

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS
CARRERA BIOQUÍMICA



**“EVALUACIÓN DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE DOS
MÉTODOS INMUNOENZIMÁTICOS (QUIMIOLUMINISCENCIA Y ELISA)
FRENTE AL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO, EN LA DETERMINACIÓN
DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO, EN PACIENTES DE LA CAJA
PETROLERA DE SALUD, OCTUBRE-MAYO 2007-2008”**

ELABORADO POR: Ts. Nancy Colque Mamani.

ASESORA: Dra. Ximena Pérez-Chacón Barragán.

TUTORES:Dr.Fernando Sossa.

Dra.Magaly Paz

TRABAJO DIRIGIDO PARA OPTAR EL TITULO DE LICENCIATURA EN BIOQUIMICA.

LA PAZ – BOLIVIA

2010

ÍNDICE

Pág.

RESUMEN

CAPÍTULO I

PRESENTACIÓN DEL TEMA.....	2
1.1. INTRODUCCIÓN	2
1.2 ANTECEDENTES.....	3
1.3. JUSTIFICACIÓN	6
1.4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
1.5. OBJETIVOS	10
1.5.1 OBJETIVO GENERAL.....	10
1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
1.6. DISEÑO METODOLÓGICO.....	11
1.6.1 TIPO DE ESTUDIO.....	11
1.6.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	11
1.6.3 MÉTODOS.....	12
1.6.4 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	12
1.6.5 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.....	14
1.6.6 DESCRIPCIÓN DEL ÁMBITO DE ESTUDIO.....	14
1.6.7 DESCRIPCIÓN DEL AMBIENTE DE ESTUDIO.....	15
1.7 TÉCNICAS Y MATERIALES ESPECÍFICOS	15
1.7.1 TÉCNICA DE QUIMIOLUMINISCENCIA.....	15
1.7.1.1 OBTENCIÓN DE MUESTRAS SANGUÍNEAS.....	15
1.7.1.2 EQUIPO, MATERIAL Y REACTIVOS.....	15
1.7.1.3 FUNDAMENTO.....	16
1.7.1.4 PROCEDIMIENTO	16
1.7.1.5 INTERPRETACIÓN	17
1.7.1.6 CONTROL DE CALIDAD	17
1.7.2 TÉCNICA DE ENZIMOINMUNOENSAYO	17
1.7.2.1 OBTENCIÓN DE MUESTRA	17
1.7.2.2 EQUIPOS, MATERIALES Y REACTIVOS	17
1.7.2.3 FUNDAMENTO.....	18
1.7.2.4 PROCEDIMIENTO	19

1.7.2.5	INTERPRETACIÓN	20
1.7.2.6	CONTROL DE CALIDAD	20

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO	21
2.1 EL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	21
2.1.1. LA PRÓSTATA	21
2.1.2 EL PROCESO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA	22
2.1.3 FACTORES DE RIESGO.....	22
2.1.4 SINTOMATOLOGÍA.....	23
2.1.5 DETECCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	25
2.1.6 DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	27
2.1.7 ETAPAS DEL CÁNCER DE LA PRÓSTATA.....	36
2.1.7.1 CATEGORÍAS T	37
2.1.7.2 CATEGORÍAS N.....	39
2.1.7.3 CATEGORÍAS M	40
2.1.8 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	40
2.1.9 EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO DE CÁNCER	45
2.2 INMUNOENSAYOS PARA LA DETERMINACIÓN DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO.....	48
2.2.1 MÉTODO MANUAL ENZIMOINMUNOENSAYO.....	51
2.2.1.1 ELISA (en placa).....	49
2.2.1.2 ELISA DE CAPTURA O SÁNDWICH.....	53
2.2.1.3 ELISA COMPETITIVO.....	53
2.2.2 MÉTODO AUTOMATIZADO DE QUIMIOLUMINISCENCIA.....	55
2.2.2.1 FUNDAMENTO DE LA QUIMIOLUMINISCENCIA	56
2.2.2.2 CARACTERÍSTICAS DE LA QUIMIOLUMINISCENCIA.....	58
2.3 CONCEPTOS ELEMENTALES.....	60
2.3.1 HISTOPATOLOGÍA.....	60
2.3.2 SENSIBILIDAD.....	61
2.3.3 ESPECIFICIDAD.....	61
2.3.4 VALOR PREDICTIVO POSITIVO.....	61
2.3.5 VALOR PREDICTIVO NEGATIVO	61
2.3.6 GOLD STANDARD.....	61

2.3.7 PRUEBA DE CONCORDANCIA KAPPA	62
--	----

CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN	63
3.1 RESULTADOS OBTENIDOS.....	63
3.1.1 DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR GRUPOS ETÁREOS.....	63
3.1.2 RESULTADOS DE LA DETERMINACION DE PSA POR QUIMIOLUMINISCENCIA,ENZIMOINMUNOENSAYO Y ESTUDIO HISTOPATOLOGICOS.	59
3.1.3 GRUPOS ETÁREOS CON MAYOR RIESGO DE PADECER CÁNCER DE PRÓSTATA	67
3.1.4 SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y VALOR PREDICTIVO NEGATIVO DE LOS MÉTODOS DE QUIMIOLUMINISCENCIA Y ENZIMOINMUNOENSAYO FRENTE AL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO EN LA DETERMINACIÓN DEL PSA	69
3.2 CONCORDANCIA.....	73
3.3 DISCUSIÓN	74

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	70
4.1 CONCLUSIONES	70
4.2 RECOMENDACIONES	71
BIBLIOGRAFÍA.....	73
ANEXOS	75

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tiene como propósito evaluar la sensibilidad y especificidad de dos métodos inmunoenzimáticos de quimioluminiscencia y enzimoimmunoensayo, comparado frente al estudio histopatológico (gold estándar) en la determinación del Antígeno Prostático Específico en pacientes de la Caja Petrolera de Salud de la ciudad de La Paz, que asistieron a su control al servicio de Urología.

El estudio es de tipo comparativo, transversal y analítico, considerando para el estudio una población de 150 pacientes, que acudieron al servicio de Urología de la Caja Petrolera de Salud, en un periodo comprendido entre los meses de octubre de 2007 a mayo de 2008.

A partir de la obtención de sueros se determinó los niveles de concentración del Antígeno prostático específico, por ambos métodos, revisión documental de historias clínicas y estudios histopatológicos para su posterior proceso en el software estadístico SPSS v. 11.5.

Se concluye que el método de quimioluminiscencia es el que presenta sensibilidad del 73%, especificidad del 99%, que el método de enzimoimmunoensayo con una sensibilidad del 68% y especificidad del 78% comparado con el estudio histopatológico. También mostrar al mismo tiempo la concordancia encontrada de estos dos métodos quimioluminiscencia frente al enzimoimmunoensayo de 0.41 moderada, enzimoimmunoensayo frente al estudio histopatológico de 0.33 regular y el método de quimioluminiscencia frente al estudio histopatológico de 0.91 que es muy buena. Al obtener estos resultados se recomienda al personal de laboratorio clínico-bioquímico utilizar el método automatizado de quimioluminiscencia como el procedimiento de mayor efectividad, validez, seguridad y vanguardia en la determinación del antígeno prostático específico (PSA).

CAPÍTULO I

PRESENTACIÓN DEL TEMA

1.1. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo, ha sido elaborado por la importancia del control oportuno y detección temprana del carcinoma de próstata en varones mayores de 40 años, teniendo en cuenta que el factor de riesgo más común de padecer cáncer de próstata es la edad. “La enfermedad rara vez se produce en hombres con edad inferior a los 40 años. La enfermedad sintomática se presenta generalmente después de los 50 años”¹.

La detección temprana representa gran ayuda para el especialista en urología, brindándole una información adecuada, a través de técnicas bien realizadas dentro de los estándares de control de calidad; asimismo, coadyuva a la obtención de resultados más exactos y precisos para el paciente y médico especialista. Esto permitirá realizar un efectivo control, tratamiento y seguimiento en la patología encontrada.

En este sentido, el presente trabajo evalúa la sensibilidad y especificidad de los métodos de quimioluminiscencia y ELISA frente al estudio histopatológico (gold estándar) en la determinación del Antígeno prostático Específico (PSA), haciendo que “se debe tomar muy en cuenta la sensibilidad y especificidad en los resultados de todo paciente con sintomatología urinaria y susceptibilidad de padecer cáncer de próstata de esta manera facilitar un diagnóstico precoz y el posterior tratamiento adecuado en los estadios iniciales para que el pronóstico de la enfermedad mejore”².

¹ Lozano J. A. Cáncer de próstata. Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento. OFFARM. Vol. 23, N° 10. Nov. 2004, p. 86-90.

² Alonso Gordo J.M, et. al. Prevención del cáncer de próstata. Atención Primaria, N° 24, 1999. p. 91-92.

1.2 ANTECEDENTES

El descubrimiento de las diferentes técnicas inmunológicas se remonta a más de 100 años, y ahora una de las técnicas más sensibles y exactas es el radioinmunoanálisis (RIA) que se utiliza para la determinación de sustancias de tipo no hormonal y hormonal en sangre u otros líquidos corporales. A continuación se describe en forma breve la evolución histórica de las técnicas inmunológicas:³

- El fenómeno de emisión de luz por moléculas orgánicas se ha conocido por más de cien años, desde que Radzis Zenski descubriera en 1877 compuestos luminiscentes.
- En 1928 Albrech descubrió las propiedades de un compuesto emisor de luz conocido como luminol. Al ser oxidado con peróxido de hidrógeno en un medio alcalino y en presencia de un catalizador, el luminol emite luz individualmente como fotones.
- El potencial de aplicación analítica de la quimioluminiscencia no fue reconocido hasta 1947 cuando se aisló por primera vez la luciferasa de la luciérnaga.
- En 1952 Sthreler y Totter descubrieron la aplicación de la luciferasa a una técnica analítica para la medición de ATP.
- En 1959 el trabajo de Berson y Yalow sobre la hormona insulina desvió la atención de las moléculas bio y quimioluminiscentes para análisis y la enfocó en el uso de radioisótopos en una técnica analítica conocida como RIA.
- El primer ensayo de quimioluminiscencia fue descrito en 1976 con un reporte de Schoeder y colaboradores. Se creó considerable interés en otras moléculas

³

La quimioluminiscencia. Monografía. Disponible en: <http://www.monografías.com>

quimioluminiscentes con los reportes de McCapra, Woodhead, Weeks, Schroeder y otros.

- En 1978 se hicieron reportes de muchas publicaciones sobre el uso de otro indicador quimioluminiscente llamado éster de acridina que ha causado incremento en el interés y aplicación de esta metodología.

Uno de los usos clínicos que se le da a las técnicas inmunológicas (quimioluminiscencia, ELISA), es el diagnóstico y seguimiento de los casos de cáncer de próstata, a partir de la determinación o análisis del PSA, que es una proteína producida por las células de la glándula de la próstata.

Varios factores de riesgo aumentan las posibilidades de que un hombre padezca cáncer de próstata (edad, antecedentes familiares, la raza y posiblemente la dieta). Estos factores pueden tomarse en cuenta cuando el médico recomienda los exámenes de detección; sin embargo, la edad es el factor de riesgo más importante, si se tiene en cuenta que el tumor se presenta generalmente en hombres mayores de 50 años y que a nivel mundial ha ido adquiriendo progresivamente mayor importancia como problema de salud pública, tanto por el aumento de su importancia como causa de muerte, como por el aumento de su incidencia, 103.5 por 100.000 varones⁴. Por ello es que la Sociedad Americana de Cáncer sugiere que la determinación del PSA se debería hacer a partir de los 50 años y anualmente; incluso en aquellos varones de 40 años con antecedentes familiares de cáncer de próstata y en los hombres afroamericanos se recomienda el cribado con PSA a partir de los 40. Recomendaciones similares hacen la American Urologic Association y el American College of Radiology⁵.

En países industrializados el carcinoma de próstata es la enfermedad maligna de mayor prevalencia de 2.4 % entre los hombres de la población asintomática y la segunda causa de mortalidad por cáncer en población masculina después de las neoplasias pulmonares.

⁴ Ministerio de Salud. Guía Clínica Cáncer de Próstata. 1ra Ed. Santiago de Chile. Minsal, 2006. p. 6.

⁵ Ries et al. Seer. Cancer Statistics Review, 1975-2001, National Cancer Institute. 2004.

Por ello, en los últimos años ha existido un inmenso interés en el campo terapéutico y experimental con el fin de proporcionar los máximos beneficios a los pacientes comprometidos⁶.

La Sociedad Estadounidense del Cáncer (American Cancer Society, ACS) estimaba que en el año 2006 se diagnosticaron 234.460 nuevos casos de cáncer de próstata y 27.350 muertes ocasionadas por esta enfermedad en Estados Unidos solamente, lo que nos da a entender que es la tercera causa de muerte por cáncer en los hombres⁷. En el caso de Latinoamérica, se calcula que en 2006 se diagnosticó cáncer de próstata a 11,830 hombres hispanos, convirtiéndolo en el tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado entre dicho grupo; asimismo, se estimó que 1,140 hombres hispanos murieron de cáncer de próstata en el mismo año, convirtiéndolo en la tercera causa de mortalidad debida al cáncer⁸.

De acuerdo con el Instituto Nacional de Cáncer, de los Estados Unidos si las tasas actuales se mantienen, la probabilidad de que un hombre desarrolle cáncer de próstata, será como sigue:

**CUADRO 1.
PROBABILIDAD DE MUERTE, SEGÚN EDAD**

GRUPO ETAREO	Nº DE MUERTES
0 a 39 años	1 en 1000
40 años – 79 años	1 en 45
60 años – 79 años	1 en 7
Nacimiento- Día de su muerte	1 en 6

Fuente. <http://www.ymgheat/thinfo.orgcontent.asp>.

⁶ Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud- I+CS; Madrid, 2008. p. 11.

⁷ Lehigh Valley Hospital and Health Network. Estadísticas del Cáncer de Próstata. 2008. En: <http://www.lvh.org/>

⁸ Sociedad Americana del Cáncer. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer en los Hispanos/Latinos, 2006-2008. Atlanta, Georgia, 2008. p. 9.

De acuerdo al cuadro de probabilidades, se observa que el índice de inferencia es directamente proporcional según la edad de las personas.

En Bolivia se carecen de estudios actualizados que den cuenta de información precisa sobre la incidencia del cáncer de próstata, sólo algunos datos demuestran que los tipos de cáncer más frecuentes son el cáncer de próstata y de estómago. Aseveraciones del Doctor César Moscoso Director del Instituto Oncológico Nacional Caja Petrolera de Salud con residencia en Cochabamba, indican que en el Hospital de Clínicas de la ciudad de La Paz los casos más frecuentes de cáncer son los que corresponden al cáncer de próstata⁹.

1.3. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de próstata ha cobrado gran interés en los últimos años debido a que representa un importante problema de salud pública en la mayoría de los países. “La prevalencia del cáncer de próstata está aumentando, y es previsible que esta tendencia continúe debido a varios factores, como la detección de un mayor número de casos en fases más precoces de la enfermedad, el aumento de la supervivencia gracias a mejoras diagnósticas y terapéuticas, y la mayor esperanza de vida de la población”¹⁰.

Ahora bien, la herramienta que tiene la medicina para luchar contra el cáncer de próstata, es la detección precoz, es decir la posibilidad de diagnosticar este tumor maligno en el inicio de su desarrollo, antes que aparezca la sintomatología. El médico puede evaluar cuál es el grupo de personas que tiene más riesgo de desarrollar cáncer ya sea por causa de su historia familiar, por las patologías que ya tuvo o que va a padecer o también por causa de los hábitos no saludables. Las personas vulnerables a una patología y que tienen los mismos riesgos, forman los denominados grupos de riesgo. Es en esos grupos

⁹ Los tiempos .Cáncer de Próstata Abril 2005.Disponible en:www.bolivia.com/noticiasautonoticia/detalle/noticia14159.asp

¹⁰ Granado de la Orden S., Saá Requejo C. y Quintás Viqueira A. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. Actas Urol; Vol 30, N° 6. Esp. 2006. p. 82.

donde los médicos deben efectuar los test o exámenes específicos que detecten precozmente la enfermedad. Si esa enfermedad es cáncer de próstata, su diagnóstico precoz va a ser determinante para conservar la salud y la vida de las personas que lo padecen. De ahí la importancia de la detección temprana de la enfermedad.

La ciencia médica hace uso de varios métodos para detectar la presencia del cáncer de próstata, siendo los más utilizados el examen digital rectal (Tacto Rectal) y la prueba del Antígeno Prostático Específico (PSA). El primero, es el método más usado y sirve para evaluar el tamaño, la forma, y la consistencia de la próstata, así como la presencia de nódulos o áreas induradas; el segundo, es un método de detección más moderno, siendo el marcador tumoral más importante en la actualidad.

Teniendo en cuenta que el cáncer de próstata afecta a los pacientes a una edad en que la prevalencia de Hiperplasia Prostática Benigna (H.P.B.) es elevada, va aumentando con la edad 50% para varones de 60 años y 90 % para 85 años; se han desarrollado e investigado en el ámbito mundial varios parámetros, que en su conjunto han servido para mejorar la sensibilidad y especificidad del PSA, entre los que se pueden mencionar, la velocidad del PSA (modificación del nivel sérico del PSA con el tiempo), los valores de referencia específicas para la edad respecto al nivel sérico del PSA, el PSA Total, PSA fracción Libre (PSA- L) y su cociente¹¹.

La conjunción de todos estos parámetros junto con la indiscutible experiencia clínica del médico especialista, permite diagnosticar en forma precoz un cáncer de próstata en aquéllos que presentan una Hiperplasia Prostática Benigna. Las pruebas con PSA han incrementado de manera significativa la tasa de detección de cáncer prostático, y también que la mayor parte de los casos de cáncer que se detectan hoy en día son tumores confinados al órgano y curables. Por tanto, con el paso del tiempo sería de esperar que disminuyera la tasa de mortalidad por cáncer prostático.

¹¹ Vargas Salas Francisco. Estabilidad del Antígeno Prostático Especifico libre y total, y sus efectos en los resultados de laboratorio. Tesis de Maestría en Ciencias Médicas. Universidad de Colima. Facultad de Medicina. Colima, Colombia, 2000, p. 9.

Es por ello, que el presente estudio, pretende establecer el método más efectivo para la determinación del PSA, a través de una evaluación de la sensibilidad y especificidad de dos métodos inmunoenzimáticos (quimioluminiscencia y ELISA), comparado frente al método histopatológico (Gold Estándar), de manera que los resultados sirvan de referencia para urólogos y médicos en la detección precoz y diagnóstico del cáncer de próstata.

Se debe destacar que el uso de inmunoensayos por quimioluminiscencia (emisión de luz asociada con la energía) ha desplazando a aquellas metodologías como el Radioinmunoanálisis (RIA), inmunoradiometría (IRMA) y otras, debido a que cada vez son más sencillas las determinaciones inmunológicas con esta tecnología de vanguardia, es un método de lectura que se basa en el principio de emisión luminosa a través de una reacción (Enzima-Sustrato)¹².

1.4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La conservación de la salud y vida de las personas que padecen cáncer de próstata depende de un diagnóstico precoz de la enfermedad. Para ello, es necesario determinar el Antígeno Prostático Específico utilizando los métodos de que se disponen.

Sin embargo, si bien la Prueba Enzimoinmunoensayo es la técnica más utilizada actualmente para detectar el Antígeno Prostático Específico, se reconoce que en prácticas de laboratorio, al realizar el procedimiento por un método manual se genera mayor probabilidad de error, además de utilizar reactivos que puedan ser susceptibles a la contaminación por la manipulación, lo que incrementa la incertidumbre en el resultado del análisis. De acuerdo con investigaciones previas se comprobó que las

¹². La salud de la Próstata-Estadísticas del cáncer de la Próstata. Disponible en: www.ymghealthinfo.org/

técnicas de Enzimoimmunoensayo tienen menor sensibilidad que los métodos automatizados como la quimioluminiscencia, que por su simplicidad se ha convertido en una opción muy apropiada para evitar los riesgos inherentes en la metodología del RÍA como lo es la utilización de isótopos radioactivos.

Por tanto, del problema de investigación se formula de la siguiente manera:

¿Cuál de los métodos inmunoenzimáticos (Quimioluminiscencia y ELISA), presenta mayor sensibilidad y especificidad frente al método Gold Estándar (Estudio histopatológico), en la determinación del Antígeno Prostático Específico en pacientes de la Caja Petrolera de Salud de la ciudad de La Paz, En los meses Octubre-Mayo 2007-2008?

1.5. OBJETIVOS

1.5.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la sensibilidad y especificidad de dos métodos inmunoenzimáticos (Quimioluminiscencia y ELISA) frente al método Gold Estándar (Estudio Histopatológico), en la determinación del Antígeno Prostático Específico en pacientes de la Caja Petrolera de Salud de la ciudad de La Paz. Octubre – Mayo 2007-2008.

1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Determinar la concentración sérica del Antígeno Prostático Específico por procedimiento automatizado, técnica de Quimioluminiscencia.
- b) Determinar la concentración sérica del Antígeno Prostático Específico por procedimiento manual de Enzimoimmunoensayo (ELISA).
- c) Realizar la revisión documental del estudio Histopatológico de los pacientes.
- d) Identificar los grupos etáreos con mayor riesgo de padecer cáncer de próstata, a través de ambos métodos.
- e) Comparar estadísticamente los resultados obtenidos en ambos procedimientos, frente a los resultados del estudio Histopatológico.
- f) Determinar la sensibilidad y especificidad de los métodos de quimioluminiscencia y enzimoimmuenzimaticos frente al estudio histopatológico.

1.6. DISEÑO METODOLÓGICO

1.6.1 TIPO DE ESTUDIO

a) Según el tiempo de ocurrencia y registro de la información

El estudio es de tipo prospectivo, ya que la información que se relevó corresponde al periodo comprendido entre los meses de Octubre 2007 - Mayo 2008.

b) Según el periodo de secuencia

La investigación es de tipo transversal, puesto que la información se recabó en un tiempo único o en un momento determinado.

c) Según el análisis y alcance de los resultados

El estudio es analítico, comparativo y de evaluación.

1.6.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

a) Población

La población de estudio estuvo comprendida por pacientes de sexo masculino mayores de 40 años que acudieron al servicio de consulta externa de la especialidad de Urología de la Caja Petrolera regional La Paz, entre los meses de Octubre y Mayo 2008, que suman un total de 150 pacientes.

b) Muestra

La muestra de estudio se estimó a través de un muestreo probabilístico, que arrojó como resultado $n=148.65$ pacientes (Véase detalle de la estimación de la muestra en Anexo 1). Sin embargo, por ser esta una cifra cercana a la población de estudio (150

pacientes), se determinó considerar a la totalidad de ellos, por tanto se efectuó un censo.

1.6.3 MÉTODOS

a) Método teórico

Consistió en la revisión bibliográfica y documental de diversas fuentes de información, para otorgar el fundamento y consistencia de la parte teórica del trabajo. También se utilizaron los métodos generales del análisis y síntesis para la interpretación de los resultados del trabajo y arribar a las conclusiones.

b) Método estadístico

Se utilizó los fundamentos de la estadística descriptiva para la estimación de la sensibilidad y especificidad de los métodos de quimioluminiscencia y ELISA, así como para elaboración de cuadros y gráficos que facilitaron la interpretación y análisis de la información recabada. Para el efecto se utilizó el software estadístico SPSS (Socio Packet Statistic Software), versión 11.5.

c) Método laboratorial.

Se utilizó dos métodos para la determinación del Antígeno Prostático específico, el método de Quimioluminiscencia y Enzimoimmunoensayo.

Y el resultado de los estudios histopatológicos realizados en el laboratorio de patología a los pacientes de la población de estudio realizado por la patóloga.

1.6.4 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

a) Criterios de inclusión:

- Pacientes que acudieron al servicio de urología de la Caja Petrolera de Salud.
- Pacientes que acudieron a consulta externa en el periodo octubre 2007 a mayo 2008.
- Varones mayores de 40 años.
- Pacientes que requieren un examen de diagnostico de Antígeno prostático especifico (PSA).
- Pacientes con valores de PSA $>$ a 4 ng/ml, se considera pacientes con la patología: positivo.
- Pacientes con valores de PSA $<$ a 4 ng/ml, se considera sin la patología: negativo.
- Pacientes con resultados de estudio histopatologico: Se considera con la patología paciente que presenta hiperplasia o adenocarcinoma. Y pacientes sin la patología se considera paciente normal.

b) Criterios de exclusión.

- Varones menores de 40 años.
- Pacientes que no requieren el examen de diagnostico de Antígeno Prostático Especifico.

1.6.5 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN	INSTRUMENTO
EDAD	Tiempo que una persona ha vivido, en años cumplidos	Cualitativa	Años cumplidos	Registro
SEXO	Genero humano al que pertenece una persona, determinado por los caracteres sexuales primarios y secundarios.	Cualitativa	Nominal directa	Registro
NIVELES PLASMÁTICOS DE (PSA)	Proteína producida en la glándula prostática	Cuantitativa	>a 4ng/ml (positivo) <a 4ng/ml (negativo)	Resultado proceso analítico.
SENSIBILIDAD	Capacidad del método para diagnosticar como positivo a un enfermo, cuando este tiene la enfermedad.	Cuantitativa	Porcentaje.	Cálculos fórmula
ESPECIFICIDAD	Capacidad del método para diagnosticar como negativo a un sano, cuando este no tiene la enfermedad.	Cuantitativa	Porcentaje.	Cálculos fórmula

1.6.6 DESCRIPCIÓN DEL ÁMBITO DE ESTUDIO

El ámbito de estudio de la presente investigación corresponde al Laboratorio de la Caja Petrolera de Salud de la ciudad de La Paz, ubicado sobre la Avenida Arce, Zona San Jorge, donde se realizó la obtención de las muestras sanguíneas, el procesamiento de ambos métodos y la comparación de los resultados. La Institución brinda sus servicios en todas las especialidades médicas siendo una de ellas Urología, cuenta con el ambiente adecuado y los siguientes servicios:

- Dirección General
- Administración
- Unidades de exámenes complementarios: Laboratorio Clínico.
- Servicio de Emergencias.

- Consulta externa por especialidad.

1.6.7 DESCRIPCIÓN DEL AMBIENTE DE ESTUDIO

La Clínica de la Caja Petrolera de Salud, Regional La Paz, cuenta con el Laboratorio Clínico dividido en las diferentes áreas y ubicado en el primer piso del mismo centro, donde se realizó el procesamiento de las muestras de estudio, específicamente en el área de Hormonas y marcadores tumorales.

1.7 TÉCNICAS Y MATERIALES ESPECÍFICOS

1.7.1 TÉCNICA DE QUIMIOLUMINISCENCIA

1.7.1.1 OBTENCIÓN DE MUESTRAS SANGUÍNEAS.

La obtención de las muestras sanguíneas se realizó mediante punción venosa, aplicando el método vacutainer o jeringa. Se obtuvo 5 cc. de muestra de sangre en un tubo sin anticoagulante para la separación de suero.

1.7.1.2 EQUIPO, MATERIAL Y REACTIVOS

- Set para la determinación de PSA por (quimioluminiscencia) Marca DPC Lote LKPS10159
- Equipo automatizado de Quimioluminiscencia INMULITE 1000.
- Micro pipetas automáticas 10-100ul.
- Pipetas volumétricas de vidrio aforadas.
- Gradillas para tubos
- Centrifuga clínica de tubos Marca PRESVAC DCS -16-RV.
- Tubos al vacío.
- Guantes de látex descartables.

- Puntas descartables.
- Solución de hipoclorito de sodio al 0.5%.

1.7.1.3 FUNDAMENTO

La quimioluminiscencia consiste en la emisión de luz que es causada por los productos de una reacción específica química, en la cual se involucran las siguientes sustancias según el sistema automatizado que sea utilizado: Ester de acridina, peróxido –ácido, hidróxido de sodio, fosfatasa alcalina. En el caso de esta reacción el agente quimioluminiscente es el Ester de acridina que es oxidado por el peróxido-ácido y el hidróxido de sodio.

1.7.1.4 PROCEDIMIENTO

Para cuantificar el analito determinado en el equipo de quimioluminiscencia, este opera con un manual de procedimiento que debe seguir el operador:

- Encender el equipo.
- Realizar el procedimiento previo de lavado y limpieza del equipo con las soluciones requeridas para esta tarea.
- Programar los estudios a realizar en el equipo INMULITE 1000.
- Programar los ajustadores y controles.
- Cargar las cubetas con las muestras de suero, controles y ajustadores.
- Cargar las unidades de análisis de PSA.
- Cargar los reactivos de PSA, en el carrusel de reactivos.
- Para cuantificar un analito el sistema inyecta el reactivo 1 y después el reactivo 2 en cubetas de análisis conteniendo la mezcla de la reacción. Esto dispara la reacción que resulta en la emisión de fotones de luz emitida y los convierte en pulsos eléctricos.

- Los sistemas cuentan los pulsos eléctricos, leen y los resultados son comparados en una curva madre definida para cada ensayo.
- Finalmente el sistema emite el cálculo de la concentración del analito determinado en ng/ml o ug/dl, etc.

1.7.1.5 INTERPRETACIÓN

Los niveles de PSA son cuantificados y de acuerdo a la concentración encontrada se determina que:

- Valores normal de 0 a 4 ng/ml.
- Valores anormal mayor 4 ng/ml se encuentran en pacientes con: Prostatitis, hipertrofia prostática, cáncer de próstata.

1.7.1.6 CONTROL DE CALIDAD

Se utilizaron controles internos de muestras con niveles diferentes de concentración de PSA, incluyéndose en el procedimiento un CONTROL positivo ALTO y un CONTROL positivo BAJO.

1.7.2 TÉCNICA DE ENZIMOINMUNOENSAYO

1.7.2.1 OBTENCIÓN DE MUESTRA

Las muestras fueron obtenidas a través de venopunción, utilizando el método vacutainer; se recogieron en tubos sin anticoagulante para la posterior separación del suero.

1.7.2.2 EQUIPOS, MATERIALES Y REACTIVOS

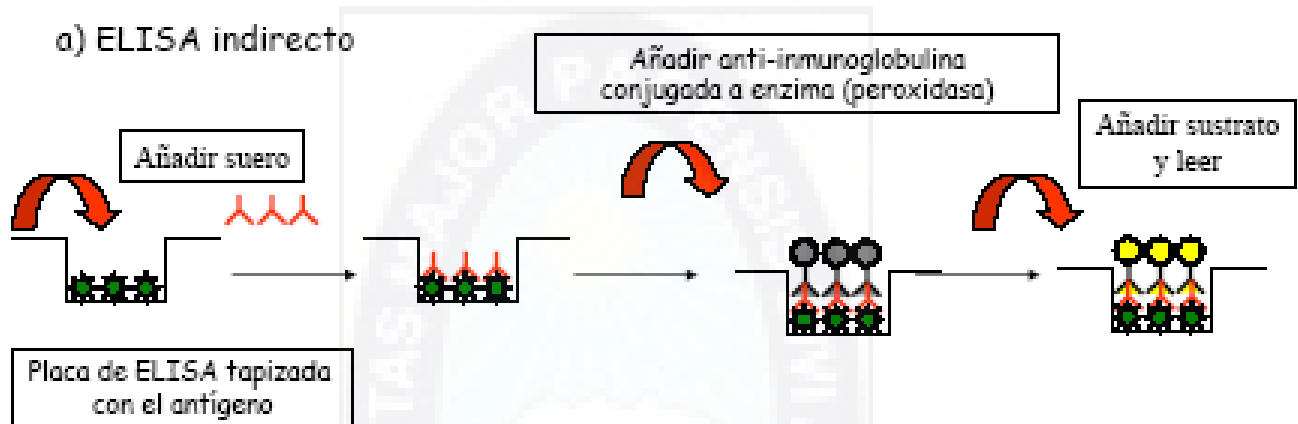
- Set para determinación de PSA por enzimoinmunoensayo. Marca (CLINOTECH

- DIAGNOSTICS) Lote. 81104.
- Lector ELISA de micro placas con filtro de lectura de 450nm. Marca AWARANESS.
- Micro pipetas automáticas 10-100ul.
- Pipetas automáticas multicanal 50-300ul.
- Gradillas para tubos.
- Centrifuga clínica de tubos, PRESVAC DCS -16-RV.
- Tubos al vacío.
- Probeta de vidrio 100ml.
- Agua destilada.
- Estufa incubadora de 37°C, CSE INCUBADOR.
- Guantes de látex descartables.
- Pipetas volumétricas de vidrio aforadas.
- Puntas descartables.
- Cronometro.
- Papel toalla.
- Solución hipoclorito al 0.5%.

1.7.2.3 FUNDAMENTO

La técnica inmunoenzimática (ELISA indirecto) forma parte de aquellas reacciones serológicas que utilizan trazadores para poder visualizar la reacción Antígeno - Anticuerpo. El ELISA, se basa en el uso de anticuerpos marcados con una enzima (generalmente peroxidasa), de forma que los conjugados resultantes tengan actividad tanto inmunológica como enzimática. Al estar uno de los componentes Antígeno (Ag) o Anticuerpos (Ac) insolubilizados sobre la placa, la reacción Ag-Ac quedará inmovilizada y por tanto, podrán fácilmente ser revelada mediante la adición de sustrato, que al actuar sobre la enzima, producirá un color observable a simple vista o cuantificable mediante un colorímetro.

FIGURA 1
ELISA INDIRECTO



Fuente: <http://minnie.uab.es/veteri/2127/pruebas%ser.>

1.7.2.4 PROCEDIMIENTO

- Colocar el número de pocillos necesarios en el soporte de las tiras. Posición a partir del pocillo A1.
- Dispensar 50ul de calibrador, control y muestras.
- Agitar la placa por 10 segundos suavemente.
- Dispensar 50 ul de Enzima- conjugado HRP(peroxidasa rabano picante) en cada pocillo.
- Incubar 60 minutos a temperatura ambiente.
- Lavar la placa en 5 ciclos con agua destilada.
- Dispensar 100ul de Sustrato TMB (tetrametilbencidina).
- Incubar 10 minutos a temperatura ambiente.
- Dispensar 100ul de solución de parada en cada pocillo.

- Medir la densidad óptica a 450nm en el lector de ELISA dentro de 30 minutos siguientes a la parada de reacción.
- Trazado de la curva de calibración: se puede trazar de modo manual o automático utilizando los valores de concentración de PSA frente a la desviación óptica (DO) resultante en la escala lineal para cada calibrador, utilizando papel milimetrado y trazando curva.

1.7.2.5 INTERPRETACIÓN

Los niveles de PSA son cuantificados y de acuerdo a la concentración encontrada se determina que:

- Valores normal de 0 a 4 ng/ml .
- Valores mayores a 4 ng/ml se encuentran en pacientes con, Prostatitis, hipertrofia prostática, cáncer de próstata.

1.7.2.6 CONTROL DE CALIDAD

Para validar el ensayo se han incluido calibradores, control positivo y negativo y deben entrar en el rango especificado por el fabricante, además de incluir en el sistema controles internos positivo bajo y negativo.

La curva debe ser similar a la curva de calibración que se muestra en el inserto del set. Si se cumplen estos requisitos el ensayo es válido.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 EL CÁNCER DE PRÓSTATA

2.1.1. LA PRÓSTATA

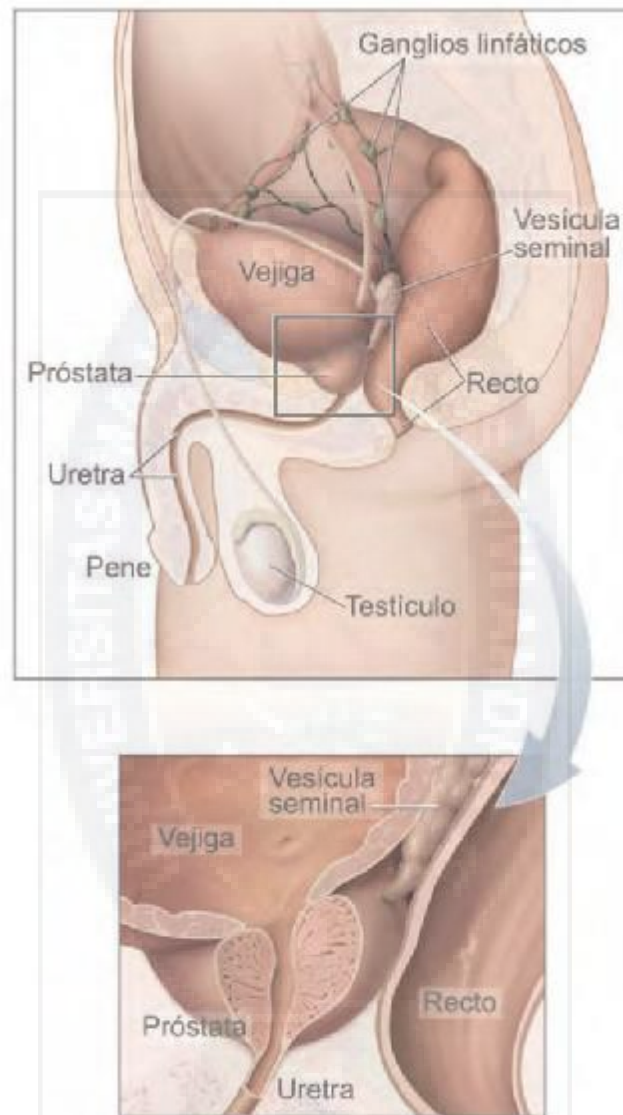
La próstata es parte del sistema reproductor del hombre. Está ubicada frente al recto y debajo de la vejiga. Una próstata sana es del tamaño de una nuez y tiene la forma de rosca. La uretra (el tubo por el que fluye la orina) pasa a través de la próstata. Si la próstata crece demasiado, comprime la uretra. Esto puede causar problemas urinarios al hacer lento o detener el flujo de la orina desde la vejiga al pene¹³.

La próstata es una glándula que produce una parte del fluido seminal, que protege y nutre los espermatozoides. Las células que conforman la próstata pueden crecer y mantenerse saludables gracias a la influencia de la hormona masculina principal, la testosterona. En la eyaculación, el fluido seminal ayuda a transportar los espermatozoides hacia fuera del cuerpo del hombre como parte del semen.

Las hormonas masculinas (andrógenos) hacen que crezca la próstata. Los testículos son la fuente principal de hormonas masculinas, incluyendo la testosterona. *Las glándulas suprarrenales también* producen testosterona aunque en pequeñas cantidades.

¹³ Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Lo que usted necesita saber sobre el cáncer de próstata. Institutos Nacionales de la Salud. Instituto Nacional del Cáncer. 2004, p. 2.

FIGURA 2
LA PRÓSTATA Y ÓRGANOS CERCANOS



Fuente: Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Ob. Cit.

2.1.2 EL PROCESO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata se origina en las células de la glándula prostática. Casi todos los cánceres de la próstata son adenocarcinomas, lo que significa que surgen a partir de las células glandulares. El cáncer de la próstata generalmente crece lentamente dentro de la

glándula prostática, pero conforme crece, eventualmente puede atravesar el borde exterior de la glándula. Cuando esto sucede, se puede propagar directamente a los tejidos y órganos cercanos a la glándula prostática. Con el tiempo, las células cancerosas se pueden (metastatizar) a partes distantes del cuerpo, particularmente a los huesos¹⁴.

Cuando se propaga, el cáncer de la próstata tiende a dirigirse primero hacia los ganglios linfáticos cercanos de la pelvis a través de los vasos linfáticos. La linfa es un líquido transparente que contiene productos de desecho de los tejidos y células del sistema inmunológico. Los vasos linfáticos transportan este líquido hasta los ganglios linfáticos (acumulaciones pequeñas de células del sistema inmunológico, en forma de fríjol, que son importantes para combatir infecciones). Las células cancerosas pueden entrar en los vasos linfáticos y propagarse a través de ellos hasta los ganglios linfáticos, en donde pueden continuar creciendo. Si las células cancerosas de la próstata han llegado hasta los ganglios linfáticos pélvicos, es probable que también se hayan propagado a otros órganos del cuerpo.

La glándula prostática tiene a su alrededor grupos de nervios y vasos sanguíneos. Los nervios tendidos a lo largo del exterior de la glándula prostática ayudan a producir una erección del pene. Los tratamientos que destruyen o dañan estos nervios pueden causar disfunción eréctil, conocida también como impotencia.

El cáncer de próstata es una neoplasia maligna que se presenta en los varones de edad avanzada. Su ocurrencia se incrementa rápidamente después de los 50 años y la mediana de edad al momento del diagnóstico es de 72 años¹⁵.

¹⁴ American Cancer Society. Cáncer de la próstata. Guías de tratamiento para pacientes. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Versión VI/ Octubre de 2007. p. 7.

¹⁵ Albert V, Maestro E. Cáncer de próstata. Semergen; Vol. 28, N° 6, 2002, p. 23.

2.1.3 FACTORES DE RIESGO

No se conocen las causas exactas del cáncer de próstata. Los médicos pueden rara vez explicar por qué el cáncer de próstata se desarrolla en un hombre pero no en otro. Sin embargo, es claro que el cáncer de próstata no es contagioso.

La investigación ha mostrado que hombres con ciertos factores de riesgo tienen más probabilidad que otros de desarrollar cáncer de próstata. Un factor de riesgo es algo que puede aumentar la posibilidad de que una enfermedad se desarrolle. Los estudios han encontrado los siguientes factores de riesgo de cáncer de próstata:¹⁶

- **Edad.-** La edad es el factor de riesgo más fuerte de cáncer de próstata. Esta enfermedad es rara en hombres menores de 45 años, pero las probabilidades de padecerla aumentan considerablemente al envejecer el hombre. Más de un 75% de los cánceres de próstata se diagnostican en personas mayores de 65 años.
- **Historia familiar.-** El riesgo de un hombre de desarrollar cáncer de próstata es mayor si su padre o hermano ha tenido esta enfermedad. Un 25% de los varones diagnosticados de cáncer de próstata presentan historia familiar. Una persona con familiares de primer grado afectados de cáncer de próstata tiene 2-3 veces mayor riesgo de manifestar la enfermedad.
- **Raza.-** El cáncer de próstata es más común en hombres afroamericanos que en hombres blancos, incluyendo hombres blancos hispanos. Es menos común en hombres asiáticos o en indígenas americanos.
- **Dieta.-** Algunos estudios sugieren que los hombres que comen una dieta alta en grasa animal o carne pueden tener un riesgo mayor de cáncer de próstata.

¹⁶ Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Op. Cit. p. 7-8.

También, los hombres que comen una dieta rica en frutas y verduras pueden tener un riesgo menor.

- **Ciertos cambios de la próstata:** El tener células anormales, lo que se llama neoplasia intraepitelial prostática, puede aumentar el riesgo de cáncer de próstata. Estas células de la próstata se ven anormales al microscopio.

Los científicos han estudiado si la hiperplasia prostática benigna, la obesidad, el fumar, un *virus* transmitido sexualmente o la falta de ejercicio pueden aumentar el riesgo de cáncer de próstata. Por ahora, estos no parecen ser factores importantes de riesgo. También, la mayoría de los estudios no han encontrado un riesgo mayor de cáncer de próstata en hombres que han tenido una vasectomía (cirugía para cortar o ligar los tubos que conducen el esperma de los testículos).

Muchos hombres que tienen factores de riesgo conocidos no padecen cáncer de próstata. Por otra parte, muchos otros que sí padecen la enfermedad no tienen ninguno de estos factores de riesgo (con la excepción de tener más de 65 años). Los hombres querrán hablar con su médico acerca de los factores que aumentan generalmente las probabilidades de padecer cáncer de próstata y sobre su propio riesgo.

Otros factores de riesgo posibles están siendo estudiados. Algunos de ellos son:¹⁷

- **Dieta.-** Como se indicó, el cáncer de próstata parece ocurrir más comúnmente entre hombres cuya dieta es alta en grasa animal o carne y baja en frutas y verduras. Los investigadores están estudiando la relación posible entre la dieta y el cáncer de próstata.
- **Hormonas.-** Algunos estudios sugieren que los niveles elevados de testosterona pueden aumentar el riesgo que tiene un hombre de padecer cáncer de próstata. La

¹⁷

Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Op. Cit. p. 32.

diferencia ente los grupos raciales en el riesgo del cáncer de próstata podría estar relacionada con los niveles de testosterona, pero podría también ser el resultado de la dieta o de otros factores del estilo de vida.

- **Genes.-** Los investigadores están también buscando cambios en los *genes* que pueden aumentar el riesgo de cáncer de próstata. Están estudiando los genes de hombres con cáncer de próstata y de sus familiares. Sin embargo, es necesario trabajar todavía más para que los científicos puedan decir exactamente qué relación tienen los cambios en estos genes con el cáncer de próstata. Los hombres que tienen antecedentes familiares de cáncer de próstata y que se preocupan de haber heredado el riesgo de esta enfermedad deberán hablar con su médico.

2.1.4 SINTOMATOLOGÍA

El cáncer de próstata puede ser totalmente asintomático si se localiza en el lóbulo posterior y no hay hipertrofia glandular. Sin embargo, lo más frecuente es que se presente con el típico cuadro que define el síndrome prostático, aunque con una evolución más rápida:¹⁸

- *Síntomas de tipo irritativo.* En ellos incluimos urgencia miccional, disuria, nicturia, polaquiuria.
- *Síntomas de tipo obstructivo.* En ellos citamos descenso de la fuerza y calibre del chorro miccional, goteo posmiccional, aumento del tiempo de vaciado vesical, retención e incontinencia por rebosamiento, dificultad en el inicio de la micción.
- *Hematuria.* Se presenta en menos del 5% de los casos.

¹⁸ Lozano J. A. Cáncer de próstata. Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento. OFFARM. Vol. 23, N° 10. Nov. 2004, p. 86-90.

A pesar de que la mayoría de los cánceres de próstata no producirá signo ni síntoma alguno, cuando éstos aparecen son similares a los del aumento de tamaño de la próstata. Cuando el cáncer ha traspasado la cápsula de la próstata, invade los tejidos vecinos como los ganglios linfáticos de la pelvis y puede metastatizar a través de la corriente sanguínea o el sistema linfático, preferentemente al hueso y en especial a la columna vertebral.

El cáncer de próstata por lo general no presenta síntomas por varios años. Cuando éstos se presentan, la enfermedad puede haberse diseminado más allá de la próstata. Los síntomas podrían consistir en:

- Tener que orinar con frecuencia, especialmente por la noche
- Incapacidad de orinar
- Tener dificultad en empezar a orinar o en retener la orina
- Un flujo de orina débil o interrumpido
- Dolor o ardor al orinar
- Sangre en la orina o en el semen
- Dolor durante la eyaculación
- Dolor frecuente en la parte baja de la espalda, caderas o parte superior de los muslos

En muchos casos, estos síntomas no se deben al cáncer de próstata. Pueden ser causados por hiperplasia prostática benigna, por una infección o por otro problema. Sin embargo, el hombre que tiene estos síntomas deberá ver al médico para que cualquier problema sea diagnosticado y tratado tan pronto como sea posible. Él podrá ver a su médico familiar o a un urólogo, un médico que se especializa en enfermedades del sistema urinario.

2.1.5 DETECCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Muchos cánceres de la próstata se detectan por exámenes digitales del recto (digital rectal examination, DRE) y/o la prueba del antígeno prostático específico (prostate specific antigen PSA).

a) Prueba del antígeno prostático específico

El (PSA) es una sustancia producida por la glándula prostática normal. La mayor cantidad de PSA se encuentra en el semen, y normalmente sólo una pequeña cantidad escapa a la sangre. La mayoría de los hombres tiene una concentración menor de 4 nano gramos por mililitro de sangre (ng/ml).

Pero cuando se origina el cáncer de la próstata, el nivel de PSA en sangre generalmente aumenta más de 4 ng/ml. Aún así, en aproximadamente un 15 % de los hombres cuyo nivel de PSA es menor de 4 ng/ml se detecta cáncer de la próstata mediante una biopsia. Los hombres que tienen un nivel de PSA en el intervalo de 4 a 10 tienen una probabilidad del 25% de presentar cáncer de la próstata. Si el nivel de PSA es mayor que 10, las probabilidades de tener cáncer de la próstata son mayores que 50%, y esta probabilidad aumenta conforme aumenta el nivel de PSA. Con los niveles de PSA se pueden calcular aproximadamente las probabilidades de que un hombre tenga cáncer de la próstata, pero esta prueba no proporciona una respuesta definitiva. El diagnóstico de cáncer de próstata sólo puede hacerse mediante la extirpación de una muestra del tejido de la próstata (biopsia) para examinarla¹⁹.

El PSA se usa como una prueba de detección temprana del cáncer de la próstata. También se usa para hacer el seguimiento del cáncer de un paciente que ha recibido tratamiento. El intestino delgado, el seno, las glándulas salivales y la parótida también producen PSA, y existen pruebas muy sensibles que detectan niveles de PSA en niveles

¹⁹ American Cancer Society. Op. Cit. p. 9.

muy bajos (0.01 – 0.05). Sin embargo, después de la cirugía para extirpar toda la próstata, el nivel de PSA debe reducirse casi a 0 y los niveles deben permanecer muy bajos o hasta no poder detectarse. Si los niveles no bajan casi a 0, el cáncer aún puede estar presente. Cuando el nivel baja a 0 y luego sube, es probable que el cáncer haya regresado. Después de la radioterapia, el cáncer por lo general alcanza un nivel bajo, pero usualmente no llega a 0. Una vez más, si comienza a aumentar desde este punto bajo, entonces es probable que el cáncer esté creciendo otra vez. La prueba de PSA también puede ayudar a determinar el pronóstico (perspectiva de supervivencia). Los hombres con niveles muy altos de PSA tienen más probabilidades de tener cáncer que se ha propagado fuera de la próstata y tienen menos probabilidades de curarse o de tener una supervivencia prolongada.

Los niveles de PSA se pueden usar junto con los resultados del examen clínico y la puntuación de Gleason para ayudar a determinar cuáles son las pruebas adicionales necesarias y el tratamiento adecuado.

b) Examen digital del recto

Para realizar este examen, el médico se coloca un guante en la mano, inserta un dedo lubricado en el recto del paciente y palpa para determinar hay algún área irregular o anormalmente dura que pudiera ser cáncer. La próstata se localiza directamente enfrente del recto. La mayoría de los cánceres de la próstata comienza en la parte de la glándula más cercana al recto, y se pueden palpar mediante un examen del recto²⁰.

Una vez que se sabe que un hombre tiene cáncer de la próstata, este examen también se puede usar para ayudar a predecir si el cáncer se ha propagado fuera de la glándula prostática.

²⁰ American Cancer Society. Op. Cit. p. 8.

El tacto rectal como método de cribado del cáncer de próstata se puede establecer con un alto grado de aceptabilidad por parte de la población general (78% y 70%, respectivamente, el primer y segundo examen), aunque el impacto sobre la mortalidad por esta neoplasia permanece incierto. Contrariamente a la opinión bastante extendida de que el examen digital prostático por vía rectal es altamente subjetivo existe algún estudio que muestra una buena correspondencia entre las observaciones de los médicos examinadores cuando exploran la próstata por medio de un procedimiento sistematizado. Comparando el tacto rectal con la ecografía transrectal, la efectividad es equiparable y tiene un coste mucho menor²¹.

2.1.6 DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

a) Antecedentes y examen físico

La mayoría de los cánceres de la próstata en etapa inicial no causan síntomas y se encuentran mediante exámenes de detección temprana. Los cánceres de la próstata en etapa avanzada se pueden detectar debido a los síntomas, como la reducción o el debilitamiento del flujo urinario o la necesidad de orinar con más frecuencia. Estos síntomas también pueden ser causados por la hipertrofia prostática benigna (benign prostatic enlargement, BPH)²².

Otros síntomas del cáncer de la próstata avanzado pueden incluir sangre en la orina, inflamación de los ganglios linfáticos del área de la ingle, impotencia (dificultad para tener una erección) y dolor en la pelvis, columna vertebral, caderas o costillas. Estos síntomas también pueden deberse a otras enfermedades y no siempre significan que el hombre tiene cáncer de la próstata. Un examen físico para detectar cáncer de la próstata incluirá un DRE. Un examen físico general también es importante para ayudar a detectar o evaluar cualquier otro problema médico.

²¹ Lozano J. A. Op. Cit. Pág. 86-90.

²² American Cancer Society. Op. Cit. p. 8.

b) Ecografía transrectal y biopsia

La ecografía transrectal (Transrectal ultrasound, TRUS) utiliza ondas sonoras para crear una imagen de la próstata en una pantalla de vídeo. Una pequeña sonda que se coloca en el recto emite las ondas sonoras. Esta sonda detecta los ecos que rebotan del tejido de la próstata y una computadora convierte el patrón de ecos en una imagen²³.

Si el médico sospecha la presencia de cáncer de la próstata debido a los resultados de las pruebas de detección temprana o a ciertos síntomas (como sangre en la orina, dificultad para orinar o dolor pélvico), se recomendará una biopsia del tejido de la próstata para determinar si tiene la enfermedad. El único método para diagnosticar el cáncer de la próstata es la biopsia.

Una biopsia con aguja hueca es el principal método usado para diagnosticar el cáncer de la próstata. El médico utiliza una TRUS como guía y coloca una aguja fina a través de la pared del recto hasta la glándula prostática. La aguja extrae un cilindro de tejido, de aproximadamente media pulgada de largo y un dieciseisavo de pulgada de ancho. Este tejido se envía al laboratorio y se examina bajo el microscopio para determinar si hay cáncer. Este procedimiento generalmente se hace en el consultorio del médico o en una clínica ambulatoria y toma menos de media hora. Aunque el procedimiento parece doloroso, típicamente causa un poco de molestia porque la aguja se inserta y se saca en una fracción de segundo con un instrumento especial llamado pistola de biopsia. El médico puede anestesiarse el área con un anestésico local.

Si la TRUS no muestra un tumor, se toman múltiples muestras de biopsia de distintas áreas de la próstata. Usualmente se extraen entre 6 y 12 núcleos (de las áreas superior, media e inferior de los lados derecho e izquierdo) para obtener una buena muestra de la glándula y determinar qué porción de la glándula (si alguna) está afectada por el cáncer.

²³

American Cancer Society. Op. Cit. p. 9.

Si el médico patólogo que examina la biopsia bajo un microscopio cree que es sospechosa, lo que significa que algunas células no se ven normales pero no son claramente cancerosas, la biopsia se debe repetir y debe incluir más muestras de la próstata.

c) Biopsia de ganglios linfáticos

El propósito de esta prueba es determinar si el cáncer se ha propagado desde la próstata a los ganglios linfáticos cercanos. Esto sólo se hace antes de la cirugía o la radioterapia si los ganglios linfáticos aparecen de mayor tamaño en una tomografía computarizada o en exámenes de obtención de imágenes por resonancia magnética.

Si los ganglios linfáticos aparecen de mayor tamaño en el estudio por imágenes, un radiólogo especialmente capacitado puede tomar una muestra de las células de un ganglio linfático usando una técnica que se llama aspiración con aguja fina. En este procedimiento, el médico usa una imagen de tomografía computarizada para guiar una aguja larga y delgada hasta el interior del ganglio linfático. Se usa una jeringa conectada en la aguja para tomar una pequeña muestra de tejido. Si se encuentran células cancerosas en la muestra del ganglio linfático obtenida mediante biopsia, por lo general no se intenta la cirugía. Se consideran otras opciones de tratamiento, porque posiblemente el cáncer ya se ha propagado también a otras áreas. Hay varias maneras de hacer biopsias de ganglios linfáticos²⁴.

Durante la cirugía de la próstata el cirujano puede extirpar ganglios linfáticos a través de una incisión en la parte baja del abdomen. Esto se hace a menudo en la misma operación planificada para la prostatectomía radical (que se explica más adelante). Si los ganglios linfáticos tienen cáncer, es posible que no se extirpe la próstata y que se administre tratamiento adicional

²⁴ American Cancer Society. Op. Cit. p. 11.

En algunos casos, el cirujano puede usar un laparoscopio, que es un tubo largo y delgado que se inserta en el abdomen a través de una incisión muy pequeña. Con una o más incisiones pequeñas, el cirujano puede extirpar los ganglios linfáticos que rodean la próstata usando instrumentos quirúrgicos especiales, y entonces los envía al patólogo. Este procedimiento (linfadenectomía laparoscópica), extirpación de ganglios linfáticos de la pelvis que se realiza con un laparoscopio a través de incisiones pequeñas se utiliza raras veces.

d) Pruebas de sangre

Un recuento completo de células sanguíneas determina si la sangre del paciente tiene el número correcto de varios tipos de células. Los resultados anormales de este análisis pueden indicar que el cáncer se ha propagado a la médula ósea, donde se forman las células sanguíneas. Los médicos regularmente repiten esta prueba a los pacientes tratados con quimioterapia porque estos medicamentos afectan temporalmente las células hematopoyéticas (productoras de sangre) de la médula ósea. La propagación del cáncer hacia los huesos puede causar ciertas anomalías químicas en la sangre. Para detectar estos cambios, los médicos buscan la presencia de ciertas sustancias, como la fosfatasa alcalina, en las pruebas de química sanguínea. Los niveles de esta enzima frecuentemente aumentan en aquellos hombres cuyo cáncer de la próstata se ha propagado a los huesos o al hígado²⁵.

Algunos de los medicamentos utilizados en la terapia hormonal pueden interferir con el funcionamiento del hígado como ser el ketoconazol. Si el cáncer se propaga al hígado, también puede afectar la función hepática. Estos cambios en el funcionamiento del hígado también se pueden detectar mediante análisis de sangre

e) Estudios por imágenes

²⁵ American Cancer Society. Op. Cit. p. 12.

Estas pruebas usan rayos X, campos magnéticos o sustancias radioactivas para formar imágenes del interior del cuerpo a fin de observar el grado de propagación del cáncer. Se pueden utilizar varios tipos de estudios por imágenes para detectar el cáncer que se ha propagado fuera de la glándula prostática, pero desafortunadamente ninguno de estos estudios es perfecto. Los estudios por imágenes se llevan a cabo si los estudios iniciales, tales como el examen digital del recto, la prueba del PSA y la puntuación de Gleason, es un factor pronóstico mas importante en el cáncer de próstata, va de 2 a 10 mientras mas alta sea peor pronostico. Obtenida de la biopsia de la próstata indican que es probable que el cáncer se haya propagado²⁶.

– **Gammagrafía ósea con radionucleidos**

Cuando el cáncer de la próstata se propaga a sitios distantes, con frecuencia se dirige al hueso. Una gammagrafía ósea es una prueba que muestra si el cáncer se ha propagado de la glándula prostática a los huesos. En esta prueba se inyecta una pequeña cantidad de un material radioactivo llamado difosfonato de tecnecio. La cantidad de radioactividad usada es muy baja y no causa efectos a largo plazo. En el transcurso de un par de horas, la sustancia radioactiva (radionúcleo), es atraída hacia las células óseas enfermas de todo el esqueleto. Entonces, una cámara especial detecta la radioactividad y crea una imagen del esqueleto. Todas las áreas del tejido óseo enfermo se observarán en la imagen de la gammagrafía como áreas densas de color gris a negro, denominadas “puntos calientes”. Estas áreas pueden sugerir la presencia de cáncer metastásico, pero la artritis, las infecciones y otras enfermedades óseas pueden causar patrones similares.

La gammagrafía ósea no se hace rutinariamente antes del tratamiento del cáncer de la próstata, a menos que haya señales de que la enfermedad es agresiva, como un nivel significativamente elevado de PSA, una puntuación de Gleason alta o síntomas que pudieran ser causados por el cáncer.

²⁶ American Cancer Society. Op. Cit., p. 12-13.

– Tomografía computarizada

Comúnmente conocida como CT o exploración CAT, esta prueba utiliza un haz de rayos X que se mueve alrededor de la persona para producir imágenes transversales detalladas del cuerpo. En lugar de tomar una sola imagen como lo hacen los rayos X convencionales, un explorador de tomografía computarizada toma muchas imágenes mientras gira alrededor del cuerpo. Luego una computadora combina estas imágenes y forma la imagen de una sección del cuerpo. La máquina tomará fotografías de múltiples secciones del área del cuerpo que se está estudiando.

Con frecuencia, después de que se toma la primera serie de imágenes, se pide al paciente que tome una o dos pintas de un agente de radio contraste o “colorante”, o se le puede administrar una inyección intravenosa del mismo. Esto ayuda a delinear mejor las estructuras del cuerpo. También necesitará beber suficiente líquido para llenar la vejiga, lo cual ayudará a mantener el intestino alejado del área de la glándula prostática. Enseguida se toma una segunda serie de imágenes. Algunas personas sufren sofocos o urticaria; o raramente sufren reacciones más graves como dificultad para respirar y baja presión sanguínea. Asegúrese de decir al médico si alguna vez ha tenido alguna reacción a cualquier material de contraste usado para rayos X.

El examen de tomografía computarizada proporcionará información sobre el tamaño, la forma y la posición de un tumor, y puede ayudar a detectar ganglios linfáticos pélvicos agrandados que pueden contener cáncer. Este examen también puede detectar el cáncer que se ha propagado a otros órganos internos como el hígado.

Usualmente, antes de administrar tratamiento no se hace una tomografía computarizada para evaluar la enfermedad en sus etapas iniciales, a menos que haya una probabilidad de un 7% o más de que los ganglios linfáticos estén afectados.

– Exámenes de obtención de imágenes por resonancia magnética

Los exámenes de MRI utilizan ondas de radio e imanes muy potentes en lugar de rayos X. La energía de las ondas de radio se absorbe, y luego se libera, formando un patrón que depende del tipo de tejido y de ciertas enfermedades. Una computadora convierte el patrón de las ondas de radio liberadas por los tejidos en una imagen transversal detallada de las partes del cuerpo. Es posible que se inyecte un material de contraste como en el caso de la tomografía computarizada. Finalmente, para mejorar la precisión del MRI, muchos médicos colocan en el interior del recto una sonda llamada espiral endorrectal

La sonda debe permanecer en el recto durante 30 a 45 minutos, y esto puede ser incómodo. Las imágenes de MRI pueden mostrar ganglios anormales o cambios en los órganos internos que sugieran la posible propagación del cáncer. Al igual que la tomografía computarizada, antes de administrar tratamiento usualmente no se utilizan los exámenes MRI para evaluar la enfermedad en sus etapas iniciales, a menos que haya razones para creer que los ganglios linfáticos están afectados.

2.1.7 ETAPAS DEL CÁNCER DE LA PRÓSTATA

La etapa o estadio indica hasta dónde se ha propagado el cáncer de la próstata dentro de la próstata, a los tejidos cercanos y a otros órganos. A la hora de seleccionar el tratamiento, la etapa de un cáncer es uno de los factores más importantes a considerar. También es el factor más significativo (pero no el único) para predecir las probabilidades de supervivencia (pronóstico) de un hombre.

Un sistema de clasificación por etapas es un método estandarizado mediante el cual el equipo de atención del cáncer describe la extensión de la propagación del cáncer. El sistema más comúnmente usado en Estados Unidos se llama Sistema TNM del Comité Conjunto Americano del Cáncer (American Joint Committee on Cancer, AJCC). El Sistema TNM describe la extensión del tumor primario (T), la propagación o no

propagación a los ganglios linfáticos cercanos (N), y la propagación o no propagación a órganos distantes (M).

Las etapas descritas a continuación están basadas en la versión más reciente (2002) del manual de clasificación por etapas publicado por la AJCC:²⁷

2.1.7.1 CATEGORÍAS T

Existen dos tipos de clasificaciones T para el cáncer de la próstata.

- **La etapa o estadio** es el mejor cálculo con el que cuenta el médico para determinar la extensión de la enfermedad basándose en el examen digital del recto, la biopsia con aguja y cualquier estudio de obtención de imágenes que se hayan hecho.
- **La etapa patológica** se basa en los resultados de la extirpación quirúrgica y del examen de la glándula prostática completa, de ambas vesículas seminales (dos sacos pequeños contiguos a la próstata que almacenan el semen) y, en algunos casos, de los ganglios linfáticos cercanos.

La etapa clínica se usa para tomar decisiones con respecto al tratamiento, tales como si el paciente se beneficiaría del tratamiento del cáncer de la próstata con cirugía o radiación. No obstante, la etapa clínica puede subestimar la extensión de la propagación del cáncer. Si se hace la cirugía, la etapa patológica asignada después de la misma es más precisa. Los hombres que no se someten a una prostatectomía radical (cirugía para extirpar la glándula prostática, las vesículas seminales y los tejidos circundantes) no tienen una etapa patológica T. Existen cuatro categorías para describir la etapa T del cáncer de la próstata, mimas que se describen a continuación:²⁸

²⁷ American Cancer Society. Op. Cit., p. 14.

²⁸ American Cancer Society. Op. Cit. p. 14-15.

- a) T1 se refiere a un tumor que no se palpa durante un DRE, pero cuyas células cancerosas se detectan en una muestra de biopsia o prostatectomía (si se ha realizado la prostatectomía por hipertrofia prostática benigna). Los cánceres de la próstata en etapa T1 se pueden dividir a su vez en T1a, T1b y T1c.
- T1a describe los cánceres de la próstata que se encuentran incidentalmente (por accidente) durante la resección transuretral de la próstata o la extirpación abierta de la próstata (prostatectomía simple). Estos procedimientos quirúrgicos se hacen para aliviar los síntomas de la hipertrofia prostática benigna (aumento del tamaño de la próstata que no es causado por cáncer). Esta operación se hace usualmente porque la próstata agrandada ejerce presión en la uretra y dificulta que el hombre orine. Cuando se extirpa tejido prostático y se observa bajo el microscopio, se puede detectar cáncer, aunque el médico que extirpa el tejido no lo haya esperado. T1a indica que menos de 5% del tejido extirpado es canceroso y más del 95% es benigno.
 - T1b también describe cánceres que se encuentran incidentalmente durante una TURP o prostatectomía simple, pero más del 5% del tejido extirpado es cáncer.
 - T1c describe los cánceres que se detectan mediante una biopsia. En estos casos, usualmente se usa una biopsia de núcleo porque el resultado de la prueba de PSA fue elevado, lo que sugiere que pudiera haber un cáncer presente.
- b) T2 significa que el médico puede palpar el cáncer de la próstata en un DRE y que se cree que el cáncer está limitado dentro de la glándula prostática. Esta categoría se subdivide en T2a, T2b y T2c.
- T2a significa que el cáncer se encuentra sólo en un lado de la próstata, y que se encuentra en la mitad (o menos) de ese lado.
 - T2b indica que el cáncer afecta sólo un lado de la próstata, pero que más de la mitad de ese lado está afectada.

- En los cánceres T2c ambos lados de la próstata están afectados.
- c) Los cánceres T3 se han propagado fuera del borde externo (cápsula) que rodea la glándula. Han llegado al tejido conectivo contiguo a la próstata y/o a las vesículas seminales, pero no han afectado ningún otro órgano. Este grupo se divide en T3a y T3b.
- En T3a, el cáncer está creciendo fuera de la próstata pero no se ha propagado a las vesículas seminales.
 - Un cáncer T3b se ha propagado a las vesículas seminales.
- d) T4 significa que el cáncer se ha propagado a los tejidos contiguos a la próstata (excepto a las vesículas seminales), tales como el cuello de la vejiga o su esfínter externo (músculos que ayudan a controlar la micción), el recto, los músculos en la pelvis o la pared de la pelvis.

2.1.7.2 CATEGORÍAS N

La categoría N está determinada por la presencia o ausencia del cáncer en los ganglios linfáticos contiguos²⁹.

- a) NX significa que no se han hecho las pruebas para detectar propagación a los ganglios linfáticos.
- b) N0 significa que el cáncer no se ha propagado a ningún ganglio linfático.
- c) N1 indica que hay propagación a los ganglios linfáticos cercanos en la pelvis

²⁹ American Cancer Society. Op. Cit. p. 15.

2.1.7.3 CATEGORÍAS M

La categoría M significa metástasis, o si el cáncer se ha propagado o no a órganos distantes³⁰.

- a) MX significa que no se han hecho las pruebas para detectar metástasis a distancia.
- b) M0 significa que el cáncer no se ha metastatizado fuera de los ganglios de la pelvis.
- c) M1 significa que el cáncer se ha metastatizado a áreas distantes.
 - M1a significa que el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos distantes.
 - M1b significa que el cáncer se ha propagado a los huesos.
 - M1c significa que el cáncer se ha propagado a otros órganos como los pulmones, el hígado o el cerebro.

Aunque en este sistema de clasificación del AJCC, las etapas T, N, M se deben combinar con un número romano del I al IV, esto a menudo no es necesario para el cáncer de la próstata porque las etapas siguen la etapa T. Etapa I = T1, etapa II = T2, etapa III = T3, y etapa IV incluye T4 y la propagación a los ganglios linfáticos o áreas distantes.

2.1.8 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El tratamiento para cáncer de próstata puede incluir, cirugía, radioterapia, terapia hormonal o espera vigilante. Se puede tener una combinación de tratamientos. Si el médico recomienda la espera vigilante, la salud del paciente será observada de cerca y él recibirá tratamiento sólo si se presentan síntomas o si empeoran.

³⁰ American Cancer Society. Op. Cit. p. 16.

En cualquier etapa de la enfermedad, un enfermo con cáncer de próstata puede recibir tratamiento para controlar el dolor y otros síntomas, para aliviar los efectos secundarios de la terapia y para mitigar problemas emocionales y prácticos. Este tipo de tratamiento se llama cuidados médicos de apoyo, control de síntomas o cuidados paliativos.

a) Cirugía

La cirugía es un tratamiento común para cáncer de próstata en etapa inicial. Es un tipo de terapia local. (Afecta las células sólo en el área tratada). El médico puede extirpar toda la próstata o solo una parte. En algunos casos, el médico puede usar una técnica conocida como cirugía conservadora de nervios. Este tipo de cirugía puede salvar los nervios que controlan la erección. Sin embargo, es posible que los hombres que tienen tumores grandes o tumores que están muy cerca de los nervios no puedan tener esta cirugía.

El médico puede describir los tipos de cirugía y puede explicar y comparar sus riesgos y beneficios.³¹

- **Prostatectomía retro púbica radical:** El médico extirpa toda la próstata y los ganglios linfáticos cercanos por medio de una incisión en el abdomen.
- **Prostatectomía perineal radical:** El médico extirpa toda la próstata a través de una incisión entre el escroto y el ano. Los ganglios linfáticos cercanos se extirpan algunas veces a través de una incisión aparte en el abdomen.
- **Resección transuretral de la próstata:** El médico extirpa parte de la próstata con un instrumento que se inserta por la uretra. El cáncer se corta de la próstata por medio de electricidad que pasa por un aro pequeño de alambre. La resección transuretral de la próstata (TURP, en inglés) no extirpa toda la próstata y es posible que no extirpe todo el cáncer, pero sí extirpa el tejido que bloquea el flujo de orina.

³¹ Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Op. Cit. p. 18-19.

- **Prostatectomía laparoscópica y criocirugía:** Se están estudiando nuevos tipos de cirugía para cáncer de próstata en algunos centros médicos.
- **Linfadenectomía pélvica:** El médico extirpa los ganglios linfáticos de la *pelvis* para ver si el cáncer se ha diseminado a ellos. Algunas veces, el médico extirpa los ganglios linfáticos antes de realizar una prostatectomía. Si el cáncer de próstata no se ha diseminado a los ganglios linfáticos, el médico entonces extirpa la próstata. Si el patólogo encuentra células cancerosas en los ganglios linfáticos, es probable que la enfermedad se haya diseminado a otras partes del cuerpo. En este caso, el médico generalmente no extirpa la próstata, pero puede sugerir otro tratamiento.

b) Radioterapia

La radioterapia usa rayos de alta energía para destruir las células cancerosas. Es un tipo de terapia local. En cáncer de próstata en etapa inicial, la radioterapia puede ser el tratamiento primario (en vez de cirugía). También puede ser usada después de cirugía para destruir cualquier célula cancerosa que quede en el área. En etapas avanzadas, la radioterapia puede ayudar a aliviar el dolor.

Los médicos usan dos tipos de radioterapia para tratar el cáncer de próstata:³²

- **Radiación externa:** La radiación procede de una máquina. Los pacientes van al hospital o clínica para su tratamiento, generalmente 5 días a la semana durante varias semanas. Algunos hombres con cáncer de próstata reciben radioterapia de conformación tridimensional. Este tipo de radioterapia se apunta más de cerca al cáncer y conserva el tejido normal.
- **Radiación interna (radiación por implante o braquiterapia):** La radiación procede de material radiactivo puesto en semillas, agujas o tubos delgados de

³²

Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Op. Cit. p. 20.

plástico colocados directamente en el tejido. El paciente se queda en el hospital. Los implantes permanecen en el sitio generalmente por varios días. Se remueven antes de que el paciente regrese a casa. Algunos hombres con cáncer de próstata reciben ambas clases de radioterapia.

c) **Terapia hormonal**

La terapia hormonal impide que las células cancerosas obtengan las hormonas masculinas que necesitan para crecer. Esto se llama *terapia sistémica* porque entra en el torrente de la sangre y puede afectar las células cancerosas en todo el cuerpo. La terapia sistémica se usa principalmente para tratar el cáncer que se ha diseminado. Algunas veces este tipo de terapia se usa para tratar de impedir que el cáncer regrese después de la cirugía o de tratamiento con radiación.

Hay varias formas de terapia hormonal:³³

- **Orquiectomía:** Esta es una operación para extirpar los testículos, los cuales son la fuente principal de la hormona masculina testosterona.
- **Agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH).** Estos fármacos pueden impedir que los testículos produzcan testosterona. Ejemplos de estos agonistas son la leuprolide y la goserelina.
- **Antiandrógenos:** Estos fármacos pueden bloquear la acción de los andrógenos. Ejemplos de esto son la flutamida, la bicalutamida y la nilutamida.
- **Otros fármacos anticancerosos:** Los fármacos que pueden impedir que las glándulas suprarrenales produzcan testosterona son el ketoconazol y la aminoglutetimida.

³³

Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Op. Cit. p. 20-22.

Después de la orquiectomía o del tratamiento con un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante, el cuerpo ya no obtiene la testosterona de los testículos. Sin embargo, las glándulas suprarrenales todavía producen pequeñas cantidades de las hormonas masculinas. Algunas veces, el paciente recibe también un anti andrógeno, el cual bloquea el efecto de las hormonas masculinas producidas por las glándulas suprarrenales. Esta combinación de tratamientos se conoce como *bloqueo total de andrógenos*. Los estudios no han mostrado si el bloqueo total de andrógenos es más efectivo que la orquiectomía o que los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante.

El cáncer de próstata que se ha diseminado a otras partes del cuerpo generalmente puede ser controlado con terapia hormonal por un período de tiempo, con frecuencia por varios años. Eventualmente, sin embargo, la mayoría de los cánceres de próstata pueden crecer con muy pocas hormonas masculinas o sin ellas. Cuando esto sucede, la terapia hormonal ya no es efectiva y el médico puede sugerir otras formas de tratamiento que están siendo estudiadas.

d) Espera vigilante

Los pacientes algunas veces escogen la espera vigilante cuando los riesgos y los efectos secundarios posibles de la cirugía, radioterapia o de la terapia hormonal pueden tener más peso que los beneficios posibles.

A los hombres que escogen la espera vigilante se ofrece tratamiento cuando se presentan síntomas o cuando los síntomas empeoran. La espera vigilante se puede aconsejar para hombres con más edad o para hombres que tienen cáncer de próstata y otros problemas médicos graves. También, la espera vigilante se puede sugerir para algunos hombres con cáncer de próstata que se encuentra en un estadio o etapa inicial y que parece estar creciendo lentamente.

2.1.9 EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO DE CÁNCER

Ya que el tratamiento del cáncer puede dañar células y tejidos sanos, los efectos secundarios indeseados son frecuentes. Estos efectos secundarios dependen de muchos factores, incluyendo el tipo y extensión del tratamiento. Los efectos secundarios pueden no ser los mismos para cada persona y pueden aun cambiar de una sesión de tratamiento a la otra. Antes de empezar el tratamiento, el equipo de cuidados para la salud explicará los efectos secundarios posibles y sugerirá la forma de ayudar al paciente a controlarlos. Dentro de los efectos para cada tipo de tratamiento se tienen los siguientes:³⁴

a) Cirugía

Se lleva tiempo para sanar después de la cirugía, y el tiempo necesario para recuperarse es diferente para cada hombre. Es común sentirse cansado o débil por un tiempo, y con frecuencia está uno incómodo durante los primeros días. Sin embargo, la medicina puede generalmente controlar el dolor. Antes de la cirugía, los pacientes deberán discutir con el médico o con la enfermera el plan para aliviar el dolor. El médico puede ajustar el plan si es necesario aliviar más el dolor.

Después de la cirugía, la uretra necesita tiempo para sanar. El paciente tendrá un *catéter* (un tubo insertado en la vejiga por la uretra) para drenar la orina de 10 días a 3 semanas. El personal de enfermería o el médico mostrarán al enfermo cómo cuidar del catéter.

La cirugía para extirpar la próstata puede causar problemas a largo plazo, incluso incontinencia. Después de la cirugía, algunos hombres son incapaces de controlar el flujo de orina de la vejiga (incontinencia urinaria). Si se lesiona el recto, el paciente puede ser incapaz de impedir la fuga de heces del cuerpo (incontinencia fecal).

³⁴

Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Op. Cit. p. 24-27.

Algunos hombres pueden hacerse impotentes. La cirugía conservadora de nervios tiene el propósito de evitar el problema de la impotencia. Cuando el médico puede usar cirugía conservadora de nervios y la operación es completamente satisfactoria, la impotencia puede ser sólo temporal. En algunos casos, sin embargo, aun hombres que tienen este procedimiento quedan impotentes en forma permanente. Los pacientes pueden hablar con su médico sobre medicamentos y otras formas de ayudar a controlar los efectos sexuales del tratamiento del cáncer.

Los hombres a quienes se hizo una prostatectomía ya no producen semen, por lo que ellos tienen orgasmos secos. Si desean tener hijos, pueden pensar en un banco de esperma o en un procedimiento de recolección de esperma.

b) Radioterapia

Es probable que los pacientes estén muy cansados durante la radioterapia, especialmente en las últimas semanas de tratamiento. El descanso es importante, pero los médicos generalmente aconsejan a sus pacientes que traten de ser tan activos como puedan. Algunos hombres pueden tener diarrea o deseos frecuentes e incómodos de orinar.

Cuando los hombres con cáncer de próstata reciben radioterapia externa, es posible que la piel en el área tratada se ponga roja, seca y sensible. La radioterapia externa puede también causar la caída del pelo en el área tratada. La caída de pelo puede ser temporal o permanente, dependiendo de la dosis de radiación.

Tanto la radioterapia interna como la externa pueden causar daño a los nervios que resulte en impotencia. Sin embargo, no es probable que la radioterapia interna tenga este efecto.

La radioterapia interna puede causar incontinencia temporal. No son comunes los efectos secundarios a largo plazo debidos a radioterapia interna.

c) Terapia hormonal

La orquiectomía y los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante pueden probablemente afectar la calidad de vida del paciente. Con frecuencia causan efectos secundarios tales como impotencia, bochornos o sofocos, pérdida del deseo sexual y debilidad en los huesos. Cuando se toma por primera vez, un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante puede hacer que empeoren por un corto tiempo los síntomas del paciente. Durante este problema temporal, los síntomas pueden avivarse. Gradualmente, sin embargo, el tratamiento causa que baje el nivel de la testosterona del hombre. Sin testosterona, el crecimiento del tumor se hace más lento y mejora el estado del paciente. (Para evitar este período en el que los síntomas se avivan, el médico puede dar al paciente un anti andrógeno por un tiempo junto con el agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante).

Los anti andrógenos (como la nilutamida) pueden causar náuseas, diarrea o crecimiento o sensibilidad de los senos. Raramente pueden causar dolor en el abdomen, ojos amarillentos u orina oscura por problemas de hígado. Algunos pacientes que toman nilutamida pueden tener dificultad para respirar. La nilutamida puede también hacer más lento el tiempo que se llevan los ojos en ajustarse a la luz. Puede ser más difícil ir de la luz brillante a la oscuridad o de la oscuridad a la luz.

Si se usa por largo tiempo, el ketoconazol puede causar problemas de hígado y la aminoglutetimida puede causar erupciones de la piel. Los hombres a los que se les hace un bloqueo total de andrógenos pueden experimentar más efectos secundarios que los hombres que reciben un tipo único de terapia hormonal.

Cualquier método de terapia hormonal que baja los niveles hormonales puede contribuir a debilitar los huesos. El médico puede sugerir medicamentos o suplementos dietéticos que pueden reducir el riesgo de fracturas de huesos.

d) Espera vigilante

Aunque los hombres que escogen la espera vigilante evitan o retrasan los efectos secundarios de la cirugía y radiación, puede haber algunos aspectos negativos en esta elección. La espera vigilante puede reducir la oportunidad de controlar la enfermedad antes de que se disemine. También, hombres de más edad deberán tener en cuenta que puede ser más difícil soportar la cirugía y la radioterapia al hacerse más viejos y desarrollar otros problemas de salud.

Algunos hombres pueden decidirse contra la espera vigilante porque sienten que estarían incómodos viviendo con un cáncer sin tratar, aun cuando sea un cáncer que parece que crece lentamente o que no crece del todo. El hombre que escoge la espera vigilante pero que más tarde tiene preocupación o ansiedad deberá hablar con su médico sobre estos sentimientos.

2.2 INMUNOENSAYOS PARA LA DETERMINACIÓN DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO

Inmunoensayo es una prueba que usa complejos de anticuerpo y antígeno como medio para generar un resultado perceptible. Un complejo anticuerpo-antígeno también es conocido como inmuno-complejo. “Inmuno” se refiere a una respuesta inmunológica que hace que el cuerpo genere anticuerpos, y “ensayo” se refiere a una prueba. Entonces, un inmunoensayo es una prueba que utiliza inmunocomplejos cuando se unen los anticuerpos y los antígenos³⁵.

Los Inmunoensayos se diferencian de otros tipos de pruebas de laboratorio, como las pruebas colorimétricas, ya que usan complejos anticuerpo: antígeno para generar una señal que pueda medirse. En oposición, la mayoría de las pruebas de rutina de química

³⁵ Wild, D. The Immunoassay Book. New York: Stockton Press; 1994.

clínica utilizan reacciones químicas entre el reactivo (solución de sustancias químicas u otros agentes) y la muestra del paciente para generar un resultado de la prueba.

- Anticuerpo es una proteína producida por el cuerpo en respuesta a una sustancia “invasora” (extraña). Los anticuerpos se producen como parte de la respuesta inmunológica del cuerpo para protegerse. Es también el caso, por ejemplo, de algunos test de inmunoensayos para determinar la presencia de anticuerpos contra las moléculas de cáncer. Así, si los anticuerpos están presentes, significa que las células invasoras de cáncer también lo están.
- Antígeno es la sustancia que el cuerpo está tratando de “combatir” (eliminar o reducir) preparando una respuesta inmunológica. Algunos test de inmunoensayos determinan la presencia de antígenos directamente, en vez de buscar anticuerpos. En un análisis para medir la concentración de una droga terapéutica, por ejemplo, la droga es el antígeno que se une al anticuerpo.
- Analito es todo lo que se mide en una prueba de laboratorio. En el inmunoensayo, el analito puede ser tanto un anticuerpo como un antígeno.

El desarrollo de los inmunoensayos prácticos comenzó en los años 60's con la aplicación de radioinmunoensayos (RIA). RIA utilizan isótopos radioactivos como marca y la concentración de radioactividad medida indica la concentración de analito presente.

FIGURA 3
LOS RADIOINMUNOENSAYOS (RIA)



Fuente: Abbott División Diagnóstico. "Introducción a los Inmunoensayos". Global Marketing: Inmunoquímica.

En el formato sándwich no competitivo, a la izquierda en la figura anterior, la concentración de marca tiene relación directa con la concentración de antígeno presente; mientras que en el formato competitivo (a la derecha en la figura), la concentración de antígeno tiene relación inversa con la concentración de antígeno.

En la actualidad aún se usa RIA, particularmente para la detección de cantidades muy bajas de analitos. Sin embargo, debido a las complicaciones inherentes a la manipulación y desecho de los materiales radioactivos en el laboratorio clínico, RIA se usa con menos frecuencia que otro tipo diferente de inmunoensayo, denominado inmunoensayo enzimático (EIA).

En EIA, las marcas de las enzimas se usan en lugar de las marcas radioactivas. Las marcas típicas de enzimas son la fosfatasa alcalina, per oxidasa de rábano picante, y la galactosidasa B. Mientras que RIA usa radioactividad para medir la concentración de analito, EIA típicamente usa un cambio de color, emisión de luz, u otra señal. Se requiere un equipo específico para obtener la degradación de sustrato, presentes midiendo el cambio específico que ocurrió.

ELISA, o Enzimo-inmunoensayo, representa una aplicación popular del inmunoensayo sándwich heterogéneo de fase sólida que combina un reactivo marcado enzima-anticuerpo con un anticuerpo unido a una fase sólida.

Inicialmente, se utilizaban como material de base sólida tanto las placas de micro título como las esferas de 1/4 de pulgada. Una placa de micro título es simplemente una placa plástica cuadrada con pocillos de poca profundidad recubiertos con un analito. Hacia fines de la década del 70's y durante los años 80's y 90's, se lograron importantes avances en lo que se refiere a la automatización y sensibilidad de los inmunoensayos, y EIA en particular. Las tecnologías de inmunoensayos por polarización de fluorescencia (FPIA) e inmunoensayo por micro partícula (MEIA) representaron a las tecnologías predominantes durante algunos años.

Por ser interés del presente estudio, se profundiza a continuación sobre las características de dos técnicas de inmunoensayo: la técnica de quimioluminiscencia y la técnica del enzimo-inmunoensayo.

2.2.1 MÉTODO MANUAL ENZIMOINMUNOENSAYO

El enzimo-inmunoensayo es una técnica versátil y muy sensible, que puede utilizarse para detectar y medir en una muestra tanto antígeno (Ag) como anticuerpo (Ac). Los conjugados que se emplean tienen como marcadores a diversas enzimas, como ser peroxidasa, fosfatasa alcalina, β -galactosidasa, penicilinasa, ureasa, glucosa oxidasa.

Esta técnica recibe diferentes nombres de acuerdo al soporte sobre el que se realiza: cuando es en placa, se denomina enzimo-inmunoensayo; sobre tejidos, inmunohistoquímica y sobre células, inmunocitoquímica.

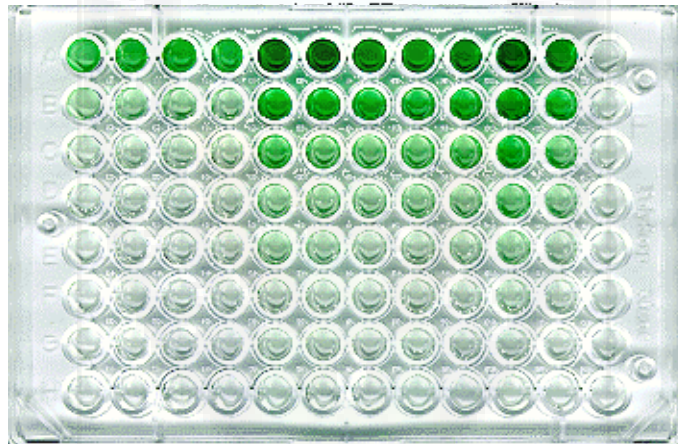
La técnica de inmunoanálisis enzimático (ELISA) es una de las más difundidas. Pueden utilizarse para detectar o cuantificar tanto antígenos como anticuerpos, pueden aplicarse

fácilmente a diversos fluidos como leche u orina, requieren pequeños volúmenes de muestra y son relativamente rápidas. Otra propiedad importante es que la señal emitida puede ser cuantificada por aparatos específicos (espectrofotómetro) dando un resultado objetivo que puede ser fácilmente automatizado.

2.2.1.1 ELISA (en placa)

La prueba se realiza en placas de plástico (poliestireno) de 8 cm x 12 cm que contienen 96 pocillos, cada uno de aproximadamente. 1 cm de profundidad y 0,7 cm de diámetro.

FIGURA 4
PLACA DE ELISA CON 96 POCILLOS



Fuente: Kuby J. Immunology. 3rd. Ed. W.H. Freeman and Company, New York, 1997. Pág. 131.

Existen muchas variantes del ELISA y su diseño depende de lo que se quiera determinar. La más utilizada es el ELISA indirecto que se usa para determinar la presencia de Ac en una muestra problema, utilizando como conjugado un Ac anti-Inmunoglobulina marcado con una enzima. Para detectar la presencia de este conjugado, se agrega a la reacción un sustrato específico de dicha enzima y un cromógeno que permita observar la acción de la enzima sobre su sustrato. Si luego de la reacción inmunológica y de los posteriores lavados, el conjugado marcado permanece unido a la fase sólida, al agregar la mezcla de sustrato-cromógeno la enzima actuará sobre su sustrato, modificándolo, y

este producto inducirá un cambio de color en el cromógeno soluble sobrenadante. La intensidad de color es directamente proporcional a la cantidad de anti-Ig marcada que se haya captado, y ésta a su vez será proporcional a la cantidad de Ac que se encuentren en la muestra problema. La intensidad de color se puede estimar a simple vista (cualitativo), o lo que es más adecuado, mediante espectrofotometría, expresándose como densidad óptica.

2.2.1.2 ELISA DE CAPTURA O SÁNDWICH

Este procedimiento requiere que el antígeno posea por lo menos dos lugares de unión. El antígeno reacciona con un exceso de anticuerpo unido a fase sólida. Luego de la incubación y lavado se trata con un exceso del segundo anticuerpo marcado con la enzima correspondiente. Después de la segunda incubación y lavado, se agrega el sustrato específico cuya desintegración es una medida directa de la cantidad de antígeno presente en la muestra.

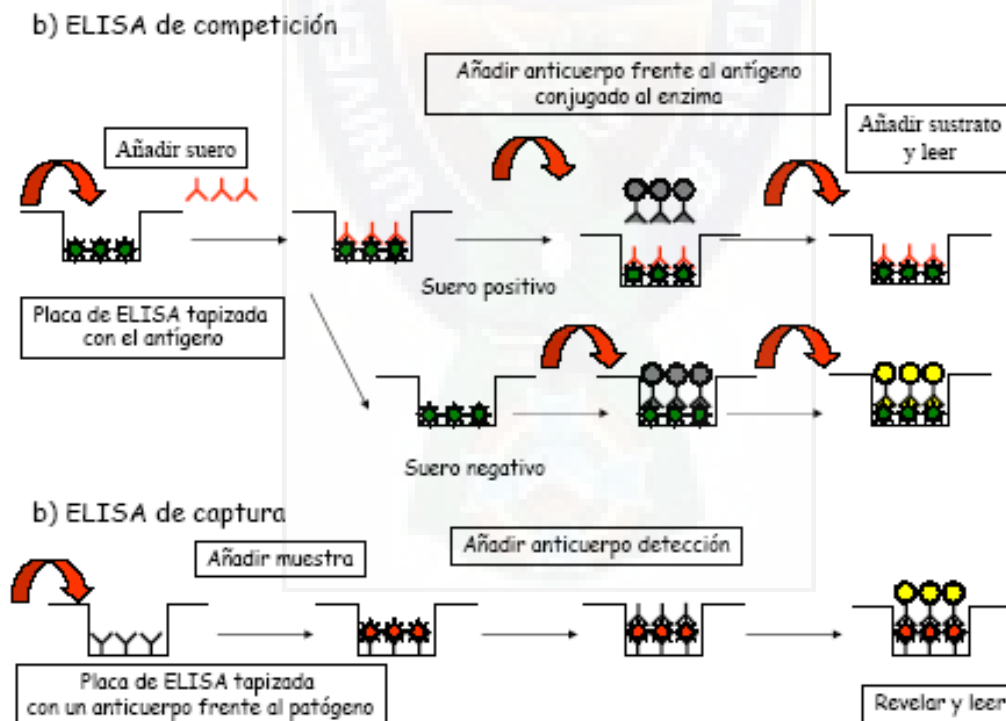


Fuente: <http://www.medicaua.la/edic/docs/clases/practica-bouchard.pdf>

2.2.1.3 ELISA COMPETITIVO

El ELISA competitivo puede utilizarse para determinar la concentración tanto de Ag como Ac. Se determina la concentración de Ag de una muestra utilizando un Ac específico inmovilizado en la placa. El método se basa en la competencia por la unión con el Ac de captura entre el Ag de la muestra y un Ag marcado con enzima. Cuanto menor sea la intensidad del color generado, es decir menor absorbancia medida con el espectrofotómetro, mayor será la concentración de Ag en la muestra problema. El Ag de la muestra (Ag sin marcar) desplaza al conjugado (Ag marcado), que se elimina con los lavados, disminuyendo así la cantidad de enzima presente en el pocillo y por consiguiente la cantidad de color generado al agregar la mezcla de sustrato-cromógeno. Las concentraciones del Ag en la muestra se calculan a partir de una curva patrón construida con concentraciones conocidas del Ag.

FIGURA 6
ELISA COMPETITIVO Y CAPTURA



Fuente: <http://minnie.uab.es/veteri/2127/pruebas%ser>.

2.2.2 MÉTODO AUTOMATIZADO DE QUIMIOLUMINISCENCIA

La luminiscencia es definida como la emisión de luz asociada con la disipación de energía con una sustancia electrónicamente excitada. Si los electrones de un componente luminiscente son estimulados por una luz en estado normal, estos dan energía en forma de luz cuando ellos regresan al estado³⁶.

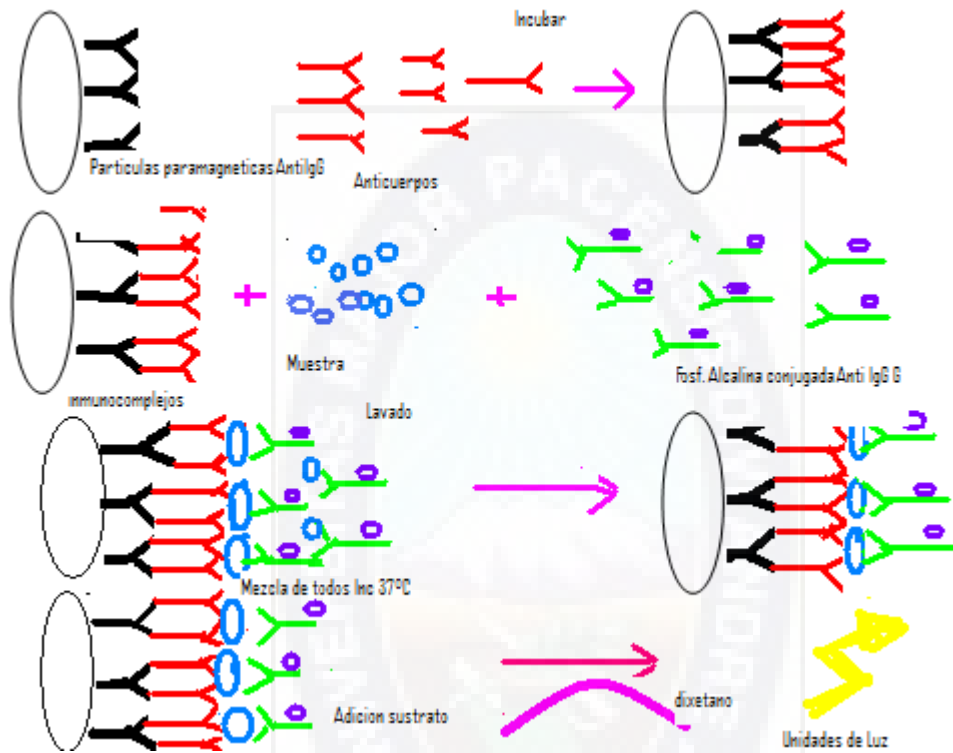
Hay diferentes formas de luminiscencia, distinguiéndose por el mecanismo que la causa. En fotoluminiscencia también conocida como fluorescente la sustancia es estimulada por fotones de luz, la emisión de la luz con un trazador fluorescente es diferente. En bioluminiscencia, una reacción química medida por enzimas es responsable por la excitación, y esta reacción está siempre emparentada a organismos vivos.

En quimioluminiscencia, la emisión de luz es causada por los productos de una reacción específica química, en la cual se involucran las siguientes sustancias según el sistema automatizado que sea utilizado: éster de acridina, peróxido-ácido, hidróxido de sodio, fosfatasa alcalina. En el caso de esta reacción el agente quimioluminiscente es el éster de acridina que es oxidado por el peróxido-ácido y el hidróxido de sodio.

³⁶

Wild. Op.Cit.

FIGURA 7
ENSAYO TIPO SANDWICH



Fuente: <http://monografias.com>.

2.2.2.1 FUNDAMENTO DE LA QUIMIOLUMINISCENCIA

Es la cuantificación de una sustancia, utilizando una reacción antígeno anticuerpo, un marcador como indicador de la reacción que puede ser el éster de acridina u otro. Que en combinación con los reactivos: peróxido-ácido e hidróxido de sodio, en contacto con la muestra y el analizador proporcionan la reacción quimioluminiscente. El peróxido-ácido provee el agente oxidante para el éster de acridina. El hidróxido de sodio, proporciona el cambio de pH necesario para que la reacción de oxidación ocurra³⁷.

³⁷

Weecks I, Woodhead Js. Chemiluminescence immunoassay. J. Clin. Immunol., 1984; p. 82-89.

La emisión de luz es causada por los productos de una reacción química específica, involucran. Los ensayos de separación y no separación que han sido proyectados, han sido basados con la marcación de Ester de acridina. La combinación de las propiedades de aplicación de una enzima y una reacción de detección usando quimioluminiscencia o bioluminiscencia proporciona una alta sensibilidad analítica.

Los sistemas que la llevan a cabo esta reacción fueron especialmente diseñados para realizar inmunoensayos automatizados con tecnología de vanguardia como lo es la quimilumiscencia, método de lectura con mayor sensibilidad en la actualidad la cual se basa en el principio de emisión de energía luminosa a través de una reacción química (Enzima – Sustrato). La gama de pruebas que conforman su menú permite realizar diferentes perfiles de casi todas las áreas del laboratorio clínico, empleando reactivos de alta calidad que permiten obtener resultados muy confiables.

En la luminiscencia, el antígeno en la muestra del paciente compete covalentemente unido a las partículas paramagnéticas para limitar los sitios sobre al anticuerpo marcado con éster de acridina. Una relación inversa existe entre la concentración del anticuerpo unido marcado al antígeno, y el antígeno en la muestra del paciente.

El ensayo de quimioluminiscencia es de tipo sándwich, en el cual el antígeno en la muestra del paciente es sometido en la reacción sándwich, el anticuerpo covalentemente unido a las partículas paramagnéticas y el anticuerpo marcado con éster de acridina. Una relación directa existe entre la concentración de antígeno en el muestra del paciente y la cantidad de luz emitida durante la oxidación de el éster de acridina en la cubeta.

Para cuantificar el antígeno en la muestra, el sistema inyecta automatizado un reactivo 1 y después el reactivo 2 en las cubetas conteniendo la mezcla de reacción. Esto dispara la reacción que resulta en la emisión de fotones de luz. El fotomultiplicador (PMT), un foto detector, detecta los fotones de luz emitida y los convierte en pulsos eléctricos. Los

sistemas cuentan estos pulsos eléctricos, leen y los resultados comparando con una curva maestra definida para cada ensayo, calculando la concentración.

2.2.2.2 CARACTERÍSTICAS DE LA QUIMIOLUMINISCENCIA

A continuación se mencionan algunas características y beneficios generales de la quimioluminiscencia:³⁸

- Los inmunoensayos por quimioluminiscencia evitan los desechos tóxicos y los resultados que se obtienen son equiparables con Radioinmunoanálisis.
- Estos sistemas cuentan con refrigeración integrada conservando los reactivos en buen estado con el mínimo de manipulación por parte del operador, evita la necesidad de reinicializar el equipo para las pruebas con lo que se puede disponer del equipo en cualquier momento.
- También pueden trabajar directamente con tubo primario en el cual se recolecta la sangre sin necesidad de copas especiales.
- Cuenta con lector de código de barras para identificar muestras y reactivos Permitiendo un mejor control de los mismos evitando confusiones y disminuyendo el tiempo de programación.
- Estos equipos trabajan al menos 5 perfiles de pruebas a una misma muestra sin necesidad de medir o de montar 5 veces la misma muestra lo que disminuye considerablemente el tiempo de trabajo de rutina en el laboratorio.
- Capacidad para trabajar de urgencia sin interrumpir el trabajo ya programado en proceso obteniéndose el resultado de la urgencia en el mínimo de tiempo independientemente de las otras muestras programadas.
- Cuentan con acceso continuo de muestras y reactivos necesarios en forma constante sin necesidad de interrumpir el trabajo que se está realizando y así, disminuye y optimiza el tiempo de trabajo de rutina.

³⁸

Weecks I, Woodhead Js. Chemiluminescence immunoassay. J. Clin. Immunol., 1984; p. 82-89.

- Tienen capacidad en el refrigerador para 24 reactivos diferentes permitiendo realizar 24 pruebas de manera simultánea a una sola muestra.
- Todas las pruebas se realizan bajo el mismo principio facilitando con lo cual no importa el orden o tipo de prueba que se le programe a las muestras.
- El rango de tiempo para la obtención de los resultados de los perfiles va de 15 a 50 minutos, por ejemplo: un perfil tiroideo se obtiene en 20 o 40 min., perfil ginecológico igual, un VIH en 20 minutos, una GCH en 17 minutos, etc.
- Tiene capacidad para procesar 60 muestras simultáneamente con opción a seguir programando por medio del software del sistema, el cual reporta los horarios exactos para la obtención de los resultados.
- Tienen disponibilidad de procesar 294 pruebas sin intervención del operador e incubar 60 pruebas al mismo tiempo creando horarios exactos para cada prueba. Por lo tanto optimizan los tiempos de rutina.
- Los sistemas cuentan con detección ultrasónica para las muestras y reactivos facilitando la planeación del trabajo y requerimientos.
- Asimismo, los equipos monitorean la cantidad de reactivos disponibles a bordo del sistema suministrando datos importantes para la estadística interna del laboratorio.
- El sistema reporta los resultados tanto de muestra impresa como en pantalla y se puede consultar momento aunque se encuentre trabajando. Se puede obtener de la memoria resultados de días anteriores ya que posee una memoria para 100 resultados.
- Las curvas de calibración pueden ser consultadas en cualquier momento y obtener su reporte impreso, lo que constituye un soporte para la confiabilidad de los resultados.

Los sistemas cuentan además con una función especial para el control de calidad de todas y cada una de las pruebas que realiza con la posibilidad de obtener un reporte impreso diario, semanal, mensual, por lotes de reactivos de manera específica, etc., así como la curva de Lewi-Jennings y datos estadísticos correspondientes.

Estas y otras características y ventajas más ofrecen estos sistemas para la realización de este tipo de ensayos dentro del laboratorio clínico.

2.3 CONCEPTOS ELEMENTALES

2.3.1 HISTOPATOLOGÍA

Es el procedimiento más eficaz para el diagnóstico de un tumor, que consiste en la inspección mediante el microscopio de una pequeña muestra (biopsia) extraída de él. Para lograr esto es necesario recorrer una serie de pasos que incluyen la obtención de la muestra, su tratamiento para prepararla para su examen microscópico y su examen por parte de un experto que formula el diagnóstico basándose en el principio de que cada tumor tiene un aspecto microscópico que le es propio³⁹.

Las neoplasias se catalogan básicamente en dos grupos: las benignas y las malignas. Las diferencias entre ambas residen en su distinto comportamiento biológico. En las benignas las células se dividen lentamente, son parecidas a las normales, los tejidos mantienen su disposición ordenada y el tumor está siempre restringido a la zona donde se inició la proliferación presentando un límite neto con los tejidos que lo rodean. Por el contrario en las neoplasias malignas las células se dividen rápidamente y son poco diferenciadas remedando solo vagamente a las células de los tejidos normales. En este caso las células infiltran e invaden a los tejidos adyacentes y son capaces de dar lugar a metástasis, esto es, formar tumores en otros lugares del organismo al diseminarse por vía sanguínea o linfática. Con pocas excepciones, en las neoplasias malignas las células tumorales terminan destruyendo el organismo en el que se desarrollan. Las neoplasias malignas corresponden al conjunto de enfermedades que se agrupan bajo la denominación de cáncer.

³⁹ Drut Ricardo. El diagnóstico del cáncer. ¿Qué es la histopatología? Servicio de Patología, Hospital de Niños “Superiora Sor María Ludovica”, La Plata. Revista Ciencia Hoy. Volumen 11- N° 62 Abril/ Mayo 2001, p. 44.

2.3.2 SENSIBILIDAD

La sensibilidad de una prueba o de un método es la capacidad para diagnosticar como positivo a un enfermo. Es decir, es la capacidad de catalogar a un paciente enfermo como tal, cuando realmente lo está⁴⁰.

2.3.3 ESPECIFICIDAD

La especificidad es la capacidad del método para diagnosticar a un paciente como negativo cuando está sano; es decir, es la capacidad de catalogar al paciente como sano cuando realmente lo es⁴¹.

2.3.4 VALOR PREDICTIVO POSITIVO

Es la capacidad de la prueba o del método para identificar correctamente a un caso positivo, de entre todos los resultados positivos obtenidos⁴².

2.3.5 VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

Es la capacidad de la prueba o del método para identificar correctamente a un caso negativo, de entre todos los resultados negativos obtenidos⁴³.

2.3.6 GOLD STANDARD

A las técnicas clínicas de laboratorio, o bien a los métodos de diagnóstico que se parecen mucho al ideal se los denominan métodos de referencia o “gold estándar”⁴⁴. El método de referencia es el que de acuerdo a los conocimientos actuales es el mejor para detectar

⁴⁰ Azzimonti Juan Carlos. Bioestadística aplicada a Bioquímica y Farmacia. 2da. Ed. Editorial Universitaria. Buenos Aires, 2004. p. 69.

⁴¹ Azzimonti Juan Carlos. Ob. Cit. p. 69.

⁴² Azzimonti Juan Carlos. Ob. Cit. p. 74.

⁴³ Azzimonti Juan Carlos. Ob. Cit. p. 74.

⁴⁴ Azzimonti Juan Carlos. Ob. Cit. p. 70.

una enfermedad. Por tanto, el gold estándar (patrón de oro), es el pauta de comparación de cualquier medida que se aprecie de ser valida.

2.3.7 PRUEBA DE CONCORDANCIA KAPPA

Este modelo se usa cuando se tienen dos métodos de diagnóstico diferentes A y B cuyos resultados se expresan en forma de dos o más categorías (dicotómica o polótimica). Cada muestra individual es juzgada por cada uno de los métodos en alguna de las clases posibles. El estadígrafo Kappa (K) da una medida del acuerdo que existe entre ambos métodos clínicos. En general, cuanto más cerca este Kappa de 1, mejor será la concordancia encontrada⁴⁵.

Se clasifican en 5 grupos⁴⁶ :

CONCORDANCIA	INDICE DE KAPPA
Deficiente	< a 0.20
Regular	0.21 – 0.40
Moderada	0.41 -0.60
Buena	0.61 – 0.80
Muy buena	0.81 – 1.00

Fuente.Cura,Estela OPS 1994.

⁴⁵ Azzimonti Juan Carlos. Ob. Cit. p. 312.

CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En los siguientes acápite se analizan los resultados obtenidos mediante la recolección de muestras de sueros y proceso para los métodos de quimioluminiscencia y enzimoimmunoensayo , para la determinación del Antígeno Prostático Especifico y revisión de resultados del estudio histopatológico (gold standart) en 150 pacientes de la Caja Petrolera de Salud de la ciudad de La Paz, con el propósito de establecer cuál de los dos métodos (quimioluminiscencia o enzimoimmunoensayo) es el que presenta mayor sensibilidad y especificidad frente al estudio histopatológico, de manera que se pueda establecer cuál de ellos desde el punto de vista serológico es el más efectivo para determinar el PSA.

3.1 RESULTADOS OBTENIDOS

3.1.1 DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR GRUPOS ETÁREOS

CUADRO 1
DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR GRUPO ETÁREO QUE ACUDEN A CONTROL AL SERVICIO DE UROLOGÍA DE LA CAJA PETROLERA DE SALUD, LA PAZ.

Grupo etáreo	Frecuencia	Porcentaje (%)
40 a 50 años	8	5,33
51 a 60 años	28	18,67
61 a 70 años	63	42,00
71 a 80 años	38	25,33
Más de 80 años	13	8,67
Total	150	100,00

Se examinaron a 150 pacientes que acudieron a su control al servicio de urología de la Caja Petrolera de la ciudad de La Paz. El universo de estudio estuvo conformado por

pacientes del genero masculino cuyas edades estuvieron comprendidas entre los 40 y 90 años.

De acuerdo a la frecuencia observada podemos resumir lo siguiente:

El grupo etáreo con mayor número de casos fue el de 61 - 70 años en un número de 63 con el 42%, seguido del grupo de pacientes entre los 71 a 80 años en un número de 38 con el 25,33%; en tercer lugar se encuentran los pacientes de 51- 60 años con una frecuencia de 28 con el 18,67 %, siguiendo el grupo de pacientes mayores de 80 años con una frecuencia de 13 que corresponde al 8.67 % y, finalmente pacientes entre 40- 50 años con una frecuencia de 8 con el (5.33 %). El promedio de edad fue de 67 años.



3.1.2 RESULTADOS DE LA DETERMINACION DE PSA POR QUIMIOLUMINISCENCIA, ENZIMOINMUNOENSAYO Y ESTUDIO HISTOPATOLOGICO .

CUADRO 2
DETERMINACIÓN DEL PSA POR QUIMIOLUMINISCENCIA Y ENZIMOINMUNOENSAYO, CAJA PETROLERA DE SALUD, LA PAZ OCTUBRE-MAYO 2007-2008.

	Quimioluminiscencia		Enzimoimmunoensayo	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
PSA > 4ng/ml	17	11,33	43	28,67
PSA < 4ng/ml	133	88,67	107	71,33
Total	150	100,00	150	100,00

En los datos presentados en el cuadro anterior se observa con base estadística que a través del método de enzimoimmunoensayo se detectaron 43 pacientes que presentaron una concentración mayor a 4 nano gramos por mililitro de sangre (ng/ml), mientras que a través del método de quimioluminiscencia, se detectaron solamente 17 casos con una concentración mayor a 4ng/ml. En términos porcentuales, bajo el procedimiento de quimioluminiscencia se determinó un 11,33% de pacientes con riesgo de padecer cáncer de próstata, mientras que por el método de enzimoimmunoensayo se determinó un 28,67% de pacientes con el mismo riesgo.

CUADRO 3
RESULTADOS DE ESTUDIO HISTOPATOLÓGICOS DE PACIENTES DE LA,
CAJA PETROLERA DE SALUD, LA PAZ
OCTUBRE-MAYO 2007-2008.

	Estudio histopatológico	
	Frecuencia	%
Normal	128	85,33
Con riesgo	22	14,67
Total	150	100,00

De acuerdo a los resultados del estudio histopatológico (gold estándar), se observó que el 14,67% de pacientes (22 casos) presentan riesgo de padecer cáncer de próstata, mientras que el 85,33% de pacientes no presentan riesgo de padecer la enfermedad (128 casos).

3.1.3 GRUPOS ETÁREOS CON MAYOR RIESGO DE PADECER CÁNCER DE PRÓSTATA

CUADRO 4
GRUPOS ETÁREOS CON MAYOR RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER DE PRÓSTATA, POR LOS DOS MÉTODOS Y RESULTADOS DE ESTUDIO HISTOPATOLOGICO.

Grupo etáreo	Quimioluminiscencia				Enzimoinmunoensayo				Estudio histopatológico			
	> 4ng/ml		< 4ng/ml		> 4ng/ml		< 4ng/ml		Con riesgo		Normal	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
40 a 50 años	0	0,00	8	5,33	0	0,00	8	5,38	0	0,00	8	5,33
51 a 60 años	2	1,33	26	17,33	7	4,56	21	14,14	3	2,00	25	16,67
61 a 70 años	6	4,00	57	38,00	18	11,72	45	30,28	10	6,67	53	35,33
71 a 80 años	6	4,00	32	21,33	13	8,46	25	16,82	6	4,00	32	21,33
Más de 80 años	3	2,00	10	6,67	5	3,26	8	5,38	3	2,00	10	6,67
Total	17	11,33	133	88,67	43	28,00	108	72,00	22	14,67	128	85,33

Según los datos mostrados en el cuadro 4, se observa que mediante el estudio histopatológico se detectaron a 22 pacientes con riesgo de padecer cáncer de próstata (14,67%), donde el grupo etáreo con mayor riesgo es el comprendido entre los 61 y 70 años de edad (6,67%).

Los resultados obtenidos por el método manual de enzimoimmunoensayo, demuestran que de 43 pacientes (28.0%) detectados con una concentración de PSA mayor a 4ng/ml, los grupos etáreos con mayor riesgo de desarrollar Adenocarcinoma de próstata son los comprendidos entre los 61 y 70 años de edad que corresponde al (11,72%) y los pacientes de 71 y 80 años (8,46%), a estos grupos etáreos siguen los pacientes de 51 y 60 años (4,56%), y finalmente, el grupo de mayores de 80 años (3,26%).

En el método de quimioluminiscencia, se observó que la mayor proporción de pacientes con niveles de PSA mayor a 4ng/ml se encuentra entre 61-80 años, (4%), seguido de los pacientes con edades mayores a 80 años (2%); luego se encuentran los pacientes con edades entre los 51 a 60 años (1,33%).

Los tres métodos muestran que en el grupo etéreo de 40 y 50 años no se observaron valores de concentraciones mayores a 4ng/ml.



3.1.4 SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y VALOR PREDICTIVO NEGATIVO DE LOS MÉTODOS DE QUIMIOLUMINISCENCIA Y ENZIMOINMUNOENSAYO FRENTE AL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO EN LA DETERMINACIÓN DEL PSA

Con la finalidad de identificar el método con mayor efectividad en la determinación del antígeno prostático específico (PSA), en pacientes mayores de 40 años que acuden a su control en el Servicio de Urología de la Caja Petrolera de Salud La Paz, se estima la sensibilidad y especificidad, así como el valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de los métodos de quimioluminiscencia y de enzimoinmunoensayo frente al método estándar (estudio histopatológico).

Es importante recordar que la validez de una prueba diagnóstica se mide por medio de los parámetros de sensibilidad (S) y especificidad (E).

Los resultados son los siguientes:

a) Quimioluminiscencia frente a Estudio Histopatológico

		Estudio histopatológico		Total
		+	-	
Quimioluminiscencia	+	16	1	17
	-	6	127	133
Total		22	128	150

$$S = VP/(VP+FN) = 16/(16+5) = 0,73 = 73\%$$

$$E = VN/(FP+VN) = 127/(1+127) = 0,99 = 99\%$$

$$VPP = VP / (VP + FP) = 16/(16+1) = 0,94 = 94\%$$

$$VPN = VN / (FN + VN) = 127/(6+127) = 0,95 = 95\%$$

Según la tabla de contingencia dos por dos (2 x 2) se observa que:

- Por el método de quimioluminiscencia de un total de 22 casos positivos, 16 muestras fueron diagnosticadas como verdaderos positivos (VP) y 5 como falsos negativos (FN).
- De un total de 128 casos negativos, 127 muestras fueron diagnosticadas como verdaderos negativos VN, y 1 como falso positivo FP.
- El método es capaz de detectar a 99 casos como verdaderos positivos de cada 100 resultados positivos encontrados, entonces su capacidad para identificar correctamente a los que pronostica como positivo es del 100%.
- El método de quimioluminiscencia es capaz de detectar a 95 casos verdaderos negativos, de cada 100 casos que resultaron negativos, entonces su capacidad para identificar correctamente como negativo es del 95%.

b) Enzimoimmunoensayo frente a Estudio Histopatológico

		Estudio histopatológico		Total
		+	-	
Enzimoimmunoensayo	+	15	28	43
	-	7	100	107
Total		22	128	150

$$S = VP/(VP+FN) = 15/(15+7) = 0,68=68\%$$

$$E = VN/(FP+VN) = 100/(28+100) = 0,78=78\%$$

$$VPP = VP / (VP + FP) = 15/(15+28) = 0,36 = 36\%$$

$$VPN = VN / (FN + VN) = 100/(7+100) = 0,93 = 93\%$$

Según la tabla de contingencia dos por dos (2 x 2) se observa que:

- Por el método de enzimoimmunoensayo de un total de 22 casos positivos, 15 muestras fueron diagnosticadas como verdaderos positivos (VP) y 7 como falsos negativos (FN).
- De un total de 128 casos negativos, 100 muestras fueron diagnosticadas como verdaderos negativos VN, y 28 como falsos positivos FP
- El método de enzimoimmunoensayo es capaz de detectar sólo a 36 casos verdaderos de positivos cada 100 resultados positivos encontrados, por tanto su capacidad para identificar correctamente a los que pronostica como positivo es

del 36%.

- El método es capaz de detectar a 93 casos verdaderos de negativos, cada 100 casos que resultaron negativos, por tanto su capacidad para identificar correctamente como negativo es del 93%.

CUADRO 5

COMPARACIÓN DE LA SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP Y PPN DE LOS MÉTODOS DE QUIMIOLUMINISCENCIA ENZIMOINMUNOENSAYO EN LA DETERMINACIÓN DEL PSA

	Quimioluminiscencia	Enzimoimmunoensayo	Variación
Sensibilidad	73%	68%	5%
Especificidad	99%	78%	21%
VPP	94%	36%	58%
VPN	95%	93%	2%

3.2 CONCORDANCIA

Para determinar la concordancia entre los métodos de quimioluminiscencia y enzimoimmunoensayo, se utiliza el modelo Kappa, para cuyo efecto se sintetizan los resultados obtenidos mediante ambos métodos en la siguiente matriz:

		Quimioluminiscencia		TOTAL
		(+)	(-)	
Enzimoimmunoensayo	(+)	15	2	17
	(-)	27	106	133
TOTAL		42	108	150

$$K = (x - q) / (N - q)$$

$$q = [(42)(17) + (108)(133)] / 150 = 100,52$$

$$x = 15 + 106 = 121$$

Entonces:

$$K = (121 - 100,52) / (150 - 100,52) = 0,41$$

Esto significa que de todas las muestras que se esperaba que no sean concordantes, sólo el 0.41 de ellas son de hecho concordantes.

Concordancia entre el método enzimoimmunoensayo y el estudio histopatológico:

		Histopatológico		TOTAL
		(+)	(-)	
Enzimoimmunoensayo	(+)	15	28	43
	(-)	7	100	107
TOTAL		22	128	150

$$K = (x - q) / (N - q)$$

$$q = [(43)(22) + (107)(128)] / 150 = 97.61$$

$$x = 15 + 100 = 115$$

Entonces:

$$K = (115 - 97,61) / (150 - 97.61) = 0,33$$

Esto significa que de todas las muestras que se esperaría que sean concordantes, solo el 0.33 son concordantes.

Concordancia del método de quimioluminiscencia frente al estudio histopatológico:

		Histopatológico		TOTAL
		(+)	(-)	
Quimioluminiscencia	(+)	16	1	17
	(-)	6	127	133

TOTAL	22	128	150
-------	----	-----	-----

$$K = (x - q) / (N - q)$$

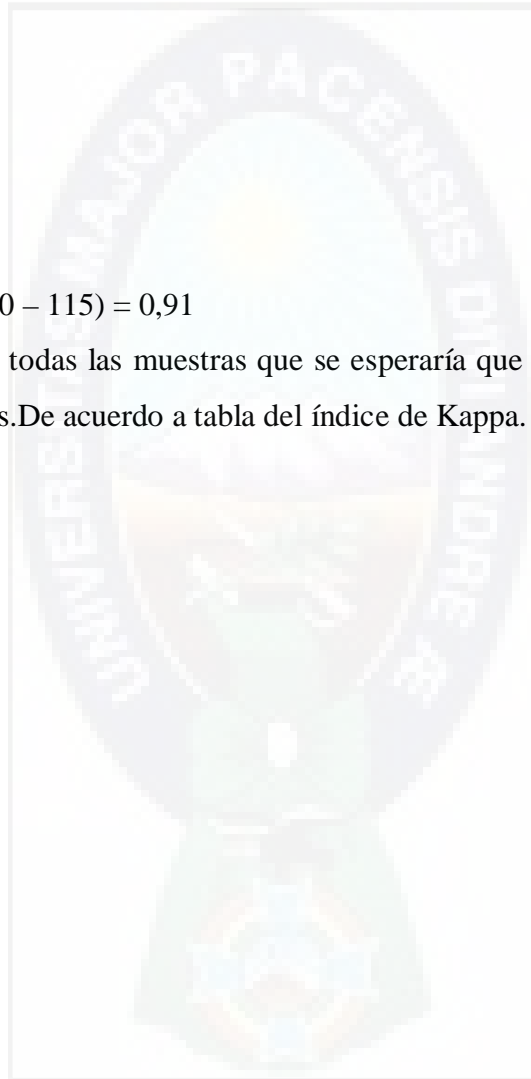
$$q = [(17)(22) + (133)(128)] / 150 = 115$$

$$x = 17 + 128 = 145$$

Entonces:

$$K = (145 - 115) / (150 - 115) = 0,91$$

Esto significa que de todas las muestras que se esperaría que no sean concordantes, el 0.91 son concordantes. De acuerdo a tabla del índice de Kappa.



3.3 DISCUSIÓN

De los resultados obtenidos del estudio de Evaluación de la Sensibilidad y especificidad de dos métodos inmunoenzimáticos (quimioluminiscencia y enzimoimmunoensayo) frente al Gold estándar (estudio histopatológico) en la determinación del antígeno prostático específico .

Se realizó a partir de 150 pacientes que acudieron a su control del servicio de urología y determinación de PSA, 17 casos positivos (con PSA > 4ng/ml) de un total de 22, entonces la capacidad para identificar correctamente a los que pronostica como positivo es del 73% (sensibilidad); mientras que mediante el método de enzimoimmunoensayo se determinó 15 casos positivos de un total de 22, con una capacidad del 68% para identificar correctamente a pacientes con riesgo de cáncer de próstata. Esto significa que tomando como gold estándar el estudio histopatológico, resulta que el método de quimioluminiscencia tiene mayor sensibilidad y especificidad y es más efectivo para determinar el PSA, ya que su capacidad para diagnosticar a un paciente como positivo cuando realmente tiene riesgo de cáncer de próstata, es mayor en comparación con el otro método.

Por otra parte, mediante el método de quimioluminiscencia se determinó a 127 casos negativos (con PSA < 4ng/ml) de un total de 128, lo que significa que la capacidad de este método para determinar correctamente como negativo es del 99% (especificidad); mientras que por el método de enzimoimmunoensayo se determinaron 100 casos negativos de un total de 128 muestras, por lo que su capacidad de identificar correctamente como negativo es de 78%. Esto implica que tomando como gold estándar el estudio histopatológico, resulta que el método de quimioluminiscencia tiene mayor capacidad de diagnosticar como negativo a un paciente sin riesgo de cáncer de próstata, en comparación con el método manual de enzimoimmunoensayo.

También se ha visto que la seguridad de las pruebas viene determinada por el valor predictivo de un resultado positivo o negativo. Con que seguridad un test predecirá la presencia o ausencia de enfermedad.

Obteniendo en el método de quimioluminiscencia un valor predictivo positivo de 94 % y un valor predictivo negativo de 95 %.

Para el método de enzoinmunoensayo un valor predictivo positivo de 36 % y un valor predictivo negativo del 93 %.

Al realizar la prueba de concordancia a los resultados de los métodos de quimioluminiscencia frente al enzoinmunoensayo nos da una concordancia de 0.41 moderada, quimioluminiscencia frente al estudio histopatológico, 0.91 muy buena, el método enzoinmunoensayo frente al estudio histopatológico (gold estándar), 0.33 regular.

El carcinoma de próstata es una enfermedad maligna de mayor prevalencia entre los hombres, es la segunda causa de muerte, por eso existe un enorme interés en el campo terapéutico y experimental e importante diagnosticar precozmente al paciente del cáncer para realizar un tratamiento adecuado y seguimiento de la patología. Los cánceres de próstata se diagnostican en personas mayores de 65 años con mayor prevalencia, que tienen una probabilidad de cáncer de próstata, en un 75%, personas con PSA 4 a 10 ng/dl probabilidad de cáncer en un 25% y valores de PSA > a 10ng/ml la probabilidad incrementa en un 50%, pero no es definitiva la prueba de diagnóstico. Es solo con un estudio de biopsia o estudio histopatológico.

Esto se ha podido confirmar con el estudio realizado.

Estos valores obtenidos de sensibilidad y especificidad en el método de quimioluminiscencia, hace que los resultados sean más confiables en relación al método del método enzoinmunoensayo no presentando ningún resultado falso (que diga que el valor es anormal y no lo es), y ningún falso positivo (que diga que el valor es normal y no lo es).

De acuerdo a revisión bibliográfica realizada por otros autores acerca del método de quimioluminiscencia, y mencionando las amplias ventajas frente a otros métodos inmunoenzimáticos y mostrando la perspectiva de disponer de tecnología de

vanguardia, que utilice determinaciones inmunológicas más sencillas, con ecuanimidad en la determinación y que admita realizar determinaciones en casi todas las áreas del laboratorio clínico como: Endocrinología, inmunología, virología, hematología, bioquímica clínica, etc.

Señalando en esta revisión su gran sensibilidad y especificidad en un orden de diez veces más sensible que otros métodos, que podía determinar una reacción antígeno anticuerpo del orden de pico gramos y con un mínimo de desnaturalización.

Estos requerimientos básicamente pretenden abaratar costos, eficiencia y calidad de resultados

En definitiva, es sumamente importante el saber valorar la validez y seguridad de las diferentes pruebas diagnósticas con el fin de seleccionar la más adecuada en cada momento, para un acertado diagnóstico o seguimiento de una patología. La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos son los criterios tradicionales utilizados para valorar la capacidad predictiva de un test. Los estudios de evaluación de test diagnósticos son el instrumento adecuado para obtener esta información.

De los resultados obtenidos, se establece que el método de quimioluminiscencia presenta mayor sensibilidad y especificidad que el método de enzimoinmunoensayo, comparado con el estudio histopatológico, que nos confirma la patología, es importante mencionar que la prueba del PSA no proporciona una respuesta definitiva de cáncer en todos los casos como el estudio histopatológico.

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 CONCLUSIONES

- La evaluación de la sensibilidad y especificidad de dos métodos inmunoenzimáticos (Quimioluminiscencia y ELISA) frente al estudio histopatológico (gold estándar), en la determinación del Antígeno Prostático Específico en pacientes de la Caja Petrolera de Salud de la ciudad de La Paz, ha permitido establecer que el método automatizado de quimioluminiscencia es el que presenta mayor sensibilidad y especificidad en la determinación del PSA.
- La sensibilidad del método de quimioluminiscencia es 73%, especificidad del 99%, valor predictivo positivo 94%, valor predictivo negativo 95%.
- La sensibilidad del método de enzimoinmunoensayo es del 68%, especificidad 78%, valor predictivo positivo del 36% y el valor predictivo negativo del 93%.
- La concordancia de los métodos quimioluminiscencia frente al método de enzimoinmunoensayo de 0.41, moderada.
- La concordancia de los métodos de quimioluminiscencia y enzimoinmunoensayo frente al estudio histopatológico como gold estándar el primero 0.91, muy buena y el segundo 0.33, regular.
- El método de quimioluminiscencia reportó un número mayor de verdaderos positivos (VP) que el enzimoinmunoensayo.
- El método de quimioluminiscencia presentó un número menor de casos falsos positivo (FP) frente al enzimoinmunoensayo.

- Por el método de quimioluminiscencia se identificaron a 11.33 % de los pacientes con sospecha de la patología prostática.
- Por el método de enzimoimmunoensayo se identificaron a 28% de los pacientes con sospecha de patología prostática.
- El grupo etáreo con mayor riesgo de desarrollar carcinoma de próstata esta comprendido a partir de los 61 años edad, en ambos métodos.
- Ninguno de los métodos evidenció niveles de riesgo en el grupo de pacientes de 40 y 50 años de edad.
- Por tanto el método de quimioluminiscencia es el método de vanguardia, que ofrece resultados que poseen gran sensibilidad y especificidad donde los resultados positivos son verdaderamente positivos y los negativos verdaderamente negativos, pero esta prueba no proporciona una respuesta definitiva .El diagnostico de cáncer de próstata solo puede hacerse con un estudio histopatológico.

4.2 RECOMENDACIONES

- Se recomienda al personal de laboratorio clínico-bioquímico que considere el método automatizado de quimioluminiscencia como un procedimiento de mayor efectividad en la determinación del antígeno prostático específico (PSA), con el fin de mejorar los diagnósticos acerca de esta enfermedad y poder utilizar como un medio para detectar oportunamente la sospecha de cáncer de próstata, sobre todo en pacientes mayores de 40 años de edad.

- La quimioluminiscencia representa una alternativa automatizada que no sacrifica la eficiencia del ensayo por lo que es uno de los métodos de inmunoanálisis de mejor futuro inmediato, en la práctica clínica habitual.
- Se recomienda a los profesionales responsables del área de el Laboratorio Clínico, la ventaja de poder contar con técnicas, métodos y equipos que ofrezcan mayor precisión en cada uno de los procedimientos como es la implantación del método de quimioluminiscencia de forma automatizada. Respecto a costos se deberá tener la premisa de que será siempre la salud la mejor inversión y que invertir en un método que arroje mayor fiabilidad será de beneficio común.

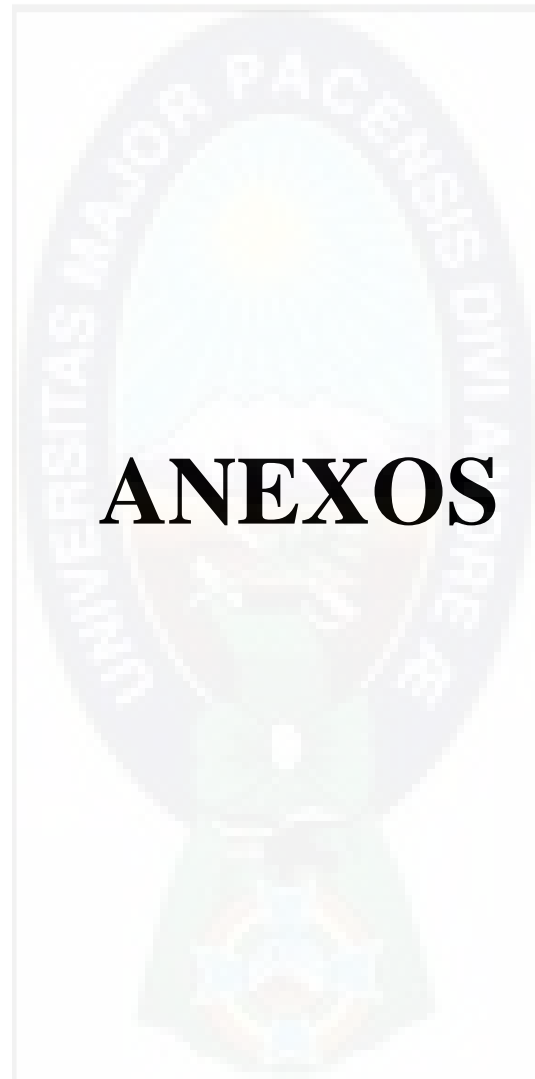


BIBLIOGRAFÍA

- Albert V, Maestro E. Cáncer de próstata. Semergen; Vol. 28, N° 6, 2002.(Pag.23).
- Alonso Gordo J.M, et. al. Prevención del cáncer de próstata. Atención Primaria, N° 24, 1999.(Pag.91-92)
- American Cancer Society. Cáncer de la próstata. Guías de tratamiento para pacientes. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Versión VI/ Octubre de 2007. (Pag.7)
- Azzimonti Juan Carlos. Bioestadística aplicada a Bioquímica y Farmacia. 2da. Ed. Editorial Universitaria. Buenos Aires, 2004.
-
- Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Lo que usted necesita saber sobre el cáncer de próstata. Institutos Nacionales de la Salud. Instituto Nacional del Cáncer. 2004.(Pag 2).
-
- Drut Ricardo. El diagnóstico del cáncer. ¿Qué es la histopatología? Servicio de Patología, Hospital de Niños “Superiora Sor María Ludovica”, La Plata. Revista Ciencia Hoy. Volumen 11- N° 62 Abril/ Mayo 2001.
- Granado de la Orden S., Saá Requejo C. y Quintás Viqueira A. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. Actas Urol; Vol 30, N° 6. Esp. 2006.(Pag.82).
- La quimioluminiscencia. Monografía Disponible en:
<http://www.monografías.com>

- Lehigh Valley Hospital and Health Network. Estadísticas del Cáncer de Próstata. 2008. Disponible en: <http://www.lvh.org/>
- Lozano J. A. Cáncer de próstata. Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento. OFFARM. Vol. 23, N° 10. Nov. 2004.(Pag.86-90)
- Ministerio de Salud. Guía Clínica Cáncer de Próstata. 1ra Ed. Santiago de Chile. Minsal, 2006.(Pag 6).
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud- I+CS; Madrid, 2008.(Pag11).
- Ries et al. Seer. Cancer Statistics Review, 1975-2001, National Cancer Institute. 2004.
- Sociedad Americana del Cáncer. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer en los Hispanos/Latinos, 2006-2008. Atlanta, Georgia, 2008.(Pag.9)
- Vargas Salas Francisco. Estabilidad del Antígeno Prostático Especifico libre y total, y sus efectos en los resultados de laboratorio. Tesis de Maestría en Ciencias Médicas. Universidad de Colima. Facultad de Medicina. Colima, Colombia, 2000.(Pag.9).
- Weeks I, Woodhead Js. Chemiluminescence immunoassay. J. Clin. Immunol., 1984.

- Wild, D. The Immunoassay Book. New York: Stockton Press; 1994.(Pag.).
- Los Tiempos .Cáncer de Próstata. Abril 2005. Disponible: www.bolivia.com/noticiasautonoticia/detalle/noticia14159.asp
- La salud de la Próstata-Estadísticas del Cáncer de la Próstata. Disponible en:www.ymghealthinfo.org/Greystone/saludt/prostate/pstats.html
- Cura. Estela y Col. Manual de Procedimientos de Control de Calidad para laboratorios de Serología de los Bancos de Sangre.Washington,DC.:(OPS), 1994.(Pag.).
- Munch, L. y Angeles, Metodos y técnicas de investigación. Edit. Trillas. Mexico.2003.(Pag.).



ANEXO N° 1

ESTIMACIÓN DE LA MUESTRA

Dado que la población de estudio puede considerarse como finito, el tamaño de muestra se estimó a través de la siguiente formula estadística:⁴⁶

$$n = \frac{Z^2 NPQ}{Z^2 PQ + Ne^2}$$

Donde:

Z : Nivel de confianza = 99%, (Valor en la tabla $Z_{0,99} = 2,575$)

P : Probabilidad de ser elegido (0,5)

Q : Probabilidad de no ser elegido (0,5)

N : Tamaño de la población (150 pacientes)

e : Error de estimación (1% = 0,01)

n : Tamaño estimado de la muestra

Realizando los cálculos correspondientes se tiene:

$$n = \frac{(2,575)^2 (150) (0,5) (0,5)}{(2,575)^2 (0,5) (0,5) + (150) (0,05)^2} = 148,65$$

Por lo tanto, la muestra estimada es de 149 pacientes de sexo masculino mayor de 40 años que acudieron al servicio de consulta externa de la especialidad de Urología de la Caja Petrolera regional La Paz, entre los meses de octubre de 2007 y mayo de 2008.

⁴⁶ MÜNCH, L. y ÁNGELES, E. (2003). "Métodos y Técnicas de Investigación". Edit. Trillas. México. Pág. 36.

ANEXO N°2
RESULTADOS DE PSA
PACIENTES DEL SERVICIO DE UROLOGÍA DE LA CAJA PETROLERA DE
SALUD, LA PAZ

N° Paciente	Edad	Quimioluminiscencia ng/ml	Enzimoinmunoensayo ng/ml	Estudio histopatológico
1	84	0,65	2,1	NORMAL
2	65	2,4	2,3	NORMAL
3	83	0,13	1,98	NORMAL
4	70	0,36	1,93	NORMAL
5	65	1,9	2,2	NORMAL
6	85	1,4	3,92	NORMAL
7	64	1,5	2,12	NORMAL
8	65	0,37	1,96	NORMAL
9	65	0,63	1,2	NORMAL
10	79	0,31	3,51	NORMAL
11	68	3	1,98	NORMAL
12	63	0,89	2,12	NORMAL
13	71	19,1	14	HIPERPLASIA
14	74	1,3	2,69	NORMAL
15	56	4,3	2,16	HIPERPLASIA
16	68	0,44	3,92	NORMAL
17	70	0,92	1,98	NORMAL
18	71	1,2	2,69	NORMAL
19	57	1,5	1,8	NORMAL
20	71	4,6	5,9	HIPERPLASIA
21	86	0,89	2,1	NORMAL
22	64	0,4	1,6	NORMAL
23	74	0,29	1,3	NORMAL
24	53	1,5	4,6	NORMAL
25	54	0,2	0,6	NORMAL
26	62	2,7	7,8	HIPERPLASIA
27	62	0,09	0,9	NORMAL
28	57	0,96	2	NORMAL
29	59	3,9	10,8	NORMAL
30	75	3,1	7,6	NORMAL
31	78	0,93	2,8	NORMAL
32	75	2,1	5,5	NORMAL
33	77	3,5	7	NORMAL
34	64	1,3	1,8	ADENOCARCINOMA
35	72	0,41	4,9	NORMAL
36	68	0,98	4,3	NORMAL
37	70	205	143	ADENOCARCINOMA
38	69	1	4,3	NORMAL
39	61	10,6	17	HIPERPLASIA
40	70	0,91	4,6	NORMAL

N° Paciente	Edad	Quimioluminiscencia ng/ml	Enzimoinmunoensayo ng/ml	Estudio histopatológico
41	67	1,1	4,1	NORMAL
42	78	72	50	ADENOCARCINOMA
43	66	1,9	1	NORMAL
44	68	1,6	6,3	NORMAL
45	62	1,2	5,1	NORMAL
46	72	0,92	4,1	NORMAL
47	72	0,39	1,4	NORMAL
48	49	0,66	3,2	NORMAL
49	84	0,68	3,8	NORMAL
50	66	1,5	1	NORMAL
51	65	2,6	1,9	HIPERPLASIA
52	53	0,38	3,2	NORMAL
53	60	6,6	5,4	NORMAL
54	63	1,6	4	NORMAL
55	76	1,5	2,7	NORMAL
56	75	1,8	5,2	NORMAL
57	80	1	4,5	NORMAL
58	78	0,76	1,8	NORMAL
59	86	28,1	21	HIPERPLASIA
60	51	0,69	3,4	NORMAL
61	76	31,8	27,6	HIPERPLASIA
62	81	3,3	2,5	NORMAL
63	56	0,75	2,8	NORMAL
64	59	0,42	1,7	NORMAL
65	73	1,2	1,1	NORMAL
66	68	1	2,8	HIPERPLASIA
67	72	0,44	1,6	NORMAL
68	48	0,49	1,4	NORMAL
69	63	1,3	3,2	NORMAL
70	66	0,62	2,7	NORMAL
71	61	3,4	4,8	NORMAL
72	58	1,1	1,5	NORMAL
73	68	2,1	5,1	NORMAL
74	58	2,6	4,7	NORMAL
75	68	1,3	1	NORMAL
76	59	2,1	5,9	NORMAL
77	48	2	2,3	NORMAL
78	82	1,09	6,2	NORMAL
79	55	3,1	5,2	NORMAL
80	68	2,3	4,3	NORMAL
81	69	2	3,5	NORMAL
82	58	1,1	1,3	HIPERPLASIA
83	65	0,68	4,3	NORMAL
84	65	6,6	3,6	HIPERPLASIA
85	63	2,3	2,8	NORMAL

N° Paciente	Edad	Quimioluminiscencia ng/ml	Enzimoinmunoensayo ng/ml	Estudio histopatológico
86	65	0,77	1,4	NORMAL
87	69	0,74	2,2	NORMAL
88	64	2,1	3,3	NORMAL
89	61	0,95	1,6	NORMAL
90	45	1,1	2	NORMAL
91	61	1	1,6	NORMAL
92	64	2	2,5	NORMAL
93	76	0,86	1,6	NORMAL
94	68	1,7	3,8	NORMAL
95	60	2,1	4,2	NORMAL
96	55	1,4	3	HIPERPLASIA
97	55	1,5	2,2	NORMAL
98	81	12,3	15	HIPERPLASIA
99	74	1,6	2,1	NORMAL
100	65	4,3	6	HIPERPLASIA
101	65	1,1	4,5	NORMAL
102	64	0,18	1,4	NORMAL
103	78	0,04	1,2	NORMAL
104	74	0,11	1,5	NORMAL
105	81	0,78	2,1	NORMAL
106	73	0,21	1,6	NORMAL
107	73	0,2	1,9	NORMAL
108	58	0,4	2	NORMAL
109	57	0,44	1,2	NORMAL
110	77	0,8	2,1	NORMAL
111	71	0,95	1,5	NORMAL
112	57	0,99	1,2	NORMAL
113	60	1	1,8	NORMAL
114	65	22	17	ADENOCARCINOMA
115	76	4,1	5,2	HIPERPLASIA
116	43	0,19	1,4	NORMAL
117	76	1,9	2,4	NORMAL
118	50	1,2	2,1	NORMAL
119	63	1,5	1,7	NORMAL
120	75	0,91	1,6	NORMAL
121	71	9,5	12,3	HIPERPLASIA
122	75	0,88	1,5	NORMAL
123	86	1,7	2,6	NORMAL
124	73	1,5	2,7	NORMAL
125	65	2,3	3,2	NORMAL
126	40	2	3	NORMAL
127	63	2,1	2,4	NORMAL
128	78	0,4	1,4	NORMAL
129	79	0,53	1,8	NORMAL
130	77	0,72	1,9	NORMAL

Nº Paciente	Edad	Quimioluminiscencia ng/ml	Enzimoimmunoensayo ng/ml	Estudio histopatológico
131	70	0,36	1,2	NORMAL
132	65	0,81	1,4	NORMAL
133	60	2,3	3,1	NORMAL
134	65	0,45	1,5	NORMAL
135	54	0,22	1,9	NORMAL
136	64	0,96	2,2	NORMAL
137	40	0,45	1,2	NORMAL
138	81	4,5	6	HIPERPLASIA
139	54	0,46	2,4	NORMAL
140	63	0,74	2,1	NORMAL
141	82	3,4	4,4	NORMAL
142	70	0,44	1,6	NORMAL
143	65	1,5	2,6	NORMAL
144	69	0,8	1,9	NORMAL
145	51	0,77	2,3	NORMAL
146	61	1,1	1,4	NORMAL
147	70	16	13	HIPERPLASIA
148	52	1,4	3	NORMAL
149	63	2	3,8	NORMAL
150	62	1,2	1,5	NORMAL

ANEXO N° 3
RESULTADOS DE LA PRUEBA PSA,
PACIENTES DEL SERVICIO DE UROLOGÍA DE LA CAJA PETROLERA DE
SALUD, LA PAZ

Quimioluminiscencia	Enzimoinmunoensayo	Estudio histopatológico
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
+	+	+
-	-	-
+	-	+
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
+	+	+
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	+	-
-	-	-
-	+	+
-	-	-
-	-	-
-	+	-
-	+	-
-	+	-
-	+	-
-	+	-
-	+	-
-	+	-
-	+	-
-	+	-
-	+	-
+	+	+
-	+	-
+	+	+
-	+	-
-	+	-
+	+	+
-	-	-
-	+	-
-	+	-

-	+	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	+
-	-	-
+	+	-
-	-	-
-	-	-
-	+	-
-	+	-
-	-	-
+	+	+
-	-	-
+	+	+
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	+
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	+	-
-	-	-
-	+	-
-	+	-
-	+	-
-	-	-
-	+	-
-	+	-
-	+	-
-	-	-
-	-	+
-	+	-
+	-	+
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	+	-
-	-	+

-	-	-
+	+	+
-	-	-
+	+	+
-	+	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
+	+	+
+	+	+
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
+	+	+
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
+	+	+
-	-	-
-	-	-
-	+	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-

-	-	-
+	+	+
-	-	-
-	-	-
-	-	-

Nota:

- a) Para el caso de quimioluminiscencia y enzimoimmunoensayo:
Se considera positivo (+), cuando el PSA es $> 4\text{ng/ml}$
Se considera negativo (-), cuando el PSA es $< 4\text{ng/ml}$
- a) Para el caso del estudio histopatológico:
Se considera positivo (+), si el paciente presenta hiperplasia o adenocarcinoma
Se considera negativo (-), cuando el paciente es normal



ANEXO N° 4
EQUIPO DE QUIMIOLUMINISCENCIA (INMULITE)



ANEXO N° 5 CÁLCULOS DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP, VPN Y ESTADÍGRAFO KAPPA

La estimación de estos parámetros se efectúa utilizando una tabla de 2x2, de la forma siguiente:

		Método Estándar		Total
		+	-	
Método Evaluado	+	VP Verdadero positivo	FP Falso positivo	VP + FP
	-	FN Falso negativo	VN Verdadero negativo	FN + VN
Total		VP + FN	FP + VN	N

Los cálculos se efectúan considerando las siguientes fórmulas:

- Sensibilidad = $VP / (VP + FN)$
- Especificidad = $VN / (FP + VN)$
- Valor predictivo positivo = $VP / (VP + FP)$
- Valor predictivo negativo = $VN / (FN + VN)$

Se debe tomar en cuenta además, que:

- Cuanto menor sea la sensibilidad de una prueba, más pacientes con riesgo de padecer cáncer de próstata se dejará de diagnosticar, de modo que la prevalencia aparente (la que existiría si se confía ciegamente en la prueba diagnóstica) será menor que la real (la que existe según el patrón o estándar).

- Cuanto mayor es la sensibilidad de una prueba, mayor es el número de pacientes diagnosticados con riesgo de padecer cáncer de próstata y menor el número de pacientes con riesgo que no lo están.
- Cuanto menor sea la especificidad más falsos diagnósticos se establecen, y por tanto la prevalencia aparente será mayor que la real.
- Cuanto mayor es la especificidad se establecerán menos falsos diagnósticos, y más verdaderos negativos.

Por otra parte, el procedimiento para estimar el estadígrafo Kappa es el siguiente:

		Método B		Total
		(1)	(2)	
Método A	(1)	a	b	a + b
	(2)	c	d	c + d
Total		a + c	b + d	N

Paso 1) Se calcula el valor q como la sumatoria de los productos de los totales marginales de filas de la matriz y columnas de cada clase, dividido el tamaño muestral:

$$q = [(a+b)(a+c) + (c+d)(b+d)] / N$$

Paso 2) Se calcula la sumatoria de los valores encontrados en la diagonal principal, o sea el número de las coincidencias encontradas:

$$x = a + d$$

Paso 3) Se obtiene el estadígrafo Kappa (K) con:

$$K = (x - q) / (N - q)$$

ANEXO N° 6

CONTROL DE CALIDAD

El control de calidad se define como el estudio de aquellas causas de variación de las cuales son responsables el laboratorio y los procedimientos utilizados: para identificar y minimizar dichas variaciones incluyendo todo error que se produce en el laboratorio desde el momento de recibir la muestra hasta la entrega de resultados. A todo esto podemos decir que la finalidad inmediata del control de calidad es asegurar que los productos finales sean suficientemente fidedignos para la utilización a que están destinados.

El control de calidad debe ser adoptado durante la ejecución de cada técnica para comprobar si todos los procedimientos de trabajo están siendo ejecutados adecuadamente.

Las causas de error que afectan a los procesos analíticos son múltiples y deben ser detectados para poder corregir el procedimiento. Siendo este el objetivo principal de las medidas de control de y garantía de calidad.

Los métodos serológicos y las mediciones que se realizan en el laboratorio, están afectados por errores de diverso origen que, de manera general se agrupan en: 1) errores aleatorios y 2) errores sistemáticos. Los primeros son impredecibles, inherentes a toda medición. Su mayor o menor magnitud es la precisión del método de medición, los resultados de un ensayo con alta precisión se hallan concentrados en torno a la media y los parámetros con los que se cuantifica son: la media aritmética del conjunto de mediciones, la desviación estándar y el coeficiente de variación. Los segundos son errores importantes posibles de prevenir, son generados por desempeño inapropiado del operador, uso de materiales y/o reactivos inadecuados o defectuosos, aparatos mal calibrados, etc. Pueden ser detectados por controles externos y el parámetro que los mide es la exactitud.

CONTROL DE CALIDAD INTERNO

El control de calidad tiene por objeto asegurar el cumplimiento de todos los procedimientos establecidos para el trabajo de laboratorio y el monitoreo de la precisión de los resultados a través de curvas o gráficos de control con el propósito de detectar y corregir eventuales errores.

El programa de control interno incluye:

- § Establecer normas de acuerdo a las buenas prácticas de laboratorio.
- § Seguimiento diario de los procesos analíticos mediante sueros control y curvas de control.

Para el correcto desempeño del control interno de la calidad deben emplearse:

1. Los controles internos del estuche comercial que básicamente permiten validar el proceso analítico realizado.
2. Paralelamente se debe realizar el monitoreo diario del proceso analítico para cada prueba evaluando la precisión de la misma con sueros control y construyendo curvas de control con la repetición diaria de los resultados de estos sueros.

Los sistemas de control de calidad que fueron empleados en este estudio son, los sueros de referencia liofilizados, con los cuales se realizan controles periódicos para determinar el porcentaje de confiabilidad analizada. Los resultados cuantitativos se presentaron en rangos de tolerancia estimados por nuestro laboratorio.

Se estableció un programa de Control de Calidad interno, así como procedimientos de corrección en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias aceptables.

CONTROL DE CALIDAD EXTERNO

Es el procedimiento que utiliza los resultados de varios laboratorios que analizan la misma muestra con el propósito de controlar la calidad.

