



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"SALVADOR ZUBIRÁN"**

**TESIS DE POSGRADO**

**DETECCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN PACIENTES CIRRÓTICOS EN  
PROTOCOLO DE TRASPLANTE HEPÁTICO: ¿LO ESTAMOS HACIENDO BIEN?**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALIDAD EN UROLOGÍA**

**PRESENTA**

Paulina Bueno García Reyes

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO**

Dr. Fernando Gabilondo Navarro

**TUTOR DE TESIS**

Dr. Ricardo Alonso Castillejos Molina

**México, Ciudad de México  
2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

DETECCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN PACIENTES CIRRÓTICOS EN  
PROTOCOLO DE TRASPLANTE HEPÁTICO: ¿LO ESTAMOS HACIENDO BIEN?



**Dr. Sergio Ponce de León Rosales**  
**Director de Enseñanza**

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"**



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

---

**Dr. Guillermo Feria Bernal**

**Jefe del Departamento de Urología**

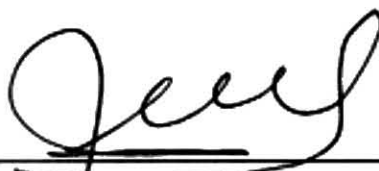
**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"**



---

**Dr. Fernando Gabilondo Navarro**

**Profesor Titular del Curso de Posgrado de la Especialidad de Urología**  
**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"**



---

**Dr. Ricardo Alonso Castillejos Molina**

**Médico Adscrito del Departamento de Urología**

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"**

## ÍNDICE

	Página
1. Antecedentes y marco teórico	4
2. Justificación	6
3. Hipótesis	7
4. Objetivos	8
5. Metodología	9
6. Resultados	11
7. Discusión	14
8. Conclusiones	17
9. Referencias bibliográficas	18

## **1. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO**

La cirrosis hepática es una causa importante de morbimortalidad a nivel mundial. Con el advenimiento del trasplante hepático, se ha generado una posibilidad de cura para la enfermedad hepática terminal.

Hoy en día, se estima que la supervivencia de los pacientes con un trasplante hepático ortotópico (THO) se encuentra cerca del 71% a 5 años y 60% a 10 años, sin embargo esta depende del apego a los criterios de selección adecuados. Dentro de la evaluación de los candidatos a THO, se debe descartar una neoplasia activa extrahepática, siendo esta una contraindicación absoluta para ser trasplantado.

Dentro del escrutinio que se debe realizar a los cirróticos para ser candidatos a un THO, se debe descartar cáncer de próstata (CaP). La mejor herramienta para sospechar la existencia de CaP es un nivel elevado de antígeno prostático específico (APE) y/o un tacto rectal sospechoso, que obligan a realizar una biopsia de próstata para llegar al diagnóstico<sup>1</sup>. Sin embargo, en pacientes cirróticos no se ha establecido la utilidad particular del APE, ya que los niveles de antígeno en ellos parecen diferir de los conocidos en la población general y por lo tanto el nivel de

corte establecido puede no poderse aplicar a estos pacientes, poniendo en riesgo la detección oportuna de esta neoplasia.

El APE es glucoproteína que se metaboliza a nivel hepático<sup>2,3</sup> y que es expresada en tejido prostático neoplásico y normal<sup>4</sup>. Se esperaría que si el metabolismo hepático es anormal, los niveles de este marcador en sangre estarían elevados. Sin embargo el comportamiento del antígeno prostático en enfermedad hepática ha mostrado resultados controversiales, con algunos estudios demostrando niveles hasta 4 veces menores de APE en pacientes cirróticos respecto a población no hepatópata.<sup>4</sup> En otros estudios no ha sido consistente este hallazgo.<sup>6</sup>

Por otro lado, el comportamiento del APE después del trasplante hepático, no se ha determinado. La literatura publicada hasta el momento no es uniforme respecto a qué podemos esperar una vez resuelta la insuficiencia hepática, algunos autores han observado que los niveles aumentan y otros que disminuyen después del THO.<sup>6,7</sup>

## 2. JUSTIFICACIÓN

La cirrosis hepática es una causa importante de morbimortalidad a nivel mundial y que es potencialmente curable con un trasplante hepático. Para poder ser trasplantado, es indispensable que no exista alguna neoplasia activa al momento de la cirugía. Por lo anterior, el diagnóstico oportuno y correcto de cáncer es de vital importancia. Siendo el cáncer de próstata la primera causa de muerte por cáncer en México<sup>8</sup>, con una mortalidad alrededor del 16%, la detección de esta neoplasia cobra aun más importancia. El diagnóstico se puede sospechar de manera sencilla, si se encuentra un tacto rectal anormal y/o un nivel de APE elevado en sangre.

En pacientes con hepatopatía, en particular cirrosis, los niveles de APE no parecen ser comparables con los niveles esperados en pacientes sin cirrosis. Esto pone en duda la utilidad de la determinación del nivel de anígeno en este subgrupo de la población.

El determinar el comportamiento del APE en pacientes cirróticos y una vez trasplantados puede dar mayor información sobre si esta herramienta se debe considerar útil o modificar los rangos en que se considera normal.

### **3. HIPÓTESIS**

Los niveles de antígeno prostático específico en sangre son distintos en los pacientes cirróticos respecto a la población general y se esperaría que se normalicen después del trasplante hepático. Los niveles propuestos como anormales para sospechar CaP en la población general, no son extrapolables a la población cirrótica.



## **4. OBJETIVOS**

### **Primario**

Evaluar si existe una diferencia en los niveles de APE entre pacientes cirróticos y sanos, pareados por edad.

### **Secundarios**

- Comparar los niveles de APE post-trasplante con pacientes sanos pareados por edad.
- Determinar el cambio en niveles de antígeno prostático específico antes y después del THO.

## 5. METODOLOGÍA

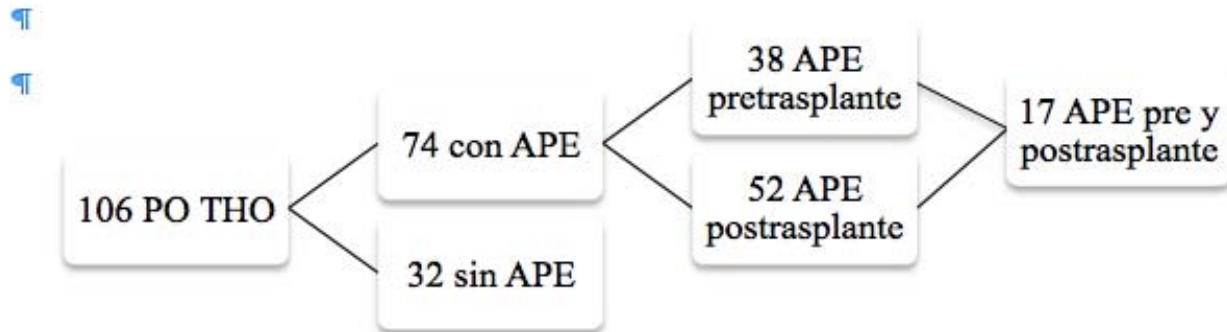
Se analizaron los datos de una cohorte prospectiva de pacientes en un programa de trasplante desde 2002 a 2016. Se revisaron expedientes y se tomaron datos demograficos, clinicos y de laboratorio. Se incluyeron pacientes cirroticos de cualquier etilogia, varones, mayores de 50 anos, que se encontraran en protocolo de evaluacion para THO.

Se excluyeron pacientes que no contaron con la determinacion, con uso de sonda vesical, procedimiento uologico en el ultimo mes, sin evidencia de infeccion urinaria activa al momento de la toma del antígeno, sin abstinencia sexual 3 dias antes de la toma.

Se seleccionaron 106 pacientes cirroticos. De estos, se analizaron finalmente 74 pacientes y se compararon contra 100 controles sanos pareados por edad. De los pacientes con un APE mayor al punto de corte (4 ng/dL), se reviso aquellos que contaban con una determinacion pre y postrasplante y se realizo una comparacion de los valores obtenidos.

**Figura 1.** Diagrama de selección de pacientes de la base de datos de postrasplantados hepáticos 2002-2016.

*PO THO, post-operado de trasplante hepático ortotópico; APE, antígeno prostático específico.*



La determinación de los valores de APE se realizó mediante método de quimioluminiscencia (Beckman Coulter Inc.). El corte considerado como normal para nuestra población fue menor a 4 ng/mL.

Todos los datos fueron analizados mediante índices de dispersión y tendencia central. Según la distribución de los datos se calcularon medianas y rangos intercuartiles. Para ver diferencias en medianas se utilizaron pruebas no paramétricas como Wilcoxon, U Mann Whitney, en variables categóricas se utilizaron  $X^2$  y exacta de Fisher, según el caso. Se consideró como diferencia estadística una  $p$  menor a 0.05. Se utilizó el programa SPSS vs. 20.

## 6. RESULTADOS

La etiología de la cirrosis en los 74 pacientes con determinaciones de APE, mostró la siguiente distribución: VHC (virus de hepatitis C) 17 pacientes (24%), CHAN (cirrosis hepática alcohólico-nutricional) 15 pacientes (21%), criptogénica 11 pacientes (15%), CHC (carcinoma hepatocelular) + VHC/CHAN 12 (17%), NASH (esteatohepatitis) 6 (8%). El 15% restante comprendía algunos casos de virus de hepatitis B, deficiencia alfa-1-antitripsina, cirrosis biliar primaria y secundaria, colangitis esclerosante primaria y hepatitis autoinmune.

La mediana de edad en los 17 pacientes con APE pre y postrasplante fue de 58 años (RI 44-69). La mediana de puntuación MELD fue de 18 puntos (RI 12-30) pretrasplante. El tiempo de la medición del APE en el periodo postrasplante fue de 1 a 60 meses.

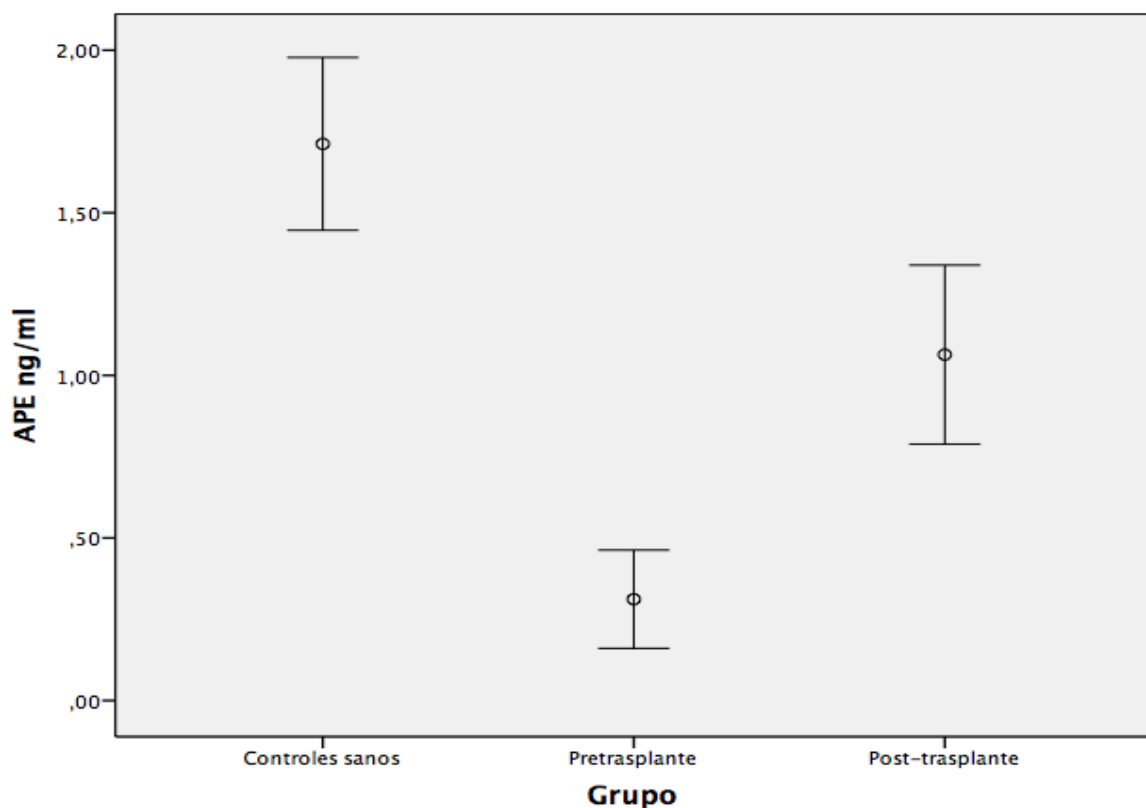
**Tabla 1.** Características de los pacientes con cáncer de próstata y cirrosis. *APE, antígeno prostático específico.*

Características demográficas	No. Pacientes(%) <i>n=9</i>
<b>Edad (años)</b>	
50-75	8 (88.9)
>75	1 (11.1)
<b>APE al diagnóstico (ng/dL)</b>	
<10	2 (22.2)
10-20	3 (33.3)
>20	4 (44.5)
<b>Gleason</b>	
≤6	2 (22.2)
7	2 (22.2)
≥8	5 (55.6)
<b>Child al diagnóstico</b>	
A	3 (33.3)

En el grupo de 38 pacientes con APE durante el protocolo de THO, la media del antígeno fue de 0.31 ng/mL vs 1.7 ng/mL en el grupo control ( $p < 0.001$ ). (Figura 2.). No se encontró diferencia estadística comparando por edades ( $p=0.101$ ).

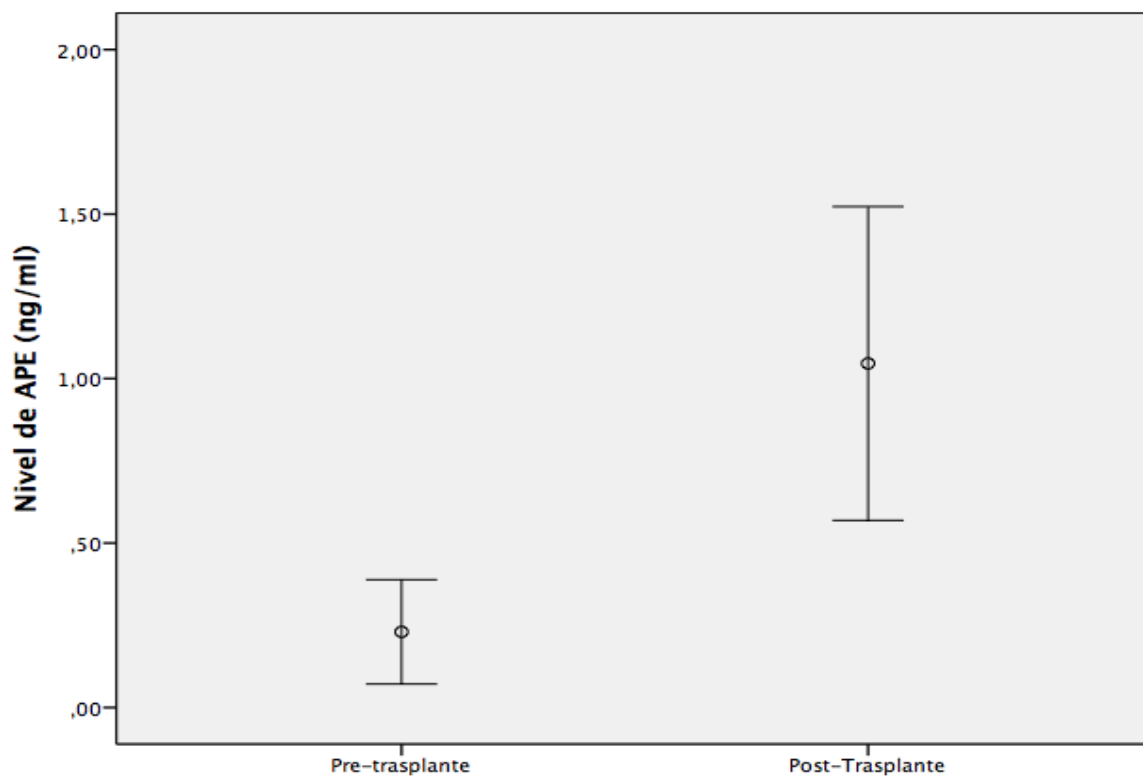
En los postrasplantados ( $n=52$ ), la media fue de 1.06 ng/mL vs 1.71 ng/mL en los controles, con una  $p$  de 0.002. (Figura 2.) No se encontró diferencia estadística comparando por edades ( $p=0.069$ ).

**Figura 2.** Distribución de los niveles de APE obtenidos en 38 pacientes pretrasplante hepático, 52 postrasplante hepático y 100 controles sanos. *APE*, antígeno prostático específico.



En el grupo de pacientes que contaban con APE tanto pre como postrasplante, se calculó una media de los niveles de APE pretrasplante hepático en 0.37 ng/mL y ya trasplantados en 1.07 ng/mL. (Figura 3.) Se encontró una  $p$  de 0.002 al comparar las medias antes y después del THO.

**Figura 3.** Distribución de los niveles de APE obtenidos 17 pacientes con valores pre y postrasplante hepático. *APE, antígeno prostático específico.*





## 7. DISCUSIÓN

Demostramos que los niveles de APE en cirróticos son 6 veces menores a los esperados para la población no hepatópata de la misma edad, esta tendencia ya se ha descrito en otros estudios.<sup>5-7,9</sup> Se han sugerido 3 mecanismos por los que el APE puede encontrarse disminuido en pacientes con insuficiencia hepática: 1) *Volumen prostático disminuido*, resultado natural un tejido prostático epitelial atrófico debido al predominio estrogénico.<sup>10</sup> Se ha demostrado un menor volumen prostático en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo este hallazgo no ha sido consistente en todos análisis.<sup>6</sup> 2) Probablemente el mayormente involucrado de los 3 mecanismos: *alteración en la relación testosterona-estradiol*. Los niveles de testosterona se encontrarán disminuidos en pacientes hepatópatas, como se demostró en un estudio por Vicentini et al.<sup>5</sup>, en el cual los niveles de testosterona en 113 cirróticos estaban disminuidos respecto a controles sanos y se relacionaron directamente con los niveles de APE en los mismos sujetos. Existe una anomalía en el eje hipotálamo-hipófisis-testículo. Además de una alteración en el metabolismo estrogénico a nivel hepático<sup>11</sup>, resultando en un estado de hipogonadismo hiperestrogénico. Recientemente se ha propuesto que el estradiol potencia los efectos carcinogénicos de los andrógenos en el receptor de estrógenos alfa en el estroma prostático. La elevación de estrógenos se ha visto relacionada en algunos casos a CaP de alto riesgo y el estradiol se ha descrito como predictor independiente de CaP de alto grado. La elevación de E2 se realaciona con un Gleason mayor y un estadio clínico mayor al diagnóstico. 3)



*Proteínas totales disminuidas* que aumentarían la relación entre APE libre y total, por la composición del mismo.<sup>10,12,13</sup> Un cuarto factor a considerar puede ser el estado dilucional propio de los pacientes hepatópatas, que puede arrojar un nivel de APE menor al real<sup>14</sup>.

En el grupo de post-trasplantados también observamos una media menor a la esperada para pacientes de la misma edad en el valor de antígeno prostático. En este subgrupo existe muy poca información respecto al comportamiento del APE. El tiempo de determinación del APE no se estandarizó en nuestro estudio y no hay reporte sobre el tiempo adecuado para realizar la medición. Además carecemos de los niveles hormonales, por lo que es difícil llegar a una conclusión respecto al porqué se observó una elevación sin llegar a lo esperado una vez resuelta la enfermedad hepática.

Existen pocos reportes en los que se ha comparado el nivel de APE en pacientes cirróticos antes y después de un trasplante hepático. Nosotros encontramos que en pacientes post-trasplante los niveles son 2.8 veces mayores que en la fase pre-trasplante. Jin et al<sup>6</sup> demostraron que los niveles de APE eran menores a los controles en pacientes con enfermedad hepática, pero después del trasplante el APE era similar al de la población sana. Sin embargo, encontraron que los niveles de testosterona también eran menores en insuficiencia hepática, pero se mantuvieron disminuidos después del trasplante. Por otro lado, Williams et al. no encontraron diferencia en los niveles de APE pre y post-trasplante en 10 pacientes

con cirrosis, concluyendo que la reserva hepática era suficiente para metabolizar los niveles tan bajos de APE circulante.<sup>7</sup>

El cambio que documentamos en los mismos pacientes antes y después de ser trasplantados favorece la hipótesis de que con una mejoría en la función hepática, el APE tiende a aumentar respecto al pretrasplante. Sin embargo, los valores de APE post-trasplante se mantuvieron menores en comparación con hombres sanos de la misma edad.

Limitantes del estudio: No contamos con los niveles hormonales (testosterona, estrógenos) ni volumen prostático de nuestros casos. El número de pacientes con información antes y después del trasplante es reducido, aunque es la serie mas grande que reporta estos resultados hasta el momento. Se requieren estudios prospectivos con toda esta información para obtener resultados contundentes y explicar mejor el papel de cada una de las hipótesis aquí planteadas.

## 8. CONCLUSIONES

Los niveles de APE en pacientes cirróticos fueron hasta 6 veces menores comparados con pacientes de la misma edad sanos. En pacientes postrasplantados los niveles de antígeno permanecieron siendo menores que los esperados para población sana de la misma edad. Sin embargo, se demostró una elevación de hasta 2.8 veces respecto al APE inicial al ser trasplantados. La fisiopatología del comportamiento del APE en cirróticos tiene aún muchas interrogantes que necesitan de estudios prospectivos para resolverse.

Dados los resultados de nuestro estudio, la determinación del APE como herramienta para detectar neoplasias durante el protocolo de THO parece ser poco confiable con un nivel de corte establecido para población general. Quizás debamos utilizar otras herramientas o un nivel de corte distinto para este universo, con el objetivo de detectar los casos de CaP correctamente.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mottet N., Bellmunt J., Briers E., et al. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2018.
2. Agha AH, Schechter E, Roy JB, et al. Prostate specific antigen is metabolized in the liver. J Urol. 1996, 155:1332-1335.
3. Kilic S, Yalcinkaya S, Guntekin E, et al. Determination of the site of metabolism of total, free, and complexed prostate-specific antigen. Urology. 1998, 52:470-473
4. Bosch X, Bernadich O. Increased serum prostate-specific antigen in a man and a woman with hepatitis A. N Engl J Med. 1997, 337(25):1849-50.
5. Vicentini FC, Botelho LAA, Hisano M, et al. Are total prostate-specific antigen serum levels in cirrhotic men different from those in normal men?. Urology. 2009, 73 (5): 1032-1035.
6. Jin B, McCaughan GW, Handelsma DJ, et al. Effects of liver disease and transplantation on the human prostate. J Androl 1999, 20(4):559-565.
7. Williams PB, Eastham JA, Culkin DJ, et al. Influence of hepatic function on serum levels of prostate specific antigen. J Urology 1997, 158(5):1867-1869.
8. Mortalidad por Cáncer de Próstata en México a lo largo de 3 décadas. Instituto Nacional de Salud Pública, 2016
9. Cetinkaya M, Cetinkaya H, Ulusoy E, et al. Effect of postnecrotic and alcoholic hepatic cirrhosis on development of benign prostatic hyperplasia. Prostate. 1998, 36:80-84.

10. Inci M, Rifaioglu MM, Inci M, et al. The investigation of total PSA, free PSA, and free/total PSA ratio in patients with liver cirrhosis patients according to Child-Pugh score. *Urology*. 2013, 81(3):617-22.
11. Chopra IJ, Tulchinsky D, Greenway FL. Estrogen-androgen imbalance in hepatic cirrhosis: studies in 13 male patients. *Ann Intern Med*. 1973, 79:198-203.
12. Kubota Y, Sasagawa I, Sinzawa H, et al. Serum levels of free and total prostate-specific antigen in males with liver cirrhosis. *Eur Urol*. 1999, 36:409-412.
13. Friedl A, Schwarzer R, Schneeweiss J, Brössner C. Urologische Aspekte bei Patienten mit Leberzirrhose. *Der Urologe*. 2016, 55(1):63-7.
14. Banez, L. L., Hamilton, R. J., Partin, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *Jama*, (2007). 298(19), 2275-2280.