



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“DETECCIÓN DE LA HIPERTROFIA PROSTÁTICA  
BENIGNA Y EL CÁNCER DE PRÓSTATA MEDIANTE LA  
DETERMINACIÓN DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO  
ESPECÍFICO EN PACIENTES PERTENECIENTES A LA  
DELEGACIÓN REGIONAL ZONA NORTE DEL ISSSTE  
EN EL DISTRITO FEDERAL”

INFORME DE LA PRÁCTICA PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:  
MARÍA DEL CARMEN BOLAÑOS FONSECA



MÉXICO, D. F.

2005



EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUÍMICA

m. 349074



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.

Jurado asignado:

Presidente    Profesor César Domínguez Camacho

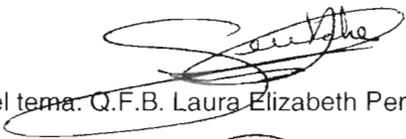
Vocal        Profesora Laura Peniche Villalpando

Secretario    Profesora Graciela Nava Díaz

1er suplente    Profesora Ma.del Socorro Cecilia Reyna Rodríguez

2do suplente    Profesora Martha Patricia Neri Paez

Informe de la práctica profesional realizada en el laboratorio de análisis clínicos del  
Centro de Apoyo Diagnóstico (C.A.D.) San Rafael (I.S.S.S.T.E.).  
Ubicado en: Calle Ignacio Manuel Altamirano No. 115 Col. San Rafael.  
Clave: 4002140400  
Teléfono: 55-35-31-26 (directo)

  
Asesor del tema. Q.F.B. Laura Elizabeth Peniche Villalpando

  
Sustentante: Bolaños Fonseca María del Carmen

## **AGRADECIMIENTOS.**

Primero que nada, gracias a DIOS y a mis padres:

José Bolaños y Susana Fonseca

por darme la vida y con ella la oportunidad de seguir creciendo. Por guiarme en el camino y por los valores que me han dado y que han hecho de mí lo que soy. Por su apoyo y comprensión. Los amo.

A Luis Octavio Wong

por haber compartido parte de tu vida conmigo y por darme el regalo más grande en la vida, a nuestra hija:

María Fernanda

porque eres lo mejor que me ha sucedido y la luz que ilumina mi vida, porque junto a ti he aprendido a vivir, por todo lo que me has enseñado y por lo que hemos compartido juntas; por tu paciencia, tolerancia, apoyo y comprensión. Por todo lo que representas en mí y porque a ti te debo este sueño. Te amo.

A mis hermanos: Guadalupe

Juan José

Mercedes

por su paciencia, porque siempre han estado junto a mí cuando los he necesitado y sobre todo por compartir tantas cosas conmigo; aunque estas palabras jamás podrán decir todo lo que mi corazón agradecido siente. Por su cariño y comprensión. Gracias porque junto a sus compañeros:

Patricia Cervantes y Vicente Cortés

han llenado de amor y han iluminado a la familia con sus maravillosos hijos.

A mis sobrinos, porque de cada uno puedo admirar algo:

De María José, su fortaleza

De José Andrés, su sensibilidad

De Jesús Eduardo, su inteligencia

De Daniela, su decisión

y de los cuatro, la alegría, la ternura y la chispa en cada una de sus acciones.

A la Universidad Nacional Autónoma de México

por tener la oportunidad de pertenecer a esta prestigiada institución

Un agradecimiento muy especial a la Q.F.B. Laura Peniche

cuya participación como asesora fue de excelencia, ya que gracias a su apoyo y a su tiempo se concluyó satisfactoriamente con el presente trabajo.

A todos y cada uno de los profesores que participaron en mi formación académica

Al I.Q. Carlos Hernández

por haber llenado mi vida nuevamente con tu presencia y tu amistad. Por lo que has despertado en mí.

A mis compañeros y amigos, porque siempre están cuando y en donde deben estar, porque simplemente están:

María del Carmen Bautista

Guillermo Huitrón

Edgar Leopoldo Pimentel

por su apoyo y su compañía, por haber estado en los momentos que más los necesité, porque juntos logramos seguir adelante.

Emilio González

por todo lo que significa para mí el que me hayas escuchado.

Carlos Etienne Cordero  
Luciano Mendoza  
Rubén Flores

por estar junto a mí en los últimos semestres, porque cada uno me alentó de forma diferente y aún sus palabras y sus detalles los llevo conmigo.

Al Dr. José Antonio Avendaño

por tu gran amistad, por tu apoyo y por el hecho de estar ahí, junto a mí. Por ayudarme a descubrir capacidades en mí que no conocía.

Al Instituto e Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y al personal del C.A.D. San Rafael

por las facilidades otorgadas para mis estudios universitarios y para la realización del presente trabajo.

## INDICE

	Página
1. INTRODUCCION	1
2. INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL TEMA	4
2.1 Anatomía y fisiología de la próstata	5
2.2 Crecimientos prostáticos	7
2.2.1 Hipertrofia prostática benigna	8
2.2.2 Cáncer de próstata	10
2.3 Síndromes paraneoplásicos y algunas secreciones endocrinas asociadas con el cáncer	33
3. ACTIVIDADES DESARROLLADAS	35
3.1 Criterios de inclusión y exclusión de pacientes	38
3.2 Sistema utilizado en el proceso de muestras	39
4. RESULTADOS	43
5. CONCLUSIONES	50
6. BIBLIOGRAFÍA	54
7. APÉNDICE	60

# 1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, a nivel mundial, el número de casos de cáncer de próstata (CaP) ha aumentado considerablemente, constituyendo la segunda causa de mortalidad en población masculina mayor de 60 años (después de las neoplasias pulmonares)<sup>1,28,31</sup>. En Estados Unidos de Norteamérica es el tipo de cáncer más común con una incidencia de aproximadamente un caso por cada 10 hombres<sup>6</sup>.

El cáncer de próstata, en nuestro país, produce el 11 % de las muertes por cáncer entre los varones derechohabientes del ISSSTE, y es el segundo más frecuente después del cáncer de tráquea, bronquios y pulmón; esta frecuencia es similar a la que se encuentra en todo el sector salud y en los Estados Unidos<sup>2</sup>.

Conforme a informes epidemiológicos de los Estados Unidos de Norteamérica la incidencia de carcinoma de próstata se ha triplicado a partir de 1990, habiéndose elevado la cifra de menos de 100,000 a más de 300,000 nuevos casos por año<sup>53,54</sup>. Este incremento está indudablemente relacionado al surgimiento de la detección de PSA ocurrida a finales de los 80. La cuantificación de este antígeno en sangre es capaz de predecir carcinoma con una anticipación de más de 5 años<sup>55,56</sup>.

Durante el período 1990 a 1996, la población derechohabiente ha experimentado un crecimiento anual de la mortalidad en un 10 %, asociado a este tipo de cáncer considerando todos los grupos de edad, siendo de 64 % en grupos de 45 a 64 años y de 85 % en el de 65 ó más; por lo que su incidencia aumenta con la edad, aunque rara vez se diagnostica en varones menores de 40 años<sup>2</sup>.

El cáncer de próstata se diagnostica por síntomas urinarios bajos y por crecimiento nodular, de consistencia dura, de la glándula<sup>3</sup>. La mayoría de los pacientes con cáncer de próstata presentan una forma subclínica de la enfermedad, e incluso los estadios más avanzados pueden transcurrir asintomáticos; en muchas ocasiones el cáncer se descubre de una manera casual durante una intervención quirúrgica de la próstata o la autopsia<sup>4</sup>. Cuando se presentan síntomas, suelen ser de tipo obstructivo al flujo de la orina y los casos no tratados pueden presentar la obstrucción completa como retención aguda de orina que, según diversos autores, se presenta hasta en un 43 % de los casos diagnosticados y sólo en el 5 a 10 % de los casos es posible detectar el tumor<sup>2</sup>.

Los métodos de laboratorio empleados actualmente para la detección precoz del padecimiento y su control posterior incluyen la determinación de fosfatasa ácida (FAC) y el antígeno prostático específico (PSA), apoyado con el tacto rectal, la ecografía prostática, la biopsia, la radiología ósea<sup>3</sup>.

La sobrevida de los pacientes con cáncer de próstata diagnosticado en etapas tempranas (que generalmente se encuentra localizado al órgano), según las alternativas terapéuticas empleadas, puede ser hasta de 93 % a 5 años, 76 % a 10 años y 33 % a 15 años<sup>2</sup>.

En enero de 1992, la Asociación Americana de Urología (AUA) aprobó el examen anual a partir de los 50 años o de 40 años en personas que tengan antecedentes familiares de cáncer de próstata para la detección precoz del mismo con el examen rectal digital y la determinación del antígeno prostático específico.<sup>7</sup> Esto también fue aceptado por la Sociedad Americana de Cáncer (ACS) en noviembre de 1992<sup>8</sup>.

Este informe de la práctica profesional es el resultado del trabajo realizado como parte del equipo de personal adscrito al laboratorio de la clínica de apoyo diagnóstico (C.A.D.) San Rafael, localizada en la delegación regional zona norte del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), en donde el objetivo fue realizar la determinación del antígeno prostático específico en pacientes derechohabientes en los cuales los diagnósticos presuntivos fueron hipertrofia prostática benigna o cáncer de próstata.

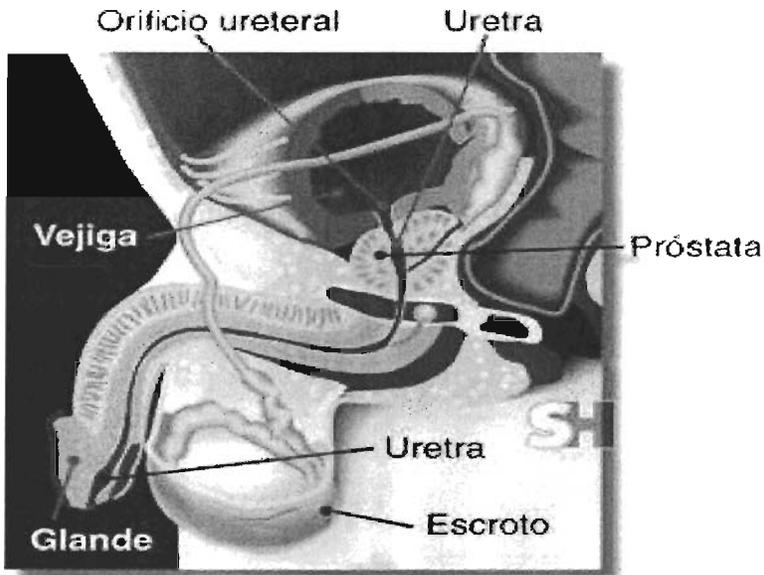
## **2. INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL TEMA**

## 2.1 ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LA PRÓSTATA

La existencia de la próstata fue ignorada por años, si bien parece que Herophilus la menciona, hasta el siglo XVI, y Niccolo Massa la describe con detalle. Riolanus fue el primero que sugirió la posibilidad de que la próstata crecida fuera la causa de la obstrucción de la luz uretral a nivel del cuello vesical<sup>9</sup>.

La próstata es una glándula sexual masculina, de tamaño pequeño (similar al tamaño de una nuez), que tiene por función la producción del líquido seminal, que forma parte del semen o esperma<sup>4,11,30</sup>. La próstata normal del adulto es una glándula con un peso de 10 a 20 g y unas dimensiones de 3.4 cm de longitud, 4.4 cm de anchura y 2.6 cm de profundidad, es de color gris y tiene consistencia firme y uniforme<sup>9,11,29,30</sup>. Se encuentra situada por debajo de la base de la vejiga, rodeando la porción proximal de la uretra<sup>10,11,29,30</sup> (figura 1). Esta ubicación particular explica los síntomas obstructivos que ocurren cuando su tamaño aumenta de manera desproporcionada, como sucede en la hipertrofia benigna o el cáncer. Desde el punto de vista diagnóstico, al considerar la anatomía del órgano son de singular importancia sus relaciones con la cara anterior del recto, lo cual permite la detección de cambios en el tamaño o la textura de la glándula, mediante palpación durante el tacto rectal. Nótese que es rudimentaria en el niño, que crece rápidamente en la época de la pubertad y que se hipertrofia más o menos en el viejo<sup>11,29,30</sup>.

Figura 1 Anatomía del aparato genitourinario.



La próstata está atravesada de arriba abajo por la uretra, por los conductos eyaculadores y por el utrículo prostático. Está constituida en su periferia por un sistema conjuntivomuscular que se denomina cápsula prostática, que a su vez está contenida en una celda cuyas paredes pertenecen a formaciones distintas:

- El fondo está formado por el plano perineal.
- La pared anterior está representada por una delgada lámina conjuntiva, la lámina preprostática.
- La pared posterior está constituida por la aponeurosis prostatoperitoneal.
- Las paredes laterales están formadas por tabiques sagitales, las láminas sacrorrectogenitopubianas.
- Por arriba, la celda prostática comunica directamente con la celda vesical<sup>9,11,29,30</sup>.

Se consideran en la próstata cuatro caras (anterior, posterior y laterales), una base y un vértice. La cara anterior mira hacia la sínfisis, de la cual está separada por el plexo venoso de Sartorini. La cara posterior (un pequeño surco medio) corresponde al recto, del cual la separa la aponeurosis prostatoperitoneal. Las caras laterales corresponden al elevador, del cual están separadas, a derecha e izquierda, por la parte inferior de la aponeurosis de este último músculo (aponeurosis lateral de la próstata, aponeurosis puborrectal y ligamento puborrectal). La base de la próstata (que se halla dividida en tres zonas) está en relación: en su zona anterior, con el cuello de la vejiga; en su zona posterior, con las vesículas seminales, los conductos deferentes y los conductos eyaculadores; su zona media se eleva formando una eminencia media, que es el lóbulo medio. El vértice de la próstata está situado algo por encima de la aponeurosis perineal media; de este vértice se desprende la uretra membranosa<sup>9,29</sup>.

La próstata se divide en dos lóbulos laterales y un lóbulo medio, siendo este último muy variable (unas veces muy poco pronunciado, otras muy voluminoso, formando en este último caso, en la entrada de la uretra, una eminencia más o menos marcada, llamada úvula vesical). Histológicamente, la próstata presenta los dos elementos siguientes: 1º, una estroma, conjuntiva y muscular a la vez, que forma una especie de cáscara periférica, un núcleo central y numerosos tabiques radiales, que van del uno al otro y constituyen de este modo los espacios o cavidades: 2º, elementos glandulares, que ocupan y llenan estas cavidades, formando una treintena de glándulas arracimadas, cuyos conductos excretorios van a abrirse a la uretra prostática<sup>9,11,29,30</sup>.

La glándula prostática se mantiene relativamente pequeña durante toda la niñez y comienza a crecer en la pubertad bajo el estímulo de la testosterona. Esta glándula alcanza un tamaño casi estacionario a la edad de 20 años, y lo conserva sin modificación hasta los 50 años de edad aproximadamente. En este momento en algunos varones comienza a involucionar, a la vez que disminuye la producción de testosterona por los testículos. En muchos hombres ancianos es frecuente que se desarrolle un fibroadenoma prostático benigno que puede causar obstrucción urinaria. Esta hipertrofia no es causada por la testosterona<sup>27</sup>.

Se considera a la próstata como una glándula de secreción externa<sup>9</sup>. Secreta un líquido poco denso, lechoso<sup>27</sup>, claro e incoloro<sup>9</sup>, el pH alcalino a neutro, de contenido con sustancias lipoides, cloruro de sodio, fosfatos cálcicos, vitamina C, sulfato de cal, rica en fructosa, ácido cítrico, zinc y fosfatasa ácida; es pobre en glucosa<sup>9</sup>. También contiene una enzima de coagulación y profibrinolisisina<sup>27</sup>. Durante la emisión, la cápsula de la glándula prostática se contrae simultáneamente con las contracciones del conducto deferente, de forma que el líquido de la glándula prostática contribuye aún más al volumen del semen. El carácter ligeramente alcalino del líquido prostático puede ser bastante importante para el éxito de la fecundación del óvulo, pues el líquido del conducto deferente es relativamente ácido por la presencia del ácido cítrico y de los productos finales del metabolismo de los espermatozoides, y en consecuencia ayuda a inhibir la fertilidad de los espermatozoides. Además las secreciones vaginales de la mujer son ácidas (pH de 3.5 a 4.0). Los espermatozoides no alcanzan una motilidad óptima hasta que el pH del líquido que los baña se eleva de 6.0 a 6.5. En consecuencia, es probable que el líquido prostático ayude a neutralizar la acidez de estos otros líquidos tras la eyaculación y facilite la movilidad y fertilidad de los espermatozoides<sup>27</sup>.

## 2.2 CRECIMIENTOS PROSTÁTICOS

Independientemente del crecimiento de la próstata, sintomático o no, dos son principalmente las neoplasias que pueden afectarla: benignas (hipertrofia benigna) y malignas (carcinoma), las que están muy vinculadas clínicamente, puesto que en una etapa de su evolución tanto una como otra, sólo se manifestarán por síntomas obstructivos<sup>9,44</sup>.

La hipertrofia prostática benigna y el cáncer de próstata tienen una frecuencia similar por producirse en los mismos grupos de edad, siendo el carcinoma la neoplasia más frecuente en el hombre así como la hipertrofia es el crecimiento benigno que más frecuentemente afecta a un órgano urogenital<sup>9,44</sup>.

El peligro que entraña una hipertrofia prostática benigna no es por la lesión en sí, sino por los efectos de la obstrucción, hidronefrosis o infección renal. Lo mismo es cierto, en gran parte, para el cáncer de próstata, aunque las metástasis pueden contribuir a la tasa de muerte<sup>11</sup>.

Las mayores dificultades con relación al cáncer de próstata son diferenciarlo de la hipertrofia prostática benigna y hacer un diagnóstico diferencial o más precozmente posible para lograr un tratamiento curativo y mejorar el pronóstico del paciente<sup>12,44</sup>.

## 2.2.1 HIPERTROFIA PROSTÁTICA BENIGNA

La hipertrofia prostática benigna es un trastorno común, y su incidencia se relaciona con la edad<sup>13,30</sup>. En la mayoría de los hombres comienza a producir cierto agrandamiento alrededor de los 50 años. La mayoría mostrará a la palpación, evidencia de hipertrofia alrededor de los 60 años<sup>11,30</sup>. Sin embargo, no todos tendrán síntomas de obstrucción ni la hipertrofia tiene que ser necesariamente progresiva<sup>11</sup>.

La causa de este padecimiento no es del todo clara, aunque su relación con la actividad hormonal se apoya en muchos datos experimentales y clínicos. Ciertamente, los andrógenos por sí mismos no pueden ser culpados de esta hipertrofia, pues el padecimiento ocurre en una edad en que la actividad androgénica del organismo está decreciendo. Por lo tanto, un desequilibrio entre andrógenos y estrógenos puede ser el factor causal<sup>11,30</sup>. No está aclarado por que la hipertrofia prostática aparece en algunos hombres y no en otros<sup>11</sup>.

Mientras que los cánceres prostáticos se originan en la zona periférica de la próstata, la hipertrofia prostática benigna se origina en las zonas periuretral y de transición. La evolución intrínseca es muy variable, y es posible que un número grande de pacientes afectados no note ni mejoría ni estabilización de sus síntomas con el transcurso del tiempo<sup>13</sup>.

No se ha demostrado que la hipertrofia nodular sea una lesión precursora del carcinoma de la próstata, ni que su presencia esté relacionada con una incidencia mayor de neoplasias malignas en este órgano; su frecuente coexistencia simplemente refleja que las dos enfermedades son prevalentes en hombres mayores de 50 años de edad<sup>30</sup>.

El agrandamiento benigno de la próstata, rara vez ocasiona síntomas importantes antes de los 50 años. Las molestias son referibles a la obstrucción y pueden acentuarse con la infección. La exploración rectal puede revelar o no un agrandamiento prostático. Puede existir infección urinaria.

Los síntomas de una hipertrofia prostática benigna son, en etapas tempranas, cuando la vejiga se llena demasiado que hay un poco de dificultad para iniciar la micción y también cierta pérdida en la fuerza y en el calibre de la misma. Más tarde, los síntomas se hacen más persistentes<sup>11</sup>.

Por tanto, las bases para el diagnóstico son

- Disuria (Dificultad para la micción, acompañada de dolor)<sup>61</sup>.
- Nicturia (Emisión repetida de orina durante la noche)<sup>61</sup>.
- Volumen residual de orina alto después de la micción. Azoemia y retención urinaria ocasionales<sup>13</sup>.

Entre los estudios de laboratorio están el nitrógeno ureico y la creatinina del suero que pueden estar aumentados en personas con volúmenes residuales altos después de la micción, y con deterioro de la función renal. Deben practicarse análisis de orina para excluir infección o hematuria asociadas. Frecuentemente se mide el antígeno prostático específico con el propósito de aumentar la sensibilidad de la detección del cáncer de próstata<sup>13</sup>.

Los síntomas que se relacionan tan comúnmente con la hipertrofia prostática benigna también se pueden producir por otros trastornos y pueden causar obstrucción de la vía de salida de la vejiga: estrechez uretral, contractura del cuello vesical, cálculos vesicales, y cánceres de próstata o de vejiga. Debe excluirse la infección de vías urinarias que puede conducir a síntomas de micción irritativa<sup>13</sup>.

En general el grado de obstrucción está en relación con el volumen del crecimiento pero también en función de lo selectivo de este crecimiento; por lo tanto es necesario una clasificación del volumen del crecimiento en relación con el cuadro clínico.

- **Crecimiento moderado, grado I** (50 % mayor que el tamaño normal: disminución poco notoria del calibre y fuerza del chorro urinario e iniciación de la polaquiuria nocturna con una micción cuyo deseo despierta al paciente en la madrugada. Ocasionalmente, coincidiendo con la ingestión de café, té o alcohol (éste se elimina a 5 % en orina y la malta de la cerveza ha sido señalada como irritante específico de la mucosa vesicouretral) y excitaciones sexuales, se presentará polaquiuria diurna y deseos urgentes de orinar, pasajeros. Este último cuadro clínico, al que se añade a veces disuria, en modo de ardor terminal, cuando se presenta en adultos menores o pacientes jóvenes, suele ser dado por prostatitis<sup>44</sup>.
- **Crecimiento grado II** (doble del tamaño normal): Disminución evidente del calibre y fuerza del chorro urinario; polaquiuria nocturna de dos o tres micciones cuyos deseos despiertan al paciente y le impiden adecuado reposo; polaquiuria diurna de seis, siete o más micciones y cuadros de micción imperiosa, generalmente bajo el influjo de irritantes como los ya señalados<sup>44</sup>.
- **Crecimiento grado II a III**: Disminución del calibre y fuerza del chorro urinario muy patente, que puede alternar con micciones sólo a gotas, particularmente la primera micción del día; retardo para poder iniciar la micción; el paciente se ayuda pujando. La polaquiuria diurna y sobre todo la nocturna se acentúan, añadiéndose conatos de retención vesical y aun las primeras retenciones completas de orina, frecuentemente precipitadas por los irritantes que se han señalado o bien por el uso de tranquilizantes, sedantes o antiespasmódicos. El estado general del paciente puede ser afectado por la falta de adecuado reposo y por los primeros estadios de insuficiencia renal; ésta se explica por obstrucción uretral o pérdida de la

capacidad valvular de uno de los dos meatos ureterales que permiten el reflujo vesicoureteral<sup>44</sup>.

- **Crecimiento mayor que los anteriores:** La cantidad de orina residual (la que permanece en vejiga después de cada micción) es ya muy abundante y ocupa una buena parte de la cavidad vesical; aumenta la frecuencia de cuadros de retención vesical; el paciente es sondeado o se sondea él mismo y puede sobrevenir incontinencia urinaria que entonces se denomina "incontinencia paradójica" porque acontece en un paciente que está sufriendo retención vesical<sup>44</sup>.

El objetivo del tratamiento de la hipertrofia prostática benigna es corregir la obstrucción y las complicaciones debidas a la misma, la más importante de las cuales por la severidad de sus síntomas es la retención urinaria aguda. Si existe infección ésta se tratará preferentemente con antibióticos; si el residuo urinario es importante se colocará sonda vesical a permanencia, lo que favorecerá el alivio de la infección<sup>9</sup>.

El tratamiento de la hipertrofia es fundamentalmente quirúrgico, por lo que es indispensable valorar cuidadosamente las condiciones generales del paciente y los síntomas urinarios, para indicar la intervención<sup>9</sup>.

Mientras más oportunamente se corrijan las manifestaciones de obstrucción, mejores serán los resultados postoperatorios y menor el riesgo de complicaciones<sup>9</sup>.

Son varias las vías de acceso quirúrgico a la próstata así como los factores que deberán considerarse en su elección; seguramente hay una gran variedad de opiniones entre los urólogos sobre la vía de acceso quirúrgico a la próstata ya que defenderán la de su predilección apoyados en grandes ventajas y pocos inconvenientes; esta diversidad de opiniones destaca como hecho fundamental la habilidad y experiencia del cirujano en cada procedimiento, para elegir el más adecuado<sup>9</sup>.

Cuatro son las principales vías de acceso quirúrgico a la próstata: perianal, suprapúbica transvesical, retropúbica extravescical y transuretral<sup>9</sup>.

## 2.2.2 CÁNCER DE PRÓSTATA

El carcinoma de la próstata (CaP) es raro antes de los 60 años y aumenta en frecuencia a partir de entonces, afectando probablemente a 25 % de los hombres en la octava década de la vida<sup>11</sup>. La incidencia clínica es considerablemente distinta (alta en países norteamericanos y europeos, intermedia en América del Sur, y baja en el Lejano Oriente), lo cual sugiere que las diferencias ambientales o dietéticas entre las poblaciones pueden ser importantes para el crecimiento del cáncer prostático<sup>13,30</sup>. Existe una incidencia familiar muy significativa, la cual sugiere un componente genético. Da metástasis, principalmente a los huesos de la pelvis, y ganglios linfáticos pélvicos. Puede ocurrir obstrucción uretral con lesión renal secundaria<sup>11</sup>.

El carcinoma de la próstata es uno de los tumores más frecuentes, pero conviene distinguir tres tipos distintos de este tumor, que son el clínico, el latente y el oculto. El carcinoma clínico es el que otorga síntomas locales y generales, se diagnostica en función de ellos y se trata de acuerdo con su estadio clínico y su grado histológico; el carcinoma latente es el que se encuentra de manera accidental, sea en el estudio microscópico de tejidos extirpados por otro padecimiento (casi siempre hipertrofia nodular) o en autopsias completas cuidadosamente revisadas; el carcinoma oculto es en realidad una forma del carcinoma clínico, caracterizada porque se manifiesta primero por su metástasis, sin que al mismo tiempo la neoplasia primaria se exprese de manera alguna<sup>30</sup>.

Las bases para su diagnóstico son:

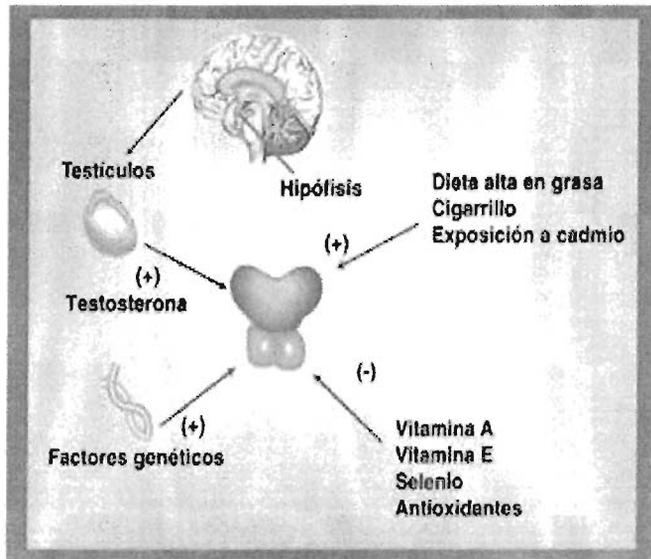
- Induración prostática en el examen digital rectal o elevación de antígeno prostático específico.
- Más frecuentemente asintomáticos. Síntomas sistémicos (pérdida de peso, dolor óseo) en el 20 % de los pacientes<sup>11</sup>.

Los pacientes con obstrucción urinaria, o aquellos con obstrucción uretral a causa de un cáncer prostático local o regional avanzado, pueden presentarse con elevaciones en el nitrógeno ureico o creatinina séricos. Los pacientes con metástasis óseas pueden presentar incrementos en la fosfatasa alcalina o hipercalcemia. En los pacientes con cánceres prostáticos avanzados pueden presentarse evidencia clínica y de laboratorio de coagulación intravascular diseminada<sup>13</sup>.

Aunque no se conocen completamente las causas del cáncer de próstata, las investigaciones han encontrado muchos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad<sup>1</sup>.

La génesis del cáncer de próstata, como la de otros tumores, depende de la interacción entre varios factores, que incluyen: predisposición genética, efectos hormonales e influencia ambiental (figura 2).

Figura 2. Factores que influyen en el desarrollo del carcinoma de próstata



Entre los factores de riesgo están:

**Hormonales:** Se trata de un tumor que se relaciona claramente con la presencia de testículos funcionantes, no dándose nunca en eunucos. La presencia de receptores esteroides en las células tumorales y la respuesta positiva a la supresión de los andrógenos así como los altos niveles de dihidrotestosterona en las células cancerosas, apoyan la hipótesis hormonal<sup>62,63,64,65</sup>.

**Edad:** La probabilidad de tener cáncer de próstata aumenta rápidamente después de los 50 años. Más del 70% de los cánceres de próstata son diagnosticados en hombres que tienen más de 65 años. Por lo tanto, la enfermedad es rara antes de los 50 años de edad (menos del 1%). Todavía no está claro por qué ocurre este aumento del cáncer de próstata con la edad. El riesgo de diagnosticar clínicamente un cáncer de próstata aumenta con la edad desde 0.02% a los 50 años, hasta un 0.8% a los 80 años, de tal manera que un hombre de 70 años presenta una probabilidad 12 veces mayor de desarrollar cáncer de próstata que un hombre 20 años menor. Si se realiza una autopsia a cadáveres de ochenta años que han muerto por otras causas, cerca del 80% de estas personas tenía

este tipo de cáncer. El cáncer latente aumenta un 1% cada año a partir de los 50 años; la incidencia es del 10% a los 50 años y del 30% a los 70 años. Si bien la incidencia de cáncer de próstata aumenta con la edad, es en los pacientes más jóvenes cuando muestra peor el pronóstico.

**Raza:** El cáncer de próstata ocurre alrededor del 70% más a menudo en hombres afroamericanos que en hombres blancos americanos. Comparado con otras razas, los hombres afroamericanos, parece que se diagnostican en estadios más avanzados. Los hombres afroamericanos tienen el doble de riesgo de morir por cáncer de próstata que los hombres blancos. Las razones de esta diferencia racial son desconocidas. Sin embargo los hombres de ascendencia asiática o los habitantes de las islas del Pacífico, tienen las tasas más bajas de incidencia y mortalidad.

**Nacionalidad, medio ambiente y estilo de vida:** En Suecia se da el riesgo más elevado de cáncer de próstata (22 muertes por cada 100,000 varones); éste es intermedio en Norteamérica y Europa (14 muertes por 100,000 varones) y bajo en Taiwán y Japón (2 muertes por 100,000). Sin embargo los japoneses que emigran a EE.UU. presentan cáncer de próstata con una frecuencia parecida a la de otros varones de este país, sugiriendo que los factores ambientales y el estilo de vida son motivo fundamental de estas diferencias entre la población.

**Dieta:** La nutrición parece tener un papel importante en el desarrollo del cáncer de próstata, como lo demuestra la distribución geográfica de la incidencia de este cáncer, siendo altamente elevada en los países industrializados o "desarrollados".

**a) Grasas animales:** Más de una docena de estudios que han incluido 3,000 pacientes con cáncer de próstata y 4,600 individuos controles han confirmado ya el papel nocivo de una alimentación rica en grasas animales y carnes rojas. Esta relación es mucho más evidente con el cáncer de colon y de mama. Probablemente algunas grasas de la alimentación se convierten en andrógenos, resultando una estimulación androgénica de líneas celulares tumorales intraprostáticas. El ácido graso más peligroso cuando se consume en exceso es el alfa linolénico, cuyo consumo triplica el riesgo de padecer cáncer de próstata.

**b) Grasas vegetales y del pescado:** Los ácidos grasos omega-3, como el ácido pantanoico, obtenido a partir de la grasa del pescado, han demostrado su capacidad potencial de inhibir líneas tumorales prostáticas in vitro. Estudios

epidemiológicos han podido demostrar que los varones con una dieta rica en estos ácidos tienen una tasa inferior de cáncer de próstata. La grasa de la soya tiene propiedades beneficiosas que podrían prevenir este tipo de cáncer.

**c) Frutas, hortalizas, legumbres:** Los licopenos disminuyen el riesgo de cáncer prostático en un 30 %. El licopeno se encuentra en el tomate, por lo que el consumo de los derivados de esta hortaliza protegen del cáncer de próstata. Los ajos y cebollas contienen micronutrientes que protegen del cáncer al igual que las hortalizas crucíferas.

**d) Selenio:** Es un oligoelemento que se encuentra en el pan, los cereales, el pescado y las carnes. Es un antioxidante, inductor de la apoptosis e inmunoestimulante que protege del cáncer de próstata.

**e) Vitamina E:** Contenida en lechuga, berros, es un antioxidante que en estudios animales ha demostrado que puede alargar la fase de latencia de ciertos tumores, bloqueando la progresión neoplásica hacia la fase invasiva. En el hombre se ha demostrado que la acción antioxidante del selenio puede ser potenciada por la Vitamina E.

**f) Vitamina D:** Contenida en legumbres y la leche, es factor de inhibición tumoral. Existe un aumento de la incidencia de cáncer de próstata en regiones nórdicas comparadas con regiones sureñas que reciben cantidades mayores de rayos solares y en concreto de rayos ultravioleta, que transforma determinados esteroides en vitamina D en la piel.

**g) Vitamina C:** El consumo de esta vitamina mejora la posibilidad de que un individuo pueda evitar la aparición de este tumor.

**h) Extractos de soya:** Contienen genisteína, una sustancia vegetal que imita los efectos de los estrógenos en el organismo y podría proteger y controlar el cáncer de próstata al disminuir los niveles de PSA.

**i) Zinc:** Los suplementos de zinc podrían aumentar el riesgo de cáncer de próstata según algunos estudios. Actualmente se están realizando estudios para comprobar si estas sustancias reducen o no el riesgo de cáncer de próstata. Hasta que estos estudios no se completen, la mejor recomendación para disminuir el riesgo de cáncer de próstata es comer menos carne, grasas y productos lácteos y comer más de cinco veces al día frutas y verduras.

**Inactividad física y obesidad:** El ejercicio físico regular y mantener un peso saludable puede ayudar a reducir el riesgo de cáncer de próstata. La obesidad se

asocia con el doble de riesgo de padecer cáncer de próstata que en los hombres que tienen normopeso y cuando aparece el tumor se diagnostica en estadio más avanzado y es más agresivo.

**Historia familiar:** El cáncer de próstata parece que ocurre más frecuentemente en algunas familias, sugiriendo que existe un factor hereditario. Tener un padre o un hermano con cáncer de próstata dobla el riesgo de padecer esta enfermedad. El riesgo es incluso mayor para los hombres que tengan varios familiares afectados, sobre todo si los familiares eran jóvenes en el momento del diagnóstico. Los científicos han identificado varios genes que parecen incrementar el riesgo del cáncer de próstata, como hemos visto antes, pero probablemente sólo en un pequeño porcentaje de casos y las pruebas genéticas no están disponibles. Algunos genes incrementan el riesgo de algún tipo de cáncer.

**Vasectomía:** En todo el mundo, se han practicado entre 50 y 60 millones de vasectomías como método anticonceptivo. Hace algunos años la publicación de algunos estudios relacionaron la práctica de la vasectomía con un riesgo aumentado de padecer cáncer de próstata. Sin embargo el análisis realizado por la Asociación Americana de Urología de todos los artículos publicados sobre el tema concluyó en que no había pruebas suficientes para relacionar la vasectomía con un riesgo mayor de presentar cáncer de próstata.

**Trabajo:** Los trabajadores de las industrias del caucho y del cadmio en soldaduras y baterías, parecen tener más probabilidades de desarrollar cáncer de próstata. El cadmio es un metal pesado que interrumpe el proceso natural de reparación del ADN celular y puede permitir la multiplicación sin control de las células malignas de los tumores<sup>47,63</sup>.

**Agentes infecciosos y actividad sexual:** Se ha considerado que los agentes infecciosos transmitidos por vía sexual podrían provocar cáncer prostático, sin embargo, los estudios epidemiológicos, virológicos e inmunológicos han aportado resultados contradictorios. Estos estudios han sugerido un aumento en el riesgo de cáncer prostático asociado con un mayor número de compañeras (o "compañeros") sexuales, una historia previa de enfermedad de transmisión sexual, frecuencia del acto sexual, relación con prostitutas, y edad temprana de comienzo de la actividad sexual. Sin embargo, otros estudios al contrario han sugerido que existe un mayor riesgo de cáncer prostático asociado con la represión de la

actividad sexual, como un comienzo en edad más tardía, y un cese prematuro de la actividad sexual. Por otra parte, algunos trabajos han mostrado un mayor riesgo entre los pacientes que nunca estuvieron casados y un riesgo aún mayor entre aquellos que tuvieron hijos, pero otros estudios no han mostrado una correlación significativa con el estado conyugal o civil o con el número de hijos. De forma similar, los estudios de potenciales agentes infecciosos no han aportado resultados concluyentes, como tampoco proporcionan pruebas concretas para una causa infecciosa de cáncer prostático, como el virus del papiloma humano (VPH) y otro tipo de uretritis, prostatitis y enfermedades de transmisión sexual.

**Tabaco:** El tabaco según recientes estudiosos también un factor de riesgo para el cáncer de próstata, debido a que fumar cigarrillos aumenta la producción de hormonas masculinas que estimulan el crecimiento celular y por lo tanto el crecimiento de los tumores prostáticos. Además el cadmio contenido en los cigarrillos también es otro factor de riesgo.

No se consideran como factores etiológicos la hipertrofia prostática benigna ni la prostatitis<sup>9</sup>.

El cuadro clínico que se presenta en un cáncer de próstata es:

La etapa inicial es silenciosa, asintomática o se manifiesta con un síndrome obstructivo de vías urinarias bajas con o sin infección agregada; las principales manifestaciones son dificultad para la micción, acompañada de dolor (disuria), pérdida de fuerza y disminución del calibre del chorro urinario, goteo terminal, aumento en la frecuencia de las micciones (poliaquiuria), retención urinaria, dolor lumbar y algunas veces podrá haber hematuria (presencia de sangre en la orina), aunque ésta por la localización de la lesión en el grupo glandular externo, puede ser más tardía que en la hipertrofia prostática benigna<sup>9</sup>.

La primera manifestación puede corresponder a la diseminación metastásica, que ocurre en primera instancia hacia el esqueleto axial, atacando en principio los cuerpos vertebrales. Bajo tales circunstancias, el dolor es una manifestación tardía que refleja la invasión de los espacios perineurales. Al respecto, vale la pena destacar que en 90% de los casos, las metástasis son osteoblásticas, es decir, promueven la producción de hueso.

Las complicaciones de la enfermedad en etapas avanzadas incluyen la compresión medular, la trombosis venosa profunda, el tromboembolismo pulmonar y la mieloptisis.<sup>1</sup>

Debido a la gran variabilidad en el comportamiento clínico del carcinoma de próstata y al hecho de que un alto porcentaje de los pacientes afectados, incluso aquellos con estados avanzados de la enfermedad, suelen ser asintomáticos al

momento del diagnóstico, la clasificación del tumor adquiere una importancia fundamental para la posterior decisión sobre el tratamiento.

En la actualidad están disponibles dos clasificaciones clínicas para determinar el estado de un tumor. En primer lugar, el sistema ABCD descrito en 1975 por Jewett y Whitmore<sup>48</sup> y el TNM, basada en el tamaño del tumor (T), presencia o ausencia de compromiso nodular (N) y presencia o ausencia de metástasis (M)<sup>1</sup>.

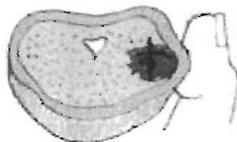
Es unánime el criterio de marcar los tamaños prostáticos en grado: I, II, III y IV. El grado II representa un aumento de la talla al doble, el III al triple y el IV al cuádruple o más<sup>9</sup>.

El sistema ABCD fue propuesto por el Comité Mixto Norteamericano para Estudio del Cáncer y Comunicación de Resultados; éste considera cuatro estadios, en el que el A es el cáncer latente, el B está limitado a la próstata, el C muestra extensión extracapsular pero sin metástasis, y el D ya presenta diseminación metastásica<sup>30</sup>.

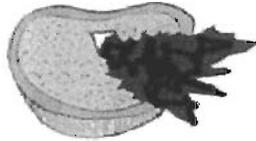
- **Etapa I (A):** El cáncer de la próstata en esta etapa no se siente y no causa ningún síntoma. El cáncer se encuentra solamente en la próstata y se detecta generalmente por accidente cuando se realiza cirugía por otras razones, como por ejemplo a causa de hiperplasia prostática benigna. Las células cancerosas se pueden encontrar en una o varias áreas de la próstata.



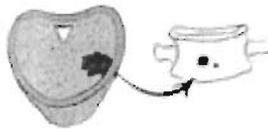
- **Etapa II (B):** El tumor puede detectarse por medio de una biopsia prostática por aguja que se realiza cuando se determina un nivel elevado de PSA (antígeno prostático específico) en sangre, o a través de un examen rectal, aunque las células cancerosas se encuentran en la glándula prostática únicamente.



- **Etapa III (C):** Las células cancerosas se han diseminado fuera del recubrimiento (cápsula) de la próstata a los tejidos que la rodean. Las glándulas que producen semen (las vesículas seminales) pueden tener cáncer.



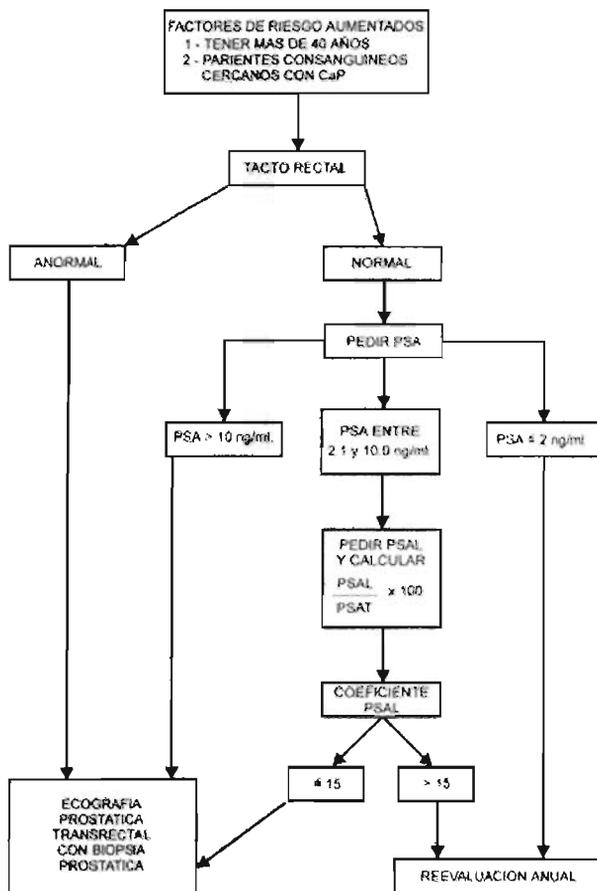
- **Etapa IV (D):** Las células cancerosas se han diseminado (por metástasis) a los ganglios linfáticos (cerca o lejos de la próstata) o a los órganos y tejidos situados lejos de la próstata tales como los huesos, el hígado o los pulmones.



- **Recurrente:** La enfermedad recurrente significa que el cáncer ha vuelto a aparecer después de haber sido tratado. Puede reaparecer en la próstata o en otra parte del cuerpo<sup>23</sup>.

En el proyecto de un diagnóstico precoz de cáncer de próstata (CaP) se han propuesto protocolos de seguimiento de los pacientes de más de cuarenta años con antecedentes familiares de riesgo con o sin síntomas y con una expectativa de vida superior a los diez años<sup>7</sup>. (figura 3).

Figura 3. Protocolo de diagnóstico presuntivo de cáncer de próstata.

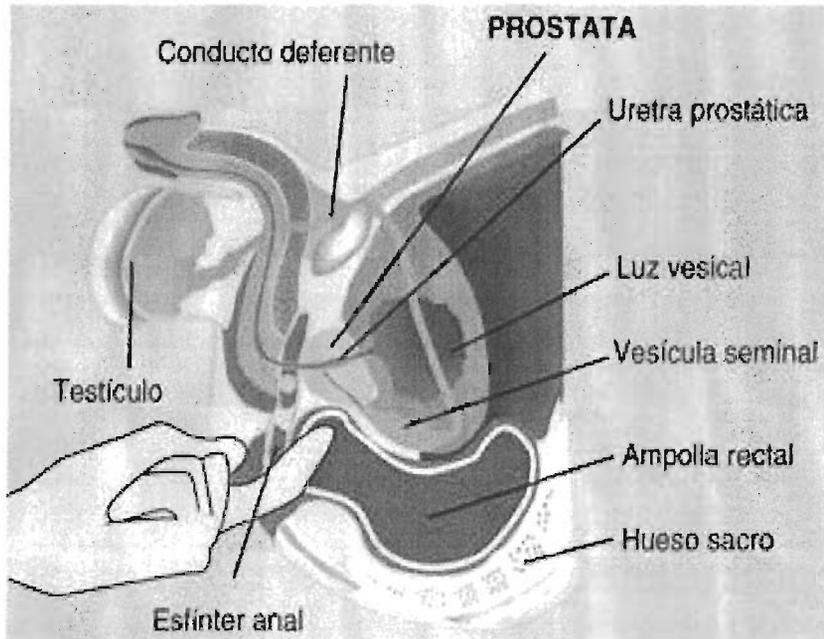


El diagnóstico del cáncer de próstata pasa por las siguientes etapas fundamentales<sup>32</sup>:

**El diagnóstico de orientación** se basa en el análisis de los factores de riesgo y el examen físico de la próstata con el tacto rectal<sup>28,33,34</sup>.

El principal aporte del examen físico es el tacto rectal. La mayoría de los cáncer de próstata comienzan en la zona periférica de la glándula. Si el tumor está ubicado en la cara dorsal o en los bordes de la glándula podrá ser palpado a través del recto. Pero si se ubica en la región central o anterior es posible que el tumor no pueda ser palpado (figura 4).

Figura 4. El tacto rectal



Encontrar un nódulo palpable en la próstata de un varón de más de 40 años, obliga a iniciar un plan de estudios para conocer su real naturaleza. La frecuente localización en la "cápsula" de la próstata, hace posible que el cáncer de próstata, pueda aparecer también en aquellos que ya han sido operados de la próstata por un tumor benigno (adenoma de la próstata o HBP) ya que en esa operación no se extirpa la cápsula de la glándula. El tacto rectal es un examen poco costoso, relativamente sencillo y si lo ejecuta un médico capaz de reconocer una glándula irregular y/o aumentada de consistencia, puede ser de valor para un diagnóstico de "próstata anormal" y en ese caso el profesional pedirá seguramente una interconsulta con un especialista. El frecuente hallazgo de cáncer de próstata localmente avanzado en pacientes monitorizados puede ser debido a que el examen rectal digital no es capaz de detectar tumores pequeños localizados en la próstata. Debido a que los pacientes que tienen tumores de menor tamaño son los que tienen un mejor pronóstico, se puede concluir que el examen rectal digital tiene una sensibilidad limitada para detectar esos tumores con muchas posibilidades de curación<sup>14</sup>.

**El diagnóstico de presunción** del cáncer de próstata aporta datos que permiten sospechar, la existencia de un cáncer de la próstata que justifiquen la biopsia para certificarlo.

En esta etapa se emplean los marcadores biológicos, que son sustancias que permiten presumir la existencia de un cáncer. Para la próstata son:

**a) Fosfatasa ácida prostática (FAP):** La fosfatasa ácida fue el primer "marcador de tumor" que se midió en sangre de pacientes con cáncer prostático; aproximadamente desde hace 40 años. Esta familia enzimática se ha encontrado elevada también en otras enfermedades de tipo neoplásico, sin embargo, hasta la fecha, la cuantificación de la fracción prostática sigue siendo de utilidad en esta patología, como medio de laboratorio para confirmar el diagnóstico<sup>15</sup>.

Las fosfatasas ácidas son fosfohidrolasas que se producen principalmente en la glándula prostática, aunque otros tejidos como hueso, bazo, riñón e hígado tienen también actividad de esta enzima, pero la próstata llega a tener hasta 100 veces la actividad que en otros tejidos<sup>9,14</sup>. La fosfatasa ácida producida por la glándula prostática, se elimina con el semen en donde su principal función es descomponer los fosfoglicidos del semen y dar energía para la buena motilidad de los espermatozoides<sup>9</sup>, y en condiciones normales, una pequeña cantidad pasa a la sangre donde puede ser detectada y medida como fosfatasa ácida prostática. Muchas enfermedades de la próstata pueden hacer elevar la FAP entre ellas la hipertrofia prostática benigna, la prostatitis, el infarto prostático y el cáncer<sup>16</sup>. El hecho importante en el cáncer prostático es que la actividad sérica de esta enzima está aumentada en el 70 a 90 % de los pacientes con metástasis óseas y en 5 a 30 % en los que aún no se detectan; por esto el aumento de fosfatasa ácida en el suero, tiene valor como diagnóstico de enfermedad diseminada. El valor de referencia en el suero es de 0.0 a 10.0 U/L, la elevación de esta cifra se considera como dato seguro de cáncer prostático diseminado, aun cuando no sea posible demostrar la metástasis. La fracción prostática de la fosfatasa ácida es igualmente valiosa, ya que permite detectar más precozmente la diseminación<sup>9</sup>.

Por la importancia clínica de niveles elevados de fosfatasa ácida en el suero en el diagnóstico de cáncer de próstata, es deseable poder distinguir entre un aumento en la concentración de la enzima prostática específica y un aumento en la actividad de formas no específicas. La enzima prostática es inhibida fuertemente por iones de tartrato. El procedimiento más común para distinguir entre actividad prostática y actividad no específica es efectuar el análisis en presencia y en ausencia de ion tartrato<sup>17</sup>.

Sólo la tercera parte de los cáncer de próstata ubicados dentro de los límites de la próstata (estadío A) pueden dar cifras elevadas de FAP. Pero si el tumor sobrepasa esos límites, (estadío B) esa elevación se manifiesta en el 79% de los casos. Si el tumor ya ha dado metástasis en los huesos (estadío D), la FAP se eleva en el 92 % de los casos. Muchos cáncer de próstata evolucionan por mucho tiempo con cifras normales de FAP. La especificidad y la sensibilidad de la FAP es baja para la detección del cáncer de próstata y por esa razón este parámetro ha perdido solvencia<sup>16</sup>.

La fosfatasa ácida y su fracción prostática se ha usado por mucho tiempo como un indicador de sospecha de la existencia de un cáncer de próstata, aunque actualmente han dejado lugar al antígeno prostático específico que tiene mayor sensibilidad y especificidad<sup>16,18,19</sup>.

**b) Antígeno prostático específico (PSA; por las siglas en inglés Prostatic Specific Antigen):** El antígeno prostático específico, fue identificado y caracterizado por primera vez por Wang et al en 1979, a partir de homogeneizados de tejidos prostáticos y vesículas seminales, detectándose, un año después en el suero de pacientes con cáncer de próstata avanzado<sup>20,28,35</sup>. Es una glicoproteína monomérica, compuesta por 237 aminoácidos<sup>67</sup> y cuatro cadenas hidrocarbonadas (que conforman un 10 % de su peso)<sup>69,70</sup>, que se unen al aminoácido 45 (asparagina), 69 (serina), 70 (treonina) y 71 (serina); el aminoácido N-terminal es isoleucina y el aminoácido C-terminal es prolina. El gen que codifica al antígeno prostático específico ha sido localizado en el brazo largo del cromosoma 19 (19q 13.2 a 19q 13.4)<sup>68</sup>. El antígeno prostático específico tiene un punto isoeléctrico de 6.8-7.2 (P.I. 6.9)<sup>69,70</sup> y un peso molecular de 34.000 daltons. Sintetizada en forma casi exclusiva por las células de la próstata<sup>1,28</sup>, aunque con métodos muy sensibles se ha encontrado antígeno prostático específico en un 30-40 % de tumores de mama y en bajo porcentaje de otros tumores, incluyendo pulmón, colon, ovario, hígado, riñón, adrenal y paratiroides, tumores de piel, glándulas salivales y endometrio normal<sup>28</sup>. Las cantidades son tan pequeñas que no le restan especificidad al antígeno en relación con la próstata<sup>28</sup>. También es un factor de crecimiento y/o factor regulador, podría tener un rol en el desarrollo fetal<sup>21</sup>. Posee actividad proteolítica semejante a la tripsina y quimiotripsina y su sustrato fisiológico es una proteína del coagulo seminal, antígeno específico de la vesícula seminal, que produce la licuefacción del semen<sup>20,28,36</sup>, cuya acción la ejerce a través del aminoácido serina de la posición 186. Esta glicoproteína es la que se asocia con el cáncer de la próstata. No es que se encuentre aumentada en su formación con el cáncer ya que las células epiteliales de los tejidos normales de la próstata y los tejidos hipertróficos producen más PSA que los tejidos prostáticos tumorales. En el cáncer de próstata esta proteína aumenta su salida hacia el torrente sanguíneo a través de los vasos y tejidos linfáticos que pasan por la próstata<sup>6</sup>. Stamey<sup>71</sup> determinó que la vida media del antígeno prostático específico es de 2.2 +/- 0.8 días; Oesterling<sup>72</sup> calculó que la vida media era un poco mayor 3.2 +/- 0.1 día. Debido a esto se requiere un mínimo de 2 a 3 semanas para que la concentración de antígeno prostático específico llegue a su nadir después de una prostatectomía radical. Por otro lado, Stamey calculó la cantidad de antígeno prostático específico producido por cada gramo de tejido prostático hiperplásico, la cual fue 0.31 +/- 0.25 ng/mL por gramo de tejido por el método policlonal (método Pros- y de 0.5 E 0.4 ng/mL por el método monoclonal (Hybritech; Tandem-R<sup>71</sup>). Los mismos resultados han sido obtenidos por Lloyd utilizando el método Tandem-R<sup>73</sup> y por Marks utilizando el método Tandem-R e IMx<sup>74</sup>. La disponibilidad de un método no invasivo, como la determinación de antígeno prostático específico para la detección temprana de los tumores prostáticos, ha

estimulado el desarrollo de programas orientados a realizar un tamizaje en la población general buscando la enfermedad de manera temprana.

La investigación ha mostrado la existencia de varias formas moleculares del PSA y esto ha servido para encontrar formas más sensibles y específicas para el cáncer de próstata que la forma global de PSA considerada hasta ahora<sup>18,19,22</sup>. Con objeto de mejorar la aplicación clínica del antígeno prostático específico especialmente en su vertiente de los falsos positivos y de la detección precoz de los tumores prostáticos, han surgido en los últimos años nuevos parámetros que profundizan en la biología del antígeno o lo correlacionan con otras exploraciones, destacando, entre ellos, el índice PSA libre/PSA total<sup>20</sup>. El antígeno prostático específico se localiza en el suero en tres formas: libre o formando complejos con la alfa-2-macroglobulina y la alfa-1-antiquimiotripsina. Estos últimos son muy estables, tienen un peso molecular de 90,000 Da y constituyen la forma predominante en el suero; asimismo, su concentración es mayor en los pacientes con carcinoma de próstata que en los que tienen hipertrofias. Los complejos antígeno prostático específico-alfa-2-macroglobulina son irreversibles y no pueden detectarse con los métodos analíticos de rutina, mientras que el antígeno prostático libre, con un peso molecular de 30,000 Da, constituye el 5 – 30 % de todo el antígeno prostático<sup>20</sup>.

Se considera que el PSA y sus diferentes formas moleculares, superan sin reemplazar los datos obtenidos con el tacto rectal o la ecografía transrectal, ya que estos parámetros están mejor destinados para evaluar otras características del tumor, como la progresión y la extensión del mismo. El antígeno prostático específico en su forma libre (PSAL) se excreta en mayor proporción en los procesos no cancerosos que en los cancerosos y no está relacionado con el volumen prostático como lo está la concentración del antígeno prostático total (PSAT). El PSAT aumenta cuando la próstata se inflama o crece por un tumor tanto benigno como maligno. Los valores bajos de PSAL advierten la posibilidad de un cáncer de próstata (tabla 1).

Tabla 1. Valores de PSA total y % de PSA libre y su relación con un probable CaP<sup>20</sup>.

PSA TOTAL ng/mL	Probabilidad de CaP	% de PSA LIBRE	Probabilidad de CaP
0 a 2	1 %	0 a 10 %	56 %
2 a 4	15 %	10 a 15 %	28 %
4 a 10	25 %	15 a 20 %	20 %
> de 10	> 50 %	20 a 25 %	16 %
		> al 25 %	8 %

Si el índice PSA libre/PSA total tiene cifras inferiores al 15%<sup>20</sup> es indicador de malignidad y si es mayor a 25 % lo más probable es que sea una enfermedad benigna de la próstata<sup>12</sup>.

El índice del antígeno prostático libre se calcula con la fórmula:

$$\left(\frac{\text{antígeno prostático libre}}{\text{antígeno prostático total}}\right) \times 100$$

El PSA puede ser detectado en sangre mediante inmunoensayos que pueden emplear marcadores a) isotópicos o b) no isotópicos.

a) Con marcas de radioisótopos

Han aparecido muchos métodos basados en las diversas modificaciones de este esquema inicial de análisis, dividido arbitrariamente de acuerdo a sus métodos de marcación<sup>25</sup>.

**Radioinmunoanálisis (RIA)** Para llevar a cabo un RIA es necesario contar con un Ac altamente específico contra la sustancia que se desea medir (Ag no marcado) y un derivado marcado isotópicamente de dicha sustancia con alta pureza (Ag\* marcado). El principio básico de este procedimiento es la competencia entre el Ag\* marcado y el Ag no marcado por un número fijo y limitado de sitios de unión con el Ac. Como resultado de esta competencia, a medida que aumenta la cantidad de Ag no marcado, disminuye la cantidad de Ag\* unido al Ac. Posteriormente se determina el porcentaje de radiactividad total que se encuentra unido al Ac o el que se encuentra libre, una vez que las dos fracciones han sido separadas. Finalmente para obtener la concentración de las muestras se compara la distribución de radiactividad obtenida en estas, con la observada en los estándares, previa linearización de la curva de calibración<sup>75,76</sup>. El RIA tiene la ventaja de ser un método altamente sensible y específico, sin embargo su empleo está sujeto a reglamentación para el manejo y eliminación de desechos radioactivos.

**Análisis inmunoradiométrico (IRMA, del inglés immunoradiometric assay):** En este método, el fijador (por lo general, un anticuerpo) está marcado en vez del ligando<sup>25</sup>. Esta determinación, consiste en una fase sólida, con dos sitios de valoración inmunoenzimática. Las muestras que contienen el antígeno prostático específico, reacciona con una cubierta plástica, (fase sólida) cubierta con un anticuerpo monoclonal, dirigido hacia un sitio único en la molécula de antígeno prostático específico, y con un anticuerpo monoclonal, dirigido y marcado enzimáticamente en contra de dos sitios antigénicos diferentes en la misma molécula de antígeno prostático específico. Después de la formación del "sandwich" ; fase sólida-PSA-anticuerpo cargado, el compuesto se lava para eliminar la parte del anticuerpo marcado no fijado e incubándose con un sustrato de enzima. La cantidad de sustrato intercambiado es determinada

colorimétricamente, mediante su absorción a 405 y 450 nanómetros en el analizador. La absorción es proporcional, a la concentración de antígeno prostático específico en la muestra, siendo los valores de 0 a 100 ng/mL<sup>25,28,37,45</sup>.

#### b) Con marcas enzimáticas (no isotópicos)

Se han desarrollado muchas alternativas para reemplazar los marcadores radiactivos que se emplean en el RIA o en el IRMA y, con esto, eliminar las desventajas relacionadas con la vida media corta de los radioisótopos y la licencia para manejar estos, aunque en muchos casos el costo es una reducción en la sensibilidad. La mayoría de estos procedimientos emplean, en lugar de isótopos radiactivos como marca, enzimas unidas al antígeno o al anticuerpo. A este tipo de ensayos se les conoce como inmunoenzimáticos<sup>75</sup>. Las enzimas más comunes empleadas como marca en los inmunoensayos son la fosfatasa alcalina de intestino de ternera y la peroxidasa de rábano picante. A los inmunoensayos enzimáticos los podemos dividir en homogéneos y heterogéneos. Homogéneos: este tipo de ensayos no requieren separación física del complejo unido (Ag-Ac) de la fase libre, debido a que la enzima o el sustrato forman parte de la reacción. Generalmente la actividad enzimática se bloquea cuando el antígeno se une al anticuerpo.

Heterogéneos: la enzima siempre permanece activa por lo que es indispensable la separación física del complejo Ag-Ac de la fase libre antes de la cuantificación enzimática.

**Inmunoanálisis de micropartículas con enzima (MEIA, del inglés *microparticle enzyme immunoassay*):** La tecnología MEIA es una variante del método de ELISA, que emplea como fase sólida partículas submicrónicas recubiertas de anticuerpos específicos para la sustancia a analizar.

La reacción MEIA se lleva a cabo de la siguiente manera: el antígeno sérico se une al anticuerpo de las micropartículas y forma un complejo inmune. Este complejo es retenido en la matriz de fibra de vidrio de las celdas de reacción empleadas en esta técnica y posteriormente se procede a eliminar todos los componentes no unidos mediante un paso de lavado. Enseguida se adiciona un segundo anticuerpo marcado con enzima (fosfatasa alcalina) el cual se une al complejo inmune para formar un "sándwich", en donde el antígeno sérico queda atrapado entre dos anticuerpos. Después de otro paso de lavado, se dispensa el sustrato fluorescente de la enzima: el fosfato de 4-metilumbeliferil (MUP). La enzima cataliza la hidrólisis del fosfato del 4-metilumbeliferil para formar 4-metilumbeliferona (MU). Finalmente el sistema óptico del equipo mide la tasa de generación del producto fluorescente<sup>25,28,37,45</sup>, el cual es directamente proporcional a la concentración de la sustancia a analizar de la muestra.

Debido al empleo de micropartículas como fase sólida (las cuales ofrecen mayor superficie de contacto y menor difusión entre el antígeno y el anticuerpo), esta técnica aumenta la cinética de los ensayos y éstos finalizan más rápido que los otros tipos de inmunoensayos enzimáticos.

**Inmunoensayos fluorescentes:** Otro tipo de inmunoensayos que no emplea marcadores radiactivos son los fluorescentes, los cuales se caracterizan por la presencia de una molécula fluorescente empleada para marcar un antígeno. Los fluoróforos comúnmente empleados son la fluoresceína, la rodamina y la umbeliferona. Un ejemplo de esta técnica es el inmunoensayo de polarización fluorescente o FPIA (del inglés fluorescente polarization immunoassay) que combina el enlace competitivo y la polarización fluorescente. El proceso de la reacción es el siguiente: la sustancia a analizar (Ag) y el Ag marcado con fluoresceína compiten por ocupar los sitios de unión del anticuerpo. Si la muestra contiene una alta concentración de la sustancia a analizar, muchas moléculas de Ag marcado quedan libres para rotar. Al ser excitadas por la luz polarizada vertical, las pequeñas moléculas fluorescentes rotan rápidamente emitiendo la luz en muchos planos, lo que resulta en una disminución en la intensidad de la luz polarizada vertical. Por otro lado, si la muestra contiene muy baja concentración (o ninguna) de la sustancia a analizar, el antígeno marcado se une a los anticuerpos. Estas moléculas grandes rotan más despacio y emiten luz polarizada en el mismo plano vertical, lo que es detectado por el dispositivo óptico como un aumento de esta luz. El cambio en la intensidad de la luz polarizada es inversamente proporcional a la concentración de la sustancia a analizar de la muestra.

**Quimioluminiscencia (directa):** Weeks y colaboradores en 1984 desarrollaron una nueva técnica basada en la quimioluminiscencia, la cual emplea como fase sólida micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpos específicos contra la sustancia a analizar y como marca el éster de acridina. Este ensayo es de tipo heterogéneo y, se caracteriza por la emisión de luz visible debido a una reacción química producida por la oxidación del éster de acridina empleado como marca. Se realizan ensayos tanto por competencia como por "sandwich". Las partículas paramagnéticas empleadas en estos ensayos ofrecen una máxima superficie de contacto (100 veces más que los métodos convencionales) y una rápida separación magnética, con una mínima unión inespecífica.

#### Ventajas

- Alta sensibilidad (femtogramos 10<sup>-15</sup> g).
- No emplea radiactividad.
- Los resultados son rápidos (generalmente a los 15 min).
- Equipos automatizados de fácil manejo.

**Quimioluminiscencia amplificada (indirecta):** Existe otro método quimioluminiscente, el cual emplea como marca una enzima, la fosfatasa alcalina que cataliza la hidrólisis del éster de fosfato del substrato adamantil diaxetano (el cual es un compuesto estable) para formar constantemente un anión inestable el cual produce una fuerte emisión de luz. Esta señal luminosa prolongada en lugar del relámpago de luz de los otros métodos quimioluminiscentes permite hacer numerosas lecturas con el consiguiente aumento en la precisión del ensayo. La quimioluminiscencia (tanto directa como indirecta) representa una alternativa automatizada del RIA que no sacrifica la eficiencia del ensayo, por lo que es uno de los métodos de inmunoanálisis con mejor futuro inmediato en la práctica clínica habitual.

**Electroquimioluminiscencia:** Está basada en la utilización de Rutenio marcado y Triptilamina (TPA). Esta técnica emplea partículas paramagnéticas recubiertas con estreptavidina, a las cuales se une el primer anticuerpo marcado con biotina, el antígeno de la muestra se une a este anticuerpo y posteriormente un segundo anticuerpo marcado con rutenio se dirige a otro sitio sobre la molécula de antígeno (reacción tipo "sandwich"). Por último, las partículas magnéticas con el marcador unido fluyen a través de la celda de lectura donde son retenidas en el área de activación por un imán con el fin de registrar la emisión de luz generada. La emisión de luz del Rutenio es consecuencia de la aplicación de un voltaje a la solución de muestra. de tal modo que el rutenio trivalente es reducido a Rutenio divalente con la ayuda de un agente oxidante (TPA).

#### Ventajas

- Excelente estabilidad del marcaje con rutenio.
- Unión mediante estreptavidina-biotina a la fase sólida (la unión es tan fuerte como el enlace covalente).
- Generación de la señal controlada eléctricamente.
- Generación de múltiples fotones por molécula marcadora.

Los anticuerpos empleados en los métodos reaccionan con diferentes epitopes del PSA, así que las determinaciones de PSA se clasifican en:

Equimolares, los anticuerpos empleados se unen igualmente al PSA libre y al PSA conjugado y no equimolares, si se unen al libre o al conjugado en forma diferente<sup>21</sup>.

Se han desarrollado dos sistemas para medir PSA libre y total por un análisis equimolar mediante anticuerpos específicos que reconocen respectivamente los epitopes determinantes de la unión a la alfa 1-anti-quimiotripsina y algunos de los determinantes expuestos de la molécula intacta. Mediante un anticuerpo de captura que reconoce estos últimos (M66) se desarrolló una fase sólida que puede ser empleada para valorar tanto el PSA total, equimolar, así como el libre dejando intacto el sitio de unión del complejo con  $\alpha$ -ACT. Un anticuerpo monoclonal que reconoce la región que contiene el aminoácido serina en la posición 183 (M30) y

otro que da una respuesta equimolar (MIO) marcados con 125 I se emplean para obtener la respuesta directa en un sistema en el que se adicionó PSA en concentraciones crecientes<sup>77</sup>.

Cualquiera que sea el método de determinación del PSA, el límite superior de referencia es de 4.0 ng/mL (Lange 1986)<sup>49</sup>, de tal manera que cualquier valor por encima de dicha cifra merece un análisis cuidadoso<sup>16,18,19,22</sup>. En el cáncer de próstata el antígeno prostático específico se eleva y ese dato permite presumir la existencia de un cáncer de próstata aunque no lo certifica en absoluto<sup>16,18,19,22</sup>. Desafortunadamente, tiene una especificidad baja, pues la hipertrofia benigna de la glándula y la prostatitis, también producen aumentos significativos en la concentración sérica del marcador. Por ejemplo, sólo 20 a 25 % de los hombres con valores intermedios, (entre 4.0 y 10 ng/mL, que son valores de sospecha<sup>16,18,19,22</sup>), tienen la enfermedad. Esto ha generado una gran controversia en torno a su verdadera utilidad, ya que algunos expertos han cuestionado su importancia como prueba de tamizaje. En este contexto, sólo se puede asegurar que valores por encima de 10 ng/mL (Siddal)<sup>49,50,51</sup> son los únicos realmente indicativos de cáncer<sup>28,38</sup>, pues dos terceras partes de las personas con niveles de PSA en ese rango están en realidad afectadas. Es del todo conocido, que la HPB, puede causar elevación en el PSA, a niveles superiores a los 10 ng/mL<sup>52</sup>. A medida que el varón envejece, el antígeno prostático específico aumenta, pero ese incremento no debe hacerlo más que en 0.75 ng/mL por año (Tabla 2). Por lo que han sido considerados valores de sospecha que inducen a realizar una biopsia de próstata<sup>16,18,19,22,28,38,66</sup>.

Se considera como un marcador tumoral, de gran utilidad complementado con el tacto rectal, sin que sus cifras normales o altas sean patognomónicas, pero sí de gran ayuda al urólogo<sup>28</sup>.

Por diversas razones, el 83 % de los médicos generales, no hacen un tacto rectal, limitando su examen a una palpación del abdomen y a solicitar análisis convencionales en el que fortuitamente incluyen una determinación del PSA. En este examen sólo tienen en cuenta el valor de referencia de 4 ng/mL y cuando la cifra es menor, descartan con ligereza y erróneamente la existencia de un cáncer de próstata. Este concepto ha variado, ya que se ha comprobado que valores entre 2.0 y 4.0 ng/mL tienen cerca del 15 % de posibilidades de acompañarse de un cáncer de próstata aún con un tacto rectal no sospechoso<sup>16,18,19,22</sup>.

Tabla 2. Valores de referencia de PSA<sup>78</sup>.

EDAD (AÑOS)	PSA (ng/mL) LIMITE BAJO	PSA (ng/mL) LIMITE ALTO
< 40	0.21	1.72
40 – 49	0.27	2.19
50 – 59	0.27	3.42
60 – 69	0.22	6.16
> 69	0.21	6.77

Los pacientes con hipertrofia prostática benigna suelen tener cifras entre 4.0 y 8.0 ng/mL. Estas cifras pueden traducir hipertrofia prostática benigna o posible cáncer de próstata. Los resultados mayores de 8.0 ng/mL son altamente sugestivos de este tipo de cáncer. Cuando un tumor de próstata se extirpa con éxito, no se detectará antígeno<sup>14</sup>.

Existe un área gris en sus valores, la comprendida entre los 8 y 10 ng/mL por lo que se han investigado alternativas de apoyo diagnóstico, tales como:

**Densidad de antígeno prostático específico.** En los casos donde no se encuentra un criterio categórico, es de utilidad determinar la densidad del antígeno prostático específico<sup>28,39,40</sup>. La densidad de antígeno prostático específico es el resultado de dividir el antígeno prostático específico sérico por el peso de la próstata en gramos, medido por ecografía transrectal<sup>28,41</sup>. Normalmente se obtiene una cifra menor a 0.05, valores entre 0.05 a 0.10 se consideran intermedias y superiores a 0.10 son totalmente anormales<sup>28</sup>.

En la práctica Benson y col.<sup>40</sup> han descrito un gran número de casos y consideran que cuando la cifra es menor a 0.05, los pacientes tienen hipertrofia prostática benigna y cuando la cifra es superior a 0.05, generalmente corresponden a carcinoma<sup>28</sup>. Es pues, un factor pronóstico, principalmente cuando el antígeno prostático específico total está comprendido entre 4.0 y 10.0 ng/mL, es decir, ligeramente elevado<sup>20</sup>.

**Velocidad de antígeno prostático específico.** La velocidad de antígeno prostático específico se introdujo para mejorar la eficacia del antígeno prostático específico y refleja el incremento del antígeno en relación con el tiempo, comprobándose que una elevación anual de 0.75 ng/mL o superior es indicadora de carcinoma. A la misma conclusión se llegó considerando un incremento del 20 % en igual período de tiempo. En ocasiones, conviene realizar tres

determinaciones consecutivas en doce meses para obviar falsas elevaciones por problemas clínicos-fisiológicos asociados y mejorar la eficacia diagnóstica en pacientes con un antígeno prostático ligeramente elevado<sup>20</sup>. La velocidad del antígeno prostático específico no es una prueba distinta que deba realizarse, es el cambio de valor del antígeno prostático específico conforme avanza el tiempo<sup>66</sup>.

Además del PSA, se emplean otras pruebas para establecer el diagnóstico de CaP, como son:

**Ultrasonido.** El ultrasonido transrectal de la próstata, es un procedimiento dos veces más sensible que el tacto rectal<sup>42</sup> y permite detectar los carcinomas de próstata pequeños de sólo 1.5 cm. Sin embargo no debe usarse como instrumento de detección de primera línea debido a su costo superior a la determinación del antígeno prostático específico, su baja especificidad (y por tanto alto índice de biopsia) y el hecho de que aumenta el índice de detección muy poco cuando se compara con el uso combinado del examen digital rectal y la prueba con antígeno prostático específico<sup>13</sup>. Es de gran utilidad para dirigir la biopsia<sup>43</sup> y determinar el volumen de la glándula.

**Biopsia.** Si el médico detecta alguna anormalidad, quizás tenga que extraer células de la próstata para examinarlas bajo el microscopio, lo cual conseguirá insertando una aguja en la próstata. Para llegar a la próstata el médico puede colocar la aguja a través del recto o a través del espacio entre el escroto y el ano. Este procedimiento se llama aspiración de aguja fina o biopsia por aguja, la cual se puede hacer guiada por ecografía, para obtener una mayor precisión en la parte de la próstata de la cual se desea tomar la muestra<sup>21</sup>. Esta práctica debe considerarse en los pacientes con aumentos significativos de antígeno prostático específico pero un examen digital rectal normal<sup>13</sup>.

**Radiología.** La centellografía de huesos con radionúclidos es superior a las radiografías esqueléticas simples convencionales para detectar metástasis óseas. La mayor parte de los cánceres prostáticos son múltiples, y se localizan más comúnmente en el esqueleto axial. La imagen debe ajustarse a la probabilidad de que haya una enfermedad avanzada en los pacientes de diagnóstico reciente. Las personas asintomáticas, con cánceres bien diferenciados que se consideran localizados a la próstata en el examen digital rectal y el ultrasonido transuretral, y se asocian con elevaciones normales o sólo modestas de antígeno prostático específico (o sea, < 10 ng/mL) no requieren valoración ulterior. Aquellos con lesiones locales más avanzadas, síntomas de metástasis (o sea, dolor óseo)<sup>9</sup> y elevaciones de antígeno prostático específico superiores a 10 ng/mL, deben sujetarse a centellografía con radionúclidos de los huesos<sup>13</sup>.

El tratamiento del cáncer de próstata es sumamente individualizado, y deben considerarse muchos factores, sobre todo:

- La etapa de la enfermedad.
- Los antecedentes médicos generales del paciente.
- La edad.
- El estado general de salud.
- La esperanza de vida<sup>4</sup>.

Comúnmente se emplean cinco tipos de tratamientos:

**1.-Cirugía:** Es uno de los tratamientos comunes para el cáncer de próstata. La cirugía está reservada para aquellos pacientes en buen estado de salud, con menos de 70 años y que escogen la cirugía como su mejor opción<sup>23</sup>.

La cirugía prostática (o de próstata) varía según el desarrollo del cáncer, desde extirpar sólo el crecimiento canceroso, a la extirpación de toda la próstata y de los ganglios linfáticos circundantes<sup>4</sup>.

La prostatectomía radical consiste en la extracción de la próstata y parte del tejido que la rodea. El médico puede realizar la cirugía mediante una incisión en el espacio situado entre el escroto y el ano (el perineo) usando una operación conocida como prostatectomía perineal o mediante una incisión en la parte inferior del abdomen usando una operación conocida como prostatectomía retropúbica. La prostatectomía radical se lleva a cabo únicamente si el cáncer no se ha diseminado fuera de la próstata<sup>4</sup>. Por lo general, antes de llevar a cabo la prostatectomía, el médico realizará una cirugía para extraer ganglios linfáticos de la pelvis con el fin de determinar la presencia de cáncer. Este procedimiento se llama disección de ganglios linfáticos pélvicos. Si los ganglios linfáticos revelan la presencia de células cancerosas, el médico por lo general no efectuará la prostatectomía y tal vez recomiende otro tipo de terapia<sup>23</sup>.

Los efectos colaterales principales de la extirpación de próstata son la impotencia (incapacidad para tener o mantener una erección) y la incontinencia urinaria (incapacidad para controlar la función urinaria), que generalmente son temporales, pero en algunos casos pueden ser permanentes<sup>4</sup>.

La resección transuretral consiste en la extracción del cáncer de la próstata empleando un instrumento con un pequeño aro de alambre en el extremo, el cual se introduce en la próstata a través de la uretra. Esta operación a veces se hace para aliviar los síntomas causados por el tumor antes de aplicar otro tratamiento o se aplica a los hombres que no pueden soportar una prostatectomía radical debido a la edad o a otra enfermedad<sup>4</sup>.

La criocirugía representa poco riesgo. El instrumento se pasa por la uretra con la unidad de congelación colocada en la uretra prostática. El nitrógeno líquido se hace circular a través de la sonda hasta que la temperatura en la cápsula prostática alcanza de 0 – 10°C. Esto conduce a la muerte y esclerización del tejido obstructivo. La pérdida sanguínea es habitualmente mínima. El resultado en posiblemente 10 % de los pacientes es menor que el óptimo.

Mohring, Pfitzmaier y Panis-Hoffman (1975) hallaron que la prostatectomía transuretral proporciona resultados superiores. La criocirugía debe reservarse para el paciente con mal pronóstico<sup>11</sup>.

**2.- Radioterapia:** Consiste en el uso de rayos X de alta energía para destruir células cancerosas y reducir tumores. La radiación puede provenir de una maquinaria situada fuera del cuerpo (radioterapia externa) o de materiales que producen radiación (radioisótopos) a través de tubos plásticos delgados aplicados al área donde se encuentran las células cancerosas (radioterapia interna). Los hombres que han sido tratados con radioterapia pueden sufrir impotencia<sup>4</sup>.

**3.- Terapia hormonal:** Consiste en el uso de hormonas para detener el crecimiento de las células cancerosas. La terapia hormonal para el cáncer de la próstata puede tomar varias formas. Las hormonas masculinas (especialmente la testosterona) puede contribuir al crecimiento del cáncer de la próstata. Para detener el crecimiento del cáncer, se pueden administrar hormonas femeninas o medicamentos agonistas, como la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), que reducen la cantidad de hormonas masculinas. En algunas ocasiones se lleva a cabo una operación para extirpar los testículos (orquiectomía) con el fin de impedir que éstos produzcan testosterona. Este tratamiento se usa generalmente en hombres con cáncer de próstata avanzado<sup>4</sup>. Un efecto secundario común de la terapia con hormonas femeninas (estrógenos) es el crecimiento de tejido del seno. Entre estos efectos secundarios que pueden ocurrir después de realizadas una orquiectomía y otras terapias hormonales están los calores fogosos, el deterioro de la función y la pérdida del deseo sexual.

**4.- Quimioterapia:** Consiste en el uso de medicamentos para eliminar las células cancerosas. La quimioterapia se puede tomar en forma oral, o puede introducirse en el cuerpo a través de una aguja que se inserta en una vena o músculo. La quimioterapia es un tratamiento sistémico porque el medicamento se introduce al torrente sanguíneo, viaja a través del cuerpo y puede destruir las células cancerosas fuera de la próstata<sup>4</sup>.

**5.- Terapia biológica:** Su propósito es el de tratar que el mismo organismo combata el cáncer. La terapia biológica también se conoce como terapia modificadora de la respuesta biológica o inmunoterapia<sup>23</sup>.

Para el control de la evolución, tras prostatectomía radical, la concentración de antígeno prostático específico debe ser indetectable. La radioterapia produce una disminución del marcador lográndose la máxima a los 6 meses de finalizado el tratamiento. El tratamiento hormonal produce una drástica caída del marcador, superior al 97 %. Es muy importante, no sólo la caída, sino también la normalización. Cuando no bajan las concentraciones de 10 ng/mL, puede pensarse en una recaída brusca al año<sup>20</sup>.

La determinación del antígeno prostático específico es un excelente estudio para el diagnóstico precoz de cáncer de próstata. Tiene un valor pronóstico importante y su finalidad es prevenir y, en su caso detectar tempranamente esta patología

cuando todavía puede tener tratamiento curativo. Otra importancia de éste, es su determinación como método de control después de que se ha confirmado un diagnóstico, para así verificar la eficacia del tratamiento aplicado a los pacientes o la determinación de cambiar el mismo. El tratamiento dependerá de varios factores, incluyendo el tratamiento recibido anteriormente.

Si el paciente se sometió a cirugía para extirpar la próstata (prostatectomía) y el cáncer recurre en tan sólo un área pequeña, podría recibir radioterapia. Si la enfermedad se ha diseminado a otras partes del cuerpo, probablemente recibirá terapia hormonal. Se podría administrara radioterapia o quimioterapia para aliviar síntomas, como el dolor en los huesos.

### **2.3 SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS Y ALGUNAS SECRECIONES ENDOCRINAS ASOCIADAS CON EL CÁNCER**

En los últimos tiempos se ha vuelto aparente el hecho de que las enfermedades neoplásicas dan origen a una variedad de síndromes obviamente ligados a la neoplasia pero constituídos por síntomas y signos que no guardan relación directa con ella. Reciben por ello el nombre de síndromes paraneoplásicos y suelen presentarse en el curso de la evolución natural de la neoplasia pero también pueden preceder hasta por varios años su aparición clínica. Los síndromes paraneoplásicos pueden dividirse en dos grupos: el endocrino, habitualmente determinado por producción ectópica de hormonas y el no endocrino<sup>44,46</sup>.

Las manifestaciones clínicas del cáncer son habitualmente debidas a los efectos de la presión del crecimiento tumoral local, o a la infiltración o depósito metastásico de células tumorales en diversos órganos del cuerpo, o a ciertos síntomas generales<sup>46</sup>.

En la actualidad, los mecanismos posibles para tales efectos se pueden agrupar en tres clases: (1) efectos iniciados por un producto del tumor, (2) efectos de la destrucción de los tejidos normales por el tumor y (3) efectos causados por mecanismos desconocidos<sup>46</sup>.

Los síndromes paraneoplásicos en el cáncer de próstata (tabla 3) tienen una considerable importancia clínica por las siguientes razones:

- Algunas veces, éstos acompañan a un crecimiento tumoral limitado, pudiendo dar al médico un indicio temprano de la presencia de ciertos tipos de cáncer. En algunos casos, el diagnóstico precoz puede afectar favorablemente el pronóstico.
- Los efectos patológicos (metabólicos o tóxicos) del síndrome, pueden constituir un peligro mucho más urgente para la vida del paciente que la enfermedad maligna subyacente (por ejemplo, la hipercalcemia), y pueden responder favorablemente al tratamiento, aún cuando la enfermedad maligna no lo haga.

- El tratamiento efectivo del tumor debe acompañarse de la resolución del síndrome paraneoplásico, y, de la misma manera, la recurrencia del cáncer se puede anunciar por la recidiva de los síntomas generales.

Tabla 3. Síndromes paraneoplásicos y algunas secreciones endocrinas relacionadas con el cáncer de próstata<sup>13</sup>.

Exceso hormonal o síndrome	Carcinoma prostático
Hipercalcemia	+ +
Síndrome de Cushing	+
Neuromiopatía	+
Coagulopatía	+ + +
Tromboflebitis	+

### **3. ACTIVIDADES DESARROLLADAS**

La determinación del antígeno prostático específico se realizó como parte del programa institucional de detección oportuna de hipertrofia prostática benigna y cáncer de próstata dentro del Distrito Federal, en una Clínica de Apoyo y Diagnóstico (C.A.D.) localizada en la zona médica norte del ISSSTE.

Las clínicas pertenecientes a la zona norte y a las cuales se les da apoyo, son:

1. Centro de Cirugía Ambulatoria (CCA); Av. Politécnico 1669, Col. Lindavista.
2. Clínica Aragón; Moctezuma 168, Col. Aragón la Villa.
3. Clínica 5 de Febrero; 5 de Febrero 111, Col. Centro.
4. Clínica Dr. Javier Domínguez Estrada (Chapultepec); José Vasconcelos 10, Col. Condesa.
5. Clínica Guadalupe; Calzada Guadalupe 164, Col. Ex-Hipódromo de Peralvillo.
6. Clínica Guerrero; Guerrero 65, Col. Guerrero.
7. Clínica Juárez; Jalapa 252, Col. Roma.
8. Clínica Gustavo A. Madero; Calz. Guadalupe 712, Col. Tepeyac Insurgentes.
9. Clínica Peralvillo; Constanza 18, Col. Morelos.
10. Clínica Perú; República de Perú 25, Col. Centro.
11. Clínica San Antonio Abad; Manuel J. Othon 169, Col. Tránsito.
12. Clínica de Apoyo y Diagnóstico (CAD) San Rafael; Ignacio M. Altamirano 115, Col. San Rafael.
13. Clínica Santa María; Alzate 168, Col. Sta. Ma. La Rivera.
14. Clínica de Especialidades Indianilla; Dr. Claudio Bernard 82, Col. Doctores.

Para llevar a cabo el proyecto se realizó una programación de presupuesto anual en los diferentes niveles bajo la coordinación del nivel central, aprovechando sinérgicamente y en la medida de lo posible la infraestructura de recursos existentes. El logro de los objetivos a corto, mediano y largo plazo fueron la guía del programa que se desarrolló por etapas, iniciando con la integración estructural y funcional controlada de los recursos; la evaluación periódica, sistemática y permanente de procesos y resultados indicó la necesidad de incorporar ajustes, nuevos recursos, acciones o incluso modificaciones de estrategia. El objetivo fue la detección oportuna de cáncer de próstata en el primer nivel de atención, con el apoyo de las actividades que se realizan en el segundo y tercer nivel; para lo cual se desarrollaron actividades de asistencia que especificaron las formas de participación articulada de la población derechohabiente y los médicos familiares en las unidades de primer nivel, los laboratorios de análisis clínico con equipo para determinación de antígeno prostático específico, las unidades de segundo y tercer nivel que proporcionan el apoyo de oncología y urología, así como del personal encargado del control técnico administrativo en las propias unidades médicas y las delegaciones participantes.

En el programa participaron varios profesionales y técnicos cuyas actividades fueron las siguientes:

PERSONAL	ACTIVIDADES
Enfermería	<p>Invitar a la población derechohabiente de varones de 40 a 85 años de edad para revisar el cuestionario de síntomas prostáticos, así como la información general que se presenta en el mismo; apoyar el llenado de la encuesta, verificar el correcto llenado, recoger y revisar la información vertida.</p> <p>Utilizar el formato de interconsulta, solicitar al médico familiar la valoración de todo paciente que alcanzó puntaje de 1 ó más.</p>
Médico Familiar	<p>Valorar a todo paciente sintomático de patología prostática, que le es referido con el cuestionario de síntomas prostáticos.</p> <p>Determinar el perfil de riesgo de enfermedad prostática. En el formato de referencia y contra referencia de pacientes solicita al laboratorio de análisis clínicos, la determinación de antígeno prostático específico en los pacientes con puntaje de perfil de riesgo de 5 ó más.</p> <p>Solicitar la valoración urológica de los pacientes que hayan resultado con antígeno prostático específico de 4 ng/mL o más; y de aquellos en quienes se sospecha hipertrofia prostática benigna o cáncer de próstata.</p> <p>Notificar las actividades en la hoja diaria del médico de acuerdo al anexo de forma de notificación de los procedimientos y hallazgos del programa de detección oportuna de cáncer de próstata.</p> <p>Dar seguimiento al paciente.</p>
Laboratorio de análisis clínicos	<p>Personal administrativo.- recibir solicitud de la determinación del antígeno prostático específico del médico por medio del paciente. Transcribir los resultados en el formato de reporte de los mismos.</p> <p>Técnico laboratorista clínico.- tomar muestra del paciente (el cual debe de presentarse en condiciones óptimas para la obtención de la misma); así como el procesamiento de la misma para su posterior análisis.</p> <p>Químico Farmacéutico Biólogo (Q.F.B.) o Químico Bacteriólogo Parasitólogo (Q.B.P.).- analizar la muestra, registrar la información en libreta de laboratorio.</p>
Urólogo u Oncólogo	<p>Valorar al paciente referido por sospecha de enfermedad de la próstata.</p> <p>Establecer el diagnóstico.</p> <p>Proporcionar el tratamiento.</p> <p>Llevar el registro nominal de pacientes con cáncer y lesiones precursoras, con la información procedente de los diversos servicios de diagnóstico y tratamiento, con la participación que compete al epidemiólogo responsable de Medicina Preventiva.</p> <p>Promover la participación del médico familiar en el control del paciente, especificando en el formato de referencia y contra referencia, los datos del diagnóstico y tratamiento.</p>
Epidemiólogo, jefe de Medicina Preventiva o Salud Reproductiva.	<p>Verificar y supervisar las actividades del programa.</p> <p>Integrar la información del programa de los diversos servicios participantes, supervisando y verificando los registros o programas de cómputo y la actualización del personal de estadística.</p>

Cada participante del programa se localiza, dentro de la zona médica norte, de la siguiente manera.

Unidades de primer nivel: personal de enfermería, médico familiar, laboratorio de análisis clínicos. (Dentro de los laboratorios de análisis clínicos de la zona, el único que cuenta con el equipo para la determinación del antígeno prostático específico es el de la clínica de apoyo diagnóstico (C.A.D.) San Rafael en donde se llevó a cabo el presente estudio).

Unidades de segundo y tercer nivel: urólogo, oncólogo.

Oficinas del I.S.S.S.T.E. ubicadas en Avenida San Fernando No. 547: Epidemiólogo, jefe de medicina preventiva o salud reproductiva.

### **3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE PACIENTES**

#### Período de estudio

Marzo del 2004 a septiembre del 2004.

#### Población estudiada

156 pacientes de sexo masculino con edades comprendidas entre los 40 y 85 años de edad, 78 con diagnóstico presuntivo de hipertrofia prostática benigna y 78 con diagnóstico presuntivo de cáncer de próstata; de acuerdo al cuestionario aplicado (ver apéndice) según el programa institucional de detección oportuna de hipertrofia prostática benigna y cáncer de próstata y a la valoración de su médico familiar.

#### Criterios de inclusión

Pacientes que se presentaron en la clínica dentro del período de estudio.

#### Criterios de exclusión

Pacientes con otros diagnósticos: infección de vías urinarias, hipertensión arterial y diabetes.

A cada paciente se le solicitó que se presentara en el laboratorio clínico en las siguientes condiciones:

Por lo menos tres días antes de realizarse el estudio no debió llevar a cabo alguna de las siguientes prácticas<sup>28</sup>:

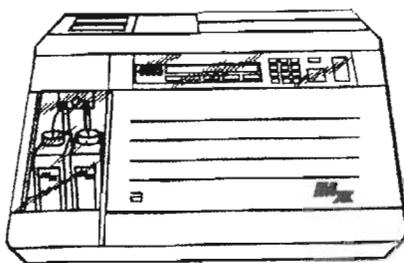
- Relaciones sexuales.
- Masturbación.
- Ejercicio físico que implique masaje prostático, tal como montar a caballo o bicicleta, nadar y correr.
- Estudios relacionados con la próstata.

Se les tomó una muestra de sangre que se obtuvo directamente en tubos sin anticoagulante, se centrifugaron durante 15 minutos a 2500 r.p.m. y se separaron los sueros. Las muestras no procesadas inmediatamente se almacenaron a una temperatura entre 2 y 8° C durante 24 horas, o fueron congeladas si la

determinación no se realizó en ese periodo de tiempo. Antes de realizar el análisis de muestras congeladas, se homogeneizaron perfectamente. Las muestras que presentaron partículas en suspensión, eritrocitos o turbidez se aclararon por centrifugación antes del análisis<sup>24</sup>.

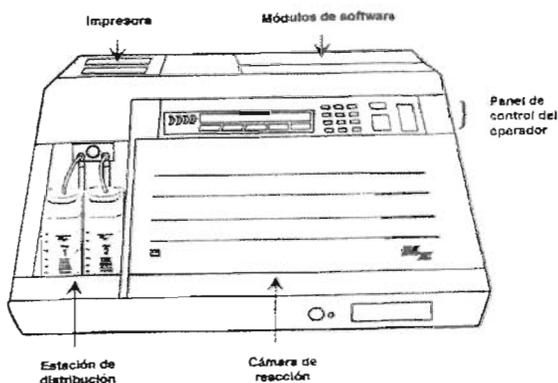
### 3.2 SISTEMA UTILIZADO EN EL PROCESO DE MUESTRAS

El sistema IMx empleado para el procesamiento de las muestras es un analizador de inmunoensayo completamente automatizado que permite medir sustancias de alto y bajo peso molecular, el método emplea un marcador enzimático<sup>5</sup>.



Cuenta con los siguientes subsistemas<sup>5</sup>:

- Estación de distribución
- Cámara de reacción
- Sensores y detectores
- Panel de control del operador
- Módulo de sistemas y ensayos
- Impresora



Sus especificaciones técnicas son<sup>5</sup>:

Condiciones de operación:

- Temperatura: 15°-30° C

Dimensiones físicas:

- Ancho: 69.0 cm
- Altura: 36.5 cm
- Fondo: 63.0 cm
- Peso: 43 kg

Capacidad de los carruseles:

- MEIA: 1-24 muestras

Jeringa de muestra:

- De 10 a 100 microlitros

Volumen de muestra:

- MEIA: mínimo 150 microlitros

Jeringa de diluyente:

- De 100 a 1000 microlitros

Tiempo aproximado de resultados:

- MEIA: 24 muestras en 40 minutos

Fuente luminosa:

- MEIA: fuente de arco de mercurio

Detector:

- Tubo foto multiplicador

El sistema procesa una muestra en 15 minutos ó 24 muestras en 35 minutos promedio. En él intervienen:

- Micropartículas recubiertas de antígeno o anticuerpo o medio específico de la sustancia a analizar.
- Conjugado marcado con fosfatasa alcalina.
- Sustrato fluorescente: MUP.
- Celdilla de reacción con matriz de fibra de vidrio.

El proceso consiste en:

- El PSA se une a micropartículas en pocillo de incubación.
- El complejo inmune (antígeno-.anticuerpo) se une a una matriz de vidrio.
- El conjugado marcado con fosfatasa alcalina se une al complejo inmune.
- El MUP es hidrolizado y se convierte en MU. La tasa de MU es directamente proporcional de la concentración de PSA

Gráficamente el proceso de la reacción se ilustra en la figura 5.

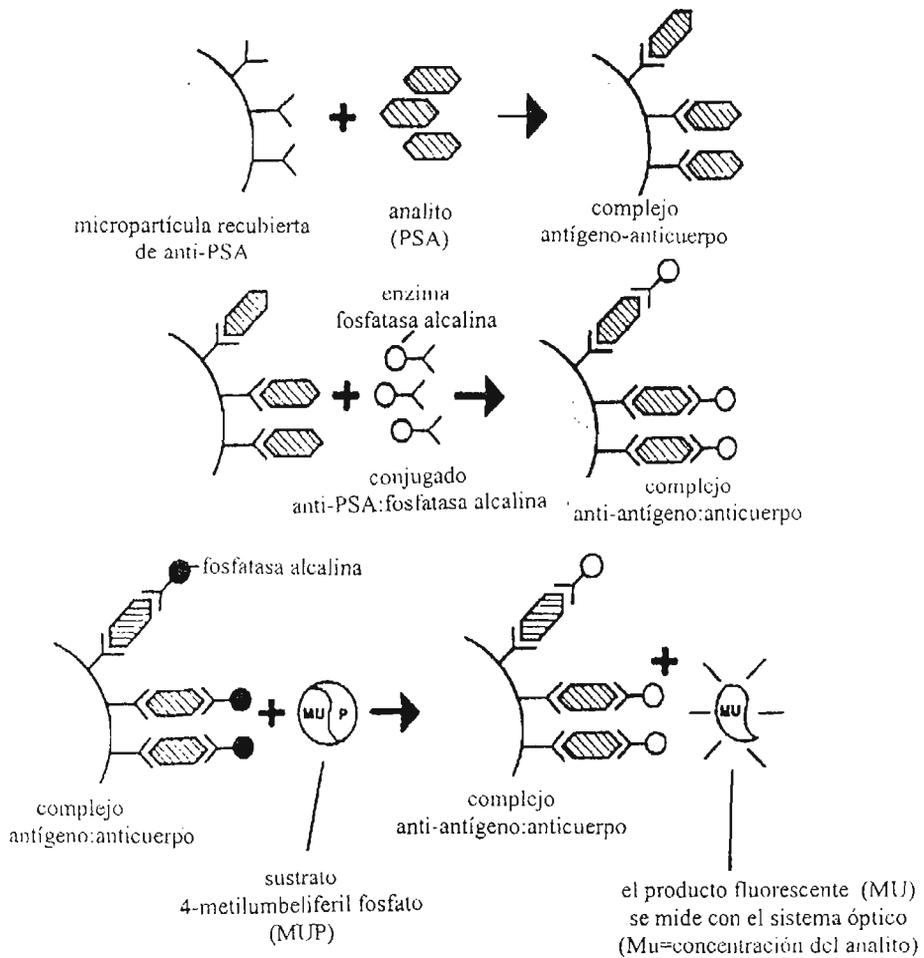


Figura 5

La sensibilidad de la prueba es de 0.1 ng de antígeno prostático específico/mL y se define como la concentración de 2 desviaciones estándar por encima del calibrador A (0 ng/mL) lo que representa la concentración mínima detectable de antígeno prostático específico que puede distinguirse de cero<sup>26</sup>.

La especificidad de la prueba se determinó por el fabricante analizando muestras de suero que contenían las sustancias de la tabla siguiente. A los niveles mencionados, estas sustancias no mostraron interferencias con el ensayo IMxPSA<sup>26</sup>.

Sustancias interferentes<sup>26</sup>.

Compuesto analizado:	Concentración:
Bilirrubina	25 mg/dL
Fosfatasa ácida prostática	1000 ng/dL
Hemoglobina	600 mg/dL
IgG	250-2900 mg/dL
Proteínas	3-13 g/dL
Triglicéridos	3000 mg/dL

Agentes quimioterapéuticos<sup>26</sup>.

Compuesto analizado	Concentración:
Acetato de goserelina	100 ng/mL
Acetato de magesrol	90 µg/mL
Ciclofosfamida	700 µg/mL
Dietilestilbestrol	2 µg/mL
Doxorrubicina-HCl	16 µg/mL
Fosfato estramustina	200 µg/mL
Flutamida	10 µg/mL
Lupron	100 µg/mL
Metotrexato	30 µg/mL

Otras interferencias<sup>28</sup>:

En todo proceso inflamatorio, el antígeno está ligeramente elevado.

## **4. RESULTADOS**

Los resultados de PSA obtenidos en este estudio se presentan a continuación de acuerdo al diagnóstico presuntivo:

Tabla 4. Concentración de PSA\* en pacientes con diagnóstico presuntivo de hipertrofia prostática benigna

EDAD	[PSA]* ng/mL	EDAD	[PSA]* ng/mL	EDAD	[PSA]* ng/mL
48	0.15	53	0.69	53	1.48
45	0.15	54	0.71	47	1.50
50	0.29	51	0.72	55	1.51
46	0.30	45	0.72	47	1.54
55	0.32	53	0.74	63	1.60
46	0.33	48	0.76	62	1.65
47	0.39	48	0.76	50	1.70
43	0.41	53	0.76	51	1.74
55	0.41	75	0.77	54	1.84
56	0.41	48	0.79	56	1.87
61	0.44	45	0.82	52	1.93
40	0.45	45	0.84	52	1.94
48	0.45	52	0.93	61	2.01
61	0.46	54	1.01	59	2.09
45	0.48	53	1.05	50	2.12
53	0.48	52	1.06	56	2.20
49	0.53	44	1.14	52	2.47
47	0.54	44	1.17	52	2.49
47	0.56	48	1.19	48	2.64
48	0.56	55	1.21	54	2.69
49	0.57	43	1.23	52	2.99
52	0.61	80	1.31	55	3.21
52	0.63	80	1.35	49	3.60
60	0.64	54	1.37	55	4.77
48	0.67	47	1.43	65	5.81
46	0.69	63	1.45	69	10.94

\*antígeno prostático específico

Tabla 5. Concentración de PSA\* en pacientes con diagnóstico presuntivo de cáncer de próstata

EDAD	[PSA]* ng/mL	EDAD	[PSA]* ng/mL	EDAD	[PSA]* ng/mL
42	0.41	56	0.90	49	1.61
52	0.44	47	0.91	50	1.68
52	0.44	50	0.95	44	1.68
45	0.46	51	0.96	44	1.73
55	0.47	42	0.97	42	1.76
45	0.47	53	1.00	45	1.76
48	0.54	47	1.00	54	2.17
48	0.57	56	1.04	67	2.19
44	0.59	52	1.05	59	2.32
53	0.62	58	1.09	53	2.37
58	0.64	51	1.15	58	2.41
46	0.64	57	1.15	54	2.48
41	0.70	48	1.17	64	2.68
55	0.72	53	1.18	52	3.32
50	0.77	47	1.20	58	3.34
40	0.77	66	1.21	77	3.35
45	0.78	50	1.23	52	3.43
52	0.78	55	1.26	54	3.81
49	0.79	51	1.27	55	4.23
46	0.82	43	1.33	58	4.88
56	0.82	55	1.38	57	5.39
54	0.82	42	1.46	60	6.32
51	0.84	50	1.51	55	6.82
43	0.86	52	1.57	53	8.36
49	0.87	77	1.59	79	10.27
62	0.88	50	1.61	55	14.81

\*antígeno prostático específico

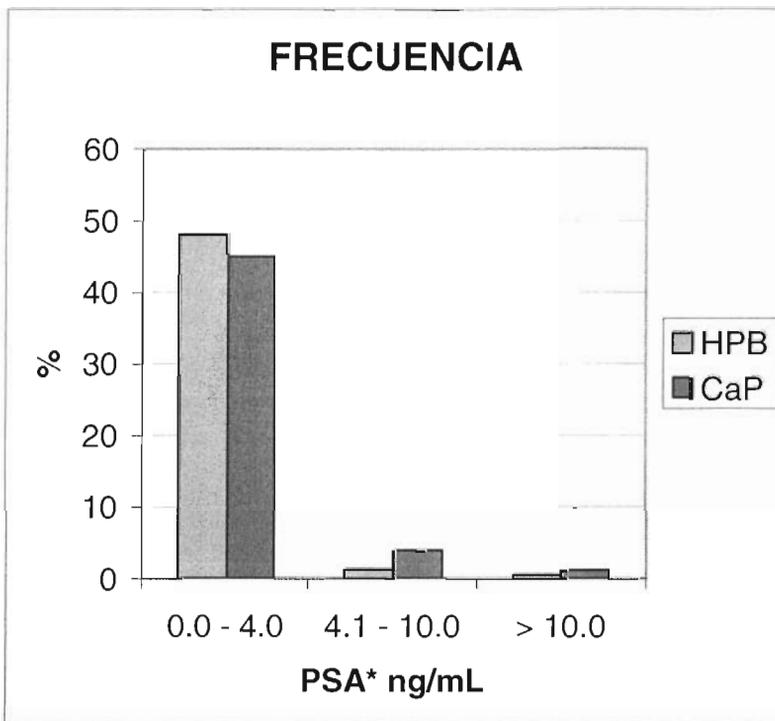
De acuerdo a los valores de corte de la determinación (ver valores de referencia), los resultados fueron clasificados en distintos intervalos:  
De 0.0 a 4.0, de 4.1 a 10.0 y mayor a 10 ng/mL

Tabla 6. Frecuencia de la concentración de PSA\* en pacientes con diagnóstico presuntivo de hipertrofia prostática benigna (HPB) y cáncer de próstata (CaP).

[PSA]* ng/mL	HPB	HPB %	CaP	CaP %
0.0 – 4.0	75	48.1	70	44.9
4.1 – 10.0	2	1.3	6	3.9
> 10.0	1	0.6	2	1.2
TOTAL	78	50 %	78	50 %

\*antígeno prostático específico

Gráfica 1. Barras comparativas de la frecuencia en la concentración de PSA\* en pacientes con diagnóstico presuntivo de hipertrofia prostática benigna y cáncer de próstata.



\*antígeno prostático específico  
 HPB= hipertrofia prostática benigna  
 CaP= cáncer de próstata

El promedio de los valores de antígeno prostático específico en suero de pacientes con diagnóstico presuntivo de hipertrofia prostática benigna es de 1.38 ng/mL +/- 1.49 ng/mL.

El promedio de los valores de antígeno prostático específico en suero de pacientes con diagnóstico presuntivo de cáncer de próstata es de 1.97 ng/mL +/- 2.33 ng/mL.

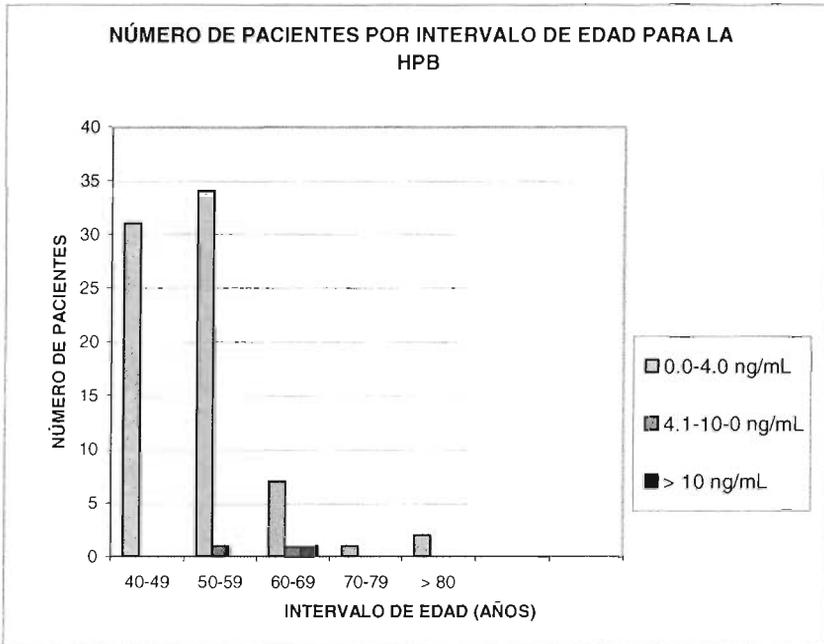
La varianza de los resultados de antígeno prostático en pacientes con diagnóstico presuntivo de hipertrofia prostática benigna es de 2.22 mg/mL.

La varianza de los resultados de antígeno prostático es pacientes con diagnóstico presuntivo de cáncer de próstata es de 5.43 ng/mL.

Tabla 7. Distribución por edad e intervalos de concentración de los pacientes con diagnósticos presuntivos de hipertrofia prostática benigna (HPB) y cáncer de próstata (CaP)

Grupos de edad (años)	0.0-4.0 ng/mL		4.1-10.0 ng/mL		>10.0 ng/mL	
	HPB	CaP	HPB	CaP	HPB	CaP
40-49	31	26	0	0	0	0
50-59	34	38	1	5	0	1
60-69	7	4	1	1	1	0
70-79	1	2	0	0	0	1
>80	2	0	0	0	0	0

Gráfica 2. Barras comparativas del número de pacientes por intervalo de edad en años, de acuerdo a los intervalos de corte en la concentración del antígeno prostático específico (PSA), para el diagnóstico presuntivo de hipertrofia prostática benigna (HPB)



Gráfica 3. Barras comparativas del número de pacientes por intervalo de edad en años, de acuerdo a los intervalos de corte en la concentración del antígeno prostático específico (PSA), para el diagnóstico presuntivo de cáncer de próstata (CaP).

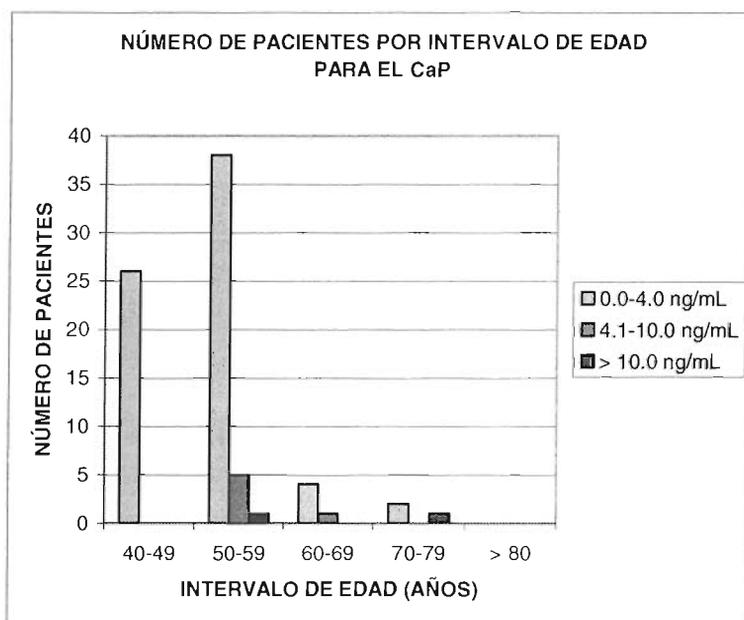


Tabla 8. Promedio de PSA de acuerdo al intervalo de edad en base a los resultados obtenidos.

<u>Intervalo de edad</u>	<u>HPB</u>	<u>CaP</u>
40-49	0.88	0.99
50-59	1.49	2.23
60-69	2.77	2.66
70-79	0.77	5.07
> 80	1.33	----

## **5. CONCLUSIONES**

•

El desarrollo de este trabajo permitió conocer la forma en la que el PSA se determina empleando una metodología actual en un analizador de inmunoensayo completamente automatizado. Esta metodología representa rapidez y flexibilidad, ya que procesa 24 muestras en 35 minutos promedio; así como eficiencia y ahorro en el tiempo del proceso, facilitando el desarrollo de otras actividades del laboratorio; facilidad debido a que los reactivos se presentan listos para usar y sobre todo confiabilidad ya que minimiza el riesgo de errores debido a intervenciones manuales.

- Se puede establecer su utilidad en la población atendida en la zona norte del D.F., debido a su bajo costo, la aceptación por parte de los pacientes y la ausencia de un marcador verdaderamente específico. También es útil como medida de seguimiento, pues la elevación de los niveles después de un tratamiento curativo sugiere la presencia de recurrencia considerando que el cáncer de próstata es frecuente.
- Los pacientes incluidos en este estudio fueron seleccionados por el personal del grupo de acuerdo al programa institucional de detección oportuna de la hipertrofia prostática benigna y el cáncer de próstata (ver criterios de inclusión y exclusión), por lo que en la clínica se procedió únicamente a tomarles sus muestras de sangre y procesarlas.
- Los resultados indican que la mayor parte de los pacientes con uno u otro diagnóstico presuntivo caen en el intervalo de 0.0 a 4.0 ng/mL de PSA. Y aunque se observó que el promedio de concentración de PSA en los pacientes con diagnóstico presuntivo de Ca de próstata es más alto que en los que tuvieron diagnóstico presuntivo de hipertrofia prostática benigna, ésta diferencia no fue contundente. La frecuencia en el intervalo de más de 10 ng/mL fue muy baja para ambos grupos.
- Diversos autores<sup>57</sup> han reportado en la literatura el promedio de las concentraciones de antígeno prostático específico de acuerdo al intervalo de edad como se muestra a continuación:

Edad	Osterling (93) Walter Reed PSA ng/m	Morgan (96) Mayo Clinic PSA ng/mL	Terrés (97) México PSA ng/mL
40-49	2.5	2.7	2.1
50-59	3.5	4.0	3.0
60-69	4.5	4.5	4.9
70-79	6.5	5.5	7.3
Media	4.3	4.2	4.3

y de acuerdo a los promedios de los resultados, podemos observar que sólo el obtenido del intervalo de edad de 70 a 79 años y con diagnóstico presuntivo de CaP, es el único que se acerca al reportado en la literatura (Morgan 96, Mayo Clinic); ya que los promedios de los otros intervalos, se encuentran por debajo de los reportados en la literatura.

- De lo anterior podemos decir que el haber trabajado con muestras de pacientes con diagnósticos presuntivos, no nos permite hacer una comparación, ya que probablemente muchos de los pacientes no presentaban ninguna de las patologías incluidas y que sólo fueron enviados para control por edad.
- Al tratar de definir el papel del PSA, como un marcador específico, se deben de tomar en cuenta otros factores que pueden afectar el nivel de dicho antígeno. La infección del tracto urinario, la retención urinaria aguda, eyaculación dentro de las 72 horas, prostatitis y cirugía o biopsia prostática invariablemente elevan los niveles de PSA, por lo que se han investigado alternativas de apoyo diagnóstico, tales como la velocidad del PSA, la fracción libre y la densidad del antígeno.
- Moore llegó a concluir (1947) que: “Hay definitiva evidencia de que el agente etiológico del padecimiento empieza por producir cambios en la próstata después de los 40 años de edad; incrementa su máxima intensidad alrededor de los 60 años y continúa estando presente en suficiente cuantía para causar cambios, durante el resto de la vida”<sup>44</sup>. Esto lo podemos comprobar con los resultados obtenidos y que se muestran en la tabla 8, en los cuales podemos observar que el número de pacientes con diagnóstico presuntivo de HPB y CaP, de acuerdo a intervalos de edades y valores de referencia, que efectivamente su máxima intensidad es alrededor de los 60 años. Por lo tanto, todo hombre de más de 40 años, debe saber que a partir de esa edad, comienza el riesgo de padecer un cáncer de la próstata, ya que a medida que el varón envejece la posibilidad de tener CaP se incrementa.
- Las concentraciones de antígeno prostático específico en suero no se deberán interpretar como una prueba absoluta de la presencia o ausencia de cáncer de próstata. Se pueden observar concentraciones elevadas de PSA en el suero de pacientes con hipertrofia prostática benigna u otros trastornos no malignos, al igual que en el cáncer de próstata. Además, las concentraciones bajas de PSA no son siempre indicaciones de la ausencia de cáncer. El valor de PSA se deberá usar junto con la evaluación clínica y otros procedimientos diagnósticos<sup>5</sup>. Por lo que una campaña de detección precoz de cáncer de próstata podría ser la siguiente: a todos los varones mayores de 50 años se les debería realizar un tacto rectal y una determinación del PSA anualmente. El médico se podría encontrar con las siguientes situaciones:

Tacto rectal negativo y PSA menor de 4 ng/mL: Se recomienda seguimiento anual.

Tacto rectal positivo con cualquier valor de PSA, y tacto rectal negativo con PSA mayor de 10 ng/mL: En estas dos situaciones se debe realizar una biopsia prostática guiada por ecografía transrectal.

Tacto rectal negativo y PSA entre 4 y 10 ng/ml: Se podría hacer una de las 3 acciones:

1. Biopsia prostática guiada por ecografía transrectal.
  2. Biopsia prostática si la ecografía transrectal es anormal.
  3. Utilizar los métodos refinados del PSA para averiguar la necesidad de biopsia.
- Desde mi punto de vista, los profesionales de la salud deberían facilitar a sus pacientes varones un diálogo abierto sobre los beneficios y riesgos de realizarse las pruebas anualmente. Los pacientes deberían participar activamente en esta decisión para aprender sobre el cáncer de próstata y de los pros y contras de la detección precoz y del tratamiento del cáncer de próstata, ya que lo que se pretende con este programa es fomentar entre los derechohabientes la cultura de prevención.
  - Finalmente espero que el desarrollo de este trabajo permita al Instituto proporcionar información, para que así él mismo pueda manejar el cálculo de actividades, patologías, insumos del diagnóstico y terapéuticos, según se requieran para proporcionar una mejor calidad de atención al derechohabiente.

## **6. BIBLIOGRAFÍA**

1. Programas educativos especiales. Presencia UPR en la reforma de salud y educación continúa para el médico primario. No. 2 de 1996
2. Fuente: San Fernando. Oficinas de I.S.S.S.T.E. ubicadas en A San Fernando No. 547: Epidemiólogo, jefe de medicina prevent salud reproductiva.
3. Brawley O. W., Kramer B. S. The Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. Prostate Cancer. 1994; 47 – 64. Wiley Liss.
4. Walsh P.C., Jewet H.J. Radical surgery for prostate cancer. Cancer. 1980; 45:1906-1910.
5. Guía de Entrenamiento para IMx. Abbott Laboratories de México. División Diagnósticos. Preparado por: Q.F.B. Samantha Mendoza. Departamento de Asesoría Técnica. México,1999.
6. CA-A Cancer Journal for Clinicians American Cancer Society Inc. Jan/Feb 1996; 46 (5)
7. American Urological Association-Early Detection of Prostate Cancer policy Statementt. Board of Director Minutes. 1992.
8. Mettlin C. Jones Get al Defining and Updating the American Cancer Society Guidelines for the Cancer-Related Checkup Prostate and Endometrial Cancers Ca-A. Cancer J for Clinicians. 1993; 43-42
9. López Engelking Raúl. Urología y Nosología. Editor Francisco Méndez Oteo. 1984; pags: 26-28, 508-522.
10. Jiménez Cruz J.F., Rioja Sanz L.A. Tratado de Urología. J.R. Prous editores. Barcelona España. 1993; pags: 82,871.
11. Smith Donald R. Urología General. Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V. México D.F. séptima edición. 1983;. pags 270-276.
12. Russell K.J., Blasko J.C. Recent advances in interstitial brachytherapy for localized prostate cancer. Problems in Urology, Therapeutic Strategies. Prostate Cancer: Hagerstown, MD: J.B. Lippincott,. 1993; 7 (2): 260-279.
13. Tierney Lawrenc M., Jr M.D.,Papadakis Maxine A. M.D. Phee Stephen J. Mc. M.D. Diagnóstico clínico y tratamiento. Editorial El Manual Moderno. Décimo tercera edición. 1995; pags: 70, 93; 804-810.
14. Talaska Fischbach Frances. Manual de pruebas diagnósticas. Editorial Mc. Graw Hill. Quinta edición. 1990. pags: 402-403.
15. Guzmán Arciniega A. Fosfatasa ácida para ayuda en el diagnóstico clínico de carcinoma prostático. Tesis UNAM 1984; pags: 194.
16. Keetch D.W., Andriole G. L. The Use of Tumor Markers. Prostate Cancer. 1994; 6: 95-112. Wiley-Liss.
17. Tietz Norbert W. Química Clínica Moderna. Nueva editorial interamericana. Primera edición. 1972;. pags: 403-405, 417-421.
18. Brawer M.K., Partin A. B. The promise of new serum markers for prostate cancer. Contemporary Urology. 1999; 11 (3): 45-75.
19. Oesterling J. E.: Molecular PSA: The next frontier in PCA screening. Contemporary Urology. 1996; 8 (4): 76- 92.
20. González de Buitrago Arriero J.M., Ferreiro E. Arilla, Rodríguez Segade S., Sánchez Poza A. Bioquímica clínica. Editorial Mc. Graw Hill Interamericana. Primera edición. 1998; pags: 650-651.

21. A.George David. Equimolar PSA assays. *Ca Cancer J Clin.* 1996. 1-5
22. Casal J.M., González O., Deparcia, Ale R., Kaenz R., Garcik A., Grippo L. Cociente PSA libre/PSA total, su significación y utilidad diagnóstica en el cáncer de próstata. *Rev Arg de Urol.* 1999; 64 (2): 77-82.
23. Smith J.A., Middleton R.G. *Clinical Management of Prostatic Cancer.* Year Book. Medical Publisher Inc. Chicago. 1987.
24. ABBOT laboratorios de México S.A. de C.V.; apartado postal No. 44-983; México 03100 DM Octubre 1997.
25. Stites Daniel P. *Inmunología básica y clínica.* pags: 270.
26. Prout G. Et al. Nodal involvement as prognostic indicador in prostatic carcinoma. *Urology.* 1981; 17:72.
27. Guyton Arthur C. M.D. *Tratado de Fisiología médica.* Editorial Interamericana Mc. Graw Hill. Novena edición. 1997. pags: 1103, 1112.
28. Angel M. Gilberto. *Interpretación clínica del laboratorio.* Editorial Panamericana. Quinta edición. pags: 89-90, 129-132.
29. Testut L., Latarjet A. *Compendio de Anatomía descriptiva.* Ciencia y cultura latinoamericana S. A. de C. V. una empresa de J. G. H. Editores México. Vigésimo segunda edición. 1983; pags: 714-716.
30. Pérez Tamayo Ruy. *Principios de Patología.* Editorial médica Panamericana. Tercera edición. 1991; pags: 725-731.
31. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer stastics in 1991. *Cancer.* 1991; 41:19
32. Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA et al. Effects of rectal examination prostatic masaje, ultrasography and needle biopsy on serum prostate specific antigens levels. *J. Urol.* 1991; 147:810.
33. Chodak GW, Kekker P, Schoenberg HW. Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. *J Urol.* 1989; 141:1136.
34. Brawer MK, Schifman RB, Ahmann FR et al. The effect of digital rectal axamination on serum levels of prostatic especific antigen. *Arch Pathol. Lab Med.* 1988; 1120-1110.
35. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP et al. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol.* 1979; 17: 159.
36. Lilja H, Abrahamsson PA. Three predominant protein secreted by human prostate gland. *Prostate.* 1988; 12:29.
37. Labrie F, DuPont A, Suburu R et al. Serum prostate specific antigen as pre screening test for prostate cancer. *J Urol.* 1992; 147:482.
38. Kane RA, Littrup PJ, Babain R et al. Prostate specific antigen levels in 1,695 men without evidence of prostate cancer. *Cancer.* 1992; 69:1201.
39. Benson MC, Wang IS, Pantuck A et al. Prostate specific antigen density a means of distinguishing bening prostatic hipertrophy and prostate cancer. *J Urol.* 1991; 147-815.
40. Benson MC, Wang IS, Olsson CA et al. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive vaalue of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol.* 1992; 147-817.
41. Campuzano MG. El cáncer de próstata. Un grave problema. *Laboratorio al día* No. 4. Medellín, 1992; 2.

42. Coonor WH, Mosley BR, Rutherford CL et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol.* 1990; 143:1146.
43. Babaian J, Camps JL. The role of prostate specific antigen as a part of diagnostic triad and as a guide when to perform a biopsy. *Cancer.* 1991; 68:2060.
44. Academia Nacional de Medicina. Tratado de medicina interna. 1993; Vol. 1. pags: 1101;.Vol.2. pags: 587-588.
45. Hybritech, Inc., Principles of Tandem-E PSA., Tandem-E PSA.,Immunoenzymetric Assay., pp 1;San Diego CA.;June, 1988.
46. Krupp Marcus A., Catón Milton J. Diagnóstico Clínico y Tratamiento. Editorial El Manual Moderno. Décimo novena edición. 1981;. pags: 656-657, 1170-1171.
47. Johnson D. (Jonson-Boileau). Genitourinary tumors-Cancer of the prostate. Primera edición. 1981; Gruna and Stratton. pags: 1-27.
48. Jewett HJ. The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. *Urologic Clinics of North America.* 1975; 2 (1): 105-124.
49. Lange, P.H. Tumor markers in the follow-up of initial therapy of prostate cancer, In tumor markers in prostate cancer., Ed, Lange P.H. Princenton: Excerpta Medica. pags: 16
50. Siddal, J.K. An evaluation of the immunochemical measurement of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in carcinoma of the prostate., *Eur, Urol.* 1986; 12:123.
51. Stamey, T.A. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate., *New Engl J Med.*1987; 317:909.
52. Ferro, M.A. Tumor markers in prostatic carcinoma. A comparison of prostate specific antigen with acid phosphatase., *Br J Urol.* 1987; 60:69.
53. Bostwick DG. Prostatic specific antigen, Current Role in Diagnostic Pathology of prostate cancer. *Am J Clin Pathol.* 1994; 102 (Suppl 1): s31-s37.
54. Anónimo. Twelve major cancers: prostate cancer scientific American 1996; 275:93.
55. Berry SJ et al: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol.* 1984; 132: 474-479.
56. Hanks GE, Scardino PT. Does screening for prostate cancer make sense? *Scientific American* 1996; 275: 80-82.
57. Terrés Speziale AM. Proceso analítico, etapa post-instrumental, Interpretación de resultados en Patología clínica: Ciencia y tecnología. México: Obsidiana SA de CV, 1993; 33-57.
58. Castillo de Sánchez ML et al. Fase post analítica, Valores biológicos de referencia en mejoría continúa de la calidad. Guía para los laboratorios clínicos de America Latina. Editado en colaboración con la Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica. © México DF, Editorial Médica Panamericana. pags: 87-100.

59. Statland BE. The Development of Decision Levels in Laboratory Testing. Reference Values. Decision Levels en Clinical Decision Levels for Lab. Test. Oadell NJ. Medical Economic Books. 1983.
60. Bjork T, Bjartell et al. Alpha-1-Antichymotrypsin production in PSA-producing cells in prostate cancer but rare in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1994; 43: 427-434.
61. Diccionario terminológico de ciencias médicas. Salvat Mexicana de ediciones SA de CV. Undécima edición. 1974; pags: 298,703.
62. Catalona W y Scout W (Harrison-Gites-Perlmutter-Stamey-Walsh). *Campbell's Urology. Carcinoma of the prostate*. Cuarta edición. 1979; W.B. Saunders Co. pags: 1085-1124.
63. Johnson D. (Jonson-Boileau). *Genitourinary Tumors. Cancer of the prostate*. Gruna and Stratton. Primera edición. 1981; pags: 1-27.
64. Woorlich J. *Urología e introducción a la sexología. Tumores de la próstata*. Academia Nacional de Medicina. Segunda edición. 1980; pags: 383-407.
65. Heshmat M.Y., Kovi J. Et al. Epidemiologic association between gonorrhea and prostatic carcinoma. *Urology*. 1975; 6:457.
66. National Cancer Institute. *Screening for prostate cancer*. 2001.
67. Lundwall A. Molecular cloning of lumen prostate specific antigen cDNA. *Febs. Lett*. 1987; 214:317.
68. Rlegman PHJ, Viietstra RJ, Summeije L, et al. Characterization of de human Kallikrein focus. *Gerionnics*. 1992; 14:6.
69. Wang MC et al. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 1979; 17:159-63.
70. Kuriyama M. Et al. Prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen in prostate cancer. In *International Advances in Surgical Oncology*. New York. Alan R. Liss Inc. 1982; 5:29-43.
71. Stamey TA, Yang N, Hay AR. Prostate-specific antigen as a serum of the prostate. *New Engl J Med*. 1987; 317:909.
72. Oesterlin JE, Chan DW, Eptein JI. Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol*. 1988; 139:766.
73. Lloyd SN, Collins GN, Mc Kelvie GH, Rehir M, Rogres ACN. Predicted and actual change in serum prostate specific antigen following prostatectomy for BPH. *Urol*. 1994; 43:472.
74. Marks LS, Darcy FJ, Rhodes T, Shery DE, Rittenhouse H, Partin AW, Dekernion JB. Scout prostate a longitudinal characterization in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1996; 156:1035-1039.
75. Clausen J. *Laboratory Techniques in Biochemistry and molecular biology*. Elsevier, New York. Tercera edición. 1988; 464.
76. Zambrano AF, Díaz SV. *El radioinmunoanálisis y su control de calidad*. México D.F. 1996; 85.
77. Robles A., Balter H., Oliver P., Laiz J., Berbejillo J., Goncalvez Z., López A. Abstracts XVI Alasbimn Congreso Nuclear Medicine. Centro de investigaciones nucleares. Facultad de Ciencias. Montevideo, Uruguay. 1999.

78. Terres Speziale, Arturo M. Sosa Martínez, José. Martínez Miranda, Emilia. Zamora Palma, Alberto. Influencia de la edad en los valores de referencia del PSA en población mexicana. Revista mexicana de patología clínica. Junio 1998; 45(2):8-9,85.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## **6. APÉNDICE**

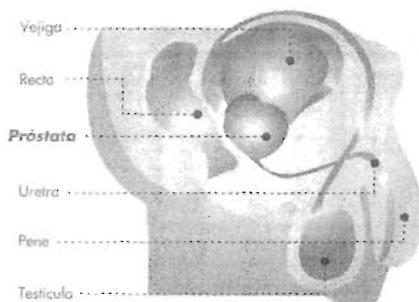
En las clínicas de medicina familiar se proporciona información general y el cuestionario de síntomas prostáticos, como una invitación a la población derechohabiente de varones de 40 a 85 años de edad para contestar el cuestionario y para que posteriormente sea valorado por el médico familiar.

## Crecimiento de la Próstata

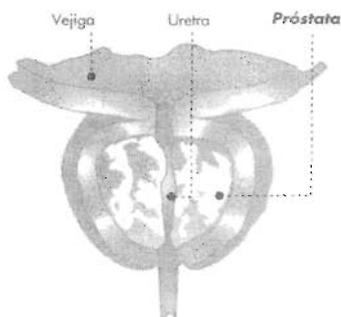
La próstata, es una glándula masculina normalmente del tamaño de una nuez. Se localiza debajo de la vejiga rodeando a la uretra, que es el conducto por el cual sale la orina: con la edad esta glándula se hace más grande.

El crecimiento de la próstata se presenta después de los 45 años y puede dificultar la salida de orina.

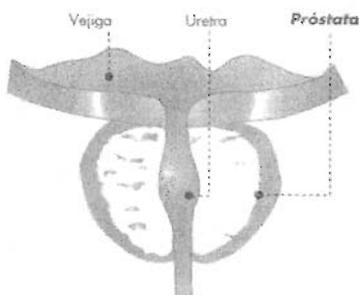
Vista lateral



Próstata crecida con obstrucción de uretra (vista frontal)



Próstata sana (vista frontal)



El crecimiento de la próstata es uno de los problemas de salud más importante en los adultos, al causar molestias urinarias principalmente en la noche, afectando importantemente la calidad de vida.

Esta dificultad puede ocasionar que la vejiga no se vacíe totalmente provocando problemas más serios.

## Síntomas del crecimiento prostático

- Necesidad urgente de orinar.
- Dificultad al empezar a orinar.
- Aumento en el número de veces que orina durante 24 horas.
- Disminución del calibre y la fuerza del chorro de la orina.
- Terminar de orinar por goteo.



**SECOTEX**  
**TAMSULOSINA**  
0.4 mg  
clave **5309**

# Cuestionario de Síntomas Prostáticos

**Instructivo:** El cuestionario se aplicará a todo paciente masculino mayor de 40 años, con antecedentes familiares de cáncer prostático o de mama. Y a partir de los 45 años a quienes no tengan estos antecedentes. En primera instancia será llenado por el paciente, en caso de tener problemas para hacerlo, deberá ser apoyado por el personal de salud.

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_ años  
 Domicilio-calle: \_\_\_\_\_ N° ext.: \_\_\_\_ N° int.: \_\_\_\_ Col.: \_\_\_\_\_ Localidad: \_\_\_\_\_  
 Mpio.: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_ C.P.: \_\_\_\_\_  
 ¿ Cuenta con seguridad social? Si  No  IMSS  ISSSTE  Seguro Popular  Otro: \_\_\_\_\_

## ¿ Tiene problemas con su Próstata y No lo Sabe?

Este cuestionario permite identificar, si usted tiene algún posible trastorno en su próstata basado en su forma de orinar. En las ocho preguntas siguientes, marque con una X en la columna correspondiente su respuesta.

Pregunta	Nunca	Una vez de cada cinco	Menos de la mitad de las veces	La mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre
<b>1. Vaciamiento incompleto:</b> Durante el último mes ¿ con qué frecuencia tuvo la sensación de no haber vaciado completamente la vejiga después de orinar?	0	1	2	3	4	5
<b>2. Frecuencia:</b> Durante el último mes ¿ con qué frecuencia debió orinar nuevamente en menos de dos horas después de haber terminado de orinar?	0	1	2	3	4	5
<b>3. Intermittencia:</b> Durante el último mes ¿ con qué frecuencia descubrió que al orinar se detenía y comenzaba nuevamente?	0	1	2	3	4	5
<b>4. Urgencia:</b> Durante el último mes ¿ cuantas veces le resultó difícil desmarcar la micción?	0	1	2	3	4	5
<b>5. Chorro débil:</b> Durante el último mes ¿ cuantas veces ha tenido un chorro débil?	0	1	2	3	4	5
<b>6. Esfuerzo:</b> Durante el último mes ¿ cuantas veces tuvo que esforzarse para comenzar a orinar?	0	1	2	3	4	5
	Ninguna	1 vez	2 veces	3 veces	4 veces	5 o más veces
<b>7. Nicturia:</b> Durante el último mes ¿ cuantas veces se ha levantado habitualmente para orinar desde que se acostó por la noche hasta que se levantó en la mañana?	0	1	2	3	4	5

Adaptado de la escala Internacional de Sintomatología prostática (I-PSS) Sumo los números correspondientes a cada una de sus respuestas y anote la calificación obtenida en la siguiente casilla:

Valoración: 1-7 sintomatología leve  
 8-19 sintomatología moderada  
 Arriba de 20 sintomatología severa

“ Entregue este cuestionario al personal de salud para que le informen y orienten sobre qué debe hacer”

**8. "Calidad de vida según sus síntomas urinarios"**  
 Si Ud. tuviera que pagar el resto de su vida orinando como la está haciendo ahora:  
 ¿ cómo se sentiría al respecto?

Encantado	Contento	Más bien satisfecho	Indiferente	Más bien insatisfecho	Mal	Muy mal
0	1	2	3	4	5	6

Índice de calidad de vida:

### Seguimiento:

Resultado del examen clínico		Resultado del Antígeno Prostático Específico (APE)	Inicio tratamiento de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)		Referencia en	
Negativo	Suspechoso		Si	No	Urología	Oncología