



11246

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y DE LA  
NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN  
DEPARTAMENTO DE UROLOGIA, MEDICINA GENOMICA  
Y BIOLOGIA MOLECULAR

T E S I S

"CORRELACION ENTRE LOS NIVELES CIRCULANTES DE  
SELENIO, ACTIVIDAD DE GLUTATION PEROXIDASA  
ERITROCITICA Y EL ANTIGENO PROSTATICO  
ESPECIFICO EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON  
SOSPECHA CLINICA DE CANCER DE PROSTATA"

A U T O R

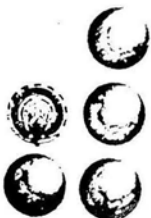
DR. JOSE LUIS BORGEN RAYO  
PROGRAMA DE ESPECIALIZACION EN UROLOGIA  
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

T U T O R

DR. FERNANDO GABILONDO NAVARRO  
UROLOGO  
DIRECTOR GENERAL DEL INCMNSZ

ASESOR METOLOGICO

DR. VICTOR FIGUEROA GRANADOS M.C.  
INVESTIGADOR ASOCIADO DEL INCMNSZ



INNSZ

MEXICO, DISTRITO FEDERAL

SEPTIEMBRE DEL 2005

0348675



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TUTORES



DR. FERNANDO GABILONDO NAVARRO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
UROLOGÍA  
INCMNSZ

DR. VICTOR FIGUEROA GRANADOS  
MAESTRO EN CIENCIAS, INVESTIGADOR ASOCIADO DEL INCMNSZ



DR. GUILLERMO FERIA BERNAL  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE UROLOGÍA DEL INCMNSZ



**INCMNSZ**

INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"



DR. LUIS FERNANDO USCANGA DOMINGUEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
INCMNSZ

México, D.F.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**APE:** Antígeno Prostático Específico

**CaP:** Cáncer de Próstata

**HPB:** Hiperplasia Prostática

**INCMNSZ:** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**GSPH-PX:** Glutación peroxidasa

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico

**RL:** Radicales libres

**GSH-PX:** Glutación Peroxidasa Eritrocitaria

## AGRADECIMIENTOS

A las instituciones del Gobierno de los Estados Unidos Mexicanos que con su apoyo me brindaron la oportunidad de realizar la Especialización en Urología:  
Secretaría de Relaciones Exteriores  
Secretaría de Salud

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Medicina por certificar mis estudios con su prestigio

Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán por ayudarme a materializar mis aspiraciones como urólogo y por su mística

A mis maestros del Departamento de Urología por compartir sus conocimientos, experiencias y amistad las cuales trascienden fronteras y tiempos

A mis compañeros residentes que también son mis maestros

## DEDICATORIA

A mi hijo, **FRANCO ALDAIR**

## INDICE

	PÁG.
PORTADA	1
TUTORES	2
LISTA DE ABREVIATURAS	3
AGRADECIMIENTOS	4
DEDICATORIA	5
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	8
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	11
HIPÓTESIS	12
MATERIAL Y MÉTODO	13
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIÓN	20
REFERENCIAS	21
APENDICES	23

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Se ha establecido una fuerte relación entre niveles plasmáticos bajos de Selenio con un aumento en el daño celular ocasionado por el estrés oxidativo y diversos tipos de cáncer.

**OBJETIVOS:** La identificación de una correlación negativa entre los niveles de Selenio en plasma y de la actividad de la GSH-PX con el APE permitirá identificar esta variable como un factor de riesgo adicional para desarrollo de CaP.

**MATERIAL Y MÉTODO** Se trata de un estudio de casos (28 CaP) y controles (21 HPB) en una cohorte de pacientes con seguimiento prospectivo, descriptivo y comparativo con propósito observacional en que se determinaron los niveles circulantes de Se, GSH-PX, Coeficiente de correlación de Se/GSH-PX, GSH-PX/APE y se correlacionaron los datos con el diagnóstico histopatológico.

**RESULTADOS:** La edad promedio de los pacientes estudiados fue  $70 \pm 8.99$  años, el APE promedio fue  $8.21 \pm 5.19$  para HPB y  $70.52 \pm 155.12$  para CaP. La concentración plasmática promedio de Se en  $\mu\text{g/L}$  fue  $103.55 \pm 68.3$ . La relación del riesgo de CaP y la concentración plasmática de Se no fue significativamente diferente entre los sujetos con y sin CaP pero si fue diferente al considerar las diferencias en la absorbancia del Se ( $\Delta$  Abs). El coeficiente de correlación entre la absorbancia del selenio sérico y GSH-PX fue 0.947 (r de pearson) y  $r^2$  de 0.896 con  $p < 0.0005$ . El APE promedio fue de  $43.26 \pm 119.57$ , no hubo diferencia en la distribución por nivel de APE inicial  $\leq 20$  versus  $>$  de 20 ng/ml con 33 y 16 pacientes respectivamente, así como en la distribución entre CaP (12 y 16) y HPB (19 y 2). La actividad de GSH-PX se distribuyó similar en los niveles  $\leq 100$  y  $> 100$  UI/gProt con 24 y 4 pacientes para CaP y, 17 y 4 pacientes para HPB. Al comparar las variables en relación al nivel de APE inicial  $\leq 20$  versus  $>$  de 20 ng/ml encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.05$ ) entre Se  $\mu\text{g/L}$  y GSH-PX.

**CONCLUSIÓN:** Nuestro estudio sugiere que las determinaciones de selenio indicarían el riesgo de desarrollar CaP así como la progresión de la enfermedad.



## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es el cuarto cáncer más comúnmente diagnosticado en hombres a nivel mundial. Es la segunda neoplasia más común en la Unión Europea con 200,000 nuevos casos y 40,000 muertes cada año y representa el 33% de todos los cánceres diagnosticados en Estados Unidos de América. De acuerdo a la American Cancer Society, en 2003 se presentaron 230,110 nuevos casos y 41,000 muertes por CaP (13%). El riesgo de un hombre de 50 años de edad con una expectativa de vida de 25 años de tener cáncer microscópico es 42%, de tener cáncer clínicamente significativo 9.5%, y de morir por CaP 2.9% <sup>3,4,7,8</sup>.

Existen variaciones considerables en las tasas de CaP internacionales. Esas variaciones en la incidencia oscilan de 0.5 por 100,000 habitantes en China a 10.2 por 100,000 en Estados Unidos de América (USA) a 135.5 por 100,000 en Suecia. La gran variabilidad de la incidencia y mortalidad en diferentes regiones geográficas y grupos étnicos sugiere la posibilidad de influencias nutricionales sobre la estimulación y/o inhibición del cáncer clínico, aunque hay una prevalencia mundial similar de lesiones precursoras. Lo anterior ha motivado la investigación de factores modificables que afecten el desarrollo del CaP.

Un rol quimioprotector del Selenio (Se) contra una variedad de neoplasias ha sido demostrado en animales de laboratorio y en líneas celulares. La actividad del Se ha sido atribuida a la inducción de apoptosis, inhibición de la proliferación celular y por ser un componente clave de la Glutatión Peroxidasa que protege a las células del daño por estrés oxidativo. El estrés oxidativo es una consecuencia inevitable de la vida aeróbica y juega un papel clave en el envejecimiento y enfermedades relacionadas a la edad como el CaP. Se ha estimado que 1-2% del oxígeno metabolizado en las mitocondrias puede ser convertido en Radicales Libres (RL) debido a que el flujo de electrones de la cadena transportadora de electrones no es completamente eficiente <sup>2,8,10,11</sup>.

Como posible mecanismo se reconoce que el ADN puede dañarse y sufrir mutaciones por lesión directa de los RL sobre las bases, o afectando la actividad de las proteínas específicas que lo repara (proto-oncogén), o lo frena (supresores). Los RL son productos del metabolismo normal celular inactivados por un conjunto de mecanismos (unos enzimáticos y otros de atrapamiento), pero que al elevarse o disminuir las concentraciones fisiológicas pueden acarrear importantes alteraciones funcionales como la aterosclerosis, el envejecimiento y el cáncer <sup>6,8,9,10,12</sup>.

**La medición del estado oxidativo** refleja el balance entre el sistema oxidante y pro-oxidante y es beneficioso en muchas enfermedades. En la medición del estrés oxidativo se ha utilizado la medición de la actividad de Glutatión Peroxidasa GSH-PX, esta enzima protege al cuerpo de RL nocivos, y en

pacientes cuya sangre tiene un nivel bajo de Glutación Peroxidasa, la incidencia de cáncer es mucho más alta<sup>2,8,10,20,21,23</sup>.

### **Antioxidantes en la prevención de cáncer.**

Más de 150 estudios epidemiológicos evidencian una correlación inversa entre la ingesta de antioxidantes y el riesgo de adquirir diversos tipos de tumores y tienden a señalar al  $\beta$ -caroteno como el agente protector en enfermedades tumorales. La importancia del Se como nutrimento radica en su asociación con el sitio activo de la Glutación Peroxidasa (GSH-PX), esta enzima protege al cuerpo de RL nocivos. Es interesante notar que la Glutación Peroxidasa es una enzima dependiente de selenio.

Niveles elevados de selenio en la tierra (y por lo tanto niveles más altos de selenio en los productos crecidos en esa tierra) reducen el riesgo de cáncer. Los estudios realizados han demostrado que los niveles séricos de selenio son bajos en pacientes con ciertos cánceres. También sabemos que el selenio inhibe el cáncer en animales. La evidencia previa in vitro ha encontrado que el selenio reduce el crecimiento tumoral y estimula la apoptosis (un tipo de muerte celular que es genéticamente controlada) probablemente en relación a la actividad de Glutación Peroxidasa sugiriendo que el selenio inhibe ambas cosas, el progreso y la progresión del cáncer en estadios tardíos.

En un estudio hecho en el Norte de México, se encontró que las principales fuentes de selenio de los mexicanos, son el pescado y los mariscos. Se observó que aunque las tortillas y los frijoles contienen niveles relativamente bajos de selenio, son también una importante fuente dietética de selenio porque se comen en grandes cantidades. En general, los niveles plasmáticos estuvieron dentro del rango normal. Sin embargo, en un pequeño sondeo hecho con 80 pacientes de diversos cánceres, se encontraron diferentes resultados<sup>3,4,7,8</sup>.

La evidencia de la eficacia del Se como agente preventivo de CaP se obtuvo de un estudio clínico aleatorizado, doble ciego en 1996. Este estudio fue diseñado para estudiar el efecto de un suplemento alimentario de 200 microgramos de Selenio sobre el riesgo de cáncer de piel. El suplemento no tuvo ningún efecto primario sobre el cáncer de piel, pero en el análisis secundario se evidenció una mucho menor incidencia de otros cánceres. Después de un seguimiento promedio de 7.4 años, los hombres que recibieron Selenio tuvieron una incidencia 63% menor de CaP (riesgo relativo 0.37; p 0.002) que los hombres sin suplemento de Selenio. En el mismo estudio, Clark et al. también encontraron efecto protector del Selenio sobre el CaP entre pacientes con APE menor de 4 ng/mL o entre 4 y 10 ng/mL (p<0.05) pero no entre aquellos con niveles de APE mayores de 10 ng/mL<sup>8</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

Hasta hoy no ha sido determinado si los niveles circulantes de Se, GSH-PX bajos tienen asociación con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata (CaP). La identificación de una correlación negativa entre los niveles de actividad de la GSH-PX y el nivel de Antígeno Prostático Específico (APE) identificará a dicha variable como un factor de riesgo adicional para desarrollo de CaP.

Por lo anterior se ha diseñado el presente estudio con el objetivo de correlacionar los niveles circulantes de Selenio en suero y la actividad de la Glutación Peroxidasa Eritrocítica (GSH-PX) con el nivel de APE en una cohorte de pacientes con sospecha de CaP.

## OBJETIVOS

### Objetivo General

Correlacionar los niveles circulantes de Selenio en suero y la actividad de la Glutacion peroxidasa eritrocítica (GSH-PX) con el nivel de Antígeno Prostático Específico (APE) en una cohorte de pacientes con sospecha de Cáncer de próstata (CaP).

### Objetivos Específicos

1. Medir los niveles circulantes de Se, GSH-PX en una cohorte de pacientes enviados a determinación de APE por sospecha de CaP.
2. Comparar la incidencia de diagnóstico de CaP entre los grupos de pacientes con actividad de GSH-PX mayor de 100 U/mg proteína y menor de 100 U/mg proteína.
3. Comparar la incidencia de cáncer de próstata diagnosticado histopatológicamente en los grupos de pacientes con niveles de APE mayor de 20 ng/ml y menor de 20 ng/ml.

## HIPÓTESIS

La concentración de Se y la actividad de la GSH-PX medidos por espectrofotometría de absorción de masas por luz U.V. en el suero de pacientes con cáncer de próstata (CaP) correlacionará negativamente con los niveles de Antígeno Prostático Específico (APE) y la frecuencia de CaP.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de casos y controles en una cohorte de pacientes con seguimiento prospectivo, descriptivo y comparativo con propósito observacional donde el Universo de estudio son todos los sujetos que por sospecha de CaP se han sometidos a determinación de sérico APE total en el INCMNSZ en el periodo de estudio: del 1° de marzo del 2004 al 31 de julio del 2005.

A los pacientes seleccionados se les realizó medición por medio de espectrofotometría de luz U.V. de los niveles circulantes de Se, GSH-PX, Coeficiente de correlación de GSH-PX/APE y se correlacionaron los datos con el diagnóstico histopatológico

Se hizo un seguimiento periódico en el expediente clínico durante el periodo estudiado tomando como dato de corte cualquier diagnóstico histopatológico en próstata por biopsia o cirugía. Con cuya información se clasificó a cualquier paciente con diagnóstico de Cáncer de Próstata (CaP) como caso y como control se mantuvo a todo paciente sin malignidad en la(s) biopsia(s) realizadas (HPB).

### **Criterios de inclusión**

- 1.- Para ingresar a la cohorte:
  - a. Todo sujeto masculino mayor de 40 años con registro en el INCMNSZ.
  - b. Sin ningún diagnóstico histopatológico previo en próstata.
  - c. Que sea enviado por su médico para determinación de APE por cualquier causa.

- 2.- Para considerarse caso:

Paciente que habiendo sido sometido a biopsia o resección de próstata se confirme el diagnóstico histopatológico de CaP.

- 3.- Para considerarse control:

Paciente que habiendo sido sometido a biopsia o resección de próstata se descarte el diagnóstico histopatológico de CaP.

### **Criterios de exclusión**

Pacientes que no acepten donar 2 ml de sangre venosa periférica para determinación de Se y GSH-PX.

### **Criterios de eliminación**

- a. Pacientes que se pierdan al seguimiento antes de cumplir 18 meses.
- b. Pacientes que retiren su consentimiento informado para seguimiento.

### **Variables estudiadas**

- 1.- Variables iniciales (Al ingreso a la cohorte):
  - a. Demográficas (Edad, Índice tabáquico).
  - b. Valor de APE sérico total.

2.- Variables subsecuentes (Al ingreso como caso o control):  
Diagnóstico histopatológico en próstata: CaP, HPB.

3.- Variables de desenlace:

- a. Niveles circulantes de Se, GSH-PX.
- b. Coeficiente de correlación de GSH-PX/APE.
- c. Coeficiente de correlación Se/GSH-PX.

### **Definiciones operacionales**

- a. Sospecha de CaP: La descripción explícita escrita en el expediente clínico por un médico del INCMNSZ.
- b. U/g proteína: una unidad (U) de enzima se define como la cantidad de enzima que convierte un mmol de NADPH a NADP+ a 340 nm a 37°C.
- c. Coeficiente de correlación ( Pearson o Spearman) de GSH-PX/APE: la resultante del análisis estadístico entre el APE en ng/ml y la actividad de GSH-Px medidas en escala numérica continua.
- d. Coeficiente de correlación ( Pearson o Spearman) de Se/GSH-PX: la resultante del análisis estadístico entre el Selenio g/ml y la actividad de GSH-Px medidas en escala numérica continua.

### **Procedimiento**

Al cumplir los criterios de inclusión para la cohorte se realizó invitación al paciente para ser incluido en el estudio mediante la donación de 2 ml de sangre venosa periférica. En forma trimestral se revisó el expediente clínico para actualizar la información de la evolución clínica, laboratorio y de diagnósticos histopatológicos en próstata.

### **Tamaño de muestra**

El cálculo del tamaño de muestra se basó en la frecuencia esperada de valores de GSH-PX por arriba de 100 u/mg proteína en los casos (10%) y en los controles (50%) considerando una relación casos: controles de 1:1.

### **Análisis estadístico**

Se describen las variables medidas con escala numérica continua mediante índices de tendencia central y dispersión tales como promedio (X) y desviación estándar (DS) respectivamente. Las variables medidas en escala discreta se describen mediante frecuencia absoluta y relativa. Se compararon los resultados de ambos grupos mediante prueba t de student y U de Mannn Withney en el caso de distribuciones paramétricas y no paramétricas respectivamente. La correlación entre los valores de GSH-PX con el APE y de Se con GSH-PX se determinó mediante el coeficiente de correlación correspondiente (Pearson o Spearman).

## **Recursos**

El departamento de urología cuenta con los recursos necesarios para la realización de las determinaciones por espectrofotometría de la actividad de los niveles circulantes de Se, GSH-PX en conjunto con el Departamento de Ciencia y Tecnología de los Alimentos sin costo alguno para el paciente. El APE se determinó por orden del médico tratante en el laboratorio central de forma rutinaria. No se necesitó de recursos materiales adicionales.

Recursos humanos: Dr. José Luis Borgen Rayo, Dr. Víctor Figueroa Granados, Dr. Guillermo Feria Bernal, Dr. Fernando Gabilondo Navarro, Dr. José Luis Silencio Barita.

## **Ética y Bioseguridad**

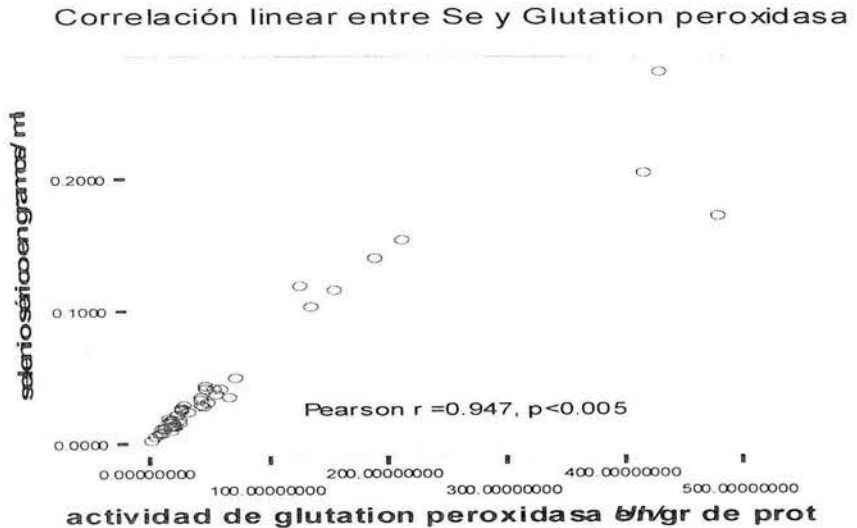
1. El presente protocolo de investigación fue sometido a la consideración del Comité de ética en la Investigación en humanos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán.
2. No existen riesgos significativos para los sujetos investigados ni modificaciones en su forma o costo de atención en el hospital.
3. La ley general de salud considera un procedimiento de "bajo riesgo", a la donación de 4 ml de sangre venosa periférica con una frecuencia igual o mayor de 3 meses. Sin embargo, solicitamos consentimiento informado por escrito posterior a una explicación extensa de los estudios con la correspondiente firma del paciente y dos testigos en todos y cada uno de los casos incluidos.
4. El paciente no pagó ninguno de los estudios que se le realizaron y el urólogo responsable del estudio se hizo cargo de los gastos económicos correspondientes.
5. Se guardó confidencialidad absoluta al respecto de los resultados obtenidos y los mismos están disponibles para cualquier auditoría durante 10 años en las carpetas del investigador.



## RESULTADOS

Las características generales de los pacientes estudiados se describen en la tabla 1. La edad promedio de los pacientes estudiados fue  $70 \pm 8.99$  años, para los pacientes de HPB (grupo control) la edad promedio fue  $72 \pm 7.65$  años y para CaP (grupo de casos) fue  $68 \pm 9.67$  años. El APE promedio del total de pacientes fue  $43.26 \pm 119.57$ . El APE promedio fue  $8.21 \pm 5.19$  para HPB y  $70.52 \pm 155.12$  para CaP al ingresar al estudio. El APE diagnóstico para el grupo de CaP fue  $40.09 \pm 52.651$  y del grupo control  $9.95 \pm 8.375$ . El índice tabáquico promedio fue  $6.33 \pm 12.79$  y fue mayor en el grupo de CaP pero sin encontrar diferencia significativa en relación con HPB. La concentración plasmática promedio de Se en  $\mu\text{g/L}$  fue  $103.55 \pm 68.3$  (Tablas 1 y 2).

Al analizar la relación del riesgo de CaP en base al nivel de Selenio, se encontró por azar que la concentración plasmática en  $\mu\text{g/L}$  no era significativamente diferente entre los sujetos con y sin CaP pero si se notaba una diferencia en la absorbancia del selenio ( $\Delta$  Abs de Se). El coeficiente de correlación entre la absorbancia del selenio sérico y GSH-PX fue 0.947 (r de pearson) y  $r^2$  de 0.896 con  $p < 0.0005$  como se observa en la gráfica.



Ninguno de los pacientes estudiados reportó ingerir suplementos de selenio. La concentración promedio de Se en plasma en el total de pacientes estudiados fue  $103.55 \mu\text{g/L}$ . El valor promedio de Selenio en plasma para los

casos de CaP fue  $97.74 \pm 68.09 \mu\text{g/L}$  y  $\Delta$  Abs de Se  $0.0389 \pm 0.0548$  y para el grupo control  $107.9 \pm 69.4$  y absorbancia de  $0.0518 \pm 0.0620$ , (Tabla 3).

El valor promedio de la actividad de GSH-PX en UI/gProt en el total de pacientes fue  $67.74 \pm 107.65$ . Para los casos de CaP la GSH-PX en UI/gProt fue  $66.344 \pm 118.99$  y para el grupo de HPB  $69.60 \pm 93.21$ . La relación de GSH-PX/APE del diagnóstico definitivo para los casos de CaP fue  $7.508 \pm 19.132$  y para los casos de HPB  $23.82 \pm 46.61$ . Se encontró diferencias significativas entre ambos grupos así como en las diferencias de absorbancia de selenio ( $p < 0.005$ ), (Tabla 3).

El APE promedio de los pacientes estudiados fue de  $43.26 \pm 119.57$ , No se encontró diferencia en la distribución de los pacientes en relación al nivel de APE inicial  $\leq 20$  versus  $> 20$  ng/ml con 33 y 16 pacientes respectivamente así como en la distribución entre CaP y HPB de los cuales 12 y 16 tuvieron APE  $\leq 20$  y APE  $> 20$  ng/ml, así como 19 y 2 pacientes de HPB con distribución de APE similar. En cuanto a la actividad de GSH-PX se encontró distribución similar en los niveles  $\leq 100$  y  $> 100$  UI/gProt con 24 y 4 pacientes para CaP y, 17 y 4 pacientes para HPB, (Tabla 4).

Al comparar las variables en relación al nivel de APE inicial  $\leq 20$  versus  $> 20$  ng/ml encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.05$ ) entre Se  $\mu\text{g/L}$  y GSH-PX, (Tabla 5).

## DISCUSIÓN

Hasta el momento no conocemos otro estudio de casos y controles en la literatura sobre la asociación de niveles bajos de selenio en plasma y CaP.

El Selenio ha sido relacionado junto con la Vitamina E como elemento de gran importancia en cuanto a la prevención de varios tipos de cáncer por lo que reciben mucha atención en estudios epidemiológicos. Además del rol preventivo, también se ha sugerido que existen diferencias significativas en las tasas de mortalidad específicas y los niveles de Selenio en los tipos más frecuentes de cáncer incluyendo CaP. Li y cols. demostraron que los niveles plasmáticos de selenio se relacionan inversamente con el riesgo de CaP avanzado y sugieren que niveles altos de selenio podrían disminuir la progresión tumoral. La evidencia previa *in vitro* ha encontrado que el selenio reduce el crecimiento tumoral y estimula la apoptosis (un tipo de muerte celular que es genéticamente controlada) probablemente en relación a la actividad de Glutatioón Peroxidasa sugiriendo que el selenio inhibe ambas cosas, el progreso y la promoción del cáncer en estadios tardíos.

En este trabajo se compara un grupo de pacientes con Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) los que corresponden al grupo control y un número similar de pacientes con CaP que forman el grupo de casos para evaluar si los niveles bajos de Se (<121µg/L) y en consecuencia una menor actividad de GSH-PX se relacionan con una mayor frecuencia de CaP.

Las características demográficas no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos aunque se evidenció como era de esperarse que el promedio de edad tiene una tendencia a ser menor en el grupo de los sujetos con CaP aspecto que quizá se revertiría si se incluye una población de mayor tamaño. (Tablas 1 y 2).

Los niveles plasmáticos de Selenio tienden a ser menores ( $p= 0.085$ , prueba de U Mann-Withney) en el grupo de sujetos con APE mayor de 20 ng /dl. Pero cuando se compararon los niveles de Selenio entre los grupos con HPB y CaP tal diferencia desapareció ( $p= 0.61$ , prueba de U Mann-Withney), sin embargo las diferencias en la absorbancia para el selenio se hicieron significativas ( $p= 0.048$ , prueba de U Mann-Withney) lo cual no se había correlacionado aún en la literatura.

Con respecto a la correlación del Selenio sérico y la actividad de la Glutatioón Peroxidasa no se encontró diferencia significativa pero sí una tendencia asociativa entre una concentración baja de Se y una menor actividad de GSPH-PX en los pacientes de CaP, así como en el coeficiente de relación Se/GSPH-PX. En cuanto a la relación GSPH-PX/APE, esta fue significativa para el grupo de

CaP, pero consideramos que esta significancia es influenciada por el nivel de APE que en general es mayor entre los pacientes de CaP que en los de HPB.

Aunque la suplementación de selenio ha demostrado un efecto protector principalmente en etapa temprana de la carcinogénesis contra CaP y en pacientes con concentración basal inicial de APE menor de 4 ng/ml. Sin embargo en el actual trabajo se incluyeron solamente a sujetos sin suplemento oral durante todo el seguimiento no mostró diferencias ( $p= 0.611$ , ANOVA) entre los niveles séricos de selenio de los grupos con CaP y HPB estudiados durante un seguimiento de 10 años.

También el efecto protector de tratamiento con selenio ha sido mas significativo en sujetos con niveles de selenio bajos en plasma ( $<106.4$  ng/ml), y entre 106.8 121.2 ng/ml el efecto protector es modesto pero aún significativo, mientras que con selenio  $>121.2$  ng/ml el efecto protector no es significativo. En nuestro estudio el promedio de Selenio sérico fue muy inferior al reportado en la literatura incluso en estudios mexicanos<sup>7</sup>. Una de las posibles explicaciones podría ser el efecto negativo de una neoplasia incipiente o en progresión al momento de la determinación de los niveles de Se y GSH-PX. Durante el seguimiento de nuestros pacientes, 3 pacientes con Se y GSH-PX bajos y que inicialmente habían sido diagnosticados con HPB desarrollaron CaP. Lo anterior identifica claramente al selenio bajo preexistente con un alto riesgo de desarrollo de CaP ( $p<0.05$ ,  $\chi^2$ ).

El CaP y la HPB son enfermedades asociadas al envejecimiento. Las alteraciones en el balance prooxidante-antioxidante en las células prostáticas han sido hipotetizadas como iniciadoras de carcinogénesis. Estos cambios se han relacionado con las hormonas masculinas (testosterona) que pueden actuar a través del incremento del estrés oxidativo. Se ha establecido que el selenio ejerce sus efectos a través de varias seleno-proteínas biológicamente activas entre las cuales la GSPH es la más caracterizada y que contribuye a la transformación de peróxidos a compuestos menos dañinos, participando como antioxidante.

Aunque se han reportado datos contradictorios sobre el nivel de actividad de GSPH-PX en pacientes de CaP, nuestro estudio sugiere que al comparar a los sujetos controles (HPB) y casos (CaP), la menor actividad de la enzima GSPH-PX es mas significativa entre los casos, lo que a su vez estaría influenciada por la menor concentración plasmática de selenio.

## CONCLUSIONES

Aún no se dilucidan los mecanismos exactos de la carcinogénesis, pero nuestro estudio sugiere que en los individuos en que el CaP es más frecuente las determinaciones de selenio nos indicaría el riesgo de desarrollar la enfermedad así como la progresión, y que una intervención mediante la suplementación de selenio en la dieta modificaría la frecuencia de presentación y la evolución clínica del CaP.

## REFERENCIAS

1. ARNOLD WN, THRASHER JB. Selenium concentration in the prostate. *Biol Trace Elem res* 2003; 91: 277-280.
2. BEDWAL RS, NAIR N, SHARMA MP, MATHUR RS. Selenium- its biological properties. *Med Hypotheses* 1993; 41:150-159.
3. BROOKS JD, METTER EJ, CHAN DW, SOKOLL LJ, LANDIS P et al. Plasma Selenium before diagnosis and the risk of prostate cancer development. *JUrol* 2001; 166: 2034-2038.
4. BROWN KM, ARTHUR JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr*, 2001; 4 (2B): 593-599.
5. Burr ML. Antioxidants and cancer. *J Human Nutr Dietetics* 1994;7:409-16.
6. CALVO A, XIAO N, KANG J, BEST CJ, LEIVA I et al. Alterations in gene expression profiles during prostate cancer progression: Functional correlations to tumorigenicity and down-regulation of selenoprotein-P in mouse and human tumors. *Cancer Res* 2002; 62: 5325-5335.
7. C. JANE WYAT Ph.d., JUANA MARIA MELENDEZ M.S., NORA ACUÑA B.S. AND ANTONIO RASCON B.S. Selenium (Se) in foods in norther Mexico, their contribution to the dayli Se intake and the relationship of Se plasma levels and glutathione peroxidase activity. *Nut Res* vol 16, Issue 6, June 1996, p 949-960.
8. CLARK LC, DALKIN B, KRONGAD A, COMBS GF, TURNBULL BW et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br Urol* 1998; 81: 730-734.
9. COHEN LA. Nutrition and prostate cancer: a review. *Ann NY Acad Sci* 2002; 963: 148-155.
10. COLLINS AR, HORVATHOVA E. Oxidative DNA damage, antioxidants and DNA repair: applications of the comet assay. *Biochem Soc Trans*, 2001; 29 (Pt2): 337-41.
11. COMBS GF, Jr, GRAY WP. Chemopreventive agents: selenium. *Pharmacol Therapy* 1998; 79: 179-192.
12. ESTERBAWER H, GEBICKI J, PUHL H, JURGENS G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radial Biol Med* 1992;13:341-90.
13. EL-BAYOUMY K. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. *Mutat Res*, 2001; 475 (1,2):123-40.

14. GEDIK CM, BOYLE SP, WOOD SG, VAUGHAN NJ, COLLINS AR. Oxidative stress in humans: validation of biomarkers of DNA damage. *Carcinogenesis*, 2002; 23: 1441-6.
15. GIANDUZZO TR, HOLMES EG, TINGGI U, SHANIN M, MACTAGGART P, NICOL D. Prostatic and peripheral blood selenium levels after oral supplementation. *J Urol* 2003, 170:870-873.
16. GRONBERG H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003; 36: 859-864
17. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA, GEOGRAFIA E INFORMATICA. Información sobre tumores. México D.F. Febrero de 2005.
18. KLEIN EA, LIPPMAN SM, THOMPSON IM, GOODMAN PJ, ALBANES D et al. The selenium and vitamin E prevention trial. *World J Urol*. 2003 May; 21 (1): 21-7.
19. KLEIN EA. Selenium: Epidemiology and basic science. *J Urol* 2004, 171; s50-s53.
20. LUSCESOLI F, FRAGA CG. Evaluación del estrés oxidativo. *Antioxidante y calidad de vida* 1995;1:8-13.
21. MOTCHNIK PA, FREI B, AMES BN. Measurement of antioxidants in human blood plasma. *Int Methods Entymol* 1994;234:269-79.
22. SCMITZ-DRAGER BJ, EICHOLZER M, BEICHE B, EBERT T. Nutrition and prostate cancer. *Urol Int*, 2001; 67 (1): 1-11.
23. SOHAL RS, SOHAL BH, ORR WC. Mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide generation, protein oxidative damage, and longevity in different species of flies. *Free Radic Biol Med* 1995;19:499-504.
24. SALONEN JJ. Risk of cancer in relation to serum concentrations of selenium and Vit. A and E. Matched case control analysis of prospectivedata. *Br Med J* 1985;290:417-20.
25. YOSHIZAGA K, WILLETT WC, MORRISJ et al. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1998; 90: 1219-24.

## APÉNDICES

### Apéndice 1: TABLAS

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes estudiados.

	<b>n</b>	<b>Promedio</b>	<b>DE</b>
<b>Edad en años</b>	49	70	8.99
<b>Índice tabáquico</b>	49	6.33	12.79
<b>APE cero ng/ml</b>	49	43.26	119.57
<b>Se µg/L</b>	49	103.55	68.3
<b>Δ Abs de Se</b>	49	0.0445	0.0577
<b>GSH-PX UI/gProt</b>	49	67.74	107.65
<b>GSH-PX/APE</b>	49	14.501	34.319



**Tabla 2.** Características demográficas y clínicas de los pacientes con CaP y HPB.

	CaP n = 28		HPB n = 21		p
	Promedio	DE	Promedio	DE	
Edad en años	68	9.67	72	7.65	0.217
Índice tabáquico	8.87	16.01	2.85	4.09	0.283
APE cero ng/ml	70.52	155.123	8.21	5.193	0.000
APE final ng/ml	40.09	52.651	9.95	8.375	0.006

**Tabla 3.** Análisis de la espectrofotometría del suero de pacientes con y sin CaP.

	<b>CaP n = 28</b>		<b>HPB n = 21</b>		<b>p</b>
	<b>Promedio</b>	<b>DE</b>	<b>Promedio</b>	<b>DE</b>	
<b>Se</b> µg/L	97.74	68.08	107.90	96.37	0.61
$\Delta$ Abs de Se	0.0389	0.0548	0.0518	0.0620	0.048
<b>GSH-PX</b> UI/gProt	66.344	118.99	69.60	93.21	0.094
<b>GSH-PX/APE</b>	7.508	19.132	23.82	46.61	0.001

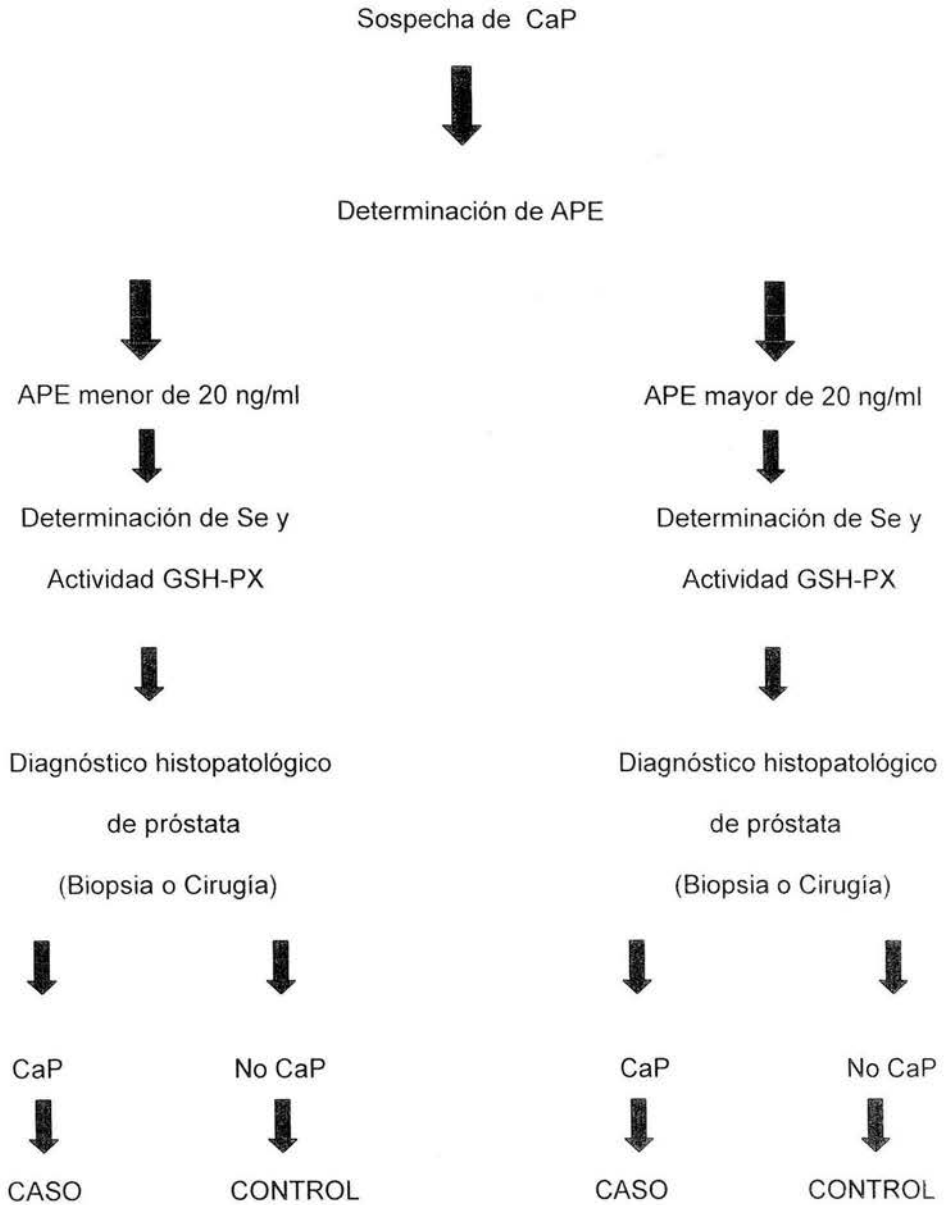
**Tabla 4.** Relación de los niveles de APE y actividad de GSH-PX en pacientes con o sin CaP.

	CaP n= 28		HPB n= 21	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
APE $\leq 20$	12	42.85	19	90.47
APE $> 20$	16	57.14	2	9.52
<b>GSH-PX UI/gProt</b>				
$\leq 100$	24	85.71	17	80.95
$> 100$	4	14.28	4	19.04

**Tabla 5.** Análisis de la espectrofotometría del suero de pacientes en relación al APE inicial inicial  $\leq 20$  versus  $>$  de 20 ng/ml.

	<b>Promedio</b>	<b>DE</b>	<b>p</b>
<b>Se <math>\mu\text{g/L}</math></b>	103.54	68.29	0.05
$\Delta$ Abs de Se	0.0445	0.0577	0.678
<b>GSH-PX UI/gProt</b>	67.74	07.64	0.820
<b>GSH-PX/APE</b>	14.50	34.31	0.003

## Apéndice 2: FLUJOGRAMA



### Apéndice 3

#### HOJA DE RECOLECCION DE LA INFORMACION

I.- Identificación de paciente:

- 1.Nombre \_\_\_\_\_ 2.Edad \_\_\_\_\_  
3.Registro \_\_\_\_\_  
4.Dirección \_\_\_\_\_  
5.Teléfono \_\_\_\_\_

(Al ingreso a la cohorte)

Diagnóstico clínico de sospecha en próstata

- (a) Cáncer de próstata grado de Gleason \_\_\_\_\_ estadio clinico \_\_\_\_\_  
(b) HPB  
(c) Prostatitis  
(d) Otros \_\_\_\_\_ cuales \_\_\_\_\_

Comorbilidades principales

- (a) DM \_\_\_\_\_  
(b) HTA \_\_\_\_\_  
(c) Neoplasias \_\_\_\_\_ cuál \_\_\_\_\_

Valor de APE sérico total al momento cero \_\_\_\_\_ ng/ml

Valor de APE sérico total en las revisiones:

- de 3 meses \_\_\_\_\_ ng/ml                      de 12 meses \_\_\_\_\_  
de 6 meses \_\_\_\_\_ ng/ml                      de 15 meses \_\_\_\_\_  
de 9 meses \_\_\_\_\_ ng/ml                      de 18 meses \_\_\_\_\_

Valor de APE sérico total al momento de terminación \_\_\_\_\_ ng/ml

(Al ingreso como caso o control)

Diagnóstico histopatológico en próstata

- (e) Cáncer de próstata grado de Gleason \_\_\_\_\_ estadio clinico \_\_\_\_\_  
(f) HPB  
(g) Prostatitis

Otros \_\_\_\_\_ cuales \_\_\_\_\_

Fecha del diagnóstico histopatológico DD\_\_MM\_\_YY \_\_\_\_\_

Tiempo transcurrido en meses entre la determinación de GSH-PX y Se y el diagnóstico \_\_\_\_\_ meses

(Al de desenlace)

- a. niveles circulantes de Se, \_\_\_\_\_ mg/nl  
b. niveles de actividad de GSH-PX \_\_\_\_\_ U/g proteína  
b. Coeficiente de correlación de GSH-PX/APE Spearman \_\_\_\_\_ Pearson \_\_\_\_\_

#### Apéndice 4: Hoja de Consentimiento Informado del Paciente.

Por medio de la presente confirmo que el Dr. Jorge Luis Borgen Rayo me ha explicado ampliamente el propósito del protocolo de investigación titulado "Correlación negativa entre los niveles circulantes de Selenio y Glutación peroxidasa eritrocítica y el Antígeno Prostático Específico en una cohorte de pacientes con sospecha clínica de Cáncer de Próstata".

He decidido donar 2 ml de sangre en toma venosa periférica. Así mismo afirmo lo siguiente:

- He leído toda la información contenida en ésta forma de Información y consentimiento informado del Paciente y he tenido tiempo para pensar acerca de la misma.
- Todas las preguntas han sido respondidas a mi entera satisfacción
- He aceptado de manera voluntaria formar parte del estudio de investigación, que se me haga seguimiento, proporcionar la información necesaria al médico en la medida que se requiera.
- Entiendo que puedo libremente dejar de formar parte de este estudio en cualquier momento
- Al firmar, yo recibiré una copia de esta Forma de Información y Consentimiento del Paciente para yo lo conserve.

\_\_\_\_\_  
Nombre del paciente (letra de molde)

\_\_\_\_\_  
Iniciales y numero consecutivo

\_\_\_\_\_  
Firma del Paciente

\_\_\_\_\_  
Fecha (dd/mm/aa)

\_\_\_\_\_  
Firma de la persona que obtuvo el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del investigador principal

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo (nombre; firma, dirección, parenteso o profesión)

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo (nombre; firma, dirección, parentesco o profesión)