

Niveles séricos de Antígeno Prostático Específico libre y total y kalikreina 2 en hombres de 40 a 70 años, consulta urológica, Hospital Universitario "Dr. Angel Larralde".

Julio C González M, Rosangel Camero, Alexai Carrasquel, Mario Castellanos, Tibisay Pelayo, Dora C González.

Facultad de Ciencias de la Salud. Escuela de Bioanálisis. Laboratorio Clínico González Martínez., Valencia, Venezuela

Correspondencia: Julio C. González
Email: Labrefgm@telcel.net.ve.
Jcgonzal@uc.edu.ve

Recibido: febrero 2004
Aprobado: junio 2004

RESUMEN

El cáncer de próstata se considera un problema de salud a nivel mundial. Por eso, nuevas técnicas colocan en las manos del especialista instrumentos que podrán contribuir a su temprana detección. El objetivo de esta investigación fue comparar los niveles séricos del Antígeno Prostático Específico (APE) total y libre, la relación APE libre/APE total, kalikreina-2 (HK2) y el riesgo en la enfermedad prostática en un grupo de hombres con edades comprendidas entre 40 y 70 años que asistieron a la consulta urológica en el Hospital Universitario "Ángel Larralde". En el estudio clínico se les realizó tacto rectal y para el estudio bioquímico, se tomaron muestras sanguíneas; que se clasificaron en dos grupos: grupo A, que estuvo constituido por individuos aparentemente sanos y grupo B, constituido por pacientes con presunta sintomatología prostática. Para la determinación del APE se utilizó un inmunoensayo comercial (Delfia); para la detección KH2 se usó ensayo inmunofluorométrico segunda generación (Becker). De los 90 pacientes estudiados, 78 (86,7%) fuè del grupo A y 12 (13,3%). del Grupo B. El grupo A tuvo una media \pm DE para APE total, relación APE libre/total y HK2 de 1,45 ng/mL \pm 1,62; 0,28 \pm 0,21 y 0,52 μ g/mL \pm 0,11 respectivamente; y el grupo B de 29,0 ng/mL \pm 48,9; 0,12 \pm 0,098 y 1,56 μ g/mL \pm 0,75. Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson para el grupo A y B en relación a HK2 y la relación APE

libre/total con un valor de - 0,32 y -0,07. Al comparar las medias por t de student de los Grupos A y B, resultaron para APE total $t = -2,12$ ($p = 0,048$); relación APE libre/total $t = 4,3$ ($p = 0,0002$) y HK2 $t = -4,79$ ($p = 0,0006$). Se puede concluir que la HK2 se correlaciona más que la relación APE libre/total en relación a la sintomatología prostática. Se recomienda evaluar una población con sintomatología prostática comprobada a fin de conocer la especificidad de ambas pruebas

Palabras clave: APE total, APE libre, próstata, kalikreina 2

ABSTRACT

Free/total PSA serum levels and Kallikrein 2 in 40-70 year old men attending a urology practice at "Dr. Angel Larralde" University Hospital.

Prostate cancer is considered a health problem world-wide. Therefore, new techniques made available to specialists constitute valuable screening tools for its early detection. The objective of this research was to compare total and free Prostate Specific Antigen (PSA) serum levels, free /total PSA ratio, Kallikrein 2 (hK2), and prostate disease risk of a group of men aged 40-70 who had attended a urology practice in "Angel Larralde" University Hospital . The clinical study included digital rectal examination, as well as blood samples for biochemical analyses which were classified into two groups: Group A from seemingly healthy individuals and group B from patients with symptoms suggestive of prostate disease. A commercial immunoassay (Delfia) was used for PSA determination, and a second generation immunofluorometric test (Becker) for HK2 detection. Out of the 90 analyzed samples, 78 (86.7%) were from group A and 12 (13.3%) from group B. Group A's $X \pm SD$ for total PSA, free/total PSA ratio and HK2 were $1.45 \text{ ng/ml} \pm 1.62$, 0.28 ± 0.21 , and $0.52 \mu\text{g/mL} \pm 0.11$, respectively. Group B's values were $29.0 \text{ ng/mL} \pm 48.9$, $0.12 \pm 0,098$, and $1.56 \mu\text{g/mL} \pm 0.75 \text{ ng/mL}$. Groups A and B's Pearson's correlation coefficient for hK2 and free/total PSA ratio were 0.32 and -0.07. Groups A and B's comparison of mean values by student's-t were: total PSA, $t = 2.12$ ($p = 0.0487$); free/total ratio PSA, $t = 4.3$ ($p = 0.0002$); and HK2, $t = 4.79$ ($p = 0.0006$). It can be concluded that hK2 has a higher correlation with prostate disease symptoms than free/total PSA ratio. Assessment of the population with verified prostate disease symptoms is recommended in order to determine the specificity of both tests.

Key words: Prostate-Specific Antigen, Free PSA, Total PSA, prostate, Kallikrein 2

INTRODUCCIÓN

La **hiperplasia prostática benigna (HPB)** y el cancer de próstata son dos afecciones muy frecuentes de la próstata y ambas se manifiestan por la necesidad urgente de orinar, el aumento en el número de micciones durante el día y durante la noche, la disminución de proyección del chorro miccionario con goteo al final de la micción y dificultad para el inicio de la misma (1). Teniendo, al inicio, sintomatología similares, es necesario disponer de procedimientos tanto clínicos como bioquímicos para su diagnóstico y diferenciación

La HPB es una tumoración de carácter benigno, que aparece en personas con más de 40 años, incidencia que se incrementa con la edad. Generalmente o se vuelve sintomático aproximadamente a los 65 años en los hombres de raza blanca y casi a los 60 años en los de raza negra. De hecho, más del 90% de los hombres fallecidos mayores de 70 años presentan hiperplasia prostática en la autopsia.

El **cancer de próstata** es considerado, a nivel mundial, la cuarta neoplasia maligna más frecuente en el hombre, en el oeste de Europa tiene una tasa de incidencia de 39,5 por cada 100.000 hombres y en el norte de Europa la incidencia es de 34,6 por 100.000 hombres. Se ha observado que los países como: Estados Unidos, Canadá, Australia, Noruega y Suecia son los que poseen mayores tasas de incidencia para este cáncer (2).

Anualmente, en Estados Unidos se registran aproximadamente 130.000 nuevos casos de carcinoma prostático al año y por esta causa cada año mueren cerca de 34.000 hombres. Según investigaciones realizadas en este país, anualmente serán diagnosticados de cáncer de próstata alrededor de 180.000 hombres, de los cuales 32.000 aproximadamente morirán. Alrededor de 1 de cada 10 hombres está propenso a desarrollar esta enfermedad que puede llegar a ser mortal. (3).

En Venezuela el cáncer prostático es la tercera causa de muerte de los hombre y la primera en incidencia. El riesgo de padecer cáncer de próstata se incrementa con la edad, por lo que es recomendable que los hombres de 40 años o más se

sometan a un chequeo anual que incluya un examen prostático (4). Hoy en día, en este país, ocupa el segundo lugar en casos informados de cáncer y el primero en número de muertes por la enfermedad (5).

En la actualidad existen criterios que permiten diferenciar diversos tipos de cáncer de próstata. Uno de ellos ha considerado diferentes estadios bien definidos, clasificándolos en: A, B, C, D; donde en el estadio A y B las lesiones están confinadas a la glándula y en los estadios C y D, las lesiones están localizadas fuera de la glándula. También se utiliza la clasificación en estadios propuesta por el American Joint Comité (AJCC-TNM, 1992)(6) TNM que describe estadios clínicos del tumor, representados por T: tumor primario, N: nódulo linfático regional y M: metástasis distante.

En el estadio T, la T se acompaña de números del 0 al 4, que indican el tamaño y extensión del propio tumor. en el estadio T1, el tumor no puede palparse ni ser visto mediante técnicas de imagen, el estadio T1a, hay un hallazgo casual de células cancerígenas en un 5% o menos de las muestras de tejido prostático extraído, después de realizar cirugía en la próstata no relacionada con cáncer, el estadio T1b se observan células cancerígenas en más del 5% de la muestras y en el estadio T1c se encuentran células de cáncer al realizar una biopsia mediante aguja tras detectar niveles altos de APE.

En el estadio T2, el cáncer se localiza sólo en la próstata y a la palpación es un nódulo pequeño bien definido y se subclasifica en T2a, si el tumor se localiza en la mitad de un lóbulo prostático. En el estadio N1, hay un pequeño tumor en un sólo nódulo pélvico; estadio N2, indica que hay un tumor de tamaño mediano en un nódulo, o varios pequeños, en varios nódulos; y en el estadio N3, se encuentra un tumor grande en uno o varios nódulos. El estadio M se refiere a las metástasis, en el estadio M0 no hay metástasis, el estadio M1a el cáncer se ha extendido a ganglios linfáticos más allá de los regionales, en el M1b, indica que el cáncer ha invadido huesos y el estadio M1c el cáncer se ha diseminado a distancia.

Actualmente, se emplean como pruebas estándar para la detección precoz del cáncer, el tacto rectal y la biopsias, que tratan de diferenciar el cáncer de próstata de otro tipo de patologías prostáticas.. Además de estas dos pruebas, se realiza un análisis de sangre para medir el nivel del antígeno prostático específico (APE), una proteína producida en la próstata, Alrededor del 90% de todos los cánceres de próstata se originan en la parte externa de la glándula y pueden ser detectados con el tacto rectal, que es el examen más simple y más utilizado. Desafortunadamente, alrededor del 40% de los

tumores detectados ya se han extendido fuera de los límites de la próstata, y cerca del 60% se escapa a la detección;

A través de la biopsia se puede confirmar el diagnóstico de cáncer de próstata. y algunos consideran la realización de una biopsia para confirmar el diagnóstico de cáncer de próstata sólo bajo ciertas condiciones. como resultados APE superiores a 4,0 ng/mL, un incremento significativo del APE en comparación a un análisis anterior, y/o un tacto rectal sugestivo de alguna anormalidad.

La Asociación Americana del Cáncer y la Asociación de Urólogos Americanos, recomiendan una exploración anual, el cual debería empezar en la mayoría de los varones entre 50 y 70 años de edad. Sin embargo, basándose en modelos de computación, algunos expertos recomiendan incluir en la exploración a todos los hombres entre 40 y 45 y dos veces al año a partir de los 50. Este protocolo, según sugiere el modelo, sería el menos costoso para el diagnóstico de cáncer de próstata y pudiera prevenir más muertes que el usado hasta ahora. La mayoría de los expertos están de acuerdo en que los hombres que tienen antecedentes familiares de cáncer de próstata y todos los afro americanos inicien las revisiones a los 40 años.

Con respecto a las pruebas bioquímicas hay bastante controversia alrededor de estas pruebas y su eficacia. El APE se produce en las células epiteliales que tapizan los acinos y los conductos de la glándula prostática y su función primordial es la de intervenir diariamente en la liquefacción del fluido seminal, cuya acción la ejerce a través del aminoácido serina de la posición 186. El APE es una glicoproteína monomérica, compuesta por 240 aminoácidos y cuatro cadenas hidrocarbonadas cuyo peso molecular es de aproximadamente 33.000 daltons y con una vida media de dos a tres días. Una fracción del APE pasa a la sangre donde circula en dos formas: APE unido a la proteasa inhibidora alfa-1-antiquimiotripsina (APE-ACT) y una pequeña fracción no conjugada, el APE libre. La suma de APE-ACT y del APE libre constituye el APE total (7)

Las células cancerígenas de la próstata producen esta proteína en cantidades elevadas. La medición de los niveles de APE aumenta las posibilidades de detectar la presencia del cáncer cuando aún es microscópico. Sin embargo, la elevación o disminución de los niveles de APE pueden usarse como guías solamente. La prueba no es lo suficientemente exacta para confirmar o para descartar la presencia del cáncer.

Recientemente se ha determinado que el APE viaja en la sangre en mayor proporción unido a sustancias que le sirven de transporte, quedando una pequeña parte del mismo circulando en forma libre

(APE libre). El APE en los pacientes con cáncer de próstata viaja mayormente unido a una proteína, por lo que el APE libre que se encuentra en la sangre de estos pacientes es menor. La determinación de los niveles del APE se considera actualmente el mejor análisis para la detección precoz del cáncer de próstata, aunque el tacto rectal a veces detecta tumores en pacientes con niveles normales de APE (8), aun cuando se sabe que el valor predictivo positivo del examen digital prostático es de solo 5 %.

Así pues la relación del APE libre/APE total es una relación de gran utilidad en el despistaje de cáncer de próstata. En esta prueba, es muy poco probable que el paciente que presente cáncer de próstata tenga valores inferiores a 1 ng/mL o menores que 5 ng/mL de APE (según el método utilizado). Para mejorar la exactitud de la determinación del APE, especialmente cuando los niveles de APE están entre 4 y 10 ng/mL, se han desarrollado métodos para medir otros indicadores. Hasta la fecha, ninguna prueba ha demostrado ser superior al APE (9) ya que no han mostrado correlación con los datos clínicos de los pacientes en estudio.

De hecho, en una investigación realizada en el año 2000 (10), la determinación del APE libre mejoró la detección del cáncer de próstata alrededor de un 40%. El estudio sugirió que muchos de los casos que no se detectaron no se hubieran desarrollado en cáncer significativo durante como mínimo 9 años, dando una oportunidad muy amplia para identificarlos antes de que fueran graves. Se demostró que el APE libre o total es un marcador de un tipo de cáncer, razón por la cual se orientaron las investigaciones acerca de la búsqueda de nuevos marcadores prostáticos.

De ellos, la ***kalikreina 2 humana (HK2)***, sólo aparecería en determinados niveles del cáncer prostático (11). La HK2 es una sustancia familia del APE que se ha estudiado porque se encuentra asociada a tumores de la próstata y su característica principal es la tripsina que le aporta una alta especificidad. Los anticuerpos monoclonales específicos han demostrado que los niveles de suero de HK2, como APE, se ponen en correlación con el cáncer de la próstata. La proteína producida en HK2 en forma activa de proteasas y el anticuerpomonoclonal específico permitió al antígeno de HK2 formar parte de futuros estudios extensos que delinear la utilidad fisiológica y clínica de este nuevo antígeno de la próstata.

Hay tres ensayos posibles para su determinación: La recombinación de la proteasa y anticuerpos monoclonales; el directo, que es el inmunoensayo monoclonal con anticuerpos ligados a APE, y otro indirecto, que es un inmunoensayo monoclonal con anticuerpos ligados a HK2. Los análisis del HK2 parecen ser más eficaces que las determinaciones de APE libre y total para discriminar entre cánceres

confinados a la próstata y los que ya se han extendido a otras localizaciones.

En virtud de estos estudios que consideran que la Kalikreina-2 también es un marcador de cáncer de próstata, es de interés la cuantificación de la misma en pacientes venezolanos, con la finalidad de aportar nuevos datos que contribuyan a la detección del cáncer de próstata y así contribuir con el mantenimiento de la salud de la población.

En este trabajo se quiere comparar los niveles séricos Kalikreina-2, del APE total y libre, la relación APE libre/APE total, para determinar su valor predictivo en la detección de la enfermedad prostática en un grupo de hombres con edades comprendidas entre 40 y 70 años que asistieron a la consulta urológica en el Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde" del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS).

POBLACIÓN Y MUESTRA

La población estuvo constituida por 90 hombres en edades comprendidas entre los 40 y 70 años aparentemente sanos, que acudieron a diversas consultas urológicas en el Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde" IVSS., entre los meses de julio y septiembre de 2003

METODOLOGÍA

Estudio clínico: Se clasificaron a los pacientes en dos grupos; un grupo A, que estuvo constituido por individuos aparentemente sanos y un grupo B, constituido por pacientes con sintomatología prostática. Esta selección se realizó de acuerdo a información de las historias clínicas suministradas por el médico especialista, en este caso el urólogo.

Tacto rectal, metodología clínica:

Se palpó la pared anterior del recto, donde la próstata normal se distingue como una nuez de un diámetro de 1,4 cm, cuya pared posterior protruye hacia el lumen rectal aproximadamente un cm. Se distinguen dos glóbulos laterales y un surco central. La superficie debe ser lisa y la consistencia como cauchosa. Se puede palpar una HPB o un nódulo de consistencia más dura del recto de la glándula o de forma irregular (cáncer)

Estudio bioquímico:

Toma de muestra: A cada uno de los pacientes se le extrajo 5 mL de sangre, en estado de ayuno de 12 a 14 horas. Esta muestra se dividió en dos alícuotas, de las cuales una se empleó para la

determinación de, antígeno prostático específico libre y total y la otra para la determinación de kallikreina-2; la cual se congeló a -70°C para su análisis posterior.

Para la determinación del antígeno prostático específico se utilizó un kit Delfia. APE libre y total, que es un inmunoensayo tipo sándwich de marcaje dual que es un anticuerpo monoclonal específico unido a la microplaca de captura con la misma afinidad al APE libre y al APE-ACT presentes en el suero del paciente. Luego se agregó dos anticuerpos monoclonales: uno marcado con Europio el cual reconoce solamente la fracción de APE libre, y otro marcado con Samario que reaccionan en forma equimolar con el APE libre y con el APE-ACT. Después de lavar la placa se desarrolló la fluorescencia proveniente de cada marcador, los cuales fueron cuantificados en un fluorómetro Delfia Wallac. La fluorescencia del Europio es proporcional a la concentración de APE libre, y la del Samario representa la suma APE libre y del APE-ACT, es decir el APE total.

Análisis estadístico. Los parámetros bioquímicos (antígenos prostáticos) fueron determinados en pacientes clasificados según la edad y la sintomatología prostática. Estos parámetros bioquímicos se expresaron en valores promedios y desviación estándar, lo cual permitió conocer la dispersión que tienen estos valores del promedio en el grupo de edades. Se realizó la determinación del coeficiente de correlación de Pearson entre los grupos estudiados. Se compararon los promedios de los grupos utilizando la t de Student. Se utilizó el paquete estadístico Stargraphics versión 5,0; el cual se corrió en un computador Pentium III. Los datos se expresaron en tablas de distribución de frecuencia, número y porcentaje; media, rango y Desviación Estándar; los resultados se expresaron en tablas según la correlación de Pearson y el valor de P.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Tabla 1 se presentan los resultados obtenidos en el estudio clínico y bioquímico .

Tabla 1 Clasificación de los pacientes estudiados de acuerdo a la sintomatología prostática, clasificado según la historia clínica.

CLASIFICADO	n	%
Grupo A (asintomático)	78	86,7
Grupo B (sintomático)	12	13,3
Total	90	100

Se puede observar que del total de los pacientes, sólo el 13,3% fueron clasificados dentro del grupo B; es decir con sintomatología prostática y el 86,7% fueron clasificados sin aparente sintomatología prostática (Grupo A).

En la tabla 2 se presentan los valores promedios de HK2, APE total y la relación APE libre/total de los pacientes de ambos grupos, en la que se puede observar, en relación a la HK2, que los pacientes del Grupo A presentaron valores dentro del rango referencial, mientras que los pacientes del Grupo B arrojaron valores superiores a 1,6 μ g/mL encontrándose fuera de los valores de referencia. Esto indicaría que el nivel séricos de HK2 es un biomarcador de las patologías prostáticas. Estos resultados obtenidos concuerdan con los estudios de Haese y cols. (13) donde demostró que los niveles séricos de HK2 tienen abundante expresión en las enfermedades inflamatorias prostáticas.

Tabla 2. Promedio, desviación estándar y rango de los marcadores tumorales en suero sanguíneo de los pacientes, clasificados según la sintomatología prostática.

VARIABLE	n	MEDIA	D.E.	MIN	MAX.
HK2-A	78	0,527	0,1146	0,28	0,9
HK2-B	12	1,564	0,7494	0,68	3,1
APEtotal-A	78	1,450	1,6215	0,10	7,4
APEtotal_B	12	28,96	51,025	1,30	188,5
APElibre/total-A	78	0,285	0,207	0,05	1
APElibre/total-B	12	0,122	0,098	0,1	0,36

En relación a los niveles séricos de APE se pudo observar que los pacientes aparentemente sanos presentan valores dentro del rango referencial, mientras que los pacientes con patología prostática suelen tener valores superiores 5 ng/ml encontrándose fuera de los valores de referencia, lo cual indica, que el nivel sérico de PSA total es útil como biomarcador de patologías prostáticas. Estos resultados obtenidos concuerdan con los estudios de Potter y col. (14), los cuales demostraron que los niveles séricos de APE total se incrementan en los pacientes con cáncer de próstata .

La relación de los niveles séricos de APE libre/total muestra que los pacientes aparentemente sanos presentan valores dentro del rango referencial, mientras que los pacientes con patología prostática suelen tener valores inferiores a 0,15 encontrándose fuera de los valores de referencia, lo cual indica, que el nivel sérico de la relación APE libre/total es útil como biomarcador de patologías prostáticas. Estos resultados obtenidos concuerdan con los estudios de Catalana y

col. (1999) (10) el cual demostró que combinando la prueba de APE total con APE libre, se ayuda a diagnosticar el 95% de los pacientes con cáncer de próstata.

En la tabla 3 podemos resaltar que de los 74 pacientes (82,2%) comprendidos entre 0 – 5 ng/mL obtenidos en el APE total, 73 (81,1%) están clasificados dentro del grupo A. De los 16 resultados (17,8%) que obtuvieron un valor mayor a 5 ng/mL en el APE, 11 (12,2%) están clasificados dentro del grupo B, y 5 en el grupo A, al comparar los promedios hubo diferencias significativas. Estos valores son semejantes a los obtenidos por Catalona (10), el cual obtuvo un 91% de detección de los pacientes con cáncer de próstata y el 40% para los asintomáticos.

Tabla 3. Distribución de frecuencia (n y %) de los pacientes estudiados de acuerdo a los niveles séricos de APE total y la sintomatología prostática

NIVELES ng/mL	GRUPO A	GRUPO B	Total
0 - 5	73 (81,1%)	1 (1,11%)	74 (82,2%)
> 5	5 (5,56%)	11 (12,2%)	16 (17,8%)
Total	78 (86,7%)	12 (13,3%)	90 (100%)

En la tabla 4 se ve que de los 71 resultados (78,9%) que comprenden un valor mayor a 0,15 obtenidos para la relación APE libre/total, 64 (71,1%) están clasificados dentro del grupo A. De los 19 resultados (21,1%) que obtuvieron un valor mayor a 5 ng/mL para la relación APE libre/total, 5 (5,56%) están clasificados dentro del grupo B; estos resultados concuerdan con los obtenidos por Minardis (9). Hay diferencias significativas entre grupos

Tabla 4. Distribución de frecuencia (n y %) de los pacientes estudiados de acuerdo a los niveles séricos de la relación APE libre/total y la sintomatología prostática

NIVELES	Grupo A	Grupo B	Total
≥ 0,15	64 (71,1%)	7 (7,8%)	71 (78,9%)
0 - 0,15	14 (15,6%)	5 (5,56)	19 (21,1%)
Total	78 (86,7%)	12 (13,3%)	90 (100%)

Diferencia entre grupos (totales) p = 0,0002

En la tabla 5 podemos observar, que de los 80 resultados (88,9%) comprendidos entre 0 – 1,5 µg/mL obtenidos para HK2, 78 (86,7%) están clasificados dentro del grupo A. De los 10 resultados (11,1%) que obtuvieron un

valor mayor a 1,5 µg/mL para HK2, 12 (13,3%) están clasificados dentro del grupo B. Indicando que éste análisis no detectó falsos positivos (0 % Grupo A), sin embargo no pudo detectar el 2,22 % de Positivos; o sea Falsos negativos, tomando en cuenta al tacto rectal como examen de referencia; valores que son similares con los obtenidos por Haese y Cols. (14). Hay diferencias significativas entre los dos grupos.

Tabla 5. Distribución de frecuencia (n y %) de los pacientes estudiados de acuerdo a los niveles séricos de HK2 y a la sintomatología prostática

NIVELES (µL/mL)	ASINTOMATICOS	SINTOMATICOS	Total
0-1,5	78 (86,7%)	2 (2,22)	80 (88,9%)
>1,5	0	10 (11,1)	10 (11,1%)
Total	78 (86,7%)	12 (13,3)	90 (100%)

Diferencias entre grupos (Totales) p = 0,0006

En tabla 6 se observa una correlación baja entre la relación entre el HK2 APE libre/total; en los pacientes del grupo A y en el grupo B no hay correlación; lo cual indica que los niveles bajos de HK2 y la relación APE libre/total se correlacionan entre sí, mientras que los niveles altos no tienen correlación. Estos resultados obtenidos concuerdan con el estudio hecho por Corey y col. (15)) donde estudió pacientes con niveles altos de Relación APE libre/total y HK2 sin encontrar correlación alguna entre las variables.

Tabla 6 Correlación de Pearson entre los valores séricos de HK2 y los de la relación APE libre/total en los pacientes estudiados de acuerdo a la sintomatología prostática

CLASIFICADO	R	p
Grupo A	-0,3169	0,0047
Grupo B	- 0,0685	0,8324

La adopción de nuevas técnicas de detección del cáncer de próstata pone en manos del especialista, y a favor del paciente, instrumentos que podrán contribuir a reducir la aplicación del tacto rectal y asimismo, disminuir las cifras de mortalidad por esta causa.

La gran importancia de los dos métodos de detección sanguínea estudiados, como lo son el APE y HK2, radica en sus características principales de ser antígenos producidos exclusivamente por el tejido prostático. Así en etapas muy tempranas de la enfermedad sus

niveles comienzan a aumentar y ya son detectables los cambios que no pueden ser evidenciados con otras pruebas sanguíneas sin recurrir al examen dígito rectal.

Podemos concluir que los valores de HK2 concuerdan con el examen médico del tacto rectal de los pacientes en estudio, y la relación PSA libre/total es menos específica que HK2, tanto en pacientes aparentemente asintomático como en los que presentan patologías prostáticas (16,17).

BIBLIOGRAFÍA

1. Vargas Y. Cáncer de próstata: enemigo oculto de los hombres. Revista familia 1998; **108**: 28-29. Caracas, Venezuela.
2. Godoy P. Diagnóstico del Cáncer de Próstata. Rev. Urol. Panam. 1999; **13**(I): 1-6.
3. Gann PH.. Interpreting trends in prostate cancer incidence and mortality. Epidemiology 1997; **3**: 117 – 120.
4. Godoy P. Nuevo método para el diagnóstico de Cáncer de Próstata. Rev. Urol. Panam 2001; **18**(II): 5-10.
5. Sociedad Venezolana de Urología..Cáncer de Próstata: Un Enemigo Silencioso Boletín. Magazine Prostatico 2001; **5**:1-3.
6. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology 2001; **58** (6): 843-848.
7. Arévalo G. **Antígeno Prostático Específico. Boletín de Información Científica.** Laboratorio Clínico Endocrinólogo 1997; Caracas, Venezuela.
8. Castellet R **Antígeno Prostático Específico. Guía profesional. Bioanálisis** 1997; 10 Caracas, Venezuela.
9. Catalona W, Smith D, Ratliff L , Basler J. Detección de cáncer confinado de próstata que aumentó a través de la detección de antígeno específico de próstata, basado en el cribado. JAMA 1993; **270**: 948-54.
10. Catalona WJ., Smith DS y Omstein DK.. Próstata: detección de cáncer en hombres con concentraciones de PSA sérico de 2,6 a 4,0 ng/mL y examen de próstata benigno: aumento de la especificidad con mediciones de PSA libre. JAMA 1997; **277**: 1452-1455.
11. Minardis D, Recchioni A, Baldassari M, Governatori D., Giammarco L, De Sio G, Muzzonigro G, Polito M, Eficacia diagnóstica de la relación PSA libre/total en el diagnóstico de carcinoma prostático. Arch Ital Urol Androl 1997; **69** Suppl 1: 93-95.
12. Becker C, Pironen T, Pettersson K, Hugoson J, Lilja H Pruebas en suero de antígeno prostático humano, antígeno de próstata libre y antígeno de próstata total en el cribado bi-anual para el cáncer de próstata. J.Urol. 2003; **170** (4 Pt 1): 169-1174.
13. Haese A, Becker CH, Noldus, J, Graefen M, Huland E, Huland H, Lilja H. Antígeno de próstata humano: un potencial marcador sérico para predecir el crecimiento confinado versus no confinado de la próstata. J. urol 2001; **163** (5): 1491-1497.

14. Potter S, Horniger W, Tinzl M, Bartsch G , Partin AW. Age, Prostate-specific antigen, and digital rectal examination as determinants of probability of having prostate cancer. *Urology* 2001; **57** (6): 1100-1104.
15. Corey E. Detection of circulating prostate cells by RT-PCR of hK2 and PSA messages. *Urology* 1997; **50**:184-188.
16. Haese A, Graefen M, Palisaar J, Huland E, Huland H. Serum Markers for early detection and staging of prostate cancer. Status report on current and future markers. *Urologe A* 2003 .**42** (9):1172-1187.
17. Okihara K, Babaian RJ. Early detection of prostate canceris PSA a reliable option?. *Tex Med* 2001; **97** (2). 59-62.