



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**  
**Universidad del Perú. Decana de América**

Facultad de Medicina  
Unidad de Posgrado  
Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**Velocidad de cambio de los niveles de antígeno  
prostático específico, en trabajadores de dos fábricas  
en Lima**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Urología

**AUTOR**

Jorge Luis MORALES MAZA

Lima, Perú

2007

## Referencia bibliográfica

---

Morales J. Velocidad de cambio de los niveles de antígeno prostático específico, en trabajadores de dos fábricas en Lima [Trabajo de investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2007.

---

## INDICE

1. RESUMEN .....	3
2. INTRODUCCION .....	4
3. MATERIAL Y METODOS .....	8
4. RESULTADOS .....	19
5. DISCUSIÓN .....	22
6. CONCLUSIONES .....	25
7. RECOMENDACIONES .....	27
8. BIBLIOGRAFIA .....	28

## 1. RESUMEN

**Objetivos:** Determinar la velocidad de cambio de los niveles de antígeno prostático específico, en trabajadores de dos fábricas en la ciudad de Lima, comparando los datos obtenidos en el año 2005 y en el 2006.

**Material y métodos:** Se tomaron muestras sanguíneas de Antígeno Prostático Específico (PSA) a 117 trabajadores de dos fábricas, una primera muestra el año 2005 y la siguiente un año después, recogiendo los datos según un protocolo establecido, se midió y comparó la velocidad de cambio de los niveles de antígeno prostático específico según grupos de edades.

**Resultados:** La edad media global de los trabajadores en el momento del estudio fue de 49,06 años con una mediana de 48 años y un valor mínimo y máximo de 40 y 72 respectivamente. El valor promedio de PSA en la primera muestra para el año 2005 fue de 1,03 ng/dl con un valor mínimo y máximo de 0,1 ng/dl y 3,7 ng/dl respectivamente. El valor promedio de PSA en la segunda muestra para el año 2006 fue de 1,10 ng/dl con un valor mínimo y máximo de 0,1 ng/dl y 3,3 ng/dl respectivamente. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre la primera y la segunda muestra. El 7,8% (9) de trabajadores, mostraron una velocidad de cambio de PSA superior a 0.75 ng/dl luego de un año de seguimiento, ninguno de ellos superó el valor de 4 ng/dl valor considerado como anormal. Por lo que no fue necesario realizar estudios histológicos.

**Conclusiones:** El 7,8% (9) de trabajadores, mostraron una velocidad de cambio de PSA superior a 0.75 ng/dl luego de un año de seguimiento, ninguno de ellos superó el valor de 4 ng/dl valor considerado como anormal.

**Palabras clave:** Adenocarcinoma de próstata. Antígeno prostático específico. Velocidad de PSA.

## 2. INTRODUCCION

El adenocarcinoma de próstata constituye un problema de Salud Pública de primer orden, situándose la tasa de mortalidad entorno al 18,1 por cada 100.000 habitantes y año, lo que supone unos 7.200 varones en un año. El cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuente en el varón, suponiendo el 23% de todos los cánceres diagnosticados en hombres y el segundo tras el de pulmón en importancia respecto a las muertes por cáncer <sup>1,2</sup>.

El cáncer de próstata es confirmado histológicamente en el 50 por ciento de los hombres mayores de 70 años y prácticamente en todos los mayores de 90. La mayoría de estos cánceres nunca presenta síntomas porque crecen muy lentamente, solo el 3 % de los hombres que padecen esta enfermedad muere a causa de ella. A veces los síntomas parecen similares a los de la hiperplasia benigna de próstata, incluyendo la dificultad para orinar y la necesidad de hacerlo con frecuencia. La Hipertrofia Benigna de Próstata la padecen el 40% de los hombres mayores de 60 años y el 80% de los hombres entre 70 y 80 años.

El antígeno prostático específico (PSA) es una proteína prostática no específica para cáncer, que puede determinarse al estudiar, mediante un método inmunológico, el suero de pacientes afectados por patologías tumorales de la próstata, tanto benignas como malignas.

Las cifras del PSA pueden modificarse en diferentes situaciones o condiciones entre las que se encuentran la edad del paciente, la instrumentación o exploración previa de la próstata y las relaciones sexuales recientes, entre algunas de ellas. El PSA ha revolucionado los propósitos en cuanto a diagnóstico, estadio y monitoreo de los pacientes en los que se sospecha o ya existe un diagnóstico de carcinoma prostático. Su papel en la detección precoz y la pesquisa está avalado por varios autores.

Dado que el cáncer de próstata es tan común, su identificación puede establecer un diagnóstico en las primeras fases, cuando las probabilidades de cura son mayores. El modo de buscarlo es hacer un examen rectal donde el profesional palpa la próstata y puede percibir un nódulo o cambio de la consistencia y un análisis de sangre que mide el valor del PSA.

A pesar de que el examen aumenta las probabilidades de detectar el cáncer en sus primeras fases, también puede suponer realizar costosas e innecesarias pruebas diagnósticas y establecer un tratamiento sobre la base de un resultado falso positivo. Algunas organizaciones recomiendan realizar una determinación de PSA cada año para detectar la presencia de cáncer.

El examen digital rectal no presenta un efecto importante sobre el nivel de PSA, pero la eyaculación puede causar una elevación transitoria menor de 1 ng/dl por lo que presenta muchos falsos positivos con respecto a la detección del cáncer de próstata. La biopsia de próstata se considera como el patrón oro "gold standard", pero generalmente se realiza luego de constatar anomalías en el tacto rectal o elevación del PSA. Existen diferencias en las recomendaciones entre las diferentes sociedades científicas sobre el beneficio del rastreo del cáncer de próstata.

### **Antecedentes del problema**

El principal problema que nos encontramos al calcular la validez de las pruebas de screening del cáncer de próstata es que no podemos determinar con certeza la sensibilidad y especificidad debido a las limitaciones éticas que plantea el realizar una biopsia de próstata en pacientes con resultados negativos en las pruebas de screening. Como resultado no podemos conocer el número de falsos negativos ni verdaderos negativos lo que impide calcular apropiadamente la sensibilidad y la especificidad. Sólo es posible estimar con cierta seguridad el Valor Predictivo Positivo (VPP).

Tradicionalmente, el tacto rectal ha sido la prueba de screening más utilizada para el cáncer de próstata. Sin embargo, La sensibilidad del tacto rectal está bastante limitada por dos causas principales: el dedo explorador sólo palpa la superficie posterior y lateral de la glándula, con lo cual aquellos tumores que aparecen en otra zona no se detectan, y, por definición los tumores en estadio A no son palpables. Los distintos estudios realizados para calcular la sensibilidad nos dan resultados bastante dispares: algunos estiman la sensibilidad en torno a un 33% mientras que otros la estiman entre el 55% y el 68%. La especificidad del tacto rectal también es bastante limitada, con una proporción de falsos positivos que puede llegar a ser mayor del 10%. El valor predictivo positivo en varones asintomáticos es del 6 al 33%. En resumen, la baja sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP), de la exploración rectal digital no aunada al PSA, la invalida como prueba de screening <sup>3, 4</sup>.

La posibilidad de disponer de una prueba fácil de obtener, menos molesta para el paciente que el tacto rectal y con un coste aceptable ha hecho que, inicialmente, se tuvieran grandes expectativas para el PSA. El PSA es una glicoproteína que se produce en el epitelio secretor de la glándula prostática. A diferencia de la fosfatasa ácida prostática, el PSA tiene especificidad prostática y no se detecta en otros tejidos. Sin embargo, no es un marcador tumoral específico de cáncer porque se detectan incrementos séricos del PSA en la hiperplasia benigna de próstata, en la prostatitis, en el infarto prostático y en la instrumentación (biopsia o cirugía de próstata y citoscopia). **Consideramos niveles normales de PSA en suero hasta la cifra de 4ngr/ml.** Valores por encima de 4ngr/ml ya se consideran valores anormales de PSA. La mayoría de los estudios cifran la sensibilidad del PSA en un 78,7% por término medio, y la especificidad en un 66,7%, aunque estos resultados son muy variables (recordemos la imposibilidad de saber el número de verdaderos negativos y falsos negativos). Los resultados falsos positivos debido a la presencia de hipertrofia benigna de próstata o prostatitis son comunes. Existe entre un 24% a un 26% de varones con hipertrofia benigna de próstata y niveles elevados de PSA.

La American Cancer Society estima en un 2,4% la prevalencia de cáncer de próstata en población asintomática. Con estas cifras el VPP del PSA oscila entre el 28% y el 35%, lo que significa que aproximadamente 1/3 de los varones con niveles de PSA mayores de 4ngr/ml tendrán, efectivamente, cáncer de próstata en la biopsia.

Ante estos resultados se han propuesto varias técnicas para aumentar la validez de las pruebas de screening con el PSA. El método más efectivo para aumentar el VPP es combinar el PSA con otras pruebas de screening, en concreto el hecho de combinar los niveles anormales del PSA con una exploración rectal digital anormal eleva el VPP al 49%. Otros estudios proponen la utilización de la densidad del PSA (DPSA). La DPSA se define como la concentración del PSA dividida por el volumen de la glándula determinada mediante ecografía transrectal. De esta forma, una densidad de PSA mayor de 0,15 ngr/ml puede predecir más riesgo de cáncer. También el ritmo de cambio (velocidad del PSA) puede ser según otro estudio un indicador más fiel de la presencia de cáncer de próstata que los niveles en suero del PSA. Así, un incremento de 0,75% ngr/ml o mayor por año tiene una especificidad publicada del 90%.



### 3. MATERIALES Y METODO

El adenocarcinoma de próstata constituye un problema de Salud Pública es un auténtico problema sanitario. En el hombre, el cáncer de próstata es el más frecuente del aparato genitourinario. Representa la tercera causa de muerte por cáncer después del de pulmón y colo-rectal, y la segunda causa de mortalidad en los mayores de 75 años <sup>5</sup>.

Dada la sensibilidad del análisis inmunológico de detección del antígeno prostático específico (PSA), actualmente es posible una mayor precocidad en la detección de la patología prostática; como consecuencia, el diagnóstico del cáncer de próstata ha sufrido cambios significativos <sup>6</sup> y el uso clínico del PSA se ha generalizado.

Sin embargo, no existen evidencias clínicas definitivas sobre los beneficios del screening sistemático de la población mediante PSA y tacto rectal <sup>7</sup>.

Tampoco se ha demostrado que dicho screening y el aumento en incidencia del cáncer prostático que comporta se haya traducido en una reducción en la mortalidad por este cáncer o en una mejora de la calidad de vida de los pacientes diagnosticados. También está por aclarar la proporción de neoplasias de próstata diagnosticadas gracias a la utilización del PSA, que serían clínicamente no significativas <sup>8</sup>.

Se ha estimado que la detección de un cáncer prostático por alteración única del PSA viene a ser unos 6'2 años más precoz que la que se detectaría por la alteración del tacto prostático por vía rectal, y se acepta que estos tumores están más frecuentemente localizados en la glándula que los detectados a raíz de un tacto anómalo <sup>9</sup>. Gracias a esta determinación analítica cualquier médico, sin necesidad de especial entrenamiento urológico, puede efectuar diagnósticos precoces del carcinoma prostático.

Sin embargo, los hipotéticos beneficios de esta actitud se ven diluidos por tres problemas inherentes al carcinoma prostático:

- La gran prevalencia de carcinoma prostático latente, que nunca se manifestaría en vida, por lo que su diagnóstico no va a aportar nada a la salud de su portador (e incluso le generará problemas de ansiedad y sobre tratamiento).
- La lenta historia natural del carcinoma prostático, cifrada en años incluso para los carcinomas clínicamente significativos <sup>10</sup>, por lo que no todos los pacientes (sólo los más jóvenes) van a tener tiempo para desarrollar la enfermedad clínicamente.
- La efectividad de los tratamientos no se conoce con certeza, puesto que la mayoría de los estudios disponibles son observacionales, así que sus resultados deben de interpretarse con cautela <sup>11</sup>. Si bien, es coincidente la opinión de optar por un tratamiento activo en la mayoría de casos, cada especialista se decanta por la técnica relacionada con su propia especialidad <sup>12</sup>. Además hay que tener en cuenta que la opción de tratamiento más ampliamente aceptada en pacientes ancianos (mayores de 76 años, o con una esperanza de vida inferior a 10 años), es la “espera vigilante”, es decir, no tratamiento.

Aunque no existan suficientes datos epidemiológicos para estimar la prevalencia real del cáncer de próstata, los datos existentes sugieren que podría ser el más prevalente de todos los cánceres si se incluyen los casos detectados en autopsias y en biopsias de intervenidos por patología prostática benigna. La prevalencia del cáncer de próstata en autopsias de varones mayores de 50 años varía entre el 9% y el 46%, llegando hasta el 90% a los 90 años <sup>13</sup>. Esto hace sospechar que la mayoría de carcinomas prostáticos pasan inadvertidos en vida del paciente.

Por todo esto el screening del carcinoma prostático mediante el uso sistemático del tacto rectal y el PSA es muy discutido. Así, no apoyan este screening: U.S. Preventive Services Task Force (1996)<sup>14</sup>, Red Internacional

de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (INHATA 1999)<sup>15</sup>, Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) de la semFYC,(1999)<sup>16</sup>, Health Services Utilization and Research Comisión de Canadá (2000), The NHS Prostate Cancer Programme (2000)<sup>17</sup>, American College of Physicians, American Society of Internal Medicine <sup>18</sup>.

Por el contrario, sí apoyan el screening del carcinoma prostático la American Cancer Society y la American Urological Association <sup>19</sup>. Pero en ambos casos (y esto creemos que es muy importante) siempre en personas con esperanza de vida superior a 10 años y previa información de los riesgos y beneficios.

Algunos estudios de análisis de decisiones han sugerido que la esperanza de vida disminuye con el screening del carcinoma prostático si se tiene en cuenta la calidad de vida <sup>20</sup>. El grupo de Krahn et al <sup>21</sup> demuestran que las pruebas de detección del carcinoma prostático pueden reducir de forma marginal la mortalidad por este cáncer, pero sugieren que este beneficio se ve superado de lejos por la morbilidad que el tratamiento genera. Otros análisis de decisión <sup>22</sup> han centrado su atención en los efectos del tratamiento, concluyendo que incrementa la esperanza de vida ajustada a la calidad en menos de un año, disminuyéndola en aquellos pacientes de edad superior a 76 años y también en aquellos con carcinoma prostático bien diferenciado.

Dada la gran variabilidad interindividual que sufre este marcador en sus niveles séricos, utilizar una única determinación no debe considerarse una buena práctica:

- Un estudio realizado por Roerhban et al <sup>23</sup>, en su serie de pacientes hasta el 55% tenían disminuidos los valores del marcador a los tres meses de la determinación inicial, un 40% tenían aumentos y sólo un 6% mantuvo niveles idénticos en las dos determinaciones. Asimismo, casi un tercio de los pacientes presentaron variaciones de 3 ng/mL en uno y otro sentido, hecho que implica que el 3,5% de los pacientes

habrían cruzado el valor de referencia para ningún tipo de actitud terapéutica entre las dos determinaciones, con un riesgo de indicación incorrecta para el 10% de los pacientes.

- Se han podido constatar fluctuaciones fisiológicas en los niveles séricos de PSA; no son variaciones circadianas, más bien son variaciones al azar, aunque de pequeña intensidad <sup>24</sup>.
- A intervalos de 4 horas durante un día completo, realizadas en pacientes con cáncer de próstata en estadio D2, en pacientes de HBP y en individuos sanos, se observan fluctuaciones a lo largo del día, con una variación media de 17,6 +/- 2,3, sin diferencias entre los distintos grupos, por lo que se recomienda no confiar en una sola determinación <sup>25</sup>.

A la vista de estos datos, consideramos que sería más razonable la realización como mínimo de 2 determinaciones de PSA, antes de realizar ninguna biopsia. Hay que tener en cuenta que también pueden ocurrir falsas elevaciones del PSA que habría que descartar, por ejemplo: en casos de prostatitis, infecciones urinarias, retenciones urinarias, eyaculaciones, cistoscopias, sondajes o actividades como montar en bicicleta que se han demostrado que alteran el PSA <sup>26</sup>.

Otro dato relevante que se observa es el gran número de peticiones de PSA que se realizan en ancianos (mayores de 76 años). Si bien el screening en pacientes jóvenes (menores de 76 años o con esperanza de vida superior a 10 años) es controvertido, lo que no cabe duda es que en pacientes ancianos el screening no aporta grandes beneficios, sino al contrario; puede acarrear importantes daños para el paciente, que además se traducen en una mayor demanda de servicios y en un incremento del gasto sanitario considerable, que se podría dedicar a otras actividades que produzcan beneficios netos comprobados, para la salud individual y pública.

A este respecto, algunos autores proponen utilizar límites de normalidad del PSA considerando intervalos de edad. (Ver Tabla I). Utilizando estos límites edad-específicos se podrían diagnosticar el 18% más de neoplasias en

varones menores de 60 años y se perderían el 4-22% de neoplasias en los mayores de 60 años <sup>27</sup>. Por ahora, los límites por intervalos de edad no son recomendados institucionalmente, podrían hacer reflexionar al clínico sobre la necesidad de interpretar el resultado analítico dentro del contexto clínico determinado, y muy importante, teniendo en cuenta la edad del paciente.

Tabla I.  
Valores de Normalidad del PSA según la Edad del Paciente.  
(Según Oesterling) <sup>28</sup>.

---

Entre 40-49 años: < 2'5 ng/mL
Entre 50-59 años: < 3'5 ng/mL
Entre 60-69 años: < 4'5 ng/mL
Entre 70-79 años: < 6'5 ng/mL

---

Durante los últimos diez años se han publicado varios estudios de coste-efectividad del screening, detección y tratamiento de la enfermedad del cáncer de próstata. En un principio, el interés estaba en elegir la mejor estrategia diagnóstica, dado el auge del PSA (Litrupp, 1994)<sup>29</sup>, (Litrupp, 1995)<sup>30</sup>, y en cuantificar el impacto de la detección temprana del cáncer (Krahn et al, 1994)<sup>31</sup> (Coley et al, 1997)<sup>32</sup>, (Oesterlin, 1995)<sup>33</sup>.

En nuestro país el estudio de Valdivia I. y Col.<sup>34</sup>, realizado en la ciudad de Lima, concluye que en la población estudiada el examen digital rectal anormal y el **PSA > 4 ng/ml son eficaces en la detección de cáncer de próstata.**

En conclusión, la utilidad de los rangos específicos de edad para el PSA sigue siendo polémica debido a preocupaciones que el uso de los rangos ajustados por edad para aconsejar a hombres que experimenten biopsia de la próstata corre el riesgo de perderse una parte elevada de cánceres clínico significativos en hombres más viejos y aumenta el índice de biopsias innecesarias en hombres más jóvenes.<sup>35</sup>

## Efectividad de la prueba PSA libre/PSA total

En la siguiente tabla se resumen los principales indicadores de la prueba PSA libre/PSA total presentados en diferentes estudios (sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo y pacientes con biopsias evitadas).

Tabla II

Indicadores de la prueba PSA libre/PSA total en la detección del cáncer prostático con PSA total 4-10 ng y tracto rectal normal <sup>41</sup>

Población	Autor, año	Punto de corte	Sensibilidad (%) (IC)	Especificidad (%) (IC)	VPP	VPN	Pac. con biopsias evitadas P (T-)
España	Martínez-Piñeiro L et al,2000. <sup>36</sup>	<=18	77,5 (61,4-89,3)	49,3 (40,7-57,9)	30,4	88,5	38,3
		<=19	85 (70-94,4)	42,9 (34,5-51,5)	29,8	90,9	33,3
		<=20	90 (76,1-97,3)	39,3 (31,1-47,9)	29,8	93,2	30,5
		<=21	92,5 (79,4-98,6)	33,6 (25,8-42,1)	28,5	94,0	26,1
		<=22	95 (82,8-99,5)	32,1 (24,5-40,6)	28,6	95,7	25
		<=23	95 (82,8-99,5)	25 (18,1-33)	26,6	94,6	19,4
	Morote et al,2000. <sup>37</sup>	<=25	95 (94,4-100)	26,9	ND	ND	(16,6-19,4)
	Hospital Carlos Haya de Málaga	<=20	82	39	39	83	ND
	Hospital de Getafe	<=20	90,9	91,7	ND	ND	ND
	Hospital Miguel Servet	<=20	94,76	23,56	47,05	86,24	ND
Hospital La Fe de Valencia	<=20	95	51	49,8	95,9	ND	
Estados Unidos	Catalona et al, 1998. <sup>38</sup>	<=22	90 (86-93)	29 (25-34)	30	90	31,3
		<=25	95 (92-97)	20 (16-24)	28	92	20
Francia	De la Taille et al, 1997. <sup>39</sup>	<=23	90,4	ND	ND	ND	19,4
Canadá	Vashi and Oesterling, 1997. <sup>40</sup>	<=24	95	ND	ND	ND	13

IC = Intervalo de confianza al 95%; VPP = Valor predictivo positivo; VPN = Valor predictivo negativo; ND = No disponible.

## Diagnóstico

Todo diagnóstico positivo se realiza tras interrogatorio, examen físico y exámenes complementarios. Se deben tener en cuenta los factores de riesgo (raza negra, antecedentes de CA de próstata en padre o abuelo) y los síntomas ya descritos y se procederá a realizar tacto rectal y valoración del antígeno prostático específico (PSA) <sup>42</sup>.

El examen físico general está destinado a detectar repercusión del tumor en el resto del organismo. Se debe hacer hincapié en la columna lumbosacra, pelvis, hígado y pulmón <sup>43</sup>.

Con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 90% el tacto rectal es de suma importancia para valorar tamaño, consistencia, movilidad, delimitación y regularidad de la glándula. Tiene un 50% de probabilidad de falsos positivos, pero es lo idóneo para el diagnóstico precoz <sup>44</sup>.

Con una sensibilidad mayor del 80% y una especificidad del 98%, el PSA no se altera con el tacto rectal como se pensaba hasta hace unos años, y resulta de suma importancia. En él se valoran los siguientes aspectos <sup>45</sup>:

- **PSA total:** glucoproteína que actúa como marcador inmunológico órgano-específico; se localiza en las células acinares y en el epitelio ductal del tejido protático normal y maligno; su valor normal oscila entre 0 y 5 ng/ml, aunque por lo general mayor de 4 ng/ml se considera alterado <sup>46</sup>.
- **Porcentaje de PSA libre:** estos pacientes tienen un porcentaje de PSA libre bajo; se desconoce la causa; el valor óptimo de éste está entre el 14 y el 28%.
- **Velocidad de PSA:** mide la rapidez con que se incrementa el nivel de PSA en un período de tiempo; se sugiere que un aumento de 0,75 ng/ml o mayor es totalmente anormal <sup>47</sup>. Así, un incremento de 0,75% ngr/ml o mayor por año tiene una especificidad publicada del 90% <sup>48</sup>.

La biopsia de la próstata se puede realizar con aguja fina, perioperatoria o postoperatoria, con ultrasonido o dirigida por tacto, se deben tomar de 6 muestras si el peso es menor de 40 gr y de 12 a 13 muestras si el peso es mayor de 40 gr.

La fosfatasa ácida prostática se eleva en el tumor extracapsular. Es útil en el seguimiento evolutivo, pero puede haber falsos positivos en anemias hemolíticas, masaje prostático y exploraciones rectales repetidas.

La fosfatasa alcalina ósea aumenta en las metástasis. Es la prueba más sensible para determinar el pronóstico<sup>49</sup>.

Las pruebas funcionales hepáticas detectan alteraciones producidas por los medicamentos o las metástasis. El hemograma se altera durante la infiltración tumoral de la médula. En el sistemático de orina puede haber hematuria micro o macroscópica <sup>50</sup>.

La ecografía transrectal es útil para dirigir la biopsia. Para la biopsia de ganglios linfáticos se escogen los ganglios pélvicos, obturador, iliacos internos, iliacos comunes y paraórticos. Su invasión indica inutilidad del tratamiento quirúrgico y se determina durante la intervención <sup>51</sup>.

La biopsia de vesículas seminales y de tejidos periprostáticos es de utilidad para valorar posible infiltración de estas estructuras.

TAC y RMN nos permiten valorar la extensión a otros órganos y sistemas. La gammagrafía ósea nos permite diagnosticar metástasis ósea y está indicada en tumores grandes o en presencia de PSA elevado. Puede dar falsos positivos en caso de inflamaciones, osteoartritis, enfermedad de Paget o cicatrización de fracturas. <sup>52</sup>



### **Cambio de niveles a través del tiempo (velocidad de PSA)**

Los niveles séricos de PSA pueden cambiar de manera importante en distintas mediciones, ante la presencia o no de Carcinoma Prostático, observándose estos cambios a corto plazo y debido a causas fisiológicas. Es así como se recomienda evaluar los cambios del PSA sérico según el lapso en que se realizan las determinaciones (velocidad de PSA).<sup>53</sup>

Estudios realizados en pacientes, a los que se les controló la velocidad de PSA durante 5 años y desarrollaron Carcinoma Prostático, versus quienes no lo desarrollaron en el mismo seguimiento, muestran que en los primeros se presentó una velocidad de PSA **mayor a 0.75 ng/ml/año o del 20% del valor en relación al anterior, siendo un indicador altamente sugerente de Carcinoma Prostático**. El 72% de pacientes con este comportamiento desarrolló cáncer y 5% no lo desarrolló. De estos estudios, se concluye que los pacientes con Carcinoma Prostático presentan una velocidad de PSA mayor que aquellos sin cáncer, a pesar de tener valores séricos dentro de los rangos esperados para la edad <sup>54</sup>.

De esta forma, según la evidencia se recomienda controlar los niveles de PSA cada 18 meses para establecer, en 3 mediciones, una determinación de la velocidad del PSA. <sup>55, 56</sup>

### **Objetivo del estudio**

El objetivo general del presente estudio fue determinar la velocidad de cambio de los niveles de antígeno prostático específico, en trabajadores de dos fábricas en la ciudad de Lima.

El presente estudio es de tipo observacional analítico, descriptivo, de prevalencia, realizado de manera retrospectiva y prospectiva. Es un estudio comparativo de los valores niveles sanguíneos de Antígeno Prostático Específico:

- La primera muestra sanguínea del valor de Antígeno Prostático Específico, fue tomada el mes de diciembre del 2005.
- La segunda muestra sanguínea del valor de Antígeno Prostático Específico, será tomada el mes de setiembre del 2006.

Luego se observara si el ritmo de cambio (velocidad del PSA), entre las dos mediciones es superior al 0.75%. A los pacientes con PSA elevado se les realizará un estudio histológico empleado una muestra obtenida por prostatectomía suprapúbica sub total, video RTU de próstata ó biopsia transrectal.

Los criterios para incluir a los pacientes en nuestro estudio fueron:

- Trabajador de sexo masculino;
- Trabajador mayor de 40 años;
- Ausencia de infección del tracto urinario;
- Ausencia de historia previa de cirugía prostática ó uretral;
- Ausencia de cáncer de próstata.

### **Muestra De Estudio**

La fábrica COLCHONES PARAISO S.A. cuenta con 589 trabajadores, de ellos 496 son varones y 93 son mujeres, la población de varones mayores de 40 años es 76. La fábrica FRENOSA S.A. cuenta con 419 trabajadores, de ellos 400 son varones y 19 son mujeres, la población de varones mayores de 40 años es 104.

La unidad de análisis de este estudio fue la ficha clínica de los trabajadores varones mayores de 40 años de ambas fábricas, los que suman 180 trabajadores los que constituyen grupo de estudio y de control. El universo de esta investigación estuvo conformado por todos los trabajadores varones de ambas fabricas.

Las variables que se analizaron y su definición es:

- Valor del Antígeno Prostático Específico (PSA): Es el nivel de PSA medido en sangre.
- Velocidad de cambio del PSA: Es el ritmo en que aumenta el PSA en el periodo comprendido entre diciembre del 2005 y setiembre del 2006.
- Edad: es la edad del trabajador al momento de tomar la muestra de PSA.
- Estudio histológico: Estudio histológico empleado una muestra obtenida por prostatectomía suprapúbica sub total, video RTU de próstata ó biopsia transrectal.

### **Técnica Y Método Del Trabajo**

- Se asigno a los trabajadores, según los criterios de inclusión y exclusión.
- Se detectara retrospectiva y prospectivamente el Valor del Antígeno Prostático Específico (PSA) en sangre.
- Se valoró el cambio de Velocidad del PSA: Es el ritmo en que aumenta el PSA en el periodo comprendido entre diciembre del 2005 y setiembre del 2006.
- Se realizó un estudio histológico a los pacientes con PSA elevado empleado una muestra obtenida por prostatectomía suprapúbica sub total, video RTU de próstata ó biopsia transrectal.

Se tomaron muestras sanguíneas de Antígeno Prostático Específico (PSA) a 117 trabajadores de dos fábricas, una primera muestra el año 2005 y la siguiente un año después, recogándose los datos según un protocolo establecido, se midió y comparó la velocidad de cambio de los niveles de antígeno prostático específico según grupos de edades.

### **Procesamiento Y Análisis De Datos**

Análisis estadístico.

Para la explorar la distribución y tendencias de los datos se realizara inicialmente análisis univariante. Para medir la asociación causal de cada una de las variables estudiadas con Velocidad de cambio (variable dependiente) se realizara análisis media aritmética y desviación estándar, Los programas estadísticos empleados fueron Excel y SPSS v.11

#### 4. RESULTADOS

El número de trabajadores evaluados fue 117 que correspondió al 65% de la muestra; 53,84% (50) de la fábrica FRENOSA y 76,31% (58) de la fábrica PARAISO, esto se debió a la imposibilidad de seguimiento durante un año de cada uno de los trabajadores ya que la modalidad de contrato entre otros aspectos no aseguró la permanencia de los trabajadores en las fábricas.

La edad media global de los pacientes en el momento del estudio fue de 49,06 años con una mediana de 48 años y un rango de 40 a 72.

La edad media para los trabajadores de FRENOSA fue 49,25. Una mediana de 48 y moda de 49 años, con un rango de 29 (40 - 69). La edad media para los trabajadores de PARAISO fue 48,88. Una mediana de 48 y moda de 46 años, con un rango de 32 (40 - 72), no existe diferencia estadística significativa entre la edad de ambos grupos de trabajadores.

La distribución por grupos de edad en cada lugar de trabajo se pone de manifiesto en la Tabla 1.

Tabla 1  
Número y porcentaje de trabajadores según, Grupos de edades y  
Lugar de trabajo.

Grupo de Edad	Media (en años)	LUGAR DE TRABAJO				Total	
		FRENOSA		PARAISO		n	%
		n	%	n	%		
40 - 49	44,65	38	32,5	34	29,1	72	61,5
50 - 59	53,94	13	11,1	23	19,7	36	30,8
60 - 69	64,00	8	6,8			8	6,8
70 - 79	72,00			1	0,9	1	0,9
Total	49,07	59	50,4	58	49,6	117	100,0

El valor promedio de PSA en la primera muestra para el año 2005 fue de 1,03 ng/dl con un valor mínimo y máximo de 0,1 ng/dl y 3,7 ng/dl respectivamente.

El valor promedio de PSA en la segunda muestra para el año 2006 fue de 1,10 ng/dl con un valor mínimo y máximo de 0,1 ng/dl y 3,3 ng/dl respectivamente.

El valor promedio de la diferencia entre la primera y segunda muestra de PSA fue de 0,09 ng/dl con un valor mínimo y máximo de -1,2 ng/dl y 1,6 ng/dl respectivamente. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre la primera y la segunda muestra.

El grupo de edad que obtuvo el mayor valor promedio de PSA en ambas muestras fue el grupo de 60 a 69 años, 1,56 ng/dl en la primera muestra y 1,80 ng/dl en la segunda muestra.

La distribución por grupos de edad para cada año en que se tomó la muestra y la diferencia entre ellas se pone de manifiesto en la Tabla 2.

Tabla 2

Comparación entre los valores de PSA; primera y segunda muestra después de un año, según grupos de edades.

Grupos de edades	Valor PSA - 2005 (1ra Muestra) ng/dl		Valor PSA - 2006 (2da Muestra) ng/dl		Diferencia de PSA (2da -1ra Muestra) ng/dl	
	Media	(min ; max)	Media	(min ; max)	Media	(min ; max)
40 - 49	0,89	(0,1 ; 3,7)	1,02	(0,1 ; 3,3)	0,15	(-1,0 ; 1,2)
50 - 59	1,19	(0,1 ; 3,3)	1,10	(0,2 ; 2,3)	-0,09	(-1,2 ; 1,1)
60 - 69	1,56	(0,1 ; 2,9)	1,80	(0,1 ; 3,1)	0,24	(-0,1 ; 1,2)
70 - 79	1,50	(1,5 ; 1,5)	1,40	(1,4 ; 1,4)	-0,10	(0,1 ; 0,1)
Todas las edades	1,03	(0,1 ; 3,7)	1,10	(0,1 ; 3,3)	0,09	(-1,2 ; 1,6)

El 7,8% (9) de trabajadores, mostró una velocidad de cambio de PSA superior a 0.75 ng/dl luego de un año de seguimiento.

Ninguno de los trabajadores cuya velocidad de cambio de PSA superó los 0.75 ng/dl luego de un año de seguimiento, superó el valor de 4 ng/dl valor considerado como anormal. Por lo que no fue necesario realizar estudios histológicos.

La distribución por edad para cada año en que se tomó la muestra y la diferencia entre ellas, además de la velocidad de cambio del PSA en los trabajadores que superaron los 0,75 ng/dl se pone de manifiesto en la Tabla 3.

Tabla 3

Características de los trabajadores cuya Velocidad de cambio de PSA en suero supera los 0.75 ng/dl luego de un año de seguimiento.

Empresa	Edad	Valor PSA - 2005 (1ra Muestra) ng/dl	Valor PSA - 2006 (2da Muestra) ng/dl	Diferencia de PSA (2da -1ra Muestra) ng/dl	Velocidad de PSA. > 0.75 ng/dl
FRENOSA	41	1,3	2,5	1,20	> 0.75
FRENOSA	42	0,9	1	1,00	> 0.75
FRENOSA	46	0,5	1,4	0,90	> 0.75
FRENOSA	51	0,2	1,2	1,00	> 0.75
FRENOSA	66	0,3	1,5	1,20	> 0.75
PARAISO	40	1,2	2	0,80	> 0.75
PARAISO	42	0,1	1	0,90	> 0.75
PARAISO	43	0,7	1,9	1,20	> 0.75
PARAISO	45	1,6	2,6	1,00	> 0.75

## 5. DISCUSION

El Antígeno Prostático Específico (PSA) es una glicoproteína que se produce en el epitelio secretor de la glándula prostática. A diferencia de la fosfatasa ácida prostática, el PSA tiene especificidad prostática y no se detecta en otros tejidos. Sin embargo, no es un marcador tumoral específico de cáncer porque se detectan incrementos séricos del PSA en la hiperplasia benigna de próstata, en la prostatitis, en el infarto prostático y en la instrumentación (biopsia o cirugía de próstata y citoscopia). Consideramos niveles normales de PSA en suero hasta la cifra de 4ng/ml. Valores por encima de 4ng/ml ya se consideran valores anormales de PSA.

La posibilidad de disponer de una prueba fácil de obtener, menos molesta para el paciente que el tacto rectal y con un coste aceptable ha hecho que, inicialmente, se tuvieran grandes expectativas para el PSA.

La mayoría de los estudios cifran la sensibilidad del PSA en un 78,7% por término medio, y la especificidad en un 66,7%, aunque estos resultados son muy variables (recordemos la imposibilidad de saber el número de verdaderos negativos y falsos negativos). Los resultados falsos positivos debido a la presencia de hipertrofia benigna de próstata o prostatitis son comunes.

Existe entre un 24% a un 26% de varones con hipertrofia benigna de próstata y niveles elevados de PSA. La American Cancer Society estima en un 2,4% la prevalencia de cáncer de próstata en población asintomática. Con estas cifras el VPP del PSA oscila entre el 28% y el 35%, lo que significa que aproximadamente 1/3 de los varones con niveles de PSA mayores de 4ng/ml tendrán, efectivamente, cáncer de próstata en la biopsia <sup>57</sup>.

Ante estos resultados se han propuesto varias técnicas para aumentar la validez de las pruebas de cribado con el PSA. El método más efectivo para aumentar el VPP es combinar el PSA con otras pruebas de cribado, en concreto el hecho de combinar los niveles anormales del PSA con una exploración rectal digital anormal eleva el VPP al 49%. Otros estudios proponen la utilización de la densidad del PSA (DPSA).

La DPSA se define como la concentración del PSA dividida por el volumen de la glándula determinada mediante ecografía transrectal. De esta forma, una densidad de PSA mayor de 0,15 ngr/ml puede predecir más riesgo de cáncer. También el ritmo de cambio (velocidad del PSA) puede ser según otro estudio un indicador más fiel de la presencia de cáncer de próstata que los niveles en suero del PSA. Así, un incremento de 0,75% ngr/ml o mayor por año tiene una especificidad publicada del 90% <sup>58</sup>.

Con respecto a la utilidad de los rangos específicos por edad para el PSA, estos continúan siendo controversiales ya que aconsejarían realizar biopsia de la próstata, aumentando el índice de biopsias innecesarias en hombres más jóvenes y corriendo el riesgo de perder una parte elevada de cánceres clínicos significativos en hombres más viejos. <sup>59</sup>

En nuestro país el estudio de Valdivia I. y Col. <sup>60</sup>, realizado en la ciudad de Lima, concluye que en la población estudiada el examen digital rectal anormal y el PSA > 4 ng/ml son eficaces en la detección de cáncer de próstata.

En el presente estudio, la edad media global de los pacientes en el momento del estudio fue de 49,06 años con una mediana de 48 años y con un valor mínimo y máximo de 40 y 72 respectivamente.



El valor promedio de PSA en la primera muestra para el año 2005 fue de 1,03 ng/dl con un valor mínimo y máximo de 0,1 ng/dl y 3,7 ng/dl respectivamente.

El valor promedio de PSA en la segunda muestra para el año 2006 fue de 1,10 ng/dl con un valor mínimo y máximo de 0,1 ng/dl y 3,3 ng/dl respectivamente.

El valor promedio de la diferencia entre la primera y segunda muestra de PSA fue de 0,09 ng/dl con un valor mínimo y máximo de -1,2 ng/dl y 1,6 ng/dl respectivamente. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre la primera y la segunda muestra.

El 7,8% (9) de trabajadores, mostró una velocidad de cambio de PSA superior a 0.75 ng/dl luego de un año de seguimiento, ninguno de ellos superó el valor de 4 ng/dl valor considerado como anormal. Por lo que no fue necesario realizar estudios histológicos.

## 6. CONCLUSIONES

El Antígeno Prostático Específico corresponde a una glicoproteína con actividad de proteasa, detectable en la sangre a través de análisis de inmunoreacción. Con valores séricos estudiados y reconocidos como normales, se ha determinado que su modificación se relaciona no sólo con las distintas patologías que alteran la arquitectura de la glándula prostática, sino también con determinadas condiciones fisiológicas.

Por ser específico de la próstata, se ha estudiado la capacidad de predecir principalmente patología tumoral maligna con la alteración de sus valores, relacionándose principalmente con los valores en función de la edad del paciente, al Velocidad de cambio a través del tiempo, a la relación de su valor con el volumen prostático y a la forma molecular en que circula.

Nuestra población de estudio nos permite concluir en:

1. La edad media global de los pacientes en el momento del estudio fue de 49,06 años con una mediana de 48 años y con un valor mínimo y máximo de 40 y 72 respectivamente.
2. El valor promedio de PSA en la primera muestra para el año 2005 fue de 1,03 ng/dl con un valor mínimo y máximo de 0,1 ng/dl y 3,7 ng/dl respectivamente.
3. El valor promedio de PSA en la segunda muestra para el año 2006 fue de 1,10 ng/dl con un valor mínimo y máximo de 0,1 ng/dl y 3,3 ng/dl respectivamente.
4. El valor promedio de la diferencia entre la primera y segunda muestra de PSA fue de 0,09 ng/dl con un valor mínimo y máximo de -1,2 ng/dl y 1,6 ng/dl respectivamente. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre la primera y la segunda muestra.

5. El 7,8% (9) de trabajadores, mostró una velocidad de cambio de PSA superior a 0.75 ng/dl luego de un año de seguimiento, ninguno de ellos superó el valor de 4 ng/dl valor considerado como anormal. Por lo que no fue necesario realizar estudios histológicos.

## **7. RECOMENDACIONES**

Es difícil obtener conclusiones definitivas cuando se analiza un número pequeño de pacientes, pero esto no es más que un reporte de un estudio descriptivo de seguimiento de casos, por lo que se recomienda continuar este tipo de estudios con un mayor número de pacientes y con un tiempo de seguimiento mayor, además de realizar estudios histológicos que den respaldo a los valores de PSA obtenidos.

La determinación de PSA seriados con vigilancia de la velocidad de cambio de la PSA libre/total, podría servir para el diagnóstico temprano del cáncer de próstata, aunque falta por definir los niveles de cada una de estas variables, que deben considerarse como normales en esta población, y el aporte que esta relación pudiera agregar a su sensibilidad y especificidad. La continuación de este trabajo deberá esclarecer estas inquietudes.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> C. de Blas y Fernández Gómez J. Utilidad del antígeno prostático específico como técnica de screening para la detección del cáncer de próstata. *Medifam*, 1995; 3: 117-123.
- <sup>2</sup> Buitrago F, Vergeles- Blanca JM. Utilidad del Antígeno prostático específico en el screening de cáncer de próstata. *FMC*. 1996; 18:265-270.
- <sup>3</sup> U.S. Preventive Services Task Force. Guía de Medicina Clínica Preventiva. Barcelona, De. Medical Trends, 1998.
- <sup>4</sup> Caicoya M. Screening de cáncer de próstata. *Rev.Clin.Esp*. 1994; 194: 1034-1042.
- <sup>5</sup> Westra CS, Ducatman AM, Niewiadomska-Bugaj M, y cols. "An Estimate of prostate cancer prevalence for a demographically similar workforce population". *W. V. Med. J.*, 95: 116, 1999.
- <sup>6</sup> Joan Areal Calama: "Biopsia prostática ¿Cuándo y cómo debe plantearse?" *Hospital Practice*, 4: 53, 2002.
- <sup>7</sup> Schersten T, Baih MA, Asua J. y cols. "Prostate cancer screening. Evidence synthesis and update. Statement of findings". INHATA joint projet. Vitoria-Gasteiz: Office of Health Technology Assesment (Osteba). Department of Health Basque Government. 1999.
- <sup>8</sup> Neal D, Donovan J. "Prostate Cancer: to screen or not to screen?" *Lancet Oncol*, 1: 17, 2000.
- <sup>9</sup> Barry Mj. "Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer". *N. Engl. J. Med.*, 344: 1373, 2001.
- <sup>10</sup> Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, y cols. "Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease". *JAMA*, 267: 2215, 1992.

- 11 Schersten T, Baih M.A, Asua J, y cols. "Prostate cancer screening. Evidence synthesis and update. Statement of findings". INHATA joint projet. Vitoria-Gasteiz: Office of Health Technology Assesment (Osteba). Department of Health Basque Government. 1999.
- 12 Fowler Fj, Mcnaughton Collins M, Albertsen P, y cols. "Comparison of recommendations by urologists and radiation oncologists for treatment of clinically localized prostate cancer". JAMA, 283: 3217, 2000.
- 13 BABAS, S.: "Epidemiology of cancer of the prostate. Analysis of Countries of high and low incidence in prostate cancer". GH Jacobi; R Hohenfellner, cap.2, Williams and Wilkins, Baltimore; 1982.
- 14 U.S. Preventive Services Task Force, 1999. <http://www.Ahcpr.gov>.
- 15 Schersten T, Baih MA, Asua J, y cols. "Prostate cancer screening. Evidence synthesis and update. Statement of findings". INHATA joint projet. Vitoria-Gasteiz: Office of Health Technology Assesment (Osteba). Department of Health Basque Government. 1999.
- 16 Alonso JM, Bellas B, Cierco P, y cols. "Prevención del cáncer". Atención Primaria, 24 (supl.1): 76, 1999.
- 17 The NHS Prostate Cancer Programme.  
<http://www.Doh.gov.uk/cancer/pdfs/prostate.pdf>.
- 18 Schersten T, Baih M.A, Asua J, y cols. "Prostate cancer screening. Evidence synthesis and update. Statement of findings". INHATA joint projet. Vitoria-Gasteiz: Office of Health Technology Assesment (Osteba). Department of Health Basque Government. 1999.
- 19 Schersten T, Baih M.A, Asua J, y cols. "Prostate cancer screening. Evidence synthesis and update. Statement of findings". INHATA joint projet. Vitoria-Gasteiz: Office of Health Technology Assesment (Osteba). Department of Health Basque Government. 1999.
- 20 Mold JW, Holtgrave DK, Kisonni KS, y cols. "The evaluation and treatment of men with asymptomatic prostate nodules in primary care: a decision analysis". J. Fam. Pract., 34: 561, 1992.

- 21 Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, y cols. "Screening for prostate cancer. A decision analytic view". JAMA, 272: 773, 1994.
- 22 Fleming C, Wasson Jh, Albertsen Pc, y cols. "A decision analysis of alternative treatmentstrategies for clinically localized prostate cancer". JAMA, 269: 2650, 1993.
- 23 Roerhban CG, Prekens CJ, Carnady T. "Variability of repeated serum PSA measurements within less than 90 days in a well defined patient population". Urology, 47: 59, 1996.
- 24 Dejter Sw, Martin Js, Mcpherson RA, y cols. "Daily variability in human serum prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase: A comparative evaluation". Urology, 32: 288, 1988.
- 25 Maatman TJ. "The role of prostate specific antigen as a tumor marker in men with advanced adenocarcinoma of the prostate". J. Urol., 141: 1378, 1989.
- 26 Rana B, Chsiholm Gb. "He sold his bike for a low prostate-specific antigen". J. Urol., 151: 700, 1994.
- 27 Partin AW, Criley SR, Subong ENP, y cols. "Standard versus age-specific prostate specificantigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: a pathological analysis". J. Urol., 155: 1336, 1996.
- 28 Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, y cols. "Serum prostate-specific antigen in a community-based population healthy men: establishment of age-specific reference ranges". JAMA, 270: 860, 1993.
- 29 Litrupp PJ Cost-Effective Prostate cancer detection. Reduction of low yield biopsies. JAMA 1995 Jun; 456-458.
- 30 Litrupp PJ. Economic considerations of prostate cancer. The role of detection specificity and biopsy reduction. JAMA 1994 Aug; 458-489.
- 31 Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, Trachtenberg J., Pauker SG. Screening for prostate cancer: a decision analitic view. JAMA 1994; 272:781-6.

- <sup>32</sup> Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Fahs MC, Mulley AG. Early detection of prostate cancer: Part II: Estimating the risks, benefits and costs. *Annals of Internal Medicine* 1997; 126: 468-79.
- <sup>33</sup> Oesterling JE. Using prostate specific antigen to eliminate unnecessary diagnostic tests: significant worldwide economic implications. *Urology* 1995; 46: 26-33.
- <sup>34</sup> Valdivia I. y Col. Eficacia del examen digital rectal de la próstata y antígeno prostático específico en la detección del cáncer de próstata. *Rev Med Hered* 13 (4), 2002.
- <sup>35</sup> Luboldt. H. J et al. Age-Specific reference ranges for prostate-Specific Antigen as a Marker for Prostate Cancer. *EAU-EBU Update series* 5 (2007) 38-48.
- <sup>36</sup> Martínez-Piñeiro L, Tabernero A, Contreras T, Madero R, Lozano D, López-Tello J, et al. Determination of the percentage of free prostate-specific antigen helps to avoid unnecessary biopsies in men with normal rectal examinations and total prostate-specific antigen of 4-10 ng/ml. *Eur Urol* 2000 Mar; 37(3):289-96.
- <sup>37</sup> Morote Robles J, Raventos Busquets CX, Lorente Garin JA, Encabo G, Lopez M, de Torres I. Analysis of biologic changes in PSA blood concentration and free PSA percentage in patients with normal rectal examination. *Actas Urol Esp* 2000 Jan; 24(1):3-9.
- <sup>38</sup> Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostate disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279: 1542-1547.
- <sup>39</sup> De la Taille A, Houlgatte P, Berlizot P, Ramirez J, Ricordel I. Value of free/total prostate cancer (study of 105 patients). *Prog Urol* 1997 Apr; 7(2): 45-49.
- <sup>40</sup> Vashi AR, Oesterling JE. Percent free prostate-specific antigen: Entering a new era in the detection of prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 1997 Apr; 72 (4): 337-340.
- <sup>41</sup> Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo "*Resultados de Investigación*



*sobre Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Diagnóstico precoz y clínico en Oncología*". Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, *Noviembre de 2002*.

- <sup>42</sup> Weighing in on the great PSA debate. *Johns Hopkins Med Lett. Health After* 50. 2003 Jul;14(5):6.
- <sup>43</sup> SELECT (opportunity for prostate cancer prevention). *Hawaii Med J* 2002;61(6):126-129.
- <sup>44</sup> Stephan C, Cammann H, Semjonow A, Diamandis EP, Wymenga LF, Lein M, Sinha P, Loening SA, Jung K. Multicenter evaluation of an artificial neural network to increase the prostate cancer detection rate and reduce unnecessary biopsies. *Clin Chem* 2004;48(8):1279-1287.
- <sup>45</sup> Grzeda BR, Le Bui , Warner CN, Pirucki TL, Dewey LM, Babich M, Maggiore JA. Measurement of prostate-specific antigen by use of a novel blood collection and analytical system. *Clin Chem* 2004;48(8):1272-1278.
- <sup>46</sup> Ylikoski A, Pettersson K, Nurmi J, Irjala K, Karp M, Lilja H, Lovgren T, Nurmi M. Simultaneous quantification of prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 mRNA in blood samples from patients with prostate cancer and benign disease. *Clin Chem* 2004;48(8):1265-1271.
- <sup>47</sup> Martínez M, España F, Royo M, Alapont JM, Navarro S, Estellés A, Sanar J, Vera CD, Jiménez-Cruz JF. The proportion of prostatespecific antigen (PSA) complexed to alpha (1)-antichymotrypsin improves the discrimination between prostate cancer and benign porstatic hyperplasia in men with a total PSA of 10 to 30 microg/l. *Clin Chem* 2004;48(8):1251-1256.
- <sup>48</sup> U.S. Preventive Services Task Force. *Guía de Medicina Clínica Preventiva*. Barcelona, De. Medical Trends, 1998.
- <sup>49</sup> Henderson CG, Griewe GL, Siegel ST, Peppas DS, Esther TA, Moul JW. Rapidly progressing adenocarcinoma of the prostate presenting as prostatitis. *J Urol* 2002;168(2):638-639.
- <sup>50</sup> Majeed F, Javed TA, Khan AU, Koerber RK. Primary squamous cell carcinoma of the prostate: a novel chemotherapy regimen. *J Urol* 2004;168(2):640.

- <sup>51</sup> Schips L, Zigeuner RE, Langner C, Mayer R, Pummer K, Hubner G. Metastasis of an ascending colon carcinoma in the prostate 10 years after hemicolectomy. *J Urol* 2002;168(2):641-642.
- <sup>52</sup> O'Leary MP, et al. 2002 American Urological Association Gallup Survey: changes in physician practice patterns, satisfaction with urology, and treatment of prostate cancer and erectile dysfunction. *J Urol* 2004; 168(2):649-652.
- <sup>53</sup> Inzunza José Antonio et al. Rol del antígeno prostático específico como marcador de patología prostática. *clínica y ciencia*, 2004, vol. 02, nº 02.
- <sup>54</sup> H.B. Carter, J.D. Pearson, J. Metter, et al. Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*, 267, 2215-2220, 1992.
- <sup>55</sup> H.B. Carter, J.D. Pearson, C. Morrell, et al. What is the shortest time interval over which PSA velocity should be measured? *J. Urol.*, 153, 419A, 1995.
- <sup>56</sup> H.B. Carter, J.D. Pearson, Z. Waclawiw, et al. Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity. *Urology*, 45, 591-596, 1995.
- <sup>57</sup> Buitrago F, Vergeles- Blanca J.M. Utilidad del Antígeno prostático específico en el cribado de cáncer de próstata. *FMC*. 1996; 18:265-270.
- <sup>58</sup> U.S. Preventive Services Task Force. *Guía de Medicina Clínica Preventiva*. Barcelona, De. Medical Trends, 1998.
- <sup>59</sup> Luboldt. H. J et al. Age-Specific reference ranges for prostate-Specific Antigen as a Marker for Prostate Cancer. *EAU-EBU Update series* 5 (2007) 38-48.
- <sup>60</sup> Valdivia I. y Col. Eficacia del examen digital rectal de la próstata y antígeno prostático específico en la detección del cáncer de próstata. *Rev Med Hered* 13 (4), 2002.