



Densidad del antígeno prostático específico para la detección temprana del cáncer prostático

Density of the prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer

Magdelin Navarro Cutiño^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6380-6990>

Igor Gilbert Mazonga² <https://orcid.org/0000-0002-7259-1669>

¹Hospital Clínico Quirúrgico "General Freyre de Andrade", Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Facultad de Ciencias Médicas "General Calixto García", Departamento de Cirugía. La Habana, Cuba.

²Hospital Central Militar Pierre Mobengo. Brazzaville, Congo.

*Autor para la correspondencia: magdelin.navarro@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo

Navarro Cutiño M, Gilbert Mazonga I. Densidad del antígeno prostático específico para la detección temprana del cáncer prostático. Arch Univ "Gen Calixto García". 2020;8(1):4-18. Acceso: 00/mes/2020. Disponible en:

<http://www.revcaxixto.sld.cu/index.php/hcg/article/view/426>

RESUMEN

Introducción: El cáncer prostático es uno de los problemas médicos más importantes en la población masculina. El diagnóstico tardío y la alta morbilidad hacen necesaria su detección temprana.

Objetivo: Determinar la utilidad en el valor de corte de la densidad del antígeno prostático específico, en los pacientes con diagnóstico de hiperplasia prostática benigna, para la detección temprana de cáncer.

Métodos: Estudio descriptivo transversal. Universo de 359 pacientes y la muestra 108. Fueron incluidos aquellos que dieron el consentimiento informado, de 45 a 69 años de edad, con diagnóstico clínico de hiperplasia prostática benigna, antígeno prostático específico 2,1-10 ng/mL y velocidad del antígeno mayor o igual a 0,75 ng/mL/año. Se excluyeron aquellos con criterio de tratamiento quirúrgico y se eliminaron los que no acudieron a citas médicas. Las variables estudiadas fueron: edad, motivo de consulta, resultado de la biopsia prostática, densidad del antígeno prostático y utilidad del valor de corte de la densidad.

Resultados: Predominaron los pacientes de 60 y más años de edad (55,56 %) y los sintomáticos (75 %). Se diagnosticó el cáncer prostático al concomitar este con la hiperplasia prostática en el 40,3 %. En ellos prevaleció el rango de corte de la densidad mayor a 0,12 ng/mL/cc y en escala Gleason 6 (de mejor pronóstico).

Conclusiones: El incremento del valor de corte de la densidad del antígeno prostático específico correspondió a mayor número de casos diagnosticados de cáncer prostático, lo que indica que en los pacientes con diagnóstico clínico de hiperplasia prostática benigna es de utilidad emplear la densidad del antígeno prostático específico para la detección temprana del cáncer prostático.

Palabras clave: Antígeno prostático específico; detección precoz del cáncer; hiperplasia prostática.

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer is one of the most important medical problems in the male population. Late diagnosis and high morbidity and mortality make early detection necessary.

Objective: To determine the utility of the prostate-specific antigen density cut-off value, in patients diagnosed with benign prostatic hyperplasia, for the early detection of cancer.

Methods: Cross-sectional descriptive study. Universe of 359 patients and sample 108. Those who gave informed consent, aged 45-69 years, with a clinical diagnosis of benign prostatic hyperplasia, prostate-specific antigen 2.1-10 ng/mL and antigen velocity greater than or equal to 0.75 ng/mL/year were included. We excluded those with surgical treatment criteria and eliminated those who did not attend medical appointments. The variables studied were: age, reason for consultation, prostate biopsy result, density of prostate antigen and usefulness of the density cut-off value.

Results: Patients aged 60 and older (55.56 %) and symptomatic patients (75 %) predominated. Prostate cancer was diagnosed when it was concomitant with prostatic hyperplasia in 40.3 %. In them, the cut-off range of density greater than 0.12 ng/mL/cc and in Gleason 6 scale (of better prognosis) prevailed.

Conclusions: The increase in the cut-off value of density of prostate-specific antigen corresponded to a greater number of diagnosed cases of prostate cancer, which indicates that in patients with a clinical diagnosis of benign prostatic hyperplasia it is useful to use the density of prostate-specific antigen for the early detection of prostate cancer.



Keywords: Prostate specific antigen; early detection of cancer; prostatic hyperplasia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer prostático se considera uno de los problemas médicos más importantes a escala mundial.^(1,2) Es la enfermedad más frecuente en el hombre después del cáncer de pulmón, representa el 13,1 % de todos los cánceres.^(3,4,5,6) La incidencia de esta enfermedad ha aumentado en los países desarrollados donde se diagnostica el 75 % de los casos debido al amplio uso de esquemas para el diagnóstico temprano.^(7,8)

En Cuba, el cáncer prostático es una de las principales causas de muerte, al ubicarse en el segundo lugar por tipo de cáncer.⁽⁹⁾

El antígeno prostático específico total, es el marcador tumoral que se utiliza para detectar los pacientes con riesgo de padecer cáncer prostático, debido a la baja especificidad, es que se usan los derivados del mismo como la Relación libre/total, la velocidad, la densidad del antígeno prostático específico, el antígeno ajustado a la edad, el pre-pro-antígeno prostático específico y el Gen 3 del cáncer prostático, con el fin de mejorar la especificidad. No obstante, actualmente se mantiene el criterio sobre la baja especificidad del antígeno prostático.^(2,11,12)

La densidad del antígeno prostático específico es uno de los derivados que ha demostrado ser eficaz en la detección de este cáncer, aplicada en los pacientes en los que la exploración digitorectal es sospechosa de cáncer, en diferentes países como en México, China, España y en los afrocaribeños entre otros. En ellos se emplea diferente valor de corte de la densidad y se unifican criterios con respecto a que se debe disminuir el valor de corte de la densidad del antígeno, por lo que se sugieren valor de corte de 0,12 ng/mL/cc.^(2,12,13,14)

El esquema aplicado en Cuba para la detección del cáncer prostático incluye el antígeno prostático específico total y la relación libre/total del antígeno, pero a pesar de ello, aún se mantiene el diagnóstico de los pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad y continua en aumento su morbimortalidad.

No obstante, se carece de evidencias con resultados investigativos similares sobre este tema. Por ello, se decide realizar la presente indagación con el propósito de determinar la utilidad en el valor de corte de la densidad del antígeno prostático específico, en los pacientes con diagnóstico de hiperplasia prostática benigna, para la detección temprana de cáncer.

MÉTODOS

Estudio descriptivo, transversal en el Hospital Universitario "General Calixto García" de La Habana, durante el periodo de enero 2016 a diciembre de 2018.



El universo estuvo constituido por 359 pacientes y la muestra seleccionada con 108 que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: pacientes que aceptaron el consentimiento informado; sus edades estuvieron comprendidas entre 45 a 69 años; se habían diagnosticado con hiperplasia prostática benigna; el antígeno prostático específico total utilizado fue de 2,1-10 ng/mL y la velocidad del antígeno fue de $\geq 0,75$ ng/mL/año.

Como criterios de exclusión: se tuvieron en cuenta a quienes presentaron manifestaciones clínicas y/o alteraciones ecográficas con criterio quirúrgico. Se eliminaron aquellos que no acudieron a las consultas médicas.

Las variables fueron: grupos de edades; motivo de consulta, sintomático o asintomático; resultado de la biopsia prostática ecodirigida, presencia o no de cáncer, histología y nivel de agresividad del tumor prostático, de acuerdo a la escala de Gleason, menos agresivo: 6, intermedio: 7 y más agresivo: 8-10. Los valores en el corte de la densidad del antígeno prostático específico fueron menor, igual y mayor de 0,12 ng/mL/cc. En dichos rangos se diagnosticó el cáncer y la utilidad o no del valor de corte de la densidad del antígeno prostático específico, que estuvo determinada de acuerdo al número de los pacientes diagnosticados con cáncer prostático, además de realizar la comparación cuantitativa con respecto a otras investigaciones.

A todos los pacientes se les indicó análisis de su hemoquímica y urocultivo. De resultar positivo este último, se aplicó terapia antimicrobiana de acuerdo a la sensibilidad del antibiograma, hasta lograr su negativización, para con posterioridad proceder a la medición de los valores en el antígeno prostático específico total y luego la velocidad del antígeno. Posteriormente se les indicó el ultrasonido renal-vesico-prostático, con transductor sectorial 3,5 mhz, el cual informó del estado del riñón, vejiga y alteraciones prostáticas y permitió aplicar el criterio de exclusión. Seguidamente, se realizó el ultrasonido transrectal y la biopsia prostática ecodirigida.

El resumen de las variables cualitativas se realizó mediante frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas se resumieron mediante media y desviación estándar. Las medias independientes para los valores de la densidad del antígeno se compararon mediante la prueba Mann Whitney. La correlación entre variables cuantitativas se realizó mediante la correlación de Spearman. Se utilizó también la curva ROC (por sus siglas en inglés, Características Operativas de Receptor) graficada en coordenadas, el eje X representa la especificidad y el eje Y la sensibilidad para cada punto de corte de la densidad.

Además se calculó el área bajo la curva y la probabilidad asociada a este valor y fueron comparados los valores obtenidos con relación al valor de referencia de 0,5 bajo la curva, equivalente a igual probabilidad de aciertos y fracasos en el diagnóstico. Se utilizó el cálculo estadístico proporción $PH = 44/108 = 11/27$ por cada 27 pacientes con enfermedad prostática (existían 11 positivos de cáncer prostático). Para las pruebas estadísticas, en todos los casos fueron prefijados el significación para $p < 0,05$ (nivel de confianza del 95 %).

Fueron examinados en el punto de corte la Sensibilidad (S) y la Especificidad (E)



El cálculo de estos indicadores se basó en los siguientes criterios:

Estimación según resultado de la prueba, para cada punto de corte (Curva de ROC)	Resultado de la biopsia (regla de oro)		Total
	Cáncer	No cáncer	
Cáncer	a	b	a+b
No cáncer	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Donde:

a= número de pacientes predicho con cáncer que resultaron tenerlo.

b= número de pacientes predicho con cáncer que no lo tuvieron.

c= número de pacientes predicho sin cáncer que resultaron tenerlo.

d= número de pacientes predicho sin cáncer que no lo tuvieron.

RESULTADOS

El promedio en la edad de los pacientes fue de 59,76 años, con un predominio de adultos mayores (60 y más años) en el 55,56 % del total. Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de pacientes según la edad

Grupo de edad	Total	
	No.	%
45-49	10	9,26
50-59	38	35,19
60-69	60	55,56
Total	108	100
Estadísticos de la edad		
Media	59,76	
Desviación estándar	6,88	



En el desarrollo de la presente investigación fueron estudiados 108 pacientes, de los cuales 81 (75 %) se encontraban sintomáticos en la primera consulta y 27 asintomáticos (25 %). Se diagnosticaron positivos al cáncer un total de 44 pacientes (40,7 %) -y el 59,3 % (64 pacientes) resultaron negativos- al término del periodo de observación.

En la tabla 2, predominaron los pacientes en rango de densidad mayor de 0,12 ng/mL/cc (78,7 %) y es en este mismo rango de la densidad que la proporción de los pacientes con diagnóstico positivo de cáncer fue mucho mayor (95,5 % versus 4,5 %) con una diferencia significativa. En el valor de corte menor de 0,12 ng/mL/cc no hubo casos diagnosticados de cáncer. El valor medio de la densidad del antígeno fue de 0,17 ng/mL/cc, oscilante entre un mínimo de 0,09 y un máximo de 0,41 ng/mL/cc. Los valores fueron superiores en los pacientes con cáncer: 0,23 versus 0,13 ng/mL/cc. La diferencia detectada fue altamente significativa ($p < 0,001$).

Tabla 2. Distribución de pacientes según rangos del valor de la densidad del antígeno y resultado de la biopsia

Densidad del antígeno prostático específico Unidad: ng/ml/cc	Resultado de la biopsia ecodirigida				Total	
	Cáncer		No cáncer		No.	%
	No.	%	No.	%		
Menor de 0,12	0	0	1	1,6	1	0,9
Igual a 0,12	2	4,5	20	31,2	22	20,4
Mayor de 0,12	42	95,5	43	67,2	85	78,7
Total	44	100	64	100	108	100
Estadísticos descriptivos						
Mínimo	0,12		0,09		0,09	
Máximo	0,41		0,25		0,41	
Media	0,23		0,13		0,17	
Desviación estándar	0,08		0,02		0,07	

Diferencia de medias= 0,10. Comparación de medias independientes Mann Whitney (CP/no CP): $z = -7,458$ ($p < 0,00$).

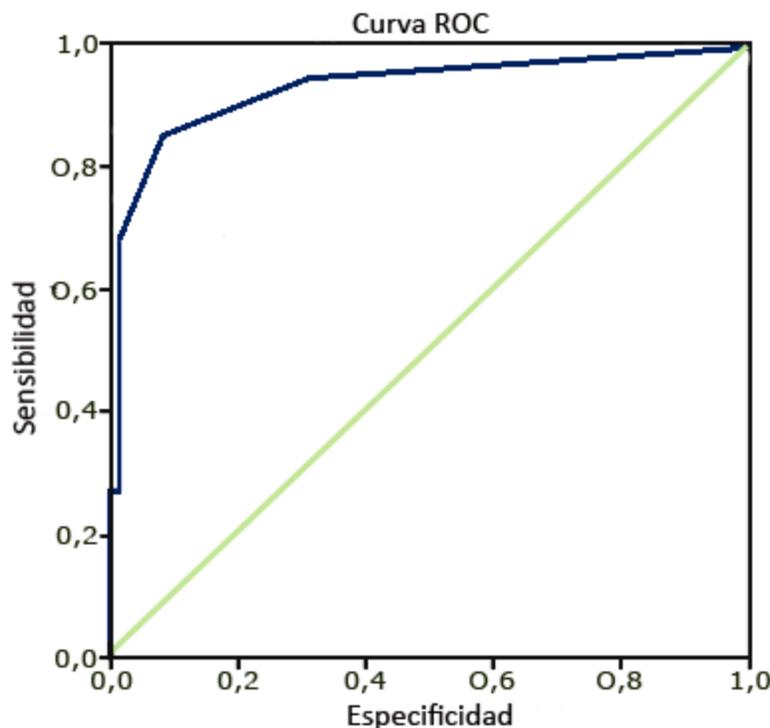
Con el uso del punto de corte para la densidad del antígeno mayor o igual a 0,12 ng/mL/cc, se obtuvo una sensibilidad del 95,45 %, pero la Especificidad fue sólo del 32,81 %. Tabla 3.



Tabla 3. Distribución de pacientes según resultados de la densidad para el punto de corte en relación con la biopsia

Resultado de la prueba para el punto de corte (curva de ROC)	Densidad del antígeno con corte mayor o igual a 0,12 ng/ml/cc		
	Biopsia ecodirigida (resultado)		
	Cáncer	No cáncer	Total
Positivo (cáncer)	42	43	85
Negativo (no cáncer)	2	21	23
Total	44	64	108
Indicador	Valor	IC (95 %)	
Sensibilidad (%)	95,45	88,16	100
Especificidad (%)	32,81	20,53	45,10

El área bajo la curva ROC de la densidad fue de 0,919. Los valores oscilaron entre 0,858 y 0,980, al ser superiores a 0,5 y encontrarse sustentados por los diferentes puntos de corte, en cuanto al valor de la densidad del antígeno y la presencia del cáncer. (Figura)



Fuente: tabla 4.

Fig. Curva de ROC para la densidad de antígeno prostático específico y presencia de cáncer prostático.

Del total de pacientes, solo en 44 se confirmó el diagnóstico de hiperplasia prostática benigna, al concomitar con cáncer (Adenocarcinoma) en el 40,7 %. De los 64 pacientes restantes (el 59,3 %) que resultaron negativos al cáncer, 60 de ellos (para un 55,6 % del total) fueron diagnosticados con hiperplasia prostática benigna, sólo 1 (0,9 %) con hiperplasia prostática benigna concomitante con hiperplasia intraepitelial de alto grado y 3 pacientes (2,8 %) resultaron con similar diagnóstico, pero de bajo grado.

La presencia de pacientes con cáncer de acuerdo a la escala de Gleason -método para evaluar la agresividad del cáncer prostático- fue predominante en el 52,3 % y se observó un incremento en los valores medio de cortes de la densidad, en la medida en que se incrementaba el riesgo determinado por la escala de Gleason. Se obtuvo una correlación directa (signo positivo de r), fuerte (mayor de 0,7) y significativa ($p < 0,001$). La variación de la densidad del antígeno prostático específico fue evidente para Gleason 6: 0,18; Gleason 7: 0,22 y Gleason 8-10: 0,35), lo cual se demuestra en la tabla 4.

Tabla 4. Distribución de pacientes según el diagnóstico de cáncer y escala de Gleason, relacionados con la densidad del antígeno

Resultados de la biopsia ecodirigida: escala de Gleason	Diagnóstico de cáncer		Indicadores	Densidad del antígeno prostático específico (ng/mL/cc)
	No	%		
6	23	52,3	Media	0,18
			Desviación estándar	0,04
7	12	27,3	Media	0,22
			Desviación estándar	0,05
8-10	9	20,4	Media	0,35
			Desviación estándar	0,08
Total	44	100		

Relación de Spearman: $r = 0,762$ ($p < 0,00$).

De los 108 pacientes estudiados, el 40,7 % fue diagnosticado con cáncer prostático concomitante con la hiperplasia prostática benigna. El número de casos diagnosticados está en concordancia con la utilidad del valor de corte empleado en la evaluación de la densidad del antígeno prostático específico. En el 59,3 % de los casos (64), no resultó de utilidad.

DISCUSIÓN

En la actualidad el reto para el diagnóstico del cáncer prostático está enfocado en la detección temprana, con el objetivo de emplear esquemas terapéuticos con fines curativos.

La falta de un marcador tumoral específico ha conllevado al uso de modelos predictivos de cáncer. El antígeno prostático específico total, es muy utilizado para determinar pacientes con riesgo de cáncer. La dosificación sérica de este antígeno varía también en función de la edad del paciente por lo que dará lugar a valores predictivos falsos positivos o falsos negativos.⁽¹⁵⁾

La probabilidad hallada en la detección del cáncer para valores de antígeno prostático específico menor de 4 ng/mL se encuentra entre el 15 y el 4 % y se obtuvo 10 ng/mL del 25 %.^(8,16) En algunas series, se ha detectado el cáncer prostático en valores de 2,5 a 4 ng/mL^(2,3,16,17,18) Debido a ello, en la actualidad la zona gris del antígeno prostático es de 2,5 a 10 ng/mL,⁽¹⁹⁾ y varía de acuerdo a las diversas regiones geográficas. Algunos investigadores se pronuncian a favor de bajar el valor a 2,1 ng/mL.^(20,21) el cual es el aplicado en el actual estudio, junto a la utilización de derivados de este, tal como resulta ser la densidad del antígeno prostático específico.

La densidad permite el reajuste del nivel sérico de antígeno prostático específico total en relación con el volumen de la próstata. Se observó la utilidad de la densidad en pacientes con gran volumen de la glándula en la hiperplasia prostática benigna, a fin de lograr discriminarla del cáncer.^(5,22) como una de las metas del presente estudio.

Resulta poco común que este tipo de cáncer afecte a los hombres menores de 40 años, ya que su aumento es notorio luego de los 50 años de edad. Dicha afirmación es coincidente con el resultado de la investigación, similar a lo planteado por algunos autores.^(7,9,23) La media de la edad de la serie actual fue menor que la referida por otros investigadores^(4,24,25), lo que permite una expectativa de vida de más de 10 años para el seguimiento y aplicación de esquemas terapéuticos curativos.

El cáncer prostático en la etapa inicial es asintomático. Cuando concommita con la hiperplasia prostática benigna, la sintomatología es atribuida a la hiperplasia, al enmascarar la presencia del cáncer, lo cual puede ser diagnosticado tardíamente.^(16,22,26)

El uso de la densidad en un valor de corte igual o mayor de 0,12 ng/mL/cc no permite pasar por alto algunos casos que darán positivos a la biopsia prostática, argumento sustentado en el protocolo francés.⁽⁶⁾ donde se destaca la utilidad de la densidad y se diagnostica el 29 % de los casos de cáncer olvidados con anterioridad a la incorporación de esta al estudio. Se sugiere entonces el empleo de un valor de corte igual o mayor a 0,12 ng/mL/cc, en valores de antígeno total menor o igual a 2 ng/mL. Debido a ello, se decide utilizar en esta investigación el valor de corte mencionado, por ser más efectivo en la detección temprana del cáncer.

En la serie actual, el uso de la densidad en valor de corte mayor de 0,12 ng/mL/cc ha permitido diagnosticar la mayoría de cánceres (95,5 %) y este resultado coincide con el de diferentes estudios.^(6,26) *Loiselle*⁽⁶⁾ demostró que en el valor de corte de la densidad menor de 0,15 ng/mL/cc se



destacó la efectividad de la densidad al diagnosticar con cáncer el 29,7 %. *Yu-Rong*⁽²⁵⁾ demostró la efectividad de la densidad con punto de corte de 0,13 ng/mL/cc al diagnosticar 26,3 % casos positivos. Por su parte, *Xin- Liu*⁽²⁾ obtuvo el 19 % con valor de corte de 0,16 ng/mL/cc. Todas las casuísticas anteriores diagnosticaron el cáncer en un porcentaje inferior al de esta investigación, lo que indica que se debe bajar el punto de corte de la densidad para no subestimar algunos cánceres, en lo particular cuando se emplean valores bajos del antígeno prostático total. Esta variedad de resultados debe estar influenciada por factores demográficos particularmente étnicos. El punto de corte en la densidad del antígeno de 0,15 ng/l, evitaría el 50 % de biopsia innecesaria, no obstante, algunas series describen que en este valor la sensibilidad es insuficiente, ya que entre el 30 y el 50 % de casos podrían estar subestimados. Un criterio similar es referido en otra serie,⁽⁴⁾ donde la enfermedad no se detectó en el 39 % de los casos analizados con el empleo de 0,15 ng/mL/cc como punto de corte para la densidad, en el rango del antígeno prostático total inferior a 4 ng/mL. Se encontró una tasa de detección baja del 37 %, similar al 27 % hallado en el estudio de *Loiselle*⁽⁶⁾ En el estudio actual se obtuvo una tasa de detección más alta que las anteriores (40,7 %), con valor de corte mayor de 0,12 ng/mL/cc. Se suele recomendar bajar el punto de corte cuando los valores del antígeno prostático específico total están bajos para alcanzar una sensibilidad del 95 %. *Loiselle*⁽⁶⁾ propuso valores de corte inferiores al 0,15 ng/mL/cc para detectar el cáncer localizado de baja agresividad. Independientemente de lo antes referido, es evidente que la densidad del antígeno prostático específico resulta útil para discriminar el cáncer prostático.

Para evaluar la magnitud de este poder discriminante, en el presente trabajo se calculó el área bajo la curva ROC (AROC) y se obtuvo el valor de 0,919, que puede ser considerado muy bueno por ser superior al valor de referencia (0,5). En comparación, el resultado actual es superior al referido por otros estudios: *Janane*⁽³⁾ obtuvo AROC= 0,653; *Sócrates*⁽²⁴⁾ logró 0,806; *Chinea*⁽²⁷⁾ entre 0,705 y 0,752 -en dependencia de la etnia-, mientras que *Cuocolo*⁽²³⁾ difundió un resultado de entre 0,730 y 0,790.

Las diferencias pueden estar definidas porque los autores antes referidos incluyen en las investigaciones a los pacientes con rangos de valores de antígeno prostático específico diferentes al actual y en ninguno de los casos se restringe la población a aquellos con velocidad del antígeno mayor de 0,75 ng/mL/año. Entonces, estos criterios podrían determinar las diferencias.

No obstante, debe evitarse establecer el resultado actual como una verdad definitiva. Este debe ser validado por investigaciones futuras, mediante la inclusión de un número superior de casos que permitan darle consistencia, antes de que pueda ser sistematizado el cambio del punto de corte en la práctica asistencial.

Los indicadores de la efectividad de la densidad del antígeno prostático para cada valor de corte, fue objetivado para validar el punto de corte seleccionado.

La selección de un punto de corte óptimo para la densidad del antígeno prostático debe, obviamente, maximizar la especificidad de la prueba, o sea, reducir los falsos positivos, sin embargo, no es posible hacerlo a expensas de una pérdida significativa de la sensibilidad. La mayoría de los investigadores sugieren que el punto de corte óptimo para la densidad del antígeno prostático específico se establezca con la mayor sensibilidad posible, y en alrededor del 95 %, a fin de minimizar la posibilidad de subestimar casos de cáncer de próstata ya sospechados previamente según el valor del antígeno prostático



específico total.⁽²⁸⁾ Se enfatiza que en la presente investigación se utiliza como punto de corte para la densidad un valor $\geq 0,12$ ng/mL/cc, ya que cuando se disminuye el rango de la zona gris (2,1-10 ng/mL) se debe bajar el punto de corte, además se plantea que a ese valor de corte no se permite pasar por alto algunos casos que darán positivos a la biopsia. Sin embargo, los resultados actuales muestran que este valor, aunque alcanza una sensibilidad perfecta, la especificidad es aún baja.

La investigación de *Janane*⁽³⁾ incluye en el estudio a pacientes en rango de valores del antígeno prostático específico total de 2 a 4 ng/mL, obtiene valores muy bajos de sensibilidad (50 %) para punto de corte 0,12 ng/mL/cc, aunque la especificidad es del 75 %, con valores inferiores a los obtenidos en el trabajo actual. *Wang*⁽²⁹⁾ defiende el punto de corte en 0,12 ng/mL/cc que en la larga serie reportada obtiene una sensibilidad/especificidad de 94,5 %/26,6 % respectivamente, resultado inferior a los del trabajo actual. El incremento en el valor del punto de corte para estos autores se traduce en una reducción importante de la sensibilidad. Ambos estudios proponen puntos de corte mucho más bajos.

Murray⁽⁴⁾ en su serie utiliza punto de corte $\geq 0,15$ ng/mL/cc; al que se asocian igualmente sensibilidad y especificidad bajas (61,1 % y 68,4 %). *Yu-Rong Lin*⁽²⁵⁾ emplea diversos puntos de corte en los pacientes con valores de antígeno prostático entre 2 y 10 ng/mL y obtiene sensibilidad/especificidad variable, para valores de corte de la densidad $\geq 0,09$ ng/mL/cc, 93,3 %/25,4 %; para valor $\geq 0,15$ ng/mL/cc, 64,4 %; y en valor $\geq 0,23$ ng/mL/cc, 40 %/91,2 %, respectivamente. Estos autores no unifican criterios con respecto al punto de corte de la densidad que maximice simultáneamente la sensibilidad y especificidad en un rango aceptable. Como se expone anteriormente, la diferencia con el trabajo actual, se justifica en cuanto a la selección de los casos.

En los resultados de este trabajo se obtuvo una correlación fuerte entre la escala de Gleason y la densidad, al demostrarse como en los pacientes diagnosticados con hiperplasia prostática benigna, estos concomitan con adenocarcinoma de Gleason 6 y presentaron un valor medio de la densidad de 0,18 ng/mL/cc y en Gleason > 7 , valores de 0,22 a 0,35 ng/mL/cc. También se observó ser mayor al punto de corte propuesto, ya que al aumentar la agresividad del cáncer -según la escala de Gleason-, aumenta el valor de corte de la densidad, por lo cual se detecta en esta casuística una menor agresividad tumoral y por ende, un mejor pronóstico en su inmensa mayoría.

Esta relación entre la escala de Gleason y la densidad del antígeno es también descrita por otros autores, por tanto, no es exclusiva para los pacientes de la presente serie. *Murray*⁽⁴⁾ también halló una diferencia significativa en el número de casos con alto y bajo grado de Gleason, detectados con el uso de la densidad. Al marcar esta fuerte relación entre los resultados del estudio de *Wang*,⁽²⁹⁾ *Nordstrom*⁽²⁸⁾ señala que para el punto de corte 0,10 ng/mL/cc, la detección fue del 77 % y en 0,15 ng/mL/cc, 49 % de casos con cáncer prostático de Gleason ≥ 7 , resultado similar a lo que se obtuvo en este estudio, al diagnosticarse el 40,7 % de casos positivos -la mayoría de Gleason 6-, resultado superior a lo difundido por diferentes autores, como es el caso del protocolo francés⁽⁶⁾ para la vigilancia de pacientes afrocaribeños, donde se destaca la utilidad de la densidad (29 % positivos, de Gleason superior a 7). Lo anteriormente señalado ratifica que la densidad es un marcador de gran utilidad para la detección temprana del cáncer de próstata. Esto coincide con el estado actual del conocimiento científico.



Se puntualiza que la muestra estudiada en esta ocasión, se caracteriza por tratarse de pacientes con riesgo de padecer el cáncer prostático, de acuerdo a los criterios de inclusión, por lo que la utilidad o no del valor de corte de la densidad está relacionado con el número de pacientes positivos a cáncer, de ahí que los pacientes en quienes la biopsia resultó negativa, requieran de un estrecho seguimiento y futura valoración de la rebiopsia, por lo tanto, en estos últimos se considera que el valor de corte de la densidad no fue de utilidad, al estar fundamentado en ese criterio.

En conclusión, el incremento del valor de corte de la densidad del antígeno prostático específico aportó un mayor número de casos diagnosticados con cáncer y al ascenso en la escala de Gleason para un valor de corte igual o mayor a 0,12 ng/mL/cc. Lo anterior indica que en los pacientes con diagnóstico clínico de hiperplasia prostática benigna, resulta de utilidad emplear la densidad del antígeno prostático específico para la detección temprana del cáncer, y a pesar de que se alcanza una sensibilidad perfecta, la especificidad es baja aún.

Se recomienda la ejecución de futuras investigaciones con la finalidad de otorgársele más valor confirmativo a este estudio, así como la elaboración de modelos predictivos válidos, en los que no debería faltar la densidad, dado al alto valor predictivo, de acuerdo a los resultados actuales.

REFERENCIAS

1. Alonso- Méndez BA, Rodríguez-Pontones JA. Relación entre el volumen prostático y el cáncer de próstata. Anal Radio Méx [Internet]. 2014;13(1):738. Acceso: 09/07/2018. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgibin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=48526>
2. Xin Liu, Jie Tang, Xiang Fei ,Qiu-Yang Li. Prostate-specific Antigen (PSA) Density and Free to Total PSA Ratio in Diagnosing Prostate Cancer with Prostate-Specific Antigen Levels of 4.0 ng/mL or Less. Iran J Public Health [Internet]. 2015 Nov;44(11):1466-72. Access: 09/07/2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4703225/>
3. Janane A, Hajji F, Ismail T, Jawa T, Elondo J.C, Dakka Y. Utilidad y valor predictivo de la densidad de PSA ajustada por el volumen de la zona de transición en hombres con niveles de PSA entre 2 y 4 ng/mL. Actas Urol Esp [Internet].2012;36(2):93-8. Acceso: 09/07/2018. Disponible en: <https://www.aeu.es/actas/v36n02/ACURO-366.pdf>
4. Murray N, Reyes E, Orellana N, Fuentealba C, Dueñas R. A Comparative Performance Analysis of total PSA, Percentage free PSA, PSA Velocity, and PSA Density versus the Detection of Primary Circulation Prostate Cells in Predicting Initial Biopsy Finding in Chilean Men. Biomed Res Int [Internet]. 2014; 2014:676572. Doi: 10.1155/2014/676572. Access: 09/07/2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4101233/>
5. Nowroozi M, Ayati M, Jamshidian H, Arbab A, Ghorbani H, Amini E, et al. Transition Zone Prstate Specific Antigen Density Improves Prostate Cancer Detection in Iranian Men. Nephrourol Mon [Internet]. 2015 Mar;7(2):e26752. Access: 09/07/2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25821749>



6. Loisel A, Senechal C, nevous P, Benazzouz H, Casenave J. Intéret de la densité du PSA comme facteur prédictif chez les patients Afro-caribéens éligibles a la surveillance du cancer de prostate selon les criteres du protocole francais. Progres en Urologie [Internet]. 2014;24(6):327-33. Access: 09/07/2018. Available from: <http://urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2014/v24i6/S1166708713007860/main.pdf>
7. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahson RR, Castle EP, Catalona WJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Versiona 2.2016. J Natl Compr Canc Netw. [Internet] 2016;14(5):509-19. Access: 30/11/2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27160230>
8. MayoClinic.org. [Internet] U.S.A. Prostate cancer screening: Should you get a PSA test?. 2019 Jun 20. Access: 09/07/2019. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/psa-test/in-depth/prostate-cancer/art-20048087>
9. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud 2015. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y estadísticos de salud; 2016.
10. Xu D, Yu Y, Zhu Y, Huang T, Chen Y, Qi J. A new model consisted of intravesical prostatic protrusión, prostate volumen and serum prostatic -specific antigen in the evaluation of prostate cancer. Pathol Oncol Res [Internet]. 2014;20(2):434-43. Access: 30/11/2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24178678>
11. Faisal FA, Sundi D, Pierorazio P.M, Ball M W, Humphreys E B. Outcomes of men with an elevated prostate specific antigen PSA level as their preoperative intermediate po high - risk feature. BJU inter [Internet]. 2014 Dec;114(0):E120-E129. Access: 09/07/2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4352319/>
12. Delgado Delgado D. Cáncer de Próstata: Etiología, Diagnóstico y Tratamiento. Rev méd Cos Cen [Internet]. 2016;76(620):707-10. Acceso: 09/07/2018. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2016/rmc163bb>
13. Loeb S, Catalona W. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. Ther Adv Urol [Internet]. 2014 Apr; 6(2):74-7. Access: 09/07/2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3943368/>
14. Placer J, Planas J, Celma A. Papel actual del antígeno prostático específico (PSA) y sus derivados en el diagnóstico del cáncer de próstata. Arch Esp Urol [Internet]. 2015;68(3):210-28. Acceso: 09/07/2018. Disponible en: <https://medes.com/publication/97228>
15. Lichtensztajn DY, Gomez SL, Sieh W, Chung BI, Cheng I, Brooks JD et al. Prostate cancer risk profiles of Asian-American men: disentangling the effects of immigration status and race/ethnicity. J Urol [Internet]. 2014;191:(4)952-56. Access: 09/07/2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4051432/39>



16. Paucar Vidal KC. Relación del PSA sérico y el diagnóstico de cáncer de próstata por biopsia en pacientes urológicos del Hospital del IESS Manuel Ygnacio Monteros, periodo 2010-2015 [Tesis]. Loja: Universidad Nacional de Loja, Ecuador; 2017. Acceso: 22/02/2019. Disponible en: <http://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/19570/1/Relaci%C3%B3n%20del%20PSA%20s%C3%A9rico%20y%20el%20diagn%C3%B3stico%20de%20C%C3%A1ncer%20de%20pr%C3%B3stata%20por%20biopsia%20en%20pacientes%20urol%C3%B3gicos%20del%20.pdf>
17. Domínguez Amillo A, Cano García MC, Díaz Convalía E, Canales Casco N, Valderrama Illana P, López Carmona-Pintado F. Estudio hormonal en pacientes con cáncer de próstata con PSA al diagnóstico entre 4-10 ng/mL y cociente libre/total menor al 20%. Act Med. 2015;794:1-10. Acceso: 02/04/2019. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/37213>
18. Placer Santos J, Santa Cruz M, Celma Doménech A, Morote Robles J. Papel actual del antígeno prostático específico (PSA) y sus derivados en el diagnóstico del cáncer de próstata. Arch Españ Urol [internet]. 2015;68(3):210-28. Acceso: 02/04/2019. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/ejemplar/397959>
19. Shen P, Zhao J, Sun G, Chen N, Zhang X, Gui H, et al. The roles of prostate-specific antigen (PSA) density, prostate volume, and their zone-adjusted derivatives in predicting prostate cancer in patients with PSA less than 20.0 ng/mL. Andrology. 2017 May;5(3):548-55. Access: 09/07/2018. Doi: 10.1111/andr.12322. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/andr.12322>
20. Sharma P, ZargarShoshtari K, Pow-Sang j M. Biomarkers for prostate cancer: Presente challenger and future opportunities. Future Sci OA [Internet]. 2016;2(1)FSO72. Access: 09/07/2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5137959/>
21. Erazo Torres P. Ecografía Transrectal y Cáncer de Próstata. Rev medicentro. [Internet] 2015;9(3):61-4. Acceso: 09/07/2018. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/274/439>
22. Cooperberg Matthew R, Presti JC, Katsuto Shinohara, Carroll PR, Mc Aninch JW, Lue TF. Capítulo 23 Neoplásicas prostáticas. En: Lange, Smith y Tanagho. Urología general. 18th. ed. San Francisco-California: Mc Graw Hill; 2014. p. 2012-15. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1487&ioid=96874955>
23. Cuocolo R, Stanzione A, Rusconi G, Petretta M, Ponsiglione A, Fusco F, et al. PSA-density does not improve bi-parametric prostate MR detection of prostate cancer in a biopsy naive patient population. Eur J Radiol. 2018 Jul;104:64-70. Access: 30/11/2018. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0720048X1830158X>
24. Sócrates Castro HA, Iared W, Mourao Santos JE, Sandes Solha R, Shigueoka DC, Ajzen SA. Impact of PSA density of transition zone as a potential parameter in reducing the number of unnecessary prostate biopsies in patients with PSA levels between 2.6 and 10.0 ng/mL. Int Braz J Urol. [Internet] 2018 Jul-Aug;44(4):709-16. Access: 30/11/2018. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167755382018000400709&lng=en



25. Yu-Rong Lin, Xing-Hua Wei, Matthew Uhlman, Xuan-Ting Lin, Si-Feng Wu, Peng-Fei Diao. PSA density improves the rate of prostate cancer detection in Chinese men with a PSA between 2.5- 10.0 ng /mL and 10.1-20.0 ng/mL a multicenter study. *Asian J Androl* [Internet]. (2015) May-Jun;17(3):503-7. Access: 09/07/2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4430959/>
26. Cancer.net. [Internet]. U.S.A. Cáncer de próstata: Factores de riesgo y prevención. 2018. Acceso: 01/06/2019. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-pr%C3%B3stata/factores-de-riesgo-y-prevenci%C3%B3n>
27. China FM, Lyapichev K, Epstein JI, Kwon D, Smith PT, Pollack A, et al. Understanding PSA and its derivatives in prediction of tumor volume: addressing health disparities in prostate cancer risk stratification. *Oncotarget*. [Internet] 2017 Mar 28;8(13):20802-12. Access: 30/11/2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5400546/>
28. Nordstrom T, Akre O, Aly M, Gronberg H, Eklund M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018 Apr;21(1):57-63. Access: 30/11/2018. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41391-017-0024-7>
29. Wang D, Yang T, Zou Y, Yang X. Analysis of the Correlation between Prostate Specific Antigen Related Variables and Risk Factor in Patients with Prostate Carcinoma. *Cancer Transl Med*. 2015;1(3):77-9. Access: 30/11/2018. Available from: <http://www.cancertm.com/article.asp?issn=2395-3977;year=2015;volume=1;issue=3;epage=77;epage=79;aulast=Wang>

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Contribuciones de los autores

Magdelin Navarro Cutiño: Realizó el diseño del estudio. Dirigió el análisis de los datos y escribió un primer borrador del manuscrito. Participó en la redacción definitiva del manuscrito. Dio su aprobación a la versión final.

Igor Gilbert Mazonga: Realizó el diseño del estudio. Participó en el análisis de los datos. Participó en la redacción definitiva del manuscrito. Dio su aprobación a la versión final.

Recibido: 27/01/2020.

Aprobado: 19/03/2020.

