



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Validación de la PSA en el diagnóstico diferencial entre Hipertrofia Benigna de Próstata y Adenocarcinoma.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2015

Autor: Ana Martínez Callado

Modalidad: Experimental

Tutor/es: Vicente Gil Guillen y Domingo Orozco Beltrán

Índice

Resumen.....	3
Antecedentes	4
Estado actual de los conocimientos epidemiológicos, clínicos y analíticos del PSA para confirmar o descartar adenocarcinoma de próstata.	4
Análisis de la calidad de un estudio de validación de pruebas diagnosticas.....	9
Objetivos	11
Hipótesis del estudio	11
Metodología.....	12
Material y métodos	12
Resultados.....	14
Discusión	16
Conclusiones.....	18
Tablas y figuras.....	19



Resumen

El cáncer de próstata supone en la actualidad el segundo cáncer con mayor frecuencia después del cáncer de pulmón y cerca de un 70% de los hombres son asintomáticos.

No obstante, actualmente no se acepta el uso del PSA para el cribado poblacional de cáncer de próstata por no presentar buenos indicadores de validez y no se recomienda este cribado por los programas preventivos como el PAPPS o el US-TASK Force. Si se utiliza en la práctica clínica cuando existen síntomas prostáticos o antecedentes de Hipertrofia Benigna de Próstata o prostatitis.

En la interpretación de resultados del PSA, se acepta una zona de penumbra cuando los valores oscilan entre 4 ng/ml y 10 ng/ml y existe mucha incertidumbre en aquellos resultados donde los valores están más cerca de 4 ng/ml que de 10 ng/ml. En este estudio, sobre población hospitalaria y de alto riesgo de tener un adenocarcinoma de próstata, se quiere validar la determinación del PSA en sus diferentes puntos de corte, a la hora de confirmar o descartar el diagnóstico de cáncer de próstata.

Para ello se incluyeron 295 varones atendidos en el Hospital General Universitario Virgen de la Salud de Elda entre 60-80 años, con sospecha de patología neoplásica prostática y cuya PSA era igual o mayor a 4 ng/ml.

La prevalencia de cáncer (Biopsia patológica), fue de un 52,2% (IC 95%: 46,5 – 57,9 %), observando una clara relación directa de a mas nivel de PSA mayor proporción de pacientes con cáncer.

Analizando los diferentes puntos de corte en una curva ROC, seria 7,7 ng/ml el punto de corte propuesto para confirmar o descartar el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata al presentar una sensibilidad de 0.76% y una especificidad de 0.44.

Antecedentes

Estado actual de los conocimientos epidemiológicos, clínicos y analíticos del PSA para confirmar o descartar adenocarcinoma de próstata.

El antígeno prostático específico, o PSA, es una proteína producida por las células de la glándula prostática. El análisis mide la concentración del PSA en sangre expresando los resultados en nanogramos de PSA por cada mililitro de sangre (ng/ml).

El análisis del PSA fue originalmente aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas de EE. UU. (FDA) en 1986 para observar el avance del cáncer de próstata entre hombres que habían sido ya diagnosticados con la enfermedad. En 1994, la FDA aprobó el uso del análisis del PSA en combinación con el examen rectal para examinar si hombres asintomáticos presentaban cáncer de próstata. Los hombres que presentan síntomas de la próstata usualmente se hacen el análisis del PSA (junto con el examen rectal) para ayudar a los médicos a determinar la naturaleza del problema¹.

Además del cáncer de próstata, algunos estados benignos (no cancerosos) pueden aumentar la concentración del PSA en el hombre. Las afecciones benignas más comunes de próstata que causan esta elevación del PSA son la prostatitis (inflamación de la próstata) y la hiperplasia benigna de la próstata (HBP) o agrandamiento de la próstata. Actualmente no existe evidencia de que la prostatitis o que la hiperplasia benigna de la próstata causen cáncer, pero es posible que un hombre presente una o ambas afecciones y que tenga también cáncer de próstata.

Se considera Síndrome prostático a aquel cuadro clínico secundario a una obstrucción progresiva del cuello vesical, produciendo una incapacidad para el vaciamiento normal de la vejiga. Existen varias patologías que pueden producir este síndrome: HBP, cáncer de próstata, prostatitis, cálculos vesicales, desordenes obstructivos a la salida de la vejiga, cáncer de vejiga y algunas enfermedades neurológicas.

¹ <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/prostata/hoja-informativa-psa>

La prevalencia clínica del síndrome prostático aumenta con la edad, estimándose que el 60% de los hombres de 80 años, lo presentan, siendo la prevalencia histológica del 90%.

Desde el punto de vista clínico, existe una falta de correlación entre la intensidad de los síntomas y el tamaño de la próstata. De manera que es muy frecuente observar pacientes asintomáticos con próstatas muy voluminosas y otros con próstatas muy pequeñas y marcados síntomas.

Existen dos fases en la evolución de síndrome prostático:

1. Fase de compensación: debido a la obstrucción del cuello vesical el músculo detrusor se hipertrofia. Se mantiene la fuerza y tamaño del chorro miccional, pero la contracción de la vejiga es tan fuerte que se produce un espasmo, dando lugar a los síntomas irritativos: disuria, nicturia, poliaquiuria y urgencia miccional.
2. Fase de descompensación: la contracción del músculo detrusor no puede vencer la resistencia uretral, quedando orina residual al final de la micción. Se puede producir una retención aguda de orina y posteriormente una retención crónica, dando lugar a los síntomas obstructivos: alteraciones en el flujo urinario, tenesmo vesical, dolor suprapúbico, hematuria, incontinencia por rebosamiento.

Al igual que aparecen complicaciones del mismo, infección urinaria, litiasis, retención aguda de orina, hematuria significativa, insuficiencia renal, etc.

El adenocarcinoma de próstata es el segundo cáncer con mayor frecuencia en Europa, después del cáncer de pulmón. Uno de cada once hombres desarrollará cáncer de próstata y desgraciadamente es típicamente asintomático, de tal suerte, que el 70% de los hombres de 70 años de edad, presentarán focos asintomáticos. Por este motivo se dice que muchos más hombres morirán de cáncer de próstata. El 92% de los hombres con diagnóstico de cáncer de próstata sobreviven al menos 5 años y el 67% al menos 10 años.

Entre los factores de riesgo debemos destacar los siguientes:

1. Edad: poco frecuente en hombres menores de 40 años, con máxima incidencia entre los de 65 y 70 años.
2. Raza: los americanos de origen africano presentan mayor incidencia y mortalidad que los caucásicos y es menor en hombres asiáticos.
3. Antecedentes familiares: los individuos con un hermano o padre con cáncer de próstata presentan de 2 a 8 veces más probabilidad de desarrollar este tipo de neoplasia.
4. Ocupación: los individuos que han estado expuestos al cadmio, presentan una mayor incidencia de cáncer de próstata.
5. Dieta: existe una relación positiva entre la incidencia de cáncer de próstata y una dieta alta en grasas de tipo animal. Contrariamente, las dietas bajas en grasas y ricas en fibras, juegan un papel protector.
6. Vasectomía: varios estudios han revelado un aumento de dos veces el riesgo de desarrollar cáncer de próstata, entre los individuos que han sido vasectomizados.

En cuanto a los niveles de PSA no hay una concentración específica normal o anormal del PSA en la sangre. Antiguamente, la mayoría de los médicos consideraban 4,0 ng/ml o menos como valor normal del PSA. Por consiguiente, si un hombre presentaba una concentración del PSA mayor de 4,0 ng/ml, los médicos recomendarían una biopsia de la próstata para determinar si presenta cáncer de próstata. Sin embargo, estudios más recientes han indicado que algunos hombres con concentraciones del PSA menores de 4,0 ng/ml presentan cáncer de próstata, y que muchos hombres con concentraciones más altas no tienen la enfermedad². Sin embargo, en general, cuanto más elevada sea la concentración del PSA en un hombre, mayor será la probabilidad de que presente cáncer de próstata. Además, es posible que el aumento continuo de la concentración del PSA en un hombre, con el transcurso del tiempo, sea también un signo de cáncer de próstata.

² Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine* 2004;350(22):2239-2246.

A la hora de la determinación analítica, tenemos que tener en cuenta diversos factores que pueden alterar los resultado, tales como, la presencia de prostatitis o la hipertrofia benigna de próstata, aumentando los niveles.

Así como la presencia de fármacos como el finasterida y la dutasterida (inhibidores de la 5 α -reductasa), cuyo efecto provoca una disminución en la media de los niveles de PSA en suero de aproximadamente de un 50%, después de 6 meses de tratamiento¹³. Por consiguiente, los pacientes que vayan a ser sometidos a la prueba deben de seguir unas pautas para que dicha no modifique sus parámetros. El paciente no debe eyacular 48 horas antes de la prueba y debe consultar con el médico los fármacos anteriormente referidos, para tomar las medidas oportunas.

Por lo tanto la preparación para la prueba requiere:

1. Hacer ayuno previo de 12 horas
2. Abstinencia sexual antes de la toma de la muestra porque la actividad sexual incrementa los niveles de PSA en sangre
3. Evitar realizar en la semana anterior las pruebas de tacto rectal y/o ecografía transrectal pues también estas incrementa el PSA.
4. El estreñimiento o diarrea exagerados con una semana de anticipación pueden alterar los resultados del test PSA (estreñimiento y diarrea elevan los niveles de PSA)
5. Algunos medicamentos utilizados para tratar la próstata pueden reducir la concentración sanguínea del PSA por lo cual es prudente suspenderlos desde una o dos semanas antes del examen (consultarlo con el facultativo).

Una vez se realiza la extracción de sangre, esta se puede conservar de diversas formas. Estable a temperatura ambiente durante 3 horas, refrigerada 5 horas y congelada hasta 5 meses. A continuación se procede a la determinación de PSA, previamente centrifugada.

³ http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72275/FT_72275.pdf

El PSA es una glicoproteína de masa molecular de 34 KDA aproximadamente, cuya vida media es de 2-3 días. Normalmente una pequeña cantidad es secretada en la sangre, y ésta se puede ver aumentada por alguna de las enfermedades anteriormente mencionadas.

El antígeno prostático específico circula en suero en múltiples formas:

- Unida a α -2- macroglobulina (no detectada en los ensayos actuales).
- Unida a α -1- antitripsina (complejo PSA-ACT).
- Fracción libre (PSA L).

En la HBP, los valores son directamente proporcionales al tamaño de la glándula prostática. Un valor de PSA mayor de 10 ng/ml siempre es patológico, y en un 50% de los casos se diagnostica un cáncer prostático mediante biopsia.

Trabajos de investigación han descrito que pacientes con HBP tiene mayor proporción de PSA libre respecto a aquellos con cáncer prostático. La combinación de ambos ensayos y la expresión del resultado a través del índice de PSA libre/ total permitiría utilizar el mismo para evaluar el riesgo relativo CP (Cáncer Prostático). El valor de corte de este índice no ha sido claramente definido. Según la metodología utilizada el punto de corte sería de 0,15-0,25 (valores por debajo indicarían mayor probabilidad de cáncer).

Según el criterio establecido por Mayo Clinic (USA):

PSA < 4 ng/ml el riesgo de CP es bajo.

PSA > 4 ng/ml y PSAL/PSA total < 0,25 indica aumento del riesgo de CP.

PSA < 4 ng/ml y PSAL/PSA total < 0,18 indica aumento del riesgo de CP.

PSA entre 4-10 ng/ml y PSAL/PAS total < 0,10 indica riesgo de CP > 40%.

PSA entre 4-10 ng/ml y PSAL/PSA total > 0,25 indica riesgo de CP < 10%.

Los resultados de laboratorios pueden variar según la metodología utilizada, en este caso se utiliza la técnica Inmunoensayo Quimioluminiscente^{4,5,6,7}.

Como en la mayoría de las pruebas, pueden existir falsos positivos y falsos negativos. En este caso un resultado falso positivo ocurre cuando la concentración del PSA de un hombre esta elevada, pero en realidad no hay cáncer. Un resultado falso positivo puede crear ansiedad para el paciente y llevar a cabo procedimientos adicionales, como una biopsia de la próstata, pueden ser perjudiciales ya que pueden producir efectos adversos como infecciones graves, dolor y sangrado.

Un resultado falso negativo ocurre cuando la concentración de PSA en el paciente es baja aun cuando tiene en realidad cáncer de próstata. Los resultados pueden dar al paciente una confianza falsa de que no presenta la enfermedad, cuando en realidad tiene un cáncer que requiere tratamiento⁸.

Análisis de la calidad de un estudio de validación de pruebas diagnosticas.

La validación de una prueba diagnóstica, como la PSA, se considera toda aquella exploración que tiene como objetivo diferenciar entre salud y enfermedad o discernir entre varias categorías de estas dos entidades. Para que una prueba diagnóstica sea validada debe responder al menos a 10 preguntas:

1. ¿Existe una comparación con una prueba de referencia adecuada? ¿Es correcto el patrón oro?

⁴ Mayo Clinic Interpretive Handbook 2007-2008

⁵ Contemporary Practice in Clinical Chemistry AACC Press 2006-William Clarke and Robert Dufour-Capitulo 22, pag 241, Tumor Markers:Lory J. Sokoll and Daniel Chan

⁶ The Immunoassays Handbook 2nd David Wild 2001

⁷ Oesterling JE y colaboradores:Free complexed and total serum PSA:the establishment of appropiatte reference ranges for their concentration and ratios.J.of Urol 1995;154:1090-1095.

⁸ <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/prostata/hoja-informativa-psa>

2. ¿Incluyó la muestra un espectro adecuado de pacientes? ¿Están adecuadamente descritos los pacientes y como se seleccionaron?
3. ¿Existe una adecuada descripción de la prueba? ¿Se define con claridad que es un resultado positivo y qué es un resultado negativo? ¿Se especifica la reproducibilidad de la prueba?
4. ¿Hubo evaluación ciega de los resultados? ¿Las personas que interpretaron la prueba conocían los resultados del patrón oro?
5. ¿La decisión de realizar el patrón oro fue independiente del resultado de la prueba problema?
6. ¿Se pueden calcular los coeficientes de probabilidad?
7. ¿Fueron precisos los resultados? ¿Los intervalos de confianza de los cocientes de probabilidad fueron calculados?
8. ¿Serán satisfactorios en tu medio o población local la reproducibilidad de la prueba y su interpretación?
9. ¿Es aceptable la prueba en tu medio? Eficacia, eficiencia y efectividad.
10. ¿Modificarán los resultados de la prueba la decisión sobre actuar?^{9,10,11}

Habitualmente en la práctica clínica no se acepta el cribado de PSA para el diagnóstico de cáncer de próstata y esta prueba se utiliza cuando existen síntomas prostáticos para iniciar el estudio entre Hipertrofia Benigna de Próstata (HBP) y adenocarcinoma. La justificación del estudio se fundamenta en validar el valor de la PSA para confirmar o descartar cáncer de próstata en determinaciones analíticas con PSA por encima del valor considerado como normal.

En la biografía médica se acepta una zona de penumbra cuando los valores oscilan entre 4 y 10 y existe mucha incertidumbre en aquellas determinaciones que están más cerca de 4 que de 10. En este estudio se quiere aportar datos

⁹ Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsois CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al, Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. BMJ 2003; 326:41-4.

¹⁰ Delgado M, Lorca J, Doménech JM. Estudios para pruebas diagnósticas y factores pronósticos. Barcelona: Signo; 2005.

¹¹ Fernández E, García AM. Búsqueda y lectura crítica de artículos científicos. Barcelona: Signo; 2006

que mejoren las decisiones diagnósticas con respecto a la interpretación de la PSA en valores límites para confirmar y descartar tanto HBP como adenocarcinoma.

Objetivos

El objetivo de este estudio es validar la prueba diagnóstica de PSA que actualmente se utiliza en la práctica clínica para confirmar o descartar cáncer de próstata.

Dentro del objetivo se quiere conocer cuál es el mejor valor del PSA para confirmar o descartar el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata. Tras este objetivo se plantea en el apartado siguiente la hipótesis del estudio en donde se indica hasta qué punto el valor del PSA discrimina o no el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata.

El conocimiento de los indicadores de validez en una población de alto riesgo hospitalaria nos va a aportar evidencias científicas a la hora de interpretar mejor la determinación del PSA.

Hipótesis del estudio

Hipótesis nula: el valor del PSA no discrimina en el diagnóstico de HBP y adenocarcinoma. Es decir, el AUC es igual a 0,5.

Hipótesis alternativa: la determinación del PSA discrimina en el diagnóstico de HBP y adenocarcinoma. El AUC es diferente a 0,5.

Por tanto, se plantea una hipótesis diagnóstica en la validación de la PSA para discriminar adenocarcinoma en población de alto riesgo, ya que el grupo control comparativo es el de HBP. El AUC se corresponde con una figura en donde el eje de abscisas es sensibilidad y la ordenada es el complementario de la especificidad o falso positivo.

En la toma de decisiones con respecto a la hipótesis se considera que una prueba discrimina bien cuando el AUC es mayor o igual a 0,7 y en la hipótesis planteada el límite de confianza no tiene que contener el valor neutro o 0,5.

Metodología

Material y métodos

Diseño del estudio: observacional, descriptivo y transversal de validación de pruebas diagnósticas y de base poblacional. En la base de datos hospitalaria contiene todos los diagnósticos sospechosos de adenocarcinoma e HBP.

Criterios de inclusión: varones que fueron estudiados en el año 2013 en el Hospital General Universitario Virgen de la Salud de Elda entre 60-80 años, con signos y síntomas prostáticos o sospecha de patología neoplásica prostática por la existencia de un documento de remisión extrahospitalaria para confirmar y descartar dicha patología.

Criterios de exclusión: pacientes que en la PSA tuvieran valores por debajo de 4 ng/ml y pacientes en el que se inició el estudio y no se completa por no tener biopsia, citología o ecocardiografía.

Tamaño de la muestra: el número total de estudios obtenidos y válidos en función de los criterios de selección fue de 295 pacientes. En este cálculo este tamaño es suficiente si el AUC obtenido fuera mayor de 0.7, la potencia obtenida sería cercana al 100% (99,9%). Este cálculo previo se complementará en función del AUC que obtengamos en el estudio cuando valoremos los datos.

Muestreo: al ser un estudio de historias clínicas y base poblacional el tamaño obtenido representa toda la población atendida en un departamento de salud, por lo que en este estudio no existe muestro, sino toda la población analizada en 2013 donde se analizó biopsia para descartar o confirmar adenocarcinoma.

VARIABLES DEL ESTUDIO: determinación del valor de PSA (ng/ml), resultado del estudio ecográfico, citológico y de biopsia para una diagnóstico de certeza de adenocarcinoma y HBP.

Cronograma del estudio: paciente con sospecha inicial de síndrome prostático por cualquier médico general o especialista perteneciente al Hospital General Universitario Virgen de la Salud de Elda en el año 2013, se le analiza

PSA y si es mayor o igual a 4 ng/ml se le solicita estudios con citología, biopsia y ecocardiografía.

Aspectos éticos: al ser un estudio transversal de historias clínicas no se necesita consentimiento informado del paciente. Se pidió permiso a la Unidad de Investigación del Departamento de Salud de Elda para realizar el estudio, éste fue aceptado y se realizó aplicando un cuaderno de recogida de datos con variables anonimizadas y encriptadas en donde no se disponía de ningún dato identificativo del paciente.

Análisis epidemiológico de los datos: se construyeron tablas de 2x2 en diferentes puntos de corte de los valores de PSA para analizar el umbral que confirme o descarte de forma concluyente el diagnóstico de adenocarcinoma. Para ello se calculan tablas de 2x2 utilizando como método de certeza los resultados de biopsia, citología y ecocardiografía y como prueba a validar los valores de PSA obtenida. Se calculan los indicadores de validez (Sensibilidad y Especificidad) con sus límites de confianza al 95%, rendimiento de la prueba diagnóstico con sus límites de confianza al 95% (VP+ VP-) e indicadores de utilidad clínica (CP+ CP-) con sus límites de confianza al 95%. Al mismo tiempo para responder a la hipótesis se construyen curvas ROC con AUC.

Análisis estadístico: En función del tipo de variable se calculan porcentajes con sus límites de confianza al 95% para las cualitativas y las medias con desviación típica y límites de confianza al 95% para la cuantitativa. Se construyen figuras y tablas para interpretar los resultados de las biopsias y los niveles de PSA con cáncer de próstata. Para interpretar las curvas ROC se calcula el AUC con sus límites de confianza del 95% y la P a través del χ^2 . En el cálculo de las curvas ROC se utilizan métodos paramétricos basados en la curva de Gauss y en condiciones de normalidad. En el caso de no respetarse se utilizaran métodos no paramétricos. Todo el análisis estadístico se realiza mediante el programa SPSS.

Resultados

Situación basal

Se trata de 295 pacientes de entre 60-80 años de edad con alta sospecha de presentar un adenocarcinoma de próstata y en donde se realiza un análisis de PSA para confirmar o descartar el diagnóstico de cáncer de próstata (adenocarcinoma).

Los niveles de PSA obtenidos variaron entre 0,3 ng/ml y 274 ng/ml, con una media de $13,8 \pm 22,7$ ng/ml (IC95% 11,3-16,5). En la tabla 1 se describen los valores obtenidos por categorías. La prevalencia de cáncer (Biopsia patológica), fue de 52,2% (IC 95%: 46,5 – 57,9 %) (Figura 1).

Relación entre PSA y Cáncer de próstata

Se ha analizado la relación entre los niveles de PSA y la existencia de cáncer de próstata diagnosticado por biopsia patológica. En la tabla 2 y figura 2 se presenta la relación entre ellos.

Analizando diferentes puntos de corte de PSA y el diagnóstico de cáncer se observa en la figura 3 que podrían establecerse cuatro niveles atendiendo exclusivamente a la prevalencia de cáncer observada: <8 ng/ml, 8-11 ng/ml, 11-15 ng/ml y >15 ng/ml.

En la tabla 3 se relacionan los niveles de PSA en esas 4 categorías con el diagnóstico de cáncer observando una clara relación directa a más nivel de PSA mayor proporción de pacientes con cáncer (biopsia patológica) pasando de un 29% de pacientes con cáncer en los niveles de PSA <8 ng/ml a un 84,5% de pacientes con cáncer en los mayores de 15 ng/ml.

Validez del punto de corte del PSA para el Cáncer de próstata: Curvas ROC

Pero para definir cuál es el mejor punto de corte en los valores del PSA para decidir la realización de biopsia es preciso valorar su validez. Este proceso se realiza mediante el cálculo de las curvas ROC que tienen en cuenta la Sensibilidad y el complementario de la Especificidad (1-Especificidad) buscando el punto que mejor equilibre ambos parámetros. En la figura 4a se observa la curva ROC obtenida con un área bajo la curva de 0.72, superior al 0.50 que se estableció en la hipótesis nula, por lo que se acepta la hipótesis alternativa de que el PSA definido en un punto de corte posee buena validez. Sería 7,7 ng/ml el punto de corte propuesto con una sensibilidad de 0.76% y una especificidad de 0.45% (figura 4b). En las tablas 4a, 4b, 4c, 4d, 4e y 4f se presentan los indicadores de validez desde un nivel de PSA de 4,11 ng/ml hasta 22,3 ng/dl. Con valores bajos de PSA se obtiene una sensibilidad muy alta y una especificidad muy baja. Así para un valor del PSA de 4,11 ng/ml la S es de 94,3% (90,6 – 98%) y la E es de 1,9% (0 – 4,1%). Para un valor alta de PSA d la S es baja y la E es muy alta, así para 22,3 de PSA la S es de 19,1% (12,9 – 25,3%) y la E es de 99,4% (98,1 – 100%).

Por último en la tabla número 5 se presenta la tabla 2x2 con los indicadores de validez, rendimiento de prueba diagnóstica y utilidad clínica con sus límites de confianza en la determinación de la PSA que obtiene mejor puntos discriminativo según los resultados del AUC.

Discusión

Se han revisado todos los valores de PSA con su punto de corte para el diagnóstico de cáncer de próstata. En las tablas 4a a 4f se describen todos los puntos de corte con sus valores de sensibilidad y 1-especificidad.

Contestando a las preguntas planteadas en los antecedentes de si la prueba del PSA tiene criterios de calidad en la determinación de la validación realizado en nuestro estudio, nuestras respuestas son:

1. ¿Existe una comparación con una prueba de referencia adecuada? ¿Es correcto el patrón oro?. La prueba del PSA presenta una prueba de referencia adecuada como es el patrón oro, la biopsia.
2. ¿Incluyó la muestra un espectro adecuado de pacientes? ¿Están adecuadamente descritos los pacientes y como se seleccionaron? En la muestra del estudio se incluyó un espectro adecuado de pacientes, todos ellos con signos y síntomas prostáticos que cumplieran los criterios de inclusión.
3. ¿Existe una adecuada descripción de la prueba? ¿Se define con claridad que es un resultado positivo y qué es un resultado negativo? ¿Se especifica la reproducibilidad de la prueba? Si, se especifica perfectamente en el apartado material y métodos.
4. ¿Hubo evaluación ciega de los resultados? ¿Las personas que interpretaron la prueba conocían los resultados del patrón oro?. Ambas preguntas son afirmativas ya que la evaluación fue ciega y la interpretación independiente.
5. ¿La decisión de realizar el patrón oro fue independiente del resultado de la prueba problema?. Fue independiente, de ahí la necesidad de la investigación.
6. ¿Se pueden calcular los coeficientes de probabilidad? Si, se calcularon los CP en las tablas de 2x2.
7. ¿Fueron precisos los resultados? ¿Los intervalos de confianza de los cocientes de probabilidad fueron calculados? Los resultados fueron

precisos y se calcularon los intervalos de confianza al 95% y se calcularon los coeficientes de probabilidad con sus límites de confianza al 95%.

8. ¿Serán satisfactorios en tu medio o población local la reproducibilidad de la prueba y su interpretación?. Si, fueron satisfactorios en mi población, tanto la reproducibilidad como la interpretación.
9. ¿Es aceptable la prueba en tu medio? Eficacia, eficiencia y efectividad. Es aceptable en condiciones de eficacia y efectividad. En este estudio no se ha calculado la eficiencia.
10. ¿Modificarán los resultados de la prueba la decisión sobre actuar?. Si, en la práctica clínica se van a modificar ya que a valores bajos existen muchos falsos positivos y en valores altos muchos falsos negativos.

A través de este estudio nos hemos dado cuenta que la determinaciones del PSA hay que interpretarlo con mucha cautela. En la toma de decisiones con valores bajos vamos a tener muchos falsos positivos lo que nos obliga siempre a confirmar el diagnóstico clínico y con valores altos la problemática se sustenta en que no hay falsos positivos pero si tenemos que aceptar falsos negativos, lo que también nos obliga a confirmar y descartar el diagnóstico clínico con otras pruebas de mayor rendimiento diagnóstico.

El punto seleccionado por las curvas ROC como mejor discriminador a la hora de confirmar y descartar el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata no termina de obtener buenos indicadores de validez ni tampoco confirma o descarta el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata de forma concluyente. Así la S es aceptable pero la E no llega al 50%. Los VP+ VP- no llegan a un 70% ninguno de los dos y los CP+ CP- ni confirman ni descartan de forma concluyen el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata.

Obtener una AUC de 0,72 nos indica que el poder discriminativo del PSA para confirmar o descartar adenocarcinoma de próstata en una población de alto riesgo es aceptable, pero obviamente mejorable. Por tanto, tras el análisis de validez y AUC realizado con la PSA podemos indicar que esta prueba de por sí es insuficiente para confirmar o descartar en población de alto riesgo el

diagnóstico clínico y aunque seleccionamos un valor que obtiene mejores indicadores de validez, este de por sí hay que interpretarlo con mucha cautela en la patología de próstata.

Conclusiones

- La prueba diagnóstica de PSA presenta resultados moderados en su capacidad discriminatoria para confirmar o descartar adenocarcinoma de próstata al obtener área bajo la curva ROC de 0.72.
- Los valores de PSA se relacionan de forma directa con la probabilidad de padecer cáncer de próstata, pasando de un 29% de pacientes con cáncer en los niveles de PSA < 8 ng/ml a un 84,5% en los mayores de 15 ng/ml.
- Se identifica un punto de 7.7 ng/ml como el más válido para la indicación de biopsia de próstata.
- A valores bajos de PSA la incertidumbre que se asume es de muchos falsos positivos y a valores altos hay que llevar cuidado porque la incertidumbre que se asume es de muchos falsos negativos.
- Los valores de PSA son insuficientes para confirmar o descartar de forma concluyente el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata.

Tablas y figuras

Figura 1 Resultados de la Biopsia

Biopsia

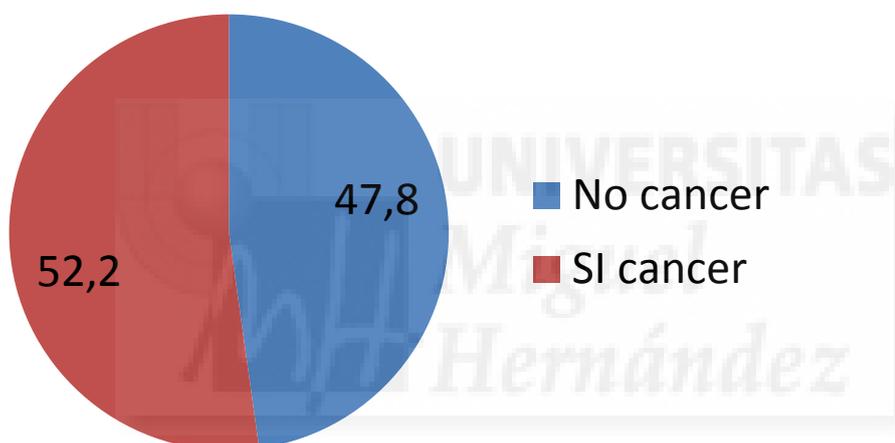


Tabla 1.- Resultados del PSA

Valor	%	% Acumulado
<4	3,4	3,4
4,0 - 5,0	3,0	6,4
5,0 - 6,0	9,5	15,9
6,0 - 7,0	14,9	30,8
7,0 - 8,0	13,6	44,4
8,0 - 9,0	8,1	52,5
9,0 - 10,0	5,1	57,6
10,0 - 11,0	6,4	64,1
11,0 - 12,0	3,7	67,8
12,0 - 13,0	3,4	71,2
13,0 - 14,0	2,4	73,6
14,0 - 15,0	2,4	75,9
15,0 - 16,0	2,4	78,3
16,0 - 17,0	3,4	81,7
17,0 - 18,0	1,0	82,7
18,0 - 19,0	1,7	84,4
19,0 - 20,0	3,1	87,5
20,0 - 21,0	1,4	88,8
21,0 - 22,0	1,7	90,5
22,0 - 23,0	0,3	90,8
23,0 - 24,0	2,0	92,9
>=24	7,1	100,0

Figura 2.- Niveles de PSA y Cáncer de próstata

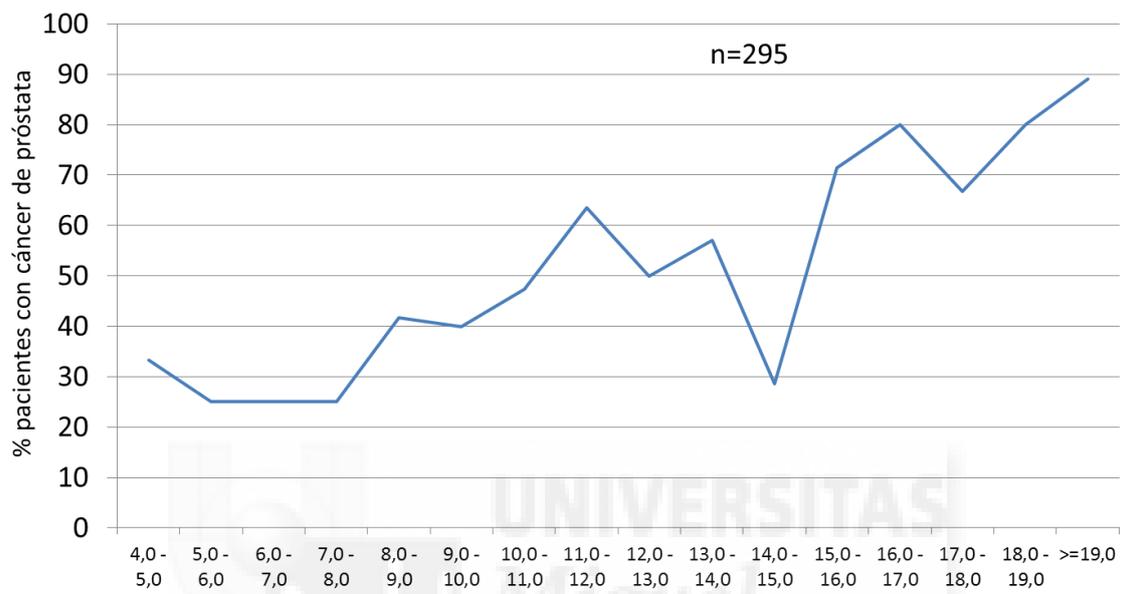


Tabla 2.- Niveles de PSA y Cáncer de próstata

VALOR DE PSA	% DE PACIENTES CON CÁNCER
4,0 - 5,0	33,3
5,0 - 6,0	25
6,0 - 7,0	25
7,0 - 8,0	25
8,0 - 9,0	41,7
9,0 - 10,0	40
10,0 - 11,0	47,4
11,0 - 12,0	63,6
12,0 - 13,0	50
13,0 - 14,0	57,1
14,0 - 15,0	28,6
15,0 - 16,0	71,4
16,0 - 17,0	80
17,0 - 18,0	66,7
18,0 - 19,0	80
>=19	89,1

Figura 3.- Niveles de PSA por categorías y Cáncer de próstata

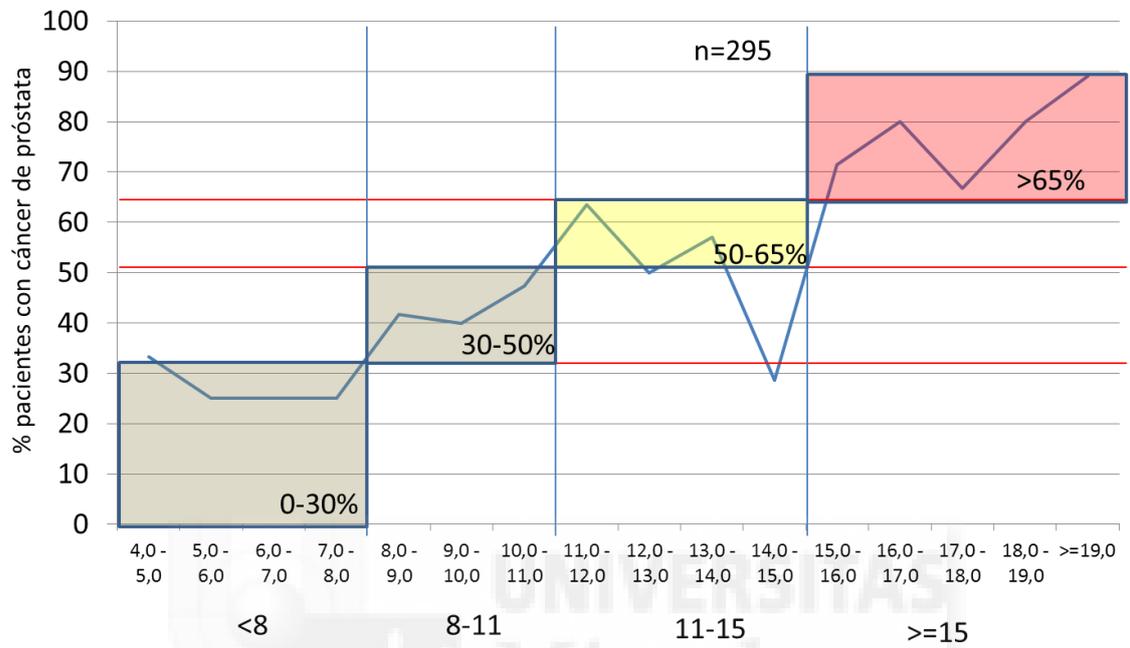
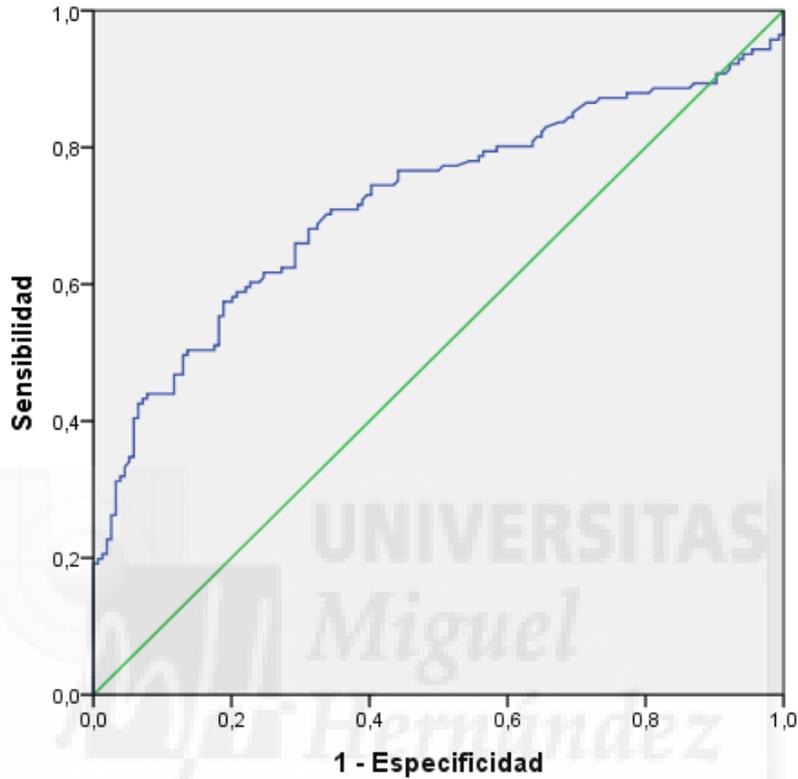


Tabla 3.- Niveles de PSA por 4 categorías y Cáncer de próstata

		Biopsia		
		PATOLOGICA	NORMAL	Total
<8	Recuento	38	93	131
	% dentro de PSA_4CAT	29,0%	71,0%	100,0%
	% dentro de Biopsia1	27,0%	60,4%	44,4%
8-11	Recuento	25	33	58
	% dentro de PSA_4CAT	43,1%	56,9%	100,0%
	% dentro de Biopsia1	17,7%	21,4%	19,7%
11-15	Recuento	18	17	35
	% dentro de PSA_4CAT	51,4%	48,6%	100,0%
	% dentro de Biopsia1	12,8%	11,0%	11,9%
>=15	Recuento	60	11	71
	% dentro de PSA_4CAT	84,5%	15,5%	100,0%
	% dentro de Biopsia1	42,6%	7,1%	24,1%
Total	Recuento	141	154	295
	% dentro de PSA_4CAT	47,8%	52,2%	100,0%
	% dentro de Biopsia1	100,0%	100,0%	100,0%

Figura 4a.- Curva ROC (Receptor Operating Curve) entre diferentes valores de PSA y el diagnóstico de Cáncer de próstata



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

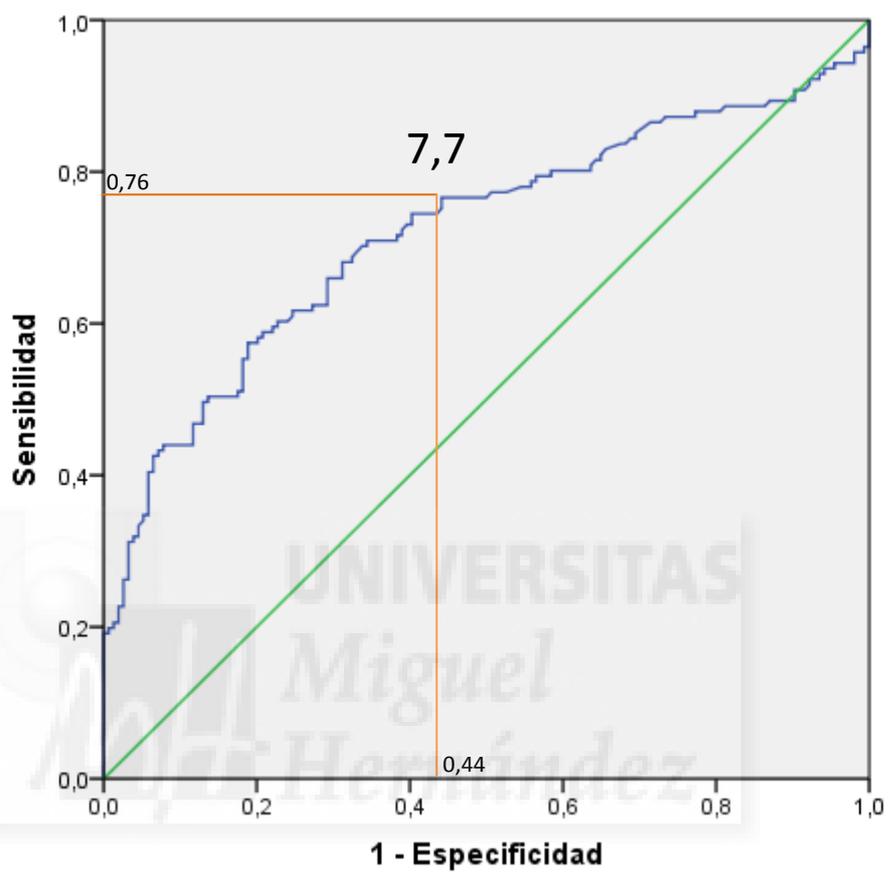
Área bajo la curva

Variable(s) de resultado de prueba: PSA

Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b		95% de intervalo de confianza asintótico	
		Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
,720	,031	,000	,660	,780	

La(s) variable(s) de resultado de prueba: PSA tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas. a. Bajo el supuesto no paramétrico. b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Figura 4b.- Curva ROC (Receptor Operating Curve) entre diferentes valores de PSA y el diagnóstico de Cáncer de próstata. Punto de corte seleccionado.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Tabla 4a.- Niveles de PSA y Cáncer de próstata

PSA	Sensib	1-Especific	PSA	Sensib	1-Especific
4,11	0,943	0,981	5,6	0,894	0,89
4,235	0,943	0,974	5,645	0,894	0,883
4,32	0,943	0,968	5,715	0,894	0,877
4,37	0,943	0,961	5,78	0,894	0,87
4,57	0,943	0,955	5,81	0,887	0,864
4,79	0,936	0,955	5,84	0,887	0,857
4,86	0,936	0,948	5,88	0,887	0,844
4,935	0,936	0,942	5,91	0,887	0,825
5,105	0,929	0,942	5,925	0,887	0,818
5,25	0,929	0,935	5,935	0,887	0,812
5,265	0,922	0,935	6	0,879	0,805
5,295	0,922	0,929	6,09	0,879	0,799

Tabla 4b.- Niveles de PSA y Cáncer de próstata

PSA	Sensib	1-Especific	PSA	Sensib	1-Especific
6,14	0,879	0,792	6,725	0,801	0,636
6,175	0,879	0,786	6,775	0,801	0,63
6,2	0,879	0,773	6,855	0,801	0,617
6,225	0,872	0,773	6,905	0,801	0,61
6,26	0,872	0,76	6,93	0,801	0,597
6,3	0,872	0,74	6,985	0,801	0,591
6,335	0,872	0,734	7,035	0,801	0,584
6,355	0,865	0,727	7,05	0,794	0,584
6,37	0,865	0,721	7,08	0,794	0,578
6,4	0,865	0,714	7,105	0,794	0,571
6,44	0,851	0,695	7,13	0,794	0,565
6,475	0,844	0,695	7,17	0,787	0,565
6,505	0,844	0,688	7,215	0,787	0,558
6,53	0,837	0,682	7,25	0,78	0,558
6,55	0,837	0,675	7,27	0,78	0,545
6,565	0,83	0,656	7,285	0,773	0,526
6,58	0,823	0,649	7,33	0,773	0,513
6,605	0,816	0,649	7,385	0,773	0,506
6,66	0,816	0,643	7,425	0,766	0,5
6,71	0,809	0,636	7,455	0,766	0,494

Tabla 4c.- Niveles de PSA y Cáncer de próstata

PSA	Sensib	1-Especific	PSA	Sensib	1-Especific
7,49	0,766	0,481	8,27	0,709	0,357
7,55	0,766	0,468	8,35	0,709	0,351
7,6	0,766	0,461	8,425	0,709	0,344
7,655	0,766	0,455	8,51	0,702	0,344
7,705	0,766	0,448	8,605	0,702	0,338
7,725	0,766	0,442	8,65	0,695	0,331
7,735	0,759	0,442	8,7	0,688	0,325
7,78	0,752	0,442	8,74	0,681	0,325
7,825	0,745	0,435	8,775	0,681	0,312
7,845	0,745	0,422	8,795	0,674	0,312
7,875	0,745	0,409	8,86	0,667	0,312
7,915	0,745	0,403	8,95	0,66	0,312
7,945	0,738	0,403	9,04	0,66	0,305
7,965	0,73	0,403	9,14	0,66	0,299
8,02	0,73	0,396	9,2	0,66	0,292
8,075	0,723	0,39	9,23	0,652	0,292
8,095	0,716	0,39	9,25	0,645	0,292
8,135	0,716	0,383	9,365	0,638	0,292
8,19	0,709	0,383	9,48	0,631	0,292
8,235	0,709	0,377	9,505	0,624	0,292

Tabla 4d.- Niveles de PSA y Cáncer de próstata

PSA	Sensib	1-Especific	PSA	Sensib	1-Especific
9,53	0,624	0,286	10,91	0,567	0,188
9,55	0,624	0,279	10,93	0,553	0,188
9,585	0,624	0,273	10,98	0,553	0,182
9,67	0,617	0,273	11,055	0,539	0,182
9,775	0,617	0,266	11,095	0,532	0,182
9,83	0,617	0,253	11,175	0,525	0,182
9,92	0,617	0,247	11,26	0,518	0,182
10,015	0,61	0,247	11,345	0,511	0,182
10,035	0,603	0,24	11,485	0,511	0,175
10,065	0,603	0,234	11,57	0,504	0,175
10,145	0,603	0,227	11,605	0,504	0,169
10,205	0,596	0,227	11,7	0,504	0,162
10,35	0,596	0,221	11,915	0,504	0,156
10,5	0,589	0,221	12,08	0,504	0,149
10,555	0,589	0,214	12,18	0,504	0,143
10,64	0,589	0,208	12,37	0,504	0,136
10,71	0,582	0,208	12,495	0,496	0,136
10,745	0,582	0,201	12,52	0,496	0,13
10,82	0,574	0,201	12,545	0,489	0,13
10,895	0,574	0,188	12,555	0,482	0,13

Tabla 4e.- Niveles de PSA y Cáncer de próstata

PSA	Sensib	1-Especific	PSA	Sensib	1-Especific
12,62	0,475	0,13	15,71	0,404	0,065
12,705	0,468	0,13	15,785	0,404	0,058
12,94	0,468	0,123	15,86	0,397	0,058
13,235	0,468	0,117	15,98	0,39	0,058
13,455	0,461	0,117	16,12	0,383	0,058
13,62	0,454	0,117	16,22	0,376	0,058
13,67	0,447	0,117	16,285	0,369	0,058
13,735	0,44	0,117	16,395	0,362	0,058
13,82	0,44	0,11	16,465	0,355	0,058
13,93	0,44	0,104	16,585	0,348	0,058
14,13	0,44	0,097	16,775	0,348	0,052
14,265	0,44	0,091	16,885	0,34	0,052
14,34	0,44	0,084	17,125	0,333	0,045
14,48	0,44	0,078	17,555	0,326	0,045
14,635	0,433	0,078	17,8	0,319	0,045
14,82	0,433	0,071	17,975	0,319	0,039
15,045	0,426	0,071	18,22	0,312	0,039
15,3	0,426	0,065	18,435	0,312	0,032
15,525	0,418	0,065	18,64	0,305	0,032
15,635	0,411	0,065	18,82	0,298	0,032

Tabla 4f.- Niveles de PSA y Cáncer de próstata

PSA	Sensib	1-Especific
19,09	0,291	0,032
19,27	0,284	0,032
19,385	0,277	0,032
19,505	0,27	0,032
19,55	0,262	0,032
19,605	0,262	0,026
19,655	0,255	0,026
19,7	0,248	0,026
19,77	0,241	0,026
19,97	0,234	0,026
20,305	0,227	0,026
20,565	0,227	0,019
20,73	0,22	0,019
20,91	0,213	0,019
21,265	0,206	0,019
21,675	0,206	0,013
21,84	0,199	0,013
21,89	0,199	0,006
22,305	0,191	0,006

Tabla 5.- Indicadores de validez, rendimiento de pruebas diagnosticas y utilidad clínica en la determinación de la PSA= 7,705

Valor del PSA	Diagnóstico de certeza		
		Biopsia +	Biopsia -
	>= 7,71	118	78
<= 7,71	36	63	

S= 76,6% (69,0 – 82,9%)

E= 44,7% (36,4 – 53,3%)

VP+ = 60,2% (53,0 – 67,0%)

VP- = 63,6% (53,3 – 72,9%)

CP+ = 1,39 (1,17 – 1,65)

CP - = 0,52 (0,37 – 0,73)

