

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**RELACION ENTRE TACTO RECTAL, ANTIGENO PROSTATICO
ESPECIFICO Y ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO PARA EL
DIAGNOSTICO DE TUMORES PROSTATICOS**

Estudio retrospectivo a través de la revisión de expedientes clínicos para relacionar el Tacto Rectal, Antígeno Prostático Específico y Estudio Anatomopatológico en pacientes con sospecha de tumor prostático, en el servicio de Urología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), durante el período del 1 de enero de 1994 al 31 de diciembre de 1997.

TESIS

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

POR

JUAN CARLOS CASTAÑEDA VEGA

En el acto de investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, julio de 1998.

05

T (7892)

C. 4

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

H A C E C O N S T A R Q U E :

El (1a) BACHILLER : JUAN CARLOS CASTAÑEDA VEGA

Carnet Universitario No: 92-10347

Ha presentado para su Examen General Público, previo a optar al título de Médico y Cirujano, el trabajo de tesis titulado:

RELACION ENTRE TACTO RECTAL, ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO Y

ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO PARA EL DIAGNOSTICO DE TUMORES PROSTATICOS.

trabajo asesorado por:

Doctor: Jaime Leonel López Arreola

y revisado por:

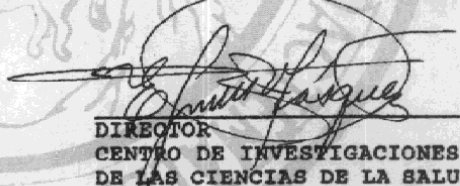
Doctor: César Augusto Paz Ortiz.

quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, firman y sellan la presente ORDEN DE IMPRESION.

Guatemala, 6 de julio de 1998.



Dr. José María Granajo G.
COORDINADOR UNIDAD DE TESIS




DIRECTOR
CENTRO DE INVESTIGACIONES
DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD

Dr. Edmundo Velásquez G.
MÉDICO Y CIRUJANO
Col. 2623

I M P R I M A S E :

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

DR. ROMEO ARNALDO VASQUEZ VASQUEZ
DECANO

DR. ROMEO ARNALDO VASQUEZ VASQUEZ
DECANO 1998 - 2002



ACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

Ciudad Universitaria, Zona 12

Guatemala, Centroamérica

Guatemala,

6

de julio

1998

Doctor:

José María Gramajo Garméndez
Coordinador Unidad de Tesis
Facultad de Ciencias Médicas

Se le informa que el (la) BACHILLER

JUAN CARLOS CASTAÑEDA VEGA

Nombres y apellidos completos

Carnet No. : 92-10347 ha presentado el Informe Final de su trabajo

de tesis titulado:

RELACION ENTRE TACTO RECTAL, ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO

Y ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO PARA EL DIAGNOSTICO DE TUMORES

PROSTATICOS

Del cual autor, asesor(es) y revisor nos hacemos responsables por el contenido, metodología, confiabilidad y validez de los datos y resultados obtenidos, así como de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones expuestas.


Firma del estudiante

F. Asesor
Nombre completo y sello

Dr. José María Gramajo Garméndez
COORDINADOR UNIDAD DE TESIS
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

F. Revisor
Nombre Completo y sello
Reg. Personal 17314

DR. CÉSAR A. PAZ O.
MEDICO Y CIRUJANO
2742



APROBACION INFORME FINAL

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
Ciudad Universitaria, Zona 18
Guatemala, Centroamérica

OF. NO: 144-98

Guatemala, 6 de julio 1998.

BACHILLER:
JUAN CARLOS CASTAÑEDA VEGA
CARNET No. 92-10347
Facultad de Ciencias Medicas
USAC

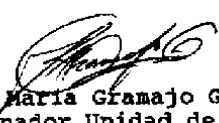
Por este medio hago de su conocimiento que su Informe Final de Tesis, titulado: RELACION ENTRE TACTO RECTAL, ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO Y ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO PARA EL DIAGNOSTICO DE TUMORES PROSTATICOS

ha sido RECIBIDO, y luego de REVISADO se ha establecido que cumple con los requisitos contemplados en el reglamento de trabajos de tesis; por lo que es autorizado para completar los trámites previos a su graduación.

Sin otro particular me suscribo de usted.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dr. José María Gramajo Garmendez
Coordinador Unidad de Tesis



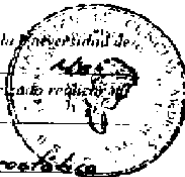
NOTA. La información y conceptos contenidos en el presente trabajo es responsabilidad única del autor.

INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
 DIRECCIÓN GENERAL DE SERVICIOS MEDICO HOSPITALARIOS
 DEPARTAMENTO MEDICO DE SERVICIOS TECNICOS
 SECCION DE DOCENCIA E INVESTIGACION

FORMATO PARA SOLICITAR AUTORIZACION DE ESTUDIOS DE TESIS

Guatemala, 8 de abril de 1998

Yo Juan Carlos Castañeda Vega estudiante de la Universidad de San Carlos de Guatemala de la Facultad de Medicina por este medio solicito sea autorizada la realización de mi trabajo de Tesis en la Unidad de Urología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, cuyo tema aprobado es Relación entre tuesta rectal, antigens prostatic specific y estudio anatomopatológico para el diagnóstico de tumores prostatic siendo mi asesor institucional (debe ser miembro del personal del IGSS) Dr. Jaime Leonel Lopez Gracela quien es (puesto que ocupa) Jefe de la Unidad de Urología del IGSS y médico especialista Urología, C.M.H. Comprometido a cumplir con la Reglamentación vigente para estudios de investigación, así como a entregar un ejemplar de la Tesis a la Sección de Docencia e Investigación y a la Unidad donde efectuó el estudio



[Signature]

APROBADO

Asesor Dr. Jaime L. Lopez Gracela (sellito)
 MEDICO Y CIRUJANO
 C.M.H. IGSS
 Director de la Unidad de Urología
 Hospital General de Enfermedades

DR. CESAR A. PAZO
 Jefe del Departamento Médico de Servicios Técnicos

USO EXCLUSIVO DE LA SECCION DE DOCENCIA E INVESTIGACION

La Sección de Docencia e Investigación, Hace Constatar Que revisó el Protocolo de Investigación adjunto a esta solicitud, no encontrando ni que inconveniente para su ejecución, debido a que llena los requisitos académicos, tanto de normas internacionales, como tampoco representa producción para el Instituto.

[Signature]
 Jefe de la Sección de Docencia e Investigación

[Signature]
 Jefe del Departamento Médico de Servicios Técnicos

Esta Sección es para autorizar el Informe Final. (Debe adjuntarse nota del asesor, aprobando el Informe Final).

La Sección de Docencia e Investigación, Hace Constatar Que revisó el Informe Final de Tesis, autorizando al solicitante continuar sus trámites de impresión.

[Signature]
 Jefe de la Sección de Docencia e Investigación

[Signature]
 Jefe del Departamento Médico de Servicios Técnicos

AUTORIZADO

Este formato debe llenarse en triplicado, adjuntando inicialmente el Protocolo de Tesis autorizado por la Facultad respectiva. Para autorizar el Informe Final debe pasar nota del asesor de tesis institucional, donde apruebe su impresión.

ÍNDICE

Contenido	Página
Introducción	1
Planteamiento del problema	2
Justificación del problema	4
Propósito	5
Objetivos	6
Marco teórico	7
Metodología	37
*Tipo de estudio	37
*Objeto de estudio	37
*Tamaño de la muestra	37
*Criterios de inclusión	37
*Criterios de exclusión	37
*Consideraciones éticas de la investigación	37
*Descripción del área de trabajo	37
*Procedimiento para recolectar la información	38
*Plan de análisis	38
*Recursos	38
*Análisis de los variables	39
Presentación y análisis de resultados	40
Conclusiones	54
Recomendaciones	55
Resumen	56
Bibliografía	57
Anexos	64

INTRODUCCIÓN

Con el aumento de la esperanza de vida para el varón guatemalteco —que actualmente se calcula en 61 años—⁽³⁴⁾ se espera una mayor incidencia de enfermedades geriátricas y degenerativas, entre estas: los tumores prostáticos. En Guatemala los datos disponibles del año 1994 señalan que el cáncer de próstata es la quinta neoplasia más frecuente en varones de todas las edades y la tercera en mayores de 55 años (después del cáncer de piel y estómago).⁽⁴⁰⁾

El hecho en sí de prevenir supone una posibilidad de acción que cambie un futuro ya conocido. Durante las últimas décadas se ha dado especial importancia a la estrategia de prevención de los tumores prostáticos y por tanto, del diagnóstico precoz de los mismos. Para el adenoma prostático es posible que una intervención tardía garantice un buen pronóstico (aunque con mayores complicaciones); pero, en el carcinoma prostático es únicamente en la etapa temprana de su evolución, cuando los tratamientos disponibles ofrecen la posibilidad de control y un buen pronóstico.^(7, 42, 50, 58)

Es por esto que con el presente estudio, se ha decidido evaluar la exactitud del tacto rectal y el antígeno prostático específico (APE), como pruebas para la detección de tumores prostáticos en pacientes del servicio de Urología del Hospital General de Enfermedades del IGSS. Para cumplir con este objetivo, se recopilaron los datos de 251 pacientes con sospecha de tumor prostático, a quienes se les realizó examen digital de la próstata, medición sérica del APE y estudio anatomopatológico de la próstata, durante el 1 Enero de 1994 al 31 de Diciembre de 1997. Los resultados obtenidos muestran que la combinación del tacto rectal con el APE brindan mayor certeza para el diagnóstico de tumores prostáticos (hiperplasia benigna o cáncer) que cualquiera de estas dos métodos por sí mismo. Por lo que se recomienda su uso en todo paciente con sospecha de tumor prostático.

Con el avance actual de la tecnología eventualmente será posible descubrir un método que permita separar los procesos benignos de los malignos, que posea alta sensibilidad y especificidad, y detecte precozmente el cáncer de próstata. Pero, hasta que ese momento llegue habrá que hacer uso de los métodos diagnósticos disponibles.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores de próstata (benignos y/o malignos) se presentan en forma inevitable en los varones mayores de 40 años. Se ha presentado una prevalencia casi universal de los procesos benignos de la próstata en hombres de la tercera edad.^(12, 30, 60, 69) Siendo estos, enfermedades incapacitantes que causan suspensión prolongada del trabajo y en muchos casos hospitalizaciones. Las neoplasias malignas no presentan una prevalencia tan elevada, pero su costo social; entendido como defunciones de miembros activos y productivos en la economía de un país, es muy elevado. Solo en Estados Unidos durante el año de 1995 causó la muerte de 40,000 personas.^(50, 59) No es de extrañar entonces, que esto sea la neoplasia maligna más frecuente en varones en Estados Unidos y la tercera causa de muerte en varones mayores de 55 años.^(12, 16, 50, 60, 69)

Un aspecto constitutivo del problema es el déficit de médicos especialistas urólogos que ejercen en nuestro país. Dando como resultado una baja cobertura de atención para los pacientes que padecen tumores prostáticos. El elevado costo social, la alta prevalencia y la insuficiente atención para el paciente con tumor prostático, convierten a este grupo de enfermedades en un problema de salud de gran dimensión.

Años atrás, el diagnóstico de cáncer de próstata en una etapa temprana era una situación de excepción, y por regla general se efectuaba en la etapa del proceso extendido más allá de la cápsula prostática, con ganglios regionales o metástasis a distancia.⁽³¹⁾ La mayoría de los expertos coinciden en que el cáncer confinado al órgano y descubierto en un varón sano con una esperanza de vida de más de 10 años, puede controlarse y debe ser tratado.⁽⁵⁰⁾ Por eso, si queremos que disminuya la mortalidad por cáncer, es necesario descubrirlo cuando está todavía confinado al órgano y es potencialmente tratable, y comenzar en ese momento el tratamiento definitivo.^(7, 47, 50, 59) Actualmente, solo el 6% de los casos diagnosticados por primera vez son tumores localizados y curables con los recursos terapéuticos disponibles.^(50, 59) Este aumento en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata se ha conseguido en parte, gracias a los nuevos métodos diagnósticos.⁽⁶⁰⁾

Tradicionalmente el examen digital de la próstata ha sido y es, el primer paso en la evaluación prostática de un paciente. Esta modalidad de estudio presenta variaciones de interpretación según la experiencia y el índice de sospecha del examinador, y en general es poco sensible para la detección de tumores benignos de volumen reducido, para descartar

obstrucciones y para detectar cáncer en etapa temprana.^(12, 46, 47, 66) El diagnóstico serológico se basó por años en la determinación de los niveles de fosfatasa ácida y alcalina. Pero ambas determinaciones presentaban la desventaja de diagnosticar el cáncer en etapas avanzadas y no elevarse exclusivamente con procesos de la próstata.^(12, 38 y 59) Por lo que la incorporación del APE en la práctica urológica a partir de 1984, ha revolucionado el manejo de los pacientes.⁽⁶⁷⁾ Pero es hasta el año de 1994 que el IGSS pone a disposición del paciente afiliado esta prueba.* En la actualidad son tres las pruebas que se utilizan para identificar a los pacientes con tumores prostáticos: el tacto rectal, el antígeno prostático específico (APE) y la ecografía transrectal. Se han realizado muchos estudios para determinar la utilidad diagnóstica con el uso aislado y simultáneo de cada una de estas pruebas.⁽⁶⁷⁾ Para el tacto rectal *per se* se han reportado una sensibilidad baja (57.9%) y valor predictivo positivo (19.5%) para el diagnóstico de cáncer de próstata.⁽⁴⁶⁾ El APE es la prueba más útil para el diagnóstico temprano de carcinoma prostático, donde la cirugía ofrece posibilidades de control y evita las metástasis. Tiene alta sensibilidad (85% a 96%), pero baja especificidad (10% a 41%) por un gran número de falsos positivos como consecuencia de la existencia de patología benigna.^(4, 7, 58) Los estudios han encontrado una sensibilidad intermedia para la ecografía transrectal (60.6%), pero su papel como prueba diagnóstica está limitado por su alto costo.⁽⁵⁸⁾ Muchos estudios concluyen que de todas las pruebas para descubrir precozmente el cáncer, el tacto rectal combinado con el APE ofrecen la mayor certeza diagnóstica.^(41, 50, 54, 67)

El diagnóstico definitivo de los tumores prostáticos se establece mediante el estudio anatomopatológico. Uno de los sistemas actuales para clasificar el grado de diferenciación histológica de los carcinomas prostáticos, es el de Gleason, y generalmente existe una excelente correlación entre el pronóstico y el grado de diferenciación histológica.^(12, 16, 38)

Aún falta mucho por conseguir en el campo de la urología diagnóstica, especialmente en cuanto al diagnóstico precoz del cáncer de próstata, para disminuir la mortalidad debida a esta enfermedad. Es aquí donde se hace necesario evaluar los resultados obtenidos con los nuevos procedimientos y comparar su utilidad con los tradicionales, definiendo su función en el diagnóstico del cáncer de próstata. Por tanto, este estudio persigue evaluar la exactitud del APE, determinar si es cuantitativamente significativo para el diagnóstico de tumores prostáticos y comparar su utilidad diagnóstica con la del tacto rectal.

* Información proporcionada por jefe del laboratorio del Hospital General de Enfermedades del IGSS

JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

La elevada mortalidad por cáncer de próstata ha llevado a la búsqueda de métodos diagnósticos más eficientes, que permitan una detección precoz del proceso. Con los tratamientos disponibles solo se ofrece el beneficio de control a aquellos casos en los que el diagnóstico se establece en estadios iniciales de la enfermedad.^(7, 47, 50, 56) Mientras que el diagnóstico tardío solo permite el tratamiento paliativo, el cual tiene efectos secundarios que deteriora la calidad de vida de nuestros pacientes y no prolonga la supervivencia de los mismos.^(31, 66)

Además, se considera necesario realizar investigaciones de este tipo al percatarse que en Guatemala no existe ningún estudio que muestre los resultados obtenidos con la determinación del APE; que compare su utilidad diagnóstica con el tacto rectal y determine por medio del estudio anatomopatológico si es cuantitativamente significativo para el diagnóstico de tumores prostáticos.

PROPÓSITO

El propósito del presente estudio es el de dar a conocer los resultados obtenidos en el servicio de Urología del Hospital general de enfermedades del IGSS con el tacto rectal y el APE, y evaluar su utilidad diagnóstica como pruebas para detección de tumores prostáticos al relacionarlos con el estudio anatomopatológico.

OBJETIVOS

General

- Evaluar por medio del estudio anatomopatológico la exactitud del tacto rectal y del APE como pruebas para la detección de tumores prostáticos en pacientes del servicio de Urología del Hospital general de enfermedades del IGSS, durante el periodo del 1 de enero de 1994 al 31 de diciembre de 1997.

Específicos

- Determinar la cantidad de casos que fueron sometidos a tacto rectal, APE y estudio anatomopatológico de pieza quirúrgica y/o biopsia durante el periodo de estudio.
- Establecer cuántos casos fueron diagnosticados exclusivamente por el tacto rectal, exclusivamente por el APE y mediante el uso combinado del tacto rectal y/o el APE.
- Determinar el estadio que presentaban los pacientes con carcinoma prostático y relacionarlo con la prueba diagnóstica utilizada.
- Correlacionar el grado de diferenciación histológica de Gleason con el valor del APE.
- Establecer si el APE es cuantitativamente significativo para el diagnóstico de carcinoma prostático y para diferenciar procesos benignos de los malignos.
- Identificar cual de las dos pruebas (tacto rectal y APE) es más útil para el diagnóstico precoz de cáncer de próstata.
- Establecer mediante análisis estadístico la exactitud del tacto rectal y APE para el diagnóstico de HBP y cáncer de próstata.

Marco teórico

CONCEPTOS

Antígeno prostático específico: el antígeno prostático específico (APE) es una glucoproteína sérica de 34,000 daltons que es sintetizado por los células epiteliales de la próstata humana. De todos los marcadores tumorales que existen, el APE es uno de los pocos marcadores órgano-específico.⁽⁷⁾ Las cifras superiores a lo normal sugieren la posible existencia de cáncer, y los análisis encaminados a detectar su presencia resultan útiles en las pruebas de exploración selectiva, en la evaluación de las recidivas o diseminaciones y en la comprobación del éxito en la extirpación quirúrgica de la próstata.^(16, 26, 37)

Carcinoma de Próstata: el cáncer de próstata es una enfermedad de hombres de más de 40 años, constituyendo la neoplasia maligna más frecuente y la tercera causa de muerte en mayores de 55 años.^(12, 16, 69)

Escala de Gleason: es un sistema utilizado para clasificar los carcinomas de próstata de acuerdo a criterios histológicos. Se basa en el grado de diferenciación glandular y el patrón de crecimiento del tumor en relación al estroma. Su puntuación final va de 2 a 10 según el grado de diferenciación.^(12, 16, 38)

Especificidad: 1. la especificidad de una prueba es la capacidad de detectar como pacientes sanos a los que verdaderamente lo están.⁽²⁷⁾ 2. Porcentaje de población con prueba negativo entre los individuos sanos.⁽¹⁷⁾

Hiperplasia prostática benigna: es el aumento de tamaño de la glándula prostática por el crecimiento del tejido prostático, que se da

en varones mayores de 40 años. El proceso no es maligno ni inflamatorio, aunque puede ser progresivo y provocar obstrucción de la uretra e interferencia con el flujo de orina, manifestándose como polaquiuria, nicturia, dolor e infecciones en el tracto urinario, debilidad del chorro urinario, dificultad para comenzar a orinar y sensación de no haber vaciado por completo la vejiga.⁽²⁶⁾

Odds ratio: o razón de probabilidades, es un índice de predicción mucho más elevado que cualquier otro índice convencional aislado. Indica la probabilidad que tiene un resultado positivo contra un resultado negativo de ser verdaderamente paciente enfermo.⁽²⁷⁾

Sensibilidad: 1. la sensibilidad de una prueba es la capacidad de detectar a los verdaderas pacientes enfermos.⁽²⁷⁾ 2. Porcentaje de población con prueba positiva entre los pacientes con tumor prostático (HBP o Cáncer).⁽⁶⁷⁾

Tumor Prostático: crecimiento del tejido prostático, caracterizado por proliferación celular descontrolada y progresiva. Puede ser localizado o invasivo, benigno o maligno.⁽²⁶⁾

Valor predictivo negativo: 1. es la capacidad de detectar (al aplicar una prueba determinada) cuántos de todos los pacientes que aparecen como negativos, son verdaderamente sanos.⁽²⁷⁾ 2. Porcentaje del total de pruebas negativas que pertenecen a pacientes sanos.⁽⁶⁷⁾

Valor predictivo positivo: 1. es la capacidad de detectar (al aplicar una prueba determinada) cuántos de todos los pacientes que aparecen como positivos, son verdaderamente enfermos.⁽²⁷⁾ 2. Porcentaje del total de pruebas positivas que pertenecen a pacientes con tumor prostático (HBP o cáncer).⁽⁶⁷⁾

TUMORES DE PRÓSTATA

Anatomía de la próstata

La próstata es una glándula impar, mediana, anexa al aparato genital masculino, unido firmemente al cuello vesical y la sínfisis púbica. En el adulto normal es una masa glandular de coloración blanquecina y consistencia bastante firme, de unos 20 gramos de peso, que rodea a la parte inicial de la uretra. Se sitúa por debajo de la vejiga, por encima del piso perineal, por delante del recto y por detrás de la sínfisis pubiana. Tiene forma comparable a la de una castaña o de un cono aplonado de delante hacia atrás, con la base orientada hacia arriba, hacia la vejiga, y el vértice hacia abajo, hacia el bulbo. Su altura varía entre 25 y 30 milímetros, con diámetros anteroposterior y transversal tomados en la base, de respectivamente 25 y 40 milímetros.^(31, 56, 58, 60)

Se distinguen en la próstata una cara anterior, una cara posterior, dos caras laterales, una base y un vértice. La cara posterior está relacionado con la pared anterior del recto pélvico, del cual que está separado por la aponeurosis prostatoperitoneal, presentándose deprimido por un canal vertical que permite distinguir dos lóbulos laterales. El segmento anterior de la base está ocupado por el orificio de la uretra prostática, rodeando al esfínter liso. Descansando sobre el diafragma pélvico que contiene el esfínter externo voluntario se encuentra el vértice de la próstata.^(56, 59)

Se distinguen dos regiones anatómicas concéntricas: una zona interna periuretral compuesta de glándulas cortas y otra externa que constituyen glándulas ramificadas más grandes. Estas regiones las separa una capa delgada de tejido fibroelástico que se denomina cápsula quirúrgica. La hiperplasia benigna de la próstata se origina en la zona periuretral interna en una región específica cerca del veru montanum, que se denomina zona de transición. En contraste el carcinoma suele surgir en la zona externa.^(31, 60) La próstata no está solamente constituido por tejido glandular, ya que engloba órganos que la atraviesan y se incorporan a la masa prostática. Estos órganos son: la porción prostática de la uretra, el esfínter liso, la parte superior periprostática del esfínter estriado, el utrículo prostático (veru montanum) y los conductos eyaculadores. ^(31, 56)

Su riego arterial procede de las arterias prostática, de la vesical inferior y de la

hemorroidal media. En tanto el drenaje venoso vacío por delante y a los lados en el plexo prostático anterolateral o plexo de Santorini, y por detrás en el plexo seminal. La sangre de dichos plexos es conducida a la vena hipogástrica por las venas vesicales, y también comunica con las venas de Batson, lo que explica la diseminación metastásica frecuente del carcinoma prostático a la pelvis ósea y los cuerpos vertebrales lumbares.

Los linfáticos emanados de la próstata forman en la superficie del órgano una red periprostática. De la parte posterior de esta red nacen varios colectores que forman cuatro pedículos: un pedículo ilíaco externo, un pedículo hipogástrico, un pedículo posterior y un pedículo inferior. A continuación drenan a los ganglios obturadores e ilíacos externos, internos y primitivos y a continuación a los periaórticos.

La Próstata recibe su inervación secretoria y motora (parasimpática) de S₃ y S₄ y fibras vasomotoras (simpáticas) del plexo hipogástrico.^(56, 59)

Fisiología de la próstata

La próstata es una glándula de carácter sexual. Al considerar el consumo de oxígeno como índice de actividad por unidad de peso, veremos que el de la próstata es superior al del cerebro y alrededor de la mitad del gasto del riñón, lo cual indica la importancia de la capacidad funcional de dicha glándula.⁽³¹⁾

Las secreciones de la próstata y otros órganos accesorios quizá protejan o aumenten las propiedades funcionales de los espermatozoides. Del volumen total promedio del eyaculado del hombre de 3.5 ml. la próstata secreta 0.5 y las vesículas seminales 2 a 2.5 ml. El líquido prostático es alcalino claro de aspecto lechoso y contiene ácido cítrico, calcio, zinc, fosfatasa ácida, una enzima coagulante y una pro fibrinolisisina. Su función es diluir la secreción testicular, aumentar la motilidad espermática y neutralizar la acidez de la orina en la uretra y en la cavidad vaginal. Tanto la fosfatasa ácida como el zinc presentan concentraciones altas en el líquido seminal; el segundo, presenta concentraciones más altas en la próstata que en cualquier otro órgano. Se desconoce la función del zinc, pero se cree que la fosfatasa ácida descompone los fosfolípidos del semen o de la cavidad vaginal, suministrando la energía necesaria a la motilidad espermática.^(31, 32) El APE es sintetizado exclusivamente en el retículo endoplasmático rugoso del citoplasma de las

células del epitelio columnar de la glándula prostática y en las glándulas periuretrales. Alcanza concentraciones en el fluido seminal un millón de veces superiores a las encontradas en el suero y que oscilan entre 0.5 a 5 mg por mililitro. La función fisiológica del APE es la licuefacción del coágulo seminal, a través de la proteólisis de la fibronectina soluble y semenogelinas I y II, en pequeños péptidos que permiten un incremento de la motilidad de los espermatozoides. Más recientemente se ha sugerido que el APE puede liberar una sustancia *kinina-like* con un papel activo en la fertilización a través de la contracción de la musculatura lisa. La síntesis del APE en las células epiteliales de la próstata normal e hiperplásica es superior a la observada en las células del adenocarcinoma, habiéndose observado además una disminución a medida que el tumor pierde su diferenciación celular. Por tanto el APE no debe ser considerado como un marcador tumoral que se produce en elevadas cantidades en las células tumorales, más bien las alteraciones en la arquitectura glandular como resultado de un efecto traumático, inflamatorio o neoplásico provocarían su liberación hacia el estroma de la glándula y posteriormente hacia el torrente sanguíneo vía capilar y linfática, o directamente a ese espacio como consecuencia de la neovascularización. A pesar de que un efecto traumático puede producir una elevación en la concentración sérica del APE, se ha podido establecer mediante varios estudios que el tacto rectal no lo incrementa significativamente; pero sí, el masaje prostático, la uretroscopia y la biopsia prostática.^(45, 46, 52) La vida media del APE ha sido estimada entre 2.2 a 3.2 días mediante modelos de regresión lineal en pacientes sometidos a prostatectomía radical.⁽⁶⁷⁾

La próstata es considerada una glándula exclusivamente de secreción externa, cuya función es la producción del líquido prostático. Durante la eyacuación, la cápsula de la próstata se contrae de manera simultánea con las contracciones del conducto deferente y vesículas seminales, de manera que el líquido prostático se une a la masa del semen. La característica alcalina esencial del líquido prostático puede ser muy importante para una buena fertilización del óvulo, pues el líquido del conducto deferente es relativamente ácido debido a la presencia de productos terminales del metabolismo de los espermatozoides y, en consecuencia, inhibe la fertilidad de éstos. También las secreciones vaginales son de tipo muy ácido (pH de 3.5 a 4). El espermatozoide no logra su mejor motilidad hasta que el pH de los líquidos vecinos se eleva hasta 6 o 6.5. El líquido prostático neutraliza la acidez de las demás secreciones después de la eyacuación y aumenta la motilidad y fertilidad de los espermatozoides.

El crecimiento y función secretoria de la próstata depende de testículos funcionales. En las células epiteliales prostáticas la testosterona, el principal andrógeno circulante, se convierte en dihidrotestosterona (DHT) por la enzima 5 α -reductasa. Se ha confirmado que la DHT es indispensable para la replicación celular.

Los estrógenos inhiben el crecimiento de la próstata en gran parte por bloqueo de la liberación de hormona luteinizante de la hipófisis, lo que inhibe la síntesis testicular de testosterona. Si se inducen estrógenos y andrógenos a animales castrados, la próstata crece de manera normal, lo que indica que los estrógenos no bloquean el crecimiento de la próstata que inducen los andrógenos por si misma.⁽⁶⁵⁾

Clasificación patológica

I. Tumores epiteliales:

- A. Adenomas benignos (hiperplasia benigna de próstata)
- B. Malignos
 - 1. Adenocarcinoma acinar
 - 2. Adenocarcinoma ductal: Transicional, escamoso, endometriode y mixto.
 - 3. Carcinoma de células pequeñas
 - 4. Carcinoma mucinoso

II. Tumores no epiteliales:

- A. Benignos
 - 1. Fibroma
 - 2. Leiomioma
- B. Malignos
 - 1. Sarcoma
 - 2. Melanoma³⁸

Esta revisión dedicada a los tumores de próstata, se limitará a exponer los aspectos relacionados con HBP y adenocarcinoma acinar, haciendo énfasis en lo referente al diagnóstico. Esto se debe a que la HBP es el tipo más frecuente de tumor benigno,⁽⁶⁶⁾ y el adenocarcinoma acinar representa más de 95% de los tumores malignos diagnosticados.⁽⁶⁷⁾

HIPERPLASIA BENIGNA DE LA PRÓSTATA

La hiperplasia benigna de la próstata (HBP) es la causa más frecuente de obstrucción del aparato urinario en varones.^(12, 30) Es un trastorno propio de la edad, con una prevalencia tan alta que su presencia en el paciente geriátrico varón ha de considerarse un hallazgo normal.⁽³⁰⁾ La próstata pesa solo unos pocos gramos en el recién nacido; en la pubertad presenta un crecimiento mediado por los andrógenos y alcanza el tamaño adulto hacia los 30 años de edad. Este tamaño permanece constante hasta que hacia la quinta década de vida se inicia una segunda fase de crecimiento en la mayoría de los varones. Este trastorno no es una causa importante de muerte, aunque sí una causa frecuente de morbilidad en la edad avanzada (prostatismo, infección urinaria, retención urinaria, hematuria y uropatía obstructiva). Y son estas secuelas las que indican la necesidad o no de un tratamiento.^(12, 30, 31, 32) Su presencia no predispone el desarrollo de carcinoma prostático.⁽³⁰⁾

Prevalencia e incidencia

La HBP se observa en todo el mundo, aunque es menos frecuente en los países orientales. La edad media en que este proceso se vuelve sintomático es aproximadamente de 65 años en los varones de grupo étnico blanco, y de 60 años en los de grupo étnico negro.⁽¹²⁾ Los estudios de autopsia indican que un 50% de los varones que se encuentran en la quinta década de la vida presentan signos anatomopatológicos de HBP y que la prevalencia aumenta hasta un 90% en la novena década de vida. Suele presentarse clínicamente después de los 50 años y su frecuencia aumenta con la edad, pero hasta en 67% de varones entre los 40 y 49 años hay pruebas histológicas de la enfermedad.^(30, 32)

Los síntomas de obstrucción prostática coinciden con la instauración de la enfermedad. En estudios realizados en hombres de 60 años o más se ha registrado una prevalencia de 35% de uno o varios síntomas de prostatismo (micción vacilante, esfuerzo, charro débil, intermitencia o uso de una sonda). Las tasas de incidencia anuales durante los años 1 y 2 de control evolutivo fueron del 16.4% al 16.1%, respectivamente. Se ha podido determinar una disminución del flujo urinario en el 25% de los hombres de 55 años de edad y este porcentaje aumenta hasta el 50% a los 75 años. Como resultado de esta elevada incidencia se calcula que un varón entre 40 y 50 años tiene un 20% a 30% de

probabilidades de requerir una prostatectomía por prostatismo a lo largo de la vida. Aunque la HBP parece aumentar con la edad, los síntomas causados por su presencia no se incrementan necesariamente también con la edad en un individuo en concreto.⁽³⁰⁾

Etiología

La HBP se relaciona con el envejecimiento y las alteraciones de las hormonas circulantes. Los andrógenos circulantes (testosterona plasmática que se transforma en DHT en el interior de la glándula prostática) tienen una correspondencia clara; la próstata no sufre hiperplasia en varones castrados o que pierden la función testicular antes de la pubertad. La castración causa atrofia del epitelio prostático.⁽⁶⁹⁾

Con el envejecimiento, disminuyen los valores séricos de testosterona en tanto que se elevan los estrógenos (el estradiol aumenta de forma absoluta o relativa en relación con los niveles de testosterona), lo que aumenta la proporción entre las dos hormonas en el plasma. Sin embargo no se ha aclarado si este cambio en los valores de la hormona circulante se relaciona de manera directa con la patogenia de HBP. Al parecer, los andrógenos y estrógenos actúan de manera sinérgica en el desarrollo de HBP en perros, duplicando estos últimos los receptores prostáticos de andrógenos. En el tejido de HBP no están elevados en realidad los valores de DHT, pero en la glándula hiperplásica ocurren alteraciones enzimáticas que favorecerían su acumulación.^(12, 69) En consecuencia, el papel desempeñado por el envejecimiento en el desarrollo de la hiperplasia prostática podría explicarse si el estradiol incrementara la acción de la DHT en seres humanos también.⁽¹²⁾

Patogenia

A diferencia de la fase de crecimiento puberal que afecta de forma difusa a toda la glándula, la hiperplasia prostática se inicia en las regiones periuretrales en forma de proliferación localizada que evoluciona comprimiendo el resto de la glándula normal. La denominación de HBP es adecuada si se tienen en cuenta las observaciones histológicas. Desde el punto de vista histológico, el tejido hiperplásico tiene una arquitectura nodular y está formado por diferentes cantidades de epitelio glandular, estroma y músculo liso.^(12, 32, 69) La hiperplasia tienen su origen en la zona de transición de la próstata que rodea la

uretra entre el cuello vesical y el veru montanum; esto es el área que se extirpa en la resección transuretral de próstata.⁽²⁰⁾ Cuando se produce hiperplasia, se identifica endoscópicamente un agrandamiento de la zona de transición en el lóbulo medio y lateral, que puede comprimir y obstruir la uretra; rara vez la glándula hiperplásica crece en dirección posterior y produce una obstrucción del recto con estreñimiento.^(12, 30)

El aspecto endoscópico de "oclusión visual" de la luz de la uretra prostática por HBP no constituye un predictor fiable del grado de intensidad de los síntomas obstructivos. Es más bien un signo compatible o que explica el prostatismo cuando lo hay. La hiperplasia epitelial o glandular de la próstata es sensible a la acción de las hormonas. Se conoce desde hace tiempo que la privación androgénica reduce el tamaño de la próstata. Los componentes de músculo liso del estroma prostático y del la cápsula pueden causar también síntomas de obstrucción. Estos tejidos responden a la estimulación alfaadrenérgica y el bloqueo de la misma puede relajar el músculo liso y reducir la resistencia a la salida que presentan algunos pacientes con obstrucción. El prostatismo por HBP puede entenderse ahora como síntomas de obstrucción de la salida vesical por un proceso mecánico, es decir, hiperplasia de lóbulos de la próstata o por un proceso dinámico, es decir, una contracción alfaadrenérgica del músculo liso.

Diagnóstico

Para facilitar la realización de la historia clínica y proporcionar unas directrices reproducibles en cuanto a la intensidad de los síntomas, se han desarrollado diversos formatos de cuestionarios con puntuación, como el *Madsen-Iversen Point System* y los *Boyarstky Guidelines*. Otro cuestionario cuyo uso se ha fomentado es el *Índice Sintomático de la American Urology Association (AUA)* como sistema validado de puntuación de los síntomas (cuadro 1). Este cuestionario de una página, plantea siete preguntas relativas a los síntomas miccionales más relacionados con el prostatismo y una pregunta relativa a la calidad de vida del paciente. Se pide al paciente que valore la frecuencia de cada síntoma durante el último mes entre 0 a 5 para las primeras siete preguntas y entre 0 a 6 para la pregunta ocho. La puntuación total orienta respecto al grado de los síntomas; es decir, leve para valores inferiores a 8, moderada para valores de 8 a 19 y grave para un valor igual o superior a 20. Los cuestionarios de puntuación de síntomas pueden ser útiles en la evaluación del paciente individual y también de la intensidad del prostatismo.

Cuadro 1 Índice sintomático de la American Urology Association

Instrucciones: Circule la categoría en la cual se cataloga para cada pregunta. El total de la sumatoria debe ser comparado con los rangos indicados en la clasificación de síntomas.

Durante el último mes...

Calificación internacional de la sintomatología de la próstata

Casi nunca	Menos de 1 vez en 5	Menos de la mitad de las veces	La mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre
------------	---------------------	--------------------------------	-----------------------	------------------------------	--------------

1. ¿Cue tan frecuente ha tenido la sensación de no poder vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	0	1	2	3	4	5
2. ¿Cue tan frecuente ha tenido que volver a orinar antes que transcurran dos horas desde la última vez?	0	1	2	3	4	5
3. ¿Cuántas veces se ha visto usted deteniendo y reiniciando la micción varias veces mientras orina?	0	1	2	3	4	5
4. ¿Con que frecuencia ha encontrado dificultad de responder al llamado al orinar?	0	1	2	3	4	5
5. ¿Cuántas veces ha tenido un chorro urinario débil?	0	1	2	3	4	5
6. ¿Cuántas veces ha tenido que presionar o hacer esfuerzo para iniciar la micción?	0	1	2	3	4	5
7. ¿Cuántas veces ha tenido que levantarse a orinar desde que se acuesta hasta que se levanta por la mañana?	0	1	2	3	4	5

Calidad de vida asociada a los síntomas urinarios

Completado	Satisfecho	Mayormente satisfecho	Opinión mixta	No Satisfecho	Infeliz	Terrible
------------	------------	-----------------------	---------------	---------------	---------	----------

8. ¿Cómo se sentiría el número que basan el resto de su vida con la actual condición urinaria?	0	1	2	3	4	5	6
--	---	---	---	---	---	---	---

Clasificación de síntomas

Puntos acumulados	Clasificación	Significación
0-7	Leve	Paciente requiere de un chequeo durante el siguiente año
8-19	Moderao	Paciente necesita un chequeo completo inmediato
20-41	Severo	Paciente requiere de tratamiento lo antes posible

• Fuente: Tomado de Laboratorios Abbott; Su próstata y la edad.

La historia clínica debe incluir una revisión de las medicaciones del paciente, incluyendo los preparados de venta sin receta. Hay muchos medicamentos que pueden contribuir a producir síntomas obstructivos a través de sus propiedades anticolinérgicas o alfaadrenérgicas.⁽³⁰⁾

La sintomatología por HBP es obstructiva o irritativa (cuadro 2). No existe una relación directa entre el grado de obstrucción y el tamaño prostático. Los síntomas iniciales pueden ser mínimos debido a que la hipertrofia compensadora de la musculatura detrusora de la vejiga puede compensar la resistencia al flujo de la orina. Al incrementarse el grado de obstrucción, el paciente puede presentar disminución en el calibre y fuerza del chorro de orina, dificultades para iniciar la micción, sensación de vaciamiento incompleto y en ocasiones retención urinaria. A medida que aumenta la cantidad de orina residual, pueden aparecer nicturia, incontinencia urinaria y vejiga palpable. Por último aparecen las manifestaciones de la retención urinaria crónica con obstrucción, entre ellas la uremia.^(12, 30, 69) En ocasiones, algunos cuadros de obstrucción casi completa pueden quedar compensados hasta el punto que la sintomatología es mínima o nula.⁽¹²⁾

Cuadro 2 Signos y síntomas de prostatismo

<i>Sintomas obstructivos</i>	<i>Sintomas irritativos</i>	<i>Signos</i>
Disminución de la fuerza del chorro Micción vaciante Intermitencia Esfuerzo miccional Vaciado incompleto	Imperiosidad Poloquiuria Nicturia Disuria Incontinencia por imperiosidad	Bacteriuria Próstata grande Residuo postmiccional elevado Vejiga trabeculada Chorro mal observado

- **Fuente:** Tomado de Hollander, J. B. et al. Prostatismo; Hiperplasia benigna de la próstata. Clin Urol de Norteam 1996.

La exploración física deberá incluir una percusión de la región suprapúbica para descartar una distensión vesical importante. Aparte de la distensión vesical los datos físicos usuales en HBP se limitan a la próstata. Durante el tacto rectal debe definirse el tamaño, consistencia, sensibilidad y forma de la próstata.^(12, 30, 69) Se puede examinar con el paciente en posición genupectoral, en la posición de Sims (decúbito lateral derecho con el miembro inferior derecho totalmente extendido y el miembro inferior izquierdo flexionado), en posición de litomía o de pie con inclinación hacia adelante de 45°. El

guante debe lubricarse muy bien e insertar el dedo índice con lentitud en el recto, para dar tiempo a que se relaje el esfínter anal. La próstata normal, del tamaño de una nuez, tiene la consistencia de una goma para borrar de lápiz (o región hipotenar). El crecimiento de la próstata hiperplásica es variable, por lo general no más de dos a tres veces el normal, pero en ocasiones suele exceder este tamaño. Su consistencia es aún ahulada pero puede ser más carnosa, en particular en glándulas más grandes.⁽⁶⁶⁾ El tacto rectal sólo permite una estimación general del tamaño de la próstata y nunca debe confiarse en él para descartar una obstrucción prostática, ya que puede existir obstrucción incluso en ausencia de alteraciones en el examen rectal.^(12, 30, 66)

La mayoría de pacientes con obstrucción del flujo de salida vesical pueden ser estudiados adecuadamente sin necesidad de ninguna otra exploración, a parte del análisis de orina y la creatinina sérica para descartar la presencia de hematuria, infección o insuficiencia renal.⁽⁶⁶⁾

Puede obtenerse información adicional mediante la cistoscopia y las pruebas urodinámicas. Es posible valorar con mayor exactitud la anatomía de la próstata mediante ultrasonografía transrectal y cistouretroscopia. Esta última puede ser engañosa como prueba de selección para obstrucción prostática, debido a que una próstata anatómicamente pequeña puede producir una obstrucción importante durante la micción. La prueba más útil para comprobar una obstrucción urinaria es medir el flujo de orina.⁽⁶⁶⁾ Los medidores de flujo permiten determinar el flujo urinario máximo, que puede graficarse contra la edad del paciente en un nomograma, comparando así el flujo urinario máximo del paciente con el de un varón normal de su misma edad. La urofluometría es una prueba excelente para obstrucción prostática. La presencia de una obstrucción alta de la vía urinaria y el grado de vaciamiento de la vejiga pueden comprobarse mediante una pielografía intravenosa (PIV) con estudio postmiccional o un ecograma renal con determinación ecográfica de la orina vesical residual. Es posible evaluar el volumen residual postmiccional mediante una estimación ecográfica de la vejiga o bien directamente mediante sondaje.^(30, 66) Por último, puede estar indicado un estudio de imagen de las vías urinarias altas en los casos en los que el volumen residual postmiccional es muy alto y existe una insuficiencia renal, o se detecten signos de infección o hematuria.⁽³⁰⁾

La identificación de proteínas próstata-específicas fué reportada por varios grupos de investigación durante los años setenta. Haro et al en 1971, Li y Beling en 1973 y

Sensibough en 1978 identificaron, respectivamente, a partir del plasma seminal, la γ -seminoproteína, la proteína E1 y la proteína P30, que posteriormente han sido consideradas como la misma proteína. Recientemente se ha comprobado que esta proteína tiene la misma secuencia de aminoácidos que el APE. En 1979, Wong et al purificaron el APE demostrando que se encontraba presente en el tejido prostático, el plasma seminal y el suero.^(5, 6)

Con el advenimiento de tecnología para generar y analizar anticuerpos monoclonales, la detección serológica de antígenos relacionados con tumores ha ido cobrando más auge en el diagnóstico del cáncer. Los anticuerpos monoclonales han permitido el aislamiento y caracterización bioquímica de los antígenos. Estos antígenos relacionados con tumor pueden expresarse en algunas células normales, pero la expresión cuantitativa puede ser útil para identificar áreas transformadas. En la actualidad se están realizando pruebas serológicas con el antígeno prostático específico (APE), que es una glucoproteína sérica de 34,000 daltons que pertenece a la familia de genes de la calicreína humana, sintetizado por las células epiteliales de la próstata humana, y su función está relacionado con la licuefacción del semen después de la eyaculación. De todos los marcadores tumorales que existen, el APE es uno de los pocos marcadores órgano-específico.^(7, 8) Si se utiliza solamente el APE para la detección del cáncer prostático, se da un alto porcentaje de falsos positivos, detectando cáncer en un 30% de los pacientes con valores de APE por sobre lo que se considera como normal (hasta 4 ng/ml). Esto se debe a que las concentraciones séricas superiores a 4 ng/ml sugieren la posible existencia de cáncer, pero puede elevarse (aunque en menor proporción) en situaciones de benignidad como: HBP, prostatitis y el infarto prostático.^(4, 7, 12, 16, 26, 35, 37, 56) En la HBP existen diversos factores que estarían relacionados con el nivel del APE, entre los que destacan: el volumen prostático y la proporción de epitelio glandular versus la cantidad de estroma.⁽⁹⁾ Para diferenciar esto se han descrito diversas alternativas para diferenciar si el APE se eleva por la presencia de adenoma y/o por cáncer, entre éstas tenemos: correlacionar el APE con la edad,^(6, 12, 52, 58, 67) velocidad APE (considerando como normal variaciones de hasta 0.75 ng/ml/año indica HBP),^(58, 64, 67) Densidad del antígeno prostático específico (DAPE, normal < 0.15 indica HBP),^(2, 23, 26, 35, 43, 50, 58, 67) relación densidad del antígeno prostático específico/grado de hiperplasia (DAPE/GH, normal < 0.045 indica HBP),⁽⁷⁾ APE libre/APE total, y más recientemente el APE libre y el unido a la α_1 -antiquimiotripsina (para información más detallada consultar diagnóstico de carcinoma de próstata).^(3, 8, 16, 24, 50, 67)

El diagnóstico definitivo de HBP se establece mediante el estudio anatómopatológico. El espécimen para estudio puede obtenerse mediante biopsia (perineal, transrectal, etc.) o directamente a través de prostatectomía.^(16, 65) En el caso de hiperplasia nodular, los nódulos pueden originarse del tejido glandular o del estroma fibromuscular. Macroscópicamente los nódulos glandulares son de consistencia blanda, de color amarillo rosado, están bien separados de la cápsula prostática comprimida y exudan líquido prostático lechoso; mientras los nódulos fibromusculares son de color gris pálido, duros, fibrosos, su separación de la cápsula prostática adyacente es menos clara y no exudan líquido prostático. Microscópicamente existe proliferación o dilatación glandular o proliferación fibrosa o muscular del estroma. Cuando predomina el componente epitelial existe disposición en forma de conglomerados de glándulas pequeñas o grandes con dilataciones quísticas, tapizadas por dos capas celulares, una interna de epitelio columnar y una externa cúbica o aplanada, dispuesta sobre la membrana basal sin soluciones de continuidad. Es característico que el epitelio se disponga en numerosos pliegues y yemas papilares, más prominentes que en la próstata normal. Si por otro lado predomina la hipertrofia o hiperplasia fibromuscular, se forman conglomerados de células fusiformes, casi macizas, sin glándulas. No es raro descubrir acúmulos de linfocitos en el estroma. A menudo se observan otras dos alteraciones histológicas: focos de metaplasia escamosa y pequeñas zonas de infarto.⁽¹⁶⁾

Tratamiento

En la actualidad con el desarrollo de nuevos agentes y técnicas quirúrgicas, se han ampliado las opciones disponibles para el tratamiento médico y quirúrgico de la HBP. El método terapéutico ha cambiado. Debe ofrecerse ciertamente el tratamiento médico como una opción previa al tratamiento quirúrgico.

Entre las modalidades del tratamiento médico tenemos: inhibidores de la 5 α -reductasa (finasterida, 5 mg. P.O. al día) que bloquea la conversión de testosterona en dihidrotestosterona, dando lugar a una privación androgénica en el tejido prostático y como consecuencia se produce una disminución del tamaño de la glándula prostática. Los antagonistas α_1 -adrenérgicos (terazosina, 5 ó 10 mg. P.O. al día y Doxazosina 4 u 8 mg. P.O. al día) que bloquean el tono alfaadrenérgico, lo cual además de disminuir la presión uretral total puede ejercer un efecto beneficioso en los pacientes hipertensos. Una de los

aspectos a tener en cuenta al elegir una medicación con estos agentes es el tiempo que tardan en actuar, ya que con el empleo de finasterida pueden ser necesarios de 3 a 6 meses de uso para apreciar un efecto beneficioso, mientras que el efecto terapéutico de terazosina se presenta de 4 a 6 semanas. Otra alternativa disponible es la medicación de extractos vegetales, pero según estudios los resultados no son muy aceptables.

Entre las opciones de tratamiento quirúrgico tenemos: la resección transuretral de próstata (RTUP), prostatectomía suprapúbica (PSP), prostatectomía retropúbica (PRP) y la prostatectomía transperineal (PTP). Hasta la pasada década, la RTUP, ha constituido la principal modalidad terapéutica para la HBP. Las indicaciones para RTUP continúan siendo: prostatismo molesto, hematuria o las infecciones urinarias recidivantes como consecuencia de la HBP, la retención urinaria y la uropatía obstructiva. Puede producir una mejoría sintomática en el 80 a 90% de los casos, pero los resultados obtenidos pueden variar en función de los antecedentes del paciente, el tamaño prostático y los factores de riesgo. La incisión transuretral de próstata (ITUP) presenta resultados similares a los de la RTUP con menos complicaciones. La vaporización del tejido prostático por medio del electrodo denominado Vaportrode es el principio en que se basa la técnica conocida como electrovaporización transuretral de próstata. Esta técnica es útil para próstatas pequeñas, pero su eficacia puede ser limitada en el tratamiento de próstatas muy grandes. En la prostatectomía con láser los tejidos sufren una necrosis, destrucción o vaporización al ser expuestos a haces de energía láser durante 30 a 90 segundos. Una técnica que en principio cobró gran popularidad por brindar mejoría sintomática y del flujo urinario con una morbilidad general baja fue la dilatación transuretral con balón de próstata, desgraciadamente el control evolutivo a largo plazo evidencia que hasta el 80% de los pacientes podían necesitar un nuevo tratamiento en un plazo de 4 años. Por lo que su uso se ha descontinuado. Entre las técnicas cuyo aplicación y curso evolutivo no han sido definidos totalmente encontramos: las endoprótesis prostáticas, ultrasonidos enfocados de alta densidad, termoterapia con microondas transuretrales y la ablación transuretral de próstata mediante aguja.⁽³⁰⁾

CARCINOMA DE PRÓSTATA

El adenocarcinoma acinar representa el 95% de los diagnósticos de cáncer prostático. Durante el año de 1995 se diagnosticó en Estados Unidos un caso nuevo de cáncer de

próstata cada 3 minutos por término medio. La mayoría de estos casos de reciente descubrimiento se detectaron gracias a una biopsia prostática realizada bajo control ecográfico transrectal (ETR), que se solicitaba únicamente al descubrir una concentración sérica elevada del APE o al detectar anomalías al tacto rectal. Se ha demostrado que la mejor manera de hacer diagnóstico precoz de cáncer es el empleo combinado del tacto rectal y el APE, ofreciendo esta asociación además de una alta certeza diagnóstica, la mejor relación costo-eficacia.⁽⁴⁷⁾ La importancia del diagnóstico de cáncer en estadios tempranos, radica en que las posibilidades de curación que ofrece la cirugía son mayores en esta etapa, mientras que el diagnóstico de carcinoma prostático en etapas tardías únicamente permite el tratamiento paliativo.^(42, 47)

Prevalencia e incidencia

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna más frecuente en los hombres en EE.UU., y la tercera causa más frecuente de muerte en varones mayores de 55 años (después del cáncer de pulmón y de colón). Esta enfermedad es rara antes de los 50 años y su incidencia aumenta con la edad.^(12, 48) En EE.UU. solo en 1995 casi 40,000 miembros activos y productivos murieron por cáncer de próstata.⁽⁵⁰⁾ En este país se diagnosticaron aproximadamente 132,000 casos nuevos. La frecuencia varía en diferentes partes del mundo. En EE.UU. afecta en mayor proporción a personas de raza negra (22 muertes por 100,000 varones) que a los caucásicos (14 muertes por 100,000), en Suecia hay 22 muertes por 100,000 y en Japón 2 por 100,000. No obstante, los inmigrantes japoneses a EE.UU. desarrollan este cáncer con la misma frecuencia que el resto de los varones, lo que sugiere la existencia de algún factor ambiental.^(12, 48) En Guatemala los datos disponibles señalan que el cáncer de próstata es la quinta neoplasia más frecuente en varones de todas las edades y la tercera en mayores de 55 años (después del cáncer de piel y de estómago).⁽⁴⁰⁾

Casi todos los cánceres de próstata permanecen latentes, y nunca originan enfermedad manifiesta en clínica. El cáncer prostático se detecta en alrededor de 33% de los varones de 80 años de edad, y 60% de los de más de 80 años tiene dicho tipo de cáncer, no diagnosticado, asintomático. Para un varón de 50 años de edad el riesgo durante toda la vida de aparición de cáncer de próstata es de 42%; sin embargo, sólo hay riesgo de 9.5% durante toda la vida de presentar cáncer prostático clínico, y de 2.9% de

morir por dicho tipo de cáncer.⁽⁵⁸⁾

Etiología

Se desconoce la etiología del carcinoma de la próstata. No ocurre en varones castrados antes de la pubertad y regresa después de la castración o el tratamiento con estrógenos, pero no se ha establecido una etiología hormonal. Al parecer, no tiene relación causal con HBP. Es posible como ya se mencionó, que participen algunos factores ambientales, ya que en varones que migran de áreas en las que el cáncer prostático es raro a zonas en las que es más común, aumenta la frecuencia de la enfermedad.⁽⁵⁹⁾ Se sabe que los factores genéticos participan en la determinación del riesgo de cáncer prostático. Los varones que tienen un familiar de primer grado con dicho tipo de cáncer muestran dos veces más probabilidades de presentar la enfermedad. Cuando están afectados dos o tres familiares de primer grado, los riesgos son 5 a 11 veces más altos. El riesgo relativo se modifica por la edad del individuo bajo riesgo, la edad del familiar afectado, y el número de familiares con esa enfermedad. En casi todos los estudios de pacientes y testigos se ha encontrado correlación positiva entre aumento de la ingestión de grasa de origen animal y el riesgo de cáncer de próstata. Los resultados de estos estudios sugieren que el consumo de carne roja y productos lácteos incrementa el riesgo. Se piensa que los carcinógenos que se forman durante la cocción de la carne roja pueden ser la causa del aumento del riesgo. La ingestión excesiva de ácidos grasos esenciales, en especial la combinación de ácido α -linoleico alto y ácido linoleico bajo, parece ser un factor de riesgo en particular potente para cáncer de próstata. La carne roja y los productos lácteos tienen una proporción alta entre ácido α -linoleico y linoleico, al igual que el aceite de soya y de colza. Actualmente se estudian tres áreas de exposición ocupacional: exposición al cadmio, agricultura (con múltiples exposiciones a peligros ambientales potenciales y toxinas químicas), y la fabricación del caucho, pero los datos son inadecuados para establecer una relación causal.⁽⁶⁰⁾ Se han detectado virus oncógenos en las células del cáncer de próstata, pero no se ha establecido una relación etiológica directa.⁽⁶¹⁾ Entre los factores protectores se ha asociado el consumo de tomate, ya que su ingestión tiene relación inversa importante con la incidencia de cáncer prostático. Se cree que un pigmento carotenoide, el licopeno, es el responsable de dicho efecto protector. Algunas pruebas epidemiológicas han sugerido una relación positiva entre vasectomía y el riesgo de cáncer de próstata, pero se desconoce el

mecanismo por el cual induce carcinogénesis.⁽⁵⁶⁾

Patogenia

El 95% ó más de los cánceres de próstata son adenocarcinomas originados en los acinos prostáticos, y el resto carcinomas de células transicionales, escamosos y sarcomas.^(38, 69) El adenocarcinoma puede iniciarse en cualquier punto de la próstata, aunque suele originarse en la región periférica de la glándula, y es común que invada el tejido periuretral, causando obstrucción uretral subsecuente por extensión directa hacia la vejiga o diseminación detrás de la misma a través de las vesículas seminales. Su diseminación se produce por tres vías: extensión directa (local), linfática y hemática. La cápsula prostática se presenta como una limitante a la extensión directa del carcinoma prostático, constituyendo una frontera natural contra el crecimiento del tumor hacia estructuras adyacentes, aunque se extiende directamente hacia arriba a las vesículas seminales y al suelo de la vejiga; invadiendo la uretra posterior, el trigono vesical, las vesículas seminales, el ambiente periprostático, sobre todo los alrededores laterales prostáticos y el ambiente celular pélvico. La invasión del recto no es frecuente, ya que la aponeurosis de Denonvilliers constituye un freno para la invasión neoplásica. La extensión linfática se evalúa mejor mediante la exploración quirúrgica: la frecuencia con que esto ocurre se correlaciona con el tamaño y grado histológico del tumor. Sólo aproximadamente una décima parte de los tumores de grado menor de 5 (escala de Gleason) tienen afectación de ganglios linfáticos, mientras que más del 70% de los tumores con grado de 9 ó 10 tienen afectación linfática en el momento del diagnóstico. La vía de diseminación linfática (en orden decreciente) es a través de los ganglios obturador, iliaco interno, iliaco común, presacro y paraaórticos. Las metástasis hematógenas suelen ser con mayor frecuencia óseas (vértebras lumbares > fémur proximal > pelvis > vértebras torácicas > costillas > esternón > cráneo > húmero) que viscerales (pulmón > hígado > glándulas suprarrenales).^(12, 38, 69)

Por su evolución impredecible, el cáncer de la próstata progresa muy lentamente en algunos varones, que pueden tener buena salud durante años sin tratamiento. Mientras que en otros la enfermedad muestra una diseminación metastásica rápida que conduce a la muerte temprana. Como no es posible diferenciar a los enfermos que pueden vigilarse de manera conservadora y a quienes requieren tratamiento rápido, es esencial tratar de

37, 58) Básicamente se han propuesto cuatro métodos para mejorar la utilidad clínica del APE sérico: densidad APE (DAPE),^(7, 23, 28, 36, 43, 50, 52, 57) velocidad del APE (VAPE),^(52, 64, 67) rangos de normalidad de APE según la edad^(6, 12, 52, 58, 67) y variedades moleculares del APE.^(3, 8, 10, 14, 50, 67) Sin embargo, todos ellos deben ser objeto de mayor estudio para definir el papel que desempeñan en el diagnóstico del cáncer de próstata.^(7, 50)

La DAPE fué introducida por Benson et al, y corresponde a la razón entre el nivel sérico de APE y el volumen prostático determinado mediante ultrasonografía transrectal. Estudios han logrado establecer el nivel de corte del DAPE en 0.15 para discriminar entre HBP y cáncer localizado en los pacientes con APE entre 4 y 10 ng/ml. Si el nivel del APE es igual o menor a 4 ng/ml la determinación de la DAPE no es necesaria si el tacto rectal es normal; si el valor del APE está entre 4 y 10 ng/ml y el tacto rectal es normal, es importante la determinación de la DAPE, y si este es igual o superior a 0.15 se recomienda la realización de biopsia prostática sistemática y, si es inferior a 0.15, controles seriados de APE y tacto rectal. Por tanto un valor inferior o igual a 0.15 sugiere patología benigna, mientras que un valor mayor indica sospecha de cáncer.

Carter et al han definido la VAPE como el incremento del APE en relación al tiempo. Los pacientes que presentan incrementos anuales del APE menores a 0.75 ng/ml sugieren la presencia de HBP, mientras que incrementos mayores son indicativos de la existencia de cáncer prostático. Brower et al han determinado que un incremento anual del 20% en el nivel sérico de APE es altamente sugestivo de cáncer de próstata. La VAPE tiene especial valor en el seguimiento de pacientes con cáncer prostático que tienen APE menor de 4 ng/ml.

Los rangos de normalidad de APE según edad oscilan entre 0 y 2.5 ng/ml en el intervalo de 40 a 49 años; entre 0 y 3.5 ng/ml en el de los 50 a 59 años; entre 0 y 4.5 ng/ml en el de los 60 a 69 años; y entre 0 y 6.5 ng/ml en el de los 70 a 79 años. Algunos autores apoyan este criterio, pero otros consideran que es un criterio más eficaz la DAPE.

El diagnóstico a través de las formas moleculares del APE fué sugerida al observar que la concentración sérica del complejo APE- α_1 -antiquimiotripsina es superior a la del APE libre en pacientes con cáncer de próstata, mientras que la relación se invierte en pacientes con HBP, en quienes el APE libre es la forma predominante en el suero. Con un

nivel de corte del cociente APE libre/APE total de 0.18 se consigue una sensibilidad del 90% y una especificidad del 73% para el diagnóstico de tumores prostáticos. Por tanto valores menores de 0.18 son sugestivos de carcinoma prostático, mientras que valores superiores sugieren HBP.⁽⁶⁷⁾

La biopsia prostática es uno de los estudios más importantes de esta glándula utilizados en la evaluación de pacientes con sospecha de carcinoma.^(12, 21, 31, 63, 66) Tanto los hallazgos de la ecografía como el grado de elevación del APE, tamaño de la próstata, nódulos prostáticos sospechosos, y el índice de sospecha de carcinoma por la historia, influyen en la decisión de hacer o no una biopsia.^(12, 21) La biopsia está indicada cuando se detecta la presencia de una anomalía en la palpación, en las técnicas de imagen, elevación de la concentración sérica de APE, y al aparecer sintomatología de las vías urinarias inferiores en varones en los que no existe ninguna causa conocida de obstrucción.^(12, 33) Un espécimen adecuado puede obtenerse mediante la biopsia con aguja.⁽¹⁵⁾ La biopsia con aguja puede realizarse por vía transperineal o transrectal, teniendo la primera menos riesgo de contaminación bacteriana y una toma de muestras más precisa la segunda.^(12, 65) La biopsia prostática transrectal con una aguja de disparo rápido con resorte y control ecográfico, proporciona un método preciso de recogida de muestras de la lesión y del resto de la glándula, y es la técnica preferida.⁽¹²⁾ Como preparación para la biopsia prostática transrectal ecodirigida se instruye a los pacientes a cerca del lavado rectal por medio de un enema y el inicio de antibiótico profilaxis con quinolona la noche anterior al examen. Al momento del examen se instalan 20 cc. de povidona yodada en el ampolla rectal. Se coloca al paciente en posición de decúbito lateral izquierdo o litotomía. Inicialmente se practica un cuidadoso toque rectal y luego se introduce el transductor, procediendo a examinar la próstata en plano transversal y longitudinal desde las vesículas seminales hasta el apex prostático. La evaluación ecográfica se practica notando las características de la próstata, su ecogenicidad y buscando lesiones, especialmente en las zonas de palpación anormal. Además se determinan sus dimensiones para calcular el volumen prostático y establecer el valor de la densidad APE ($DAPE = APE / \text{Volumen prostático}$). Finalmente se procede a biopsiar la próstata sistemáticamente empleando una aguja automática, con la que se toman 3 biopsias en cada lóbulo (a nivel de la base cerca de las vesículas seminales, en el tercio medio y en el apex), y eventualmente, adicionales de alguna zona sospechosa al tacto rectal.^(7, 25, 46, 63) La biopsia por aspiración con aguja fina y examen citológico posterior, proporciona un diagnóstico inmediato con mínimas molestias al paciente y con un grado mínimo de morbilidad. Existen además otros accesos

para realizar la biopsia prostática, entre las que tenemos: la biopsia transuretral, biopsia perineal abierta, la biopsia retropúbica. De todos los accesos el de la biopsia transuretral es el menos exacto, porque las lesiones empiezan en la periferia de la glándula y la biopsia de lesiones tempranas pueden dar lugar a fracasos. Es por esto, que su uso se ha limitado a lesiones que obstruyen el cuello de la vejiga. La biopsia perineal abierta ofrece máxima exactitud, pero se realiza en pocos casos debido a que conlleva el riesgo de impotencia, al menos temporal, y es un procedimiento quirúrgico más complicado. La biopsia retropúbica se ha reservado para aplicarse durante la prostatectomía retropúbica radical y en la actualidad su empleo se ha reducido considerablemente.^(12, 21, 25, 46, 57)

En el examen macroscópico el tejido neoplásico parece arenoso, amarillento o blanco grisáceo y de consistencia firme. Sin embargo, los cánceres prostáticos que no producen reacción proliferativa del estroma no son duros. En adenocarcinomas bien diferenciados, las glándulas pueden ser pequeñas o de tamaño medio con una sola capa uniforme de epitelio cuboideo o cilíndrico bajo. En ocasiones, las glándulas son algo mayores con un patrón papilar o cribiforme. El citoplasma de las células tumorales es pálido, a menudo vacuolado y el núcleo es redondeado u ovalado y vesiculoso. Las mitosis son muy raras. Cuando tumores bien diferenciados se manifiestan con masas redondeadas de límites netos, hay que hacer el diagnóstico diferencial con una hiperplasia nodular. En términos generales, las acinas malignas son más pequeñas y se encuentran menos separadas, con patrón cribiforme, con poco estroma intermedio y están tapizadas por una sola capa celular. En los tumores escasamente diferenciados solo se conoce el patrón glandular mediante un examen cuidadoso. En estos casos las células tumorales crecen en cordones, nidos o en sábana. Al mismo tiempo, las células muestran caracteres citológicos típicos de malignidad, con nucleolos acidófilos prominentes e intensa actividad mitótica. La producción de estroma puede ser escasa o bastante abundante en algunas lesiones, proporcionando a la neoplasia una consistencia dura.⁽¹⁶⁾

Clasificación del grado y etapa

Los carcinomas de próstata como la mayor parte de los tipos de cáncer, se clasifican en grados y estadios. Desgraciadamente, se han descrito diversos sistemas y ninguno de ellos tiene una aceptación universal. La clasificación en grados es especialmente importante en el cáncer de próstata, ya que generalmente existe una excelente correlación

entre el pronóstico y el grado de diferenciación. El sistema de Gleason se basa en el grado de diferenciación glandular y el patrón de crecimiento del tumor en relación con el estroma. Su esquema de gradación consiste en clasificar de forma independiente con números del 1 al 5 (según sea más o menos diferenciado) el patrón histológico dominante y no dominante (en términos de área); realizando una suma final que da una puntuación total de 2 a 10 para cada tumor.^(15, 36 y 65) Existe probabilidad alta de descubrir cáncer diseminado más allá de la cápsula prostática con una puntuación de Gleason mayor de 6.⁽⁶⁵⁾ Por otro lado, el sistema de Gaeta se basa en el grado de diferenciación glandular así como en el aspecto de los núcleos.^(14, 38, 65)

El tratamiento del carcinoma prostático depende sobre todo de la etapa de la enfermedad. La clasificación más utilizada para este propósito es la de Whitmore-Jewett (cuadro 3).^(12, 16, 38, 65)

Cuadro 3. Estadío del cáncer de próstata de Whitmore-Jewett

Estadio	Cambios histológicos (% metástasis)	Definición
A		Detección incidental en tejido prostático escirpado por problema aparentemente benigno
A1	2	Lesiones bien diferenciadas que ocupan < 5% del tejido reseado
A2	23	> 5% del tejido reseado es cáncer o se trata de un tumor pobremente diferenciado
B		Tumores palpables al el tacto rectal y limitados a la próstata
B1	18	Tumor limitado a un lóbulo
B2	35	Tumor que afecta ambos lóbulos
C		Tumores con extensión local fuera de la próstata, sin metástasis a distancia por Clínica
C1	50	Tumor que no afecta a las vesículas seminales
C2	80	Extensión periprostática con afectación de vesículas seminales
D		Tumores con metástasis a distancia
D1	100	Tumor con metástasis en ganglios linfáticos pévicos con cirugía o biopsia por aspiración
D2	100	Extensión a huesos o vísceras
D3	100	Resistente a terapia hormonal

• Fuente: Tomado de Khoury, S. and C. Chalerlain. Clasificación of urological tumors. Paris, 1991.

Conviene señalar que la clasificación de estadios clínicos es imperfecta, pues muchos pacientes en estadios A2, B o C tienen metástasis ganglionares ocultas que sólo se descubren con una intervención quirúrgica y estudio histológico posterior. No se sabe la frecuencia con que se escapan metástasis hematógenas precoces con el actual

procedimiento de clasificación del estadio para cáncer de próstata. Sin embargo sirven como patrón de referencia para tomar decisiones terapéuticas y para establecer el pronóstico de los pacientes como se describirá posteriormente.^(12, 16, 38, 69)

Otra clasificación utilizada es la de TNM, la cual ha sido adoptada por la Unión internacional contra el cáncer (cuadro 4).⁽³⁸⁾

Cuadro 4 Estadio del cáncer de próstata de TNM

<i>Estadio</i>	<i>Definición</i>
Tis	Carcinoma in Situ
T0	Tumor no palpable
T1	Tumor rodeado de glándula normal
T2	Tumor confinado a la glándula con deformación del contorno
T3	Tumor que rompe la cápsula e infiltra vesículas seminales
T4	Tumor que engloba estructuras adyacentes
N0	Sin adenopatía
N1	Adenopatía única homolateral
N2	Adenopatía contralateral / bilateral / múltiple
N3	Adenopatías regionales
N4	Adenopatías inguinales / ilíacas / órticas
M0	Sin metástasis
M1	Con metástasis

• Fuente: Tomado de Khoury, S. and C. Chatelain. Classification of urological tumors. Paris, 1991.

El antígeno prostático específico epitelial (APEE) ha sido de gran ayuda para establecer la procedencia de metástasis en el carcinoma prostático oculto o en el cáncer prostático con alto grado indiferenciación. Reportándose una sensibilidad y especificidad del 100%.⁽⁵¹⁾

Tratamiento

Los pacientes con enfermedad en estadio A1 se han tratado tradicionalmente de manera conservadora, ya que se piensa que la enfermedad es latente y sin importancia clínica.⁽⁶⁸⁾ En fecha más reciente se reconoció que casi el 16% de pacientes con

enfermedad A1 no tratados desarrolla carcinoma metastásico de la próstata en el transcurso de 10 años.^(32, 33) En consecuencia, puede ser aconsejable tratar en forma agresiva a los varones sanos menores de 65 años con afección en etapa A1. Los pacientes en estadio A2 y B requieren tratamiento adicional, ya que si no se tratan, muchos desarrollan la enfermedad metastásica. Las opciones terapéuticas para estas etapas clínicas incluyen la prostatectomía radical y radioterapia. En la primera se extirpan la totalidad de la próstata y las vesículas seminales por vía perineal o retropúbica. El índice de curaciones en pacientes que se someten a prostatectomía radical con enfermedad localizada es excelente, con igual supervivencia a los 15 años en quienes la enfermedad está limitada a la glándula en el estudio anatomopatológico que la de varones de edad similar sin cáncer de próstata. Las principales complicaciones de la prostatectomía radical son incontinencia urinaria e impotencia. Sin embargo, adelantos recientes en cirugía reducen el riesgo de incontinencia urinaria importante a menos del 5% y permiten conservar la potencia en más del 70%.

La radioterapia se administra por rayo externo o semillas radiactivas intersticiales que se implantan quirúrgicamente en la próstata. Aunque no hay acuerdo general sobre este tema, al parecer, la radioterapia es más apropiada en pacientes con afección localizada que no desean someterse a prostatectomía radical o no son candidatos quirúrgicos por la edad y su salud. También es el tratamiento de elección en pacientes con la enfermedad clínica en etapa C que se extiende más allá de los bordes de la próstata y en consecuencia no curan con cirugía. La radioterapia ofrece un control del 100% en los pacientes con cáncer de próstata en estadio A2, del 83% en estadio B1, del 75% en estadio B2, del 50% en estadio C1, del 39% en estadio C2 y del 20 % en estadio D1.

La terapéutica hormonal, que es la clave del tratamiento de pacientes con enfermedad en estadio D, tiene como fin suprimir la acción de los andrógenos circulantes en los tumores de la próstata y en consecuencia producir la remisión de las lesiones primarias y metastásicas. La supresión hormonal se logra con la castración o la administración de estrógenos. El dietilestilbestrol (DES) 3 mg./día, disminuye la testosterona en plasma hasta los valores de castración. Dosis más bajas pueden producir una supresión incompleta de la testosterona, en tanto que dosis más altas de 3 mg. no producen mayor supresión y aumentan la frecuencia de complicaciones cardiovasculares. También es posible suprimir los andrógenos con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante, que inhiben la síntesis de testosterona, solos o combinados con

antiandrógenos que bloquean la acción de los andrógenos en la próstata en sí. El antiandrógeno de uso más común es la flutamida, que se utiliza a dosis de 250 mg. por vía oral tres veces al día. Un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina es el acetato de leuprolida, que se administra en forma intramuscular de depósito (3.75 mg. al mes). Otro análogo de la hormona liberadora de gonadotropina utilizado es el acetato de goserelina, administrado por vía subcutánea en la pared abdominal cada 28 días a dosis de 3.6 mg. La administración de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina produce inicialmente un aumento en las concentraciones de testosterona, provocando después inhibición de la secreción hipofisaria de hormona luteinizante, que conduce a una disminución de las concentraciones de testosterona. Al parecer estos agentes son tan eficaces como la terapéutica hormonal convencional con estrógenos o la orquidectomía. Se sigue estudiando los resultados que se obtienen con la combinación de estos agentes. Se supone que el cáncer de próstata está constituido por una población celular heterogénea, con algunas células sensibles a hormonas y otras resistentes. La recaída después del tratamiento hormonal se debe al crecimiento continuo de células resistentes a la hormona y los intentos adicionales para disminuir la testosterona sérica no proporcionan mayor paliación. La respuesta de los pacientes a la terapéutica hormonal es muy variable: 10% vive menos de 6 meses, 50% sobrevive menos de tres años y sólo 10% vive más de 10 años. Al parecer el momento en que se inicia la terapéutica endócrina también tiene poca influencia en la evolución de la enfermedad. El inicio del tratamiento al momento del diagnóstico puede proporcionar un intervalo más prolongado sin síntomas pero contribuye poco en cuanto a una paliación eficaz una vez que ocurre una recaída. Por esta razón quizá sea preferible retrasar el tratamiento hormonal hasta que el paciente presenta síntomas con la esperanza de proporcionar mayor paliación a largo plazo.

Hasta la fecha la quimioterapia citotóxica en el carcinoma de próstata proporciona resultados desalentadores. Entre los agentes más estudiados se encuentra el cisplatino, ofreciendo una supervivencia de tan solo 7 a 8 meses tras recidiva después de tratamiento hormonal. Un objetivo importante para el futuro es encontrar tratamientos eficaces contra la población de células resistentes a hormonas.^(12, 69)

Hasta que no se disponga de medicamentos por vía sistémica eficaces en el tratamiento del carcinoma de próstata solo se conseguirá una mayor supervivencia con la detección precoz de tumor y el tratamiento inmediato, cuando aún este confinado en la glándula prostática.

Pronóstico

Dentro de los factores pronósticos de primera magnitud se han identificado: el estadio clínico, el grado de diferenciación del tumor y la conducta terapéutica. Entre los factores secundarios y muy relacionados con los anteriores tenemos: tamaño del tumor dentro de cada estadio clínico, elevación de los marcadores (APE) especialmente cuando los valores son 4 veces superiores a lo normal, afectación de ganglios linfáticos regionales, alteraciones de la gammagrafía ósea y respuesta al tratamiento.

Se ha establecido una supervivencia a los 10 años del 60% para los pacientes con carcinoma prostático en estadio A1 y A2, del 40% para estadio B1 y B2, del 30% para estadio C1 y C2, del 20% para estadio D1, del 10% para estadio D2 y 0% para estadio D3.

Otro factor pronóstico del carcinoma prostático es la puntuación de Gleason. La información disponible sugiere una directa correlación positiva entre el grado de Gleason y la tasa de mortalidad por cáncer. La asociación de el estadio clínico más la puntuación de Gleason son un factor pronóstico más significativo que cualquiera de los dos aisladamente.⁽⁶¹⁾

ESTUDIOS SOBRE DIAGNÓSTICO DE TUMORES DE PRÓSTATA REALIZADOS

En la actualidad son tres las pruebas que se utilizan para identificar a los pacientes con tumores prostáticos: el tacto rectal, APE, y la ecografía transrectal. Se han realizado muchos estudios para determinar la utilidad diagnóstica con el uso aislado y simultáneo de cada una de estas pruebas, algunas en población general (cribado en masas) y otras en poblaciones que tienen un proceso de selección previo (búsqueda activa de casos), por ejemplo pacientes que acuden a consulta con el urólogo. Dependiendo del tipo de cribaje o screening utilizado el valor diagnóstico de las pruebas puede variar significativamente.⁽⁶²⁾

El tacto rectal es la primera prueba para evaluación prostática o lo que se ve sometido un paciente con sospecha de tumor prostático. Es un método diagnóstico poco objetivo por estar sujeto a la interpretación del examinador según su experiencia e índice

de sospecha.^(12, 46, 47 y 66) Además, por esta vía solo pueden palparse las áreas posteriores y laterales de la glándula prostática.⁽⁶⁷⁾ El 32% de los tumores prostáticos pueden pasar desapercibidos lo cual hace que su sensibilidad sea limitada.⁽⁶⁷⁾ Aplicando únicamente el tacto rectal como prueba diagnóstica se ha obtenido una sensibilidad de 57.9% y valor predictivo positivo de 19.5%.⁽⁴⁶⁾ Sin embargo este resultado puede variar dependiendo del tipo de cribaje utilizado. El estudio del Hospital General Universitario de Madrid realizado en pacientes que consultaron a la unidad de Urología (búsqueda activa de casos), reportó una sensibilidad de 81.4% y valor predictivo positivo de 77.4%.⁽⁶⁷⁾

Catalona, define que la mejor prueba aislada de detección para el cáncer de próstata confirmado a este órgano es el APE sérico.⁽⁷⁾ Este criterio es reafirmado por varios autores.^(9, 11, 20, 22, 30, 45, 60) Muchos estudios han reportado que el APE tiene una sensibilidad entre 85 a 96% y una baja especificidad entre 10 a 41% por un gran porcentaje de falsos positivos consecuencia de patología benigna.^(4, 7 y 58) Otros estudios han encontrado una sensibilidad del 100% para valores de APE superiores a 20 ng/ml.⁽⁷⁾ Buscando mejorar la utilidad diagnóstica del APE para separar patología benigna de la maligna, se han propuesto diferentes métodos: velocidad del APE;^(59, 64, 67) rangos de APE por edad;^(6, 10, 52, 58, 67) densidad del APE (DAPE);^(2, 23, 28, 30, 43, 50, 58, 67) DAPE/grado de hiperplasia;⁽⁷⁾ y las formas moleculares del APE.⁽¹⁴⁾ De todos ellos, las formas moleculares del APE parecen ser un método prometedor para diferenciar procesos benignos de los malignos.^(50, 67) Reportándose para este método una sensibilidad de 90% para diferenciar HBP de cáncer prostático.⁽⁶⁷⁾ Otros estudios lo reportan en 73 a 76%.^(3, 8, 10)

El papel de la ecografía transrectal como prueba diagnóstica está limitado por su alto costo (\$ 85.56).⁽⁶⁷⁾ Mettlin y colaboradores reportaron una sensibilidad de 60.6% para el diagnóstico de cáncer de próstata.⁽⁵⁸⁾

Muchos estudios concluyen que de todas las pruebas para descubrir precozmente el cáncer de próstata, el tacto rectal combinado con el APE ofrecen la mayor certeza diagnóstica.^(47, 50, 54) Cantón y colaboradores reportaron un valor predictivo positivo de 49% con el uso combinado del tacto rectal y APE, el cual aumenta al 50% al asociarle la ecografía transrectal.⁽¹³⁾ Esta triple asociación no resulta rentable en términos de costo-eficacia; ya que el costo calculado del tacto rectal es de \$ 5.36, del APE \$ 29.36 y de la ecografía transrectal de \$ 85.56. Por lo que en la actualidad el uso del tacto rectal combinado con el APE son consideradas las pruebas diagnósticas más adecuadas para lo

detección de carcinoma prostático.⁽⁶⁷⁾

Respecto al diagnóstico de cáncer localizado en la próstata y localmente avanzado, se han realizado algunos estudios en relación al grado de Gleason.⁽¹⁷⁾ Nishiyo encontró que hubo una probabilidad alta de descubrir cáncer diseminado más allá de la cápsula en el momento de la intervención quirúrgica con un grado de Gleason mayor de seis.⁽⁵⁸⁾ Este mismo valor de Gleason fué reportado por el estudio realizado por Puras y colaboradores.⁽⁵⁹⁾ Akdas y colaboradores concluyen que al utilizar en especímenes de prostatectomía un grado de Gleason de 7 o mayor como índice de predicción de la propagación extracapsular del carcinoma, el valor predictivo positivo fué de 95% y la sensibilidad de 91%.⁽⁷⁾ Sin embargo, Long et al notaron que los especímenes obtenidos mediante biopsia, predijeron la etapa del tumor únicamente cuando el grado de Gleason era elevado (> 7). Estos resultados fueron explicados por el hecho de que el 70% de los tumores bien diferenciados en especímenes de biopsia fueron ascendidos o moderadamente diferenciados cuando el espécimen de prostatectomía fué analizado.⁽⁴¹⁾ El grado de Gleason también ha sido utilizado para predecir el compromiso de ganglios linfáticos, reportándose que un valor menor de 7 puede ser considerado "sin riesgo" de metástasis ganglionares.⁽⁷⁴⁾ Algunos estudios reportan haber encontrado una correlación negativa entre grado de Gleason y APE, en tanto que otros reportan todo lo contrario.^(1, 46)

METODOLOGÍA

A. Tipo de estudio:

- De acuerdo a la profundidad: Descriptivo
- De acuerdo al diseño de investigación: No experimental
- De acuerdo a la forma de recoger la información: Transversal
- De acuerdo a la ubicación de los datos en el tiempo: Retrospectivo
- De acuerdo al propósito: Básico o fundamental

B. Objeto de estudio, tamaño de la muestra y criterios de inclusión y exclusión:

Se incluirán en el estudio todos los expedientes clínicos de los pacientes ingresados al servicio de Urología del Hospital general de enfermedades del IGSS, a quienes se les halla realizado tacto rectal, APE y estudio anatomopatológico (mediante biopsia o pieza quirúrgica) por sospecha de tumor prostático, durante el periodo de 1 de enero de 1994 al 31 de diciembre de 1997. Se elige 1994 como fecha de inicio para el estudio, porque es hasta este año que el IGSS pone a disposición del paciente afiliado la prueba del APE. Serán excluidos todos los expedientes que proporcionen los datos de forma parcial.

C. Consideraciones éticas:

Se incluirá el nombre del paciente en la tabla para recolección de datos únicamente para confirmar que los datos del expediente clínico correspondan a los informes de las pruebas diagnósticas realizadas (APE e informe anatomopatológico), pero no se consignará el nombre o identificación alguna de los pacientes en el informe final de este estudio.

D. Descripción del área de trabajo:

El Hospital general de enfermedades del IGSS se encuentra ubicado en la zona 9 de esta capital. Este Hospital escuela cuenta con un programa permanente de pregrado y postgrado en los departamentos de Medicina interna, Pediatría y Cirugía.

Una de las sub-especialidades de este último es Urología. Este servicio está compuesto por personal médico, residentes de cirugía, personal paramédico, personal administrativo y estudiantes de pregrado. Existe además departamentos de Patología, Radiología, Laboratorio y Archivo, en el que se guardan los expedientes clínicos.

E. Procedimiento para recolectar la información:

Al contar con la aprobación del Director del Hospital, del Jefe de Cirugía y Jefe de Urología se iniciará con la recolección de los datos usando la tabla elaborada para este fin. A cada caso encontrado se le asignará un espacio en la tabla, omitiendo aquellos que no completen la totalidad de la información requerida. Los datos serán obtenidos de los expedientes clínicos y los libros de informes de laboratorio y patología, según fecha fijada en el cronograma.

H. Plan de análisis:

Al contar con la totalidad de los datos, estos serán tabulados en diferentes categorías (HBP, cáncer, tacto rectal, APE, etc.). Luego los resultados del tacto rectal y el APE serán confrontados en una tabla tetracórica (2 por 2 o cuadrícula) utilizando como estándar de oro el estudio anatomopatológico, estableciendo su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y razón de probabilidades para el diagnóstico de HBP y cáncer. Se establecerá la correlación entre el APE y el grado de Gleason, sometiéndola a análisis estadístico mediante la regla *a grosso modo* para interpretar el tamaño de las correlaciones de Colton, y la prueba de t para correlación con $p < 0.05$. Finalmente se establecerá por medio de la prueba de U de Mann-Whitney con $p < 0.001$, si el APE es cuantitativamente significativo para diferenciar los procesos malignos de los benignos.

I. Recursos:

Materiales: Material de escritorio, Computadora e impresora, Tabla para recolección de datos, Material bibliográfico, expedientes clínicos del hospital, libros de sala de operaciones, libros de informes de laboratorio y de patología.

Recursos humanos: Personal del archivo, laboratorio, patología y médicos urólogos.

J. Análisis de las variables:

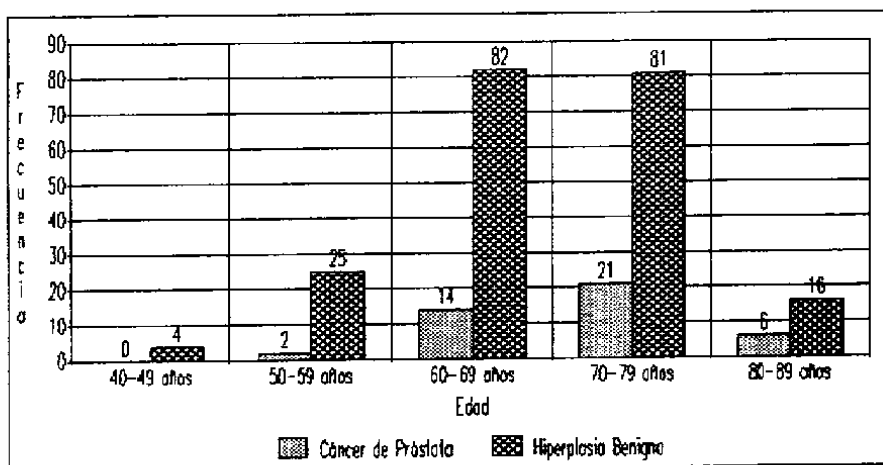
<i>Nombre de la variable</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Escala de medición</i>	<i>Unidad de medida</i>
Tacto rectal	Prueba diagnóstica en la que se evalúa el estado general de la próstata por la vía transrectal	Se determinará si es positivo o negativo para tumores prostáticos de acuerdo a lo descrito en la ficha clínica del paciente	Nominal	* Normal * Sospechoso para HBP * Sospechoso para Ca. * Enfermedad distinta de HBP o Ca. prostático
Antígeno prostático específico	Glucoproteína producida exclusivamente por la glándula prostática, que se eleva por un proceso benigno o maligno	Se determinará su valor según el resultado consignado en el informe del laboratorio	Numérica continua	ng/ml
Examen anatomopatológico	Estudio bajo microscopio de un espécimen obtenido mediante biopsia y/o prostatectomía, para descartar malignidad	Resultado consignado en el informe de patología	Nominal	* Normal * HBP * Carcinoma prostático * Patología distinta de HBP o Ca. prostático
Grado de Gleason	Sistema para clasificar los carcinomas de próstata según el grado de diferenciación glandular y el patrón de crecimiento del tumor en relación con el estroma	Resultado consignado en el informe de patología	Ordinal	De 2 a 10
Etapas del cáncer	Es la fase en la evolución del cáncer de próstata	Se determinará la etapa del cáncer según el grado de Gleason; tomando como nivel de corte 7	Nominal	* Cáncer localizado: Gleason menor de 7 * Cáncer diseminado: Gleason mayor o igual a 7

PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se incluyó en el estudio un total de 251 pacientes con sospecha de tumor prostático a quienes se les realizó examen digital de la próstata (tacto rectal), medición sérica del antígeno prostático específico (APE) y estudio anatomopatológico de la próstata, en el servicio de Urología del Hospital General de Enfermedades de IGSS, durante el periodo del 1 Enero de 1994 al 31 de Diciembre de 1997. Se midió la exactitud del tacto rectal y APE como pruebas para la detección de tumores prostáticos, usando como estándar dorado (o estándar de oro) el estudio anatomopatológico. Los resultados obtenidos se exponen a continuación:

Gráfica 1

Distribución de pacientes con sospecha de tumor prostático según edad y diagnóstico definitivo en el servicio de Urología del Hospital General de Enfermedades del IGSS, del 1 de Enero de 1994 al 31 de Diciembre de 1997.



Fuente: Tabla para recolección de datos.

Análisis de la Gráfica 1

Del total de 251 pacientes incluidos en el estudio, 208 (82.87%) presentaron como diagnóstico definitivo Hiperplasia benigna de próstata (HBP) y 43 (17.13%) Carcinoma prostático. La edad promedio del grupo de pacientes con HBP fué de 68.5 ± 7.8 años y para el de pacientes con cáncer de próstata fué de 71.4 ± 8.1 años. Según la distribución por edades la HBP afectó a varones a partir de los 40 años y el carcinoma prostático a partir de los 50 años. Esta distribución por edades coincide con la descrita en la literatura mundial. La mayor frecuencia de casos de HBP se presentó durante la séptima década de vida, mientras que para cáncer de próstata fué la octava década. Se ha reportado que la frecuencia de ambas patologías tiende a aumentar con la edad, pero el estudio registró un marcado descenso en los pacientes de 80 a 89 años. Esta distribución refleja las características de la pirámide poblacional guatemalteca, la cual tiene un vértice angosto, que representa a la población de mayor edad.

Cuadro 1

Exactitud del tacto rectal para el diagnóstico de HBP en pacientes con sospecha de tumor prostático en el servicio de Urología del Hospital General de Enfermedades del IGSS, del 1 de Enero de 1994 al 31 de Diciembre de 1997.

Hiperplasia benigna	Si (estudio anatomopatológico)	No (estudio anatomopatológico)	Total
Tacto rectal			
Sospechoso para HBP (+)	187 (74.5%)	11 (4.4%)	198 (78.9%)
No sospechoso para HBP (-)	21 (8.4%)	32 (12.7%)	53 (21.1%)
Total	208 (82.9%)	43 (17.1%)	251 (100%)

EXACTITUD DEL TACTO RECTAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE HBP

Sensibilidad	89.90%
Especificidad	74.42%
Valor predictivo positivo	94.44%
Valor predictivo negativo	60.37%
Razón de probabilidad (Odds ratio)	25.9

Fuente: Tabla para recolección de datos.

Análisis del Cuadro 1

Se midió la exactitud del tacto rectal (TR) para el diagnóstico de HBP obteniéndose los siguientes resultados:

Para que el lector de este estudio conozca la manera correcta de interpretar estos conceptos, se describirá con detalle lo que significa cada uno de ellos. Así en los cuadros siguientes tendrá la capacidad de comprender plenamente lo que cada porcentaje expresa. La sensibilidad de 89.90% nos indica que: de 100 pacientes con diagnóstico histológico de hiperplasia benigna, el TR fué sospechoso para HBP (resultado positivo) en 89 personas; es decir, la prueba da pocos resultados negativos (TR no sospechoso para HBP) en personas con hiperplasia benigna. Una especificidad de 74.42% expresa que: de 100 personas sin evidencia histológica de hiperplasia benigna, el TR fué negativo en 74 personas. El valor predictivo positivo de 94.44% significa que: de 100 pacientes con TR positivo, 94 tuvieron hallazgo histológico de hiperplasia benigna. Un valor predictivo negativo de 60.37% indica que: de 100 pacientes con TR negativo, 60 no tuvieron evidencia histológica de hiperplasia benigna. La razón de probabilidad se está usando cada vez más en las publicaciones médicas. Una razón de probabilidad en 25.9 indica que: un paciente con TR positivo tiene casi 26 veces más posibilidades de presentar HBP que un paciente con TR negativo.

Cuadro 2

Exactitud del APE para el diagnóstico de HBP en pacientes con sospecha de tumor prostático en el servicio de Urología del Hospital General de Enfermedades del IGSS, del 1 de Enero de 1994 al 31 de Diciembre de 1997.

Hiperplasia benigna	Sí (estudio anatomopatológico)	No (estudio anatomopatológico)	Total
APE			
APE de 4 ng/ml ó < (+)	95 (37.9%)	1 (0.4%)	96 (38.3%)
APE > 4 ng/ml (-)	113 (45%)	42 (16.7%)	155 (61.7%)
Total	208 (82.9%)	43 (17.1%)	251 (100%)
EXACTITUD DEL APE PARA EL DIAGNÓSTICO DE HBP			
Sensibilidad	45.67%		
Especificidad	97.67%		
Valor predictivo positivo	98.96%		
Valor predictivo negativo	27.10%		
Razón de probabilidad (Odds ratio)	35.31		

• Fuente: Tabla para recolección de datos.

Análisis del cuadro 2

Al medir la exactitud del antígeno prostático específico (APE) para el diagnóstico de HBP se obtuvieron los siguientes resultados: una sensibilidad de 45.67% mucho más baja que la obtenida con el TR, consecuencia del elevado número de falsos negativos que se registran. Esta es una situación predecible, si se toma en cuenta que los adenomas de gran tamaño tienen valores elevados de APE (>4 ng/ml). La especificidad de 97.67% superior a la obtenida con el TR es consecuencia de un bajo número de falsos positivos. Nótese que siempre que exista una alta sensibilidad habrá un bajo número de falsos negativos y siempre que exista una alta especificidad habrá un bajo número de falsos positivos. Existió aumento del valor predictivo positivo resultante del bajo número de falsos positivos, y una marcada disminución del valor predictivo negativo resultado del gran número de falsos negativos. Los cuadros 1 y 2 nos muestran la mayor utilidad del TR como prueba diagnóstica única para la detección de pacientes con HBP al ser comparado con el APE, este último demostró utilidad sólo para la detección de pacientes que no padecían HBP. Se puede observar también la influencia que tienen los falsos positivos o falsos negativos en el resultado de la razón de posibilidades. Para este estudio se obtuvo una razón de posibilidades elevada como consecuencia del bajo número de falsos positivos.

Cuadro 3

Exactitud del uso combinado del tacto rectal y el APE para el diagnóstico de HBP en pacientes con sospecha de tumor prostático en el servicio de Urología del Hospital General de Enfermedades del IGSS, del 1 de Enero de 1994 al 31 de Diciembre de 1997.

Hiperplasia benigna	Si (estudio anatomopatológico)	No (estudio anatomopatológico)	Total
Tacto rectal y APE			
Tacto rectal (+) y/o APE (+) †	198 (78.9%)	12 (4.8%)	210 (83.7%)
Tacto rectal (-) y APE (-) †	10 (4%)	31 (12.3%)	41 (16.3%)
Total	208 (82.9%)	43 (17.1%)	251 (100%)
EXACTITUD DEL TACTO RECTAL Y EL APE PARA EL DIAGNÓSTICO DE HBP			
Sensibilidad	95.19%		
Especificidad	73.02%		
Valor predictivo positivo	94.29%		
Valor predictivo negativo	75.81%		
Razón de probabilidad (Odds ratio)	51.15		

• Fuente: Tabla para recolección de datos.

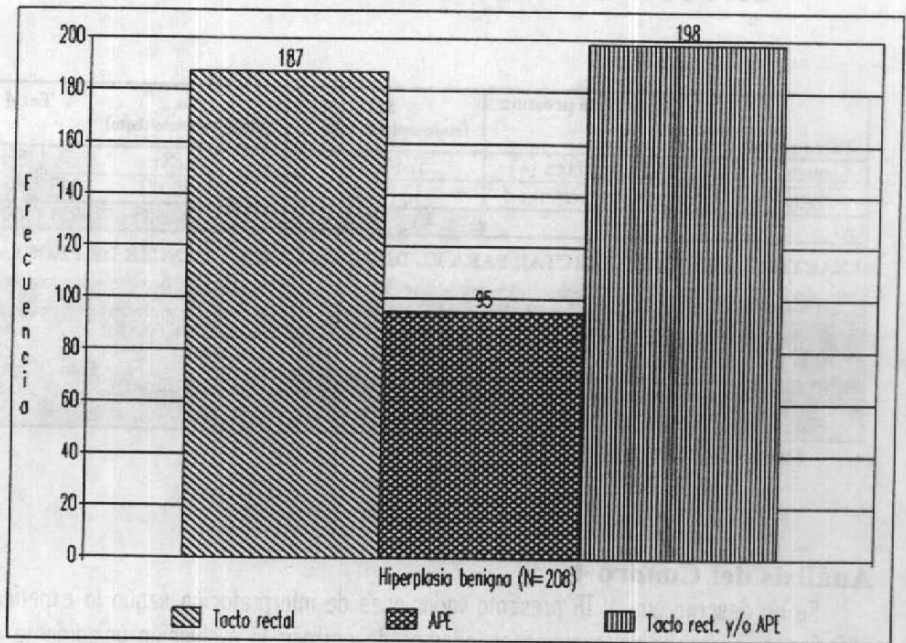
- † Tacto rectal (+): sospechoso para HBP
- APE (+): 4 ng/ml ó <
- Tacto rectal (-): No sospechoso para HBP
- APE (-): > 4 ng/ml

Análisis del cuadro 2

Se aumentó la eficacia para detectar hiperplasia benigna en el estudio anatomopatológico al combinar el TR con el APE, debido a que algunos de los casos que se pasaron por alto durante el TR fueron detectados por la medición del APE. Se aprecia una disminución mínima en el porcentaje de la especificidad y del valor predictivo positivo por el mayor número de falsos positivos. Hay que resaltar que esta disminución no fué proporcional al aumento que presentaron los tres parámetros restantes: sensibilidad, valor predictivo negativo y la razón de posibilidades. De manera que en general la combinación del TR con el APE es de mayor utilidad diagnóstica para la detección de HBP.

Gráfica 2

Forma de detección de HBP en pacientes con sospecha de tumor prostático en el servicio de Urología del Hospital General de Enfermedades del IGSS, del 1 de Enero de 1994 al 31 de Diciembre de 1997.



• Fuente: Tabla para recolección de datos.

Análisis de la Gráfica 2

Del total de 208 casos de HBP confirmados mediante estudio anatómopatológico (diagnóstico definitivo), 187 (89.90%) tuvieron un tacto rectal sospechoso, 95 (45.67%) un valor sérico de APE de 4 ng/ml o menor, 198 (95.19%) un tacto rectal sospechoso y/o valor sérico de APE de 4 ng/ml o menor y 10 casos no fueron detectados por ninguno de los dos métodos diagnósticos. Demostrando que la combinación del TR con el APE brinda la mayor utilidad diagnóstica para la detección de HBP.

Cuadro 4

Exactitud del tacto rectal para el diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes con sospecha de tumor prostático en el servicio de Urología del Hospital General de Enfermedades del IGSS, del 1 de Enero de 1994 al 31 de Diciembre de 1997.

Cáncer de próstata	Sí (estudio anatomopatológico)	No (estudio anatomopatológico)	Total
Tacto rectal			
Sospechoso para carcinoma prostático (+)	31 (12.3%)	7 (2.8%)	38 (15.1%)
No sospechoso para carcinoma prostático (-)	12 (4.8%)	201 (80.1%)	213 (84.9%)
Total	43 (17.1%)	208 (82.9%)	251 (100%)

EXACTITUD DEL TACTO RECTAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA

Sensibilidad	72.09%
Especificidad	96.03%
Valor predictivo positivo	81.58%
Valor predictivo negativo	94.3%
Razón de probabilidad (Odds ratio)	74.17

• Fuente: Tabla para recolección de datos.

Análisis del Cuadro 4

Se ha descrito que el TR presenta variaciones de interpretación según la experiencia y el índice de sospecha del examinador, además de permitir la evaluación únicamente de las partes posterior y lateral de la glándula prostática. Este cuadro nos muestra los resultados obtenidos al medir la exactitud del tacto rectal (TR) para el diagnóstico de cáncer de próstata. La sensibilidad de 72.09% es menor que la reportada en estudios de este tipo (81%), pero el valor predictivo positivo de 81.58% es mayor (77%), debido a que en esta serie se detectó un menor número de falsos positivos. Se aprecia también el gran número de posibilidades (74 veces más) que presentan los pacientes con TR positivo de albergar cáncer. Con todo el TR mostró una buena eficacia para detectar a pacientes con carcinoma prostático. Sin embargo, para todo clínico es de vital importancia que en una patología letal como el cáncer de próstata, el método diagnóstico que se utilice permita detectar a todas las personas que padecen la enfermedad.

Cuadro 5

Exactitud del APE para el diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes con sospecha de tumor prostático en el servicio de Urología del Hospital General de Enfermedades del IGSS, del 1 de Enero de 1994 al 31 de Diciembre de 1997.

Cáncer de próstata	Sí (estudio anatomopatológico)	No (estudio anatomopatológico)	Total
APE			
APE > 4 ng/ml (+)	42 (16.7%)	113 (45%)	155 (61.6%)
APE de 4 ng/ml o < (-)	1 (0.4%)	95 (37.9%)	96 (38.2%)
Total	43 (17.1%)	208 (82.9%)	251 (100%)
EXACTITUD DEL APE PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA			
Sensibilidad	97.67%		
Especificidad	45.67%		
Valor predictivo positivo	27.10%		
Valor predictivo negativo	98.96%		
Razón de probabilidad (Odds ratio)	35.31		

- Fuente: Tabla para recolección de datos.

Análisis del Cuadro 5

Los resultados obtenidos con el APE para el diagnóstico del carcinoma prostático discrepan levemente de lo reportado en otros estudios, oscilando la sensibilidad en estos últimos entre 85 a 96% y la especificidad entre 10-41%. La especificidad y valor predictivo positivo bajos son resultado del gran número de casos de patología benigna (HBP) que al elevar el nivel del APE sobre el valor considerado normal son detectados como positivos. Solo el caso de un paciente con cáncer y grado de Gleason 8 fué negativo. Se ha descrito en la literatura que el APE tiende a disminuir conforme el tumor pierde su grado de diferenciación, y a esto podría atribuirse el caso encontrado. A pesar que el APE no mostró una especificidad tan alta como el TR para el diagnóstico de cáncer, su mayor utilidad radica en que detectó muchos más casos, convirtiéndose en una prueba altamente sensible.

Cuadro 6

Exactitud del uso combinado del tacto rectal y el APE para el diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes con sospecha de tumor prostático en el servicio de Urología del Hospital General de Enfermedades del IGSS, del 1 de Enero de 1994 al 31 de Diciembre de 1997.

Cáncer de próstata	Sí (estudio anatomopatológico)	No (estudio anatomopatológico)	Total
Tacto rectal y APE			
Tacto rectal (+) y/o APE (+) *	43 (17.1%)	115 (45.8%)	158 (62.9%)
Tacto rectal (-) y APE (-) *	0 (0%)	93 (37.1%)	93 (37.1%)
Total	43 (17.1%)	208 (82.9%)	251 (100%)
EXACTITUD DEL TACTO RECTAL Y EL APE PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA			
Sensibilidad	100%		
Especificidad	44.75%		
Valor predictivo positivo	27.21%		
Valor predictivo negativo	100%		
Razón de probabilidad (Odds ratio)	No se puede establecer		

• Fuente: Tabla para recolección de datos.

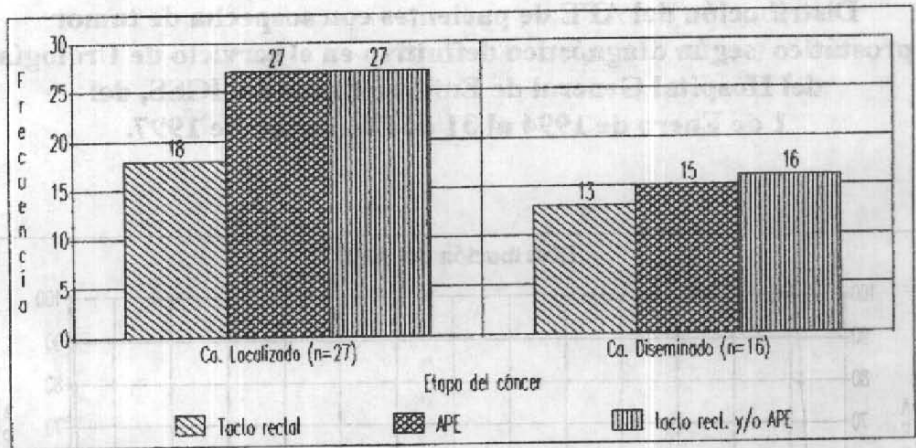
- * Tacto rectal (+): sospechoso para carcinoma prostático
- APE (+): > 4 ng/ml
- Tacto rectal (-): No sospechoso para carcinoma prostático
- APE (-): 4 ng/ml ò <

Análisis del Cuadro 6

Al evaluar la utilidad del TR combinado con el APE para el diagnóstico de cáncer de próstata: la sensibilidad y valor predictivo negativo se elevaron al máximo con el uso combinado de ambos métodos. Se consigue un efecto beneficioso gracias a que algunos casos de cáncer en etapa temprana que pasaron desapercibidos durante el examen rectal de fueron detectados posteriormente por el APE (ver gráfica 3). La disminución en el porcentaje de la especificidad y del valor predictivo positivo es consecuencia del gran número de falsos positivos, como se explicó en el cuadro anterior. No se pudo establecer la razón de probabilidad debido a que no hubo ningún falso negativo, pero se concluye para este estudio que un resultado negativo no tiene ninguna posibilidad de presentar cáncer de próstata. Al igual que en HBP estos resultados reafirman lo descrito en la literatura mundial, donde se describe que los mejores resultados para el diagnóstico de carcinoma de próstata se han obtenido al combinar el TR y el APE.

Gráfica 3

Forma de detección según etapa del cáncer de próstata en pacientes con sospecha de tumor prostático en el servicio de Urología del Hospital General de Enfermedades del IGSS, del 1 de Enero de 1994 al 31 de Diciembre de 1997.



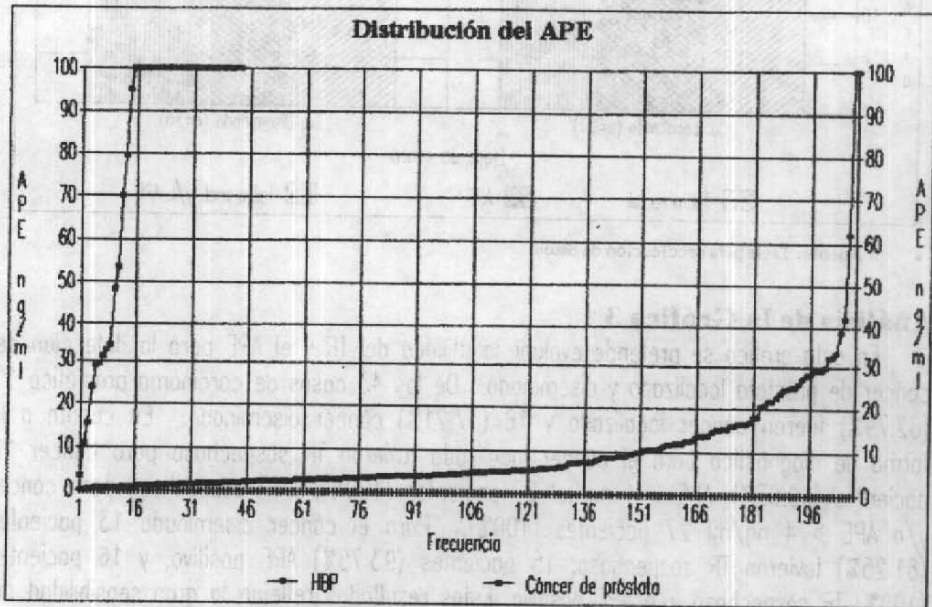
Fuente: Tabla para recolección de datos.

Análisis de la Gráfica 3

En esta gráfica se pretende evaluar la utilidad del TR y el APE para la detección del cáncer de próstata localizado y diseminado. De los 43 casos de carcinoma prostático 27 (62.79%) fueron cáncer localizado y 16 (37.21%) cáncer diseminado. En cuanto a la forma de diagnóstico para el cáncer localizado tuvieron TR sospechoso para cáncer 18 pacientes (66.67%), APE > 4 ng/ml 27 pacientes (100%), y TR sospechoso para cáncer y/o APE > 4 ng/ml 27 pacientes (100%). Para el cáncer diseminado 13 pacientes (81.25%) tuvieron TR sospechoso, 15 pacientes (93.75%) APE positivo, y 16 pacientes (100%) TR sospechoso y/o APE positivo. Estos resultados reflejan la gran sensibilidad del APE para el diagnóstico de cáncer de próstata y confirman que su importancia radica en la detección del cáncer en los estadios menos avanzados, donde la cirugía ofrece posibilidades de control. Aunque el APE tuvo la misma utilidad diagnóstica que la combinación del TR con el APE para el cáncer localizado, esta última fué superior para el diagnóstico del cáncer diseminado y por tanto del cáncer en general.

Gráfica 4

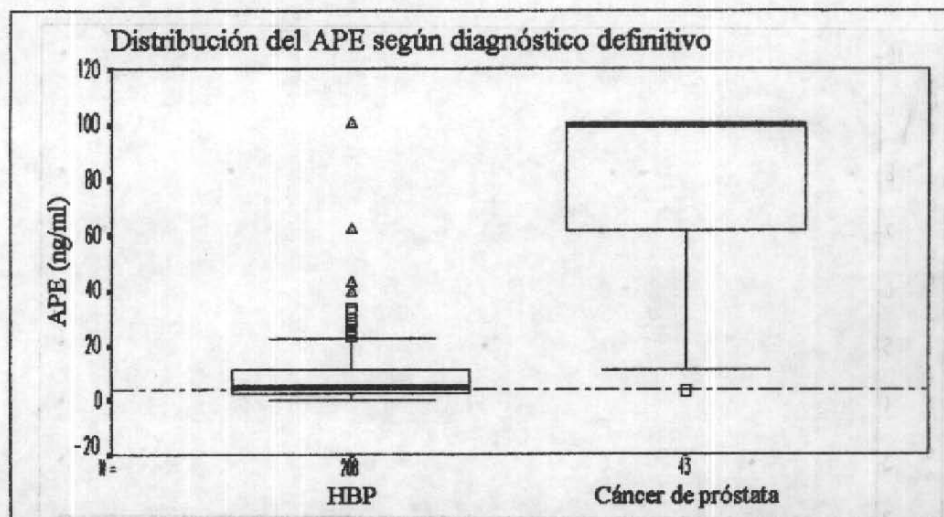
Distribución del APE de pacientes con sospecha de tumor prostático según diagnóstico definitivo en el servicio de Urología del Hospital General de Enfermedades del IGSS, del 1 de Enero de 1994 al 31 de Diciembre de 1997.



Fuente: Tabla para recolección de datos.

Gráfica 5

Distribución del APE en pacientes con sospecha de tumor prostático según diagnóstico definitivo en el servicio de Urología del Hospital General de Enfermedades del IGSS, del 1 de Enero de 1994 al 31 de Diciembre de 1997



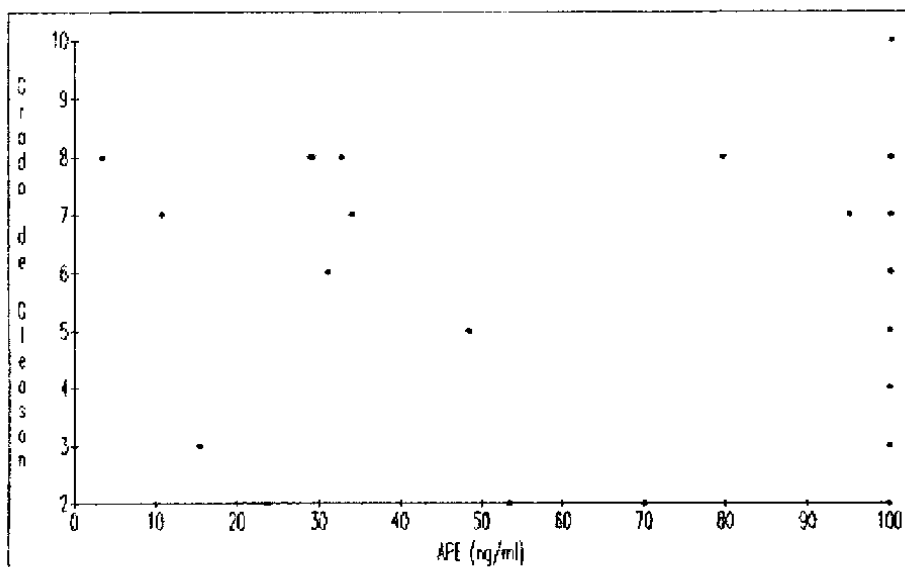
• Fuente: Tabla para recolección de datos.

Análisis de las gráficas 4 y 5

Se muestra en estas gráficas los valores del APE en pacientes con HBP y cáncer de próstata, para establecer si es cuantitativamente significativo para el diagnóstico de tumores prostáticos. De los 251 pacientes con tumor prostático 208 (82.87%) padecían HBP y 43 (17.13%) cáncer de próstata. De la población de pacientes con HBP 95 (45.67%) tuvieron APE de 4 ng/ml o menor, mientras que en la población con cáncer de próstata solo existió un caso (2.33%). El valor medio del APE encontrado en los pacientes con HBP fué 4.59 ng/ml y para pacientes con cáncer 100 ng/ml. Al aplicar la prueba U de Mann-Whitney (prueba de la suma de rangos de Wilcoxon) con $p < 0.001$ se concluye con un 99.9% de confianza que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los valores del APE de pacientes con HBP y cáncer de próstata.

Gráfica 6

Distribución del APE y grado de Gleason de pacientes con sospecha de tumor prostático en el servicio de Urología del Hospital General de Enfermedades del IGSS, del 1 de Enero de 1994 al 31 de Diciembre de 1997.



Fuente: Tabla para recolección de datos.

Análisis de la Gráfica 6

Se observa un discreto disminución del grado de Gleason a medida que aumentan la magnitud del APE. Calculando el coeficiente de correlación de Pearson se obtiene un valor de $r = -0.22$, que al aplicar la regla *a grosso modo* para interpretar el tamaño de las correlaciones de Colton, indica correlación escasa o sin correlación (0 a -0.25). Si se interpreta el tamaño de r a partir de la prueba de t para correlación con $p < 0.05$, se concluye con un 95% de confianza que no existe correlación estadísticamente significativa entre el grado de Gleason y valor del APE.

ANÁLISIS FINAL

En general los aspectos que más pesan para determinar la utilidad de una prueba primaria de cribaje (tacto rectal y APE) son la sensibilidad y especificidad; en tanto que, las pruebas para confirmación diagnóstica por ser más caras, molestas y agresivas para el paciente (ecografía transrectal y biopsia) deben tener un alto valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Para el cáncer de próstata es primordial que las pruebas primarias de cribaje posean una alta sensibilidad para la detección temprana del cáncer, pues de lo contrario se estaría privando al paciente de la posibilidad de controlar el proceso degenerativo.

El cribado en masas por medio del APE, ha demostrado en muchos estudios, no ser rentable para la detección de carcinoma prostático, por lo que su aplicación se ha reservado para conocer la incidencia y prevalencia del cáncer. La búsqueda activa de casos mediante el APE, ha demostrado ser sustentable en programas de diagnóstico precoz para cáncer de próstata. Es por esto que la población seleccionada para este estudio tenía un proceso de selección previa.

CONCLUSIONES

- Los resultados muestran que el tacto rectal es superior al APE como método diagnóstico único para la detección de pacientes con hiperplasia benigna de próstata, mientras que para la detección de pacientes con cáncer de próstata, el APE es superior al tacto rectal. En ambas enfermedades, la combinación del tacto rectal con el APE ofrece mayor utilidad diagnóstica que cualquiera de estos dos métodos por sí mismo.
- Para la detección del cáncer localizado el TR es inferior al APE, este último registró la misma utilidad que la combinación de ambos métodos. Para el cáncer diseminado la utilidad diagnóstica fué en orden decrecientes: combinación del TR con el APE, APE en forma exclusiva y TR en forma exclusiva.
- Se comprobó que el APE es cuantitativamente significativo para diferenciar procesos benignos (HBP) de los malignos (cáncer de próstata), mostrando para cáncer de próstata un valor estadísticamente superior al observado en HBP.
- Finalmente no fue posible verificar la correlación negativa descrita en algunos estudios entre el APE y el grado de Gleason. Para este estudio se concluye con un 95% de confianza que no existe correlación estadísticamente significativa entre grado de Gleason y valor del APE.

RECOMENDACIONES

- Promover el uso del tacto rectal combinado con el antígeno prostático específico en todo paciente con sospecha de tumor prostático. Se aconseja además, el uso del índice sintomático de la Asociación Americana de Urología, como un instrumento útil para la evaluación del paciente con síntomas de prostatitis.
- Evaluar la factibilidad de implementar un programa de diagnóstico precoz de cáncer de próstata en el servicio de Urología, que sirva como centro de referencia debido a la gran magnitud de este problema.

RESUMEN

Para establecer el diagnóstico de tumores de próstata al igual que en otras enfermedades se debe cumplir con tres criterios: criterio epidemiológico (antecedentes de cáncer de próstata en familiares de primer grado, alta ingestión de grasa de origen animal, edad del paciente, etc.), criterio clínico (síntomas referidos por el paciente y hallazgos al exámen físico) y criterio de laboratorio (APE, ecografía transrectal, biopsia, etc.). Con esta investigación se pretende evaluar los dos últimos criterios expuestos, tanto en hiperplasia benigna como en cáncer de próstata.

Este estudio retrospectivo realizado en el servicio de Urología del Hospital General de Enfermedades del IGSS, incluyó un total de 251 pacientes con sospecha de tumor prostático, a quienes se les realizó examen digital de la próstata (tacto rectal), medición sérica del antígeno prostático específico (APE) y estudio anatomopatológico de la próstata, durante el periodo del 1 Enero de 1994 al 31 de Diciembre de 1997. Se midió por medio del estudio anatomopatológico, la exactitud del tacto rectal y APE como pruebas para la detección de tumores prostáticos. Los resultados obtenidos muestran que el TR es superior al APE como método diagnóstico único para la detección de pacientes con hiperplasia benigna de próstata, mientras que para la detección de pacientes con cáncer de próstata el APE es superior al TR. La importancia del APE parece radicar en la detección del cáncer en las etapas menos avanzadas, donde la cirugía ofrece posibilidades de control y evita las metástasis. En ambas enfermedades, la mayor precisión diagnóstica se obtuvo al combinar el TR con el APE, por lo que su uso se recomienda en todo paciente con sospecha de tumor prostático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aihara, M. *et al.* Prostate specific antigen and Gleason grade. J Urol 1994 June; 151(6):1558-64.
2. Akdas, A. *et al.* The impact of prostate-specific antigen, its density and the Gleason score in the prediction of extracapsular disease in prostate carcinoma. Eur Urol 1997; 31(3):311-316
3. Akdas, A. *et al.* The role of free prostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. Br J Urol 1997 June; 79(6):920-923
4. Albertsen, P. C. Las pruebas de detección selectivo de cáncer de próstata no son apropiadas ni rentables. Clin Urol de Norteam 1996 Octubre; 4(1):537-346
5. Andrew, M. D. *et al.* Predictors of interest in prostate-specific antigen screening and the impact of informed consent; what should We tell Our Patients. Am J Med 1997 October; 103(4):308-313
6. Apuzzo, R. *et al.* PSA age-specific and the risk of prostate cancer. Rev Chil de Urol 1996; 61(1 supl):9-10
7. Balbantín, F. Relación entre el grado de hiperplasia y la densidad antigeno prostático específico en pacientes con hiperplasia benigna de próstata. Rev Chil de Urol 1996; 61(1):9-14
8. Bangma, C. H. *et al.* Free and total prostate-specific antigen in a screened population. Br J Urol 1997 May; 79(5):756-762
9. Bangma, C. H. *et al.* Prostate-specific antigen as a screening test; The Netherlands experience. Urol Clin North Am 1997 May; 24(2):307-314
10. Bogado, H. *et al.* Avances en cáncer de próstata localizado/importancia de la relación PSA/PSAT. Rev Chil de Urol 1996; 61(2):30

11. Borghi, M. et al. En búsqueda del paciente ideal para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata. Rev Chil de Urol 1996; 61(2):31
12. Braunwald, E. et al. Harrison: Principios de medicina interna. 13ed. Madrid: Interamericana, 1994. Tomo 2, pp. 2146-2151
13. Cantón, F. et al. Valor predictivo del PSA, tacto y ecografía en el diagnóstico del cáncer de próstata. Rev Chil de Urol 1996; 61(2):33
14. Catalona, W. J. et al. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. JAMA 1997 May; 277(18):1452-1455
15. Cino, S. J. et al. Diagnosis of Cowper's glands on prostate needle biopsy. Am J Surg Pathol 1997 May; 21(5):550-555
16. Cotran R. S. et al. Patología estructural y funcional. 4ed. Madrid: Interamericana, 1990. pp. 1173-1181
17. D'Amico, A. V. et al. Combined modality staging of prostate carcinoma and its utility in predicting pathologic stage and postoperative prostate-specific antigen failure. Urology 1997 March; 49(3A Suppl):23-30
18. DeAntoni, E. P. Age-specific reference ranges for PSA in the detection of prostate cancer. Oncol Huntin 1997 April; 11(4):475-482
19. Delgado, G. et al. Nuestra experiencia en Panamá, con 408 casos de ultrasonido prostático transrectal con biopsia, y la relación de estos casos con el tacto rectal y el PSA. Rev Chil de Urol 1996; 61(2):28
20. Douglas, T. H. et al. Prostate-specific antigen-detected prostate cancer (stage T1c): an analysis of whole-mount prostatectomy specimens. Prostate 1997 June; 32(1):59-64
21. Flocks, R. H. et al. Surgical urology. 4ed. Chicago: Cumbre, 1978. pp. 346-349.

22. Gohji, K. *et al.* An assessment of the usefulness of serum prostate-specific antigen level and cancer volume in biopsy specimens to predict the extent of prostate cancer. Br J Urol 1997 April; 79(4):602-607
23. Gohji, K. *et al.* Detection of prostate carcinoma using prostate specific antigen, its density, and the density of the transition zone in Japanese men with intermediate serum prostate specific antigen concentrations. Cancer 1997 May; 79(10):1969-1976
24. Gómez, F. *et al.* Value of PSA and (pre-postoperative) Gleason in predicting the potential lymphatic involvement in patients with prostatic cancer. Arch Esp Urol 1997 January; 50(1):33-39
25. Gómez, R. *et al.* Diagnóstico precoz del cáncer de próstata, rol de la biopsia transrectal ecoguiada. Rev Chil de Urol 1996; 61(1):26-30
26. Grupo editorial Oceano. Diccionario de Medicina Mosby. Barcelona: Oceano, 1995. 1437 p.
27. Guerrero, R. *et al.* Epidemiología. Argentina: Iberoamericana, s.f.. pp. 174-183
28. Gutiérrez, F. *et al.* US transrectal de próstata. Utilidad de la densidad del APE y la biopsia dirigida de la próstata para distinguir los procesos benignos de los malignos de la próstata. Rev Chil de Urol 1996; 61(2):32
29. Hansen, J. G. *et al.* Prostatic asymmetry as a risk factor for prostatic carcinoma: serial prostate-specific antigen monitoring and cancer detection. Ex J Urol 1997 June; 79(6):924-926
30. Hollander, J. B. *et al.* Prostatismo; Hiperplasia benigna de próstata. Clin Urol de Norteam 1996 Octubre; 1(1):84-92
31. Hughes, F. A. *et al.* Urología práctica. Buenos Aires: Intermédica, 1971. pp. 975-1021

32. Hugosson, J. La vigilancia no es una opción terapéutica viable para tratar el cáncer de próstata localizado. Clin Urológ de Norteamer. 1996 Octubre; 4(1):587-590
33. Huidobro, C. et al. Programa de detección precoz de cáncer de próstata. Rev Chil de Urol 1996; 61(2):28
34. Instituto nacional de estadística. Guatemala estimaciones y proyecciones de población 1950-2050. Guatemala, Abril de 1997. pp. 25
35. Irani, J. et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. J Urol 1997 April; 157(4):1301-1303
36. Isikoy, L. et al. Prostate-specific antigen density: the role in benign prostate hyperplasia, prostate intraepithelial neoplasm, organ-confined prostate carcinoma and advanced prostate carcinoma. Int Urol Nephrol. 1995; 27(6):757-761
37. Katz, A. E. et al. Papel del análisis de la reacción en cadena de la polimerasa con la transcriptasa inversa para medir el antígeno prostatoespecífico en la selección de los pacientes para la prostatectomía radical. Clin Urol de Norteam 1996 Octubre; 4(1):561-569
38. Khoury, S. and C. Chaterlain. Classification of urological tumors. Paris: Boissy-Le-Cutté, 1991. pp. 36-42.
39. Labrie, F. et al. Diagnosis of advanced prostate cancer can be practically eliminated by prostate-specific antifen. Urology 1997; 47(2):212-216
40. Liga nacional contra el cáncer. Registro nacional de cáncer de Guatemala informes de año 1994. Guatemala, Septiembre de 1997. pp. 10, 15, 84-92 y 173-216
41. Long, R. et al. Can the biopsy Gleason score predict surgical stage in men with prostate cancer?. Rev Chil de Urol 1996; 61(1 supl):8
42. Long, R. et al. Clinical significance of stage T1c adenocarcinoma of the prostate: analysis of Our experience. Rev Chil de Urol 1996; 61(1 supl):8

43. Long, R. *et al.* Prostate specific antigen density was not better than elevated PSA alone. Rev Chil de Urol 1996; 61(1 supl):9
44. Lyng, R. *et al.* Motivo de consulta en cáncer prostático localizado. Rev Chil de Urol 1996; 61(1 supl):10
45. Lytton, B. *et al.* Prostatic specific antigen in prostate carcinoma. Urol Clin North Am 1992; 18(1):74-82
46. Martínez, P. *et al.* Resultado de 500 biopsias prostáticas transrectales. Rev Chil de Urol 1995; 60(1):60-63
47. Martínez, P. *et al.* Forma de hallazgo del cáncer de próstata y su relación con estadios precoces y tardíos. Rev Chil de Urol 1996; 61(1):81-84
48. Ornstein, D. K. *et al.* Effect of digital rectal examination and needle biopsy on serum total and percentage of free prostate specific antigen leveles. J Urol 1997 January; 157(1):195-198
49. Pallas, P. *et al.* Effect of digital rectal examination on PSA. Actas Urol Esp. 1995 January; 19(1):54-58
50. Partin, A. W. *et al.* Empleo del antígeno prostático específico (APE) y del APE libre/total en el diagnóstico de cáncer de próstata localizado. Clin Urolog de Norteam 1996 Octubre; 4(1):549-557
51. Pinochet, R. *et al.* Antígeno prostático específico tisular en cáncer oculto. Rev Chil de Urol 1995; 61(1):102-105
52. Pow, J. *et al.* Antígeno prostático específico intermedio y tacto rectal no sospechoso ¿Biopsia prostática obligada o electiva en base a indicadores?. Rev Chil de Urol 1996; 61(1 supl):9-10
53. Puras, A. *et al.* Análisis biostatístico utilizando antígeno prostático específico, suma de Gleason, estadio clínico y densidad de antígeno prostático específico en la

predicción de metastasis a ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de próstata. Rev Chil de Urol 1996; 61(2):29

54. Puros, A. et al. Examen digital prostático, ecografía prostática y antígeno prostático específico en el diagnóstico temprano de cáncer de próstata. Rev Chil de Urol 1996; 61(2):29
55. Roehrborn, C. G. et al. Variability of repeated serum prostate-specific antigen measurements within less than 90 days in a well-defined patient population. Urology 1996 January; 47(1):59-66
56. Rouvière, H. y A. Delmas. Anatomía humana. 9ed. Barcelona: Masson, 1991. pp. 600-603
57. Rovner, E. S. et al. Transurethral biopsy of the prostate for persistently elevated or increasing prostate specific antigen following multiple negative transrectal biopsies. J Urol 1997 July; 158(1):138-141
58. Russell, M. et al. Pruebas de detección para cáncer de próstata. Clin Med de Norleam 1996; 1(1):79-91
59. Schwartz, S. I. et al. Principios de cirugía. 6ed. México: Interamericana, 1995. pp. 1811-1813
60. Sibley, R. I. et al. Correlation of digital rectal examination, prostate specific antigen, and transrectal ultrasound in prostate carcinoma in African Americans. J Natl Med Assoc 1997 May; 89(5):318-323
61. Sogani, P. C. et al. Gleason grading of prostate cancer: a predictor of survival. Urology 1985 March; 25(3):223-227
62. Stamey, T. A. et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1989 May; 141(5):1076-1083
63. Stewart, B. H. Operative urology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1982. V. 2, pp. 214-

64. Thiel, R. *et al.* Role of prostate-specific antigen velocity in prediction of final pathologic stage in men with localized prostate cancer. Urology 1997 May; 49(5):716-720
65. Torres, C. *et al.* Histología de la próstata, experiencia de 40 años en el Hospital General de Méxco. Rev Chil de Urol 1996; 61(1 supl):8
66. Vallejo, S. *et al.* Estudio de la correlación clínico-ecográfica y PSA en 245 biopsias prostáticas ecodirigidas. Rev Chil de Urol. 1996; 61(2):32
67. Villavicencio, H. y L. Résel. Cáncer de próstata Madrid: Eurocolor, 1996. pp. 7-23 y 39-48.
68. Walsh, P. C. *et al.* Campbell's Urology. 5ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1986. pp. 282-283
69. Wyngaarden J. B. *et al.* Tratado de medicina interna Cecil. 19ed. Barcelona, Interamericana, 1995. Tomo 2, pp. 1572-1578

