



Revista Oficial de la AEU y de la CAU



ACTAS

Urológicas Españolas

Reimpresión de *Actas Urol Esp.* 2014;38(8):538-43

Predicción de resultados de cistoscopias en la práctica

F. García-Velandria, J.F. Sánchez-García, L.A. Rodríguez-Toves,
L. Alvarez-Buitrago, C. Conde-Redondo, V. Rodríguez-Tesedo,
J.H. Amón-Sesmero, M. Cepeda-Delgado, A. Cobos-Carbó,
D. Alonso-Fernández y J.M. Martínez-Sagarra



ARTÍCULO ORIGINAL

Predicción de resultados de cistoscopias en la práctica



F. García-Velandria^a, J.F. Sánchez-García^a, L.A. Rodríguez-Toves^a,
L. Alvarez-Buitrago^a, C. Conde-Redondo^a, V. Rodríguez-Tesedo^a,
J.H. Amón-Sesmero^a, M. Cepeda-Delgado^a, A. Cobos-Carbó^{b,*},
D. Alonso-Fernández^a y J.M. Martínez-Sagarra^a

^a Servicio de Urología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^b Unidad de Bioestadística, Departamento de Salud Pública, Universidad de Barcelona y Saalig Clinical, SL, Barcelona, España

Recibido el 26 de septiembre de 2013; aceptado el 19 de diciembre de 2013

Disponible en Internet el 6 de marzo de 2014

PALABRAS CLAVE

Cistoscopia;
Técnicas Citológicas;
Neoplasias
genitourinarias;
Nomogramas;
Cáncer de vejiga
urinaria;
Marcadores tumorales

Resumen

Objetivo: Elaborar un modelo predictivo de cáncer de vejiga en una población clínica no seleccionada derivada a cistoscopia.

Materiales y métodos: Pacientes consecutivos sometidos a cistoscopia debida a sospecha o seguimiento de un cáncer de vejiga previamente diagnosticado. Todos los pacientes fueron sometidos a citología urinaria y un BTA-stat[®]-test (BTA). Para evitar sesgos de evaluación, BTA, citologías y cistoscopias fueron realizados de forma ciega. Usamos regresión logística para predecir los resultados de la cistoscopia a partir de citología, BTA y variables clínicas.

Resultados: Entre agosto de 2011 y julio de 2012 seleccionamos 244 pacientes y 237 fueron válidos para el análisis. Un 13% fueron de nuevo diagnóstico y un 87% de seguimiento. Las sensibilidades de la citología y el BTA fueron 57,9% (IC 95%: 42,2-72,1) y 63,2% (IC 95%: 47,3-76,6) con especificidades de 84,4% (IC 95%: 78,7- 88,8) y 82,9% (IC 95%: 77,1-87,5). El modelo predictivo incluyó BTA, citología, tiempo transcurrido desde el diagnóstico del tumor previo y tratamiento con mitomicina o BGC en los últimos 3 meses. La precisión del modelo (AUC) fue 0,85 (0,78-0,92), y bajó a 0,79 al excluir el BTA (p=0,026). En los casos de seguimiento, un umbral de 10% en las probabilidades predichas por el modelo resultó en un valor predictivo negativo de 95,7%, y 95,0% en los tumores de bajo grado.

Conclusión: En un contexto de contención de costes nuestro modelo puede usarse para espaciar las cistoscopias en pacientes con tumores de bajo grado previos, resultando en un uso más eficiente de recursos del sistema de salud.

© 2013 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acobos@ub.edu (A. Cobos-Carbó).

KEYWORDS

Cystoscopy;
Cytological
techniques;
Genitourinary
neoplasm;
Nomograms;
Urinary bladder
cancer;
Tumor markers

Predicting Results of Daily-practice Cystoscopies**Abstract**

Objective: Our objective was to elaborate a predictive model of bladder cancer, in an unselected clinical population submitted to cystoscopy.

Materials and methods: We recruited consecutive patients that underwent cystoscopy due to suspicion of bladder cancer or surveillance of a previously diagnosed bladder cancer. Urine cytology and a BTA-stat® (BTA) test were carried out for all patients. To avoid an assessment bias, the BTA-tests, cytologies and cystoscopies were conducted in a blinded fashion. We used logistic regression to predict cystoscopy results from cytology, BTA-test and clinical variables.

Results: From August 2011 to July 2012, we recruited 244 patients and 237 were valid for analysis. Newly diagnosed and surveillance cases were 13% and 87% respectively. Cytology and BTA-test sensitivities were 57.9% (CI 95: 42.2-72.1) and 63.2% (CI 95: 47.3-76.6) with specificities of 84.4% (CI 95: 78.7-88.8) and 82.9% (CI 95: 77.1-87.5). The predictive model included the BTA-test, cytology, time since previous tumour, and treatment with mitomicin or BGC during the last three months. The model predictive accuracy (AUC) was .85 (.78-.92), and dropped to 0.79 when excluding the BTA-test ($P = .026$). For the surveillance of bladder cancer, a 10% threshold on the model predicted probabilities resulted in an overall negative predictive value of 95.7%, and 95.0% in low grade tumours.

Conclusion: In a cost containment environment, our prediction model could be used to space out cystoscopies in patients with previous, low grade tumours, resulting in a more efficient use of resources in the healthcare system.

© 2013 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de vejiga es la neoplasia más frecuente del tracto urinario, con tasas estandarizadas por edad a nivel mundial de 10,1 y 2,5 por cada 100.000 personas/año (PA) para hombres y mujeres respectivamente¹. En España la incidencia del cáncer de vejiga es 41,5 por cada 100.000 PA, con una tasa de mortalidad de 6,9 por cada 100.000 PA², una de las cifras más elevadas de la Unión Europea.

Cuando hay sospecha de cáncer de vejiga la evaluación inicial consiste en una citología de la orina, cistoscopia y un estudio radiológico de los tractos superiores. Aunque en la actualidad la prueba no invasiva de elección para su diagnóstico es la citología de la orina, esta tiene una baja sensibilidad, especialmente en el caso de los tumores de bajo grado³. Se han desarrollado numerosas pruebas de orina para el diagnóstico del cáncer de vejiga. Aunque diferentes estudios han demostrado la superioridad de los marcadores de orina en cuanto a su sensibilidad para la detección del cáncer de vejiga respecto a la citología, algunos autores consideran que ninguna de estas pruebas es la ideal⁴, y que son insuficientes para un seguimiento y manejo efectivos del paciente⁵. De hecho, las guías actuales afirman que «la citología o los marcadores urinarios no pueden reemplazar de manera segura a la cistoscopia en el seguimiento del cáncer de vejiga no músculo-invasivo»¹. Sin embargo, otros autores han sugerido que las pruebas de orina podrían desempeñar un papel en el seguimiento del cáncer de vejiga, sustituyendo a la citología rutinaria en pacientes con tumores de bajo grado/estadio⁶ o prolongando el período entre las cistoscopias en el seguimiento de pacientes con carcinoma de células transicionales^{7,8}, y facilitando la detección precoz de recurrencia tumoral en pacientes con tumores de alto grado⁸.

El test BTA-stat® (BTA) es una rápida prueba inmunocromatográfica en un único paso para la detección del antígeno asociado a tumores de vejiga en la orina⁴, que ha mostrado significativamente más sensibilidad, y una especificidad similar respecto a la citología⁶. Es una prueba que se realiza en el mismo centro médico, con las características de lo que se considera una prueba ideal: objetividad, precisión, rapidez y resulta fácil de administrar⁷. Un estudio que comparaba 7 pruebas de orina para el cáncer de vejiga en cuanto a su validez (sensibilidad y especificidad), fiabilidad (reproducibilidad) y rendimiento (valor predictivo, complejidad y costes) concluyó que el método de examen (individual) más conveniente era la prueba BTA-stat®⁹.

Se han llevado a cabo pocos intentos de elaborar un modelo predictivo del cáncer de vejiga^{10,11}, pero ninguno de ellos proporcionó un modelo adecuado para la práctica clínica habitual, ya que se limitaban a pacientes seleccionados o empleaban una muestra de «conveniencia». El objetivo de nuestro estudio fue explorar la posibilidad de crear dicho modelo predictivo del cáncer de vejiga en una población clínica natural no seleccionada.

Pacientes y métodos

Se seleccionaron para nuestro estudio todos los pacientes consecutivos que habían sido sometidos a cistoscopia en nuestro servicio de urología durante un año, ya fuera debido a la sospecha de cáncer de vejiga o como seguimiento de un cáncer de vejiga previamente diagnosticado. El seguimiento de tumores previos se llevó a cabo de acuerdo con el programa recomendado por las guías europeas¹. También se siguieron dichas guías para establecer la indicación de un tratamiento adyuvante con MMC o BCG.

Las cistoscopias fueron siempre realizadas por el mismo equipo de expertos en urología. En los 7 días previos a la cistoscopia se realizó en todos los pacientes una citología de la orina y una prueba BTA. Las muestras de orina para la citología (la segunda emisión de orina por la mañana) se tomaron en 3 días consecutivos y la citología siempre fue realizada por el mismo equipo de patólogos generales; el resultado se consideró positivo si se hallaban células malignas o atípicas en alguna de las 3 muestras. La prueba BTA se realizó sobre una muestra de orina espontánea y refrigerada, siempre en los 7 días siguientes a la recogida de la muestra. Para evitar una evaluación sesgada, los evaluadores de la citología, la cistoscopia y de la prueba BTA fueron cegados respecto a los resultados obtenidos en evaluaciones previas.

Se registraron las siguientes variables para todos los pacientes seleccionados: demografía (edad, sexo), diagnóstico previo de tumores de vejiga (sí o no), tiempo transcurrido desde el último tumor diagnosticado, grado del tumor previo (bajo o alto, según las directrices de la OMS de 2004¹²), uso de mitomicina o BCG en los últimos 3 meses (sí o no) y resultados de la citología, prueba BTA y de la cistoscopia (positivos o negativos).

Métodos estadísticos

Las medidas de exactitud diagnóstica (sensibilidad, especificidad y valores predictivos negativos) y los correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%) se calcularon a partir de la tabulación cruzada de los resultados de la cistoscopia (como estándar de referencia), de la prueba BTA y de la citología. Se empleó la prueba de McNemar para comparar la prueba BTA y la citología en términos de sensibilidad y especificidad. Se usó la regresión logística para investigar la capacidad para predecir el resultado de la cistoscopia a partir de los resultados de la citología y de la prueba BTA, el grado tumoral, el tiempo transcurrido desde el último tumor diagnosticado (<18 meses, 18 meses o más, o ningún tumor previo) y la edad y sexo del paciente. Empleamos un procedimiento de eliminación retrógrada para seleccionar los predictores significativos ($p < 0,05$ en las pruebas de Wald) y validamos internamente el procedimiento para desarrollar dichos modelos con el método *bootstrap* (10.000 réplicas). Para el modelo seleccionado exploramos las posibles interacciones entre los indicadores (que fueron ignoradas si no eran significativas), trazamos la curva ROC para las probabilidades derivadas de dicho modelo y calculamos el área bajo la curva (ABC) como medida de exactitud predictiva. Asimismo, exploramos 2 modelos reducidos, excluyendo a su vez la citología y la prueba BTA, para evaluar su contribución relativa al ABC. El efecto de los factores pronósticos del modelo se describen como *odd ratio* y los correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y se proporciona un nomograma para facilitar la utilización del modelo en el ámbito clínico.

Se exploraron las implicaciones prácticas del modelo predictivo para el seguimiento de pacientes con tumores previos aplicando un umbral del 10% a las probabilidades derivadas del modelo, sometiéndolas a tabulación cruzada con los resultados reales de la cistoscopia y calculando las medidas de precisión diagnóstica para dicho umbral.

Tabla 1 Características de los pacientes del estudio

| Variable | Tumor previo (n = 206) | Ningún tumor previo (n = 31) |
|---|------------------------|------------------------------|
| Edad ^a | 65 (10) | 63 (11) |
| Sexo, masculino | 167 (81,1) | 24 (77,4) |
| Tumor previo | | |
| Ca <i>in situ</i> | 18 (8,7) | - |
| T1 GI | 7 (3,4) | - |
| T1 GII | 10 (4,8) | - |
| T1 GIII | 28 (13,6) | - |
| Ta GI | 40 (19,4) | - |
| Ta GII | 74 (35,9) | - |
| Ta GIII | 21 (10,2) | - |
| T2 GIII | 1 (0,5) | - |
| No disponible | 7 (3,4) | - |
| Grado tumoral, alto | 67 (33,5) | - |
| Mitomicina o BCG, últimos 3 meses | 55 (26,7) | - |
| Tiempo desde el último tumor (meses) ^b | 14 (29,7) | - |
| Resultado de la citología, positivo | 39 (18,9) | 14 (45,2) |
| Resultado de BTA, positivo | 46 (22,3) | 12 (38,7) |
| Resultado de la cistoscopia, positivo | 23 (11,2) | 15 (48,4) |

Los datos se describen como n (%), ^amedia (DE), o ^bmediana (IQR).

Se describen los datos como n (%), media (DE) o mediana (RIC) según proceda. El análisis estadístico se llevó a cabo con R en su versión 2.15.1.

Resultados

Desde agosto de 2011 hasta julio de 2012 se seleccionaron 244 pacientes para nuestro estudio, 237 de los cuales eran pacientes válidos para el análisis (7 casos fueron excluidos debido a que faltaban valores en variables cruciales). La edad media (DE) de los pacientes fue de 65 (10) años y 191 eran varones. El desglose de casos recién diagnosticados y de casos de seguimiento fue del 13% y del 87% respectivamente, y sus características se describen en la tabla 1.

Precisión diagnóstica de la citología y de la prueba BTA

La citología y la prueba BTA detectaron 22 y 24 de los 38 casos positivos de la cistoscopia, dando por resultado una sensibilidad del 57,9% (IC 95%: 42,2-72,1) y 63,2% (IC 95%: 47,3-76,6) respectivamente; y fueron negativos en 168 y 165 de los 199 casos negativos de la cistoscopia, dando lugar a una especificidad del 84,4% (IC 95%: 78,7-88,8) y 82,9% (IC 95%: 77,1-87,5) respectivamente. La comparación de la citología y de la prueba BTA no fue estadísticamente o significativa ni en términos de sensibilidad (Chi cuadrado de McNemar = 0,1; df = 1; p = 0,751), ni de especificidad (Chi cuadrado de McNemar = 0,08; df = 1; valor de p = 0,770). El

Tabla 2 Modelo de regresión logística

| Indicador | OR (IC 95%) | Valor de p |
|---|-------------------|------------|
| Término independiente | 0,24 (0,09-0,66) | 0,005 |
| Prueba BTA | 8,96 (3,37-23,83) | < 0,001 |
| Citología | 4,01 (1,66-9,67) | 0,002 |
| Mitomicina o BCG los últimos 3 meses | 0,21 (0,06-0,74) | 0,014 |
| Tiempo desde el tumor anterior ^a | | |
| < 18 meses | 0,31 (0,10-0,96) | 0,042 |
| 18 meses o más | 0,13 (0,04-0,45) | 0,001 |
| Modelo ABC = 0,854 (IC 95%: 0,785-0,922) | | |

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

^a Referencia es ningún tumor previo.

valor predictivo negativo fue 91,3% (86,3-94,6) para la citología y 92,2% (87,3-95,0) para la prueba BTA.

Predicción de resultados de la cistoscopia

El resultado del análisis de regresión logística multivariante se muestra en la tabla 2. Se seleccionaron 4 variables como factores predictivos independientes de un resultado positivo de la cistoscopia. El grado tumoral no desempeñó un papel significativo una vez que se tomaron en cuenta las mencionadas 4 variables. La validación *bootstrap* confirmó que el modelo recogido en la tabla 2 era el más seleccionado de entre las 10.000 réplicas del proceso de eliminación hacia atrás. Las interacciones de los factores predictivos no fueron estadísticamente significativas (resultados no mostrados).

Cuando se redujo el modelo al excluir el resultado de la prueba BTA como un factor predictivo, el ABC disminuyó de 0,854 (ver la tabla 2) a 0,795 (IC: 0,710-0,880), lo cual resultó en una reducción significativa del ABC ($p=0,026$). Cuando se mantuvo en el modelo la prueba BTA, pero se excluyó el resultado de la citología, el ABC fue 0,839 (0,772-0,906) y este cambio no fue estadísticamente significativo ($p=0,344$). La figura 1 muestra la curva ROC para el modelo de las 4 variables y para los 2 modelos reducidos que excluyeron la citología o la prueba BTA. En la figura 2 se presenta un nomograma del modelo de 4 variables.

Implicaciones del modelo

La tabla 3 muestra el resultado de los pacientes con tumores previos clasificados por grado, el resultado real de la cistoscopia y la probabilidad derivada del modelo usando un umbral del 10%. Al agrupar los tumores de bajo y alto grado, la sensibilidad y especificidad globales del umbral del 10% fue 73,9% (53,3-87,5) y 73,8% (67,0-79,6), con un valor predictivo negativo (VPN) de 95,7% (91,0 a 98,0). Este VPN supone que solo un 4,3% de los casos con una probabilidad del 10% o inferior son positivos en la cistoscopia. Para los tumores de bajo grado los valores de sensibilidad, especificidad y VPN fueron 66,7% (41,7-84,8), 76,6%

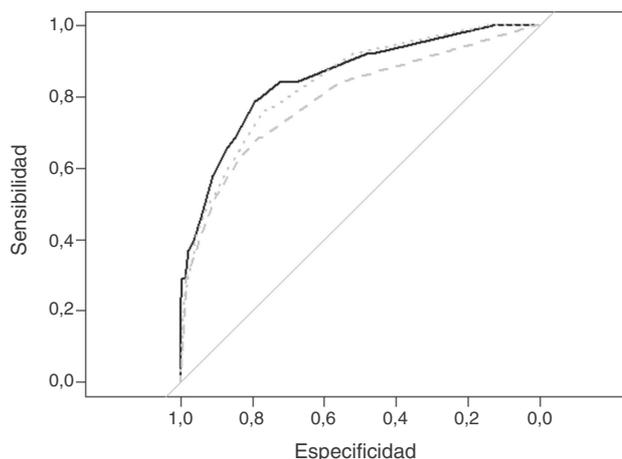


Figura 1 Curvas ROC del modelo predictivo (línea continua) de las 4 variables (ver el texto) y 2 modelos reducidos, con exclusión de los resultados de la prueba BTA (línea discontinua) o citología (línea de puntos).

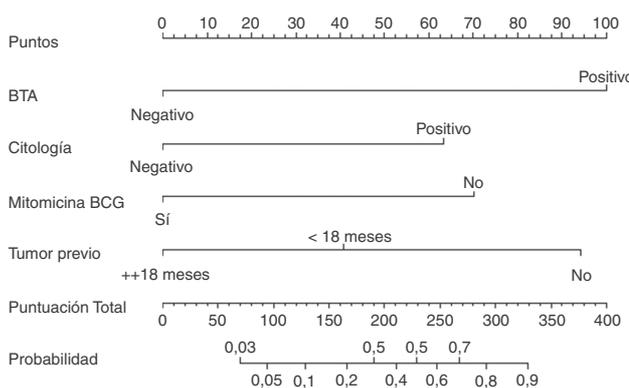


Figura 2 Nomograma para calcular la probabilidad de un resultado positivo en la cistoscopia de 4 factores predictivos: prueba BTA, citología, tiempo desde el tumor anterior y tratamiento con mitomicina o BCG durante los últimos 3 meses.

Tabla 3 Probabilidades de modelo y resultado de la cistoscopia

| Grado tumoral previo (n = 206) | Resultado de la cistoscopia | Probabilidad del modelo ^a | |
|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|-------|
| | | < 10% | ≥ 10% |
| Bajo | Negativo | 95 | 29 |
| | Positivo | 5 | 10 |
| | Total | 100 | 39 |
| Alto | Negativo | 40 | 19 |
| | Positivo | 1 | 7 |
| | Total | 41 | 26 |

^a Probabilidad de modelo de una cistoscopia positiva.

(68,4-83,2) y 95,0% (88,8-97,8) respectivamente. Para los tumores de alto grado dichos valores fueron 87,5 (52,9-99,4), 67,8 (55,1-78,3), y 97,6 (87,4-99,9) respectivamente.

Discusión

Resultados principales

Nuestros resultados sugieren que la prueba BTA es un factor predictivo independiente del cáncer de vejiga, al igual que la citología, el tiempo transcurrido desde el último tumor y el tratamiento con mitomicina o BCG en los últimos 3 meses. Aunque el grado tumoral es un conocido factor predictivo de recidiva en pacientes con tumores previos, no desempeñó un papel estadísticamente significativo en nuestro modelo, una vez que se tomaron en cuenta las variables anteriormente mencionadas. Consideramos que esto se debe probablemente a la fuerte asociación de los resultados de la prueba BTA y de la citología con el resultado de la cistoscopia (OR 8,96 y 4,01 respectivamente, tabla 2). Para los pacientes con tumores previos el empleo de las probabilidades estimadas en nuestro modelo con un umbral del 10% resultó en un valor predictivo negativo considerablemente alto (95,7% global, 95% para los tumores de bajo grado y 97,6% para los tumores de alto grado).

A pesar de presentar una sensibilidad y especificidad similares, la prueba BTA y la citología aparecieron en nuestro análisis de regresión logística como factores predictivos independientes. Esto se debe a la considerable falta de acuerdo a la hora de clasificar a los pacientes como positivos o negativos. Así, de entre los 38 pacientes positivos en cistoscopia, 10 obtuvieron resultados discrepantes en BTA y en la citología. De manera similar, de entre los 199 casos negativos en cistoscopia, 47 obtuvieron resultados discrepantes en BTA y en la citología. Sin embargo, cuando observamos la capacidad de discriminación (medida a través del área bajo la curva ROC) de los modelos incluyendo, o excluyendo, el resultado de la citología, no fue posible hallar diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,344$), pero esto podría deberse a la baja potencia.

Comparación con estudios previos

Estudios previos han mostrado que la prueba BTA es más sensible que la citología^{4,6} y presenta una especificidad similar⁶. Nuestra comparación directa de sensibilidades carecía de capacidad para detectar la mayor sensibilidad de la prueba BTA, ya que el diseño de nuestro estudio resultó en un número reducido de pacientes con cáncer de vejiga ($n = 38$). En cuanto a las especificidades nuestros resultados están en línea con investigaciones previas.

Shariat et al. desarrollaron un modelo para predecir la recurrencia y progresión de la enfermedad a partir de una muestra de «conveniencia» de pacientes con carcinoma de vejiga de células transicionales empleando una amplia cohorte internacional¹⁰. Su modelo incluyó la edad y el sexo del paciente (aunque el sexo no parecía contribuir en el ajuste del modelo, $p = 0,49$), la citología y la prueba de la proteína de matriz nuclear 22 (NMP22) en la orina, obteniendo una exactitud predictiva global (ABC) de 0,798; este valor es ligeramente inferior que el nuestro (0,85), quizás

porque no tomaron en consideración el tiempo transcurrido desde el último tumor y el tratamiento con mitomicina o BCG, como hicimos nosotros. En cambio, no se seleccionó la edad del paciente en nuestro procedimiento de eliminación hacia atrás, pero dado que se mantuvo en el 25% de las 10.000 réplicas *bootstrap*, exploramos el impacto de su inclusión en el modelo en términos de exactitud predictiva y el incremento del ABC no fue estadísticamente significativo (ABC 0,859, $p = 0,691$).

En lo que respecta a los pacientes recién diagnosticados, Boman et al. presentaron una exactitud predictiva (ABC) de 0,886 a partir de un modelo de regresión logística que incluía la edad, la citología y la prueba BTA¹¹. Sin embargo, su análisis se basó en 3 grupos seleccionados (92 cánceres de vejiga recién diagnosticados, 64 casos de micro-hematuria idiopática y 42 pacientes con nefritis) dando lugar a un 46,5% de prevalencia de casos de cáncer de vejiga. Esta cifra es desproporcionadamente elevada para cualquier población clínica no seleccionada y podría haber afectado enormemente sus resultados.

Huber et al. emplearon la regresión logística para evaluar el impacto de varios factores predictivos en el resultado de la prueba NMP22, en lugar de elaborar un modelo predictivo del cáncer de vejiga a partir del resultado de la prueba y de otras variables. Además, llevaron a cabo su estudio en una cohorte de empleados jubilados que habían estado expuestos a aminas aromáticas, y solo realizaron cistoscopias a aquellos que habían tenido un resultado positivo en uno de los 3 test de orina, probablemente sobreestimando la sensibilidad y el valor predictivo negativo de la prueba NMP22. Por todas estas razones su estudio no es comparable al nuestro.

Según nuestro mejor conocimiento, ningún otro estudio publicado ha intentado elaborar un modelo predictivo de cáncer de vejiga basándose en los exámenes estándar actuales (citología), en los marcadores de orina (como la prueba BTA) y en otras variables clínicas.

Limitaciones y ventajas

Una limitación de nuestro estudio es el número relativamente bajo de cistoscopias positivas (38). Esto supone una baja potencia en la comparación de las sensibilidades de la prueba BTA y de la citología. Asimismo, para que las estimaciones de los parámetros de regresión logística fueran fiables se ha recomendado un número mínimo de 10 eventos por variable¹³. Dado que nuestro modelo tiene 4 variables, el número de eventos por variable es $38/4 = 9,5$, que es ligeramente inferior a 10. Otra limitación obvia de nuestro estudio es la falta de validación externa del modelo predictivo: el tamaño de nuestra muestra nos impidió dividirla en 2 mitades y emplear así una mitad para la generación del modelo y la otra mitad para la validación del modelo. Además, se ha demostrado que la capacidad de discriminación de los modelos varía considerablemente entre los centros¹⁰ y nuestro estudio se realizó en un solo centro. Por consiguiente, una reproducción en un estudio multicéntrico posterior beneficiaría la confianza en nuestro modelo. Por último, aunque la exactitud predictiva de nuestro modelo es elevada, dista mucho de ser perfecta, y por lo tanto no se puede emplear para sustituir a la cistoscopia.

A pesar de dichas limitaciones consideramos que nuestro estudio tiene una serie de méritos: en primer lugar, proporciona evidencias de que la prueba BTA es un factor predictivo independiente de la cistoscopia, no redundante de la citología, añadiendo información valiosa que da lugar a una mejor exactitud predictiva; en segundo lugar, documentamos un umbral en las probabilidades derivadas del modelo, dando lugar a un valor predictivo negativo considerablemente elevado (95,7%) para el seguimiento de pacientes con tumores previos; y en tercer lugar, el diseño de nuestro estudio permite una estimación directa de dicho valor predictivo, ya que llevamos a cabo el análisis en una población clínica no seleccionada.

Interpretación

En un entorno de contención de gastos nuestro modelo predictivo podría emplearse para espaciar las cistoscopias en pacientes con tumores previos. Emplear un umbral del 10% en las probabilidades predichas del modelo supone un valor predictivo negativo del 95,7%; en nuestro estudio esto habría ahorrado 141 cistoscopias (ver la tabla 3) en un año, que es el 59,5% del número total de cistoscopias realizadas, resultando en una potencial y significativa mejora de la comodidad de los pacientes y en un uso más eficiente de los recursos en el sistema sanitario. El nomograma que se muestra en la figura 2 se preparó para facilitar el uso de nuestro modelo predictivo en la práctica. Cabe destacar que, ante iguales resultados de la prueba BTA y de la citología, los pacientes sin tumores previos tendrán una puntuación más alta que los pacientes con algún tumor previo (dando lugar a una puntuación por encima de 90 puntos por ningún tumor previo, y de 70 puntos por ningún tratamiento con MMC o BCG). Esto se debe al porcentaje más elevado de cistoscopias positivas en pacientes sin tumores previos que en pacientes con algún tumor previo (48,4 frente a 11,2%, de la tabla 1). Por lo tanto, el nomograma tenderá a producir estimaciones probabilísticas más elevadas de cistoscopia positiva en pacientes sin tumores previos.

Generalización

Como se ha señalado anteriormente, se han registrado variaciones considerables en la exactitud predictiva de los modelos de regresión logística para el cáncer de vejiga. Varios factores podrían explicar estas variaciones, como las diferencias en la casuística, el diagnóstico citopatológico, los protocolos de tratamiento y los patrones de recurrencia, así como las variables no medidas y la variación aleatoria. Por consiguiente, nuestro modelo debería ser validado, a ser posible en un estudio multicéntrico, para soportar una amplia generalización.

Conflicto de intereses

El Dr. García-Velandria notifica apoyo no financiero de Sysmex España durante la realización del estudio y el Dr.

Cobos informa de subvenciones de Sysmex España, SL, durante la realización del estudio. Los Dres. Sánchez-García, Rodríguez-Toves, Alvarez-Buitrago, Conde-Redondo, Rodríguez-Tesedo, Amón-Sesmero, Cepeda-Delgado, Alonso-Fernández y Martínez-Sagarra no tienen nada que declarar.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a Sysmex España, S.L. por facilitar los kits de prueba de BTA y financiar el análisis estadístico de los datos del estudio, y al Dr. Joan Palou por sus comentarios en una versión provisional del trabajo.

Bibliografía

1. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Actas Urol Esp.* 2012;36:389-402.
2. Campanario R, Saiz R, Carmona J, Romero E, Sánchez E, Castiñeiras J. Epidemiología cáncer de vejiga en España: estado actual, previsiones de futuro y comparación con los países de la Unión Europea. Vigo (España). LXXVII Congreso Nacional de Urología; 2012. p. 70.
3. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet.* 2009;374:239-49.
4. Tilki D, Burger M, Dalbagni G, Grossman HB, Hakenberg OW, Palou J, et al. Urine markers for detection and surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2011;60:484-92.
5. Frantzi M, Makridakis M, Vlahou A. Biomarkers for bladder cancer aggressiveness. *Curr Opin Urol.* 2012;22:390-6.
6. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: Results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology.* 2003;61:109-18.
7. Budman LI, Kassouf W, Steinberg JR. Biomarkers for detection and surveillance of bladder cancer. *CUAJ.* 2008;2:212-21.
8. Lotan Y, Shariat SF, Schmitz-Dräger BJ, Sanchez-Carbayo M, Jankevicius F, Racioppi M, et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. *Urol Oncol.* 2010;28:441-8.
9. Sun Y, He D, Ma Q, Wan X, Zhu G, Li L, et al. Comparison of seven screening methods in the diagnosis of bladder cancer. *Chin Med J (Engl).* 2006;119:1763-71.
10. Shariat SF, Zippe C, Lüdecke G, Boman H, Sanchez-Carbayo M, Casella R, et al. Nomograms including nuclear matrix protein 22 for prediction of disease recurrence and progression in patients with Ta, T1 or CIS transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2005;173:1518-25.
11. Boman H, Hedelin H, Jacobsson S, Holmäng S. Newly diagnosed bladder cancer: The relationship of initial symptoms, degree of microhematuria and tumor marker status. *J Urol.* 2002;168:1955-9.
12. Sauter G, Algaba F, Amin M, Al E. En: Eble J, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn I, editores. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon (France): IARC Press; 2004.
13. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49:1373-9.



ELSEVIER
DOYMA

© 2013 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

Editado por:
Elsevier España, S.L.U.
(A member of Elsevier)
Av. Josep Tarradellas, 20-30
08029 Barcelona
Tel: 932000711
Fax: 932091136

Esta separata se distribuye con el apoyo de Sysmex