

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

Pregunta 1. En mujeres con sospecha de endometriosis ¿se debería realizar estudio del biomarcador CA-125 para el diagnóstico clínico de la enfermedad?

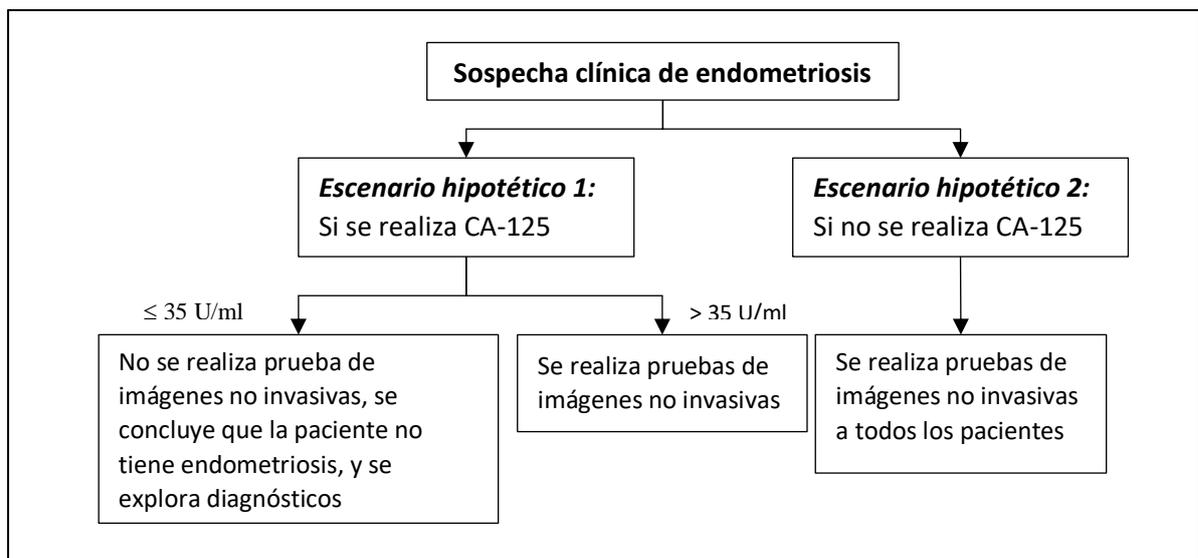
Introducción

El diagnóstico confirmatorio de la endometriosis se basa en la identificación de la misma por medio de la laparoscopia o laparotomía; sin embargo, se han reportado potenciales métodos no invasivos para establecer el diagnóstico de la enfermedad, como es el caso de ciertos biomarcadores (15).

El CA-125 es un antígeno de glicoproteína expresado en algunos derivados del epitelio celómico, el cual se encuentra elevado frente a carcinomas epiteliales de ovario, carcinomas de endometrio, etc (16). Reportes aislados han informado que en pacientes con endometriosis se ha identificado niveles altos de CA-125 (17, 18). Sin embargo; aún es incierta el performance diagnóstico de esta prueba para la endometriosis y la confiabilidad de la misma.

A continuación, se plantea los escenarios hipotéticos sobre la prueba diagnóstica y sus consecuencias:

Figura 1.1. Escenarios hipotéticos de la prueba de CA-125 para el diagnóstico de endometriosis



Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparador	Desenlaces
1.1	Mujeres con sospecha de endometriosis	<ul style="list-style-type: none"> Escenario hipotético 1: Realizar CA-125 Escenario hipotético 2: No realizar CA-125 	<u>Clínicos</u> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor • Dismenorrea • Dispareunia • Fertilidad

			<u>Complicaciones directas de realizar la prueba</u> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos <u>Subrogados</u> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad
--	--	--	---

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Se encontró tres RS publicadas como artículos científicos que abordó ambas preguntas PICO: Mol 1998 (19), Nisenblat 2016 (20), y Hirsch 2016 (21). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Mol 1998	4/16	Noviembre 1997	23 EED	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad
Nisenblat 2016	14/16	Mayo 2015	25 EED	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad
Hirsch 2016	12/16	Enero 2016	14 EED	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad • Odds ratio diagnóstico • Área bajo la curva

*EED: estudios de exactitud diagnóstica

Evidencia por cada desenlace:

Clínicos

- Dolor, dismenorrea, disporeunia, y fertilidad
 - No se encontraron estudios que evaluaron los desenlaces priorizados

Complicaciones directas de realizar la prueba

- Eventos adversos
 - No se encontraron estudios que evaluaron los desenlaces priorizados

Subrogados

- Sensibilidad y Especificidad:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Mol 1998, Nisenblat 2016, y Hirsch 2016.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Nisenblat 2016, debido a que incluía la mayor cantidad de estudios, había realizado una búsqueda más reciente, y contaba con un mayor puntaje en la herramienta AMSTAR-II
 - Para la sensibilidad y especificidad, la RS de Nisenblat 2016 incluyó 24 estudios observacionales. Estos tuvieron las siguientes características:
 - La población eran los pacientes con endometriosis.
 - La prueba índice fue el marcador CA-125 con un punto de corte de ≥ 35 U/ml.
 - La prueba de referencia fue la laparotomía o laparoscopia.

- El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Nisenblat 2016 a pesar de que su búsqueda fue realizada en el 2015 debido a que se especificó que no se habrían publicado estudios relevantes posterior a esa fecha.

Tabla de Resumen de Evidencia (*Summary of Findings, SoF*):

Población: Mujeres con sospecha de endometriosis Prueba índice: CA-125 Rol de la prueba índice: Triage previo a las pruebas de imagen no invasivas Prueba de referencia: Laparotomía/Laparoscopia Autores: Wendy Nieto-Gutierrez Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad (verdaderos positivos y falsos negativos): RS de Nisenblat 2016 • Especificidad (verdaderos negativos y falsos positivos): RS de Nisenblat 2016 		
Desenlaces, certeza y cuerpo de evidencia		Si se realizara laparoscopia diagnóstica a 100 mujeres (IC 95%)
		Probabilidad pretest de tener endometriosis: 10%*
Sensibilidad (IC 95%): 0.38 (0.30 a 0.47) Certeza:  MUY BAJA ^{a,b,c,d} 24 EED (2491 participantes)	Verdaderos positivos (correctamente clasificadas con endometriosis)	Posiblemente 4 (3 a 5)
	Falsos negativos (incorrectamente clasificadas como ausencia de endometriosis)	Posiblemente 6 (5 a 7)
Especificidad (IC 95%): 0.92 (0.89 a 0.94) Certeza:  MUY BAJA ^{a,b,c,d} 24 EED (2491 participantes)	Verdaderos negativos (correctamente clasificados como ausencia de endometriosis)	Posiblemente 83 (80 a 85)
	Falsos positivos (incorrectamente clasificadas como presencia de endometriosis)	Posiblemente 7 (5 a 10)
EED: Estudios de exactitud diagnóstica; IC 95%: Intervalo de confianza al 95% *Fuente: Reporte mundial de la Organización mundial de Salud (22). Explicaciones de la certeza de evidencia: <ol style="list-style-type: none"> La evaluación inició considerando una certeza baja debido al tipo de estudio utilizado para evaluar el desenlace clínico. Se disminuyeron dos niveles de certeza por riesgo de sesgo poco claro con respecto a si la muestra de pacientes fue consecutiva y por riesgo de sesgo poco claro sobre el cegamiento al momento de interpretar la prueba índice y la prueba de referencia. Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta debido a que incluyó estudios con participantes en quienes no se sospechaba la afección objetivo lo cual podría modificar la sensibilidad y especificidad. Se disminuyó un nivel de certeza por inconsistencia entre las estimaciones de los estudios observado en el forest plot. 		

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

Pregunta 1. En mujeres con sospecha de endometriosis ¿se debería realizar estudio del biomarcador CA-125 para el diagnóstico clínico de la enfermedad?	
Población:	Mujeres con sospecha de endometriosis (superficial o profunda)
Intervención:	Realizar CA-125 para el diagnóstico endometriosis: <ul style="list-style-type: none"> • Ante resultado positivo (> 35 U/ml): Se realiza pruebas de imagen no invasivas • Ante resultado negativo (\leq 35 U/ml): No se realiza prueba de imágenes no invasivas y se concluye que la paciente no tiene endometriosis y se explora diagnósticos diferenciales
Comparador:	No realizar CA-125 y proceder a realizar prueba de imágenes no invasivas
Escenario:	Niveles especializados de atención - EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – seguro de salud (EsSalud)
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios de la prueba diagnóstica:				
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados de la intervención (uso de la prueba diagnóstica) frente al comparador (no uso de la prueba diagnóstica)?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
● Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces	Si no se realizara la prueba diagnóstica a 100 mujeres	Considerando una probabilidad pretest de 10%: Si se realiza la evaluación de CA-125 para el diagnóstico de 100 mujeres en lugar de no realizarla, posiblemente 83 (IC95%: 80 a 85) no hubieran recibido pruebas de imagen no invasivas (ecografía y resonancia magnética) innecesarias Como consecuencia: <ul style="list-style-type: none"> • Se hubiera evitado exponer innecesariamente a estas mujeres a eventos adversos de las pruebas de imagen no invasivas. El GEG consideró que los beneficios serían triviales (puesto que los eventos adversos de las pruebas de imagen no invasivas serían muy poco frecuentes, debido a la poca radiación de estas pruebas.	
	Verdaderos positivos	A todas se les realizaría pruebas de imagen no invasivas para el diagnóstico de endometriosis		Si se realizara la prueba diagnóstica Efecto absoluto por 100 personas para una probabilidad pretest de tener endometriosis de 10% (IC 95%)
	Verdaderos negativos			De 10 pacientes con endometriosis, 4 (3 a 5) saldrían positivas a la prueba de CA-125, por lo cual se les realizaría pruebas de imagen no invasivas adicionales para el diagnóstico de endometriosis De 90 personas sin endometriosis, 83 (80 a 85) saldrían negativas a la prueba de CA-125, por lo cual se descartaría endometriosis y evitarían el uso de pruebas de imagen no invasivas
Daños de la prueba diagnóstica:				
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados de la intervención (uso de la prueba diagnóstica) frente al comparador (no uso de la prueba diagnóstica)?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
○ Grande ○ Moderado ● Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces	Si no se realizara la prueba diagnóstica a 100 mujeres	Considerando una probabilidad pretest de 10%: Si se realizara el CA-125 para el diagnóstico de 100 mujeres de no realizarla, posiblemente 6 (IC95%: 5 a 7) no se les realizaría pruebas de imagen no invasivas y se describiría erróneamente como no endometriosis.	
				Si se realizara la prueba diagnóstica Efecto absoluto por 100 personas para una probabilidad pretest de 10% (IC 95%)

	Falsos negativos	A todas se les realizaría pruebas de imagen no invasivas para el diagnóstico de endometriosis	De 10 pacientes con endometriosis, 6 (5 a 7) saldrían negativas a la prueba de CA-125, por lo cual no se les realizaría pruebas de imagen no invasivas y se las clasificaría erróneamente como no endometriosis	<p>Como consecuencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se retrasaría el diagnóstico de endometriosis por lo que podría desarrollarse o agravarse el síndrome adherencial. Esto conllevaría a la persistencia del dolor y posible infertilidad. Especialmente en nuestro contexto, podría perderse el seguimiento a dichas mujeres por dificultades en el acceso a los servicios de salud (tiempos prolongados para citas, recursos). Podría haber implantación de los focos endometriosis a otros órganos. <p>El GEG consideró que los daños serían pequeños (considerando que el número de posibles casos erróneamente clasificados es pequeño).</p>
	Falsos positivos		De 90 personas sin endometriosis, 7 (5 a 10) saldrían positivas a la prueba de CA-125, por lo cual se les realizaría pruebas de imagen no invasivas innecesariamente al realmente no tener endometriosis	

Certeza de la evidencia de los beneficios y daños de la prueba:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los beneficios y daños de realizar la prueba diagnóstica?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<p>● Muy baja</p> <p>○ Baja</p> <p>○ Moderada</p> <p>○ Alta</p> <p>○ No se evaluaron estudios</p>	Desenlace	Certeza de evidencia de la exactitud diagnóstica de la prueba	Certeza de evidencia de los beneficios y daños de la prueba	La certeza general de la evidencia para el balance de beneficios y daños fue muy baja.
	Verdaderos positivos	⊕○○○ MUY BAJA	⊕○○○ MUY BAJA	
	Falsos negativos			
	Verdaderos negativos	⊕○○○ MUY BAJA	⊕○○○ MUY BAJA	
	Falsos positivos			

Desenlaces importantes para los pacientes:
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<p>● No</p> <p>○ Probablemente no</p> <p>○ Probablemente sí</p> <p>○ Sí</p>		El GEG consideró que no se evaluó el impacto clínico de la prueba en desenlaces como alivio del dolor, dismenorrea, dispareunia, y los posibles daños de la prueba.

Balance de los efectos:
¿El balance entre beneficios y daños favorece la intervención (uso de la prueba diagnóstica) y comparador (no uso de la prueba diagnóstica)?
(tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

<input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando que el uso de CA-125 generaría beneficios triviales y daños pequeños, el GEG decidió que el balance de los efectos probablemente favorecería al comparador.
Uso de recursos:		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) del uso de la prueba diagnóstica para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos elevados <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<u>Costo unitario de la prueba índice:</u> Aproximadamente 75 soles <u>Costo por 100 mujeres con endometriosis de la prueba índice:</u> Aproximadamente 7 500 soles.	El GEG consideró que los costos aproximados de realizar el CA-125 serían moderados.
Equidad:		
¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input checked="" type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que el CA-125 no estaría disponible en ciertos hospitales de provincia en los cuales se realiza el diagnóstico de la endometriosis, conllevando a una disminución del acceso y probablemente a la disminución de la equidad.
Aceptabilidad:		
Luego de conocer los efectos sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no (personal de salud) <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: Se considera que los médicos no aceptarían el uso del CA-125 para el diagnóstico de la endometriosis, considerando que guías internacionales tampoco recomienda su uso.</p> <p>Pacientes: Se considera que los pacientes no aceptarían el uso del CA-125 considerando la probabilidad de falsos negativos de la prueba</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que en algunas instituciones del seguro social (especialmente fuera de la ciudad de Lima) podría no ser factible la implementación de la prueba debido a la falta de implementos de laboratorio para medir el biomarcador.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE LOS BENEFICIOS Y DAÑOS	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente no tenga impacto	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL:	Recomendación fuerte en contra de la intervención (prueba diagnóstica índice)	Recomendación condicional en contra de la intervención (prueba diagnóstica índice)		Recomendación condicional a favor de la intervención (prueba diagnóstica índice)	Recomendación fuerte a favor de la intervención (prueba diagnóstica índice)		No emitir recomendación

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: Tomando en cuenta que el uso del biomarcador CA-125 muestra una baja sensibilidad con respecto a la prueba de referencia, lo que conllevaría a un alto número de falsos negativos para el diagnóstico de la endometriosis y consecuentemente a retrasar el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, se decidió realizar una recomendación en contra del uso de CA-125 para el diagnóstico de la endometriosis.</p> <p>Fuerza: Considerando que la certeza de la evidencia es muy baja se decidió realizar una recomendación condicional.</p>	<p>En mujeres con sospecha de endometriosis, sugerimos no utilizar el biomarcador CA-125 para el diagnóstico clínico de esta enfermedad.</p> <p>Recomendación fuerte en contra</p> <p>Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
<p>Estudios han reportado una asociación significativa entre la presencia de dismenorrea (OR 1.6; IC95% 1.4 - 1.8) (23), el dolor pélvico general (RR 4.95; IC95% 3.67 - 6.68) (23), cíclico y no cíclico (OR 3.67; IC95% 2.44 - 5.50) (24), dispareunia (OR 3.1; IC95% 2.8 - 3.5) (23), y disquecia (OR 3.47; IC95% 1.40 - 8.57) (25), etc (24). con la probabilidad de desarrollo de endometriosis. Por este motivo, guías internacionales proponen dicha sintomatología como parte del cuadro clínico de la endometriosis (26, 27).</p>	<p>Se define como sospecha clínica de endometriosis cuando una mujer presenta uno o más de los siguientes síntomas o signos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor pélvico persistente¹ relacionado con la menstruación (dismenorrea) que afecta las actividades diarias y la calidad de vida • Dolor pélvico persistente¹ no cíclico • Dolor persistente¹ durante o después de las relaciones sexuales • Síntomas gastrointestinales cíclicos o relacionados con la menstruación, en particular, evacuaciones intestinales dolorosas. • Síntomas urinarios cíclicos o relacionados con la menstruación, en particular sangre en la orina o dolor al orinar • Infertilidad en asociación con 1 o más de los anteriores <p><i>¹Se define como dolor persistente al dolor que se presenta por más de 6 meses</i></p>
<p>El panel consideró necesario especificar que la presencia de cierta sintomatología conllevaría a una mayor sospecha de endometriosis infiltrante profunda. Así como se menciona en guías internacionales (26, 27).</p>	<p>En mujeres que presentan disquecia, disuria o rectorragia, especialmente catameniales, hay que sospechar una endometriosis infiltrante profunda.</p>
<p>Estudios han identificado un buen performance del uso del biomarcador CA-125 para el diagnóstico de carcinomas epiteliales de ovario (16), por lo que se debe indicar su uso frente a la sospecha de este, como la identificación de tumor anexial.</p>	<p>El médico debe optar el uso del biomarcador CA-125 para el descarte de cáncer epitelial de ovario frente a una tumoración anexial.</p>