfertilidad asociada a endometriosis. *RIF* 1993; 10: 475-486.
- Serdar E, Bulun MD. Mechanisms of disease endometriosis. *N Engl J Med* 2009; 360: 268-79.

- 
- Shaltout F, Swolin K. Basal body temperature curve and endometriosis. Proc XIIIth World Congress Fertil Steril. Marrakesh 1989. 35.
  - Shaw RW. A risk benefit assessment of drugs used in the treatment of endometriosis. Drug Safety 1994; 11: 104-113.
  - Shaw RW. An open randomized comparative study of the effect of goserelin depot and danazol in the treatment of endometriosis. Fertil Steril 1992; 58: 265-272.
  - Shaw RW. Treatment of endometriosis. Lancet 1992; 340: 1267-1271.
  - Shelley Sud. Mc Gill University Student Projects-Endometriosis. Obgyn.net. January 2001.
  - Shushan A, Eisemberg VH, Schenker JG. Subfertility in the era of assisted reproduction: changes and consequences. Fertil Steril 1995; 64: 459-469.
  - Silva LC. Cultura estadística e investigación científica en el campo de la salud: una mirada crítica. Ediciones Díaz de Santos. Madrid 1997. 228-242.
  - Silva LC. Métodos estadísticos para la investigación epidemiológica. Seminario internacional de estadísticas en Euskadi. Instituto Vasco de Estadística; 1987.
  - Silverberg KM. Combination therapy for endometriosis. Infertil Reprod Med Clin NA 1992; 3: 683-688.
  - Simel DL, Samsa GP, Matchar DB: Likelihood ratios with confidence: sample size estimation for diagnostic test studies. J Clin Epidemiol 1991; 44(8): 763-70.
  - Simón C, Gutiérrez A, Vidal A, De los Santos MJ, Tarín JJ, Remohi J, Pellicer A. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in vitro fertilization and oocyte donation. Hum Reprod 1994; 9: 725-729.
  - Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. Am J Obstet Gynecol 1980; 137: 327-331.
  - Simpson JL. "Disorders of sexual differentiation. Etiology and clinical definition". Academic Press. New York 1976.

- Smith RR. Hemorrhage into the pelvis cavity other than those of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1920; 1: 240-247.
- Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comisión de Marcadores Biológicos del Cáncer. Marcadores tumorales serológicos. *Química Clínica* 2007; 26(2): 77-85.
- Soules MR, Malinak LR, Bury R, Pondexter A. Endometriosis and anovulation: A coexisting problem in the infertile female. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 412-417.
- Sox HC. Probability theory in the use of Diagnostic Tests. *Ann Intern Med* 1986; 104: 60-6.
- Starseva NV. Clinico-immunological aspects in genital endometriosis. *Akush Ginekol* 1980; 3: 23-29.
- Starseva NV. Endometriosis is a new disease of civilization. Tercer Congreso mundial de endometriosis. Bruselas 1992. Abstract 37.
- Steingold KA, Lu JKH, Judd HL. Danazol inhibits steroidogenesis by the human ovary in vivo. *Fertil Steril* 1986; 45: 649-654.
- Stovall DW, Anners JA, Halme J. Immunohistochemical detection of type I, III, and IV collagen in endometriosis implants. *Fertil Steril* 1992; 57: 984-989.
- Stratton P, Craig W, Premkumar A, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril* 2003; 79: 1078-85.
- Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ III. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982; 38: 667-672.
- Stripling MC, Martin DC, Chatman DL, Vander Zwaag R, Poston WM. Subtle appearances of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 49: 427-431.
- Sueldo CE, Lambert H, Steinleitner A, Rathwick G, Swanson J. The effect of peritoneal fluid from patients with endometriosis on murine sperm-oocyte interaction. *Fertil Steril* 1987; 48: 697-699.



- Suginami H, Yano K. An ovum capture inhibitor (OCI) in endometriosis peritoneal fluid: an OCI-related membrane responsible for fimbrial failure of ovum capture. *Fertil Steril* 1988; 50: 648-653.
- Surrey ES, Halme J. Direct effects of medroxyprogesterone acetate, danazol and leuprolide acetate on endometrial stromal cell proliferation in vitro. *Fertil Steril* 1992; 58: 273-278.
- Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 62: 696-700.
- Sutton CJ, Pooley AS, Ewen SP, Haines P. Follow-up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68:1070-4.
- Switchenko AC, Kaufman RS, Becker M. Are there antiendometrial antibodies in sera of women with endometriosis?. *Fertil Steril* 1991; 56: 235.
- Swolin K, Skogsberg Ch. Endometriosis and basal body temperatura. A new and simple diagnostic method. Preliminary report. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 617.
- Swolin K. Endometriosis detected by basal body temperature. Tercer Congreso Mundial de Endometriosis. Bruselas 1992. Poster 29.
- Syrop CH, Halme J. Cyclic change of peritoneal fluid parameters in normal and infertile patients. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 416-418.
- Takahashi K, Okada M, Kitao M, Imaoka I, Sugimora K. Studies on the detection of small endometrial implants by magnetic resonance imaging, a fat saturation technique. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 41: 203-6.
- Takahashi K, Yoshino K, Nagata H, Kusakari M, Kitao M. CA-125 is an effective marker for patients with external endometriosis and on Danazol: case report. *Fertil Steril* 1988; 50: 173-175.

- Tardif D, Poncelet C, Benifla JL, et al. Paraclinical studies of endometriosis. *Rev Prat* 1999; 49(3):263-8.
- Taube A. Sensitivity, specificity and predictive values: a graphical approach. *Stat Med* 1986; 5: 585-91.
- Taylor PV, Maloney MD, Capbell JM, Skerrow SM, Nip MMC, Parmar R, Tate G. Autoreactivity in women with endometriosis. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 680-688.
- TeLinde RW, Scott RB. Experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 60: 1147-1173.
- Templeman C. Adolescent endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36(1): 177-85.
- The American Fertility Society, Medical Research International, Society for Assister Reproductive Technology. In vitro fertilitation-embryo transfer (IVF-ET) in the United States: 1989 from the IVF-ET Registry. *Fertil Steril* 1991; 55: 14-23.
- The American Fertility Society. Classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1979; 32: 633-634.
- The American Fertility Society. Management of endometriosis in the presence of pelvic pain. *Fertil Steril* 1993; 60: 952-955.
- The American Fertility Society. Revised AFS classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 43: 351-352.
- The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2006; 86(Suppl 4): S156-60.
- The Nafarelin European Endometriosis Trial Group (NEET). Nafarelin for endometriosis: a large-scale, danazol-controlled trial on efficacy and safety with one year follow-up. *Fertil Steril* 1992; 57: 514-522.
- Thibodkan LL, Priolean GR, Mandelifie EB, Merino MJ, Maethel MD. Cerebral endometriosis: case report. *J Neurologic* 1987; 66: 609-610.

- 
- Thomas EJ. Combining medical and surgical treatment for endometriosis: The best of both worlds?. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 5-8.
  - Toguchi H. Formulation Study of leuprorelin acetate to improve clinical performance. *Clin Ther* 1992; 14: 121-130.
  - Tozzini RI, Pineda RL. Nuevos aportes para el diagnóstico laparoscópico de la endometriosis. *RIF* 1992; 9: 197-203.
  - Tozzini RI. Endometriosis, aún sin muchas respuestas. *RIF* 1991; 8: 221-222.
  - Tsukahara Y, Satoh M, Kato J, Fukamatsu Y, Funamoto H, Kitahara T, Fukuta T. Clinicopathologic investigation of ovarian endometriosis: A comparative study of cystic and non-cystic types. *Acta Obst Gynaec Jpn* 1985; 37: 751-757.
  - Ueki M, Tsurunaga T, Ushiroyama T, Ueda M. Macrophage activations factors and cytokines in peritoneal fluid from patients with endometriosis. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1994; 20: 427-431.
  - Vanrell JA et al. *Fertilidad y Esterilidad Humanas*. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. (Masson-Salvat Medicina), 1994.
  - Venturini PL, Semino A, De Cecco L. The biological basis of medical treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1995; 9: 259-266.
  - Vera C, Letelier LM, Carvajal J. Guía para el análisis crítico de estudios que evalúan exámenes diagnósticos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005; 70(3): 196-202.
  - Vercellini P, Cortesi I, De Giorgi O, et al. Transvaginal ultrasonography versus uterine needle biopsy in the diagnosis of diffuse adenomyosis. *Hum Reprod* 1998; 13(10): 2884-7.
  - Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, et al. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum Reprod Update* 2009; 15(2): 177-88.
  - Vercellini P, De Giorgi O, Pisacreta A, et al. Surgical Management of endometriosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14(3):501-23.

- Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, et al. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003; 80:305-9.
- Vercellini P, Frontino G, Pitro-Paolo G, et al. Deep endometriosis: definition, patogenesis and clinical management. *J Am Assoc Gynecol Laparoscop* 2004; 11: 153.
- Vercellini P, Giusy B, Abbiati A, Somigliana E, et al. Repetitive surgery for recurrent symptomatic endometriosis: What to do? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2009; 146: 15-21.
- Vercellini P, Ragni G, Trespidi L, Oldani S, Crosignani PG. Does contraception modify the risk of endometriosis? *Hum Reprod* 1993; 8: 547-551.
- Vergara F. Manejo de la esterilidad asociada a la endometriosis. *Prog Obst Gin* 1993; 36: 136-144.
- Vernon MW. Cellular activity: In vitro studies and in vivo models of endometriosis. Tercer Congreso Mundial de Endometriosis. Bruselas 1992. Abstract 48.
- Videla-Rivero L, Etchepareborda JJ, Lavarello M, Kesserü E. Comparación de Gestrinona y Danazol en combinación con cirugía translaparoscópica en el tratamiento de la endometriosis. *RIF* 1993; 10: 221-226.
- Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2004; 18(2): 177-200.
- Viganò P, Vercellini P, Di Blasio AM, Colombo A, Candiani GB, Vignali M. Deficient antiendometrium lymphocyte-mediated cytotoxicity in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 56: 894-899.
- Von Recklinghausen F. Die adenomyoma und cystadenomyoma der uterus und tubenwandung. Verlag von Augustus Hirschwald. Berlin 1896. Citado en la referencia 29.

- Von Recklinghausen F. Ueber adenomyoma des uterus und er tuba. Wien Klin Wochenschr 1895; 29: 530-536.
- Von Recklinghausen F. Ueber die adenocysten der uterustumoren und über reste der Wolffschen organs. Deutsche Med Woxhenschr 1893; 19: 824-826.
- Walton LA. A reexamination of endometriosis after pregnancy. J Reprod Med 1977; 19: 341-344.
- Watkins RE. The presence of endometrial cells in peritoneal fluid. J Pacif Coast Soc Obst 1937; 7: 120-127.
- Weed JC, Arquembourg PC. Endometriosis: Can it produce an autoimmune response resulting in infertility?. Clin Obstet Gynecol 1980; 23: 259-265.
- Weerakiet S, Wongkularb A, Rochanawutanon M, et al. Transvaginal ultrasonography combined with pelvic examination in the diagnosis of ovarian endometrioma. J Med Assoc Thai 2000; 83(5):523-8.
- Wentz AC. Premenstrual spotting: its association with endometriosis but not luteal phase inadequacy. Fertil Steril 1980; 33: 605-609.
- Wharton L. Conservative surgical treatment of endometriosis. South Med J 1929; 22: 267-270.
- Wheeler JM, Johnston BM, Malinak MR. The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. Fertil Steril 1983; 39: 656-660.
- Wheeler JM, Knitte JD, Miller JD. Depot leuprolide versus danazol in treatment of women with symptomatic endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 1367-1371.
- Wheeler JM, Malinak LR. Does mild endometriosis cause infertility?. Semin Reprod Endocrinol 1988; 6: 239-249.
- Wijman MJNC, Bon GG, Hompes PGA, Verstraeten A, Kamp van GJ, Cornillie FJ, Kenemans P. Evaluation of a new radioimmunoassay for the detection of CA 125 in sera of healthy control and infertility patients with and without endometriosis. Tercer Congreso Mundial de Endometriosis. Bruselas 1992. Abstract 71.

- Wild RA, Hirisave V, Bianco A, Podczaski ES, Demers LM. Endometrial antibodies versus CA 125 for the detection of endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 55: 90-94.
- Wild RA, Shivers CA. Antiendometrial antibodies in patients with endometriosis. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1985; 8: 84-86.
- Wolf EH. Ueber "Haematoma ovarii". *Arkiv Gynäkol* 1907; 84: 211-243.
- Wood DH, Yochmowitz MG, Salmon YL, Eason RL, Boster RA. Proton irradiation and endometriosis. *Aviat Space Environ Med* 1983; 54: 718-724.
- Yang JC, Van Dick Smith JP, Van Vugt DA, Kennedy JC, Reid RL. Fluorescence and photosensibilization of experimental endometriosis in the rat after systemic 5-aminolevulinic acid administration: a potential new approach to the diagnosis and treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 154-160.
- Yerushalmy J. Statistical problems in assessing methods of medical diagnosis, with special reference to X-ray techniques. *Pub Health Rep* 1947; 62: 1432-49.
- Young RH, Prat J, Scully RE. Endometrioid stromal sarcomas of the ovary. A clinicopathological analysis of 23 cases. *Cancer* 1984; 53: 1143-1155.
- Zárate A, Villalobos M, Hernández-Valencia M. El enigma de la endometriosis. *Rev Fac Med UNAM* 1995; 38: 31-4.
- Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy SH. What makes a good case-control study? Design issues for complex traits such as endometriosis. *Human Reproduction* 2002; 17: 1415-1423.
- Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristics (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 39: 561-577.

# ANEXOS





## ANEXO I.- PLANTILLA DE RECOGIDA DE DATOS

La Figura A.I.a. muestra la plantilla definitiva empleada para la recogida de datos directamente de las historias clínicas de las pacientes. La elaboración de esta plantilla pasó una fase de prueba, durante el estudio piloto realizado en los inicios del presente trabajo de tesis doctoral.

Durante esta fase de prueba, se desestimó la presencia de elementos diagnósticos como la Resonancia Magnética Nuclear y la Tomografía Axial Computerizada por aparecer en muy pocas historias clínicas revisadas para su estudio, no obteniéndose muestra representativa para un análisis estadístico. Lo mismo cabe decir de elementos diagnósticos de más reciente interés, como los niveles de Proteína placentaria 14 (PP14), Interleuquina 6 (IL-6), Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) o autoanticuerpos antiendometriales.

En cuanto al antígeno carcinoembrionario (CEA), se incluyó este antígeno glicoproteico por la concurrencia de su determinación con la de otros marcadores tumorales, como el CA125 y el CA19.9.

**Figura A.I.a. Plantilla de recogida de datos.**

<b>IDENTIFICACIÓN DE CASO</b>	
<b>Caso nº</b>	
Nº de Historia	
Código endometriosis (617.-)	
2 primeras letras de los dos apellidos	.
Fecha de intervención quirúrgica	

<b>ANAMNESIS</b>	
EDAD	
FECHA DE NACIMIENTO	
INFERTILIDAD	
CIRUGÍA -ginecológica	
-abdominopélvica no-ginecológica	
-no-abdominopélvica	
DURACIÓN REGLA	
PERIODICIDAD REGLA	
EDAD MENARQUIA	
MENOPAUSIA	
EMBARAZOS -aborto	
-cesárea	
-vaginal	
HISTEROSALPINGOGRAFÍA PREVIA	
TRATAMIENTO PREVIO CON ANTICONCEPTIVOS ORALES	
PROCESOS INFLAMS. PÉLVICOS	
Hª FAMILIAR DE ENDOMETRIOSIS	
DISPOSITIVO INTRAUTERINO	
Hª PERSONAL DE ENDOMETRIOSIS	
<b>CLÍNICA</b>	
DOLOR ABDOMINOPÉLVICO CRÓNICO	

DISMENORREA	
DISPAREUNIA	
HIPERMENORREA	
METRORRAGIA	
<b>EXPLORACIÓN FÍSICA</b>	
FIJACIÓN UTERINA	
SENSIBILIDAD-DOLOR LOCAL A LA PRESIÓN	
FORMACIÓN TUMORAL / AUMENTO DE VOLUMEN	
<b>PRUEBAS COMPLEMENTARIAS</b>	
ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL (+)	
CEA (NIVELES, NG/ML)	
CA 125 (NIVELES, U / ML)	
CA 19.9 (NIVELES, U / ML)	
<b>CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS</b>	
ENDOMETRIOSIS (sí/no)	
MORFOLOGÍA DE LA LESIÓN -endometrioma	
-implantes	

## ANEXO II.- ESTIMACIÓN DE LOS VALORES PREDICTIVOS PARA CUALQUIER CONTEXTO (CUALQUIER PREVALENCIA)

El concepto epidemiológico puro indica que "prevalencia" es la proporción de la población de individuos que en un momento dado y una región determinada se consideran enfermos.

Pero desde la perspectiva de la actividad clínica, en principio más individualizada, la prevalencia de una enfermedad corresponde a la estimación de la probabilidad que tiene un paciente de presentar la enfermedad antes de realizarle una prueba diagnóstica. En el ámbito clínico, la "prevalencia" se conoce como probabilidad anterior (*a priori*) a la prueba o probabilidad pre-test, es decir, la prevalencia de la enfermedad en una población de pacientes con las mismas características que el paciente que se está evaluando.

El valor predictivo positivo (o negativo) significa lo mismo que la probabilidad de que la enfermedad esté presente (o ausente) después de obtener un resultado positivo (o negativo) en la prueba diagnóstica. Por esta razón, el valor predictivo puede considerarse clínicamente como la probabilidad de tener la enfermedad una vez que se tiene un resultado de la prueba, o probabilidad *a posteriori* (probabilidad post-prueba).

Pero esto sólo es válido para poblaciones con prevalencias similares a la de la población muestral con la que se han estimado los Valores Predictivos, como se comprueba en el ANEXO IV.

Sin embargo, conociendo la Sensibilidad y la Especificidad del test, los Valores Predictivos se pueden obtener (mediante el Teorema de Bayes) para las distintas circunstancias de la práctica médica.

Generalmente, al realizar la validación de un elemento diagnóstico se reúne a un grupo de pacientes enfermos y a otro de no-enfermos (clasificados según un criterio de verdad conocido); por las razones ya planteadas, los valores predictivos estimados directamente de los datos de estos dos grupos solamente son válidos para esta población, con su particular prevalencia.

No obstante, si se conoce la prevalencia, o probabilidad *a priori*, de la enfermedad en el contexto donde se aplicará la prueba, y se tienen la sensibilidad (S) y especificidad (E) de dicha prueba diagnóstica, se pueden estimar los valores predictivos para ese contexto aplicando ciertas expresiones o fórmulas matemáticas que se derivan de la aplicación de los conocidos teoremas de Bayes y de la Probabilidad Total.

*Teorema de la Probabilidad Total.*

Sea A un suceso dado y, sean  $H_1, H_2, \dots, H_k$  sucesos excluyentes que no contienen a A, pero que de alguna forma se suponen relacionados con él. Se supone que se conocen las probabilidades (*a priori*) de estos sucesos,  $p(H_i)$ ,  $i = 1, 2, \dots, k$  y las probabilidades condicionadas  $p(A | H_i)$ . Se tiene que (Gmurman, 1974; Armero et al, 1984):

$$pA = \sum_{i=1}^k p(A | H_i) p H_i$$

*Teorema de Bayes.*

Este teorema fue propuesto y demostrado en el siglo XVIII por el británico Tomas Bayes, quien pereció antes de que fuera publicado, y cuyos trabajos fueron reportados póstumamente por un amigo (Feinstein, 1985). En sus trabajos originales Bayes desarrolló las fórmulas con el uso de las probabilidades condicionales y simbología probabilística.

Véase el planteamiento general de Bayes. Sean los sucesos H y A, se tiene (Gmurman, 1974; Armero et al, 1984):

$$p(H | A) = \frac{p(A | H) p_H}{p_A}$$

Entonces, las probabilidades a posteriori se pueden expresar como sigue:

$$p(H_j | A) = \frac{p(A | H_j) p_{H_j}}{\sum p(A | H_i) p_{H_i}}$$

En el contexto de la evaluación de medios diagnósticos, se tienen los elementos siguientes:

- La prevalencia de la enfermedad que se denota como **P(Enf)** o **P**
- La prevalencia de no enfermos que se denota como **P(No Enf)** o  $Q=1-P$
- La sensibilidad conocida, que puede denotarse como **P(T+/Enf)**, y que representa la probabilidad de que el test resulte positivo, dado que el paciente tiene la enfermedad.

▪ La especificidad conocida de un test, que puede denotarse como **P(T-/No Enf)**, o la probabilidad de que el test resulte negativo dado que el paciente "no" tiene la enfermedad.

Se tiene, entonces, dos sucesos excluyentes (enfermo y no enfermo). Si se toma el suceso "test positivo" entonces, a partir del Teorema de Bayes, el valor predictivo de una prueba positiva se escribe como **P(Enf/T+)**, que representa la probabilidad de estar enfermo, dado que el paciente tiene un resultado positivo en la prueba diagnóstica (Feinstein, 1985).

Igualmente, a partir del suceso "test negativo", el valor predictivo de una prueba negativa se escribe como **P(No Enf/T-)**, y representa la probabilidad de no estar enfermo, dado que el paciente tiene un resultado negativo en la prueba diagnóstica (Feinstein, 1985).

Entonces, aplicando el Teorema de Bayes:

Para el Valor Predictivo Positivo (VP+):

$$p(\text{Enf} | T+) = \frac{p(T+ | \text{Enf}) p(\text{Enf})}{p(T+ | \text{Enf}) p(\text{Enf}) + p(T+ | \text{No Enf}) p(\text{No Enf})}$$

$$\mathbf{VP+} = \frac{S \times p(\text{Enf})}{S \times p(\text{Enf}) + (1 - E)[1 - p(\text{Enf})]} = \frac{\mathbf{S \times P}}{\mathbf{(S \times P) + (1 - E)(1 - P)}}$$

Siendo  $p(\text{Enf})$  = probabilidad *a priori* de presentar la enfermedad =  $P$  = Prevalencia.

Para el Valor Predictivo Negativo (VP-):

$$p(\text{No Enf} | T-) = \frac{p(T- | \text{No Enf}) p(\text{No Enf})}{p(T- | \text{No Enf}) p(\text{No Enf}) + p(T- | \text{Enf}) p(\text{Enf})}$$

$$\text{VP-} = \frac{E [1 - p(\text{Enf})]}{E [1 - p(\text{Enf})] + (1 - S) p(\text{Enf})} = \frac{E (1 - P)}{E (1 - P) + (1 - S) P}$$

Con estas fórmulas pueden estimarse los valores predictivos en cualquier contexto poblacional (del ámbito epidemiológico tradicional) o específico (de la clínica). Se observa de las expresiones matemáticas que cuando aumenta la Prevalencia ( $P$ ) aumentará el VP+ y disminuirá el VP-, y viceversa.

Ello puede comprobarse aplicando las expresiones matemáticas (Latour J, 1997) recién vistas a la hipotética base de datos que se presenta en el ANEXO IV.

Así, las fórmulas quedarían como sigue:



$$VP+ = \frac{S \times P}{(S \times P) + (1 - E)(1 - P)} = \frac{0,75 \times 0,25}{(0,75 \times 0,25) + (1 - 0,6923)(1 - 0,25)} = 0,4483$$

Resulta, así, un  $VP+ = 0,4483 = 44,83\%$ . Este valor coincide con la probabilidad post-test obtenida mediante la aplicación cuasi directa de la Razón de Verosimilitud para un resultado positivo (RV+) sobre la Prevalencia (25%) de la enfermedad en la población origen de una paciente.

El estas ecuaciones permiten la fabricación de un formulario (*ver ANEXO IX*) de cálculo de Valor Predictivo de un elemento diagnóstico para cualquier Prevalencia, realizado a partir de los valores de Sensibilidad y Especificidad.

### ANEXO III.- DEPENDENCIA DEL ÍNDICE DE VALIDEZ CON RESPECTO A LA PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD

Feinstein (1975) demuestra cómo este índice depende de la sensibilidad y la especificidad, sino también de la prevalencia de la enfermedad.

Dado que el Índice de Validez (IV) se define como la proporción de individuos clasificados correctamente, en términos de la tabla 2x2 básica, el índice de validez responde, como ya se ha visto, a la siguiente fórmula:

$$\text{ÍNDICE DE VALIDEZ} = \frac{VP + VN}{N} = \frac{a + d}{N}$$

Donde  $N$  = conjunto de la población muestral.

Partiendo de los siguientes conocimientos sobre Sensibilidad (S), Especificidad (E) y Prevalencia (P):

$$S = \frac{VP}{\text{Enfermos}} = \frac{VP}{VP + FN} = \frac{a}{a + c}$$

Por tanto:

$$a = S(a + c)$$

$$E = \frac{VN}{\text{No enfermos}} = \frac{VN}{FP + VN} = \frac{d}{b + d}$$

Por tanto:

$$d = E (b + d)$$

$$\text{Prevalencia (P)} = \frac{\text{Enfermos}}{N} = \frac{VP + FN}{N} = \frac{a + c}{N}$$

$$1 - P = \frac{\text{No-Enfermos}}{N} = \frac{FP + VN}{N} = \frac{b + d}{N}$$

Donde:

**VP** = Verdaderos Positivos

**VN** = Verdaderos Negativos

**FP** = Falsos Positivos

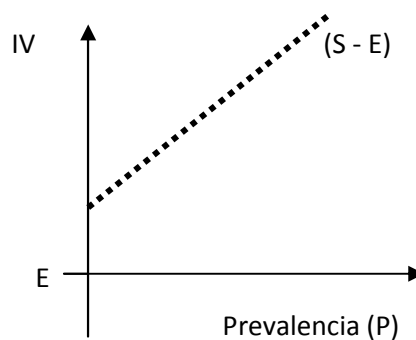
**FN** = Falsos Negativos

Entonces, se tiene que:

$$\begin{aligned}
 \text{ÍNDICE DE VALIDEZ} &= \frac{\text{Aciertos}}{N} = \frac{VN + VP}{N} = \frac{d + a}{N} = \\
 &= \frac{E(b+d) + S(a+c)}{N} = E \left[ \frac{b+d}{N} \right] + S \left[ \frac{a+c}{N} \right] = \\
 &= [E(1-P)] + (S \times P) = E - (E \times P) + (S \times P) = \mathbf{E + (S - E) P}
 \end{aligned}$$

$IV = E + (S - E) P$  representa la ecuación de una línea recta con intercepto en E y pendiente igual a la diferencia entre S y E.

$$\begin{aligned}
 &IV = E + (S - E) P \\
 &\text{(equivalencia) } y = a + b x
 \end{aligned}$$



Donde **b** es la constante que marca la pendiente.

A medida que la Prevalencia cambia, el IV se ve afectado (linealmente), independientemente de la S y la E, aunque mientras mayor es la diferencia S-E, también es más fuerte la dependencia de la P. Si la diferencia es nula, el índice de validez será igual a la especificidad de la prueba.

**ANEXO IV.- VARIACIÓN DE LOS INDICADORES CON LA PREVALENCIA.  
VALOR PREDICTIVO COMO PROBABILIDAD POST-TEST**

Se presenta un caso hipotético, con análisis de datos real mediante un programa de análisis epidemiológico de datos tabulados.

Dándole al programa los datos de una hipotética base de datos sobre los resultados de una prueba diagnóstica de referencia y de una prueba sometida a estudio, se representan los datos en una tabla de doble entrada 2x2 (ver Tabla A.IV.a.).

**Tabla A.IV.a. Tabla de contingencia de doble entrada 2x2.**

prueba a estudio	prueba de referencia		Total
	sanos	enfermos	
negativo	90	50	140
positivo	40	150	190
Total	130	200	330

**Tabla A.IV.b. Indicadores estadísticos para prevalencia muestral.**

	Valor	IC (95%)	
-			
Sensibilidad (%)	75,00	68,75	81,25
Especificidad (%)	69,23	60,91	77,55
Índice de validez (%)	72,73	67,77	77,68
Valor predictivo + (%)	78,95	72,89	85,01
Valor predictivo - (%)	64,29	55,99	72,58
Prevalencia (%)	60,61	55,18	66,03
Índice de Youden	0,44	0,34	0,54
Razón de verosimilitud +	2,44	1,86	3,19
Razón de verosimilitud -	0,36	0,28	0,47

Con los datos de la tabla de contingencia (ver Tabla A.IV.a.), el programa de análisis epidemiológico de datos tabulados estima los valores de Sensibilidad (S), Especificidad (E), y Valores Predictivos positivo (VP+) y negativo (VP-), con sus respectivos intervalos de confianza, para un nivel de confianza del 95%. Los valores que resultan son los mostrados en la Tabla A.IV.b.

A continuación, si se fuerza al programa a una nueva prevalencia del 25% (en vez de 60,61%) con los mismos valores de Sensibilidad y Especificidad, se obtienen los resultados de la Tabla A.IV.c.

**Tabla A.IV.c. Indicadores estadísticos para prevalencia de 25%.**

Sensibilidad:	75,00%		
Especificidad:	69,23%		
Prevalencia:	25,00	x	100
			Valor
-----	-----		
Índice de validez (%)	70,67		
Valor predictivo + (%)	44,83		
Valor predictivo - (%)	89,26		
Índice de Youden	0,44		
Razón de verosimilitud +	2,44		
Razón de verosimilitud -	0,36		

Se ve cómo el Índice de Youden y las Razones de Verosimilitud no varían al hacerlo la prevalencia; y cómo el Índice de Validez (ver ANEXO III) y los Valores Predictivos sí varían con la prevalencia.

**Al disminuir la prevalencia**, disminuyen el Valor predictivo positivo (VP+) y el Índice de Validez: a menor prevalencia, aumentan los falsos positivos (FP) y disminuyen los verdaderos positivos (VP), por lo que el valor de un resultado positivo (VP+) es menor (ver fórmula siguiente).

$$VP(+)=\frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Total de positivos}}=\frac{VP}{VP+FP}$$

Al disminuir la prevalencia, aumenta el Valor predictivo negativo (VP-): a menor prevalencia, disminuyen los falsos negativos (FN) y aumentan los verdaderos negativos (VN), por lo que el valor de un resultado negativo (VP-) aumenta (ver fórmula siguiente).

$$VP(-)=\frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Total de negativos}}=\frac{VN}{VN+FN}$$

Al disminuir la prevalencia, resulta un Índice de Validez menor (ver ecuación siguiente).

$$IV = \text{Prevalencia (Sensibilidad - Especificidad) + Especificidad}$$



**El VP+ (probabilidad de estar enfermo, tras dar positivo) coincide con la probabilidad post-test +, para la prevalencia con la que se ha calculado su valor.** Para comprobar esto, se calculará la Probabilidad post-test para una población con una Prevalencia igual a la de la población muestral, para el caso de que la prueba diagnóstica dé un resultado positivo; y se comprobará si coincide con el VP+. Esta probabilidad se calculará a través de la Razón de Verosimilitud para un resultado positivo (RV+), que es de 2,44:

Probab. Pre-test = prevalencia de la muestra = 60,61% (0,6061)

$$\begin{array}{l} \text{Odds pre-test (muestral)} = \frac{0,6061}{1 - 0,6061} = 1,5387 \\ \\ \text{Odds post-test +} = 1,5387 \times 2,44 = 3,754 \\ \\ \downarrow \\ 3,754 \end{array}$$

Probab. Post-test + =  $\frac{3,754}{3,754 + 1} = 0,7896$  (78,96%), que coincide (salvo

redondeos de decimales) con el valor que el programa estadístico ha calculado para el Valor predictivo positivo (VP+), dados los datos de la muestra empleada, presentados en la tabla anterior.

A continuación, se calculará, empleando el método de las Razones de Verosimilitud, la Probabilidad post-test para una población con una Prevalencia del 25%, para el supuesto de que la prueba diagnóstica dé un resultado positivo; y se comparará con el nuevo valor del VP+:

Probab. Pre-test = prevalencia teórica de 25% (0,25)

$$\text{Odds pre-test (muestral)} = \frac{0,25}{1 - 0,25} = 0,333$$

$$\text{Odds post-test +} = 0,333 \times 2,44 = 0,8133$$

$$\text{Probab. Post-test +} = \frac{0,8133}{0,8133 + 1} = 0,4485 \text{ (44,85\%), que coincide (salvo$$

redondeos de decimales) con el valor que el programa de análisis epidemiológico da al nuevo Valor predictivo positivo (VP+).

Para el VP- (probabilidad de estar no-enfermo, tras dar negativo) rige lo mismo que para el VP+, con la salvedad de que la Probabilidad Post-test- será el valor complementario del VP-, ya que éste se refiere a no-enfermo y la probabilidad post-test se refiere a enfermo. Así, para un VP- de 89,26, la probabilidad post-test- será de  $100 - 89,26 = 10,74\%$ ; el mismo que si se calculara por el método de las RV, con una RV- de 0,36.

CON ESTE CASO HIPOTÉTICO PRESENTADO SE COMPRUEBA QUE:

- Tanto la Sensibilidad como la Especificidad no varían al hacerlo la Prevalencia de la enfermedad.
- Las Razones de Verosimilitud, positiva y negativa, no se ven influenciadas por la Prevalencia.

- El Índice de Youden tampoco varía con la prevalencia.
- El Índice de Validez sí varía con la prevalencia, y lo hace en el mismo sentido que ésta (*VER ANEXO III*).
- Los Valores Predictivos también varían con la prevalencia de la enfermedad en la población de origen de una paciente (el VP+ disminuye al hacerlo la Prevalencia, mientras el VP- aumenta). Si la Prevalencia aumentara, lo haría también el VP+ y disminuiría el VP-. Por ello, sus resultados obtenidos en un estudio sobre una muestra poblacional no son generalizables.
- El Valor Predictivo (VP) solamente es válido como probabilidad post-test cuando la prevalencia de la enfermedad en la población de origen de una paciente concreta es la misma con respecto a la prevalencia de la población muestral de la que se obtuvo el valor de ese VP.
- Bajo la condición expresada en el párrafo anterior, la probabilidad post-test+ coincide con el VP+, mientras que la probabilidad post-test- lo hace con el valor **complementario** del VP-.
- Si la prevalencia varía, se pueden calcular nuevos Valores Predictivos, positivo y negativo, coincidiendo el VP+ con la probabilidad post-test positivo. Uno de los métodos para el cálculo de los nuevos Valores Predictivos es el expuesto en este Anexo; el otro se apoya en el uso de fórmulas matemáticas derivadas del Teorema de Bayes y del Teorema de la Probabilidad Total, como se ve en el *ANEXO II*.

---

## ANEXO V.- NOMOGRAMA DE RAZONES DE VEROSIMILITUD DE FAGAN

Si un paciente, previamente a la realización de una prueba diagnóstica, tiene una determinada probabilidad de tener una enfermedad (probabilidad pre-prueba), la aplicación de esa prueba modificará, o no, esa probabilidad de enfermedad, determinando una nueva probabilidad de enfermedad (probabilidad post-prueba). De todos los indicadores de validez diagnóstica resultantes en el presente estudio de tesis para cada elemento diagnóstico, son las Razones de Verosimilitud (RV) las que permiten calcular este impacto de un elemento diagnóstico sobre la probabilidad que tiene un paciente de presentar la enfermedad endometriósica.

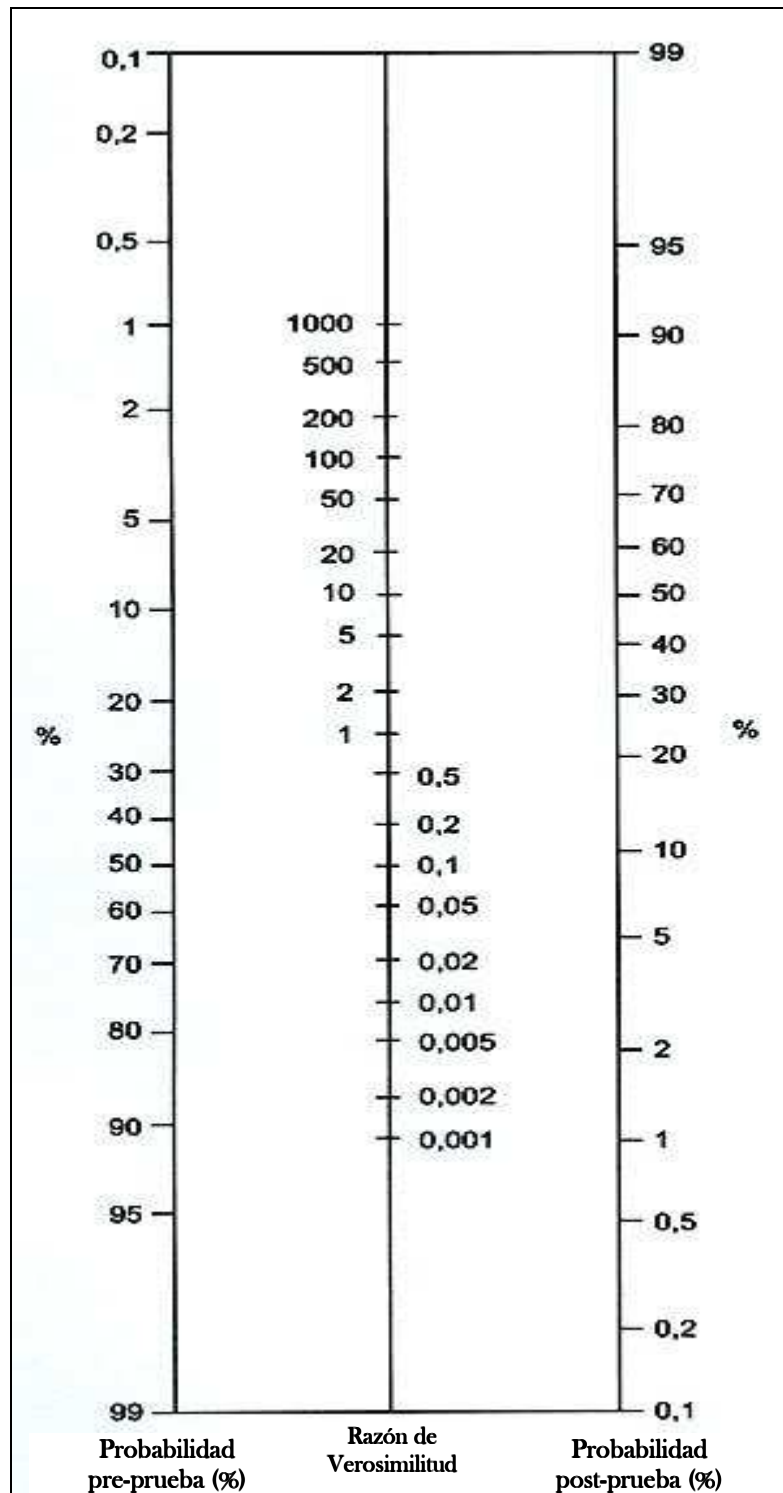
$$\text{Odds pre-prueba} \times \text{RV} = \text{Odds post-prueba}$$

La utilización de los valores de las Razones de Verosimilitud en la práctica clínica se facilita con el uso de un *NOMOGRAMA de Razones de Verosimilitud*. Éste permite una estimación directa de la nueva probabilidad post-prueba de enfermedad, con la información aportada por la prueba diagnóstica aplicada en forma de Cociente o Razón de Verosimilitud (RV). Este nomograma está generado a partir del teorema de Bayes (*ANEXO II*).

El nomograma de Fagan tiene tres líneas verticales (ver Figura A.V.a):

- Izquierda: probabilidad de enfermedad antes de aplicar el elemento diagnóstico (probabilidad pre-prueba).
- Central: Razón de Verosimilitud (cociente de probabilidad, *Likelihood Ratio*) del elemento diagnóstico aplicado, calculada en este trabajo de tesis.
- Derecha: probabilidad de enfermedad después de aplicar el elemento diagnóstico (probabilidad post-prueba).

Figura A.V.a. Nomograma de Razones de verosimilitud, adaptado por Fagan.



Fagan TJ. Nomogram for Bayes' theorem. N Engl J Med 1975; 293: 257.

La probabilidad post-prueba (3ª columna) se obtiene trazando una línea recta que una el valor de la probabilidad pre-prueba (1ª columna) con el valor de la Razón de Verosimilitud obtenida para la prueba diagnóstica (2ª columna) y alargando esta línea hacia los valores de probabilidad post-prueba (Fagan, 1975; Almazán y Espallargues, 2001; Vera et al., 2005).

Para construir un nomograma de Fagan, se utiliza una fórmula que maneja odds, en vez de probabilidades. A pesar de que las etiquetas de las líneas de la derecha e izquierda están escritas en términos de probabilidad, las marcas están espaciadas en logaritmo de odds.

La multiplicación de dos números equivale a sumar sus logaritmos. Así, el nomograma de Fagan usa una fórmula equivalente a la vista arriba, sustituyendo los odds y Razón de Verosimilitud por sus logaritmos, y sumándolos en vez de multiplicarlos.

$$\log (\text{odds pre-prueba}) + \log (RV) = \log (\text{odds post-prueba})$$

Por razones técnicas, se debe fijar la escala del logaritmo de las Razones de Verosimilitud a la mitad que la escala para los logaritmos de odds. También habrá que invertir la escala del logaritmo de odds pre-prueba (probabilidad pre-prueba).

## ANEXO VI.- FORMULARIO PARA DETERMINAR LA PROBABILIDAD POST-PRUEBA, PARA LA ENDOMETRIOSIS

Como ya se ha visto, las Razones de Verosimilitud (RV) estimadas sobre una población muestral, como se hace en el presente estudio, son indicadores estadísticos de la validez de una prueba diagnóstica con una serie de ventajas con respecto al resto de indicadores. Cabe destacar su mejor manejo y fácil interpretación. Las Razones de verosimilitud son unos indicadores estadísticos válidos y de fácil manejo para la obtención directa de una probabilidad post-prueba.

Pueden obtenerse Razones de Verosimilitud para diferentes niveles de resultado de una prueba diagnóstica. Las Razones de Verosimilitud para una secuencia de elementos diagnósticos distintos pueden ser multiplicados entre sí, obteniéndose la “Razón de Verosimilitud global” para un determinado conjunto de resultados de pruebas diagnósticas, atendiendo a la condición de que las pruebas son todas independientes entre sí.

Todas estas características hacen de las Razones de Verosimilitud los indicadores más útiles para valorar cómo se modifica el grado de conocimiento que se tenía sobre el estado de la paciente en cuanto a la presencia o no de endometriosis. Cuantificar el grado de certeza que se tiene sobre la presencia de enfermedad en un paciente concreto permite el análisis de decisiones en la práctica médica.

La Figura A.VI.a. muestra un formulario para el cálculo de la probabilidad post-prueba de padecer la enfermedad endometriósica tras conocer los resultados de una o más pruebas diagnósticas independientes entre sí; y partiendo de una probabilidad pre-prueba que normalmente coincide con la prevalencia de la enfermedad. El formulario se basa en los datos de Razones de Verosimilitud calculados en el presente trabajo.

**Figura A.VI.a. Formulario de cálculo de Probabilidad post-prueba, para un conjunto de pruebas diagnósticas, en endometriosis.**

<b>Probabilidad Pre-prueba</b>		<b>12,00 %</b>	
<b>Edad</b>	<input type="text" value="años"/>	<b>ETV (Ecografía transvaginal)</b>	<input type="radio"/> Positiva <input type="radio"/> Negativa <input checked="" type="radio"/> NS/NC
<b>Antec. de EPI</b>	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> NS/NC	<b>ETV para endometrioma</b>	<input type="radio"/> Positiva <input type="radio"/> Negativa <input checked="" type="radio"/> NS/NC
<b>Nº de Partos</b>	<input type="radio"/> De 0 a 2 <input type="radio"/> Más de 2 <input checked="" type="radio"/> NS/NC	<i>NOTA: sólo marcar el resultado en una de las dos anteriores, para ETV</i>	
<b>Metrorragia</b>	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> NS/NC	<b>Niveles de CA125</b>	<input type="text" value="U/ml"/>
<b>Ciclo menstrual</b>	<input type="text" value="días"/>	<b>Niveles de CA19.9</b>	<input type="text" value="U/ml"/>
<b>Antec. tto. con ACO</b>	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> NS/NC	<b>Niveles de CEA</b>	<input type="text" value="ng/ml"/>
<b>Empleo de DIU</b>	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> NS/NC		
<b>Menopausia</b>	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> NS/NC		
<small>(marcar presencia de Menopausia sólo si NO se ha señalado la Edad)</small>			
<b>Probabilidad Post-prueba</b>		<b>12,00 %</b>	

Este formulario muestra solamente los elementos diagnósticos que tienen una validez moderada o baja para el diagnóstico de la enfermedad endometriósica, al no encontrarse ningún elemento diagnóstico no-invasivo con alta o muy alta validez. No figuran en el formulario aquellos elementos diagnósticos con nula o escasa validez diagnóstica en endometriosis, al no presentar prácticamente impacto sobre la probabilidad que tiene una paciente de presentar endometriosis.

También cabe destacar el cuidado que se ha tenido en que los elementos diagnósticos introducidos fuesen todos independientes entre sí, para poder calcular una probabilidad post-prueba global para el conjunto de los elementos diagnósticos que figuran en el formulario. Por ello, se señala que solamente debe marcarse el elemento diagnóstico “presencia de Menopausia” si no se ha anotado la “Edad de la paciente”; ya que ambos elementos diagnósticos no son independientes entre sí.



Con respecto a la Ecografía transvaginal (ETV), en el formulario que se presenta se incluye la Ecografía transvaginal para la sospecha simple de endometriosis y la Ecografía transvaginal para la sospecha concreta de endometrioma, siendo la validez de esta prueba diagnóstica diferente en ambos casos. Pero, como ambas variables son dependientes entre sí, solamente debe marcarse una de ellas, tanto para un resultado positivo como para uno negativo.

Se ha tenido en cuenta el entorno en que el facultativo se encuentra en la práctica médica diaria. Así, como ya se ha comentado en el capítulo de discusión, para la Ecografía transvaginal, sería plausible marcar ETV positiva en la casilla de verificación referida a sospecha de endometrioma, y marcar ETV negativa en la casilla de verificación referida a endometriosis en general.

No obstante, el clínico debe ser consciente del escenario diagnóstico en que se mueve, derivado de los datos de anamnesis y exploración física, y el conocimiento de las limitaciones generales de toda ecografía. Se impone, por lo tanto, un manejo juicioso de los indicadores estadísticos que cuantifican la validez de la Ecografía transvaginal.

NOTA:

**ESTE FORMULARIO SE ENTREGA EN DISCO APARTE, PARA SU MANEJO,** junto con otros formularios de aplicación de resultados al análisis de decisión clínica.

## ANEXO VII.- EXTRACCIÓN DE LA ECUACIÓN DE CÁLCULO DE PROBABILIDAD POST-TEST QUE PRESCINDE DE LOS VALORES DE ODDS

Como se ha dicho en el capítulo correspondiente para el cálculo de la probabilidad post-prueba mediante el uso de las Razones de Verosimilitud (RV) se utilizan **fórmulas** que transforman las probabilidades en odds y viceversa (Sackett et al, 1997; Argimón y Jiménez, 1996; Otero et al, 2001) (ver fórmulas siguientes).

$$\text{Odds pre-test} = \frac{\text{Probabilidad pre-test}}{1 - \text{Probabilidad pre-test}}$$

$$\text{Odds post-test} = \text{Odds pre-test} \times \text{RV}$$

$$\text{Probabilidad post-test} = \frac{\text{Odds post-test}}{\text{Odds post-test} + 1}$$

A partir de estas ecuaciones, puede extraerse la siguiente fórmula unificadora, que prescinde de los valores de odds y permite el cálculo de la probabilidad post-test a partir de los valores de probabilidad pre-test y de las RV.

$$\text{Probabilidad post-test} = \frac{\text{Probab pre-test} \times \text{RV}}{(\text{Probab pre-test} \times \text{RV}) + (1 - \text{Probab pre-test})}$$

Los pasos de la extracción de la ecuación de cálculo de la probabilidad post-prueba, a partir de la probabilidad pre-prueba, prescindiendo del manejo de valores en forma de odds, son los siguientes:

$$\text{Odds post-test} = \text{Odds pre-test} \times \text{RV} = \frac{\text{PreT} \times \text{RV}}{1 - \text{PreT}}$$

$$\text{Probabilidad post-test} = \frac{\text{Odds post-test}}{\text{Odds post-test} + 1} = \frac{(\text{PreT} \times \text{RV}) / (1 - \text{PreT})}{[(\text{PreT} \times \text{RV}) / (1 - \text{PreT})] + 1} =$$

$$= \frac{(\text{PreT} \times \text{RV}) / (1 - \text{PreT})}{[(\text{PreT} \times \text{RV}) + (1 - \text{PreT})] / (1 - \text{PreT})} = \frac{\text{PreT} \times \text{RV}}{(\text{PreT} \times \text{RV}) + (1 - \text{PreT})}$$

Siendo:

PreT = probabilidad pre-test

RV = razón de verosimilitud

## ANEXO VIII. NOMOGRAMAS PARA CÁLCULO DE LOS UMBRALES DE ACCIÓN

Existen dos métodos para el cálculo de umbrales de acción a través de nomogramas. Ambos nomogramas **asumen que los riesgos de prueba diagnóstica (Rd) son insignificantes comparados con los beneficios (Bt) y riesgos (Rt) del tratamiento.**

- Un método parte directamente de la proporción Beneficio/Riesgo de tratamiento.
- El otro método parte del valor del umbral terapéutico.

### A.VIII.1. NOMOGRAMA DE DJULBEGOVIC Y DESOKY (1996)

Este nomograma (ver Figura A.VIII.a) se construye a partir de la siguiente ecuación de cálculo de cualquier umbral de probabilidad:

$$\text{Umbral de acción} = \frac{1}{RV \times \frac{Bt}{Rt} + 1}$$

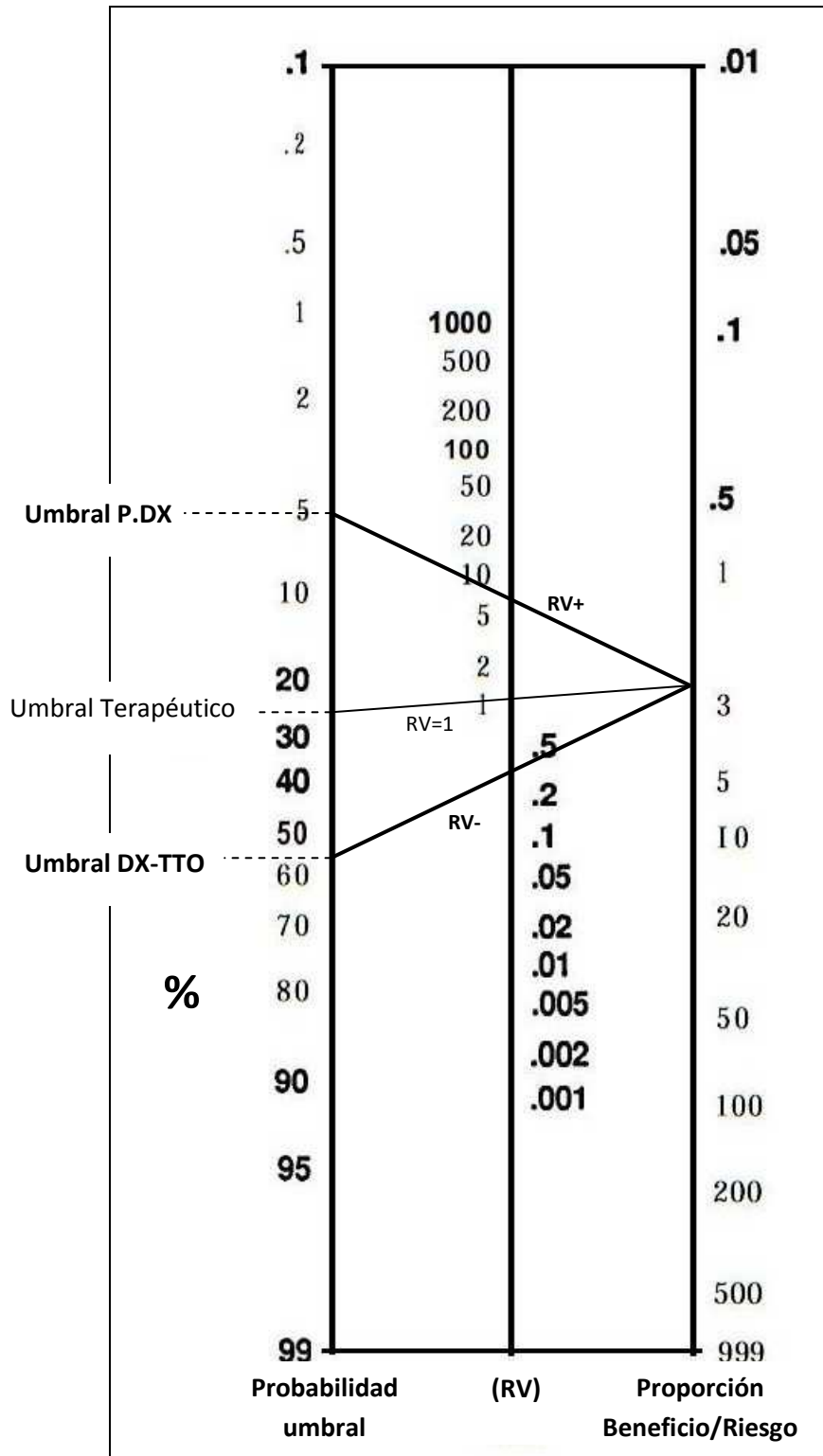
Donde:

Bt = beneficios del tratamiento.

Rt = riesgos (costes) del tratamiento.

RV = Razón de Verosimilitud.

Figura A.VIII.a. Nomograma de Djulbegovic y Desoky.



Basado en Djulbegovic B, Desoky AH. Equation and Nomogram for Calculation of Testing and Treatment Thresholds. Med Decis Making 1996; 16(2): 198-9.

Con el nomograma de Djulbegovic y Desoky (1996) se puede calcular (en realidad es una aproximación, pues no es tan exacto como su cálculo matemático) el valor de los umbrales de acción para prueba diagnóstica: “umbral de prueba diagnóstica” (umbral de P.DX) y “umbral de diagnóstico-tratamiento” (umbral de DX-TTO). También puede calcularse el valor del “umbral terapéutico” (Uterap).

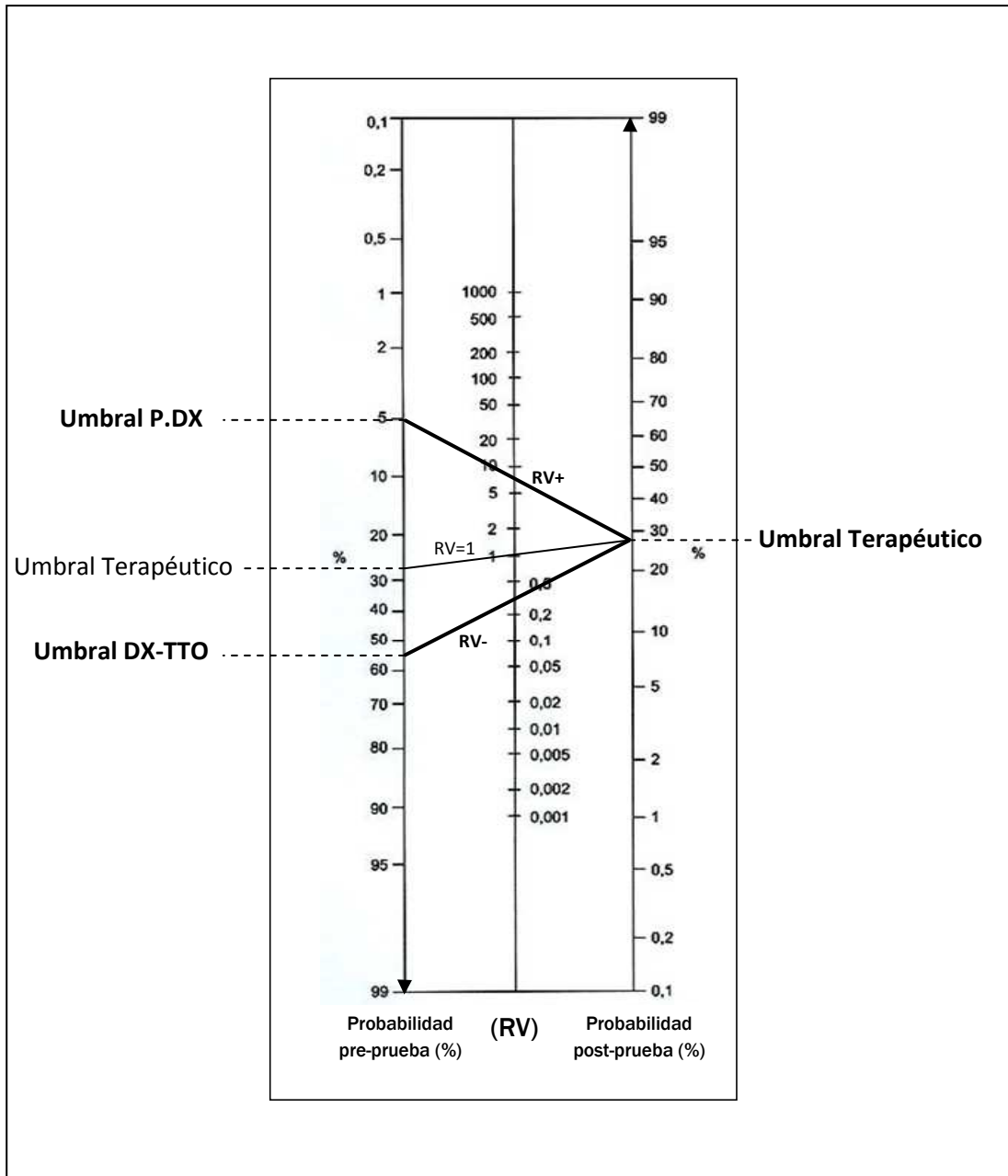
1. Para calcular el umbral de probabilidad, primero se determina la proporción beneficio/riesgo ( $Bt / Rt$ ), y se marca en la línea de la derecha.
  2. Después se marca la Razón de Verosimilitud (RV) en la línea central.
  3. Y se conectan ambos puntos con una línea recta que se prolonga hasta la línea de la izquierda. El punto donde corta esta tercera línea será el umbral de acción buscado.
- Si se corta la línea central por el valor de **RV >1 (RV+)**, se determinará en la línea de la izquierda el “*umbral de prueba diagnóstica*”. Si el resultado de una prueba diagnóstica es multinivel, se usa la RV más alto como RV+.
  - Si se corta la línea central por el valor de **RV <1 (RV-)**, se determinará en la línea de la izquierda el “*umbral de diagnóstico-tratamiento*”. Si el resultado de una prueba diagnóstica es multinivel, se usará la RV más bajo como RV-.
  - Si se corta la línea central por el valor de **RV =1** (similar a no disponer de prueba diagnóstica válida), se determinará en la línea de la izquierda el “*umbral terapéutico*”.

#### A.VIII.2. MÉTODO DE GLASZIOU (1991), CON EL NOMOGRAMA DE FAGAN

Se puede calcular (en realidad es una aproximación, pues no es tan exacto como su cálculo matemático) el valor de los umbrales de acción para prueba diagnóstica:

“umbral de prueba diagnóstica” (umbral de P.DX) y “umbral de diagnóstico-tratamiento” (umbral de DX-TTO) (ver Figura A.VIII.b).

**Figura A.VIII.b. Método de Glasziou, sobre nomograma de Fagan, para cálculo de umbrales de acción.**



Basado en Glasziou P. Threshold analysis via the Bayes' nomogram. Med Decis Makin 1991; 11: 61-2.

Se calculan partiendo del valor del “Umbral terapéutico”. La metodología es muy similar al anterior nomograma.

1. Primero se calcula el “umbral terapéutico” [ $U_{terap} = R_t / (R_t + B_t)$ ], y se marca en la línea de la derecha (de la probabilidad post-test del nomograma de Fagan).
  2. Después se marca la Razón de Verosimilitud (RV) en la línea central.
  3. Y se conectan ambos puntos con una línea recta que se prolonga hasta la línea de la izquierda (de la probabilidad pre-test). El punto donde corta esta tercera línea será el umbral de acción buscado.
- Si se corta la línea central por un valor de **RV >1 (RV+)**, se determinará en la línea de la izquierda el “*umbral de prueba diagnóstica*”. Si el resultado de una prueba diagnóstica es multinivel, se usa la RV más alta como RV+.
  - Si se corta la línea central por un valor de **RV <1 (RV-)**, se determinará en la línea de la izquierda el “*umbral de diagnóstico-tratamiento*”. Si el resultado de una prueba diagnóstica es multinivel, se usará la RV más baja como RV-.
  - Si se corta la línea central por el valor de **RV =1**, la recta trazada cortará la línea de la izquierda por el mismo valor que en la línea derecha, esto es, por el “*umbral terapéutico*”.



ANEXO IX.- FORMULARIO PARA CALCULAR VALOR PREDICTIVO DE UN TEST, DADA LA PREVALENCIA, SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

La Sensibilidad y Especificidad son indicadores estadísticos de validez de prueba diagnóstica independientes de la prevalencia de la enfermedad en la población. Son indicadores que dependen exclusivamente de las características intrínsecas de cada prueba diagnóstica.

Sin embargo, el Valor Predictivo, tanto de un resultado positivo como de un resultado negativo, es dependiente de la prevalencia de la enfermedad en la población, y varía con ella.

**Figura A.IX.a. Formulario de cálculo de Valores predictivos a partir de la Sensibilidad, Especificidad y Prevalencia.**

CÁLCULO DE VALORES PREDICTIVOS, a partir de Prevalencia, S y E	
Sensibilidad (%)	50
Especificidad (%)	50
Prevalencia (%)	50
Valor Predictivo Positivo	50,00 %
Valor Predictivo Negativo	50,00 %

El formulario que se presenta en la Figura A.IX.a permite el cálculo, **para cualquier prevalencia dada**, de los Valores predictivos de un resultado positivo y de

un resultado negativo en un elemento diagnóstico dado. Este cálculo se hace a partir de dos indicadores de validez intrínsecos de ese elemento diagnóstico, la Sensibilidad y la Especificidad; empleando las ecuaciones mostradas en el *ANEXO II*.

NOTA:

**ESTE FORMULARIO SE ENTREGA EN DISCO APARTE, PARA SU MANEJO.**

**ANEXO X.- FORMULARIOS DE CÁLCULO DE UMBRALES DE ACCIÓN****A.X.1. FORMULARIO DE UMBRAL TERAPÉUTICO**

El **Umbral terapéutico** de un tratamiento para una patología dada se calcula a partir de los resultados beneficiosos y las complicaciones posibles que aparecen adicionalmente con ese tratamiento respecto a los resultados beneficiosos y complicaciones que resultan cuando se deja evolucionar espontáneamente (sin tratamiento). Es propio de cada tratamiento, enfermedad y paciente.

Así el balance de resultados beneficiosos constituirá el Beneficio neto del tratamiento (Bt), mientras que el balance de complicaciones constituirá el Riesgo neto del tratamiento (Rt).

**Figura A.X.a. Formulario de cálculo del Beneficio neto y Riesgo neto del tratamiento.**

PROCEDIMIENTO TERAPÉUTICO	BENEFICIOS DEL TTO.		COMPLICACIONES DEL TTO.	
	% casos beneficio b1	% casos beneficio b2	% aparición complicación c1	% aparición complicación c2
TRATAMIENTO A	Ab1	Ab2	Ac1	Ac2
NO TRATAMIENTO	NOb1	NOb2	NOc1	NOc2
Valor de cada evento (v): (n <sup>o</sup> ≥1)	× vb1	× vb2	× vc1	× vc2
<b>Beneficio neto TTO. A (Bt) = absoluto de [(Ab1*vb1)+(Ab2*vb2)] - [(NOb1*vb1)+(NOb2*vb2)]</b> <b>Riesgo neto TTO. A (Rt) = valor absoluto de [(Ac1*vc1)+(Ac2*vc2)] - [(NOc1*vc1)+(NOc2*vc2)]</b> <b>Umbral terapéutico = Rt/(Rt+Bt)</b>				

La Figura A.X.a. representa un formulario para el cálculo del beneficio y riesgo netos de una opción terapéutica frente a no tratar. Con los datos de esta tabla es

posible el cálculo del Umbral terapéutico, a partir del Beneficio neto del tratamiento (Bt) y del Riesgo neto del mismo (Rt).

En este formulario deben rellenarse las cuadrículas en blanco que corresponden al **porcentaje (%) de aparición de cada posible resultado** beneficioso y cada posible complicación, tanto para el procedimiento terapéutico que se está valorando como para la opción de no tratar.

Los beneficios y complicaciones deben ir en el mismo sentido para poder trabajar matemáticamente con ellos. Esto significa que si los beneficios se miden en modo positivo, las complicaciones también. Por ejemplo, si se miden los beneficios como porcentaje de supervivencia, las complicaciones también se medirán igual (aunque sea indicar disminución de la supervivencia). No se pueden comparar datos directos de supervivencia con datos directos de mortalidad.

Las diferencias entre tratamiento y no-tratamiento se manejan en valores absolutos para permitir trabajar tanto con resultados “en positivo” (p.ej. supervivencia) como “en negativo” (p.ej. mortalidad).

Asimismo, se rellenarán las cuadrículas correspondientes al **valor o impacto de cada resultado** (beneficios y complicaciones). Este valor o impacto hace referencia a la importancia que el médico asigna, teniendo en cuenta las preferencias del paciente, a cada resultado. De esta manera, se puede trabajar con resultados medidos en diferentes escalas. Por ejemplo, al resultado de “supervivencia” o “mortalidad” se le asignará un valor o impacto mayor que al resultado “alivio de dolor” o disminución de densidad ósea.

De acuerdo con Pauker y Kassirer (1980), el resultado de menor impacto se le asignará un valor que será la unidad (valor = 1), y al resto, se le asignará valores proporcionales a su importancia, siempre en relación con la unidad. Por ejemplo, si el resultado “a” de menor importancia tiene un valor  $v(a)=1$ , y el resultado “b” tiene el doble de impacto o valor para el paciente, entonces el valor  $v(b)=2$ .

La Figura A.X.b. es un ejemplo simple de cálculo del Umbral terapéutico. En el ejemplo de la figura, el Beneficio neto de tratar es igual al Riesgo neto del tratamiento, por lo que el Umbral de tratamiento será el 50%. Si el paciente tiene una probabilidad de enfermedad mayor del 50%, recibirá tratamiento; si es menor, no lo recibirá.

**Figura A.X.b. Formulario de cálculo del Umbral terapéutico.**

PROCEDIMIENTO TERAPÉUTICO	BENEFICIOS DEL TTO. A		COMPLICACIONES DEL TTO. A	
	beneficio 1	beneficio 2	complicación 1	complicación 2
	% de casos	% de casos	% de aparición	% de aparición
TRATAMIENTO A	2	2	1	1
NO TRATAMIENTO	1	1	0	0
Valor* de cada evento (n <sup>o</sup> ≥1)	X 1	X 1	X 1	X 1
Rellenar las casillas blancas por lo que corresponda. Si el beneficio 2 o complicación 2 no existen, dejar sus casillas en blanco. * El beneficio o complicación de menor valor o impacto =1.				
BENEFICIO NETO DEL TTO. (Bt)	2,00	%	RIESGO NETO DEL TTO. (Rt)	2,00 %
<b>UMBRAL TERAPÉUTICO</b>		<b>50,00 %</b>		

#### A.X.2. FORMULARIO DE UMBRALES PARA PRUEBA DIAGNÓSTICA

Los umbrales para prueba diagnóstica, **el Umbral de Prueba diagnóstica** y el **Umbral de Diagnóstico-Tratamiento**, son propios de cada tratamiento, enfermedad, prueba diagnóstica y paciente. Se calculan a partir de los beneficios y riesgos del tratamiento, de los riesgos de la prueba diagnóstica y de los indicadores de validez de la prueba diagnóstica (objeto del presente trabajo de tesis).

Para el cálculo de estos umbrales pueden emplearse ecuaciones que manejen los datos de Sensibilidad y Especificidad, o que manejen los datos de Razón de verosimilitud (RV) para un resultado (de la prueba) positivo o negativo.

Las ecuaciones que manejan RV sólo pueden aplicarse cuando las complicaciones de la prueba diagnóstica (riesgo de la prueba, Rd) son insignificantes con respecto a los beneficios y riesgos del tratamiento. Este es el caso de las pruebas diagnósticas válidas en **endometriosis**. Se puede entonces trabajar con valores de Razones de Verosimilitud, pudiéndose utilizar la Razón de Verosimilitud Global para **calcular los umbrales de acción de un conjunto de pruebas diagnósticas**.

#### A.X.2.1. Para pruebas diagnósticas con riesgo a considerar

El Riesgo de la Prueba diagnóstica se calcula introduciendo en las casillas blancas del formulario los **porcentajes de aparición de las complicaciones** de la misma (ver Figura A.X.c.) y el **valor o impacto** que para estas complicaciones asigna el médico, teniendo en cuenta las preferencias del paciente; del mismo modo que el explicado para el cálculo del beneficio y riesgo del tratamiento.

**Figura A.X.c. Formulario de cálculo del Riesgo de una prueba diagnóstica.**

PRUEBA DIAGNÓSTICA	COMPLICACIONES DE LA PRUEBA DX	
	% aparición complicación c1	%aparición complicación c2
PRUEBA DIAGNÓSTICA VÁLIDA	Pc1	Pc2
Valor de cada complicación (nº≥1)	× vc1	× vc2
<b>Riesgo de prueba diagnóstica (Rd) = (Pc1*vc1)+(Pc2*vc2)</b>		

Como se ha dicho, cuando la prueba diagnóstica que se está valorando está asociada a riesgo considerable (Rd) en relación con el beneficio y riesgo del tratamiento, se usan las ecuaciones de cálculo de umbrales para prueba diagnóstica

que proponen Pauker y Kassirer (1980), que utilizan la Sensibilidad y la Especificidad como indicadores estadísticos de prueba diagnóstica e incluyen el dato referente al Riesgo de la prueba diagnóstica (Rd). Los datos de estos indicadores de validez se introducirán en el formulario.

**Figura A.X.d. Formulario de cálculo Umbrales de acción, considerando Riesgo de P. DX.**

PROCEDIMIENTO TERAPÉUTICO	BENEFICIOS DEL TTO. A		COMPLICACIONES DEL TTO. A	
	beneficio 1	beneficio 2	complicación 1	complicación 2
	% de casos	% de casos	% de aparición	% de aparición
TRATAMIENTO A	2	2	1	1
NO TRATAMIENTO	1	1	0	0
Valor* de cada evento ( $n^{\circ} \geq 1$ )	X 1	X 1	X 1	X 1
Rellenar las casillas blancas por lo que corresponda. Si el beneficio 2 o complicación 2 no existen, dejar sus casillas en blanco. * El beneficio o complicación de menor valor o impacto =1.				
<b>BENEFICIO NETO DEL TTO. (Bt)</b>	<b>2,00 %</b>	<b>RIESGO NETO DEL TTO. (Rt)</b>	<b>2,00 %</b>	
<b>UMBRAL TERAPÉUTICO</b>		<b>50,00 %</b>		
PRUEBA DIAGNÓSTICA (UMBRALES PARA TRATAMIENTO A)	COMPLICACIONES		INDICADORES DE VALIDEZ	
	% aparición	% aparición	S (%)	E (%)
PRUEBA DIAGNÓSTICA VÁLIDA	0	0	50	50
Valor <sup>†</sup> de cada complicación ( $n^{\circ} \geq 1$ )	X 1	X 1	† La complicación de menor valor o impacto =1	
<b>RIESGO DE LA PRUEBA DIAGNÓSTICA (Rd)</b>	<b>0,00</b>			
<b>UMBRAL DE P. DX</b>	<b>50,00 %</b>	<b>UMBRAL DE DX-TTO</b>	<b>50,00 %</b>	

La Figura A.X.d. muestra un ejemplo de cálculo de umbrales acción teniendo en consideración el Riesgo de la Prueba diagnóstica, y utilizando la Sensibilidad (S) y la Especificidad (E) como indicadores de validez de la prueba. Una prueba con Sensibilidad = 50 y Especificidad = 50 no es útil, por lo que los Umbrales de prueba

diagnóstica y de diagnóstico-tratamiento serían el propio Umbral terapéutico si no fuese por el riesgo que presenta la prueba diagnóstica. Una prueba con riesgo hace aumentar el umbral de P. DX (se tiende a no realizarla, a favor de no hacer nada) y disminuir el umbral de DX-TTO (se tiende a no realizarla, en virtud de efectuar el tratamiento).

#### A.X.2.2. Para pruebas diagnósticas con riesgo insignificante

Cuando el riesgo de la prueba diagnóstica es insignificante con respecto al beneficio y riesgo del tratamiento, pueden emplearse también las ecuaciones de Pauker y Kassirer (1980), pero resulta más interesante emplear las ecuaciones de cálculo de umbrales para prueba diagnóstica que proponen Djulbegovic y Desoky (1996), que utilizan las Razones de Verosimilitud para un resultado positivo (RV+) y para uno negativo (RV-) como indicadores estadísticos de prueba diagnóstica. Esta ecuación no incluye el dato de riesgo de prueba diagnóstica. Cuando una prueba diagnóstica presenta sus resultados como variables agrupadas en más de dos categorías o niveles, se usará la RV más elevada como RV+, y la RV más baja como RV-.

La Figura A.X.e. muestra un ejemplo de cálculo de umbrales para prueba diagnóstica (Umbral de prueba diagnóstica y Umbral de diagnóstico-tratamiento) cuando el riesgo de la prueba diagnóstica es insignificante. En ese caso, se emplean como indicadores estadísticos de validez las RV+ y RV- de la prueba diagnóstica. Esto permite **calcular los umbrales de un conjunto de pruebas diagnósticas**, mostrando como RV+ el resultante de multiplicar las RV+ de cada prueba diagnóstica, y como RV- el resultante de multiplicar las RV- de cada prueba. Esto es interesante, ya que, tras el cálculo de sus umbrales, una prueba diagnóstica podría no parecer útil al evidenciarse que no es capaz de modificar el estado del paciente frente a la situación de enfermedad; sin embargo cuando esa prueba se asocia a otras, en conjunto sí podrían resultar umbrales que mostrasen capacidad para modificar el estado del paciente.



**Figura A.X.e. Formulario de cálculo Umbrales de acción, con insignificante riesgo de P. DX.**

PROCEDIMIENTO TERAPÉUTICO	BENEFICIOS DEL TTO.		COMPLICACIONES DEL TTO.	
	beneficio 1	beneficio 2	complicación 1	complicación 2
	% de casos	% de casos	% de aparición	% de aparición
TRATAMIENTO A	2	2	1	1
NO TRATAMIENTO	1	1	0	0
Valor* de cada evento (n <sup>o</sup> ≥1)	X 1	X 1	X 1	X 1
Rellenar las casillas blancas por lo que corresponda. Si el beneficio 2 o complicación 2 no existen, dejar sus casillas correspondientes en blanco. * El beneficio o complicación de menor valor o impacto =1.				
BENEFICIO NETO DEL TTO. (Bt)	2,00	%	RIESGO NETO DEL TTO. (Rt)	2,00 %
UMBRAL TERAPÉUTICO		50,00 %		
PRUEBA DIAGNÓSTICA (UMBRALES PARA TRATAMIENTO A)	INDICADORES DE		UMBRALES PARA PRUEBA DIAGNÓSTICA	
	RV+	RV-	UMBRAL DE P. DX	UMBRAL DE DX-TTO
PRUEBA DIAGNÓSTICA p1	1	1	50,00 %	50,00 %
PRUEBA DIAGNÓSTICA p2	1	1	50,00 %	50,00 %
PRUEBA DIAGNÓSTICA p3	1	1	50,00 %	50,00 %
CONJUNTO DE PRUEBAS	1	1	50,00 %	50,00 %
Rellenar las casillas blancas por lo que corresponda. Si alguna prueba diagnóstica (p1 ó p2 ó p3) no se utiliza o no existe, dejar su casilla en blanco y RV=1.				

El Umbral terapéutico es similar para todas las pruebas diagnósticas, ya que depende del tratamiento (y siempre referido a una enfermedad concreta). En el formulario de la Figura A.X.e., se rellenarán las casillas que indican la prueba o pruebas diagnósticas que se estén valorando (p1, p2 y/o p3), y las casillas de sus correspondientes Razones de Verosimilitud (RV). Las Razones de Verosimilitud para el conjunto de pruebas lo calcula el programa.

**Un formulario de este tipo puede utilizarse en endometriosis**, ya que las pruebas diagnósticas válidas para esta enfermedad no conllevan un riesgo significativo. Se pueden calcular así el Umbral de prueba diagnóstica y el Umbral de diagnóstico-tratamiento para el conjunto de pruebas complementarias útiles en endometriosis.

### A.X.3. SUGERENCIA DE TOMA DE DECISIÓN CLÍNICA TRAS CUMPLIMENTAR EL FORMULARIO

El análisis de decisiones por umbrales de acción permite establecer unas sugerencias de decisión clínica a tomar una vez se hayan rellenado las casillas en blanco del formulario (con o sin riesgo de la prueba diagnóstica) de cálculo de Umbrales de acción.

El programa muestra una explicación de la situación frente a la que se encuentra el facultativo y sugiere la decisión consecuente, *en función de la probabilidad pre-prueba de la que se parte* y de los umbrales de acción que resultan: umbral terapéutico y umbrales para prueba diagnóstica (umbral de Prueba diagnóstica y umbral de Diagnóstico-tratamiento). Las tres situaciones posibles son:

NO se acepta el Diagnóstico; y la Prueba diagnóstica valorada NO es capaz de modificar el estado de la paciente en cuanto a la presencia o no de enfermedad. Por lo tanto, SE RECOMIENDA:

**NO REALIZAR LA PRUEBA DIAGNÓSTICA  
Y  
NO TRATAR LA ENFERMEDAD  
INICIAR LA BÚSQUEDA DE OTRO DIAGNÓSTICO**

Zona de incertidumbre diagnóstica: ni se acepta ni se descarta el Diagnóstico; y la Prueba diagnóstica valorada SÍ es capaz de modificar el estado de la paciente en cuanto a la presencia o no de enfermedad. Por lo tanto, SE RECOMIENDA:

**SÍ REALIZAR LA PRUEBA DIAGNÓSTICA  
Y  
TRATAR O NO LA ENFERMEDAD SEGÚN EL RESULTADO  
(según la nueva probabilidad de enfermedad post-prueba)**

Sí se acepta el Diagnóstico; y la Prueba diagnóstica valorada NO es capaz de modificar el estado de la paciente en cuanto a la presencia o no de enfermedad. Por lo tanto, SE

RECOMIENDA:

**NO REALIZAR LA PRUEBA DIAGNÓSTICA  
Y  
DIRECTAMENTE, TRATAR LA ENFERMEDAD**

#### A.X.4. RESULTADOS DE UN FORMULARIO DE CÁLCULO DE UMBRALES DE ACCIÓN PARA ENDOMETRIOSIS

Se presenta un formulario con el cálculo de los umbrales de acción de tres opciones terapéuticas y tres opciones diagnósticas para la enfermedad endometriósica. La Figura A.X.f. presenta tres tipos de tratamiento de la endometriosis, con sus beneficios y complicaciones según la literatura consultada y que figuran en el desarrollo del marco teórico sobre endometriosis de este trabajo de tesis doctoral. Estos datos permiten calcular el Umbral terapéutico de los tipos de tratamiento valorados.

Este formulario de endometriosis permite modificar los beneficios y complicaciones de los tratamientos, así como sus porcentajes de aparición y el valor o impacto de los mismos. Los datos utilizados correspondientes a los indicadores de validez (concretamente las Razones de Verosimilitud) de las pruebas diagnósticas son los obtenidos en el presente trabajo de tesis doctoral.

**Figura A.X.f. Formulario de cálculo de Umbrales terapéuticos en endometriosis.**

ENDOMETRIOSIS		BENEFICIOS DEL TTO.		COMPLICACIONES DEL TTO.			UMBRAL TERAPÉUTICO (%)
TRATAMIENTOS EN ENDOMETRIOSIS		% casos alivio DOLOR	% casos restauración FERTILIDAD	tipo de complic.	% casos complics.	Impacto-valor de la complic. (nº ≥ 1)	
TTO. MÉDICO	Análogos GnRH	85	35	↓densidad ósea	6	X 1	6,52
TTO. QUIRÚRGICO (QX)	Laparoscopia	70	45	complics. mayores	0,3	X 4	1,30
TTO. QX SINTOMÁTICO	i. Cotté, LUNA	80	22	complics. mayores	0,3	X 4	2,14
NO TRATAMIENTO		25	22	---	0	X 1	0
IMPACTO-VALOR DEL BENEFICIO (nº ≥ 1)		X 1	X 2				
Si la paciente no presenta dolor o no es infértil, el impacto de aliviar dolor o de restaurar fertilidad será = 0.							

Los umbrales de acción mostrados son para una paciente con deseo gestacional. Si no fuese el caso, habría que poner “cero” en las casillas correspondientes al impacto-valor del beneficio “% de casos de restauración de fertilidad”.

Como se ve, en el caso mostrado, de sí deseo gestacional, el tratamiento quirúrgico presenta el menor umbral terapéutico de los tres tipos de tratamiento. Ello coincide con la aseveración que Vercellini (2009) hace sobre la cirugía, considerándola frecuentemente la mejor opción terapéutica en mujeres con endometriosis sintomática.

En la Figura A.X.g. se exponen los Umbrales de Prueba diagnóstica y de Diagnóstico-tratamiento de cuatro pruebas diagnósticas complementarias empleadas en endometriosis, para tres tipos de procedimientos terapéuticos diferentes.

Asimismo, pueden calcularse los citados umbrales de acción para conjuntos de pruebas, tal y como se muestra en la Figura A.X.h.

**Figura A.X.g. Umbrales para prueba diagnóstica en endometriosis.**

UMBRALES PARA PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y TRATAMIENTOS DE ENDOMETRIOSIS								
	Eco transvaginal (ETV)		CA125		CA19.9		CEA	
	Umbral de Prueba DX (%)	Umbral de DX-TTO (%)	Umbral de Prueba DX (%)	Umbral de DX-TTO (%)	Umbral de Prueba DX (%)	Umbral de DX-TTO (%)	Umbral de Prueba DX (%)	Umbral de DX-TTO (%)
TTO. MÉDICO	4,08	11,44	1,91	24,08	1,40	16,62	3,58	17,03
TTO. QX	0,80	2,38	0,37	5,66	0,27	3,63	0,70	3,73
TTO. QX STMÁTICO	1,31	3,88	0,60	9,02	0,44	5,87	1,15	6,03

**Figura A.X.h. Umbrales para conjuntos de pruebas diagnósticas en endometriosis.**

UMBRALES PARA PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y TRATAMIENTOS DE ENDOMETRIOSIS				
	Analítica (CA125+CA19.9+CEA)		ETV + Analítica (CA125+CA19.9+CEA)	
	Umbral de Prueba DX (%)	Umbral de DX-TTO (%)	Umbral de Prueba DX (%)	Umbral de DX-TTO (%)
TTO. MÉDICO	0,21	72,71	0,13	83,15
TTO. QX	0,04	33,50	0,02	48,26
TTO. QX STMÁTICO	0,07	45,46	0,04	60,68

Los umbrales Terapéuticos de los tres tipos de tratamientos valorados son menores del 12% de la prevalencia estimada de la enfermedad en la población general. Ello significa que, ante la sospecha de endometriosis, sería cuantitativamente legítimo aplicar directamente cualquiera de estos tratamientos, siempre y cuando no se dispusiesen de pruebas complementarias a realizar. Estas pruebas, lo más que podrían hacer es cambiar la actitud de tratar a la de no tratar si un resultado negativo en las mismas provocase una disminución de la probabilidad de enfermedad a un valor menor que los umbrales Terapéuticos mostrados.

Cuando la prevalencia (o la probabilidad pre-prueba que determinen los elementos diagnósticos de la anamnesis y la exploración física) se sitúe dentro del rango situado entre los umbrales de Prueba diagnóstica y de Diagnóstico-tratamiento, la prueba sí será capaz de modificar el estado de la paciente en cuanto a la presencia o no de enfermedad endometriósica; por lo que se realizará la prueba diagnóstica. Si esta probabilidad pre-prueba se sitúa por encima de estos umbrales, directamente se tratará la enfermedad. Si, por el contrario, se encuentra por debajo de los umbrales para prueba diagnóstica, se descartará la enfermedad sin tratarla.

Así, en vista de los umbrales resultantes para endometriosis, sólo los niveles plasmáticos de CA125, CA19.9 y CEA son capaces aisladamente de modificar la estrategia terapéutica, y sólo cuando se plantea aplicar el tratamiento médico con análogos de la GnRH. Para las otras dos opciones terapéuticas (resección laparoscópica, y tratamiento quirúrgico-sintomático), estos elementos diagnósticos no provocarían cambios en la decisión de tratar la enfermedad, lo que debería hacerse, sin realizar estas pruebas diagnósticas. Lo mismo ocurre con la Ecografía transvaginal (ETV) para las tres opciones terapéuticas.

Sin embargo, la situación cambia cuando se valoran conjuntamente estos cuatro elementos diagnósticos, como se hace diariamente en clínica. Cuando se valora como prueba diagnóstica una analítica en la que se piden tanto los niveles de CA125 como los de CA19.9 y CEA, los umbrales de prueba diagnóstica y de diagnóstico-tratamiento cambian, modificándose también la necesidad de esta prueba. En efecto, estos nuevos umbrales sitúan la probabilidad pre-prueba entre los mismos, por lo que los resultados conjuntos de los elementos componentes de la analítica sí serán capaces de modificar el estado de la paciente en cuanto a la presencia o no de endometriosis.

Lo mismo cabría decir si se valorasen en conjunto las pruebas de ecografía transvaginal y analítica (con CA125, CA19.9 y CEA).

Las **casillas con fondo blanco** son las únicas casillas cuyo valor se puede modificar. Éstas son las referidas a los beneficios y riesgos de cada tipo de tratamiento, ya que pueden variar en función de la sintomatología de una paciente concreta, si ésta presenta o no infertilidad o dolor; o bien por la publicación de nuevos

artículos que provoquen la modificación de estos beneficios y riesgos, así como el porcentaje de ocurrencia de los mismos. También puede ser modificado el valor o impacto que cada facultativo aplique, teniendo en cuenta las preferencias del paciente, a los beneficios y riesgos.

**Figura A.X.i. Razones de Verosimilitud para pruebas complementarias en endometriosis.**

ENDOMETRIOSIS		
	RV+	RV-
ETV	1,64	0,54
CA125	3,59	0,22
CA19.9	4,9	0,35
CEA	1,88	0,34
Analítica	33,07	0,03
ETV + Analítica	54,24	0,01

Como se ve, también se deja en blanco las casillas de Razones de Verosimilitud (RV) de la Ecografía transvaginal, ya que sus valores variarán en función de que se sospeche o no el diagnóstico de endometriosis en su morfología de endometrioma (ver Figura A.X.i.).

Si no se sospecha concretamente endometrioma, simplemente endometriosis, los valores de RV+ y RV- serán 1,64 y 0,54, respectivamente. Si, por el contrario, sí se sospecha Endometrioma, los valores de RV+ y RV- serán 3,34 y 0,27, respectivamente.

Recordar que para el caso de pruebas diagnósticas con más de dos posibles resultados, se pondrá el valor de la Razón de Verosimilitud (RV) más elevada en la

casilla de la RV para un resultado positivo (RV+). Lo mismo cabe decir de la RV más baja, para la casilla de la RV para un resultado negativo (RV-). Este es el caso de las pruebas diagnósticas cuyos resultados se agrupan en niveles o categorías de resultados, como el CA125, CA19.9 y CEA.

NOTA:

LOS DOS **FORMULARIOS** DE CÁLCULO DE UMBRALES DE ACCIÓN GENERALES (CON Y SIN CONSIDERACIÓN DEL RIESGO DIAGNÓSTICO), ASÍ COMO EL FORMULARIO RESUELTO PARA ENDOMETRIOSIS SE ENTREGAN **EN DISCO APARTE**, PARA SU MANEJO.



## RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL

### **Justificación.**

La endometriosis es una enfermedad de elevada prevalencia, con importantes repercusiones en quien la padece. Su diagnóstico de certeza es invasivo y caro, mediante visualización directa del tejido endometriósico, por cirugía. Interesa, por tanto, estudiar la capacidad que tienen los elementos diagnósticos previos a la cirugía para determinar la presencia o no de endometriosis; esto es, su validez diagnóstica. Esta validez, cuantificada mediante indicadores, permitirá mostrar a una paciente concreta su probabilidad de presentar endometriosis tras aplicarle estos elementos diagnósticos (anamnesis, exploración física y pruebas complementarias). Permitirá al clínico ponderar los resultados de estos elementos diagnósticos, pudiendo tomar una decisión diagnóstico-terapéutica basada en la evidencia.

### **Antecedentes.**

Los estudios publicados sobre validez de elementos diagnósticos en endometriosis no suelen incluir los hallazgos exploratorios ni los datos de anamnesis, encontrando simplemente estudios de asociación. En cuanto a las pruebas complementarias en endometriosis, clásicamente se han calculado la Sensibilidad y Especificidad, aunque cada vez hay más estudios que incluyen la Razón de Verosimilitud como indicador de validez. Esta tesis doctoral incide en la utilidad de este último indicador, además de señalar el interés de aquellos (Sensibilidad y Especificidad) y de otros indicadores menos populares.

### **Hipótesis de trabajo.**

Se trata de validar una serie de elementos diagnósticos, determinando su validez “de convergencia” con una prueba de referencia, que será la visión directa del tejido endometriósico. Se plantea una hipótesis nula para cada uno de los elementos diagnósticos, con la siguiente estructura común: *“El resultado del elemento diagnóstico “x” aplicado a pacientes con sospecha de endometriosis no es válido para distinguir las pacientes que presentan endometriosis de aquellas que la no presentan, siendo la laparoscopia-laparotomía y estudio anatómo-patológico el método empleado para determinar la presencia o no de endometriosis”.*

### **Objetivos de la investigación.**

Objetivo general. Determinar *cuán válidos son* para diferenciar las pacientes que presentan endometriosis de aquellas que no, tanto los componentes de la anamnesis y exploración física como las pruebas complementarias disponibles en el diagnóstico de sospecha de esta enfermedad; constituyendo un total de 34 variables estudiadas.

Objetivos específicos. Calcular los indicadores estadísticos de validez de estos elementos diagnósticos.

Objetivos complementarios. Crear y mostrar herramientas para el aprovechamiento de los resultados obtenidos en el presente trabajo, de cara al análisis de decisión en la práctica clínica.

### **Metodología.**

Se tienen en consideración las recomendaciones de la red española de CASP para la realización de estudios sobre pruebas diagnósticas, las normas STARD de puntos de control que se deben seguir en los informes sobre estudios de validez diagnóstica, a fin de evitar sesgos y permitir la globalización de los resultados; así como guías de revisión y de calidad metodológica para estudios sobre pruebas diagnósticas en medicina clínica.

Atendiendo a estas consideraciones, hipótesis de partida y objetivos de trabajo, se diseña un “*estudio sobre validez de pruebas diagnósticas*”. Conceptualmente, es un estudio *epidemiológico, analítico, observacional (no experimental)*, de *casos consecutivos*; presentando un sentido *retrospectivo*. El trabajo inicia con la ejecución de un estudio piloto. Se define la *población* que será objeto de estudio, así como el sistema de muestreo, haciendo cálculo del tamaño muestra necesario.

Tras la *recogida y procesamiento* de los datos de interés, éstos se someten a análisis mediante los *programas Stata y Epidat*. Con el *programa de gráficos de Office 2007*, se elaboran gráficos de *representación* de algunos indicadores estadísticos de validez diagnóstica.

## **Resultados.**

Se muestran, para los diversos elementos diagnósticos, los valores cuantitativos y representaciones gráficas de indicadores estadísticos de validez diagnóstica, como la *Sensibilidad y Especificidad, Valores Predictivos, Índice de Validez, Índice de Youden, Razones de Verosimilitud, curva de Lorenz y sus índices de Gini y de Pietra, curva ROC y su área bajo la curva.*

## **Aplicación al análisis de decisión clínica.**

En la presente tesis doctoral, el autor también crea y presenta herramientas que permiten la aplicación práctica de los resultados obtenidos. Se crean formularios de cálculo de la *probabilidad post-prueba* de enfermedad, cálculo de las *probabilidades de enfermedad razonables* para decidir directamente tratar, no-tratar o realizar una determinada prueba diagnóstica planteada (umbrales de decisión); con sugerencia de actuación diagnóstico-terapéutica, como apoyo objetivo a la toma de decisiones en la práctica clínica diaria.

También se establece una estrategia de proceso diagnóstico en endometriosis y se muestra el aprovechamiento del nomograma de Razones de Verosimilitud adaptado por Fagan y del nomograma de Djulbegovic y Desoky. Todo ello con base en los resultados de validez obtenidos en el presente estudio.

## **Conclusiones.**

Los datos procedentes de la exploración física y buen número de los derivados de la anamnesis presentan una nula o escasa validez diagnóstica en endometriosis, demostrando una mayor validez las pruebas complementarias. Ningún elemento diagnóstico no-invasivo presenta aisladamente una alta o muy alta validez en endometriosis. Sin embargo, sí pueden alcanzarse estos niveles de validez mediante la valoración conjunta de algunos de estos elementos diagnósticos, fundamentalmente de los niveles plasmáticos de CA125, CA19.9 y CEA, junto con la Ecografía transvaginal, además de elementos de anamnesis como la Periodicidad menstrual, Número de partos, Antecedente de EPI.