

# Utilidad del antígeno prostático específico total y del índice de antígeno prostático específico libre para detectar cáncer de próstata en el paciente asintomático

► Roberto Rivera-Sánchez<sup>1a,b\*</sup>, Carlos Parra-Méndez<sup>2a</sup>, María Luisa Caballero-Jurado<sup>3c</sup>, Rocío Flores-Paz<sup>4b</sup>

<sup>1</sup> Químico Farmacéutico Biólogo. Especialista en Hematología Diagnóstica por Laboratorio.

<sup>2</sup> Técnico Laboratorista Clínico.

<sup>3</sup> Química Farmacéutica Bióloga.

<sup>4</sup> Bióloga.

<sup>a</sup> Clínica de Medicina Familiar Iztapalapa II, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Ciudad de México, México.

<sup>b</sup> Hospital Juárez de México. Ciudad de México, México.

<sup>c</sup> Hospital General José María Morelos y Pavón, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Ciudad de México, México.

\* Autor para correspondencia.

## Resumen

El antígeno prostático específico (PSA) en circulación se encuentra ligado a la alfa-1-quimiotripsina y una pequeña fracción circula de manera libre (PSAI). Se valoró la utilidad clínica del PSA total (PSAt) y el índice de PSA libre para la detección de cáncer prostático en pacientes asintomáticos. Se cuantificó el PSAt, el PSAI y el índice de PSAI en 364 pacientes estratificados por grupo de edad. La frecuencia de valores anormales de PSAt fue del 8,79% (32/364). El grupo de 50-59 años presentó la mayor incidencia de resultados anormales (19/32). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre PSAt y el índice de PSAI ( $p < 0,05$ ). El índice PSAI puede potencializar el valor del PSAt para determinar la presencia o ausencia de cáncer prostático. Un índice superior a 0,24 ng/mL puede ayudar a evitar o posponer la indicación de biopsia, principalmente cuando los valores de PSAt están entre 4 y 10 ng/mL.

**Palabras clave:** Antígeno prostático específico; Serinproteasa; Antígeno prostático libre; Cáncer de próstata; Hipertrofia prostática benigna

*Utility of total prostate-specific antigen and free prostate-specific antigen index to detect prostate cancer in the asymptomatic patient*

## Abstract

*Circulating prostate-specific antigen (PSA) is bound to alpha-1-chymotrypsin and a small fraction is free (PSAI). The clinical utility of the total PSA (PSAt) and the PSAI index for prostate cancer screening in asymptomatic patients was assessed. PSAt, PSAI and the PSAI index were quantified in 364 patients stratified by age group. The frequency of abnormal PSAt values was 8.79% (32/364). The 50-59 year-old group presented the highest incidence of abnormal results (19/32). There was no statistically significant difference between PSAt and the PSAI index ( $p < 0.05$ ). The PSAI index can potentiate the PSAt value to determine the presence or absence of prostate cancer. An index greater than 0.24 ng/mL can help to avoid or postpone the indication for a biopsy, especially when the PSAt values are between 4 and 10 ng/mL.*

**Keywords:** Prostate specific antigen; Serine protease; Free prostate antigen; Prostate cancer; Benign prostatic hypertrophy

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

## Utilidade do antígeno prostático específico total e do índice do antígeno prostático específico livre para detectar câncer de próstata em pacientes assintomáticos

### Resumo

O antígeno prostático específico (PSA) em circulação é ligado à alfa-1-quitotripsina e a uma pequena fração circula livremente (PSAI). A utilidade clínica do PSA total (PSAt) e do índice de PSAI livre para o rastreamento do câncer de próstata em pacientes assintomáticos foi avaliada. PSAt, PSAI e o índice de PSAI foram quantificados em 364 pacientes estratificados por faixa etária. A frequência de valores anormais de PSAt foi de 8,79% (32/364). O grupo de 50-59 anos apresentou a maior incidência de resultados anormais (19/32). Não houve diferença estatisticamente significativa entre o PSAt e o índice PSAI ( $p < 0,05$ ). O índice PSAI pode potencializar o valor do PSAt para determinar a presença ou ausência de câncer de próstata. Um índice superior a 0,24 ng/mL pode ajudar a evitar ou adiar a indicação de biópsia, principalmente quando os valores de PSAt estão entre 4 e 10 ng/mL.

**Palavras-chave:** Antígeno prostático específico; Serina protease; Antígeno prostático livre; Câncer de próstata; Hipertrofia prostática benigna

## Introducción

El cáncer de próstata, que tiene la capacidad de invadir otros órganos, es el segundo tipo de cáncer más frecuente en hombres a nivel mundial. En México es la primera causa de cáncer y de mortalidad por cáncer en los hombres (1). El antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) es una glicoproteína monomérica serinproteasa compuesta por 240 aminoácidos y cuatro cadenas hidrocarbonadas con un peso molecular de aproximadamente 33 kDa. Fue identificada por Wang a partir de un extracto de tejido prostático (2). Tiene una vida media de 2,6 días y es más abundante en el semen. Su función principal en el organismo es el clivado de la semenogelina, lo que permite la movilidad espermática, acción que ejerce a través del aminoácido serina de la posición 186 de la cadena polipeptídica (3). Circula en el organismo mayormente ligada a proteínas inhibidoras de proteasas como la  $\alpha$ -1-antiquimiotripsina, pero una pequeña fracción circula libre. Ambas fracciones constituyen más del 95% del PSA total (PSAt) (4). En el hombre sano los niveles séricos de PSAt son bajos, en general inferiores a 4 ng/mL, aunque pueden variar con la edad; sin embargo, en el cáncer (Ca) de próstata, en la hipertrofia prostática benigna y en la prostatitis, los valores aumentan de manera considerable.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de Ca prostático es la edad, y la probabilidad de padecerlo aumenta después de los 50 años. En menor grado se han implicado el aspecto hereditario, la nutrición y la etnia. El hombre afroamericano presenta un mayor riesgo de desarrollar Ca de próstata que el caucásico, mientras que los nativos de Asia o América y la etnia hispana presentan bajo riesgo de desarrollarlo (5).

La biopsia de tejido prostático sigue siendo la prueba definitiva para descartar o confirmar cáncer prostático.

En los últimos años ha existido controversia en cuanto a la eficacia y eficiencia del diagnóstico precoz del cáncer de próstata empleando diversos métodos, entre los cuales se destacan: (a) la cuantificación del PSA, introducido en la década de los 80 como marcador sérico para el monitoreo del estado de la enfermedad posterior al tratamiento, en hombres con Ca prostático y (b) el tacto rectal, primera herramienta empleada por los clínicos para la detección de Ca de próstata (6). En la actualidad ambos son ampliamente utilizados como instrumento clínico para detectar Ca de próstata en el hombre, así como la ecografía transrectal. Pese a que han demostrado ser capaces de detectar neoplasias en ausencia de signos clínicos de la enfermedad, tienen la limitación de presentar una sensibilidad y especificidad tan bajas que no permite que sean utilizados de manera aislada (7). Actualmente existen diversas formas moleculares de PSA que han dado la oportunidad de mejorar la utilidad clínica de este parámetro. Diversos estudios han mostrado el beneficio de determinar la fracción libre de PSA (PSAI) puesto que ésta se encuentra mayormente disminuida en pacientes con Ca (8) (9).

Debido a la importancia clínica y a la falta y/o escasez de estudios de la cuantificación del PSA total en conjunción con el índice de PSA libre en el paciente asintomático, se decidió valorar la utilidad clínica que pudieran tener el PSAt y el índice de PSAI en la determinación presuntiva de Ca de próstata en el paciente asintomático.

## Materiales y Métodos

Se estudiaron 364 pacientes del sexo masculino asintomáticos que fueron divididos en tres grupos de

edad: de 40 a 49 años (n=134), de 50 a 59 años (n=154) y de 60 a 69 años (n=76), de consulta externa de la Clínica de Medicina Familiar Iztapalapa II – ISSSTE. Estos pacientes acudieron a realizarse estudios de laboratorio de rutina por prescripción médica y sin datos clínicos de enfermedad alguna. Todos cumplían con los criterios de inclusión: ser  $\geq 40$  años, sin antecedentes de infección urinaria previa, sin eyaculación o relaciones sexuales dos días antes de la extracción sanguínea, sin sonda vesical, sin cistoscopia o biopsia de próstata previa, sin antecedentes de prostatitis y sin tratamiento farmacológico de próstata.

A todos los pacientes se les realizó de rutina un examen y un cultivo de orina según métodos estandarizados. Para el examen general de orina (10) se utilizó el chorro medio de la primera orina de la mañana, con el objeto de descartar algún proceso inflamatorio o infección urinaria que pudieran interferir con los resultados. El examen de orina se realizó con el equipo automatizado Uriscan-pro II (YD Diagnostics, Yeongdong Pharm. Corp., República de Corea) siguiendo las instrucciones del fabricante, y la observación del sedimento urinario con un microscopio óptico con un objetivo seco de 40X. En este último caso se utilizaron 30  $\mu\text{L}$  del sedimento urinario resuspendido y teñido previamente con el colorante de Sternheimer-Malbin (Sigma Diagnostic). El análisis cuantitativo microbiológico en búsqueda de patógenos en la orina se realizó de acuerdo con procedimientos microbiológicos estandarizados (11).

### Cuantificación de PSA total y PSA libre

Previa extracción sanguínea, se cuantificó la concentración sérica de PSA<sub>T</sub> y PSA<sub>I</sub> por inmunoensayo enzimático usando el método ELFA (enzyme linked fluorescent assay) con el instrumento mini-VIDAS (bioMérieux, Lyon, Francia) siguiendo en ambos métodos las instrucciones del fabricante.

Asimismo, se determinó el índice de PSA<sub>I</sub> calculado en base al resultado de PSA<sub>I</sub> dividido por el resultado de PSA<sub>T</sub>. Como valor de corte de referencia, negativo para Ca de próstata se utilizó 0,24 ng/mL. Cabe destacar que el valor de corte utilizado en la práctica clínica es de 0,20 ng/mL.

Para validar el estudio se incluyeron 53 pacientes asintomáticos menores de 40 años como grupo control que asistieron a exámenes de rutina por prescripción médica, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión, a excepción de la edad y que, bajo consentimiento informado, decidieron realizarse ambas pruebas.

El control de calidad se realizó a través de una curva de calibración con los estándares suministrados por el fabricante y un suero control comercial normal, siguiendo su instrucción.

### Técnicas estadísticas utilizadas para la gestión de resultados

Media aritmética, rango, *Chi* cuadrado (el valor de *Chi* cuadrado se utilizó para comparar los valores de PSA<sub>T</sub> vs. los valores del índice de PSA<sub>I</sub> obtenidos en la población total en estudio).

### Consideraciones éticas

El procedimiento se realizó de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) y con lo establecido en la Ley General de Salud (Título Quinto de México), así como a las normas del Comité Científico y de Ética Institucional (número de protocolo 238.2017).

## Resultados

El examen general de orina de la población de estudio mostró datos morfológicos y químicos dentro del marco de referencia normal (10). El urocultivo en ningún caso fue positivo para la presencia de bacterias que indicaran infección de vías urinarias. El valor promedio de los leucocitos en el sedimento urinario fue de 4 por campo. Asimismo, en ningún caso la prueba de nitritos resultó positiva.

La frecuencia general de valores anormales de PSA total por el método cuantitativo y por grupo de edad se muestra en la Figura 1. Cabe mencionar que los valores cuantitativos anormales fueron mayores de 4 ng/mL para PSA<sub>T</sub> y para PSA<sub>I</sub> menores de 1 ng/mL. La Figura 2 muestra los valores de corte de los 32 valores anormales obtenidos en el estudio. Con el grupo control se observó una cuantificación de PSA<sub>T</sub> menor de 3 ng/mL.

La diferencia entre la determinación cuantitativa de PSA<sub>T</sub> y el índice de PSA<sub>I</sub> fue estadísticamente significativa (*Chi* cuadrado,  $p \leq 0,05$ ).

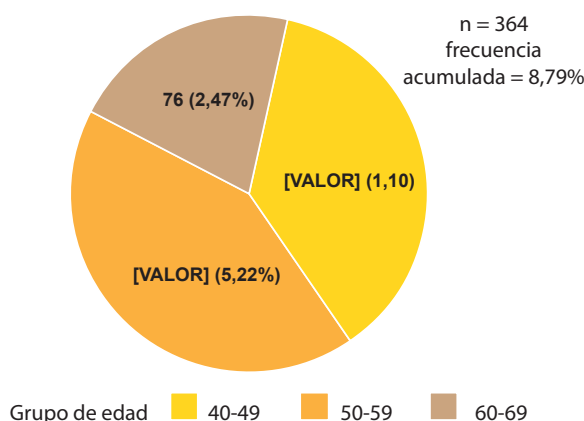


Figura 1. Frecuencia total y por grupo de edad de los valores anormales de PSA total.

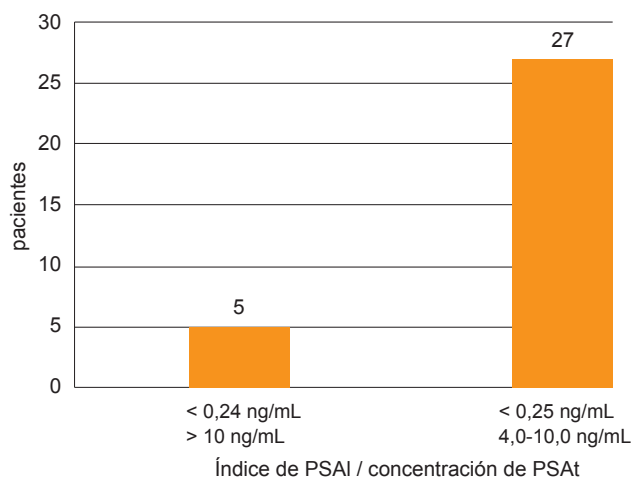


Figura 2. Pacientes con valores relacionados de PSA total (PSAt) anormal e índice de PSA libre (PSAI).

## Discusión y Conclusiones

En el presente estudio no hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ) entre el índice de PSAI y la determinación analítica del PSAt; sin embargo, es un procedimiento que puede ser un auxiliar confiable que favorezca la cuantificación de PSAt en la detección de patología prostática y a su vez en discernir entre realizar o no una biopsia cuando el cociente sea  $>0,24$  ng/mL. De esta forma se podría diferenciar entre una hipertrofia prostática benigna y un probable cáncer de próstata, sobre todo cuando los valores de PSAt se encuentren dentro de la zona gris (4-10 ng/mL). Estudios recientes han mostrado que los pacientes que no presentan evidencia alguna de enfermedad maligna, suelen tener el cociente por encima de 0,18 ng/mL (3) puesto que la fracción libre prevalece en el torrente sanguíneo en pacientes con hipertrofia prostática, mientras que en pacientes con Ca de próstata es significativamente baja (12). Los resultados de los estudios de Catalona *et al.* demostraron que usando un punto de corte de 0,25, en el que se encuentra una sensibilidad del 95%, se puede evitar un 20% de biopsias innecesarias (13). Sin embargo, es necesario realizar estudios histológicos en estos pacientes para precisar si el índice de PSAI es una herramienta aún más útil que pueda ser utilizada como cribado en conjunto con el PSAt para detección de patología prostática, considerando que la fracción libre aumentaría la eficacia diagnóstica del PSAt. En definitiva, aunque informativas y sugerentes, las determinaciones séricas de PSAt y del % PSAI no son concluyentes para el diagnóstico de Ca.

Es preciso destacar que, desafortunadamente, no se tuvo la oportunidad de realizar estudios histológicos por tratarse de una unidad médica de atención primaria. Sin embargo, se sugirió y se puso en alerta al clínico para que revalorara si el paciente requería el estudio histológico.

Éste se realizó en el nivel de atención médica correspondiente, principalmente en los 5 pacientes que presentaron un PSAt superior a 10 ng/mL y un índice de PSAI por debajo de 0,24 ng/mL.

Además, el índice también podría ayudar a evitar sobrediagnósticos que expondrían innecesariamente a los pacientes a los efectos adversos del tratamiento, como incontinencia urinaria, disfunción eréctil, disminución de la libido, trastornos de la eyaculación, etc., así como a los efectos adversos de la biopsia prostática tales como hematuria, dolor, fiebre, infecciones del tracto urinario y septicemias (13) (14).

Asimismo, la determinación sérica de PSAI y PSAt y el índice de PSAI pueden ser utilizados en todos los pacientes a partir de los 40 años, principalmente aquellos que no han sido diagnosticados y los que presentan riesgo inicial, con el propósito de detectar alguna patología prostática y reducir oportunamente la mortalidad por Ca prostático.

Cabe mencionar que las tres causas principales de niveles elevados de PSA son la hiperplasia prostática, el Ca de próstata y la prostatitis, sin dejar de considerar que la actividad sexual también influye en su elevación.

Estos resultados junto con otros estudios (3) mostraron que la concentración de PSA se eleva a partir de los 50 años. Estudios realizados previamente han mostrado que la determinación de PSAt y PSA complejo (PSAc) [PSA unido a  $\alpha$ -1-antiquimiotripsina], en la relación PSAc/PSAt ofrece mejores resultados que el índice entre el PSAI y PSAt en el diagnóstico temprano del Ca de próstata, aunado a que el PSAc presenta mayor estabilidad que la que presenta la fracción libre de PSA. Sin embargo, la determinación de PSAc dista de ser utilizada por la falta de experiencia y estudios que valoren más su utilidad (9). Vukovic *et al.* exhibieron que los nuevos marcadores p2PSA (precursor de antígeno prostático específico) y los derivados % p2PSA y PHI (*prostate health index*) representan importantes herramientas clínicas para predecir la presencia de Ca de próstata, así como para distinguir si el *score* de Gleason es  $<7$  o  $\geq 7$  en casos en que la cuantificación de PSA esté en el rango de 2 a 10 ng/mL (15). Asimismo, otros estudios previos revelaron que el p2PSA presentaba una alta especificidad en la detección de Ca de próstata (8) (9), lo cual fortalece la idea de que estos nuevos marcadores sean mejores predictores de la enfermedad.

Aunque varias de estas pruebas han mostrado su utilidad, por años la detección temprana de Ca de próstata ha sido un tema de gran discusión. Hoy en día las investigaciones continúan explorando nuevas opciones para reemplazo o complemento de la prueba de PSA; sin embargo, requieren de una mayor validación para que sean utilizadas ampliamente en la práctica clínica. Mientras tanto, la cuantificación de PSA ha mostrado su utilidad, puesto que ha ayudado a disminuir el riesgo de enfermedad metastásica, por lo que ambas determinaciones

individuales (PSAt y PSAI) y el índice de PSAI pueden aún incrementar esa potencialidad.

El presente estudio tuvo la limitación de no haber podido ser correlacionado con la prueba de biopsia para confirmar la presencia o ausencia de Ca de próstata en los pacientes con valores anormales. No obstante, el cribado no pierde su utilidad clínica ya que el valor de corte del porcentaje de PSAI utilizado tiene la finalidad de aumentar la sensibilidad de la prueba, a fin de evitar la pérdida de detección de casos de Ca de próstata.

## Agradecimientos

A los TLC Miguel Ángel Martínez Hisijara e Ismael Cruz López por su apoyo en la obtención, acondicionamiento y almacenamiento de las muestras biológicas del estudio.

## Fuentes de financiación

El presente trabajo fue realizado sin haberse recibido una financiación específica. El financiamiento para la realización de este estudio fue interno (recursos proporcionados por la institución para la realización de estudios de rutina en primer nivel de atención y hospitalario).

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

## Correspondencia

EHDL/ QPB ROBERTO RIVERA-SÁNCHEZ  
Correo electrónico: cerdea321@yahoo.com.mx

## Referencias bibliográficas

1. Aldaco-Sarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez G, Torrecillas-Torres L, Erazo-Valle-Solís AA, Cabrera-Galeana P, *et al.* Mortalidad por cáncer. *Gac Mex Oncol* 2018; 17: 28-34.
2. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17 (2): 159-63.
3. Valiente-Morejon W, Junco-Sena B, Padrón-Vega Y, Ramos-Águila Y, Castillo-García I. Antígeno prostático específico como predictor del diagnóstico de adenocarcinoma prostático. *Rev Finlay* 2015; 5: 4: 221-7.
4. Laguna Pes MP, Guinda Sevillano C, Zazó Romojaro A, Domínguez J, García Luzón A, Borrego Hernando J, *et al.* Utilidad clínica de la relación PSA libre/PSA total en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata. *Arch Esp Urol* 2000 May; 53 (4): 333-41.
5. Misra-Hebert AD, Kattan MW. Prostate cancer screening: a brief tool to incorporate patient preferences in a clinical encounter. *Front Oncol* 2016 Nov 4; 6: 235.
6. Gomella LG, Liu XS, Trabulsi EJ, Kelly Wm K, Myers R, Showalter T, *et al.* Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy. *Can J Urol* 2011 Oct; 18 (5): 5875-83.
7. Herranz AF, Verdú TF, Martínez SJI. Cáncer de próstata y ecografía transrectal. *Arch Esp Urol* 2006; 59 (4): 361-75.
8. Filella X, Truan D, Alcover J, Molina R, Luque P, Coca F, *et al.* Antígeno prostático específico y sus fracciones en el diagnóstico del cáncer de próstata. *Med Clin (Barc)* 2004; 122 (7): 241-4.
9. McArdle PA, Pollock MA, Wallace AM, McMillan DC, Crooks JE, Underwood WA. Comparación de antígeno prostático total, complejo y libre, y sus relaciones en la detección de cáncer prostático en una población no seleccionada. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2004; 38 (3): 329-31.
10. European Confederation of Laboratory Medicine. European urianalysis guidelines. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2000; 231: 1-86.
11. Clarridge JE, Pezzlo MT, Vosti KL Laboratory diagnosis for urinary tract infections. En: Weissfeld AS, coordinating editor. *Cumitech 2A*. Washington DC: ASM Press. 1987, p. 1-13.
12. Abrahamsson PA, Kuriyama M. Molecular forms of serum prostate-specific antigen: the clinical usefulness of percent free PSA to discriminate prostate cancer from BPH. *Hinyokika Kyo* 1998 Apr; 44 (4): 223-32.
13. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, *et al.* Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151 (5): 1283-90.
14. Ragsdale III JW, Halstater B, Martinez-Bianchi V. Prostate cancer screening. *Prim Care Clin Off Pract* 2014; 41 (2): 355-70.
15. Vukovic I, Djordjevic D, Bojanic N, Babic U, Soldatovic I. Predictive value of [-2]proPSA (p2psa) and its derivatives for the prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA range. *Int Braz J Urol* 2017 Jan-Feb; 43 (1): 48-56.

**Recibido: 13 de octubre de 2020**

**Aceptado: 21 de diciembre de 2021**