



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

RELACION DE LA VASECTOMIA Y EL CANCER DE
PROSTATA POR CUANTIFICACION DE ANTIGENO
ESPECIFICO DE PROSTATA SERICO USANDO UNA
TECNICA DE ANALISIS INMUNORADIOMETRICO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
GARCIA OTERO IRMA

U N A M
F E S
Z A R A G O Z A



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ASESORES: Q.F.B. JOSE PONCE GUERRERO
Q.F.B. JUAN FRANCISCO SANCHEZ RUIZ

MEXICO, D. F.

1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

20
2 ej.



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 : *Q. J. B. José Ponco Guaron*
Vocal : *Q. J. B. Juan Francisco Sánchez Ruiz*
Secretario: *Q. J. B. Martha A. Sánchez Rodríguez*
Suplente : *Q. J. B. Enriqueta Castrojén Rodríguez*
Suplente : *Q. J. B. Georgina Ríos Olivera*

Sitio donde se desarrolló el tema : Laboratorio de Medicina Nuclear y Radioinmunoanálisis del Hospital General Regional de Zona No. 25 del IMSS.

DEDICATORIAS

A mis padres :

*Juan y Josefina por brindarme su apoyo
comprensión y sobre todo por su amor.*

A mis tíos :

*Abraham y Paulita (+) a quienes amo y con
quienes comparto este momento a su memoria.*

A mis abuelos :

*Jose, Nicolasa, Ma. de la Luz y Victor (+)
con todo mi amor ofrezco este momento a la memoria
de ellos.*

A mis hermanos :

*Juan, Bety, Pilar y Miguel por su apoyo moral
y económico y sobre todo por su paciencia y compren-
sión.*

A mis sobrinos :

*Los pequeños Laura Edith, Angel Sebastian,
Juan Manuel y Ricardo por transmitirme su
energía y su ilusión por la vida.*

A mis queridas amigas de C.C.H :

*Claudia y Laura por brindarme su ayuda
y su amistad que es lo más valioso.*

*A mis queridas amigas de la JES:
Nico, Ana Olivia, Martha y Elisabeth de quienes
recibi todo el apoyo y su sincera amistad.*

*Un especial agradecimiento a:
Q.F.B. Victoria Dominguez, J.L.C. Ricardo
y J.L.C. Angelita por compartir sus conocimientos
y sabiduria.*

*A mis amigos del Instituto de Neurología:
Aurelio, Petra, Rosario, Enrique, Filiberto por im-
pulsarme, apoyarme y compartir sus conocimientos.*

*Con especial cariño a:
Lety, Gaby, Asucena y Juan Manuel por haber-
me brindado su paciencia, comprensión y amistad en
los momentos más difíciles y sobre todo por ayudarme
a alcanzar esta meta.*

*A la Q. C.
Lisbeth quien me ha brindado su apoyo
en todo momento.*

*A la Q. F. B.
Angelos Fernández por su apoyo para cumplir
una de mis metas.*

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, en especial a la FES Zaragoza por darme la oportunidad de formarme como profesionista.

A todos mis profesores por transmitirme sus conocimientos durante mi estancia en la facultad.

Al honorable jurado por su asesoramiento en la realización de este trabajo.

Al Q.F.B. José Ponce Guerrero por su valiosa asesoría en las bases teóricas y prácticas que hicieron posible la elaboración de esta tesis.

Al Hospital General Regional de Zona No. 25 del IMSS, en especial al Laboratorio de Medicina Nuclear y Radioinmunoanálisis por la facilidades otorgadas para hacer posible la realización de este trabajo de tesis.

Al Departamento de Informática, Genética, Radioinmunoanálisis, Banco de Sangre y Diseño Gráfico del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía por el apoyo brindado.

INDICE

	Página
1.0 Resumen	2
2.0 Introducción	3
3.0 Fundamento del tema	5
4.0 Marco teórico	12
4.1 Datos históricos	12
4.2 Consideraciones anatómicas	13
4.3 Epidemiología	16
4.4 Patogenia y anatomía patológica	18
4.5 Datos clínicos	19
4.6 Tratamiento	21
4.7 Vasectomía	26
4.8 Radioinmunoanálisis	28
4.9 Características generales y métodos de separación del RIA	30
4.10 Análisis inmunoradiométrico	35
4.11 Yodo 125 como radioisótopo en el campo clínico	38
4.12 Antígeno específico de próstata	42
4.13 Características biomoleculares y clínicas del AEP	44
5.0 Planteamiento del problema	49
6.0 Objetivos	51
6.1 Hipótesis	52
6.2 Criterios de selección	53
7.0 Reactivos	54
7.1 Almacenamiento de reactivos	56
7.2 Colección y preparación de muestras	57
7.3 Preparación de reactivos y material	58
7.4 Procedimiento	59
7.5 Diagrama de flujo	61
8.0 Diseño experimental	62
9.0 Análisis estadístico	62
10.0 Resultados	63
11.0 Discusión de resultados	75
12.0 Conclusiones	79
13.0 Sugerencias	80
14.0 Bibliografía	83

1.0 RESUMEN

El presente estudio se hizo con la finalidad de esclarecer la posible relación de la vasectomía como un factor de riesgo para desencadenar cáncer de próstata.

Basándonos en la literatura pudimos darnos cuenta que el cáncer de próstata tiene un alto índice de mortalidad y que muchos investigadores han tratado de esclarecer esta posible asociación mediante estudios realizados a hombres vasectomizados, en donde hasta el momento no se ha podido saber cómo afecta la vasectomía en el desarrollo de cáncer de próstata.

Se seleccionaron para este estudio 45 sueros de pacientes con vasectomía y 45 sueros de pacientes sin vasectomía con un rango de edad de 50 a 70 años. La mayoría de los pacientes se captaron de Banco de Sangre, lo que nos indicaba una población aparentemente sana. A todos ellos se les preguntó peso, edad, altura, estado civil y en los pacientes que tenían vasectomía, el tiempo de realizada.

Todos los pacientes tenían estudio de biometría hemática normal, para observar la relación vasectomía-cáncer de próstata se realizó la cuantificación de antígeno específico de próstata (AEP) por una técnica de análisis inmunoradiométrico.

Los resultados de la cuantificación de AEP obtenidos no indican una relación de la vasectomía como un posible factor de riesgo, ya que en ambos grupos se tuvieron concentraciones altas (> 5 ng/mL) de este marcador tumoral, siendo el porcentaje de AEP alto de 53.3% y para el rango normal (0-5 ng/mL) fué de 45.6%.

Mediante el análisis de varianza en donde se analizó : edad, peso y altura no se observaron resultados significativos.

Se integraron tablas de contingencia y se evaluó mediante la estadística χ^2 las variables categóricas como : vasectomía con estado civil, vasectomía con rango de AEP y concentración de AEP con estado civil, así mismo se realizó el análisis de Razón de Productos Cruzados y se calculó el riesgo relativo RR entre estas variables encontrando que ninguna de éstas mostraba riesgo para desarrollar cáncer ya que son estadísticamente iguales y que se tiene la misma probabilidad de obtener concentraciones de AEP altas y normales o bajas en los pacientes con y sin vasectomía.

2.0 INTRODUCCION.

El cáncer de próstata es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en varones de mediana edad y ancianos de países occidentales desarrollados. Alrededor de uno de cada diez varones pueden esperar el desarrollo de un cáncer de próstata clínicamente evidente durante su vida. El carcinoma de próstata es también interesante por su alta incidencia como enfermedad oculta y por su hormono-dependencia.¹

Dentro de los factores de riesgo que desencadenan cáncer de próstata se encuentran edad, dieta, sexualidad, tabaquismo, factores ambientales, factores hereditarios, raza y en la actualidad se está tratando de explicar el papel que juega la vasectomía en su desarrollo.

La vasectomía es un método utilizado para control de natalidad, sobre todo en países desarrollados, sin embargo la alta incidencia de cáncer prostático en países como México nos obliga a realizar estudios para poder esclarecer este posible factor de riesgo como desencadenante de cáncer de próstata.

El diagnóstico de cáncer de próstata antenormente estaba basado en diversas pruebas como: exploración rectal, cuantificación de fosfatasa ácida por radioinmunoanálisis, citología urinaria sin masaje previo, citología de secreción prostática, radiografía de torax, linfografía bipedal, tomografía axial computanzada (TAC) pelviana, exploración ósea senada, por mencionar algunas. Sin embargo en la actualidad algunas ya no se usan por ser poco específicas y poco sensibles para la detección de cáncer prostático y otras por su elevado costo. Las pruebas de diagnóstico disponibles hoy en día incluyen examen rectal, pruebas de antígeno específico de próstata (AEP), ultrasonido transrectal y gammagrafía ósea.²

La cuantificación de AEP es uno de los marcadores tumorales para detección de cáncer de próstata más utilizados hoy en día, tanto en países desarrollados como en México.

Este marcador a pesar de no detectar en todos los casos este tipo de tumor, tiene mayor sensibilidad, especificidad y valor predictivo que la fosfatasa ácida (que se encuentra elevada en otras patologías) y que si se usa en conjunto con otras pruebas como el examen digital rectal y gammagrafía ósea puede dar mejores resultados.

La incidencia de cáncer prostático está aumentando en países como E.U.A., principalmente a causa de la aplicación más amplia de las técnicas de detección. El objetivo de un es-

fuerzo de detección debe ser identificar y sólo tratar aquellos carcinomas prostáticos con mayor probabilidad de causar morbilidad o mortalidad si no se tratan. La detección de cánceres latentes, no progresivos, expondría a los pacientes a un tratamiento innecesario y a sus complicaciones y costos consecuentes.

La posibilidad de que los estudios de detección de cáncer prostático produzcan disminución en los índices anuales de mortalidad por la enfermedad, es un tema de considerable debate en la actualidad.

En nuestro trabajo tratamos de que con las pruebas de detección disponibles podamos observar la relación de cáncer de próstata con la vasectomía, como se ha tratado de evaluar en otros países y por consiguiente esclarecer esta relación como otro posible factor de riesgo para el cáncer de próstata, teniendo como fin el de concientizar a las personas para que acudan a sus clínicas de salud y realizarse estudios clínicos en forma general a fin de minimizar el riesgo o tratar oportunamente este padecimiento.

3.0 FUNDAMENTO DEL TEMA

La vasectomía es considerada como un procedimiento sin efectos a largo tiempo. En 1974 Leader y col. revisaron las complicaciones de la vasectomía y encontraron problemas a corto plazo como: hemorragia 0 a 18.2%, infección 10% y epididimitis en 0.4 a 6.1% y problemas a largo plazo como falla total de la vasectomía, desarrollo de granulomas de espermatozoides en 5 a 10% de los pacientes.

En 1983 Linnett demostró que después de la vasectomía unos dos tercios de los varones desarrollan anticuerpos circulantes contra espermatozoides.^{3,4}

En 1989 se observó una posible asociación entre la vasectomía y el cáncer de próstata. Posteriormente en 1990 se publicaron dos estudios simultáneos en donde se reportaba el riesgo de cáncer de próstata en hombres vasectomizados. Aunque no han sido determinadas las explicaciones biológicas, han estado en discusión posibles mecanismos que expliquen esta relación:

A) La vasectomía puede incrementar los niveles séricos de andrógenos, puesto que el cáncer de próstata es comúnmente andrógeno-dependiente, este promueve el desarrollo del cáncer.

B) Los anticuerpos antiespema se producen después de realizada la vasectomía, aumentando la posibilidad de que mediante esta cirugía se pueda inducir el cáncer de próstata. Sin embargo la credibilidad de este mecanismo ha sido cuestionada.

C) La vasectomía puede realzar el desarrollo de cáncer de próstata promoviendo la secreción de factores de crecimiento epidérmico, transformando el factor de crecimiento alfa, o interrumpiendo la inhibición de estos factores fuera de la próstata.^{5,6,7,8,9}

Se cree que pueda estar relacionado también con la disminución de secreción de un fluido prostático seguida de la vasectomía, o a la respuesta inmune post-vasectomía para antígenos antiespema, los cuales producen reacción cruzada con antígenos asociados a tumor y suprimiendo los mecanismos de inmunovigilancia al tumor.

Se ha observado el incremento de cáncer de próstata, de aproximadamente 500.000 vasectomías que se realizan anualmente en los Estados Unidos.¹⁰

La vasectomía ha sido asociada al riesgo de incrementar otros cánceres, en estudios realizados a hombres estadounidenses en donde se vio la asociación entre la muerte por cáncer de próstata y la vasectomía de 20 ó más años.

Se han manifestado problemas en cuanto a la asociación de la vasectomía-cáncer de próstata. Sheth y colaboradores propusieron la hipótesis de que la vasectomía podía disminuir el riesgo de cáncer de próstata. Esta hipótesis está basada en parte en la observación de que ratas vasectomizadas tuvieron disminución de la función y tamaño de la próstata. También hay evidencia de disminución de la actividad prostática seguida a la vasectomía en hombres. Por otra parte, hay estudios que indican que como resultado de la vasectomía se incrementaban los niveles séricos de testosterona los cuales incrementaban el riesgo de cáncer de próstata.^{11,12}

Numerosos reportes, especialmente de Ross y colaboradores, sugieren que niveles de hormonas androgénicas endógenas, principalmente testosterona o dihidrotestosterona, juegan un papel importante en el cáncer de próstata. La implicación de estas hormonas podría explicar, al menos en parte, por qué ha sido difícil determinar los factores de riesgo para el cáncer de próstata ya que los niveles de andrógenos en los individuos podrían resultar de la interacción de diferentes genes, incluyendo aquellos para testosterona, 5-alfa-reductasa¹³ globulina unida a hormonas sexuales, y estrógenos, así como la influencia del medio ambiente en estos productos, como ingesta de zinc, tabaquismo, vitamina A y dieta rica en grasa. Estudios epidemiológicos han tratado de demostrar una posible interacción de la dieta rica en grasa y la interacción de las hormonas a nivel de la próstata proporcionando importantes pistas para entender la causa del cáncer de próstata.^{11,12}

Se ha visto que el desarrollo y crecimiento de la próstata está bajo control de la testosterona y dihidrotestosterona, siendo una evidencia considerable que apoya la etiología hormonal para el cáncer de próstata.^{11,14}

Por otra parte el cáncer de próstata se detecta en su mayor parte en varones asintomáticos en los cuales se encuentran nódulos focales o áreas de induración dentro de la próstata en el momento de practicarse una exploración digital rectal.

Con poca frecuencia, los pacientes se presentan con signos de retención urinaria (vejiga palpable) o síntomas neurológicos, como resultado de metástasis epidurales y compresión de la médula espinal. Los síntomas obstructivos de la micción se deben con más frecuencia a hiperplasia prostática benigna, no obstante, los cánceres prostáticos grandes o localmente extensos pueden causar síntomas de vaciamiento obstructivo. El tumor puede extenderse localmente a estructuras penprostáticas o extenderse a la pelvis, ganglios aórticos y a veces a ganglios linfáticos supraclaviculares izquierdos. En los huesos principalmente tienen lugar las metástasis hematógenas (columna, pelvis, fémures y costillas) y son

por lo general de tipo osteoblástico. Las metástasis de ganglios linfáticos pueden causar linfedema de las extremidades inferiores. Como el esqueleto axial es el sitio más común de metástasis, los pacientes se pueden presentar con dolor de espalda o fracturas patológicas.^{15, 16}

Otras manifestaciones infrecuentes incluyen tromboflebitis recurrentes, coagulación intravascular diseminada y hemorragias (debidas a la extensa afectación de la médula ósea, más que a hemólisis microangiopática). En ocasiones las linfadenopatías supraclaviculares pueden ser el descubrimiento inicial. Los pacientes pueden presentar también síntomas de irritación vesical grave en ausencia de pruebas clínicas de infección.^{15, 16, 17}

Las vísceras como los pulmones, hígado, el sistema nervioso central (SNC) son raramente afectadas durante su curso. El tipo anaplásico, que es poco frecuente, puede afectar a pacientes más jóvenes.¹⁵

El diagnóstico de cáncer de próstata presenta muchas dificultades ya que algunas de las pruebas de detección no son altamente específicas.

El objetivo de una detección debe ser identificar y tratar en forma eficaz solo los carcinomas prostáticos que tienen mayor probabilidad de causar morbilidad o mortalidad. No así los cánceres latentes, no progresivos, que expondría a los pacientes a un tratamiento innecesario con sus complicaciones y costos consecuentes.

Las pruebas de detección disponibles actualmente incluyen el examen rectal, pruebas de laboratorio, ultrasonido transrectal e imagenología.

a) PRUEBAS DE LABORATORIO CLÍNICO : Análisis de orina, recuento y fórmula, pruebas de función hepática y renal, fosfatasa alcalina, calcio y fósforo, nos indican cierta alteración cuando la afectación metastásica es extensa, la afectación de la médula ósea puede ser lo bastante grave para producir anemia. Los aumentos del nitrógeno de la urea sanguínea y la creatinina pueden indicar insuficiencia renal por obstrucción de la desembocadura vesical u obstrucción uretral. Los estudios de función hepática son anormales cuando hay metástasis en hígado. Las alteraciones de las concentraciones séricas de calcio son comunes en la hipocalcemia debida a la avidéz de la captación de calcio por las metástasis osteoblásticas. Sin embargo estas pruebas de detección por sí solas no pueden ser específicas para la detección de cáncer de próstata sino que necesitan ser consideradas en conjunto con otras pruebas de detección.^{4, 18}

Los pacientes con retención 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 y aquellos con metástasis óseas pueden presentar incrementos en la fosfatasa alcalina o hipercalcemia. En los pacientes con cánceres prostáticos avanzados, puede presentarse evidencia clínica y de laboratorio de coagulación intravascular diseminada.

MarCADores tumorales: Los niveles séricos de fosfatasa ácida deben detectarse antes del tacto rectal y de la manipulación prostática, ya que ambas aumentan los niveles séricos de este marcador tumoral. Las fosfatasas ácidas se producen en varios tejidos como próstata, hígado, mama, los granulocitos y las plaquetas. En el 85% de los pacientes con cáncer de próstata se encuentran elevados los niveles de esta enzima. Sin embargo en pacientes con enfermedad de Gaucher, " osteitis deformans ", cáncer de mama y afección ósea provocada por otros tumores tienen niveles séricos aumentados de fosfatasa ácida.

La fosfatasa ácida tanto normal como tumoral es resistente al tartrato, el radioinmunoanálisis de la enzima presenta un elevado porcentaje de falsos positivos y ya no se recomienda para el examen de detección rutinario. Los niveles séricos de fosfatasa ácida de la médula ósea no son buenos indicadores de la presencia de metástasis.¹⁸

El antígeno carcinoembrionario (CEA) no debe pedirse de rutina, aumenta en muy pocos pacientes con carcinoma de próstata y en demasiadas patologías como para ser clínicamente útil.

b) IMÁGENES: La instrumentación transrectal moderna de ultrasonido (IRM) proporciona imágenes de alta definición de la próstata. Se ha usado considerablemente para el establecimiento de etapas de los cánceres prostáticos.

La IRM de próstata permite la evaluación de la lesión prostática así como de los ganglios linfáticos regionales. La próstata tiene un aspecto homogéneo en imágenes ponderadas T1, mientras que las imágenes T2 pueden hacer la distinción de la anatomía zonal de la próstata. El cáncer prostático suele relacionarse con una disminución en la intensidad de la señal de las imágenes ponderadas T2. La sensibilidad para la detección tanto de la penetración capsular como de invasión de las vesículas seminales es similar tanto con el ultrasonido transuretral como con imagen de resonancia magnética. La TC tiene una mínima

función en el examen debido a su incapacidad para identificar o determinar las etapas de cánceres prostáticos con precisión

Radiografía de tórax: Sólo es positiva para enfermedad metastásica en 6 a 10% de los enfermos. El ultrasonido transrectal no se debe usar como un instrumento de detección de primera línea debido a su costo, su baja especificidad (y por tanto un índice alto de biopsias), y el hecho de que aumenta el índice de detección muy poco en comparación con el uso combinado de examen digital y pruebas de antígeno específico de próstata.¹⁸

Ecografía transrectal: Se han detectado más de doble de cánceres usando este estudio que el examen digital rectal, lo que confirma su capacidad para detectar cánceres primarios no palpables. La detección para cáncer prostático, mediante examen digital rectal combinado con ecografía transrectal está todavía en investigación

Resección transuretral (RTU): En pacientes con hipertrofia prostática clásica no suele descubrir carcinoma prostático ya que la RTU extirpa tejidos de áreas centrales, mientras que por lo general el cáncer se inicia en la periferia.

Linfografía hipedal: Tiene un 70-80% de precisión, detectando adenopatías pélvicas y aórticas. Otros métodos más recientes de diagnóstico de extensión incluyen la tomografía computarizada (TC), imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) y ultrasonografía transrectal. La linfadenectomía pélvica, aunque permite una mayor precisión de diagnóstico de extensión, no se usa de manera rutinaria porque está asociada a morbilidad.^{15,16,17} Una vez establecido el diagnóstico, la extensión de la enfermedad puede evaluarse por exploraciones adicionales, como determinación del antígeno específico prostático (AEP), examen radiológico óseo y/o examen óseo con radionucleidos.

Gammagrafía ósea: Con radionúclidos es superior a las radiografías esqueléticas simples convencionales para detectar metástasis óseas. La mayor parte de los cánceres prostáticos es múltiple, y se localiza más comúnmente en el esqueleto axial.¹⁵

Se utiliza mucho en los balances preterapéuticos pues permite estudios globales, aparte de su superioridad con respecto a la radiología para detectar crecimientos tumorales de menor tamaño. La gammagrafía ósea por el ácido metadónico (MDP) (^{99m}Tc) es un examen de rutina indispensable para los cánceres osteófilos, cuya doble ventaja es la exploración del conjunto del esqueleto mediante un solo examen y su relativa simplicidad. Este examen está indicado tanto para la determinación de lesiones metastásicas óseas como para la vigilancia y evolución de los cánceres: osteosarcoma, osteomielitis, enfermedad de Paget, etc.¹⁹

c) LABORATORIO DE RADIOINMUNOANÁLISIS Y MEDICINA NUCLEAR :

Análisis inmunorradiométrico (IRMA): Posee una gran sensibilidad ya que utiliza anticuerpos altamente purificados para su marcación con radioisótopos y no existe un fenómeno de competencia. Este análisis se utiliza para medir las concentraciones séncas de antígeno específico de próstata (AEP), el cual es una glucoproteína producida sólo en el citoplasma de células prostáticas benignas y malignas. El valor séncico se correlaciona con el volumen de tejido prostático tanto benigno como maligno. La medición de AEP puede ser útil para detectar y clasificar en etapas el cáncer prostático, vigilar la respuesta al tratamiento y detectar recurrencia antes de que se vuelva clínicamente obvia. Como prueba de detección de primera línea, el AEP estará aumentado en aproximadamente 10 a 15% de los varones que acuden por sí mismos a las pruebas de detección.¹⁵

El AEP no puede usarse como prueba aislada para la detección del carcinoma prostático, pero es superior a la fosfatasa ácida prostática en la detección precoz de la recidiva de la enfermedad.

d) LABORATORIO DE PATOLOGIA :

Biopsia transrectal: El examen digital del recto es un camino para la detección temprana del cáncer prostático y se recomienda como parte del examen rutinario anual de varones con una edad superior a 40 años. Un nódulo duro generalmente en el lóbulo posterior de la glándula prostática es el descubrimiento más sospechoso, aunque estadísticamente solo la

mitad de los nódulos palpables en el examen rectal se deben a cáncer, por lo que puede llevarse a cabo una punción-biopsia transrectal o transperineal

La biopsia transrectal guiada por ultrasonido parece ser un mejor método de detección de cáncer prostático que la biopsia guiada por el dedo. El uso de una aguja de biopsia calibre 18, cargada con resorte, ha permitido la práctica de biopsia transrectal con pocas molestias para el paciente y morbilidad baja. Las biopsias por aspiración de la próstata, aunque son precisas y se relacionan con morbilidad baja, se han usado pocas veces desde la introducción del dispositivo para biopsia cargado con resorte, pero deben considerarse en los pacientes que se encuentran en un riesgo aumentado de hemorragia.

Como ya hemos mencionado, todavía no hay bases suficientemente sólidas que apoyen la asociación cáncer de próstata-vasectomía ya que no se han podido aclarar las bases que apoyen esta hipótesis. Sin embargo es necesario aclarar esta relación ya que así se podrá tener control sobre uno de los factores de riesgo para el cáncer de próstata, dándole seguimiento, si no a todos, por lo menos a gran parte de hombres que se realizan la vasectomía como método de esterilización y así poder disminuir la mortalidad debida a este cáncer.

Tomando en cuenta que la vasectomía no es el único factor que puede desencadenar el desarrollo del cáncer, es necesario concientizar a los varones para que evalúen su estado de salud en períodos de tiempo no muy largos para así disminuir no sólo el riesgo de cáncer de próstata, sino también el riesgo de padecer otras enfermedades mortales como ésta.

4.0 MARCO TEORICO

4.1 DATOS HISTORICOS

El papel de la próstata como causante de obstrucción de la vía de salida de la vejiga fue definido por primera vez por Fern de Nápoles, en 1530. La primera ilustración anatómica de la próstata se publicó en las *Tabulae Anatomicae de Vesalio*, en 1538. La primera referencia bibliográfica de un tumor prostático como causante de obstrucción del cuello vesical se debió a Riolano, en 1649, sin embargo, la primera referencia específica sobre el carcinoma de próstata se encontró en los escritos de Baillie, en 1794.

El gran anatomista inglés John Hunter demostró, en 1786, que extirpando los testículos de animales machos jóvenes se evitaba el crecimiento prostático; en el animal viejo, la orquiectomía producía atrofia prostática. Ciento cincuenta años después, Charles Huggins contribuyó enormemente al desarrollo de la oncología al demostrar que podía inducirse regresión del carcinoma de próstata por manipulación endócrina.

En 1935 Rich publicó que la enfermedad se diagnosticó clínicamente antes de la muerte sólo en un tercio de los pacientes en quienes se encontró cáncer prostático durante las necropsias. Mediante el examen cuidadoso de cortes graduales de la próstata, Franks en 1954 observó que en 30% de varones mayores de 50 años que murieron por otras causas había pruebas histológicas de carcinoma prostático. La frecuencia fue de 40% en varones de 70 a 79 años y 67% en los de 80 a 89 años. Se han encontrado resultados similares en análisis de material obtenido durante resecciones transuretrales de la próstata por afección benigna. Sheldon y col. en 1980 revisaron la literatura y publicaron las siguientes frecuencias promedio de cáncer prostático descubiertos en forma incidental en varones sometidos a resección transuretral de la próstata: 10.4% en los 50 a 59 años, 18.5% en el grupo de 60 a 69 años y 28.7% en los 70 a 79 años.¹⁷

En la actualidad se sabe que la transformación maligna puede afectar cualquiera de los componentes celulares de la próstata, más de 95% de los cánceres prostáticos son adenocarcinomas de origen tubuloalveolar o acinar. Se consideraba que el carcinoma prostático era raro cuando se identificó por primera vez como entidad específica al inicio del siglo XIX, pero hoy en día se reconoce que es quizá la transformación maligna más frecuente en varones. No todos los cánceres prostáticos son clínicamente aparentes e incluso cuando se

identifican no todos expresan el mismo potencial biológico o maligno. La heterogeneidad en la expresión del cáncer prostático ha originado gran confusión y controversia que afectan la selección de la terapéutica adecuada y la valoración de los resultados. Cerca de 85% de los carcinomas de la próstata se origina en la parte posterior de la glándula, mientras que el resto cerca de la uretra. Los tumores malignos de la próstata raras veces son el resultado de los crecimientos hiperplásicos benignos que frecuentemente se desarrollan alrededor de la uretra prostática en el anciano.

El carcinoma prostático rara vez produce síntomas hasta que se encuentran en estado avanzado. Cuando es tratado en su forma localizada el índice de supervivencia a los 5 años es de 70%, después de metástasis es inferior a 35%. La metástasis ósea diseminada, es el resultado de un cáncer prostático mortal.²⁰

El cáncer de próstata es una enfermedad de la edad avanzada. Rara vez se diagnostica en menores de 50 años y su frecuencia aumenta posteriormente en forma progresiva hasta el máximo en la octava década. Un número tres a ocho veces mayor de casos no se identifican clínicamente y sólo se encuentran en una necropsia incidental al examinar la próstata o durante una prostatectomía por afección benigna. Estos casos "latentes", o clínicamente no identificados constituyen una población mucho mayor de varones en quienes la enfermedad tiene un potencial maligno muy bajo o mueren por otra causa antes que transcurra el tiempo suficiente para que se manifieste plenamente el cáncer prostático.⁴

4.2 CONSIDERACIONES ANATOMICAS

La glándula prostática es un órgano sólido situado alrededor de la uretra entre la base de la vejiga y el diafragma urogenital. Se compone de elementos musculares glandulares y fibrosos. El peso normal de la próstata es de alrededor de 20 g.

La próstata se fija a la sínfisis púbica, por delante, por los ligamentos puboprostáticos y, por detrás, se separa del recto por la fascia de Denonvilliers.

La próstata se compone de 5 lóbulos: anterior, posterior, medio y dos laterales. El posterior se extiende a lo largo de toda la superficie posterior de la glándula y es la porción de la glándula que se palpa al efectuar un tacto rectal. McNeal, en un estudio sobre la morfología anatómica de la próstata, definió cuatro áreas anatómicas básicas: (Fig. 1)

1. La zona periférica, constituye el 70% de la glándula prostática y forma la parte lateral y dorsal de la próstata. La concentración de zinc, bajo control androgénico, es más alta en esta zona. Casi todos los carcinomas de próstata surgen en esta zona.

2. La zona central, constituye el 25% de la glándula prostática y tiene marcadas diferencias histológicas respecto a la región periférica. Esta rodeada en su parte distal por la zona periférica. En esta zona se encuentra el pepsinógeno II y el activador del plasminógeno.

3. La región preprostática es el segmento uretral proximal al verumontanum y es la zona exclusiva de hipertrofia prostática benigna.

4. El estroma fibromuscular anterior forma la superficie anterior de la próstata . 17, 21

La célula prostática es la célula blanco de gran número de hormonas y sustancias químicas que regulan el grado de proliferación glandular y el comportamiento biológico; esta influencia puede originarse en órganos tan cercanos a la próstata como el testículo o las glándulas suprarrenales o tan lejanos como la hipófisis y el hipotálamo. Recientemente se han identificado antígenos tumorales específicos en diversos sistemas de tumores de animales.

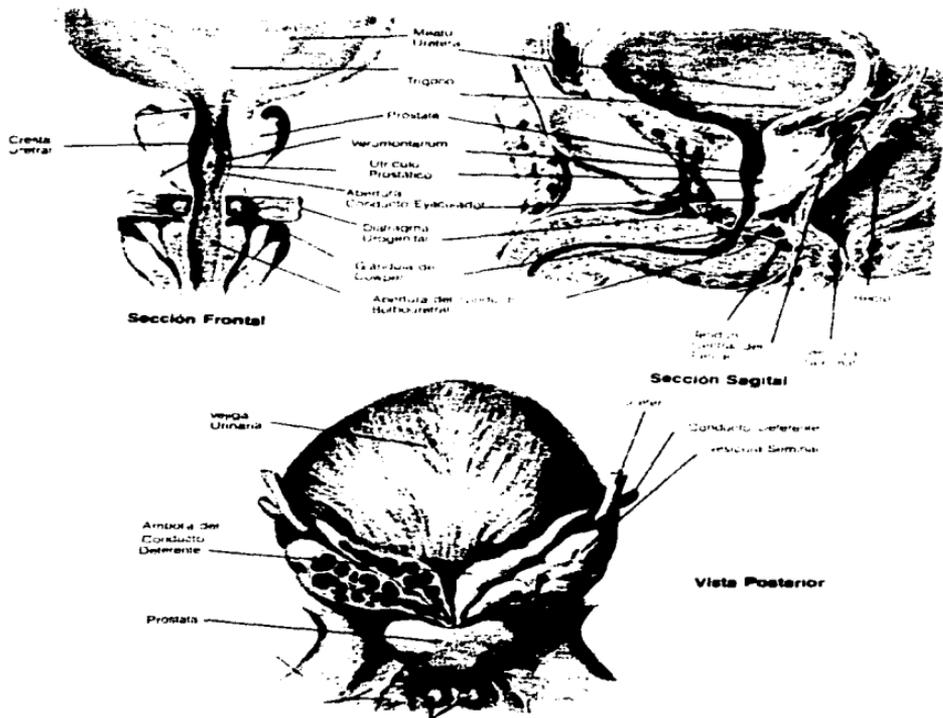


Fig. 1 Anatomía de la próstata y vesículas seminales.

Tomado de : Díaz, P.F. y Morell, O.M.

Fuente: Marcadores tumorales en cáncer de próstata

4.3 EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de próstata es un tumor relativamente frecuente en varones. se estima que en los Estados Unidos. en 1984. se diagnosticaron clinicamente 75.000 nuevos casos y 24.000 pacientes fallecieron a causa de esta enfermedad.

INCIDENCIA : El nesgo de detectar clinicamente un cáncer de próstata aumenta con la edad desde 0 02% a los 50 años hasta un 0 8% a los 80 años. ^{15 16 20}

ETIOLOGIA: No se conocen las causas del cáncer de prostata. se han asociado los siguientes aspectos:

1) DEMOGRAFIA. En Suecia se da el nesgo más elevado de cáncer de próstata; este es intermedio en Estados Unidos y Europa y bajo en Taiwan y Japón. Los Judios de cualquier grupo de edad parecen tener un nesgo bajo. ^{17 18}

2) ESTADO CIVIL: Los hombres solteros tienen el nesgo más bajo y este aumenta progresivamente en casados. viudos y divorciados. El riesgo también parece aumentar con el número de hijos.

3) TRABAJO: Los trabajadores de las industrias del caucho y del cadmio parecen tener más probabilidades de desarrollar un cáncer de próstata, lo que sugiere una posible intervención de la carcinogénesis química. ^{12 21 22}

4) HORMONAS: En los pacientes con cáncer de próstata o hipertrofia prostática se han detectado niveles alterados de metabolitos estrógenicos y androgénicos. La asociación de cirrosis hepática y aumento del nesgo de cáncer de próstata sugiere que la alteración hormonal del medio tiene un papel etiológico. ^{4, 15}

5) FACTORES GENETICOS: El cáncer de próstata es más frecuente en algunas familias indicando así una predisposición genética compartida. El riesgo de cáncer de próstata en

hombres de raza negra aumenta más rápidamente que en la raza blanca ^{12, 17, 18, 20} y en los hombres con grupo sanguíneo tipo "A" ^{17, 20}

6) DIETA: Hirayama sugiere que una dieta occidental alta en grasas animales se acompaña de mayor mortalidad, en tanto que la dieta tradicional japonesa, rica en verduras verdes y amarillas, tienen al parecer un efecto protector. El contenido alto en grasa en la dieta alteraría quizá el metabolismo del colesterol y los esteroides y se relacionaría así mismo con sustancias carcinógenas como nitrosaminas, derivadas de la preparación y cocimiento de la carne. Se sabe que las verduras verdes y amarillas tienen un contenido alto de vitaminas A y C que pueden tener un efecto protector. ^{4, 12}

7) TABAQUISMO: Hsing y colaboradores demostraron un riesgo relativo de 1.8 y 2.1 por cigarrillo fumado y tabaco mascado, respectivamente. Los datos de riesgo por fumar cigarrillo son muy complicados por los resultados contradictorios sobre el efecto del cigarrillo en las hormonas sexuales séricas. ¹²

8) VASECTOMIA: Se ha sugerido que la vasectomía incrementa el riesgo de cáncer de próstata de la observación de que hombres vasectomizados tienen niveles altos de testosterona circulante. ^{11, 12, 14}

9) VIRUS: En tejido prostático carcinomatoso se han observado con microscopía electrónica partículas de virus. Se ha establecido una relación temporal entre la frecuencia de gonorrea y un aumento subsecuente del porcentaje de cáncer prostático; se supone que estos pacientes se expusieron a infección viral. ^{4, 21}

4.4 PATOGENIA Y ANATOMIA PATOLOGICA

La transformación maligna ocurre en las células madre del epitelio prostático acinar. El grado de aberración puede impartir diversos aspectos al cáncer prostático.

La mayor parte de las células epiteliales prostáticas malignas tienen un núcleo hiper cromático grande con grandes nucleolos prominentes. En las células malignas el núcleo es ex céntrico, en contraste con las epiteliales normales en que se localiza en la base cerca de la membrana basal. Las glándulas malignas pueden ser pequeñas y dispuestas en grupos y con frecuencia con una configuración espaldada con espaldada. Las células se encuentran en una sola capa y no existe la capa basal de tinción oscura.

CLASIFICACION DE LA ETAPA Y GRADO DEL TUMOR:

No existe una clasificación universalmente aceptada. Los dos sistemas más extendidos son la clasificación de Whitmore y Jewett (A, B, C, D) y el sistema T, M, N (Tumor, Ganglios, Metástasis) de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC).

En el sistema de clasificación de la etapa propuesto por Whitmore y Jewett (1956), los tumores se clasifican de la siguiente manera:

ESTADIO A: Tumores microscópicos e intracapsulares. Tumor descubierto como hallazgo incidental en piezas de prostatectomía por patología benigna.

- A₁ : Focal (T_{0a}, N₀, M₀).
- A₂ : Difuso o indiferenciado (T_{0b}, N₀, M₀).

ESTADIO B: Tumores macroscópicos e intracapsulares.

- B₁ : Nódulo menor de 1.5 cm. o induración menor de un lóbulo (T_{1a}, T_{1b}, N₀, M₀).
- B₂ : Nódulo mayor de 1.5 cm. o induración de uno o los dos lóbulos (T_{1c}, T₂, N₀, M₀).

ESTADIO C: Tumores macroscópicos y extracapsulares.

- C₁ : Menor de 70 gramos. No afecta vesículas seminales (T₃, N +/- M₀)
- C₂ : Mayor de 70 gramos. Afección de vesículas seminales, trigono, cuello vesical, uréteres terminales (T₄, N +/- M₀)

ETAPA D: Enfermedad metastásica

- D₀ : Elevación de fosfatasa ácida sin evidencia de extensión extraprostática.
- D₁ : Metástasis en ganglios linfáticos pelvianos.
- D₂ : Metástasis a distancia (T₀₋₄, N₊, M₊).

Se han introducido varias subdivisiones para cada etapa basándose estas en el tamaño o extensión del tumor.

CLASIFICACION DE GLEASON.

Gleason y colaboradores han propuesto un sistema de clasificación pronóstica, basándose en el estado clínico y el grado de diferenciación de la forma primaria y secundaria del tumor. Los pacientes con tumores en un nivel 5 ó inferior de Gleason presentan lesiones bien diferenciadas y estadios relativamente precoces, con pronóstico excelente. Los pacientes con nivel de 6 a 10 generalmente muestran tumores en estadios B y C con diferenciación moderada y pronóstico intermedio. Los niveles superiores a 10 generalmente corresponden a lesiones anaplásicas con mal pronóstico. Gleason ha manifestado que el grado de diferenciación histológica del adenoma prostático es la medida de la malignidad biológica del tumor más fácil de obtener, más sencilla y más importante. ^{4, 17, 21}

4.5 DATOS CLINICOS

SINTOMAS: El tumor puede pasar desapercibido hasta que la enfermedad está avanzada o se descubre en forma incidental durante una operación por enfermedad benigna. La dificultad en su fase inicial, depende en parte de la falta de signos o síntomas tempranos de

advertencia. El cáncer prostático no necesariamente evoluciona en forma ordenada desde la etapa de enfermedad microscópica hasta la del crecimiento local regional y en seguida a metastasis distantes en consecuencia es posible que los síntomas relacionados con las metastasis procedan a cualquier indicación de crecimiento maligno en la próstata

1. Crecimiento local. Suele causar los síntomas de obstrucción de la micción que ocurren con la edad. El cáncer prostático se inicia en la periferia de la glándula y suele producir compresión de la uretra y detención de la micción solo cuando el tumor alcanza un tamaño considerable que se presenta en forma repentina y se agrava con rapidez. El crecimiento local del tumor en especial con invasión perineural puede causar obstrucción rectal que disminuye el calibre de las heces y causa dolor en la defecación. La extensión local del tumor por lo general origina dolor rectal o perineal. No suele haber dificultades en la función sexual, debidas al cáncer, pero es posible que haya dolor en la eyacuación. La hiperplasia prostática benigna puede acompañarse de hematospemia y hematuria

2. Enfermedad metastásica. Los síntomas de dolor óseo persistente (localizado o multifocal) y en especial en la columna o la pelvis siempre indican una investigación para cáncer prostático. La fatiga, pérdida de peso y malestar son indicaciones inespecíficas de enfermedad extensa

SIGNOS: En un varón mayor de 50 años los cambios en el tamaño, forma y consistencia de la próstata deben poner alerta al médico. Como los cánceres epiteliales de la próstata despiertan gran reacción del estroma, el área de transformación maligna toma una consistencia dura pétreo, la próstata normal o con hiperplasia benigna es mucho más suave. Un nódulo aislado, duro en la próstata de un varón de esta edad tiene un 50% de posibilidad de ser maligno. La pérdida de simetría de los bordes anatómicos de la glándula y la extensión de la induración corresponden en más de 70% a una posible afección maligna. Otras causas de induración de la glándula incluyen cálculos prostáticos o inflamación granulomatosa y la nodularidad ocurre en la hiperplasia prostática benigna. Las metastasis óseas se identifican por áreas localizadas de hipersensibilidad a la palpación. Por este medio también se descubre linfadenopatía en la región inguinal, pared lateral de la pelvis o fosa supraclavicular. ^{4 18 20}

4.6 TRATAMIENTO

A. ENFERMEDAD LOCALIZADA. En la actualidad las decisiones terapéuticas se basan en el grado y etapa del tumor, y en la edad y salud del paciente. Aunque algunos pacientes seleccionados pueden ser candidatos para vigilancia con base en la edad o estado de salud, y la presencia de cánceres de volumen reducido o bien diferenciados, la mayoría de los sujetos con una supervivencia prevista mayor de 10 años deben ser tomados en consideración para tratamiento con irradiación o cirugía. Tanto la radioterapia como la prostatectomía radical permiten niveles aceptables de control local. La prostatectomía radical parece relacionarse con una menor probabilidad de recurrencia local y una supervivencia más prolongada libre de enfermedad a 10 años. Debe avisarse a los pacientes sobre todas las opciones de tratamiento (incluyendo vigilancia), junto con sus beneficios, riesgos y limitaciones particulares.

B. PROSTATECTOMIA RADICAL. Aquí se extirpan las vesículas seminales, próstata y la ampolla de los conductos deferentes. Esta técnica ha permitido mantener la continencia urinaria en casi todos los enfermos, y la función erectil en algunos pacientes seleccionados. No obstante, el procedimiento debe usarse en forma selectiva. Como la penetración capsular es un hallazgo común en aquellos con un cáncer prostático supuestamente localizado, la preservación del paquete vascular nervioso contiguo con un cáncer prostático puede incrementar la probabilidad de recurrencia local del tumor. La recurrencia local no es frecuente después de la prostatectomía radical, y su incidencia se relaciona con la etapa patológica. Los cánceres limitados al órgano recurren raramente (2% local, 1% distantes). No obstante, los cánceres que se encuentran extendidos localmente (penetración capsular, invasión de vesículas seminales), se asocian con índices de relapso local (10 a 25%) y distante (20 a 25%) más altos.

Los candidatos ideales para el procedimiento incluyen a pacientes sanos con cánceres en etapas T1, T2 y seleccionados T3. Los sujetos con tumores locales avanzados (T3 y T4), y aquellos con metástasis de ganglios linfáticos, pocas veces son candidatos para este procedimiento. Sin embargo, se ha reportado que con cánceres más avanzados pueden beneficiarse con procedimientos terapéuticos locales enérgicos. Algunos consideran que en el resultado influye positivamente la ploidia del tumor y la aplicación temprana de privación androgénica después de la cirugía.

Los enfermos con márgenes quirúrgicos positivos están en un riesgo aumentado de relapso tumoral local y distante. A estos pacientes frecuentemente se les considera candidatos a terapéutica coadyuvante (radiación para márgenes positivos o privación de andrógenos para metástasis de ganglios linfáticos). Aunque la radiación coadyuvante parece relacionarse con menos recurrencias locales (0 a 5% con radiación en comparación con 15 a 30% sin ella), tiene poco o ningún impacto sobre los índices de fracasos distantes (30 a 35% con radiación en comparación con 30 a 45% sin esta).

C. RADIOTERAPIA: La radiación puede aplicarse con diversas técnicas, incluyendo el uso de radioterapia con rayos externos y el implante transperitoneal de radioisótopos. La morbilidad es limitada, y la supervivencia de pacientes con cánceres localizados (T1, T2 y seleccionados T3) se acerca al 65% a los 10 años. Como sucede con la cirugía, la probabilidad del fracaso local se correlaciona con la técnica y etapa del tumor. La probabilidad de una biopsia prostática positiva más de 18 meses después de la cirugía varía entre 20 y 60% en algunas series. Los pacientes con recurrencia local están en un riesgo aumentado de progresión del cáncer y de muerte por éste, en comparación con aquellos que tienen biopsias negativas. Es posible que las definiciones ambiguas de blancos establecidos, las dosis inadecuadas de radiación y comprensión de pacientes, sean causantes de los fracasos notados en algunas series. Las técnicas nuevas de radiación (implantación, terapéutica conformal con el uso de reconstrucción tridimensional de volúmenes tumorales con base en TC, partículas pesadas, partículas cargadas y partículas pesadas cargadas) pueden mejorar los índices de control local.

D. VIGILANCIA: No se ha demostrado en forma contundente un impacto positivo del tratamiento del cáncer prostático localizado en relación a la supervivencia. La vigilancia por sí sola puede ser una forma apropiada de tratamiento para enfermos muy seleccionados con cáncer prostático. No obstante, la mayoría de los pacientes en estas series es de mayor edad y tiene cánceres muy pequeños y bien diferenciados. Además no se han definido los puntos terminales para la intervención en los pacientes bajo regímenes de vigilancia.

E. ENFERMEDAD AVANZADA DE MANERA LOCAL Y REGIONAL. Los cánceres prostáticos que se relacionan con grados mínimos de penetración capsular son candidatos para irradiación o cirugía estándares. Aquellos con cánceres localmente extensos, incluyendo

los que presentan invasión de la vesícula seminal y del cuello vesical, están en un riesgo aumentado de relapso tanto local como a distancia, a pesar de la terapéutica convencional. En la actualidad, están probándose en estos pacientes terapéutica de combinación (privación de andrógenos combinada con cirugía o radiación), cirugía, formas más nuevas de radiación y terapéutica hormonal sola. En forma similar, los sujetos con metástasis en ganglios linfáticos pueden beneficiarse poco mediante terapéutica local agresiva, y con más frecuencia se tratan mejor mediante privación de andrógenos debido a la inevitabilidad de relapso distante en tales pacientes.

F. ENFERMEDAD METASTÁSICA: Como la muerte a causa del carcinoma prostático es casi invariablemente resultado de falta de control de la enfermedad metastásica, la investigación ha hecho máximos esfuerzos para mejorar el control de la enfermedad distante. Es bien conocido el hecho de que la mayor parte de los carcinomas prostáticos dependen de hormonas, y aproximadamente de 70 al 80% de los varones con cáncer prostático metastásico responderá de modo favorable a vanas formas de privación de andrógenos. La testosterona, el principal andrógeno circulante, es producido por las células de Leydig en los testículos (95%), en cantidad menor por conversión periférica de otros esteroides. Aunque 98% de la testosterona del suero está fija a proteínas, la testosterona libre penetra en las células prostáticas y es convertida a dihidrotestosterona, que es el andrógeno intracelular más importante. La dihidrotestosterona se fija a una proteína receptora citoplásmica, y el complejo se desplaza al núcleo celular, donde modula la transcripción. La privación de andrógenos se puede introducir a vanos niveles junto con el eje hipofisario-gonadal, mediante una diversidad de métodos o agentes (Tabla 1). El uso de agonistas de LHRH (leuprolida, buserelin, nafarelina), que es una nueva clase de fármacos que se administran mensualmente por inyección, ha permitido la inducción de la privación de andrógenos sin orquidectomía o administración de dietilestilbestrol. En la actualidad, la administración de agonistas de LHRH y la orquidectomía son las formas más comunes usadas de bloqueo primario de andrógenos. Debido a su iniciación rápida de acción, debe considerarse el empleo de ketoconazol en los sujetos con cáncer prostático avanzado que se presentan con compresión de la médula espinal o coagulación intravascular diseminada. Aunque la testosterona es el andrógeno circulante principal, la glándula suprarrenal secreta los andrógenos dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona y androstenediona. Algunos investigadores piensan que la supresión de andrógenos tanto testiculares como supra-

renales permitirá una respuesta inicial mejor y más prolongada que los métodos que inhiben la producción únicamente de andrógenos testiculares. El bloqueo androgénico completo puede lograrse combinando un antiandrogénico con el uso de un agonista LHRH u orquidectomía. La flutamida es un antiandrogénico no esteroideo que parece actuar fijándose competitivamente al receptor de dihidrotestosterona que es el andrógeno intracelular que causa el crecimiento de células prostáticas. Cuando se estratifican los pacientes con cáncer prostático metastásico en relación al grado de enfermedad y estado de funcionalidad, aquellos con enfermedad limitada y un buen estado funcional, que se tratan con bloqueo androgénico combinado (agonista LHRH y flutamida) parecen sobrevivir durante un periodo más prolongado que los que se tratan únicamente con agonista de LHRH.

Aunque la privación de andrógenos es eficaz, la mayoría de los pacientes con enfermedad avanzada tratados de esta forma experimentarán un relapso de la enfermedad, dentro de un plazo de tres años. Una vez que se ha identificado el relapso, la supervivencia es limitada. En los pacientes en los cuales ha fracasado la terapéutica hormonal estándar, deben instituirse cuidados paliativos incluyendo control adecuado del dolor e irradiación focal de enfermedad ósea sintomática o inestable. La terapéutica secundaria con agentes quimioterápicos tiene resultados limitados, pero debe considerarse en personas con un estado funcional razonable. Las experiencias preliminares de suramin, un antagonista del factor de crecimiento, sugiere que puede tener una actividad sustancial en aquellos con cáncer prostático refractario a hormonas. 4 15, 17

NIVEL	AGENTE	SECUELAS	DOSIS
Hipofisis, hipotálamo	Estrógenos	Ginecomastia, rubores, impotencia, enfermedad tromboembólica	1 a 3 mg al día
	Agonistas de LHRH	Impotencia, rubores, ginecomastia, raramente anemia	Inyección mensual
Suprarrenal	Ketoconazol	Insuficiencia suprarrenal, náusea, ginecomastia, toxicidad hepática.	400 mg 3 veces al día
	Aminoglutetimida	Insuficiencia suprarrenal, náusea, exantema, ataxia	250 mg 4 veces al día
	Glucocorticoides	Hemorragia gastrointestinal, retención de líquidos	Prednisona: 20 a 40 mg al día
Testículos	Orquidectomía	Ginecomastia, rubores, impotencia	
Células prostáticas	Antiandrógenos	Sin impotencia cuando se usa solo, náusea, diarrea	Flutamida: 250 mg 3 veces al día

Tabla 1 : Ablación de andrógenos para cáncer prostático.

Tomado de : Tierney M L, Mc Phee J S, 1996.

Fuente : Diagnóstico clínico y tratamiento.

4.7 VASECTOMIA

El cambio en las actitudes sociales ha originado un incremento espectacular en el número de vasectomías durante los últimos años. Se estima que en E. U. A. se hacen unas 500 000 cada año (Linnett, 1983). En México a pesar de que en estos últimos años se ha dado mayor difusión a este procedimiento para control de natalidad aún no se ha logrado un cambio de actitud en los varones mexicanos quienes en su mayoría rehusan este método por considerarlo un ataque hacia su sexualidad. No obstante en nuestro país se llegan a realizar algunas intervenciones de vasectomía sin llegar a comparar el gran número de éstas realizadas en los países desarrollados. Como aún no se desarrolla una píldora anticonceptiva clínicamente útil en varones, la vasectomía y los métodos de barrera, así como la castración, son las técnicas más comunes para el control de la natalidad utilizados hoy en día. A pesar de que se conocen nuevos procedimientos en donde la vasectomía se realiza sin bisturí y por consiguiente sin dolor y molestias al paciente, en México son pocos los lugares en donde se cuenta con el equipo necesario para realizar esta cirugía y en la mayoría de los centros de atención para el control de natalidad se sigue realizando la vasectomía tradicional. En China se ha desarrollado una nueva técnica que hace el procedimiento más simple y con pocas complicaciones.²³

La vasectomía constituye un procedimiento quirúrgico mediante el cual los conductos que transportan el semen, los conductos deferentes, son cortados y ligados, haciendo una pequeña incisión sobre la piel del escroto, se saca el conducto cortando de 2-3 cm. Se anudan los extremos, bloqueando el paso de los espermatozoides de los testículos a los conductos eyaculatorios. El sitio de la incisión está retirado de los testículos y en forma alguna altera su función (Fig. 2).

Este tipo de cirugía puede realizarse aproximadamente en 20 min., bajo anestesia general o local. El hombre con vasectomía permanece potente pero estéril, el líquido espermático que produce en adelante es simplemente absorbido por su cuerpo.

El paciente permanece fértil por un cierto tiempo después de la vasectomía debido a que las primeras 10 a 20 eyaculaciones a menudo contendrán espermatozoides residuales. El hombre vasectomizado debe tener dos cuentas espermáticas libres de espermatozoides antes de que se considere estéril.^{4 16}

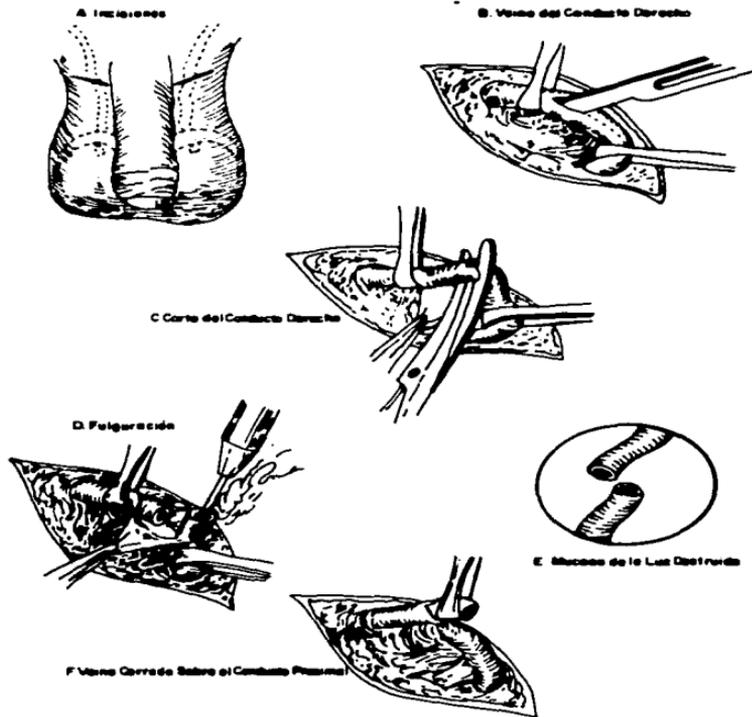


Fig. 2. Procedimiento de la vasectomía
 Tomado de : Smith, R.D., 1985
 Fuente: Urología general

4.8 RADIOINMUNOANÁLISIS (RIA)

Diversos progresos técnicos y conceptuales en bioquímica, inmunología, radionúclidos y medicina abrieron el camino, en la década de 1950, al desarrollo del radioinmunoanálisis y luego a muchos otros tipos de análisis de unión competitiva. Entre estos progresos están el desarrollo de técnicas para estudiar el recambio de proteínas con rotulos isotópicos y el establecimiento de métodos para marcar proteínas con isótopos de yodo en actividades específicas relativamente especializadas, y el aprovechamiento de unión específica y de gran afinidad de antígenos por anticuerpos.

Un paso fundamental fue el reconocimiento por Berson y Yalow de que la desaparición demorada de insulina iodada de la circulación de diabéticos insulino-dependientes podría atribuirse a la presencia de anticuerpos endógenos que ligaban la insulina y demoraban su pronta depuración metabólica del compartimento vascular. Aunque esto no parece perfectamente razonable 20 y más años después, era revolucionario en su momento porque entonces se aceptaba generalmente que las moléculas tan pequeñas como la insulina no podían ser inmunogénicas. Estos investigadores pioneros demostraron que la adición de insulina no marcada competía por sitios de unión de anticuerpos con la insulina radiactiva, y que la proporción ligada tenía relación cuantitativa con la concentración de insulina no radiactiva cuando trazador y anticuerpo se mantenían constantes. Así reconocieron y fueron los primeros en aprovechar el enorme potencial metodológico de una interacción específica de unión para el análisis cuantitativo de pequeñas concentraciones circulantes de especies moleculares de proteínas. Debemos recordar que las proteínas y los péptidos de interés para las mediciones no contienen generalmente ningún aminoácido especial o poco común ni uniones o ligaduras que pudieran conferirles propiedades fisicoquímicas exclusivas que permitan su detección específica. Además, estas moléculas existen en el suero o plasma en medio de una diversidad de especies de proteínas y péptidos que pueden aventajarlas en número hasta en 8 órdenes de magnitud como por ejemplo las concentraciones circulantes de albúmina (10^{-4} M) y globulinas (10^{-4} M) en contraste con las de insulina (10^{-10} M) o somatostatina (10^{-11} M).

Otra área de radioinmunoanálisis donde se ha trabajado mucho posteriormente es la relación entre la actividad biológica e inmunológica de una hormona dada, entre una molécula hormonal y sus precursores (insulina y proinsulina) o entre una molécula madre y sus pro-

ductos metabólicos (hormona paratiroidea o ACTH). Nuevamente las implicaciones de estos problemas fueron claramente reconocidas en la iniciación del radioinmunoanálisis por Berson y Yalow. Ellos vieron que no había garantía de que porciones de la molécula reconocidas por el anticuerpo coincidieran necesariamente con las porciones requeridas para la actividad biológica. Además, como prácticamente todos los antisueros son heterogéneos con respecto a las concentraciones en sitios de combinación de anticuerpos (título) y a la fuerza de unión (afinidad), tampoco hay garantía de que dos antisueros diferentes den necesariamente los mismos resultados cuantitativos para la misma muestra desconocida, aunque se usen idénticos trazadores y estándares. Más aún, si el mismo ligando reactivo es heterogéneo en el suero o plasma, con múltiples componentes circulantes, la complejidad de la situación aumenta. Los diversos componentes pueden estar presentes en concentraciones diferentes, debido a índices de producción variables o a índices variables de depuración metabólica. Cada componente puede reaccionar en forma diferente con el antisuero; algunos pueden ser bien reconocidos por un antisuero para pasar totalmente inadvertidos por otro.

Uno de los principales problemas de los primeros análisis fue que las técnicas conocidas para marcar proteínas con isótopos radiactivos daban productos de actividad específica tan baja que no eran útiles, o requerían manipulaciones químicas difíciles y potencialmente riesgosas de cantidades muy grandes (50-80 mCi por vez) de I-131. El desarrollo del método de cloramina-T de yodación de proteínas, creado por Greenwood, ayudó a traer a la técnica recientemente descrita del radioinmunoanálisis dentro del alcance práctico de muchos investigadores. Unger y Daughaday ya habían descrito análisis de glucagón y somatotrofina humana; de este modo, los análisis de insulina, somatotrofina y glucagón estuvieron en la vanguardia. 22, 24, 25, 26, 27

4.9 CARACTERISTICAS GENERALES Y METODOS DE SEPARACION DEL RIA.

El radioinmunoanálisis es una técnica que esta regida por la ley de acción de masas. y se fundamenta en la reacción basica de la inmunologia



Donde Ag = antígeno

Ac = anticuerpo

La técnica de radioinmunoanálisis es sumamente especifica y sensible. utiliza anticuerpos y material radiactivo (isótopos) Tiene una amplia aplicación para cuantificar hormonas, vitaminas, drogas y fármacos cuya concentración en fluidos biológicos pertenecen al orden de nanogramos o picogramos.

El radioinmunoanálisis se basa en la competencia de una sustancia sin marcar y la misma sustancia marcada radioisotópicamente por un anticuerpo (reactivo específico) común a ambas

Ag = antígeno sin marcar

Ag* = antígeno marcado

Ac = anticuerpo (reactivo específico)



Cuando se agrega Ag*



En el caso de limitar las moléculas de anticuerpo y con un exceso de Ag y Ag* se tiene.



Por lo que se deduce que existirían dos fracciones:

1. **La fracción unida**, que comprende el Ag (marcado y sin marcar) unido al Ac.
 2. **La fracción libre**, compuesta por la cantidad de Ag (marcado y sin marcar) que no se ha unido al anticuerpo.
 Para conocer la concentración de la sustancia presente es indistinto medir la actividad de la fracción libre o combinada, ya que ambas son proporcionales a la cantidad de sustancia existente. Si se construye un gráfico de índice de respuesta con dosis conocidas y se interpola en el la radiactividad hallada nos permitirá conocer la concentración de la sustancia presente en la muestra.
 Para juzgar el comportamiento fisicoquímico de un sistema se define un modelo que permite conocer la ley general que rige este tipo de análisis y por consiguiente predecir y analizar curvas dosis respuesta obtenidas con este sistema.
- a) La reacción Ag - Ac es una **reacción de segundo orden** según la cinética fisicoquímica.
 - b) La sustancia a valorar o un complejo de ésta debe poseer **características antigénicas** y provocar la producción de anticuerpos específicos y con un título suficientemente alto.
 - c) La sustancia debe estar **altamente purificada** para poder emplearla como estándar y marcarla con un radioisótopo para dar un producto de actividad específica determinada.
 - d) Tanto el Ag como el Ac deben ser **univalentes**, es decir, que la reacción es equimolecular y no pueden ocurrir otras reacciones.
 - e) Que no se produzcan **efectos alostéricos** ni cooperativos.

- f) Tanto el Ag como el Ag⁺ deben manifestar **iguales propiedades fisicoquímicas y este-
ricas** y de este modo la constante de equilibrio será la misma para ambos antígenos
- g) Tanto el ligando (Ag) como la proteína ligante (Ac) reaccionen hasta **alcanzar el equili-
brio**.
- h) Que la fracción libre pueda ser **separada de la unida sin alterar el equilibrio**.
- i) Tanto el Ag como el Ac deben estar presentes en el ensayo en forma **homogénea y
constituidos por una sola especie química**. ^{22 25 26}

MÉTODOS DE SEPARACION

En la selección del método se deben tomar en consideración los siguientes criterios.

EFFECTIVIDAD. Se refiere a la obtención de las fracciones libre y unida, con una mínima probabilidad de clasificarlos en forma errónea. No debe haber interferencia con el equilibrio de la reacción, es decir que no favorezca la disociación del complejo Ag - Ac

SIMPLICIDAD. Evitar la necesidad de emplear equipo especializado, los reactivos tienen que ser accesibles y de bajo costo; el tiempo en que se efectúe el procedimiento debe ser corto.

APLICABILIDAD. La efectividad del método no tiene que verse comprometida con la naturaleza o tejido biológico en el que se pretenda medir el analito y debe de aplicarse a una variedad de reacciones.

Los métodos de separación existentes se agrupan de acuerdo al principio fisicoquímico por el que se obtiene la participación de las fracciones libre y unida. Los más comúnmente empleados son:

METODOS POR ADSORCION Se emplean materiales que tengan como características una gran superficie con respecto a su volumen. Pueden adsorber selectivamente cualquiera de las fracciones resultantes, pero generalmente se emplean para atrapar la fracción libre del analito y del trazador, dejando en solución la fracción unida. Se utilizan los siguientes adsorbentes:

FRACCION LIBRE: Suspensión de carbón o carbón dextrán, talco en polvo, flonsol y tierra de diatomeas.

FRACCION UNIDA: Resinas de intercambio iónico (DEAE - Celulosa), hidroxiapatita.

METODOS POR PRECIPITACION: Generalmente lo que se precipita es la fracción unida, puede ser por procedimientos inmunológicos y no inmunológicos. El método inmunológico utiliza una solución que contiene una gammaglobulina específica, formando un complejo analito - gammaglobulina - antigammaglobulina. La precipitación de este complejo ocurre en presencia de altas concentraciones de proteínas, es por esto que dicha precipitación en la reacción primaria analito - anticuerpo no sucede en forma espontánea.

Para facilitar la precipitación del complejo, se agregan proteínas séncas que suelen funcionar como "acarreadores" o coprecipitantes. A este método inmunológico de precipitación se le conoce como el **METODO DEL SEGUNDO ANTICUERPO**, el cual es más específico.

El método no inmunológico logra la precipitación de las proteínas presentes en el medio al hacerlas menos solubles. Las fuerzas que determinan este efecto son principalmente electrostáticas y pueden ser influenciadas por factores como: temperatura, pH, concentración de proteína, fuerza iónica y constante dieléctrica del medio. Las condiciones óptimas deben ser determinadas en forma experimental para cada análisis en particular. Se emplean los siguientes agentes precipitantes:

DISOLVENTES ORGANICOS: Etanol - cloruro de sodio, etanol, dioxano y polietilenglicol.

SALES: Sulfato de amonio y sulfato de sodio.

ACIDO: Tricloro-acético.

SEPARACION EN FASE SOLIDA: Emplean anticuerpo o ligandos unidos a una matriz insoluble, puede ser la unión del ligador o anticuerpo a un soporte sólido finamente particulado en donde el anticuerpo es unido en forma covalente a un soporte sólido generalmente celulosa, Sepharosa o Sephadex y se adiciona en forma de suspensión al medio donde se ha llevado la reacción Ag - Ac, manteniendo una agitación constante durante el tiempo de incubación. La precisión y la reproducibilidad son excelentes, pero el costo es mayor en comparación con otros métodos. También se hace este tipo de separación con anticuerpos unidos a las paredes del tubo de ensayo. En este método existen dos variantes: unión covalente del Ac y adsorción del Ac. Se emplean tubos de material plástico como poliestireno o polipropileno en donde se agrega el Ac en solución. Después de la incubación, se elimina la fase acuosa quedando las moléculas de Ac adheridas al tubo. Este método proporciona gran simplicidad para la separación de las fracciones libre y unida, ya que no requieren centrifugación ni un estricto control de la temperatura. 22, 24, 25, 26, 27

4.10 ANALISIS INMUNORADIOMETRICO (IRMA)

El análisis inmunoradiométrico (IRMA) surge como una necesidad de mejorar los ensayos respecto a su sensibilidad. El IRMA difiere del RIA en que el compuesto a ser cuantificado es analizado directamente por combinación con un anticuerpo marcado, en lugar de establecer una competencia con un trazador, por una cantidad limitada de anticuerpo.

En este sistema es el Ac quien lleva la marca radioisotópica y se encuentra en exceso con respecto a dos tipos de Ag: un Ag unido a una matriz sólida donde existe la misma concentración en todos los tubos y un Ag presente en la muestra y calibradores, a mayor cantidad de Ag en las muestras, menos Ac^* es captado por el Ag-matriz sólida y más Ac^* queda en el sobrenadante (Fig. 3).

Debido a que en el IRMA el radioisótopo se incorpora al Ac (molécula de alto peso molecular) y no al Ag como en el RIA, es menor el daño que se induce en la molécula marcada por radiólisis, el cual es un fenómeno que produce alteración estructural de la molécula marcada, provocada por la emisión de energía radiactiva, lo cual puede ocasionar cambios en las propiedades funcionales o inmunológicas de la molécula. Además los dos tipos de Ag mantienen la misma afinidad por el Ac, mientras que en el RIA hay un Ag marcado con un radioisótopo, lo que puede modificar su afinidad y producir una diferencia de reactividad inmunológica con respecto a la del Ag frío.

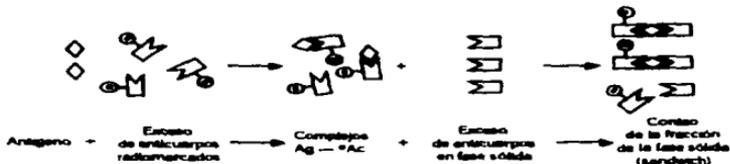
Un aspecto importante de este procedimiento es el uso de dos anticuerpos, los cuales reconocen diferentes epitopes de el ligando. En general el IRMA posee mayor sensibilidad que el RIA, pero al igual que otros ensayos presenta algunos inconvenientes que son importantes de mencionar:

Las dificultades técnicas para obtener anticuerpos de un grado de pureza adecuada para su marcación; lo cual por otra parte, encarece el método.

El efecto gancho que se presenta a concentraciones muy altas del analito, dando valores inferiores al valor real, esto es por una disminución en las cuentas del Ac^* debido a una cantidad limitada de anticuerpo marcado. 24, 25, 29, 30

El radioinmunoanálisis y el análisis inmunoradiométrico son métodos con gran aceptación en la actualidad, ya que si bien no son propiamente utilizados como métodos de rutina, su aplicación como métodos altamente sensibles y específicos, han favorecido el avance importante que en la última década han tenido algunas ramas de la medicina como la oncología o endocrinología ya que por medio del RIA se han podido determinar la concentraciones de un gran número de sustancias incluyendo vitaminas, productos de células cancerosas, hormonas, etc. Su potencialidad y uso son muy altos ya que se puede desarrollar un RIA, en principio, de casi cualquier sustancia, que por sus características, sea capaz de provocar una respuesta inmune. Aun en el caso de que el analito o sustancia a cuantificar no induzca la formación de anticuerpos, se puede obtener un RIA, acoplando el analito a una sustancia de alto peso molecular, como una proteína. Asimismo si se precisa tener mayor sensibilidad que el RIA, se tiene el análisis inmunoradiométrico.

ANÁLISIS INMUNORADIOMÉTRICO DE DOS SITIOS (SANDWICH)



ANÁLISIS INMUNORADIOMÉTRICO CON AG UNIDO A LA FASE SOLIDA

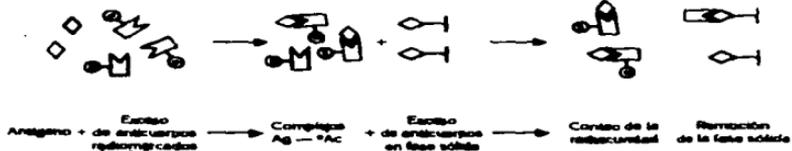


Fig. 3 Esquema que representa el análisis inmunoradiométrico (IRMA)

Tomado de: Zambrano, A.F. y Díaz, S.V., 1996

Fuente: El radioinmunoanálisis y su control de calidad

4.11 I-125 COMO RADIOISOTOPO EN EL CAMPO CLINICO

La radiactividad es una propiedad del núcleo atómico. se puede considerar que el núcleo posee dos variedades principales de partículas elementales, protones y neutrones. El protón tiene una masa unitaria, y una carga positiva unitaria también, el neutrón tiene la misma masa, pero no tiene carga. La carga positiva total del núcleo, iguala la suma de sus protones, se equilibra por el número de electrones en orbitas periféricas, cuyos electrones poseen cada uno carga negativa unitaria. La suma de las unidades de masa de los protones y neutrones nos da el peso atómico del elemento, pues se pueden despreciar las masas de los electrones. Las propiedades químicas de un elemento, en cambio, dependen del número de electrones en las órbitas. Así, es posible imaginar un grupo de elementos que tengan el mismo número de electrones (por consiguiente la misma naturaleza química) pero difieren en cuanto a número de neutrones del núcleo (con pesos atómicos distintos). Un grupo de elementos de este tipo es una familia de isótopos. La existencia de isótopos de muchos elementos explica porqué los elementos que se encuentran en la naturaleza no tienen pesos atómicos representados por números enteros exactos, sus pesos atómicos representan los promedios pesados de los isótopos que entran en su composición.

Puesto que el número de partículas en los núcleos aumenta progresivamente, se observa que cuando este número pasa de cierto valor, el núcleo se vuelve inestable. Todos los elementos con pesos atómicos superiores a 209, o números atómicos superior a 83, muestran el fenómeno de decaimiento nuclear espontáneo, o radiactividad. Son los elementos radiactivos, existen otros muchos elementos radiactivos producidos por bombardeo neutrónico de elementos estables en un reactor nuclear, también pueden prepararse elementos radiactivos artificiales.

La razón del empleo de los isótopos radiactivos en el diagnóstico es que podemos reconocer y medir estos elementos, cualquiera que sea la combinación química que lleguen a formar, mediante la emisión por el elemento de radiación o de partículas de alta velocidad. Estas emisiones pueden ser de tres tipos: **partículas alfa**, idénticas a los núcleos de los átomos de helio, con una masa de cuatro y una carga positiva de dos; **partículas beta**, que son electrones muy rápidos, con velocidad vecina a la de la luz, masa despreciable, y una carga unitaria negativa o positiva; y **rayos gamma**, que es una radiación electromagnética semejante a los rayos X, pero de longitud de onda muy pequeña.

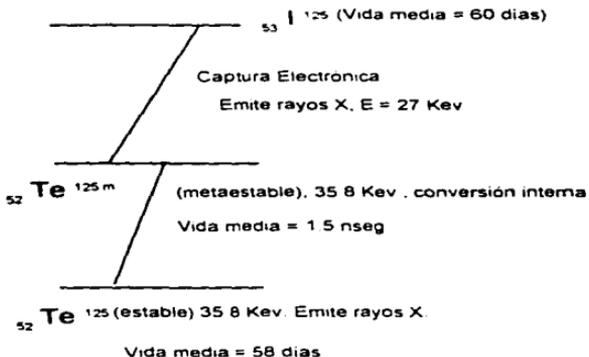
Las tres variedades de emisión pueden identificarse con equipo adecuado, y cabe medir la intensidad de la emisión en términos de número de partículas producidas, o de energía liberada, por unidad de tiempo.

Las moléculas pueden ser marcadas con una gran variedad de isótopos radiactivos como: I-125, H-3, P-32, Co-57 etc. Puesto que el yodo radiactivo es químicamente idéntico al yodo estable, participa en los mismos fenómenos fisiológicos de captación por tiroides, incorporación a hormona tiroidea, almacenamiento y liberación; la amplitud y las características de estos fenómenos pueden establecerse con aparatos adecuados de medición de radiactividad.

La elección del isótopo se debe en parte a su *vida media* (tiempo necesario para que la radiactividad disminuya a 50 por 100 de su valor en el tiempo cero) y en parte a las *características de los rayos producidos*. En la actualidad se utiliza el isótopo de yodo, el I-125, en lugar de I-131, porque tiene una vida media mayor (60 días) y porque los rayos gamma que produce tienen más energía, lo que facilita las mediciones y permite aplicar dosis menores.

La forma de decaimiento del I-125 es la siguiente :

I-125 : Decaimiento por captura electrónica



La técnica más común a base de I-131 ha sido la medición de la proporción de una dosis del isótopo, administrada por vía bucal, que es fijada por el sistema de captación de yodo de la glándula tiroides. La técnica mejoró con el empleo del isótopo I-125.^{31, 32}

En general, la sensibilidad deseada para un ensayo limita el tipo de marcas radiactivas a ciertos isótopos específicos con elevada actividad específica, alta producción de energía, vidas medias manejables y son de fácil obtención. El radioisótopo debe incorporarse o acoplarse fácilmente a la molécula de ligando y su emisión debe ser fácil de detectar. La consideración de estos factores, especialmente la necesidad de una elevada actividad específica y la facilidad de incorporación, han hecho del I-125 la marca de elección para la mayoría de los radioinmunoanálisis.²⁵

Por otra parte es necesario señalar la clasificación de los radioisótopos de acuerdo a su radiotoxicidad, por unidad de actividad, en cuanto a grupos de acuerdo a la siguiente tabla

GRUPO 1 : Toxicidad muy alta		
210 Pb	226 Ra	230 Th
234 U	238 Pu	241 Am
GRUPO 2 : Toxicidad alta		
22 Na	45 Ca	90 Sr
131 I	125 I	137 Cs
GRUPO 3 : Toxicidad moderada		
14 C	18 F	24 Na
32 P	35 S	59 Fe
GRUPO 4 : Toxicidad baja		
3 H	15 O	85 Kr
99m Tc	113m In	235 U

Los riesgos específicos inherentes al manejo de fuentes radiactivas en la técnica de RIA (Yodo-125 en el 99% de los casos, Tntio y Carbono-14 esporádicamente), obligan a que las instalaciones donde se ejecuta la técnica, reúna condiciones y se tomen precauciones especiales durante la manipulación del material, que no se exigen en otros locales y trabajos. Tales precauciones están orientados a evitar la exposición externa e interna de las personas.

Existen diversas recomendaciones que se han obtenido de experiencias y criterios desarrollados por la práctica. Ellas nos permiten efectuar un manejo óptimo de materiales radiactivos en los laboratorios. A continuación se mencionan las mismas:

- a) Usar gradillas de acrílico para el desarrollo de pruebas con material radiactivo. Este procedimiento evita que se produzcan movimientos innecesarios en su manejo.

- b) Toda pipeta que se utilice durante el manejo de sustancias radiactivas debe ser automática o, en su defecto deben ser propipetas. Nunca pipetear con la boca. Todo recipiente que contenga material radiactivo deberá almacenarse en un lugar seguro y resguardado de cualquier persona que no este capacitada para su manejo. Nunca deberá almacenarse con otros reactivos, alimentos o bebidas para evitar posibles confusiones.
- c) Todo utensilio utilizado en el manejo del material radiactivo deberá conservarse y manejarse en lugares exclusivos.
- d) No se permite beber, comer, fumar o maquillarse dentro del laboratorio.
- e) Toda superficie en la que se maneje materiales radiactivos se deberá prevenir de contaminaciones plásticándola con papel absorbente, el cual es fácil de retirar.
- f) El acceso al laboratorio solo se permitira al personal que tenga la vestimenta adecuada: bata y guantes.
- g) Al finalizar de manejar los materiales radiactivos y antes de abandonar el laboratorio, el personal siempre deberá lavarse las manos.
- h) No se permite el uso de pañuelos que no sean desechables dentro del área activa del laboratorio. ³³

4.12 ANTIGENO ESPECIFICO DE PROSTATA (AEP)

El antígeno específico de próstata fue inicialmente descubierto en plasma seminal por Hara y colaboradores en Japón en 1971. Se refieren a este nuevo componente reconocido en el plasma seminal como una gamma-seminoproteína. Dos años después, Li y Beling aislaron y purificaron la misma proteína de plasma seminal. Ellos establecieron que la proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 31,000 daltons, con una movilidad-beta

en electroforesis y un alto grado de difusion en medio de agar. Llamaron a esta proteina como antigeno E1 de acuerdo a su movilidad en electroforesis convencional. En 1978 Sensabaugh, fue el primero en caracterizar esta proteina especifica de semen usando un analisis inmunoelectroforetico. Determino que esta proteina era altamente inmunogenica con gran cantidad de azuceres, el peso molecular fue de 30,000 daltons y el rango del punto isoelctrico de 6.5 a 8.0. Designo a esta proteina como p30 por su peso molecular. Graves y colaboradores, concluyeron que la p30 podia ser un excelente marcador en victimas violadas para identificacion de semen.

En 1979 Wang y colaboradores aislaron un antigeno de tejido prostatico, lo purificaron y demostraron la especificidad con el tejido prostatico. Aunque fue identificado en todos los tipos de tejido prostatico (normal, hiperplasia benigna y maligna) este no podia encontrarse en otro tejido humano. Con la filtracion en gel y la electroforesis en gel se demostró que tenia un peso molecular de 33,000 a 34,000 daltons, con un solo punto isoelctrico de 6.9, existiendo como un monomero. Este primer reporte describio la purificacion de un antigeno que fue prostata especifico y distinto de la fosfatasa acida prostatica (PAP). Por la asociacion con el tejido prostatico, esta fue llamada antigeno especifico de prostata (AEP). Subsecuentemente, Wang y colaboradores demostraron que el AEP encontrado en plasma seminal es inmunologica y bioquimicamente igual al que aislaron de la glandula prostatica. Finalmente, Papsidero y colaboradores fueron capaces de identificar AEP en suero humano y verificar que esta molecula fue identica a una directamente purificada de tejido prostatico.

Con la inmunoelectroforesis radial (nivel minimo detectable 0.5 mcg/mL), solo 17 de 219 pacientes (8%) con cancer de prostata avanzado tuvieron niveles medibles de AEP; el AEP no pudo ser detectado en el suero de 20 hombres normales, ni en el suero de 20 hombres mayores de 55 años de edad. Entonces se desarrollo un ensayo inmunoabsorbente con una enzima unida para poder detectar concentraciones sencas bajas de AEP como 0.1 ng/mL. Con esta tecnica Kunyama y colaboradores encontraron que la concentracion media de 51 hombres normales era de 0.47 ± 0.66 ng/mL (rango de 0.1 a 2.6 ng/mL). Con 1.79 ng/mL (dos desviaciones estandar amba de la media) como limite superior normal, 13 de 19 hombres (68%) con hiperplasia prostatica benigna, tuvieron niveles sencos de AEP elevados; 5 de 8 pacientes (63%) con estado A, 27 de 34 (79%) con estado B, 43 de 56 (77%) con estado C y 296 de 344 (86%) con estado D de cancer de prostata tuvieron valores sencos de AEP amba del rango normal. Asi fue como aparentemente el AEP podia ser

medido en el suero y que dos de las enfermedades más comunes de la próstata, hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata causaban significantes elevaciones de AEP sérico. Por definición, el AEP sérico fue un verdadero marcador para tejido prostático. ^{34 35}

4.13 CARACTERÍSTICAS BIOMOLECULARES Y CLÍNICAS DEL AEP

Bioquímicamente, el AEP es una cadena simple de glicoproteínas que contiene 93% de aminoácidos y 7% de carbohidratos. Es un monómero con 240 residuos de aminoácidos y 4 cadenas simples de carbohidratos. Se ha sugerido que un N-unido existe en un lado de la cadena de carbohidrato como aminoácido 45 (asparagina) y que un O-unido del otro lado de la cadena está asociado al aminoácido 69 (serina), 70 (treonina) y 71 (serina). El aminoácido N-terminal es isoleucina y el residuo C-terminal es prolina. El completo peso molecular es 34,000 daltons con un rango de puntos isoeléctricos de 6.8 a 7.2 por sus varias formas isoméricas.

Usando 5 anticuerpos monoclonales (1A5, 2A4, 3F1, F5 y 3A12) y la afinidad antigénica de un anticuerpo policlonal de cabra, el dominio antigénico de la molécula de AEP ha sido identificada y está caracterizada como una estructura tridimensional. Además, el gen que codifica para el AEP ha sido secuenciado y localizado en el cromosoma 19. Usando fragmentos de ácido desoxirribonucleico cíclico de AEP como sonda de hibridación, se encontró que el gen tenía aproximadamente 6 kilobases en tamaño y está compuesto de 4 intrones y 5 exones; se identificaron dos sitios de iniciación de transcripción. Un 82% de homología se encontró entre el gen de AEP y el gen humano calcitreína-1. Otros estudios comprobaron esta homología entre el AEP y proteasas de la familia calcitreína. ^{34 35 36}

Funcionalmente, el AEP es una serina proteasa, semejante a la calcitreína, producida exclusivamente por el revestimiento de células epiteliales del acino y los ductos de la glándula prostática. Usando técnicas de coloración con inmunoperoxidasa Papanicolaou y colaboradores demostraron que sin la glándula prostática normal el AEP fue localizado solamente en células epiteliales; ninguno de los demás componentes de la próstata, incluyendo elementos vasculares y del estroma, se teñían para el AEP. Posteriormente, Nadji y colaboradores

detectaron AEP en células epiteliales de tejido de hiperplasia prostática benigna, tejido de cáncer de próstata primario y tejido de cáncer de próstata metastásico ^{34 35 36}

Normalmente, el AEP es secretado en la lumina de los ductos prostáticos y está presente en el plasma seminal en un rango de concentraciones altas. Sensabaugh midió la concentración de AEP en plasma seminal de 11 pacientes, usando una técnica de inmunodifusión radial desarrollada por Mancini, y el rango de valores fue de 0.24 a 5.50 mg/mL. El AEP en el fluido seminal está involucrado directamente en la licuefacción del coágulo seminal que es formado en la eyaculación. Este coágulo consiste de una proteína estructural predominante de alto peso molecular. Lijja refiere a esta proteína como una proteína vesícula seminal de alto peso molecular. Mostró el rompimiento rápido del AEP en un medio fuertemente básico, junto con proteínas de bajo peso molecular con la licuefacción del coágulo. Más recientemente, Herr y colaboradores, Evans y Herr usaron un anticuerpo monoclonal, MHS-5, para identificar un antígeno específico vesícula seminal (AEVS), el cual es producido por células epiteliales de la vesícula seminal. En subsecuentes estudios, McGee y Herr demostraron que el AEP era el sustrato para el AEP durante la licuefacción del semen. En la caracterización de la actividad enzimática específica del AEP, Akiyama y colaboradores así como Ban y colaboradores, encontraron que este posee actividad semejante a la quimiotsina y tripsina.

La arginina esterasa, contrario al AEP, es predominantemente semejante a la enzima tripsina. El AEP y la arginina esterasa son serin proteasas y tienen similar peso molecular y secuencia de aminoácidos, son diferentes en proteínas.

CARACTERISTICAS CLINICAS

Para poder usar un marcador sérico adecuadamente, es necesario entender las propiedades fisiológicas del marcador, así como conocer los factores que influyen en la concentración sérica.

VIDA MEDIA Y RANGO METABOLICO: Stamey y colaboradores, así como Oesterling simultánea e independientemente calcularon la vida media del AEP. Estos investigadores hicieron determinaciones de datos obtenidos en el período postoperatorio de pacientes que

tuvieron prostatectomía radical y a quienes se les removió todo el tejido prostático. Con un modelo de regresión log-lineal se determinó el rango metabólico y la vida media sencas del AEP. Ellos encontraron que el rango del AEP sencas seguía una cinética de eliminación de primer orden como se indica por la línea recta que se obtiene cuando el log natural de los valores de AEP son graficados en función del tiempo. Stamey y colaboradores determinaron que la vida media era de 2.2 ± 0.8 días, mientras que Oesterling y colaboradores calcularon un ligero aumento en la vida media de 3.2 ± 0.1 días. Independientemente de cual de los dos valores es usado, el AEP tiene una vida media larga (días) especialmente en vista de su bajo peso molecular.

De esta larga vida media, 2 o 3 semanas son necesarias para que la concentración sencas de AEP llegue a un nivel base después de manipulación prostática, intervención diagnóstica como ultrasonido transrectal, biopsia y algunos otros tratamientos para la próstata. Es particularmente importante en pacientes a quienes se les ha realizado prostatectomía radical. ^{34, 35, 36}

VARIACION CIRCADIANA O DIURNA Las concentraciones sencas de AEP, no parecen fluctuar impredeciblemente o en un patrón de tipo circadiano durante un periodo de 24 horas. DeJter y colaboradores midieron niveles sencas de fosfatasa ácida prostática y antígeno específico de próstata a intervalos de 4 horas de 8:00 am a 8:00 pm en 10 hombres con enfermedad no prostática, 10 con hiperplasia prostática benigna y 10 con estado D2 de cáncer de próstata. La fluctuación en los valores de AEP no fueron estadísticamente significantes y considerablemente menores que las observadas en los niveles de FAP independientemente del grupo tratado. Debido a que hay un mínimo cambio en los valores sencas de AEP durante un periodo de 24 horas, no parece haber un tiempo óptimo para determinar la concentración sencas de AEP. No obstante, teóricamente es más ideal tener diversas determinaciones sencas de AEP que depender de una sola medición. ³⁴

El marcador tumoral sencas ideal es aquel que es expresado únicamente por células cancerosas y puede ser detectado con confiabilidad en el tiempo en que el tumor lleva a cabo su importancia biológica. Sin embargo, este perfecto marcador tumoral no ha sido descubierto todavía. Como ya se ha visto en AEP no es específico del cáncer de próstata, es específico de tejido prostático y como resultado de numerosas condiciones benignas de la próstata puede influir en las concentraciones sencas. Numerosos estudios sugieren que no todos los cánceres de próstata causan elevación detectable en los niveles séricos de AEP. ^{34, 35}

Sin embargo la medición del AEP puede ser útil para detectar y clasificar en etapas el cáncer prostático, vigilar la respuesta al tratamiento y detectar la recurrencia antes de que se vuelva clínicamente obvia. Como prueba de detección de primera línea, el AEP estará aumentado en aproximadamente 10 a 15% de los varones que acuden por sí mismos a las pruebas de detección. Se encontrará que casi 20 a 25% de varones con grados intermedios de elevación (4.1 a 10 ng/mL, normal menor de 4 ng/mL) tienen cáncer prostático. Cerca de dos terceras partes de los que tienen aumentos superiores a 10 ng/mL tendrán cáncer de la próstata. Los pacientes con valores intermedios de AEP tendrán de ordinario cánceres localizados y, por lo tanto, potencialmente curables. No obstante, debe tenerse presente que cerca del 20% de los pacientes que se sujetan a prostatectomía radical por cáncer prostático localizado tendrá valores normales de AEP.

En los pacientes con cáncer prostático no tratados, la cifra de AEP se correlaciona con el volumen y etapa de la enfermedad. Mientras que la mayor parte de los cánceres confinados al órgano se relacionan con concentraciones de AEP inferiores a 10 ng/mL, la enfermedad más avanzada (invasión de vesículas seminales, afección de ganglios linfáticos, o metástasis distante oculta) es más común en pacientes con valores de AEP mayores de 40 ng/mL. Aproximadamente 98% de los pacientes con cáncer prostático metastásico tendrá AEP elevado. No obstante, a veces hay cánceres que son localizados a pesar de que haya elevaciones substanciales de AEP. Por tanto las decisiones terapéuticas en los pacientes con cáncer no tratado no pueden establecerse únicamente con base a la prueba de AEP. La elevación de AEP después del tratamiento es consistente con la enfermedad progresiva, ya sea recurrente, local o metastásico.

Hasta el advenimiento del AEP, la fosfatasa ácida del suero era el marcador tumoral sérico estándar usado en la valoración de pacientes con cáncer prostático localizado y metastásico. Como el AEP es más sensible que la fosfatasa ácida del suero ha sustituido en gran parte su uso. Sin embargo, un aumento en la fosfatasa ácida del suero tiene un valor de predicción mayor de enfermedad metastásica que un incremento en AEP, y por tal razón aún es usado por algunos.

Las pruebas AEP aumentarán el índice de detección de cáncer prostático en comparación con el examen digital rectal. Se encontrará que aproximadamente el 2 a 2.5% de varones mayores de 50 años de edad tiene cáncer prostático. El AEP no es específico para cáncer, y hay una superposición considerable de valores entre los varones con hipertrofia prostática benigna y aquellos con cánceres prostáticos. La sensibilidad, especificidad y valor de

predicción positiva del AEP y el examen digital rectal pueden dar mejores resultados. Los cánceres detectados con AEP tienen mayor probabilidad de ser localizados, en comparación con los que se identifican únicamente con examen digital rectal.

Con el propósito de mejorar los resultados con AEP como prueba de detección, varios investigadores han desarrollado métodos alternativos para su uso. La medición de AEP senada (velocidad de AEP) puede incrementar la especificidad para la detección del cáncer con poca pérdida de sensibilidad.¹⁵

5.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Como ya hemos mencionado, el cáncer de próstata, es una de las causas de mortalidad más frecuente en nuestros días.

En el presente estudio pretendemos establecer indirectamente la posible relación entre la vasectomía y el cáncer de próstata que ya se ha tratado de establecer en otros países, pero que aún no se conoce con exactitud su relación en el aumento del riesgo de cáncer prostático. Esto es importante porque la vasectomía a empezado a tener mayor importancia como método de control de natalidad a nivel mundial y que si bien es cierto aun es rechazada por muchos hombres, probablemente en un futuro llegue a ser un método 100% utilizado, lo que originaría, en caso de poder esclarecer la relación vasectomía-cáncer de próstata como un posible factor de riesgo, un aumento en la mortalidad de los varones debidas al cáncer de próstata. Lo que nos lleva a preguntarnos lo siguiente, ¿ Es la vasectomía un factor de riesgo para el cancer de próstata ?, de esclarecerse este factor ¿ Qué medidas de prevención se establecerían ?

Para este fin se han utilizado diversas metodologías para cuantificación de marcadores indicadores de cáncer de próstata, algunos se siguen utilizando como pruebas complementarias de detección de éste cáncer y otros se han dejado de usar por tener poca sensibilidad y especificidad

La eficacia de las pruebas de laboratorio están en función de tres factores sensibilidad de la prueba, especificidad y la prevalencia del cáncer de próstata en la población a ser analizada. Tomando en consideración estos factores observamos que la prueba de fosfatasa ácida por radioinmunoanálisis tiene una sensibilidad de sólo un 10% y una especificidad de 90% para tumores. El antígeno carcinoembrionario (CEA) se ve aumentado en muy pocos pacientes con carcinoma de próstata y en demasiadas patologías, de esta observación se entiende el porque no está considerado como una prueba de elección para detectar cáncer de próstata.

El examen digital rectal tiene aproximadamente 80% de sensibilidad y 50% de especificidad. Esta prueba sigue usándose como rutina para la detección de cáncer, sin embargo el diagnóstico basado sólo en esta prueba no se da por sí sólo, sino que debe estar respaldada por otra serie de análisis que puedan verificar el diagnóstico.

Para este estudio se ha seleccionado un análisis inmunoradiométrico, el cual es una prueba más sensible que el RIA, por las características que ya se han mencionado previamente, esta prueba es la cuantificación del antígeno específico de próstata, ya que se ha comprobado tener mayor especificidad y sensibilidad que la fosfatasa ácida.

Estudios realizados, para el monitoreo de cáncer de próstata en donde comparan los análisis realizados con fosfatasa ácida y antígeno específico de próstata concluyen que los niveles de AEP son más sensibles que la fosfatasa ácida, para la detección de carcinoma de próstata y probablemente puede ser útil en la respuesta de monitoreo y la recurrencia después de la terapia.

La cantidad mínima de AEP que puede ser detectada por métodos comerciales es aproximadamente 0.05 U/L. En muchos pacientes postoperados las concentraciones de AEP séncas están por debajo de este valor. Sin embargo, los niveles exactos de AEP séncas de éstos paciente no es conocida. Se ha especulado que el cáncer residual o recurrente puede ser identificado si las concentraciones de AEP menores de 0.1 U/L pueden ser exactamente medidas en pacientes postoperados.

En nuestro estudio por análisis inmunoradiométrico el límite de detección es de 0.15 ng/mL, por lo que esperamos que la mayoría de los resultados estén por arriba de este valor, en caso de que estos niveles indiquen cáncer de próstata.

Si bien la cuantificación del AEP no es una prueba que nos asegure al cien por ciento la detección de un cáncer prostático, si es la más cercana, ya que en conjunto con otros análisis es de gran valor diagnóstico.

6.0 OBJETIVOS

- 1). Determinar los niveles séricos de antígeno específico de próstata en 50 pacientes con vasectomía mínima de 5 años y con edad de 50 a 70 años.**
- 2). Determinar los niveles séricos de antígeno específico de próstata en 50 hombres sanos con edad entre 50 a 70 años.**
- 3). Establecer indirectamente mediante la cuantificación de antígeno específico de próstata en ambos grupos la asociación de cáncer de próstata y vasectomía.**
- 4) Valorar el papel diagnóstico de la cuantificación de AEP para la detección de cáncer de próstata en pacientes vasectomizados.**

• 6.1 HIPOTESIS

Si como se ha mencionado, la vasectomía es un probable factor de riesgo para el cáncer de próstata, entonces los niveles séricos de antígeno específico de próstata en el grupo de hombres vasectomizados serán altos en comparación con el grupo control de hombres sin vasectomía, lo que ayudará establecer la relación entre la vasectomía y el cáncer de próstata, así como a valorar el papel diagnóstico de esta prueba para la detección de este cáncer.

6.2 CRITERIOS DE SELECCION

CRITERIOS DE INCLUSION :

GRUPO PROBLEMA: Pacientes sin diagnóstico de cáncer de próstata con antecedentes de vasectomía, entre las edades de 50 a 70 años.

GRUPO CONTROL: Pacientes sin diagnóstico de cáncer de próstata sin antecedentes de vasectomía, entre las edades de 50 a 70 años

Ambos grupos se seleccionaron del área de banco de sangre para asegurar que los pacientes no tuvieran alguna otra patología que pudiera intervenir en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION : Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata u otra patología.

VARIABLES DEPENDIENTES: Vasectomía, edad, peso, tiempo de realizada la vasectomía, estado civil

VARIABLES INDEPENDIENTES: Concentración de antígeno específico de próstata (AEP).

7.0 REACTIVOS

A) MATERIAL UTILIZADO Y VIDRERIA :

1. Pipeta automática Socorex, Suiza con rango de aplicación de 200 - 1000 mcL. con ajuste de volumen.
2. Pipeta automática Klinipette con rango de aplicación de 0 - 100 mcL. Con desplazamiento positivo.
3. Pipetor automático multidosis de 1 a 10 mL.
4. Probeta graduada de 1000 mL. marca Pyrex
5. Pipeta graduada de 5 mL. marca Pyrex

EQUIPO :

1. Agitador rotatorio horizontal Cis.Bio Internacional
2. Baño de agua Marca Scar 960 con temperatura controlada ($45 \pm 1^\circ \text{C}$).
3. Contador de pozos para radiación gamma Beckman Conti Sistem Gamma 5500. Software para agrupación y análisis de datos del contador gamma (Inmunofit Beckman Co. 1986).
4. Congelador marca Nieto -20°C .
5. Centrifuga modelo Birsa con control de velocidad (50 - 5000 rpm) y control de tiempo.

B) MATERIAL PROPORCIONADO EN EL EQUIPO IRMA.

Fecha de caducidad : 19 de Enero de 1997.

- 1) **Tubos con anti-AEP:** El anticuerpo anti-AEP se encuentra en una matriz insertada en el fondo del tubo : tubos de plástico de 4 X 24
- 2) **AEP-I-125:** Anticuerpo monoclonal , el marcador esta diluido en buffer con proteínas, azida sódica y colorante rojo. También contiene inmunoglobulinas de ratones no inmunizados.
- 3) **Calibradores de AEP:** Contiene AEP altamente purificado en suero normal humano con azida sódica. Contiene las siguientes concentraciones: 0, 1.5, 10.0, 30.0, 90.0 y 150.0 ng/mL cada calibrador
- 4) **Suero control:** AEP purificado, en suero normal humano, con azida sódica. Con la siguiente concentración: 3 ng/mL.
- 5) **Diluyente:** Suero normal humano con azida sódica.
- 6) **Tween 20:** Solución concentrada de tween 20.

SISTEMA DE VENOPUNCION

- 1 Agujas estenles para vacutainer 21G x 38 mm
- 2 Tubos para vacutainer Becton Dickinson sin anticoagulante
- 3 Ligadura de plástico
- 4 Torundas con alcohol

REACTIVOS

1. Agua destilada
2. Alcohol al 70%

RECURSOS FISICOS: Hospital General Regional de Zona No. 25 del IMSS. Laboratorio de Medicina Nuclear, computadora AcerView 34T UVGA, además del material y equipo mencionado anteriormente.

RECURSOS HUMANOS: Investigador principal, Director y Asesores de tesis

7.1 ALMACENAMIENTO DE REACTIVOS

Los reactivos se almacenaron entre 2-8° C. Bajo estas condiciones los reactivos fueron estables hasta la fecha de caducidad indicada en el estuche.

7.2 COLECCION Y PREPARACION DE MUESTRAS

Los pacientes tenían ayuno de doce horas al llegar al área de punción. Las muestras se recolectaron por venopunción utilizando el sistema de vacutainer, una vez extraídas las muestras se dejaron 20 min. para permitir la formación del coágulo, en seguida las muestras se centrifugaron 10 min. y por último se separó el suero de las mismas.

El análisis puede realizarse directamente en suero o plasma, en el estudio se utilizó únicamente suero. Si el análisis es realizado dentro de las primeras 24 horas, las muestras pueden almacenarse de 2-8° C, si no es así se recomienda alicuotar y almacenar las muestras a -20° C.

7.3 PREPARACION DE REACTIVOS

1. Tubos con anticuerpo: Los tubos que fueron removidos del paquete, pero que no se usaron, se almacenaron en la bolsa de plástico proporcionada en el estuche.

Se prepararon los siguientes tubos para el ensayo

Un grupo de calibrador cero para la determinación de la unión inespecífica

Grupos de calibradores para la determinación de la curva estándar que se realizó por duplicado de cada calibrador.

Un grupo para el suero control.

Grupos para 90 muestras que se analizaron de manera sencilla.

2. Solución de lavado: Se pipetearon 3 ml de la solución concentrada tween 20 y se diluyeron en 1 litro de agua destilada, para obtener la solución de lavado. Esta solución de lavado se homogeneizó bien antes de su uso

7.4 PROCEDIMIENTO

Todos los reactivos se dejaron a temperatura ambiente (18-25° C), al menos 30 minutos antes de su uso.

La distribución de todos los reactivos en los tubos se realizó a temperatura ambiente.

El baño de agua se estabilizó a la temperatura a la cual se recomienda trabajar las muestras 45 +/- 1° C.

Las muestras que se analizaron se descongelaron a temperatura ambiente. Una vez descongeladas se homogeneizaron y se centrifugaron para evitar que al realizar el pipeteo la fibrina que en algunas muestras se forma al descongelar interviniera en el análisis

1. Se dispensaron 300 uL de anticuerpo monoclonal anti-AEP-I-125, en todos los grupos de tubos.
2. Se agregaron 50 uL de estándar, suero control y muestras de pacientes en los tubos respectivos (identificados previamente).
3. Se mezcló cada tubo en un mezclador tipo vortex.
4. Se incubó por 2 horas +/- 5 minutos a 45° C +/- 1° C.
5. Se lavaron los tubos de la siguiente manera:
 - a) Se decanto el contenido de los tubos, tanto como fue posible.

b) Se agregaron 3 mL de solución de lavado a cada tubo. Se dejó la solución de lavado por 5 minutos y.

c) Se vació el contenido de todos los tubos por decantación, teniendo cuidado de que al voltear estos hubiera contaminación de un tubo a otro.

d) El procedimiento de lavado se repitió una segunda vez con las mismas precauciones. Los tubos se dejaron escurrir por 10 minutos para evitar lo mayor posible líquido sobrenadante.

6. Una vez que los tubos estuvieron listos se pasaron a unas charolas de conteo y se trasladan al contador. Previo a la lectura se le pide al instrumento que mida la radiación de fondo del medio ambiente para que esta sea eliminada por el mismo equipo de la lectura que haga de cada estándar, control y muestra. Se mide entonces la radioactividad unida al tubo con un contador gamma, calibrado para medir I-125.

El límite de detección del ensayo es de 0.15 ng/mL.

Este procedimiento se aplicó tanto a los sueros de pacientes vasectomizados como a los pacientes no vasectomizados.

7.5 DIAGRAMA DE FLUJO

Se pipetearon 300 μ L de anti-AEP-I-125 en todos los tubos.



Se agregaron 50 μ L de estándares, suero control y muestras de pacientes en los respectivos tubos (identificados previamente).



Se mezcló cada tubo en un mezclador vortex



Se incubaron los tubos 2 horas +/- 5 minutos a 45° C +/- 1° C.



Se sacaron los tubos del baño de agua.



Eliminar el contenido de los tubos por decantación eliminando el contenido tanto como sea posible pero evitando tocar las paredes de los tubos



Se agregaron 3.0 mL de solución de lavado a cada tubo.
Se espero 5 min. y se decanto



Se repitió el procedimiento de lavado una vez más.



Se midió la radioactividad unida al tubo.



Se utilizó un contador gamma previamente calibrado para I-125.



Se trazó la curva de calibración.

Se obtuvieron los resultados en ng/mL.

(ver anexo 1).

8.0 DISEÑO EXPERIMENTAL

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, transversal y comparativo en los dos grupos de estudio: grupo control en donde se encuentran los pacientes sin vasectomía y sin antecedentes de cáncer de próstata, y el grupo problema en donde se encuentran los pacientes vasectomizados sin antecedentes de cáncer de próstata

9.0 ANALISIS ESTADISTICO

A los resultados obtenidos se les realizó el siguiente análisis estadístico: Primero se realizó un análisis de frecuencias de las variables en estudio en ambos grupos. En segundo lugar se realizó un análisis de varianza para ver las diferencias entre grupos, así como un análisis de tablas de contingencia usando la χ^2 como estadística de prueba para encontrar asociación o independencia entre los criterios de estudio. Se realizó también un análisis de riesgos para observar el riesgo relativo de las diferentes variables de estudio.

10. 0 RESULTADOS

Se analizaron 45 sueros de pacientes vasectomizados y 45 sueros de pacientes no vasectomizados. Para la recolección de las mismas se tomaron algunos factores que para nuestro estudio eran importantes como: edad, peso, estatura, estado civil y para los pacientes vasectomizados el tiempo de realizada la vasectomía. Cabe mencionar que los pacientes seleccionados para este estudio eran pacientes aparentemente sanos sin diagnóstico de cáncer de próstata, el rango de edad de todos los pacientes fue diferente al propuesto para el estudio ya que se trabajó con muestras de pacientes con edades de 48 - 77 años. A todos los pacientes seleccionados se les realizó una biometría hemática con resultados normales y la cuantificación de AEP por un análisis inmunoradiométrico. Se realizó un Análisis de varianzas en programa Excel. Se realizó un análisis de tablas de contingencia utilizando el paquete estadístico SPSS/PC (aprobado y validado por la FDA) y EPIINFO V 6.0.

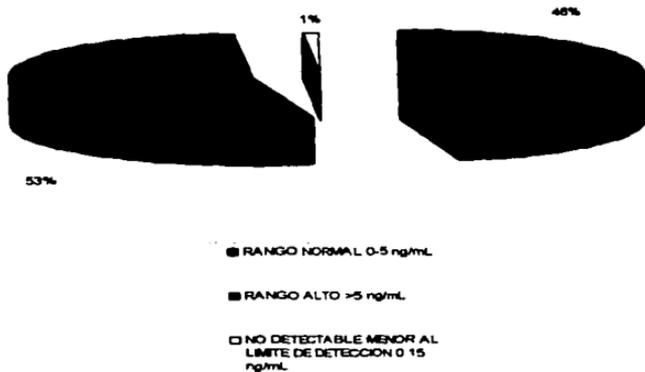
ANÁLISIS DE FRECUENCIAS

1.- Primero se realizó un *análisis de frecuencias*: De estos datos se puede observar lo siguiente: En la **gráfica 1** se da el porcentaje del estado civil de ambos grupos, observamos que predominan los pacientes casados con una frecuencia de 61 pacientes que equivalen al 67.8% y una frecuencia de 29 pacientes viudos con un 32.2%. Para este estudio no se tuvieron pacientes solteros.

En la **tabla 1** se reportan las concentraciones de AEP encontradas en los pacientes vasectomizados y no vasectomizados y en la **gráfica 2** se observa el porcentaje del rango de AEP encontrado en las muestras de estudio, siendo el rango alto el de mayor frecuencia (48) con un porcentaje de 53.3% seguida de un rango normal con frecuencia de 41 y porcentaje de 45.6%, por último se obtuvo una muestra en la que el método de análisis no pudo detectar el valor correspondiendo esta al 1.1%. Cabe mencionar que la concentración de AEP en varones para la técnica de estudio utilizada tiene un rango de 0 - 5 ng/mL.



GRAFICA 1 : Representa la división de los pacientes estudiados por estado civil.



GRAFICA 2 : Representa el porcentaje de pacientes estudiados por rango de AEP.

	CONCENTRACION DE AEP NORMAL ng/mL.	CONCENTRACION DE AEP ALTA ng/mL.
Pacientes vasectomizados	0 - 4 9	5 6 - 270 1
Pacientes no vasectomizados	0 - 4 7	5 7 - 253 5

TABLA 1. Representa el rango de concentración de AEP encontrada en ambos grupos de estudio.

ANALISIS DE VARIANZA

2 - Para determinar diferencias o semejanzas entre grupos se hizo el *análisis de varianza*, para ver el efecto entre la vasectomía con respecto a la edad y vasectomía con respecto al peso. En la *tabla 2* se observan los resultados obtenidos para F, P y la significancia de estas variables.

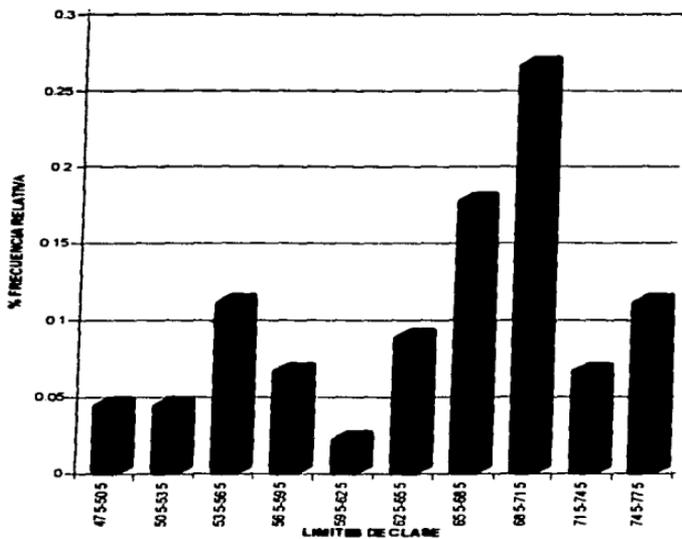
VARIABLE	F	P	SIGNIFICANCIA
PESO	6.5	0.0121	p < 0.05
EDAD	7.8	0.0064	p < 0.01

TABLA 2 : Representación de las diferencias entre grupos de las variables peso y edad en pacientes vasectomizados y no vasectomizados.

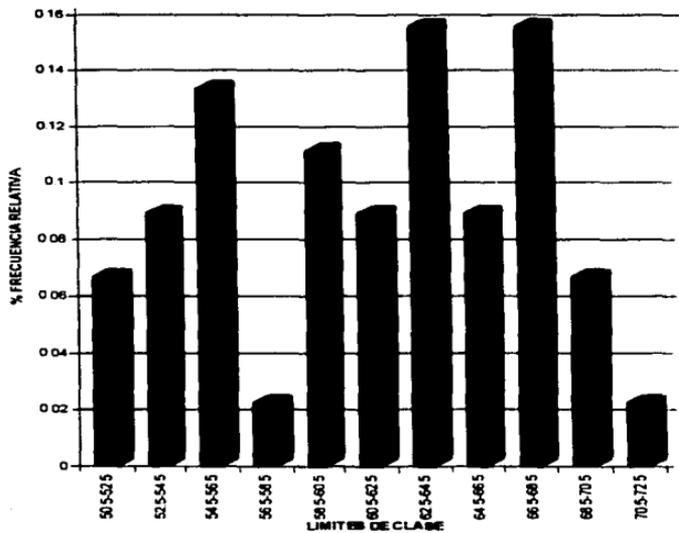
De este análisis se desprende que los pacientes vasectomizados son más jóvenes que los no vasectomizados. En las *gráficas 3 y 4* se representan los histogramas de las edades de

ambos grupos de pacientes, donde se puede apreciar la frecuencia de las edades de los pacientes a los que se sometió a este estudio.

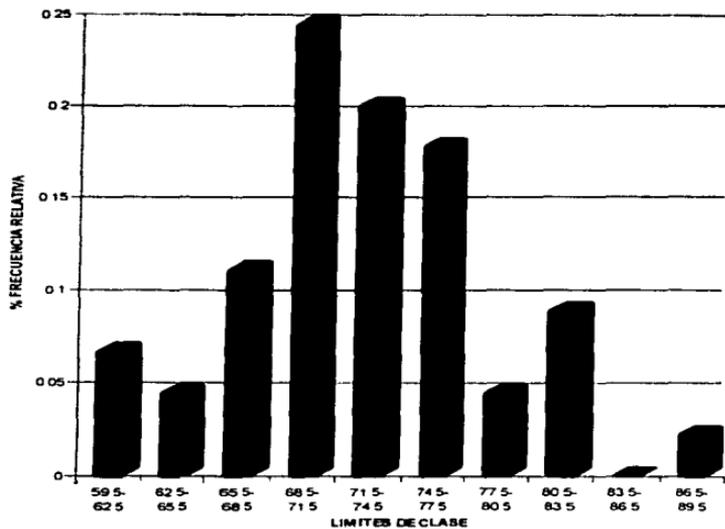
Por otra parte también se obtiene que los pacientes vasectomizados pesan más que los no vasectomizados. En las gráficas 5 y 6 se representan las frecuencias de los pesos de ambos grupos de estudio.



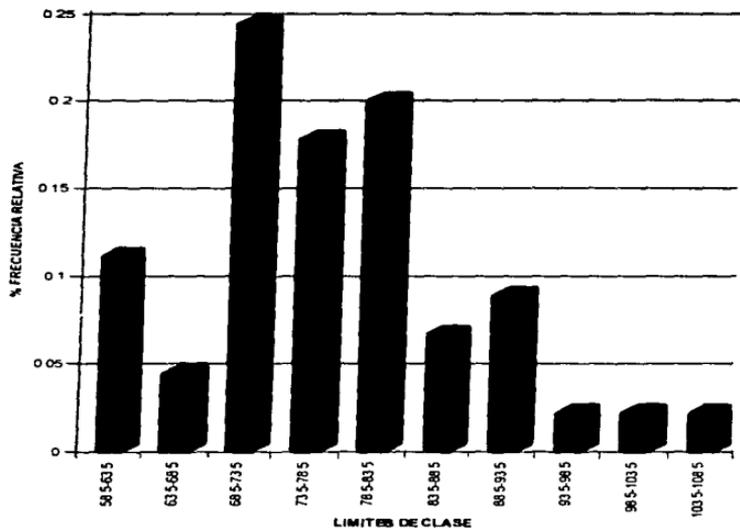
GRAFICA 3 : Representación de las frecuencias de edad en los pacientes no vasectomizados



GRAFICA 4: Representa la frecuencia de edad en los pacientes vasectomizados.



GRAFICA 5: Representa la frecuencia de peso en pacientes no vasectomizados.



GRAFICA 6 : Representa la frecuencia de peso en pacientes vasectomizados.

Se realizó también el análisis de la vasectomía con respecto a la altura en ambos grupos y observamos que con estas variables no hay diferencias significativas, ya que tanto los pacientes vasectomizados como los no vasectomizados están en iguales rangos de altura. Por otra parte también se realizó el análisis de varianzas en el grupo de vasectomizados relacionando el tiempo de realizada la vasectomía y la concentración de AEP en este grupo de pacientes y del que podemos observar que no hay diferencias significativas entre estas dos variables. **Tabla 3**

VARIABLE	F	P	SIGNIFICANCIA
TIEMPO DE VASECTOMIA	0.173	0.895	N S

N S no significativo

TABLA 3: Representación del análisis entre las variables tiempo de vasectomía y concentración de AEP.

En las variables categóricas como: estado civil, vasectomía y rango de AEP, se integraron tablas de contingencia y se evaluó mediante la estadística χ^2 , así como el análisis para la razón de productos cruzados. En la **tabla 4** se observan los resultados de estas variables.

VARIABLE	χ^2	P	RR
VASECTOMIA vs EDO CIVIL	6.16	0.013	1.9
VASECTOMIA vs AEP	0.29	0.589	0.79
AEP vs EDO CIVIL	0.55	0.456	1.4

TABLA 4. Representación del análisis usando χ^2 y RR

En el cruce de variables se obtiene para vasectomía con estado civil lo siguiente:

Con vasectomía: La mayoría son casados, 80% y el 20% restante son pacientes viudos.

Sin vasectomía: Se tiene igual porcentaje de casados y viudos, 55.6% y 44.4% respectivamente, no hay diferencias significativas en los porcentajes.

Vasectomía con rango de AEP

Vasectomizados: Hay el mismo porcentaje de AEP normal y AEP alto, 48.9% y 51.1% respectivamente.

No vasectomizados: De igual manera se tiene el mismo porcentaje de AEP normal 42.2%, que de AEP alto 55.6%. En este grupo se obtuvo una sola muestra que no se detectó en el análisis que corresponde al 1.8%.

De este resultado se desprende que hay la misma probabilidad de obtener concentraciones de AEP altas y bajas en los pacientes con vasectomía y sin vasectomía. No se encontró riesgo relativo entre estas variables.

Estado civil con rango de AEP

En este análisis se observa que en los pacientes casados se tiene igual porcentaje de las concentraciones de AEP normal (0 - 5 ng/mL) y alta (> 5 ng/mL). 42.6% y 55.7% respectivamente. con una muestra no detectada por el ensayo que corresponde al 1.6%.

En los pacientes viudos se observa la misma relación anterior con porcentajes de AEP normal de 51.7% y alto de 48.3%.

Vasectomía con estado civil y rango de AEP

Cuando la concentración de AEP es normal en pacientes vasectomizados se observa que la mayoría de ellos son casados.

En los pacientes no vasectomizados con concentración de AEP normal se tiene igual porcentaje de casados y viudos.

Cuando la concentración de AEP es alta en pacientes con vasectomía se tiene un mayor porcentaje de casados.

En pacientes no vasectomizados con concentraciones altas de AEP también predominan los de estado civil casado.

11.0 DISCUSION

Las muestras se recolectaron del Hospital General Regional de Zona No. 25 del IMSS del Banco de Sangre, lo que indica una poblacion sana se seleccionaron dos grupos .

1) Grupo de no vasectomizados (control) Personas seleccionadas para donación sin antecedentes de vasectomía y dentro del rango de edad propuesto para el estudio

2) Grupo de pacientes vasectomizados Personas con antecedentes de vasectomía, pero sin diagnóstico de cáncer de próstata Cabe señalar que también este grupo fue seleccionado del Banco de Sangre, pero en ambos grupos las personas mayores de 60 años se seleccionaron de otra área (Consulta Externa para análisis en el Laboratorio Clínico), sin diagnóstico de cáncer de próstata.

Para ver la relación entre la vasectomía y el cáncer de próstata, se realizó la cuantificación de Antígeno Específico de Próstata (AEP), por un análisis inmunoradiométrico, el cual se eligió por ser un método sensible y específico, con un límite de detección de 0.15 ng/ml

Se ha mencionado que la vasectomía puede ser un factor de riesgo para el cáncer de próstata, de aquí el interés de nuestro estudio por esclarecer esta relación

Observando los resultados encontramos que en los pacientes vasectomizados hay el mismo porcentaje de concentración de AEP normal, 48.9% y alto, 51.1% y en el grupo control (sin vasectomía), también se encontró el mismo porcentaje de AEP normal, 42.2% y alto, 55.6%, con una sola muestra no detectada que corresponde al 1.6%.

No hay diferencias significativas que pudieran establecer una relación entre los dos grupos con respecto a la vasectomía como factor de riesgo. Se observó la misma probabilidad de encontrar una concentración de AEP alta en pacientes vasectomizados y no vasectomizados que la de encontrar concentraciones bajas en los dos grupos.

Aunque esta evidencia no está del todo esclarecida, se ha sugerido que la vasectomía es un factor de riesgo para el cáncer de próstata. Se ha visto que el crecimiento y el desarrollo de la próstata está bajo el control de la testosterona y su metabolito la dihidrotestosterona y hay evidencia considerable apoyando una etiología hormonal para el cáncer de próstata (Noble, 1982, Ghanadian et al., 1978, Ahluwalia et al., 1981; Drafta et al., 1982, Ross et al., 1986). Se han realizado estudios para examinar el efecto de la vasectomía en el es-

tado hormonal, pero los resultados que se han obtenido son erróneos y generalmente están basados en pequeños estudios de pacientes examinados dentro de un corto tiempo (no más de dos años) después de la vasectomía. Muchos de estos estudios no reportan cambios en el estado hormonal (Goebelsmann et al., 1979; Alexander et al., 1980; de la Torre et al., 1983). Sin embargo otros autores sugieren que los niveles de testosterona sérica pueden incrementarse significativamente después de la vasectomía.

Las bases hormonales indican que la testosterona penetra en la célula prostática y se reduce a 5 alfa-dihidrotestosterona por la acción de la enzima 5 alfa-reductasa del citoplasma. El producto es rápidamente absorbido por una proteína receptora específica no histona formando así un complejo con un coeficiente de sedimentación de 8S. El receptor 8S cambia en su conformación y da una forma 3.5S, este complejo se transfiere a una proteína de aceptación que existe en el núcleo. El punto final de enlace del complejo receptor nuclear es probablemente el DNA, teniendo como efecto la estimulación de la actividad de la RNA polimerasa y de la síntesis de todos los tipos de RNA incluyendo RNAm. ^{37, 38, 39, 40, 41}

Estas observaciones indican que puede haber relación entre el cáncer de próstata y la vasectomía, aunque en nuestro estudio no se haya podido establecer esta relación, nosotros no descartamos esta posibilidad.

En los dos grupos de estudio, se trató de seleccionar a pacientes de la misma edad, peso, altura, así como estado civil y en los pacientes vasectomizados se tomó el tiempo de realizada la vasectomía. Se pudieron obtener algunos datos de pacientes fumadores, sin embargo este dato se descarta por no haber una respuesta clara sobre la misma. Estos factores se consideran de riesgo para cáncer de próstata, así, se ha visto que este cáncer es más común en hombres mayores de 50 años, por lo que la selección de nuestros pacientes se basó en estos datos ya que se trabajó con un rango de edad de 48-77 años en los dos grupos. Tratamos de seleccionar iguales edades en los pacientes con y sin vasectomía, sin embargo esto no se pudo conseguir. En los resultados obtenidos observamos que los pacientes vasectomizados son un poco más jóvenes que los no vasectomizados, probablemente porque en la actualidad hay mayor información acerca de métodos de control de natalidad como lo es la vasectomía, así como mayor interés de los hombres jóvenes por conocer y realizarse ésta, no así en los hombres de mayor edad quienes rehusan este método de esterilización.

En lo que se refiere a la altura no se ha encontrado que exista relación entre ésta y el cáncer de próstata, sin embargo nosotros incluimos éste por considerarlo también un posible factor de riesgo que en conjunto con los otros pudiera desencadenar la aparición del cáncer. De nuestros resultados observamos que tanto los pacientes vasectomizados como los no vasectomizados (grupo control) tienen la misma altura, no hay diferencias significativas que pudieran establecer este riesgo. Por otra parte, también consideramos el peso de los dos grupos de estudio, encontrando que los pacientes vasectomizados pesan más que el grupo control (sin vasectomía). En este parámetro podemos considerar la alimentación ya que personas obesas son más propensas a desarrollar una enfermedad que las personas delgadas. Las dietas grasas se asocian con una mayor incidencia de cáncer de próstata por afectar la concentración de andrógenos y por contener sustancias cancerígenas, no así las dietas vegetarianas que pueden contener ciertos factores protectores contra el cáncer.

21

Con respecto al estado civil, encontramos en los resultados que hubo una mayor frecuencia de pacientes casados (67.8%) y de pacientes viudos (32.2%). No tuvimos ningún paciente soltero. Observamos también que a una concentración normal de AEP en los pacientes vasectomizados la mayoría estaban casados, en tanto que los no vasectomizados con la misma concentración normal de AEP, el porcentaje fue igual en casados y viudos. Cuando se tiene una concentración alta de AEP, en ambos grupos predominan los pacientes casados. Algunos autores han encontrado la actividad sexual como un factor de riesgo para desarrollar cáncer de próstata, siendo los hombres casados quienes tienen el mayor riesgo seguido de los hombres viudos y divorciados, también se encontró que el riesgo aumenta con el número de hijos. Otros han encontrado evidencia que factores adicionales a la actividad sexual (frecuencia de la relación, número de parejas, antecedentes de enfermedades venéreas), incrementan el riesgo de cáncer de próstata (Steele et al., 1971; Krain, 1974; Heshmat et al., 1975) sugieren la posibilidad de que el cáncer de próstata puede ser causado por la transmisión de agentes infecciosos por la actividad sexual del individuo.

En nuestro estudio estos datos no se manejaron, sería de gran interés controlar la mayoría de los factores de riesgo. Sin embargo la obtención de estos datos debe ser manejado con

precaución ya que la mayoría de los pacientes temen contestar este tipo de preguntas y los datos que de esta información se obtengan pueden no ser del todo fidedignos.

En lo que se refiere al tiempo de realizada la vasectomía algunos autores indican que con vasectomías con tiempo de realización mayores de 5 años han encontrado concentraciones de AEP altas. Observando nuestros resultados encontramos al analizar el tiempo de realizada la vasectomía y el rango de AEP, que no hay diferencias significativas entre estas dos variables, siendo estadísticamente iguales.

Cabe destacar también que no obtuvimos ningún dato acerca de factores hereditarios de los pacientes en estudio. Esto podría explicar en parte el que no hallamos encontrado ninguna relación entre la vasectomía y el cáncer de próstata ya que posiblemente algunos de los pacientes de ambos grupos tuvieran antecedentes familiares de cáncer de próstata.

12.0 CONCLUSIONES

- 1.- Independientemente de si se practica la vasectomía o no, los sujetos de estudio presentaron intervalos de AEP prácticamente iguales.
- 2.- No se logró establecer la relación entre la vasectomía y el cáncer de próstata en los pacientes estudiados, sin embargo no se descarta la posibilidad de encontrar esta relación en estudios posteriores.
- 3.- La vasectomía no es un factor de riesgo para el incremento de AEP y probablemente no es un factor de riesgo para el cáncer prostático
- 4.- Los factores de riesgo estudiados en este trabajo no esclarecen en conjunto con la vasectomía la relación de ésta con el cáncer de próstata.
- 5.- El AEP por sí solo no puede emplearse como herramienta de diagnóstico. Se recomienda emplearse junto con otros métodos de detección como : tacto rectal, gammagrafía ósea, etc.

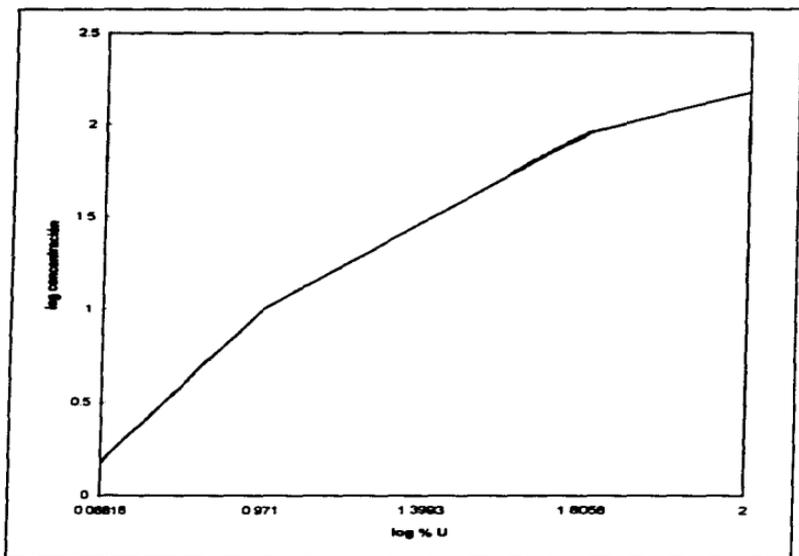
13.0 SUGERENCIAS

La determinación de la relación de la vasectomía con el cáncer de próstata puede ser un factor muy importante de riesgo, ya que en nuestro país la vasectomía se ha empezado a utilizar más como método de esterilización.

En nuestro estudio no fue posible esclarecer esta relación, sin embargo la posibilidad de que exista no se descarta. En países desarrollados se han encontrado evidencias que apoyan las teorías de algunos autores que han visto que los niveles de testosterona aumentados en la vasectomía tienen un papel importante en el desarrollo del cáncer de próstata.

Se sugieren estudios posteriores sobre este tema tratando que en la población de estudio se tomen en cuenta la mayoría de los factores de riesgo. El realizar un seguimiento si es posible de un pequeño número de pacientes antes y después de la vasectomía, explicándoles la importancia del estudio para que los datos proporcionados por ellos sean confiables. Estos pacientes tendrían estudios de laboratorio, historia familiar y clínica que incluirían antecedentes heredo-familiares, infecciones venéreas, edad, dieta, cigarro, estado socioeconómico, demografía. Estos datos ayudarían más efectivamente a la valoración del desarrollo de cáncer de próstata relacionado con la vasectomía.

ANEXOS



ANEXO 1. Gráfica que representa la curva de calibración de la cuantificación de AEP sérico.

14.0 BIBLIOGRAFIA.

1. Yu H and Eleftheros P D. Measurement of serum prostate specific antigen levels in women and in prostatectomized men with an ultrasensitive immunoassay technique. *J Urology* 1995, 153 : 1004-1008.
2. Rosemberg L, Palmer J R. The relation of vasectomy to the risk of cancer. *Am J Epidemiol* 1994, 140 (5) : 431-438.
3. McCary J L, McCary S P. Sexualidad humana. 4ª ed. México, El Manual Moderno , 1983 : 170-173.
4. Smith D R. Urología general. 8ª. ed. México, El Manual Moderno , 1985 : 319-331, 568-570.
5. DerSimonian R, Clemens J. Vasectomy and prostate cancer risk. Methodological review of the evidence. *J Clin Epidemiol* 1993, 46 (2): 163-172
6. Giovannucci E, Tosteson T. A retrospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 1993, 269 (7): 878-882.
7. Editorial. Vasectomy and prostate cancer. *Lancet* 1991, 337: 1445-1446
8. Giovannucci E, Ascherio A. A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in Us men. *JAMA* 1993, 269 (7): 873-877.
9. Peterson D E, Remington P L. Vasectomy and risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol* 1992, 135 (3): 324-325.
10. Hayes R B, Pottem L M. Vasectomy and prostate cancer in US blacks and whites. *Am J Epidemiol* 1993, 137 (3) : 263-269.

11. Honda G D, Bernstein L, Ross R K, Greenland S. Vasectomy, cigarette smoking, and age at first sexual intercourse as risk factors for prostate cancer in middle-age men. *B J Cancer* 1988, 57: 326-331.
12. Pienta K J, Esper P S. Risk factors of prostate cancer. *Ann Intern Med* 1993, 118 (10): 793-817.
13. Ross R K, Bernstein L, Lobo R A, Shimizu H, Stanczyk F Z, Pike M C. 5-Alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992, 339: 887-889.
14. Ghanadian R, Pugh C M, O' Donoghue E P N. Serum testosterone and dihydrotestosterone in carcinoma of the prostate. *B J Cancer* 1979, 39: 696-699.
15. Tierney L M, McPhee S J. Diagnóstico clínico y tratamiento. 31ª ed. México, D. F., El Manual Moderno, 1996: 865-870.
16. Sherman H. Manual de oncología clínica. 5ª. ed. International Union Against Cancer ediciones Doyma, 1992: 102-103, 327-331.
17. Devita V T, Hellman S, Rosenberg S A. Cancer: Principles practice of oncology 3ª. ed Philadelphia, J. B. Lippincott H. Company, 1989: 1023-1058.
18. Cascinato A, Lewitz B. Manual de Oncología Clínica. 2ª. ed. Barcelona, Salvat Editores, 1990: 252-261.
19. Estapé R J. Cáncer: Diagnóstico de extensión, estrategia terapéutica. Barcelona, España, Salvat Editores, 1982: 144-145.
20. Hamilton R M B. Clínica y terapéutica. México, D. F., Nueva Editorial Interamericana, 1987: 259-262.

21. Díaz R-F, Ocaña M M. Marcadores tumorales en cáncer de próstata. Abbott Científica, División Diagnósticos: 6-18.
22. Friendlander G, Kennedy J W Nuclear and radiochemistry Third edition, New York, John Wiley and Sons. 1981: 413-414
23. Wilson E W Sterilization. Clin obstet gynecol. 1996, 10 (1): 103-119.
24. Sonnenwirt A C, Jarett L. Métodos y diagnósticos del laboratorio clínico 8ª. de. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1985. 63-85.
25. Kaplan L A, Pesce A J. Química clínica: Técnicas de laboratorio-fisiopatología-métodos de análisis. Teoría, análisis y correlación. 4ª. ed. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1990: 245-270.
26. Todd-Sanford-Davidsohn Diagnóstico y tratamiento clínico por el laboratorio. 7ª. ed. Barcelona, Salvat Editores, 1984 (1): 381-396.
27. Henry J B. Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio. 9ª. ed. Barcelona España, Ediciones Científicas y Técnicas, Masson Salvat Medicina, 1993: 900-909.
28. Ióvine E, Selva A A. El laboratorio en la clínica. 3ª. ed. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1985: 734-736.
29. Alfassi Z B. Analysis by nuclear methods. New York, John Wiley and Sons, 1994: 541-543.
30. Zambrano F El Radioinmunoanálisis y su control de calidad. México, D. F., 1996: 15-35.
31. Matthew J L, Stanley S R, Mellor L D. Métodos de laboratorio. 2ª. ed. México, D. F., Nueva Editorial Interamericana, 1985: 85-91.

32. Navarrete M, Cabrera L. Introducción al estudio de los radioisótopos. 2ª ed. UNAM, Facultad de Química Sección Nuclear. Depto. de Química Inorgánica y Nuclear, 1990: 13-103, 197-231.
33. RADSA. Manual de protección radiológica. Laboratorios Biomédicos. 1996
34. Oesterling J E. Prostate specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J Urology 1991(145): 907-923.
35. Ekman, P. Tumor markers. Scan J Urol Nephrol Supp 1994(162) 73- 87
36. Catalona W J . Measurement of prostata specific antigen in serum as a screening test for prostate cáncer. N England J Medicine 1991, 324 (17): 1156-1161.
37. Williams. Clínica endocrinológica Barcelona, España, Salvat Editores. 1975, 3 (3): 10-17.
38. Williams R H. Tratado de endocrinología. 4ª. ed. Barcelona, España, Salvat Editores, 1991: 1373-1375.
39. Greenspan F S. Endocrinología básica y clínica. 2ª. ed. México, D. F. El Manual Moderno, 1993: 766-767.
40. Felig P, Baxter J D. Endocrinología y metabolismo. México, McGraw-Hill, 1983: 1365-1375.
41. DeGroot L J. Endocrinología. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1981, 3: 2838-2845.