

# ¿Qué hay de nuevo sobre el PSA?

► M. Yacoubi<sup>1</sup>

---

1. Service de Biochimie et de Biologie moléculaire. Hôpital Lariboisière, AP-HP.

Publicado por la Asociación Española de Farmacéuticos Analistas (AEFA) con autorización de la revista francesa *Biologiste et Practicien*.

Editor: Dr. Camilo Fernández Espina

Asociación Española de Farmacéuticos  
Analistas  
Modesto Lafuente, 3 - 28010 Madrid

AEFA agradece a *Biologiste et Practicien* las facilidades y autorización desinteresada para la traducción al español y la inserción de sus artículos en los Cuadernos de Formación. Los autores de los originales no son, en ningún caso, responsables de la absoluta fidelidad en la traducción de los mismos.

### Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

---

## 1. Epidemiología y características

## 2. PSA y variantes

### 2.1. PSA total

### 2.2. Cociente PSA libre/PSA total

### 2.3. Cinética del PSA

### 2.4. Densidad del PSA

### 2.5. Otros marcadores séricos

## Resumen

La determinación del PSA total forma parte integrante del diagnóstico del cáncer de próstata. Es importante conocer sus variaciones fisiopatológicas, una de las cuales es el aumento con la edad, la hipertrofia benigna, las intervenciones y las diversas afecciones de la próstata. La dificultad principal radica en el umbral del PSA a partir del cual la biopsia está indicada, y que actualmente es de 4 µg/L. Aún no hay consenso, pero estudios recientemente publicados preconizan bajarlo a 2,5 µg/L y añadirle la velocidad y la densidad del PSA. Para valores normales encontrados, la ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, actual Haute Autorité de Santé) preconiza desde septiembre de 2004 los plazos pertinentes a respetar para repetir la cuantificación del PSA.

---

Como consecuencia de la política de integración de la Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica –COLABIOCLI– en el área científica, el Comité de Redacción de *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* ha concretado la iniciativa creando la Sección Permanente Latinoamericana, con los trabajos más relevantes de las distintas publicaciones de la región. La reimpresión de los mismos ha sido autorizada por el Consejo Editorial de las respectivas publicaciones oficiales.

# 1. Epidemiología y características

En cuanto al número de casos encontrados, el cáncer de próstata es siempre uno de los cánceres más frecuentes en el hombre ya que, después del cáncer pulmonar, representa la segunda causa de mortalidad por cáncer (10.000 defunciones en 2000). En Francia, cerca de 30.000 nuevos casos se diagnosticaron en 2002. El índice de progresión de la incidencia de este cáncer podría alcanzar el 15% en los próximos diez años. Estas cifras son comparables a los casos, mucho más numerosos, de hipertrofia benigna de próstata: 800.000 casos al año, lo que conlleva una intervención quirúrgica en 72.000 de ellos. Además de los factores familiares conocidos parecen existir factores alimenticios: un régimen rico en materias grasas agrava el riesgo de cáncer, mientras que un régimen rico en fibras y (quizás) en tomate, lo disminuye. Distinguir cáncer de hipertrofia benigna de próstata es a veces difícil, y el análisis del PSA desempeña un gran papel a este respecto, sobre todo después del estudio de Thomson y col. (2004) que pone en cuestión el valor umbral de 4 µg/L, por debajo del que se admite no hacer una serie de exploraciones en el paciente cuyo tacto rectal sea normal.

**Para recordar**  
**PSA total y libre**  
 PSA total: ↑ con la edad  
                   ↑ con hipertrofia benigna  
                   ↓ con Finasteride®  
 Valores actualmente considerados como «normales»:  
 Sujeto joven: PSA total < 2 µg/L y PSA libre/PSA total > 0,25  
 Sujeto anciano: PSA total < 6 µg/L y PSA libre/PSA total > 0,10

## 2. Tipos de PSA y variantes

### 2.1. PSA TOTAL

- Diferentes formas

El PSA es un calicreína segregada por la célula epitelial de la próstata. Su papel es importante en la licue-

facción del esperma y en la movilidad de los espermatozoides. Los diferentes PSA, su cuantificación y su interés clínico figuran en la Tabla I.

- Variaciones fisiopatológicas

Aquí se repite la Tabla I del número 129 (año 2002) de *Biologiste et Praticien*, completada con algunos datos más recientes, en particular la influencia de un contacto sexual y la práctica de la bicicleta, que aumentan el índice de PSA (Tabla II). Es importante conocer estas variaciones para realizar una cinética del PSA, que necesita condiciones idénticas para las determinaciones analíticas sucesivas (ver cinética del PSA en 2.3, más adelante).

Debe recordarse también la variabilidad del índice de PSA en el tiempo, a menudo no despreciable para valores próximos al normal. La repetición de la dosificación se impone para las tasas límite.

- ¿Hay que bajar el punto de corte del PSA total a 2,5 µg/L?

Para despistaje en un individuo, las recomendaciones de la ANAES de septiembre de 2004 indican que, para el valor de 4 µg/L, el valor predictivo positivo (VPP) es del 30% y el valor predictivo negativo (VPN) del 90%, lo que significa que más allá de 4 µg/L, 3 pacientes de cada 10 padecen de un cáncer mientras que, por debajo de este valor, 9 pacientes de cada 10 no lo padecen.

El estudio de Thomson (2004) (*Prostate Cancer Prevention Trial*) realizado en cerca de 3.000 hombres sanos (TR normal, PSA <4 µg/L) de 55 años o más con un seguimiento de 7 años, mostró que el 15,2% de ellos presentaban un cáncer de próstata y, entre estos cánceres, el 15% era de alto grado. La prevalencia del cáncer de próstata era de:

- El 6,6% en hombres que tienen una tasa de PSA < 0,5 µg/L.
- El 10,1% en hombres que tienen una tasa de 0,6 < PSA <1 µg/L
- El 17% en hombres que tienen una tasa de 1,1 < PSA < 2 µg/L

Tabla I. Diferentes formas circulantes del PSA y su interés en la patología prostática

| Formas circulantes                                     |   | Próstata normal | HBP  | Cáncer próstata | Análisis | Interés clínico      |
|--|---|-----------------|------|-----------------|----------|----------------------|
| PSA libre (PSAL)                                       |   | ++              | ++   | +               | Sí       | ↘ en cáncer          |
| PSA conjugado a Alfaquimotripsina o PSA complex (PSAC) | } | +++             | +++  | ++++            | Sí       | ↗ en cáncer          |
| PSA encapsulado  |   | +               | +    | +               | No       | ?                    |
| Cociente PSAL/PSAT                                     |   | ++++            | ++++ | +               | Sí       | ↘ (< 0,25 en cáncer) |

Tabla II. Algunas variaciones del PSA a considerar.

|  |   | Variaciones del PSA   | Consecuencias para el muestreo y la interpretación   |
|--|---|---|--|
| Intervenciones que afectan la próstata               |   | ↑ si tacto rectal (TR)<br>↑ si relación sexual, si practica bicicleta<br><br>↑ si uretro-citoscopia, sondeo vesical<br>↑ si biopsia prostática<br>↑ si resección transuretral | Plazo (algunas semanas)<br>Plazo (24 h)<br><br>Plazo (algunas semanas)<br>Plazo (algunas semanas)<br>Plazo (algunas semanas) |
| Edad   | 40-50 años<br>50-60 años<br>60-70 años<br>70-80 años        | 1,5-2 µg/L<br>2-3 µg/L<br>3-4 µg/L<br>4-6 µg/L  | Tenerlo en cuenta en los valores normales  |
| Fármacos   | Anti-andrógenos<br>Inhibidores 5 α reductasa (Finisteride®) | ↓<br>↓  | Vigilancia del tratamiento<br>Suspender tratamiento  |
| Pacientes hospitalizados                             |   | ↓   | Muestrear si es posible en paciente ambulatorio  |
| Adenoma, adenomitis, prostatitis, infección urinaria |   | ↑   | Plazo: 2 meses después de la curación si hay infección urinaria  |

El 23,9% en hombres que tienen una tasa de 2,1 <PSA <3 µg/L

El 26,9% en hombres que tienen una tasa de 3,1 <PSA < 4 µg/L

CINÉTICA DE PSA...

- Dada la variabilidad del PSA, realizar una cinética del PSA supone condiciones idénticas para las determinaciones analíticas sucesivas.
- Una cinética del PSA > 0,75 µg/L/año es considerada como un argumento peyorativo a favor de un cáncer de próstata.

Es, pues, oportuno plantearse la cuestión de la idoneidad de este índice de 4 µg/L, mantenido por la inmensa mayoría de las recomendaciones internacionales. Para ciertos equipos médicos especializados, la tendencia actual es bajar claramente este punto de corte a 2,5 µg/L incluso a 2 µg/L, sobre todo en presencia de antecedentes familiares, aun a riesgo de aumentar el número de biopsias inútiles para establecer el diagnóstico (Conquy, 2005).

- Plazo que hay que respetar entre las determinaciones en caso de valor inicial ≤ 4 µg/L

A este respecto, las recomendaciones de la ANAES se establecieron en septiembre de 2004. Éstas aparecen en la Tabla III.

Se observa que el riesgo de padecer un cáncer en los años que siguen a un resultado analítico normal varía mucho en función del resultado encontrado. Si el resultado es inferior al valor umbral de 4 µg/L, se recomienda no efectuar un nuevo análisis antes del plazo de 1 año. Si el resultado es inferior al valor umbral de 2 µg/L, se recomienda no efectuar una nueva cuantificación antes de un plazo de 3 años. No obstante, este plazo debe ser ponderado con arreglo a la edad del paciente y de sus comorbilidades.

2.2. COCIENTE PSA LIBRE/PSA TOTAL

Este cociente aún se utiliza mucho de manera rutinaria; consiste en analizar el PSA libre en todos los pacientes que tienen un PSA total comprendido entre 4 y 10 µg/L.

Un cociente inferior o igual a 0,25 (Tabla I), debe llevar obligatoriamente a la biopsia que, en principio, permite una detección del cáncer en el 95% de los casos. Pero aun así, como para el PSA total, se plantea el

Tabla III. Lapso pertinente para la realización de análisis del PSA en sujetos normales en función de los valores iniciales encontrados (PSA <4 µg/L)

| PSA (µg/L) | Riesgo (%) de tener cáncer | Riesgo (%) de tener un cáncer no localizado | Lapso (años)   |
|------------|----------------------------|---|----------------|
| PSA < 4    | 3 < PSA < 4                | 5 a 1 año                                   | 0,5 a 1 año    |
|            | 2 < PSA < 3                | De 1 a 2 a 1 año                            | 0,5 a 1 año    |
| PSA < 2    | 1 < PSA < 2                | 1 a 3 años                                  | < 0,2 a 3 años |
|            | PSA = 1                    | 0,5 a 5 años                                | 0,01 a 5 años  |

problema del límite del cociente PSA libre/PSA total que hay que utilizar: ¿0,25 o menos?

En definitiva, tanto para el PSA total como para el cociente PSA libre/PSA total, se privilegia la sensibilidad en el sujeto joven y la especificidad en el sujeto de edad, lo que determina los valores "normales" siguientes (Fulla, 2005):

– Sujeto joven: PSA total < 2 µg/L y PSA libre/PSA total > 0,25

– Sujeto de edad: PSA total < 6 µg/L y PSA libre/PSA total > 0,10

### 2.3. CINÉTICA DEL PSA

Ante estas incertidumbres, la tendencia actual consiste en mejorar la detección de los cánceres realizando la dosificación del PSA muchas veces a lo largo del tiempo, durante un período que varía entre 1,5 y 2 años, con la hipótesis de que el aumento es más rápido en los hombres que tienen un cáncer de próstata que en aquellos sin patología prostática o que presentan un hiperplasia benigna de la misma. Una cinética de elevación (o velocidad) en el curso del tiempo superior a 0,75 µg/L/año se ha comprobado en el 75% de los enfermos afectados de cáncer y solamente en el 5% de los pacientes indemnes (Loric, 2005). Un estudio reciente indica que en los pacientes a los cuales se les ha diagnosticado cáncer, una velocidad superior a 2 µg/L/año se asocia con una mayor mortalidad (De Amico, 2004).

#### PARA RECORDAR

Compruebe sus conocimientos respondiendo sí o no a las afirmaciones siguientes. Respuestas al final de artículo.

1. El PSA libre aumenta en el cáncer la próstata.
2. Una relación sexual no afecta al PSA.
3. Más allá de 4 µg/L en PSA, 9 sujetos de cada 10 están afectados de cáncer.
4. Un sujeto que presenta  $1 < \text{PSA} < 2$  debe ser sometido a una nueva determinación 3 años después.
5. El PSA libre aislado se utiliza para el diagnóstico del cáncer.

### 2.4. DENSIDAD DEL PSA

El PSA total (en µg/L) está relacionado con el volumen de la glándula prostática (medida en cm<sup>3</sup>). Esta variable, el PSAD (o PSA Densidad) se expresa en µg/L/volumen (cm<sup>3</sup>). Esta relación, poco específica, recientemente ha sido completada con el PSAZT, que consiste en ajustar el PSA a un volumen más limitado, el de la zona transicional, también medido en cm<sup>3</sup>. Esta nueva relación parece más sensible que la precedente, porque la hiperplasia benigna de la próstata conlleva, la mayoría de las veces, una hiperplasia de la zona transicional.

### 2.5. OTROS MARCADORES SÉRICOS

Otros marcadores están en evaluación:

–Pro PSA;

–HK2: *Human kallikrein* de tipo 2;

–UPA: *Urokinase plasminogen activator*;

–Hepsina;

–Marcadores diversos de agresividad (Granina A, productos de degradación del colágeno, IGF-BP, Osteocalcina)

No parece que algunos de ellos actualmente se pueda emplear en la práctica habitual.

La determinación analítica del PSA actualmente está relativamente bien normalizada (patrón internacional y dosificación de tipo equimolecular, que reconoce de modo idéntico las formas libres o conjugadas del PSA).

En la práctica, las recomendaciones de la Asociación Europea de Urología son claras en caso de hipertrofia benigna de la próstata: hay que conocer la tasa de PSA. En cuanto al diagnóstico de cáncer, se tendrá en cuenta la evolución hacia la disminución del umbral actual del PSA total, sobre todo para el sujeto joven, y *a fortiori* los antecedentes familiares o el origen antillés o africano. Finalmente debe recordarse que la velocidad del PSA puede constituir un argumento suplementario para la realización o no de una futura biopsia con vistas al diagnóstico.

Sabiendo que una buena proporción de cánceres no tendrá manifestación clínica alguna (numerosos ancianos tienen focos cancerosos silentes), todavía no hay respuesta definitiva en cuanto al cribado en masa mediante un PSA sistemático. Sólo un ensayo clínico próximo podrá aportar una luz a este respecto.

#### RESPUESTAS

- |              |   |
|--------------|---|
| 1. No.       | 4. Sí.  |
| 2. Correcto. | 5. No, hay que determinar primero el PSA total. |
| 3. No.       |   |

## Referencias bibliográficas

- ANAES, Performances des tests dans le dépistage individuel de la prostate; Paris: Araes, 2004.
- Conquy S. 8ème Rendez-Vous Scientifique du laboratoire LCL; 7 Avril 2005; Paris.
- D'amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *New Engl J Med* 2004; 351: 125-35.
- Fulla Y, 8ème Rendez-vous Scientifique du laboratoire LCL; 7 Avril 2005; Paris. *Impact médecine* 24 février 2005.
- Loric S. 22ème Journées Biologiques de Necker. Janvier 2005.
- Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, *et al.* Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 0.4 ng per milliliter. *New Engl J Med* 2004; 350: 2239-46.