

Actualización Médica Periódica

Número 93

www.ampmd.com

Febrero 2009

TÓPICOS EN ATENCIÓN PRIMARIA

Dr. José Agustín Arguedas Quesada

ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO

Introducción

El carcinoma de la próstata es una patología frecuente. Se ha calculado que un hombre tiene un 17% de posibilidades de desarrollar un carcinoma de la próstata durante su vida, y un 3% de posibilidades de morir por esa causa. Lamentablemente, la mayoría de esos carcinomas se desarrollan en la periferia de la glándula, por lo que los síntomas, tales como hematuria, molestias obstructivas y dolor óseo suelen aparecer en estadios avanzados de la enfermedad.

Ante ese panorama, resulta atractivo implementar estrategias que permitan la detección temprana del cáncer, con la expectativa de que los recursos terapéuticos puedan reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas. Para ser apropiadas, esas estrategias deben ser baratas, fáciles de aplicar, y con alta sensibilidad y especificidad. Por cumplir con algunas de esas características, en las últimas dos décadas se ha popularizado en la práctica clínica la medición sanguínea del antígeno prostático específico.

Por otro lado, la historia natural de esta neoplasia varía mucho, y puede prolongarse por años debido a su evolución lenta; en muchos casos, aun sin tratamiento apropiado, el paciente fallece de otra condición no relacionada. Esto es importante tenerlo en cuenta al considerar los posibles riesgos y beneficios que se asocian con los procedimientos terapéuticos derivados de una detección temprana de esta neoplasia.

Definición del problema

El antígeno prostático específico es una glicoproteína de 240 aminoácidos que se produce en el tejido prostático normal y neoplásico, y que se encuentra en grandes concentraciones en el líquido seminal. Su función no se comprende por completo.

El antígeno prostático específico también se encuentra en bajas concentraciones en el suero. Una pequeña porción sérica se encuentra libre, y la mayoría está ligada a las antiproteasas alfa₁-antiquimotripsina y alfa₂-macroglobulina.

Su medición sanguínea se usó inicialmente en la práctica clínica para estimar la extensión del cáncer de la próstata y para monitorizar la respuesta al tratamiento. Posteriormente se ha generalizado como una prueba de escrutinio para la detección de dicha neoplasia.

Como cualquier otra prueba de detección, el nivel sérico del antígeno prostático específico tiene algunas limitaciones, que se mencionarán más adelante, por lo que debe analizarse tomando en cuenta la probabilidad a priori de que exista la condición que se está evaluando. Por lo tanto, a la hora de solicitar y de interpretar el resultado debe considerarse la presencia de factores de riesgo aumentado para sufrir adenocarcinoma de la próstata. En ese sentido, debe recordarse que se han identificado varios factores de riesgo aumentado, entre los cuales la edad es el más importante: entre 70% y 80% de los casos se diagnostican en los mayores de 65 años. Otros factores que se han asociado con un riesgo aumentado para desarrollar la enfermedad son el antecedente de cáncer de la próstata en familiares de primer grado, especialmente en los hermanos y antes de los 65 años de edad, el grupo étnico (la mayor incidencia se detecta en los negros), y la dieta con alto consumo de grasa animal.

Evaluación

Generalmente se considera como normal un valor del antígeno prostático específico menor de 4 ng/mL (mcg/L). Sin embargo, debe considerarse que ese límite no es absoluto, pues al evaluar con biopsia a los sujetos que tenían esos niveles y estaban asintomáticos se encontró que 15% de ellos tenían cáncer de la próstata, que en algunos casos era de alto grado. En los estudios retrospectivos se han obtenido cifras muchos mayores de falsos negativos.

Por otro lado, los valores elevados tampoco son específicos del carcinoma, pues pueden también ser causados por hiperplasia prostática benigna, prostatitis, biopsia o cirugía de la próstata, retención aguda de orina, instrumentación urológica reciente, eyaculación, y, en menor grado, por un tacto rectal.

Las propiedades del antígeno prostático específico como prueba de tamizaje no han sido adecuadamente evaluadas en estudios de población en el nivel primario de atención.

Con base en los datos de un meta-análisis se ha estimado que la sensibilidad de la prueba es de 72%, y la especificidad es de 93%. Sin embargo, como la mayoría de los estudios han establecido como valor anormal las cifras superiores a 4 mcg/L, no se han realizado biopsias en los individuos con niveles menores; esta limitación incide sobre las cifras anteriormente mencionadas.

Debido a las limitaciones anteriores, existe controversia sobre los valores que deben considerarse como normales. Por ejemplo, en años recientes se ha sugerido que el límite superior normal debería ser menor de 2.5 ng/mL en los sujetos menores de 65 años; si bien esta estrategia aumenta la sensibilidad de la prueba, también conduce a un mayor número de biopsias innecesarias. Por otro lado, también se ha determinado que la velocidad con la que aumenta el nivel sérico es más importante que un valor aislado: aumentos mayores de 0.75 ng/mL por año implican un riesgo significativo de cáncer, independientemente del valor total.

También se ha recurrido a la medición de la fracción libre del antígeno, tratando de mejorar la sensibilidad y la especificidad de la prueba. La relación del antígeno libre/antígeno total está reducida en los pacientes con cáncer.

Cuando se combina con el tacto rectal, el valor predictivo positivo ha variado entre 30% y más de 50%. Estas cifras están influenciadas por la alta prevalencia de la enfermedad. Además, al combinar las pruebas también aumenta el índice de resultados falsos positivos.

Una vez que se ha comprobado histológicamente el diagnóstico de cáncer, el antígeno prostático es un marcador utilizado para predecir el estadio clínico de la enfermedad, ya que los niveles sanguíneos se correlacionan con el estadio patológico y con el volumen tumoral. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes con niveles menores de 10 ng/mL tendrán enfermedad localizada en la próstata, mientras que más de la mitad con niveles mayores de esa cifra tendrán enfermedad extraglandular.

Implicaciones

Al igual que un tacto rectal anormal, una determinación elevada del antígeno prostático implica la necesidad de realizar estudios complementarios invasivos, ya que la sospecha de neoplasia localizada de la próstata conduce a realizar una biopsia dirigida por un ultrasonido transrectal.

No debe dejar de mencionarse las consecuencias psicológicas que puede tener una determinación del antígeno prostático elevado, por la ansiedad derivados de tener que someterse a pruebas de diagnóstico invasivas, y al temor ante la posibilidad de padecer cáncer.

Existe controversia sobre el seguimiento que debe darse a los pacientes que tienen un nivel de antígeno prostático entre 4 y 10 ng/mL, pues, como se dijo antes, la mayoría de ellos no tiene cáncer. Algunos expertos recomiendan proceder de inmediato con la toma de biopsias, mientras que otros sugieren ver el comportamiento del antígeno con muestras seriadas; la presencia de factores de riesgo influye en esa decisión. Sin embargo, si se sospecha prostatitis puede ser apropiado proceder con un esquema correcto de tratamiento antibiótico antes de repetir el antígeno. Debe recordarse al paciente la importancia de evitar la eyaculación durante los días previos a la nueva determinación de la prueba.

Una de las mayores controversias actuales sobre la conveniencia de realizar escrutinio midiendo el antígeno prostático en los hombres asintomáticos se relaciona con el impacto que esa estrategia tiene en la sobrevida de los pacientes. Por un lado, el uso de la prueba provocó un aumento sustancial en el número de casos de cáncer de la próstata diagnosticados en las dos últimas décadas; en ese período también se ha detectado una reducción de la mortalidad por esa causa, y esto constituye el principal argumento de aquellos que apoyan la utilización de la prueba como herramienta de escrutinio. Por el contrario, otros expertos argumentan que esa hipótesis no se ha probado adecuadamente, y mencionan que esas tendencias epidemiológicas podrían estar influenciadas por la mejoría alcanzada en las terapias, y porque, debido a su alta incidencia, en años previos el cáncer de la próstata pudo haber sido catalogado erróneamente como la causa de la muerte.

Finalmente, es muy importante considerar que todos los tratamientos usados para combatir el cáncer de la próstata se asocian con riesgos significativos de producir efectos adversos que afectan la calidad de vida del paciente, tales como disfunción sexual, incontinencia urinaria y alteraciones funcionales intestinales. Estas condiciones deben tenerse en cuenta al realizar estrategias de detección temprana, pues en tales circunstancias los síntomas suelen ser leves

o inexistentes, por lo que los efectos adversos del tratamiento pueden ser mayores que los beneficios.

La falta de evidencias concluyentes y científicamente sólidas ha ocasionado, entre otras cosas, diversas recomendaciones en cuanto a la utilización del antígeno prostático específico como prueba de detección (cuadro 1). La más reciente de ellas, publicada por la U.S. Preventive Services Task Force, afirma que la evidencia es insuficiente para estimar el balance de beneficios y daños derivados del escrutinio del cáncer de la próstata en los individuos menores de 75 años, y recomienda no hacerlo en los mayores de esa edad.

Cuadro 1. Algunas recomendaciones del escrutinio del cáncer de la próstata con el antígeno prostático específico

Organización	Recomendación
American Urology Association	Ofrecer el escrutinio anual en todos los hombres de 50 años o mayores, con una expectativa de vida de al menos 10 años
American Cancer Society	Ofrecer el escrutinio anual en todos los hombres de 50 años o mayores, con una expectativa de vida de al menos 10 años. En los hombres con factores de riesgo alto el escrutinio debe iniciarse a los 45 años de edad
U.S Preventive Services Task Force	La evidencia es insuficiente para recomendar a favor o en contra del escrutinio en los menores de 75 años. Es improbable que el escrutinio beneficie a los mayores de esa edad

Conclusión

La medición del antígeno prostático específico se ha asociado con un aumento dramático en la detección de casos de cáncer de la próstata. El objetivo principal es detectar los casos de cáncer de la próstata en estadios tempranos, asintomáticos, que puedan ser curados. Sin embargo, la historia natural de esta enfermedad es variable, y, debido a la ausencia de estudios científicamente sólidos, se ha cuestionado el impacto que la prueba pueda tener sobre la mortalidad.

Se ha tratado de desarrollar distintas formas de interpretar el resultado tratando de mejorar su sensibilidad y especificidad. A pesar de ello, la prueba no permite identificar con claridad a aquellos pacientes que se beneficiarían más con la terapia, y es posible que esté conduciendo a sobrediagnóstico y sobretratamiento, con las implicaciones físicas y emocionales que eso implica.

Bibliografía complementaria

1. American Urological Association. Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. *Oncology* 2000;14:267-72.
2. Holmberg L, Bill-Axelson A, Garmo H, et al. Prognostic markers under watchful waiting and radical prostatectomy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006;20:845-55.
3. Kutikov A, Guzzo TJ, Malkowicz SB. Clinical approach to the prostate: an update. *Radiol Clin N Am* 2006;44:649-63.
4. Lin K, Lipsitz R, Miller T, et al. Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149:192-9.
5. Postma R, Schroder FH. Screening for prostate cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:825-33.
6. Routh JC, Leibovich BC. Adenocarcinoma of the prostate: epidemiological trends, screening, diagnosis, and surgical management of localized disease. *Mayo Clin Proc* 2005;80:899-907.
7. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:11-25.
8. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Eng J Med* 2004;350:2239-46.
9. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer. U.S Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2008;149:185-91.
10. Wilbur J. Prostate cancer screening: the continuing controversy. *Am Fam Physician* 2008;78:1377-84.

Palabras claves

cáncer próstata adenocarcinoma detección oncología urología antígeno prostático específico

Autoevaluación

- 1- El valor predictivo positivo del antígeno prostático específico aumenta cuando:
 - a. se detectan aumentos mayores a 0.75 ng/ml por año
 - b. se mide la fracción sérica libre
 - c. se combina con el tacto rectal
 - d. todas son correctas
 - e. ninguna es correcta
- 2- El antígeno prostático específico se usa en la práctica clínica desde hace:
 - a. aproximadamente 5 años
 - b. aproximadamente 10 años
 - c. aproximadamente 20 años
 - d. más de 40 años
 - e. ninguna es correcta
- 3- Las siguientes condiciones pueden provocar elevación del antígeno prostático específico:
 - a. prostatitis
 - b. retención aguda de orina
 - c. hiperplasia prostática benigna
 - d. eyaculación
 - e. todas son correctas

4- Un nivel sérico de antígeno prostático específico entre 4 y 10 ng/ml se asocia con cáncer en:

- a. 5% de los sujetos
- b. menos de 50% de los sujetos
- c. más de 60% de los sujetos
- d. más de 75% de los sujetos
- e. más de 90% de los sujetos

5- Sobre los usos clínicos del antígeno prostático específico:

- a. su uso se ha asociado con un aumento en la detección de casos de cáncer de la próstata
- b. se usa como una prueba de seguimiento después de una prostatectomía radical
- c. existe controversia sobre su impacto sobre la mortalidad
- d. todas son correctas
- e. solo a y b son correctas

Respuestas correctas

- 1- d
- 2- c
- 3- e
- 4- b
- 5- d