

UCUENCA

Facultad de Ciencias Químicas

Carrera de Bioquímica y Farmacia

Evidencia del uso del Índice de Salud Prostática (PHI) en el diagnóstico del cáncer de próstata agresivo

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de
Bioquímico Farmacéutico.

Autor:

Leonardo Andrés Pulla Vásquez

CI: 0105219422

Correo electrónico: leonardo.pullav@gmail.com

Tutora:

Dra. Zulma Beatriz Zamora Burbano MSc.

CI: 1713692976

Cuenca, Ecuador

11-enero-2023

Resumen:

El cáncer de próstata es una patología habitual entre los hombres a nivel mundial, la incidencia de cáncer de próstata agresivo es más alta en Latinoamérica que en otras partes del mundo por lo que el diagnóstico oportuno y preciso es fundamental para un adecuado manejo de la enfermedad. La investigación de los biomarcadores prostáticos se consolidó en 1979 cuando el Dr. T Ming Chu, descubrió e identificó del Antígeno Purificado de Próstata Humana (PSA); sin embargo el PSA se utilizó por primera vez en 1991 como biomarcador para la detección del cáncer de próstata. La detección precisa y temprana del cáncer es vital ya que la tasa de supervivencia disminuye drásticamente cuando el cáncer ha migrado más allá del órgano prostático. Debido a la heterogeneidad de los biomarcadores usados en el diagnóstico del cáncer de próstata y la falta de especificidad de las técnicas de imagen convencionales, no existe un método preciso para la detección temprana del cáncer de próstata y más aún para predecir la agresividad del mismo, por lo que es necesario el uso de nuevos biomarcadores para mejorar el diagnóstico.

Los resultados evidenciaron que el Índice de Salud Prostática (PHI) valorado en hombres de 45 – 75 años es útil en el diagnóstico de la patología por sobre el PSA, adicionalmente evidenció que la medición del PHI en “zona gris” de PSA es decir de 4 – 10 ng/mL permite esclarecer la presencia del cáncer de próstata y diferenciarlo de otras patologías, dadas las limitaciones del diagnóstico mediante el PSA se analizó la utilidad del diagnóstico convencional mediante PSA junto al PHI mostrando que su asociación mejora el diagnóstico y finalmente se evaluó el uso del PHI para predecir la presencia del cáncer de próstata agresivo mediante el uso de la Escala de Gleason. Por lo tanto este índice se presenta como un alternativa en el diagnóstico y predicción del cáncer de próstata en la que se evidencia que es estadísticamente significativo en comparación con el PSA para diagnosticar cáncer de próstata en edades comprendidas entre 45 – 75 años y en “zona gris”, además de evitar las biopsias innecesarias en un 30%; finalmente se evidencia que el PHI mayor a 51 se puede relacionar con la Escala de Gleason para diagnosticar el cáncer de próstata agresivo, dando respuesta a la problemática que presenta la cuantificación del PSA en cuanto a la tasa de sobrediagnósticos y biopsias innecesarias.

Palabras clave: Cáncer de próstata. Antígeno prostático específico. PSA. tPSA. fPSA. p2PSA. Índice de salud prostática. PHI. Escala de Gleason. Cáncer agresivo.

Abstract

Prostate cancer is a common disease in men worldwide, the incidence of aggressive prostate cancer is higher in Latin America than in other regions of the world, so timely and accurate diagnosis is essential for disease management. The investigation of prostate biomarkers began in 1960 with Rubin Flocks which found antigens in prostate tissue, in 1979 Dr. T Ming Chu discovered and identified Purified Human Prostate Antigen (PSA); however, PSA was used for the first time in 1991 as a biomarker for the detection of prostate cancer. Accurate and early detection of cancer is vital as the survival rate decreases dramatically when the cancer has migrated beyond the prostate organ. Due to the heterogeneity of the biomarkers used in the diagnosis of prostate cancer and the lack of specificity of conventional imaging techniques, there is no precise method for early detection of prostate cancer and even more so for predicting aggressiveness. It is necessary to use new biomarkers to improve diagnosis.

The objective of this literature review was to analyze the usefulness of the Prostate Health Index in the diagnosis of aggressive prostate cancer. The results showed that the quantified PHI in men aged 45 to 75 years is useful in diagnosing the pathology over PSA, additionally it showed that the measurement of PHI in the "gray zone" of PSA, that is, 4 to 10 ng/mL, allows clarify the presence of prostate cancer and differentiate it from other pathologies. Due to the limitations of the PSA diagnosis, the usefulness of the conventional PSA diagnosis together with the PHI was analyzed, showing that their association improves the diagnosis and finally the use of the PHI was evaluated to predict the presence of aggressive prostate cancer using the Gleason Scale. . Therefore, this biomarker is presented as an alternative in the diagnosis and prediction of aggressive prostate cancer due to the problems that PSA quantification presents in terms of the rate of overdiagnosis and unnecessary biopsies.

Keywords: Prostate cancer. Prostatic specific antigen. PSA. tPSA. fPSA. p2PSA. Prostate health index. PHI. Gleason scale. Aggressive cancer.

Índice general

RESUMEN	2
ABSTRACT.....	3
ÍNDICE GENERAL	4
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	6
ÍNDICE DE TABLAS	7
ÍNDICE DE GRÁFICOS	9
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	10
DEDICATORIA	14
AGRADECIMIENTO	15
1. CAPÍTULO I.....	16
1.1. Introducción	16
1.2. Determinación del problema de investigación.....	17
1.3. Pregunta de investigación	18
1.4. Justificación	19
1.5. Formulación de hipótesis	20
1.6. Objetivos	20
1.6.1. Objetivo General	20
1.6.2. Objetivos Específicos.....	20
2. CAPÍTULO II	21
2.1 Cáncer	21
2.1.1 Glándula Prostática	23
2.1.2 Epidemiología	25
2.1.3 Fisiopatología.....	26
2.1.4 Cuadro clínico	27
2.1.5 Factores de Riesgo	28
2.1.6 Factores Genéticos	30
2.1.7 Tratamiento	31
2.2 Diagnóstico	33

2.2.1	Biomarcadores convencionales.....	33
2.2.2	Nuevos Biomarcadores.	35
2.2.3	Escala de Gleason	38
3.	CAPÍTULO III.....	39
3.1	Diseño de Investigación	39
3.2	Fuentes de información.....	40
3.3	Criterios de inclusión	41
3.4	Criterios de exclusión.....	42
4.	CAPÍTULO IV.....	43
4.1	Evidencia del uso del PHI en hombres con un rango de edad de 45 a 75 años.....	44
4.2	Análisis del PHI en pacientes con valores de PSA de 4 – 10 ng/mL.....	49
4.3	Evidencia del uso de PSA total y PSA libre asociados al PHI.....	54
4.4	Valores del PHI y de la Escala de Gleason en relación con la agresividad del cáncer de próstata.....	56
	CONCLUSIONES	61
	RECOMENDACIONES	62
	BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS	63

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Oncogenes y proto-oncogenes involucrados en el cáncer.....	22
Ilustración 2. Anatomía de la próstata.....	24
Ilustración 3. Incidencia y mortalidad por tipo de cáncer a nivel mundial.	25
Ilustración 4. Tasa de mortalidad del cáncer de próstata en Guayaquil hasta el año 2020.	26
Ilustración 5. Progresión del cáncer de próstata.	27
Ilustración 6. Genes reparadores del ADN involucrados en el cáncer de próstata.....	31
Ilustración 7. Síntesis de PSA y secreción a nivel de sangre.	36
Ilustración 8. Árbol de selección de artículos.	41

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Rango de valores del PHI.....	37
Tabla 2. Escala de Gleason.....	38
Tabla 3. Descripción de variables	39
Tabla 4. Clasificación de la información científica analizada.....	43
Tabla 5. Utilidad diagnóstica PHI en hombres de 45-75 años, en relación a pacientes sin cáncer	44
Tabla 6. Datos estadísticos de la utilidad diagnóstica PHI en hombres de 45-75 años, en relación a pacientes sin cáncer	45
Tabla 7. Utilidad diagnóstica PHI en hombres de 45 - 75 años, en relación a pacientes con HPB	45
Tabla 8. Datos estadísticos de la utilidad diagnóstica PHI en hombres de 45-75 años, en relación a pacientes con HPB	46
Tabla 9. Utilidad diagnóstica PHI en hombres de 45-75 años, en relación a pacientes sanos ...	47
Tabla 10. Datos estadísticos de la utilidad diagnóstica PHI en hombres de 45-75 años, en relación a pacientes sanos.....	47
Tabla 11. Utilidad diagnóstica PHI en hombres de 45-75 años, en relación a pacientes sanos y con HPB.....	48
Tabla 12. Datos estadísticos de la utilidad diagnóstica PHI en hombres de 45-75 años, en relación a pacientes sanos y con HPB	49
Tabla 13. Utilidad diagnóstica PHI en pacientes con PSA en “zona gris”, en relación a pacientes sin cáncer	49
Tabla 14. Datos estadísticos de la utilidad diagnóstica PHI en pacientes con PSA en “zona gris”, en relación a pacientes sin CaP.....	50
Tabla 15. Utilidad diagnóstica PHI en pacientes con PSA en “zona gris”, en relación a pacientes con HPB.....	51
Tabla 16. Datos estadísticos de la utilidad diagnóstica PHI en pacientes con PSA en “zona gris”, en relación a pacientes con HPB	51
Tabla 17. Utilidad diagnóstica PHI en hombres de 45-75 años, en relación a pacientes sanos .	52
Tabla 18. Datos estadísticos de la utilidad diagnóstica PHI en hombres de 45-75 años, en relación a pacientes sanos.....	52

Tabla 19. Utilidad diagnóstica PHI en pacientes con PSA en “zona gris”, en relación a pacientes sanos y con HPB.....	53
Tabla 20. Datos estadísticos de la utilidad diagnóstica PHI en pacientes con PSA en “zona gris”, en relación a pacientes sanos y con HPB	53
Tabla 21. Utilidad diagnóstica PHI en asociación a biomarcadores convencionales, en relación a pacientes sin cáncer	54
Tabla 22. Datos estadísticos de la utilidad diagnóstica del PHI en asociación a biomarcadores convencionales, en relación a pacientes sin cáncer	55
Tabla 23. Utilidad diagnóstica PHI asociado a biomarcadores convencionales, en relación a pacientes sanos y con HPB.....	55
Tabla 24. Datos estadísticos de la utilidad diagnóstica PHI asociado a biomarcadores convencionales, en relación a pacientes sanos y con HPB.....	56
Tabla 25. Utilidad diagnóstica PHI frente al cáncer agresivo según escala de Gleason en relación a pacientes sin cáncer.....	56
Tabla 26. Datos estadísticos de la utilidad diagnóstica PHI frente al cáncer agresivo según escala de Gleason, en relación a pacientes sin cáncer	57
Tabla 27. Utilidad diagnóstica PHI frente al cáncer agresivo según escala de Gleason, en relación a pacientes sanos y con HPB	57
Tabla 28. Datos estadísticos de la utilidad diagnóstica PHI frente al cáncer agresivo según escala de Gleason, en relación a pacientes sanos y con HPB.....	58
Tabla 29. Utilidad diagnóstica PHI frente al cáncer agresivo según escala de Gleason en relación a pacientes sin cáncer.....	58
Tabla 30. Datos estadísticos de la utilidad diagnóstica PHI frente al cáncer agresivo según escala de Gleason, en relación a pacientes sin cáncer	59
Tabla 31. Utilidad diagnóstica PHI frente al cáncer agresivo según escala de Gleason en relación a pacientes sin cáncer.....	59
Tabla 32. Datos estadísticos de la utilidad diagnóstica PHI frente al cáncer agresivo según escala de Gleason, en relación a pacientes sin cáncer	60

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Frecuencia de los síntomas en pacientes con cáncer de próstata.....	28
---------------------------------------------------------------------------------------	----

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- BCL2:** B-cell lymphoma
- BPSA:** Antígeno Prostático Específico Benigno
- BRCA:** Gen de la susceptibilidad al cáncer de mama
- CaP:** Cáncer de próstata
- DHT:** Dihidrotestosterona
- EGFR:** Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico
- fPSA:** Antígeno Prostático Específico Libre
- FSH:** Hormona Folículo Estimulante
- HBP:** Hiperplasia Benigna de Próstata
- IGF1R:** Receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1
- IGF2:** Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2
- iPSA:** Antígeno Prostático Específico Intacto
- ITU:** Infección del Tracto Urinario
- LH:** Hormona Luteinizante
- LHRH:** Hormona Liberadora de la Gonadotropina
- MAP3K2:** Proteína Quinasa 2 Mitogénica Activada
- MET:** Receptor de Tirosina Quinasa
- miRNAs:** Micro RNAs
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- OR:** Odds Ratio
- p53:** Proteína Supresora de Tumores
- PHI:** Índice de Salud Prostática
- ProPSA/pPSA:** Precursor del Antígeno Prostático Específico

PSA: Antígeno Prostático Específico

PSAD: Densidad de Antígeno Prostático Específico

PSAV: Velocidad de Antígeno Prostático Específico

PTEN: Gen homólogo de la fosfatasa y tensina

RA: Receptor Androgénico

RGN: Gen Regulación

SOLCA: Sociedad de Lucha contra el Cáncer

SSTR2: Receptor de la somatostatina 2

tPSA: Antígeno Prostático Específico Total

%fPSA: % de Antígeno Prostático Específico

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Leonardo Andrés Pulla Vásquez en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Evidencia del uso del Índice de Salud Prostática (PHI) en el diagnóstico del cáncer de próstata agresivo", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 11 de enero del 2023



Leonardo Andrés Pulla Vásquez

C.I: 0105219422

Cláusula de Propiedad Intelectual

Leonardo Andrés Pulla Vásquez, autor del trabajo de titulación "Evidencia del uso del Índice de Salud Prostática (PHI) en el diagnóstico del cáncer de próstata agresivo", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 11 de enero del 2023



Leonardo Andrés Pulla Vásquez

C.I: 0105219422

DEDICATORIA

A mis padres, por ser el motor de mi vida y la fuente de mi motivación.

A mis hermanas Sofía y Daniela, por ser mi inspiración y siempre haber creído en mí.

A mis amigas y amigos, con quienes he compartido momentos inolvidables.

A mis pequeños, por enseñarme el valor de la vida y el cariño sincero.

AGRADECIMIENTO

A mi tutora, Dr. Zulma Zamora Burbano, por su amplio conocimiento, experiencia y apoyo durante la carrera y en el desarrollo de mi proyecto. Mi mayor admiración para una excelente profesional y gran ser humano. A la Universidad de Cuenca, y de manera muy especial a la Facultad de Ciencias Químicas por haberme acogido por años en sus aulas, gracias por haberme permitido formar parte de tan prestigiosa institución.

A mis padres, por su apoyo incondicional y por nunca haberme dejado caer, todos mis logros se los debo a ellos. Gracias a mi madre Patricia, por ser mi consejera y siempre estar pendiente de todos. A mi padre Patricio, por ser mi ejemplo de dedicación y esfuerzo, por enseñarme lo grande del mundo.

A mis hermanas Sofía y Daniela, por siempre haber creído en mí, son mis compañeras de vida e inspiración más grande.

A mis amigos Anita, Emi, Majo, Andrés, David, Felipe y Pablo por haber estado a mi lado durante todos estos años en las buenas y en las malas, gracias por enseñarme el significado de la lealtad.

A Maquena, Max y los demás, mis compañeros fieles, por su compañía en las noches de estudio y ser la alegría por sobre todas las adversidades.

CAPÍTULO I

1.1. Introducción

El cáncer de próstata es un importante problema de salud pública a nivel mundial ya que representa el 15% de los cánceres en varones a partir de los 40 años, asociado a una mortalidad del 6.80% la misma que es influenciada por dificultad y limitaciones en su diagnóstico. En el Ecuador el cáncer de próstata ocupa el octavo lugar de mortalidad por cánceres, según datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) en el año 2018. En boletín epidemiológico publicado en el año 2020 por la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA), manifiesta que este cáncer ocupa el segundo lugar en mortalidad en varones mayores de los 65 años solamente superado por el cáncer de pulmón (SOLCA, 2020); por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara que esta patología se ha establecido como una carga considerable para los sistemas de salud (Coello, 2019).

Durante las últimas décadas, se ha experimentado un aumento en la esperanza de vida lo que conlleva el envejecimiento de la población, dando como resultado el aumento de enfermedades recurrentes en adultos y adultos mayores, como diversos tipos cánceres, incluido el cáncer de próstata, el cual a pesar de recientes mejoras en el cuidado de la salud, las tasas de mortalidad por cáncer especialmente en Latinoamérica son el doble que los países desarrollados (Reis et al., 2020).

Debido a la heterogeneidad de los biomarcadores usados en el diagnóstico del cáncer de próstata y la falta de especificidad de las técnicas de imagen convencionales, no existe un método preciso para la detección temprana del cáncer de próstata y más aún para predecir la agresividad de este, por lo que es necesario el uso de nuevos biomarcadores para mejorar el diagnóstico, siendo el objetivo de este trabajo el analizar uno de los nuevos biomarcadores como es el PHI y sus ventajas frente al diagnóstico convencional mediante Antígeno Prostático Específico (PSA). A pesar de que actualmente existe un creciente interés en la investigación sobre biomarcadores para

el diagnóstico del cáncer de próstata, y varios trabajos han mostrado una variedad de nuevos biomarcadores, algunos basados en isoformas del PSA como el PHI y otros en la detección de miRNAs, no existe una revisión de estos estudios en el Ecuador, por lo que se genera la necesidad de evaluar la utilidad de estos nuevos biomarcadores como el PHI el cual se traduce en una ventaja en el diagnóstico y pronóstico del cáncer de próstata.

1.2. Determinación del problema de investigación

Actualmente el diagnóstico de cáncer de próstata (CaP) se basa en la cuantificación del Antígeno Prostático Específico (PSA), específicamente el PSA total (tPSA) y PSA libre (fPSA), pruebas de laboratorio consideradas como biomarcadores convencionales, que se usan desde su descubrimiento como herramienta diagnóstica que permite la toma de decisiones con respecto al tratamiento de la patología, sin embargo, el problema radica en que la elevación del nivel de PSA puede originarse durante la aparición de otras enfermedades relacionadas con la próstata; como la hiperplasia prostática benigna (HPB), la prostatitis, además de causas no patológicas como las manipulaciones de la próstata, andar en bicicleta, ejercicio intenso, biopsias, cateterismo o eyaculación, todas estas causales pueden ocasionar concentraciones séricas elevadas temporales de PSA. Adicionalmente se conoce que el PSA es un biomarcador no específico de la glándula prostática, pues es producido por una variedad de tejidos corporales, razón por la cual existe controversia con el uso del PSA como herramienta de primera línea para el diagnóstico del CaP (Ilic et al., 2018).

Otra limitación generada por la cuantificación del PSA implica el no permitir la detección del CaP agresivo y su susceptibilidad a desarrollarlo, razón por la cual se ha investigado nuevos métodos diagnósticos basados en la cuantificación sérica de PSA, entre las que se destacan la Densidad de PSA (PSAD), Velocidad de PSA (PSAV) y los rangos específicos por edad, sin

embargo; no se ha logrado discriminar entre la HPB del CaP, provocando biopsias innecesarias, tasa elevadas de sobrediagnóstico y tratamientos no acordes a la gravedad del cáncer (Mearini et al., 2015). Por consiguiente, se ha recurrido a establecer índices de valoración que recogen dentro de una fórmula matemática varias isoformas del PSA para elaborar puntuaciones o scores que estratifican el diagnóstico del cáncer, tal como el Índice de Salud Prostática (PHI), el cual permitiría diagnosticar de una forma más acertada la presencia del CaP, además medir la posibilidad de que un hombre lo desarrolle y su tendencia a la agresividad (Alapont et al., 2018).

El diagnóstico temprano y preciso del CaP es un factor muy importante ya que una adecuada estratificación del cáncer, su susceptibilidad a la agresividad y un diagnóstico a tiempo facilita evaluar las estrategias de tratamiento que permitan prolongar la vida del paciente (Ilic et al., 2018).

1.3.Pregunta de investigación

Debido a la importancia de un diagnóstico correcto y a tiempo del cáncer de próstata, se ha visto la necesidad de implementar nuevos biomarcadores que eviten las tasas de sobrediagnóstico y la falta de capacidad predictiva de agresividad que presentan los biomarcadores convencionales. Entre los nuevos biomarcadores se encuentra el score PHI, por lo que se ha planteado las siguientes preguntas de investigación que buscan responder las carencias que presentan los anteriores biomarcadores según la información presentada en la bibliografía:

En comparación con los biomarcadores convencionales,

- ¿Existe evidencia de que el PHI se puede emplear para el diagnóstico del cáncer de próstata?
- ¿Existe evidencia de que PHI tiene capacidad predictiva en el cáncer de próstata agresivo?

1.4. Justificación

De acuerdo a la OMS cada año de 2 a 3.5 millones de casos de CaP son diagnosticados mundialmente, uno de cada tres pacientes con diagnóstico de esta enfermedad progresa hasta el grado de metástasis. Sólo el 15% de los pacientes sobreviven más de cinco años, siendo la tercera neoplasia más recurrente y una de las más mordaces (Rawla, 2019). La cuantificación del tPSA sigue siendo la prueba más utilizada para detectar CaP, se caracteriza por una especificidad limitada y una tasa elevada de sobrediagnóstico, especialmente cuando los resultados de tPSA están entre 4 y 10 ng/mL considerados como "zona gris", estos valores son presuntivos de la presencia de una neoplasia prostática, es importante mencionar que los valores de tPSA se pueden verse incrementados debido a factores como la edad, los antecedentes familiares, el origen étnico y el tacto rectal factores que influyen en la toma de decisiones diagnósticas lo que conlleva a un aumento en las biopsias innecesarias. El tPSA en zona gris cuenta con una sensibilidad para detectar cáncer prostático del 80% y una especificidad de sólo el 20%, y los hombres con patologías benignas como prostatitis e HPB tienen niveles de tPSA en zona gris lo que no define específicamente la ausencia definitiva del CaP (Dolejsova et al., 2018). Sin embargo las distintas isoformas del PSA que se pueden encontrar en plasma como el proPSA (pPSA), pueden ser usadas en combinación para formular puntuaciones o scores con mayor sensibilidad y especificidad, como el PHI, que permiten clasificar el riesgo de sufrir cáncer mediante puntuaciones lo que presenta una mayor ventaja sobre el uso del fPSA y tPSA total, los cuales suelen distorsionarse en sujetos sanos o en pacientes con HPB (Bouttell et al., 2019).

El uso del PHI en el diagnóstico propone mejorar la precisión del tPSA y fPSA para predecir la presencia de CaP en la biopsia prostática y también tiene un papel importante en la predicción de la agresividad del CaP (Ferro et al., 2020). Se han llevado a cabo muchas investigaciones para mejorar las herramientas diagnósticas y predictivas del CaP incluidos nuevos

marcadores, sobre todo basado en pruebas genómicas, pero ninguna de estas resulta viable debido a su elevado costo y dificultad operativa. Dadas las limitaciones del PSA que conllevan al sobrediagnóstico, biopsias innecesarias y también la falta de capacidad predictora de riesgo, se han desarrollado estudios de varias isoformas del PSA evidenciándose que el PHI es un predictor significativo del CaP agresivo ya que se puede relacionar con características patológicas del tumor mediante la Escala de Gleason, además que la inclusión del PHI en modelos convencionales de diagnóstico aumenta precisión la detección y predicción del CaP (Bouttell et al., 2019).

1.5. Formulación de hipótesis

El PHI posee evidencia positiva para determinar la presencia de cáncer de próstata y además predecir el desarrollo de un cáncer de próstata agresivo.

1.6. Objetivos

1.6.1. Objetivo General

Analizar la evidencia del uso del Índice de Salud Prostática (PHI) en el diagnóstico del cáncer de próstata agresivo.

1.6.2. Objetivos Específicos

- Analizar la evidencia del uso del PHI en hombres con un rango de edad de 45 a 75 años.
- Identificar los valores de PHI en pacientes con valores de PSA de 4 – 10 ng/mL.
- Analizar la evidencia del uso de PSA total y PSA libre asociados al PHI.
- Analizar los valores del PHI y de la Escala de Gleason en relación con la agresividad del cáncer de próstata.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 Cáncer

El cáncer es una patología que se caracteriza por el crecimiento anormal e indiscriminado de células, el cual puede surgir de cualquier órgano o estructura corporal y están compuestos por células que han perdido la capacidad de dejar de crecer y multiplicarse (Roy & Saikia, 2016). El cáncer tiene una base genética, que se origina por una secuencia de mutaciones somáticas en genes que son específicos para cada tumor, estas lesiones genéticas no letales son la base de la carcinogénesis y pueden producirse por la acción de agentes ambientales, como sustancias químicas, radiación o virus; y también pueden ser heredadas en la línea germinal. (Bermúdez et al., 2019).

En el cáncer están involucrados dos tipos de genes: proto-oncogenes y oncogenes..

- Los proto-oncogenes controlan el crecimiento y la división celular normal, estos codifican factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, proteínas de transducción de señales, factores de transcripción, reguladores del ciclo celular y reguladores de la apoptosis.
- Los proto-oncogenes se pueden convertir en oncogenes por mutaciones en la secuencia de ADN lo que produce, una proteína que funciona en ausencia de activadores o una cantidad aumentada de la proteína normal, por lo que ejercen un efecto positivo sobre la formación tumoral (Marks et al., 2018).

Ilustración 1. *Oncogenes y proto-oncogenes involucrados en el cáncer.*

Types of cancer gene	Name	Function
Oncogene	BCL2	Involved in apoptosis; stimulates angiogenesis
Oncogene	HER2	Tyrosine kinase; growth factor receptor
Oncogene	MYC	Involved in protein-protein interactions with various cellular factors
Oncogene	RAS	GTP-binding protein; important in signal transduction cascade
Oncogene	SIS	Growth factor
Tumor suppressor	APC	Regulates transcription of target genes
Tumor suppressor	BRCA1	May be involved in cell cycle control
Tumor suppressor	BRCA2	Repair of DNA and/or exchange of DNA during cell division, or homologous recombination
Tumor suppressor	p16	Cyclin-dependent kinase inhibitor
Tumor suppressor	p21	Cyclin-dependent kinase inhibitor
Tumor suppressor	p53	Apoptosis; transcription factor
DNA repair	BLM	DNA repair
DNA repair	XP	DNA repair

Imagen tomada de Patel & Patel (2019).

Cuando una célula se convierte en cancerosa el sistema inmunológico es capaz de detectar los nuevos antígenos y de destruirla antes de que se disemine, por lo que las células cancerosas pueden eliminarse por completo. Sin embargo cuando existe la incapacidad de las células inmunitarias para identificar y destruir las células cancerosas recién formadas cuando son pocas, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer como el linfoma o el melanoma, sin embargo el cáncer de próstata o mama, entre otros, no se relacionan únicamente con un sistema inmune debilitado sino que también influyen otros factores como la etnia, historia familiar, inflamaciones previas, dieta, hábito de fumar, entre otros (Roy & Saikia, 2016).

2.1.1 *Glándula Prostática*

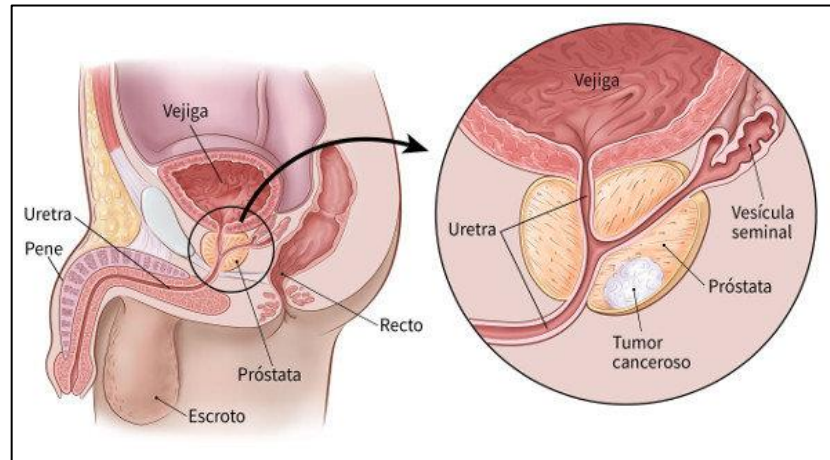
La próstata es un órgano fibromuscular y glandular localizada en la cavidad pélvica del hombre, detrás del pubis, delante del recto y debajo de la vejiga. Rodea el primer segmento de la uretra justo por debajo del cuello vesical. Aunque el tamaño de la próstata varía con la edad, en hombres jóvenes y sanos, la glándula normal tiene el tamaño de una “nuez”. Su peso en la edad adulta es de 20 g. La próstata constituye parte del sistema urinario y reproductor, relacionado anatómicamente con otras estructuras como los conductos deferentes y las vesículas seminales (Verze et al., 2016).

La próstata se divide principalmente en 2 zonas anatómicas:

- Zona glandular o parénquima prostático el cual a su vez se divide en tres zonas: la zona central, que rodea los conductos eyaculadores y representa alrededor del 25% de la próstata; la zona de transición, cerca de la uretra con un 10% y la zona periférica (Nelson et al., 2020).
- Zona no glandular el cual está conformado por tejido fibroso y muscular, los cuales carecen de función glandular,

La próstata produce una secreción líquida que forma parte del semen, contiene sustancias que proporcionan nutrientes y un medio adecuado para la supervivencia de los espermatozoides. El líquido prostático es un contribuyente esencial para la fertilidad masculina, contiene una serie de factores que controlan el proceso de eyaculación y regulan las proteínas que activan la maduración de los espermatozoides; estos factores son necesarios para la licuefacción del semen, el ciclo de coagulación y la motilidad de los espermatozoides, entre ellos incluyen el PSA, calcio, citrato, y el zinc (Verze et al., 2016).

Ilustración 2. Anatomía de la próstata.



Fuente: (American Cancer Society, 2021)

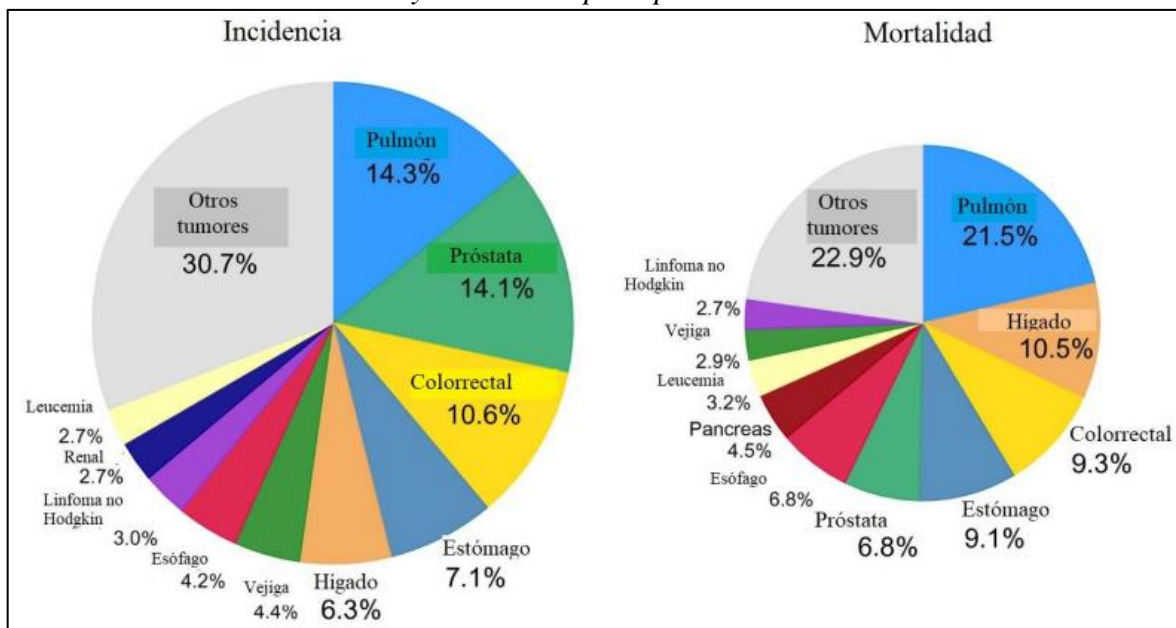
El fluido prostático contiene una mezcla compleja de factores que ejercen funciones para la reproducción, acompañan y protegen a los espermatozoides durante su recorrido a través del tracto femenino (Robertson & Sharkey, 2016). Los espermatozoides maduros representan una cantidad mínima del volumen total del eyaculado, mientras que la principal contribución al volumen del semen proviene de las secreciones de las vesículas seminales, la próstata y el epidídimo. Las secreciones prostáticas contribuyen hasta el 30% del volumen del semen y contienen varios factores que controlan la eyaculación, regulan los procesos de coagulación y licuefacción del semen, activación y capacitación de los espermatozoides, y también inducen varios cambios en el cuello uterino y el endometrio y en el sistema inmunológico materno para garantizar implantación exitosa y crecimiento embrionario (Kalinska et al., 2016).

El crecimiento, la diferenciación y la regulación de la actividad de la próstata están controlados principalmente factores endocrinos como los estrógenos que actúan junto a los andrógenos para estimular la producción de dihidrotestosterona (DHT), también por hormonas somatotróficas como la insulina la cual permite la acción androgénica, la prolactina que actúa de manera independiente promoviendo el crecimiento, la hormona del crecimiento y el ácido retinoico (Simoes et al., 2018).

2.1.2 Epidemiología

El CaP es el segundo tumor más diagnosticado en hombres; aunque alcanza el primer puesto en países desarrollados y Europa. En 2018 se diagnosticaron 1,1 millones de casos alrededor del mundo, siendo el 13.5% de los tumores. Es la 5ta causa de muerte debido a cáncer en varones. Tiene una alta mortalidad en Asia, Europa y en afroamericanos debido a factores de predisposición genética (Sung et al., 2021).

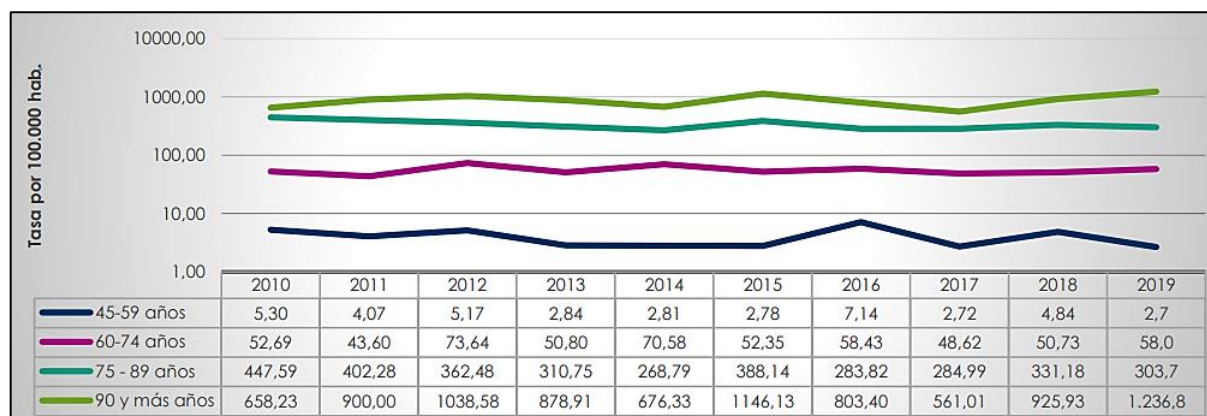
Ilustración 3. Incidencia y mortalidad por tipo de cáncer a nivel mundial.



Fuente: (Sung et al., 2021)

Según la Sociedad Científica Americana, el CaP es la segunda causa de muerte en los hombres de los Estados Unidos, después del cáncer de pulmón. En el Ecuador, el CaP es el de mayor incidencia con 38,8 casos por cien mil habitantes, siendo la primera causa de morbilidad y la patología más frecuente en hombres. En cuanto a la tasa de mortalidad, es más alta en hombres mayores a 90 años, seguido del grupo 75 a 89 años con tendencia sostenida estable y de igual manera le sigue en importancia el grupo de 60 – 74 años; y posteriormente el grupo de 45 a 50 años (K. Sánchez et al., 2021).

Ilustración 4. Tasa de mortalidad del cáncer de próstata en Guayaquil hasta el año 2020.



Fuente: (SOLCA, 2020)

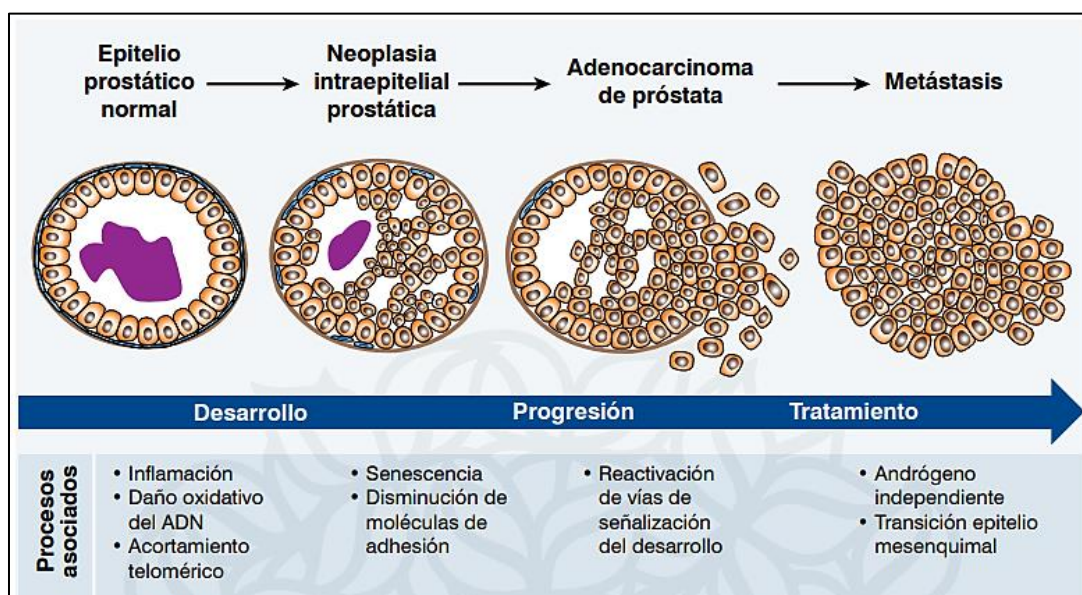
2.1.3 Fisiopatología

La unidad funcional de la próstata es el parénquima, que está formado por células glandulares, en el cual se produce y secreta el antígeno prostático específico PSA y la fosfatasa ácida, que son excretados con el líquido de la eyaculación. Estas células dependen de la acción androgénica, por lo que el crecimiento y la maduración del epitelio prostático dependen de los niveles de testosterona y de la conversión de la misma a DHT por acción de la enzima 5-alfa reductasa a nivel celular dentro de la glándula. En el interior de la célula prostática la DHT se liga al receptor de andrógeno y forma el complejo dihidrotestosterona-receptor androgénico, que interactúa con secuencias específicas del ADN, favoreciendo el crecimiento prostático, el cual puede ser un crecimiento fisiológico o degenerativo. El CaP se origina por el crecimiento clonal de una célula epitelial alterada en su genoma, sin embargo, se han identificado múltiples líneas clonales malignas dentro de la misma glándula (Simoes et al., 2018).

En las etapas tempranas, existen lesiones inflamatorias hiperproliferativas que son las precursoras del CaP. En el CaP temprano, se observa el hacinamiento celular con una irregularidad o discontinuidad de la capa de células basales, aunque estas lesiones son comunes en hombres

mayores de 45 años, muchas de éstas no progresan a tumores detectables. Posteriormente, la próstata afectada puede desarrollar un carcinoma, comúnmente conocido como neoplasia intraepitelial prostática de alto grado, que se cree es el precursor del adenocarcinoma localmente invasivo y finalmente, ocurre la invasión y la metástasis (Valkenburg & Williams, 2011).

Ilustración 5. *Progresión del cáncer de próstata.*



Fuente: (Shen & Abate-Shen, 2010)

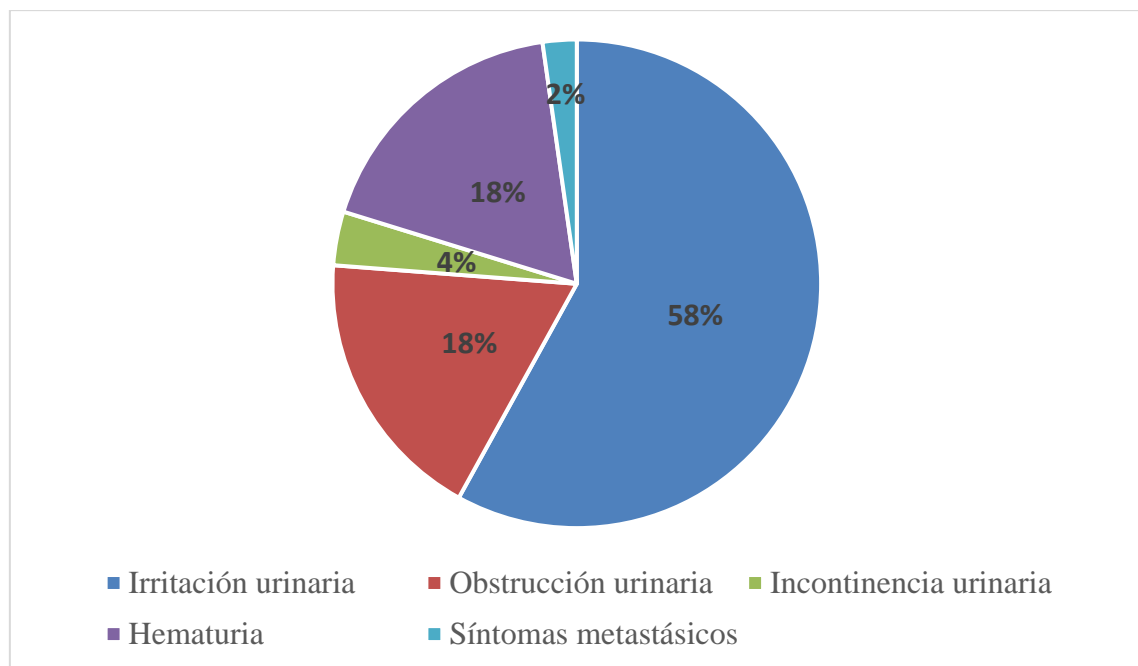
2.1.4 Cuadro clínico

El CaP se caracteriza por un periodo de latencia largo y un crecimiento tumoral lento. En las primeras fases, cuando el tumor está limitado a la próstata, el paciente puede ser asintomático o acompañarse de síntomas obstructivos leves que se pueden atribuir a una hiperplasia benigna como la disminución del calibre o interrupción del chorro de orina, aumento de la frecuencia de la micción, sobre todo nocturna, dificultad para orinar o dolor durante la micción. Los pacientes también pueden presentar disfunción eréctil, dolor en la pelvis, la espalda o las caderas, los cuales no son característicos de cáncer de próstata y se pueden relacionar con otras

enfermedades (Nelson et al., 2020).

En los tumores avanzados se presentan síntomas obstructivos claros, hematuria o signos de infección, además puede aparecer edema o hinchazón de piernas debido al crecimiento de ganglios linfáticos regionales, dolores óseos por extensión tumoral al hueso e incluso debilidad o pérdida de fuerza en piernas debido a la compresión de la médula espinal (Reis et al., 2020).

Gráfico 1. Frecuencia de los síntomas en pacientes con cáncer de próstata.



Fuente: Autor basado en (Alizadeh & Alizadeh, 2014)

2.1.5 Factores de Riesgo

La patogénesis se desarrolla por la acumulación de alteraciones genéticas y factores de riesgo que resultan en la proliferación celular, estas células adquieren habilidades de invasión, metástasis y proliferación a distancia. Entre los factores que aumentan el riesgo tenemos:

Obesidad: En varones con obesidad se ha observado una asociación con el CaP agresivo, se explica por los cambios hormonales causados por la obesidad; estos efectos pueden ser mediados

por adipocitoquinas como la leptina y la adiponectina, las concentraciones de leptina están directamente relacionadas con la adiposidad, estimula la proliferación celular y la angiogénesis. La resistencia a la insulina producida por la obesidad lleva a una elevación de esta hormona y debido a su capacidad anabólica, podría generar desarrollo de cáncer o su progresión. Los obesos tienen menos probabilidad de tener el PSA elevado y por lo tanto mayor dificultad de diagnosticar el cáncer a tiempo. El riesgo aumenta con la ingesta de abundante grasa, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos que se forman al cocinar las carnes rojas. Entre los factores protectores, está la ingesta de genisteína que se encuentra en las legumbres y el licopeno que se encuentra en el tomate (Simoes et al., 2018).

Edad: Los varones de mayor edad tienen un mayor riesgo de desarrollar CaP de alto grado. El CaP clínicamente detectable es raro antes de los 40 años, pero desde ese momento la incidencia aumenta con la edad más rápido que el de cualquier otro tipo de cáncer (García et al., 2018).

Historia Familiar: Los hombres con un familiar de primer grado con CaP tienen un riesgo 2 a 3 veces mayor, se menciona que cerca del 10-15% de los hombres con CaP tienen, por lo menos, un familiar con antecedente de esta patología (García et al., 2018).

Tabaquismo: Se ha documentado que los fumadores de más de un paquete al día, tienen un riesgo 2 a 3 veces mayor en comparación con los no fumadores. Hay una relación directa entre el tabaquismo y mayor mortalidad, los pacientes fumadores duplican el riesgo de mortalidad con respecto a los no fumadores (Simoes et al., 2018).

Etnia: Los pacientes afrodescendientes presentan mayor prevalencia; en esta población se presenta a edades más tempranas y con mayor volumen tumoral, valores más altos de PSA y peor pronóstico, por otra parte, las tasas son mucho menores en asiáticos, lo cual se ha relacionado con la dieta, los estilos de vida y los factores ambientales (García et al., 2018).

Infecciones: El virus del papiloma humano o el herpes aumentan el riesgo de desarrollar

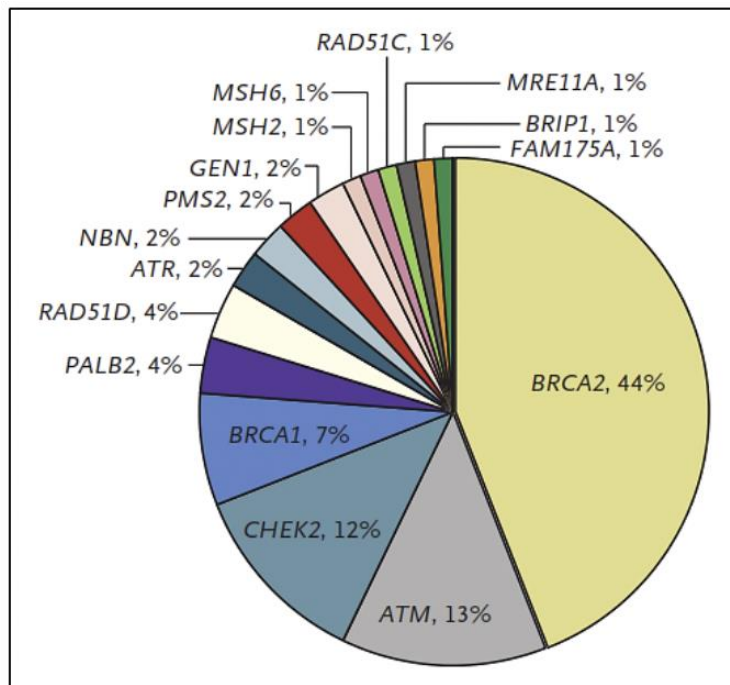
CaP, el virus del papiloma humano está ampliamente relacionado con las neoplasias genitourinarias sin embargo no se ha llegado a un consenso sobre su influencia en el CaP (García et al., 2018).

Lesiones pre malignas: La inflamación crónica se considera un factor de riesgo dado que conlleva a hiperproliferación celular; lo que genera una alteración en los niveles de antioxidantes, en la reparación del ADN y en la apoptosis. Se ha encontrado que el antecedente de una infección de transmisión sexual, prostatitis o HPB puede predisponer la presencia del CaP. Sin embargo, aún no es claro el mecanismo que llevaría a la inflamación a producir el CaP (García et al., 2018).

2.1.6 Factores Genéticos

Desde el punto de vista molecular, el CaP es biológicamente heterogéneo debido a la diversidad de alteraciones en genes, tales como los genes supresores p53 y el PTEN, los cuales se relacionan con aumento de la incidencia y progresión y agresividad del cáncer, o los oncogenes RAS, EIF3S3, BCL2 (anti-apoptosis), EGFR, BRCA 2, MET, además de mutaciones en el cromosoma 1 que se relaciona con CaP el familiar y el cromosoma 8 que se relaciona con el CaP esporádico. Se han evidenciado polimorfismos genéticos en algunas enzimas como: 5 alfa reductasa, el cual es receptor de vitamina D el mismo que en pacientes de raza negra se disminuye e incrementa el riesgo; el receptor androgénico (AR), el cual aumenta el riesgo de CaP familiar, además el aumento de telomerasa el cual influye en la progresión tumoral es un factor para cáncer esporádico. Muchas investigaciones se han centrado en el gen BRCA2 (Breast Cancer susceptibility protein type 2) cuya función es reclutar proteínas reguladoras para reparar las rupturas de doble cadena de ADN, por lo general, los pacientes con mutaciones del gen BRCA2 presentan mayor incidencia de CaP y con estadios más agresivos (Castro, 2022).

Ilustración 6. Genes reparadores del ADN involucrados en el cáncer de próstata.



Fuente: (Castro, 2022)

2.1.7 Tratamiento

Las opciones de tratamiento dependen del momento de diagnóstico ya que repercute en la tasa de recurrencia del tumor, y además es importante ya que un diagnóstico impreciso y un tratamiento inadecuado influye de forma significativa en la supervivencia (Simoes et al., 2018).

Entre las opciones de tratamiento se encuentra:

Prostatectomía radical: Tratamiento de elección en pacientes con esperanza de vida mayor a 10 años y sin evidencia de metástasis, tiene el objetivo de eliminar el tumor. El seguimiento convencional se realiza midiendo las concentraciones de PSA los cuales deben desaparecer de 3 a 4 semanas.

Radioterapia: Se utiliza rayos X de alta energía (fotones) o un flujo de partículas (protones), en pacientes con una esperanza de vida menor a 10 años

Castración: Debido a que los testículos son los encargados de sintetizar más del 90% de las hormonas masculinas, el resto es producido en las glándulas suprarrenales, por lo que la castración tiene el objetivo de disminuir las concentraciones de testosterona, se realiza una orquidectomía bilateral.

Quimioterapia: Se utiliza solamente en pacientes con evidencia de metástasis. Especialmente cuando se presenta un aumento en los valores del PSA después de la prostatectomía radical.

Tratamiento farmacológico: El objetivo es lograr un bloqueo androgénico el cual permite inducir apoptosis en células susceptibles al cáncer de próstata, al reducir la síntesis de andrógenos y su interacción con el receptor androgénico. Entre las opciones para suprimir la testosterona en pacientes están: derivados estrogénicos, antiandrógenos esteroideos y no esteroideos, análogos LHRH y antagonistas LHRH.

- **Estrógenos:** Como el dietilestilbestrol, actúa inhibiendo la liberación de LHRH por el hipotálamo, LH y FSH por la hipófisis y testosterona por los testículos por medio de una retroalimentación negativa. Además ejercen efectos citotóxicos en las células tumorales.
- **Antiandrógenos:** Esteroideos como el acetato de ciproterona y no esteroideos como la flutamida, producen un antagonismo competitivo con los andrógenos, impidiendo la secreción de gonadotrofinas por retroalimentación negativa para disminuir los niveles de testosterona plasmática.
- **Agonistas LHRH:** Como el leuprolide, producen una regulación negativa sobre la cantidad de receptores para LHRH después de un periodo de administración continua, suprimiendo la secreción de LH, testosterona, estrógenos y fosfatasa alcalina plasmática, a través de un proceso de desensibilización.

- **Inhibidores de la esteroidogénesis:** El ketoconazol, interfiere con la síntesis de andrógenos en las glándulas suprarrenales por inhibición del citocromo p450.

(V. Sánchez, 2022)

2.2 Diagnóstico

Habitualmente el diagnóstico se basa en realizar el tacto rectal junto con la cuantificación del PSA, estas pruebas se recomiendan para todos los pacientes que presenten cualquier síntoma sospechoso o que posean algún factor de riesgo asociado al CaP. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la biopsia prostática (V. Sánchez, 2022).

El tacto rectal consiste en la inserción por parte del médico especialista, de un dedo a través del ano, con el fin de palpar la glándula prostática y determinar si tiene alguna anomalía relacionada con el tamaño, la consistencia o con la presencia de nódulos (Alapont et al., 2018).

La biopsia prostática es un procedimiento quirúrgico mediante el cual, de manera sistemática, se obtienen varios fragmentos de tejido prostático a través del recto, se analiza la estructura celular y habitualmente se clasifica según la Escala de Gleason, con el fin de establecer el estadio del tumor (V. Sánchez, 2022).

2.2.1 Biomarcadores convencionales

- **PSA**

También llamado calicreína III, es una glicoproteína de 34kDA sintetizada por células de las células glandulares del acino prostático, circula unida a la alfa-1-antiquimiotripsina y la alfa-2-macroglobulina; su función es dividir la semenogelina I y II en polipéptidos de menor tamaño, evitando así formación del coágulo seminal. Una pequeñísima parte de este PSA pasa a la circulación sanguínea de hombres sanos y enfermos. Precisamente este PSA que pasa a la sangre

es el que se mide para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer y otros trastornos de la próstata, como la prostatitis. Los niveles normales en sangre de PSA en los varones sanos son muy bajos, del orden de millones de veces menos que en el semen, y se elevan en la enfermedad prostática. Los valores de referencia para el PSA sérico varían según los distintos laboratorios, aunque el valor normal aceptado actualmente es de hasta 0.4 - 4 ng/ml. Su producción depende de la presencia de andrógenos y del tamaño de la glándula prostática (García et al., 2018).

- PSA Libre

Representa la pequeña cantidad de PSA que circula libre de uniones proteicas, a la que se denomina PSA libre. La prueba del porcentaje de fPSA indica qué cantidad del tPSA circula libre comparado con el que está unido a proteínas. Actualmente se conoce que el fPSA es más complejo puesto que incluye diversas isoformas tales como: PSA benigno (BPSA), PSA intacto (iPSA) y proPSA (Filella & Foj, 2018). El riesgo de CaP aumenta si la relación entre fPSA y tPSA es menor al 25%, cuanto menor sea la proporción, mayor será la probabilidad de tener CaP. Un reciente estudio encontró que, si los hombres con resultados de PSA en el zona gris (4-10 ng/mL) se realizaran una biopsia de próstata, se justificaría solo cuando el porcentaje de fPSA era menor del 25%, encontrándose que alrededor del 20% de las biopsias de próstata serían innecesarias y podrían haberse evitado. De modo que medir la relación del fPSA y de tPSA parece ser de particular interés para eliminar biopsias innecesarias en hombres con niveles de PSA entre 4 - 10 ng/mL. Aunque esta prueba se usa ampliamente, existe cierto desacuerdo respecto a que el 25% sea el mejor valor a usar (Alapont et al., 2018).

Los pacientes con CaP tienen menor porcentaje de fPSA, mientras que los que sufren una HPB tienen una mayor proporción de fPSA. Es importante tener en cuenta que la eyaculación incrementa momentáneamente el nivel de PSA, tanto libre como total, y retorna a valores basales en un lapso de 24 horas.

- **Velocidad del PSA**

Es una medida que indica cuán rápido el PSA aumenta a medida que pasa el tiempo. Normalmente, los niveles del PSA se incrementan lentamente con la edad. Algunos estudios han encontrado que estos niveles aumentan más rápidamente si un hombre tiene CaP, aunque los estudios no han demostrado que la velocidad de PSA sea más útil que el nivel de PSA por sí solo para detectar cáncer de próstata ya que no existe una proporción exacta de incremento.

- **Densidad del PSA**

Los niveles del PSA son mayores en los hombres que tienen glándulas prostáticas más grandes. Algunas veces se usa la densidad de PSA (PSAD) en los hombres que tienen glándulas prostáticas grandes para tratar de corregir las variaciones de PSA debidas al tamaño de la próstata. Una densidad alta de PSA indica una mayor probabilidad de que haya CaP. La densidad del PSA no ha demostrado ser tan útil como la prueba del porcentaje de PSA libre.

(Ilic et al., 2018)

2.2.2 Nuevos Biomarcadores.

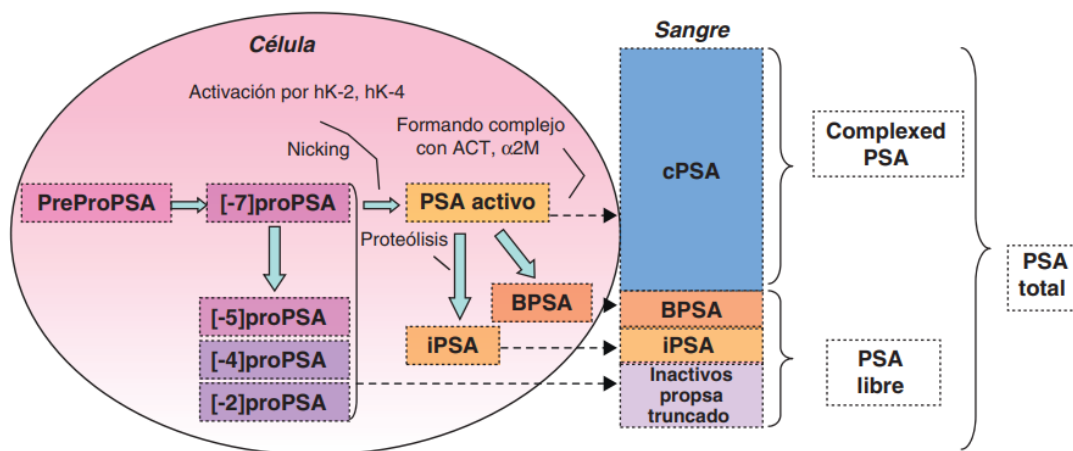
Debido a las falencias del PSA en cuanto a la especificidad y las tasa de sobrediagnóstico, se ha explorado opciones diagnósticas con un mejor desempeño en cuanto al diagnóstico temprano, evaluación del pronóstico y la progresión del cáncer, una de ellas e se desarrolló a partir de las isoformas del PSA como el proPSA del cual se deriva el PHI, adicionalmente, los avances en el estudio genético y molecular de esta neoplasia han permitido postular nuevas moléculas como biomarcadores, sin embargo muchos de ellos aún se encuentran en evaluación (Duffy, 2020).

- **proPSA**

Son un grupo de isoformas precursoras del PSA activo, entre las que se encuentran el [-5]proPSA, [-4]proPSA y [-2]proPSA, siendo la última la forma más predominante. Esta posee 2 aminoácidos adicionales que son eliminados mediante escisión proteolítica postraducciona. Al [-

2]proPSA o p2PSA se le relaciona con la existencia de CaP, debido a que se expresa de forma casi exclusiva en la zona periférica de la próstata siendo esta la zona donde se desarrollan la mayoría de tumores. Se menciona que la cuantificación de el p2PSA a través del tiempo podría ser usado como predictor de desarrollo de CaP (Hori et al., 2013).

Ilustración 7. Síntesis de PSA y secreción a nivel de sangre.



Fuente: (Hori et al., 2013)

- PHI

El Índice de Salud Prostático (PHI) es un score basado en una fórmula matemática que combina la cuantificación de tres pruebas, el tPSA, fPSA y p2PSA en una sola puntuación que tiene utilidad diagnóstica y discriminatoria entre cáncer agresivo y no agresivo (Toro-Montoya et al., 2022).

La identificación de isoformas del PSA con mayor especificidad para el cáncer de próstata, incluido el fPSA y p2PSA, condujo a la hipótesis de que una combinación de varios derivados del PSA pueden mejorar el rendimiento en el diagnóstico del cáncer, obteniéndose la siguiente fórmula:

$$PHI = (p2PSA / fPSA) \times \sqrt{PSA_{total}}$$

(Tosoian et al., 2017)

Cuando el PHI tiene valores mayores a 31 en pacientes candidatos a biopsia, se puede evitar el 40% de dichas biopsias, y se dejarían de detectar sólo un 5% de casos de CaP clínicamente relevantes, mientras que un PHI mayor a 50 se asocia con más del 50% de probabilidad de detectar un CaP en la biopsia. Se estima que la determinación de PHI ayuda a clasificar los pacientes que requieren biopsia cuando tienen un PSA entre 4 - 10 ng/mL (Toro-Montoya et al., 2022).

La evidencia sugiere que el PHI muestra una buena relación con la agresividad del tumor, teniendo en cuenta que a mayor PHI existe una mayor probabilidad de encontrar un cáncer más agresivo es decir puntajes de Gleason superiores a 6. Es decir, que la prueba puede ser útil para reducir las biopsias de próstata, las tasas de sobrediagnóstico y como herramienta predictiva del cáncer agresivo (Loeb & Catalona, 2014).

Tabla 1. *Rango de valores del PHI*

Rango de PHI	Riesgo de Cáncer
< 30.99	Bajo
31 - 50	Moderado
> 50	Alto

Fuente: Autor basado en (Toro-Montoya et al., 2022)

2.2.3 Escala de Gleason

El sistema de clasificación de Gleason para el adenocarcinoma de próstata se originó en las décadas de 1960 y 1970 a partir de un estudio iniciado por la Administración de Veteranos de los EE. UU., en el que se incluyeron más de 2900 pacientes. El Dr. Donald Gleason detalló y resumió los patrones de crecimiento histológico (grados) del adenocarcinoma de próstata, y se analizó la correlación con datos clínicos como la estadificación y el pronóstico. La OMS aprobó el sistema de clasificación de Gleason en la clasificación del CaP de 2004 (Chen & Zhou, 2016).

Es un sistema que se emplea para medir el grado de agresividad de un CaP, basándose en la observación al microscopio de las características que presentan las células de la muestra obtenida en una biopsia del órgano. Cuanto más alto sea el puntaje de Gleason, mayor es la probabilidad de que el CaP crezca rápidamente y se propague a otras partes del cuerpo.

Tabla 2. Escala de Gleason en relación al PHI

Valor de Gleason	Rango PHI	Resultado
2-6	< 30.99	Las células cancerosas se parecen mucho a las células normales de la próstata. Estas células cancerosas suelen crecer lentamente.
7	31 - 50	Las células cancerosas tienen un aspecto diferente de las células normales. Estas células tienen más probabilidades de crecer y propagarse.
8-10	> 50	Las células cancerosas tienen un aspecto muy diferente de las células normales. Estas células tienen una probabilidad muy alta de crecer rápidamente y de propagarse a otras partes del cuerpo.

Fuente: Autor basado en (Epstein et al., 2016)

CAPÍTULO III MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Diseño de Investigación

La investigación consiste en una revisión bibliográfica descriptiva, basada en la búsqueda, y selección de información disponible en la literatura científica disponible en diferentes bases de datos científicas, acerca del diagnóstico y predicción del CaP mediante del uso del PHI en comparación con los biomarcadores convencionales, con el fin de responder los objetivos planteados en la investigación y responder a la importancia del diagnóstico y predicción del cáncer de próstata mediante el uso del PHI y en comparación al diagnóstico usando marcadores convencionales.

Tabla 3. Descripción de variables

Variable	Definición	Tipo	Clasificación	Categorías	Escala de medición
PSA total	Proteína producida por la células normales y malignas de la próstata, se usa como marcador biológico que permite el diagnóstico de cáncer de próstata	Dependiente	Cuantitativa continua	Concentración de PSA total sérico.	ng/mL
PSA libre	Es la proporción de PSA que circula sin unión a proteínas, se usa como marcador biológico que permite el diagnóstico de cáncer de próstata	Dependiente	Cuantitativa continua	Concentración de fracción libre del PSA sérico.	ng/mL
PHI	Es una fórmula matemática que calcula la probabilidad de sufrir cáncer de próstata, se calcula combinando el PSA total, PSA libre y proPSA	Dependiente	Cuantitativa continua	Score obtenido mediante el cálculo de una fórmula que integra PSA total, PSA libre y proPSA	Score sin unidades
Escala de Gleason	Es un sistema de puntuación que se refiere a cómo se ven las células cancerosas de la próstata y qué tan probable es que el cáncer avance y se disemine.	Dependiente	Cuantitativa discreta	Categorización de las células cancerosas según características físicas	Score sin unidades

Fuente: Autor

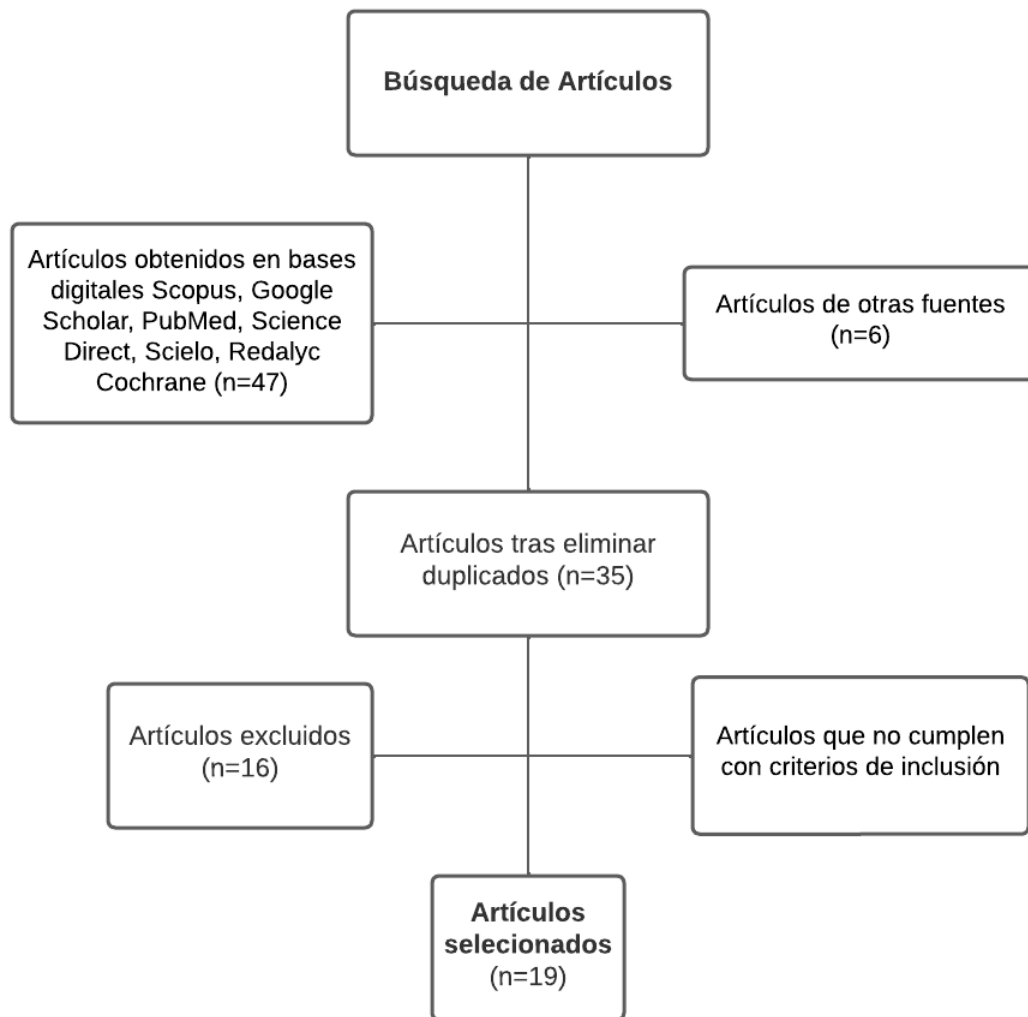
3.2 Fuentes de información

Para la recolección de información se consultaron diversas bases de datos tales como Google Scholar, ScienceDirect, PubMed, Scopus, SciELO, SpringerLink, MEDLINE. La búsqueda se realizó mediante el uso de palabras claves relacionadas mediante el uso de operadores booleanos, dentro de las cuales se usó: Prostate Cáncer, metástasis, diagnosis, prostatic-antigen specific, totalPSA, freePSA, proPSA, Prostate Health Index, PHI, Gleason Scale y las respectivas combinaciones mediante los booleanos AND, OR y NOT. Se seleccionó artículos científicos publicados a partir del año 2016 con información relevante a la investigación tal como los biomarcadores PSA y sus isoformas, PHI y escala de Gleason. Para la elaboración del marco teórico la información se extrajo de artículos científicos, libros, revistas y sitios web de relevancia.

Se consideró artículos científicos de tipo reporte de casos, cohorte, revisiones sistemáticas y meta-análisis. No se encontró estudios de tipo casos y controles, debido a que no se relaciona con la temática de la investigación ya que no se pretende evaluar la relación causa-efecto frente a la exposición a variables, sino que se busca evaluar la presencia de una patología ya establecida.

Los artículos seleccionados fueron analizados mediante una lectura completa y detallada de donde se extrajo los datos de interés que fueron ingresadas en un archivo de Excel e incluyó: Autor o autores, año, diseño del estudio, tamaño de la muestra, valores de PSA total, PSA libre, PHI e información de relevancia para el estudio, ordenando cada uno según los objetivos planteados. Se utilizó el programa de escritorio Mendeley como gestor bibliográfico, con el fin de mantener ordenados los recursos bibliográficos y poder insertar adecuadamente las referencias en el documento.

Ilustración 8. Árbol de selección de artículos



Fuente: Autor

3.3 Criterios de inclusión

- Artículos originales de tipo reporte de casos, casos y controles, cohorte, revisiones sistemáticas y meta-análisis, disponibles en Idioma inglés, español y otros idiomas, con una fecha de publicación a partir de 2015.
- Artículos de pacientes con alteraciones prostáticas con edades comprendidas entre 45 - 75 años.
- Estudios que realicen cuantificación de PSA libre y PSA total obteniéndose valores

de entre 4- 10 ng/mL y a su vez valoración mediante PHI

- Estudios en los que se compare la valoración mediante PHI y la escala de Gleason para determinar agresividad del tumor.
- Artículos que relacionen el PHI con la necesidad de biopsia prostática.

3.4 Criterios de exclusión

- Publicaciones sin acceso al texto completo.
- Artículos sin cuantificación de PSA y otros marcadores convencionales, previa valoración mediante PHI.
- Artículos de pacientes menores de 45 años.
- Artículos con valores de PSA menor 4 ng/ml o con tacto rectal no sospechoso de cáncer de próstata.

**4. CAPÍTULO IV.
RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

En la presente revisión bibliográfica se analizaron 19 artículos en los cuales se describe la relación del PHI en el diagnóstico del cáncer de próstata y la relación con la susceptibilidad a la agresividad del mismo. El tipo de estudio que presentan los artículos seleccionados son de tipo: cohorte, prospectivo observacional, reporte de casos, revisiones sistemáticas y meta-análisis.

La aplicación de los criterios de inclusión descritos en la metodología permitió realizar una clasificación de acuerdo a las siguientes categorías que van a la par con los objetivos específicos planteados:

Tabla 4. *Clasificación de la información científica analizada.*

Clasificación de información científica	Número de artículos seleccionados
Utilidad del PHI en hombres de 45 a 75 años	14
Valores de PHI en pacientes con valores de 4 - 10 ng/mL	14
Uso del PSA total y PSA libre asociados al PHI	6
Relación del PHI con la agresividad del cáncer de próstata de acuerdo a la escala de Gleason.	8

Fuente: Autor

En condiciones normales, la cantidad de PSA en sangre es mínima, sin embargo, cuando existe un aumento del tamaño de la próstata los niveles se incrementan, El proPSA la isoforma más abundante producida por las células malignas o tumorales.

La presencia de CaP se correlaciona con un aumento de tPSA y de su precursor proPSA acompañado de una disminución del PSA libre, de modo que la determinación de la puntuación PHI es calculada utilizando los valores de estos 3 parámetros, por lo tanto el PHI es un predictor idóneo para estimar el riesgo de padecer CaP.

Niveles más bajos para PHI se asocian con una menor probabilidad de encontrar CaP en

biopsia, mientras que las puntuaciones más altas del PHI se asocian con una probabilidad mayor probabilidad de la presencia de CaP:

4.1 Evidencia del uso del PHI en hombres con un rango de edad de 45 a 75 años

La edad es un factor determinante en el diagnóstico del CaP, pues influye en las tasas de supervivencia. El rango de edad planteado en la investigación es de 45 - 75 años, ya que a partir de los 40 años la probabilidad de sufrir la enfermedad aumenta, al igual que la probabilidad de sufrir un tumor agresivo.

- **Diagnóstico de CaP frente a pacientes sin cáncer en hombres de 45 - 75 años.**

Tabla 5. Evidencia diagnóstica del PHI en hombres de 45-75 años, en relación a pacientes sin cáncer.

Población de Estudio	Edad media	PHI en CaP	PHI en pacientes sin cáncer	Autor
213	66	51	28.4	(Cheng et al., 2019)
350	67	54.42	26.6	(Guazzoni et al., 2017)
1026	65.5	56.5	29.2	Morote et al, en 2017
246	69.6	50.5	30.5	Park et al. en 2018
84	67.5	51.4	25.77	Othman et al. en 2020
154	65.5	52.4	27.1	Hsieh et al. en 2018
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA				

Fuente: Autor

En la tabla 5, se sintetizó los resultados concernientes a los artículos que evalúan el PHI en pacientes sin cáncer y pacientes con cáncer. Es importante recalcar que el mencionar pacientes sin cáncer no descarta que esté presente otra patología como la HPB, es decir no garantiza que el paciente sea sano.

En los artículos se puede evidenciar una gran variación en los tamaños de las poblaciones, además en los pacientes cáncer-positivos no se establece el estadio del mismo, solo revela la presencia de la patología. Con todas estas consideraciones se puede observar que los valores de

PHI en los pacientes con CaP son mayores 50, los pacientes sin cáncer tienen valores de PHI menores a 30.99 lo que representa un riesgo bajo. A pesar de que existe una variación de la población es reproducible que los pacientes sin CaP presenten valores de PHI bajos; pues en una población de 84 pacientes así como en una de 1026 existe reproducibilidad en los resultados.

Adicionalmente se puede evidenciar que el PHI es estadísticamente significativo en cada uno de los artículos de acuerdo con el valor de P encontrado, a diferencia del PSA el cual no presenta una evidencia estadísticamente significativa de valor diagnóstico.

Tabla 6. Datos estadísticos del uso del PHI en hombres de 45-75 años, en relación a pacientes sin cáncer.

Valor de P del PSA total	Valor de p del PHI	Área bajo la Curva del PHI	Intervalo de confianza 95% del PHI	Autor
0,456	≤0.001	0,87	0.83–0.92	Yung-Ti Cheng et al. en 2018
0,536	≤0.001	0,791	0.75–0.83	Guazzoni et al. en 2017
0,292	≤0.001	0,73	0.66–0.80	Morote et al, en 2017
≤0.001	≤0.001	0,74	0.69–0.84	Park et al. en 2018
0,406	≤0.001	0,746	0.649–0.835	Othman et al. en 2020
0,269	≤0.001	0,77	0.68–0.87	Hsieh et al. en 2018
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA y análisis ROC				

Fuente: Autor

- Diagnóstico de CaP frente a pacientes con HPB en hombres de 45 - 75 años.

Tabla 7. Evidencia diagnóstica del PHI en hombres de 45 - 75 años, en relación a pacientes con HPB.

Población de Estudio	Edad media	PHI en CaP	PHI en con HPB	Autor
200	64.5	57	35.7	Stojadinovic et al. en 2020
412	66	54.7	31.4	Chiu et al. en 2021
101	67	54.89	38.8	Sriplakich et al. en 2017
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA				

Fuente: Autor

En la tabla 7, se muestra los resultados de los artículos que comparan el PHI en pacientes con HPB y pacientes positivos para CaP, en estos artículos se considera que los pacientes con HPB no debían ser tratados con inhibidores de 5-alpha-reductasa con el fin de no alterar los valores séricos de PSA y por ende en los valores del PHI, esto que garantiza que no exista desviaciones por esta razón.

En los pacientes con HPB los valores de PHI se ubican en un riesgo moderado debido a que las lesiones prostáticas presentes en la HPB son un factor de riesgo que impide que los valores de PHI se ubiquen en un riesgo bajo como corresponde, generando una interferencia que puede no evidenciar a los pacientes con CaP que presenten PHI de riesgo elevado.

Estadísticamente se evidencia que el PHI tiene una elevada utilidad para diferenciar a los pacientes con HPB y con CaP ya que los resultados son estadísticamente significativos a diferencia de los valores del PSA.

Tabla 8. *Datos estadísticos del uso del PHI en hombres de 45-75 años, en relación a pacientes con HPB .*

Valor de P del PSA total	Valor de p del PHI	Área bajo la curva del PHI	Intervalo de confianza 95 % del PHI	Autor
0,195	≤0.001	0,791	0.712–0.87	Stojadinovic et al. en 2020
0,002	≤0.001	0,77	0.75–0.96	Chiu et al. en 2021
0,141	≤0.001	0,758	0.6–0.9	Sriplakich et al. en 2017
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA y análisis ROC				

Fuente: Autor

- Diagnóstico de CaP frente a pacientes sanos en hombres de 45-75 años.

Tabla 9. Evidencia diagnóstica del PHI en hombres de 45-75 años, en relación a pacientes sanos.

Población de Estudio	Edad media	PHI en CaP	PHI en sanos	Autor
157	67	57.5	24	Tan et al. en 2017
412	66	55.8	21.3	Sanchis-Bonet et al. en 2017
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA				

Fuente: Autor

En la tabla 9, se muestra los resultados de los artículos que comparan el PHI en pacientes sanos y pacientes con cáncer. En estos estudios los pacientes sanos se consideran a los que carecen de evidencia clínica de tener la enfermedad y también que carezcan de antecedentes familiares con presencia de cáncer, en los datos se puede observar que el PHI en pacientes sanos son valores con un riesgo bajo de sufrir la enfermedad, caso contrario en pacientes con diagnóstico de CaP los valores de PHI son riesgo elevado.

Estadísticamente se corrobora la utilidad de los datos ya que el PHI es significativo con respecto al valor de P, lo que no ocurre con los valores del PSA los cuales no son representativos.

Tabla 10. Datos estadísticos del uso del PHI en hombres de 45-75 años, en relación a pacientes sanos.

Valor de P del PSA total	Valor de p del PHI	Área bajo de curva del PHI	Intervalo de confianza 95 % del PHI	Autor
0,334	≤0.001	0,7937	0.71–0.87	Tan et al. en 2017
0,1	≤0.001	0,82	0.75–0.88	Sanchis-Bonet et al. en 2017
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA y análisis ROC				

Fuente: Autor

- **Diagnóstico de CaP frente a pacientes sanos y con HPB en hombres de 45-75 años.**

Tabla 11. Evidencia diagnóstica del PHI en hombres de 45-75 años, en relación a pacientes sanos y con HPB.

Población de Estudio	Edad media	PHI en CaP	PHI en sanos	PHI en HPB	Autor
194	60.75	51.56	27.52	42.51	Amar et al., 2020
183	67	54.2	34.2	42.1	Morote et al, en 2017
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA					

Fuente: Autor

En la tabla 11, se recoge los resultados obtenidos en el análisis de PHI para diferenciar pacientes sanos, con HPB y pacientes con cáncer. El objetivo es evaluar la capacidad diagnóstica del PHI, en cuanto a los pacientes diagnosticados con cáncer se puede evidenciar que el PHI en pacientes con CaP presenta valores mayores a 50 lo que es acorde a un riesgo alto de poseer la enfermedad.

En los pacientes con HPB al poseer una pre-lesión prostática que se considera como un factor de riesgo para sufrir cáncer, los valores del PHI están en el rango moderado.

Si bien el tamaño de las poblaciones de estudio son similares, en cuanto a los resultados existe una variación en el PHI de los sanos con valores de 24.52 con un riesgo bajo y 34.2 con riesgo moderado respectivamente. Esta variación se podría deber a que en el estudio de Morote et al, en 2017, no se establece si los pacientes considerados como sanos tienen historial familiar de CaP, pues este es uno de los factores de riesgo a considerar, lo que podría explicar el valor de PHI de 34.2 siendo un riesgo moderado.

En el análisis estadístico se evidencia que la cuantificación del PSA no es estadísticamente significativo para diagnosticar el cáncer según la edad, sin embargo el PHI es estadísticamente significativo con respecto al valor de P en ambos estudios, lo que refuerza la utilidad del mismo.

Tabla 12. Datos estadísticos del uso del PHI en hombres de 45-75 años, en relación a pacientes sanos y con HPB.

Valor de P del PSA total	Valor de p del PHI	Área bajo de curva del PHI	Intervalo de confianza 95 % del PHI	Autor
0.954	≤0.001	0.887	0.825–0.948	Amar et al., 2020
0.072	≤0.001	0.749	0.68–0.87	Morote et al, en 2017

Datos obtenidos mediante prueba ANOVA y análisis ROC

Fuente: Autor

4.2 Análisis del PHI en pacientes con valores de PSA de 4 – 10 ng/mL

La “zona gris” se define al grupo de pacientes con unos valores de PSA entre 4 -10 ng/mL en donde no se puede excluir definitivamente la posibilidad de cáncer de próstata. Es decir es una zona de incertidumbre en la cual no se puede discernir un resultado positivo o negativo en la biopsia prostática. El diagnóstico del cáncer mediante PSA en zona gris es una limitación que el PHI no posee ya que aporta a que los resultados sean concisos.

- **Diagnóstico de CaP frente a pacientes sin cáncer en zona gris.**

Tabla 13. Evidencia diagnóstica del PHI en pacientes con PSA en “zona gris”, en relación a pacientes sin cáncer.

Población de Estudio	PSA medio	PHI en pacientes sin cáncer	PHI en CaP	Autor
213	6.4	28.4	41	Yung-Ti Cheng et al. en 2018
350	6.65	26.6	54.42	Guazzoni et al. en 2017
1026	5.6	33.2	46.5	Lazzeri et al.
155	6	31.5	60.5	Park et al. en 2018
84	8.72	25.77	41.4	Othman et al. en 2020
154	6.5	27.1	42.4	Hsieh et al. en 2018

Datos obtenidos mediante prueba ANOVA

Fuente: Autor

De acuerdo a la revisión bibliográfica realizada, se puede observar que en los pacientes con CaP los resultados de PHI se encuentran en el rango de moderado a alto que oscila entre 41 a 60.5, pero los pacientes que no tienen cáncer todos tiene un PHI con valores de riesgo bajo con un PHI de 25.77 a 28.4. Es importante mencionar que estos resultados son reproducibles tanto en una población de 84 pacientes como en una población de 1026, por lo que el tamaño de la muestra no representa una limitación para el PHI en el diagnóstico el cáncer de próstata en zona gris.

La evidencia más importante se presenta en los datos estadísticos de todos los estudios la cuantificación del PSA en zona gris no son representativos estadísticamente, a diferencia del PHI en zona gris es estadísticamente significativo con valores de P menores a 0.001 en todos los artículos revisados.

Tabla 14. Datos estadísticos del uso del PHI en pacientes con PSA en “zona gris”, en relación a pacientes sin CaP.

Valor de P del PSA total	Valor de p del PHI	Área bajo la curva del PHI	Intervalo de confianza 95% del PHI	Autor
0,456	≤0.001	0,87	0.83–0.92	Yung-Ti Cheng et al. en 2018
0,536	≤0.001	0,791	0.75–0.83	Guazzoni et al. en 2017
0,292	0,018	0,73	0.66–0.80	Lazzeri et al.
0,877	≤0.001	0,7	0.59–0.81	Kim et al. en 2021
0,24	≤0.001	0,74	0.69–0.84	Park et al. en 2018
0,406	≤0.001	0,746	0.649–0.835	Othman et al. en 2020
0,269	≤0.001	0,77	0.68–0.87	Hsieh et al. en 2018
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA y análisis ROC				

Fuente: Autor

- **Diagnóstico de CaP frente a pacientes con HPB en zona gris.**

Tabla 15. Evidencia diagnóstica del PHI en pacientes con PSA en “zona gris”, en relación a pacientes con HPB.

Población de Estudio	PSA medio	PHI en con HPB	PHI en CaP	Autor
200	5.95	35.7	57	Stojadinovic et al. en 2020
412	7.3	31.4	54.7	Chiu et al. en 2021
101	7.15	28.8	54.89	Sriplakich et al. en 2017
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA				

Fuente: Autor

Como se mencionó, la zona gris es un intervalo de incertidumbre en el que no se puede establecer claramente la presencia del cáncer ya que también se puede confundir con una HPB en el paciente. En los artículos revisados se puede evidenciar que en todos los pacientes diagnosticados con cáncer el PHI tiene valores superiores a 50 lo que refleja un riesgo alto; y por otra parte los pacientes con HPB presentan valores de riesgo bajo a moderado, es importante recalcar que las lesiones producidas en la HPB son un factor de riesgo para desarrollar el cáncer posteriormente, se muestra también que el PHI es útil para diagnosticar el cáncer tanto en una población de 100 pacientes como en una de 412 demostrando resultados reproducibles.

La información estadística respalda que únicamente el PHI es estadísticamente significativo para todos los artículos, a diferencia del PSA donde el valor de P es mayor a 0.001.

Tabla 16. Datos estadísticos del uso del PHI en pacientes con PSA en “zona gris”, en relación a pacientes con HPB.

Valor de P del PSA total	Valor de p del PHI	Área bajo la curva del PHI	Intervalo de confianza 94 % del PHI	Autor
0,195	≤0.001	0,791	0.712–0.87	Stojadinovic et al. en 2020

0,002	≤0.001	0,77	0.75–0.96	Chiu et al. en 2021
0,141	≤0.001	0,758	0.6–0.9	Sriplakich et al. en 2017
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA y análisis ROC				

Fuente: Autor

- **Diagnóstico de CaP frente a pacientes con sanos en zona gris.**

Tabla 17. Evidencia diagnóstica del PHI en hombres de 45-75 años, en relación a pacientes sanos.

Población de Estudio	PSA medio	PHI en sanos	PHI en CaP	Autor
157	6.54	24	57.5	Tan et al. en 2017
412	5.95	41.3	85.8	Sanchis-Bonet et al. en 2017
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA				

Fuente: Autor

En cuanto al diagnóstico del CaP mediante PHI en pacientes completamente sanos, se observó que en los pacientes con CaP, el PHI presenta valores en rango de riesgo elevado como es de esperarse sin embargo, en los pacientes sanos se puede observar que en el estudio realizado por Sanchis-Bonet et al. en 2017 el PHI está en rango de riesgo moderado, eso se explica ya que en el estudio a los pacientes se les sometieron a biopsias y tactos rectales en varias ocasiones durante los 5 años que duró el estudio con el fin de monitorear la salud prostática, esto ocasiona elevaciones del PHI en pacientes que no presentan riesgo ni antecedentes familiares.

Estadísticamente se corrobora la utilidad del PHI frente al PSA total, en donde se observa que el PHI es estadísticamente significativo en ambos estudios a diferencia del PSA total.

Tabla 18. Datos estadísticos del uso del PHI en hombres de 45-75 años, en relación a pacientes sanos.

Valor de P del PSA total	Valor de p del PHI	AUC del PHI	Intervalo de confianza 95 % del PHI	Autor
0,334	≤0.001	0,7937	0.71–0.87	Tan et al. en 2017
0,1	≤0.001	0,82	0.75–0.88	Sanchis-Bonet et al. en 2017

Datos obtenidos mediante prueba ANOVA y análisis ROC

Fuente: Autor

- **Diagnóstico de CaP frente a pacientes con sanos y con HPB en zona gris.**

Tabla 19. Evidencia diagnóstica del PHI en pacientes con PSA en “zona gris”, en relación a pacientes sanos y con HPB.

Población de Estudio	PSA medio	PHI en sanos	PHI en HPB	PHI en pacientes con CaP	Autor
194	6,7	27.52	42.51	51.56	Amar et al., 2020
183	5.03	24.2	42.1	54.2	Morote et al, en 2017

Datos obtenidos mediante prueba ANOVA

Fuente: Autor

En el análisis de la utilidad PHI en el diagnóstico del CaP frente a pacientes sanos y con HPB muestra claramente que el PHI es capaz de discriminar a los pacientes sanos y con HPB de los pacientes con cáncer, ya que el PHI en los pacientes sanos está en riesgo bajo, y los pacientes con HPB y con cáncer están en riesgo moderado y alto respectivamente. Es conocida la falta de capacidad del PSA para discriminar claramente entre estas 3 poblaciones, clasificación que si puede realizar el PHI.

Estadísticamente también se evidencia la utilidad de PHI ya que los valores del valor de P son menores a 0.001, frente a los valores de P del PSA que son mayores a 0.001 por lo que no son estadísticamente significativos.

Tabla 20. Datos estadísticos del uso del PHI en pacientes con PSA en “zona gris”, en relación a pacientes sanos y con HPB .

Valor de P del PSA total	Valor de p del PHI	Área Bajo la Curva del PHI	Intervalo de confianza 95 % del PHI	Autor
0.954	≤0.001	0.887	0.825–0.948	Amar et al., 2020
0.072	≤0.001	0.749	0.68–0.87	Morote et al, en 2017

Datos obtenidos mediante prueba ANOVA y análisis ROC

Fuente: Autor

4.3 Evidencia del uso de PSA total y PSA libre asociados al PHI

Actualmente el diagnóstico y monitoreo del CaP se basa en la cuantificación sérica del PSA total y del PSA libre, sin embargo se conoce las limitaciones de los mismos establecer elevadas tasas de sobrediagnóstico y de biopsias innecesarias, ante esta problemática se busca analizar la incorporación del PHI en el modelo de diagnóstico convencional con el fin de elevar el la precisión diagnóstica del mismo.

- **Diagnóstico de CaP frente a pacientes sin cáncer en asociación con biomarcadores convencionales.**

Tabla 21. Evidencia diagnóstica del PHI en asociación a biomarcadores convencionales, en relación a pacientes sin cáncer.

Población de Estudio	PSA medio	fPSA medio	PHI en pacientes sin cáncer	PHI en pacientes con CaP	Autor
213	6.4	1.1	28.4	51	Yung-Ti Cheng et al. en 2018
350	6.65	1.17	26.6	54.42	Guazzoni et al. en 2017
1026	5.6	0.95	33.2	56.5	Lazzeri et al.
155	6	0.15	31.5	60.5	Park et al. en 2018
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA					

Fuente: Autor

En los estudios revisados, se observa valores de PHI acorde a la patología, ya que en los pacientes con CaP el PHI tiene valores superiores a 50, indicativo de riesgo elevado. Por otro lado, en los pacientes sin CaP, es decir en los que no se descarta otro tipo de patología prostática más que el CaP, los valores del PHI están en un rango de bajo a moderado.

El análisis estadístico muestra que el PSA no es estadísticamente significativo en ninguno de los estudios, pero al incorporar el PHI a la cuantificación del PSA y de fPSA en el diagnóstico 3 de los 4 artículos son estadísticamente significativos. Solo el estudio realizado por Lazzeri et al. en 2018 presenta a este biomarcador como no significativo, debido a que es el único que presenta

un tamaño de muestra de 1026, que es la más grande en comparación del resto, esto quiere decir que se presenta limitaciones al incluir el PHI en el diagnóstico convencional según aumenta el tamaño de la muestra.

Tabla 22. Datos estadísticos del uso del PHI en asociación a biomarcadores convencionales, en relación a pacientes sin cáncer .

Valor de P del PSA total	Valor de p del modelo (PHI+PSA+fPSA)	Intervalo de confianza 95 % del modelo (PHI+PSA+fPSA)	Autor
≤0.001	≤0.001	0,96-18,21	Yung-Ti Cheng et al. en 2018
0,536	≤0.001	1,027-1,067	Guazzoni et al. en 2017
0,292	0,039	1,002-1,039	Lazzeri et al.
0,24	≤0.001	1,090-1,268	Park et al. en 2018
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA			

Fuente: Autor

- **Diagnóstico de CaP frente a pacientes con sanos y con HPB en asociación con biomarcadores convencionales.**

Tabla 23. Evidencia diagnóstica del PHI asociado a biomarcadores convencionales, en relación a pacientes sanos y con HPB .

Población de Estudio	PSA medio	fPSA medio	PHI en sanos	PHI en HPB	PHI en CaP	Autor
183	5.03	0.76	34.2	42.1	54.2	Morote et al, en 2017
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA						

Fuente: Autor

En el análisis de la utilidad PHI en el diagnóstico del CaP frente a pacientes sanos y con HPB muestra claramente que el PHI en los pacientes sanos está en riesgo bajo, y los pacientes con HPB y con cáncer están en alto. Estadísticamente también se evidencia la utilidad de la incorporación del PHI en el diagnóstico convencional ya que los valores del valor de P son menores

a 0.001, frente a los valores de P del PSA por sí solo que es mayor a 0.001 por lo que no son estadísticamente significativos.

Tabla 24. Datos estadísticos del uso del PHI asociado a biomarcadores convencionales, en relación a pacientes sanos y con HPB .

Valor de P del PSA total	Valor de p del modelo (PHI+PSA+fPSA)	Intervalo de confianza del modelo (PHI+PSA+fPSA)	Autor
0.072	0.001	1,028-1,088	Morote et al, en 2017
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA			

Fuente: Autor

4.4 Valores del PHI y de la Escala de Gleason en relación con la agresividad del cáncer de próstata.

Esclarecer la posibilidad de que se desarrolle un cáncer de próstata agresivo es una limitación que posee el PSA, sin embargo el PHI puede contribuir a establecer si se puede presentar un tumor agresivo en los pacientes, esto puede ayudar a prologar el tiempo de vida de los pacientes y a plantear mejores estrategias de tratamiento, según el estadio del tumor.

- **Predicción de cáncer agresivo según escala de Gleason frente a pacientes sin cáncer.**

Tabla 25. Evidencia diagnóstica del PHI frente al cáncer agresivo según escala de Gleason en relación a pacientes sin cáncer.

Población de Estudio	Gleason medio en CaP	PHI en pacientes sin cáncer	PHI en CaP	Autor
213	6.4	28.4	51	Yung-Ti Cheng et al. en 2018
350	6.65	26.6	54.42	Guazzoni et al. en 2017
140	6.6	23.2	56.5	Kim et al. en 2021
246	6.22	29.65	53.72	Park et al.
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA				

Fuente: Autor

En la utilidad PHI en el diagnóstico del CaP agresivo mediante la escala de Gleason frente a pacientes sanos se muestra que en todos el PHI en los pacientes sanos está en riesgo bajo con valores de Gleason de baja significancia, caso contrario en los pacientes con CaP tiene un PHI con riesgo alto, junto a valores de escala de Gleason 2, lo que indica una alta probabilidad de que el CaP tendencia a la agresividad. Estadísticamente se evidencia la utilidad del PHI en para predecir la presencia de CaP agresivo ya que los valores del valor de P son menores a 0.001, frente a los valores de P del PSA por sí solo que es mayor a 0.001 por lo que no son estadísticamente significativos.

Tabla 26. *Datos estadísticos del uso del PHI frente al cáncer agresivo según escala de Gleason, en relación a pacientes sin cáncer .*

Valor de p del PSA total	Valor de p para PHI	Autor
0,456	0,077	Yung-Ti Cheng et al. en 2018
0,536	≤0.001	Guazzoni et al. en 2017
0,877	≤0.001	Kim et al. en 2021
0,24	≤0.001	Park et al. en 2018
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA		

Fuente: Autor

- **Predicción de cáncer agresivo según escala de Gleason frente a pacientes sanos y con HPB.**

Tabla 27. *Evidencia diagnóstica PHI frente al cáncer agresivo según escala de Gleason, en relación a pacientes sanos y con HPB .*

Población de Estudio	Gleason medio	PHI en sanos	PHI en HPB	PHI en CaP	Autor
194	6,7	27.52	42.51	51.56	Amar et al., 2020
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA					

Fuente: Autor

En el análisis de la utilidad PHI en el diagnóstico del CaP agresivo mediante la escala de Gleason frente a pacientes sanos y con HPB en el único artículo disponible en la bibliografía se puede observar que el PHI en pacientes con CaP se encuentra en un rango elevado de riesgo y además presenta un valor de Escala de Gleason de 6.7 lo que quiere decir que tiene riesgo de presentar un cáncer agresivo, sin embargo en los pacientes con HPB el PHI está en rango medio y con una valor de Gleason menor a 6, lo que indica una baja probabilidad de sufrir CaP agresivo.

Estadísticamente se corrobora la validez de la información del artículo ya que el valor de P para el PHI es estadísticamente significativo a diferencia del PSA.

Tabla 28. *Datos estadísticos del uso del PHI frente al cáncer agresivo según escala de Gleason, en relación a pacientes sanos y con HPB .*

Valor de p del PSA total	Valor de p para PHI	Autor
0.072	≤0.001	Morote et al, en 2017
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA		

Fuente: Autor

- **Predicción de cáncer agresivo según escala de Gleason frente a pacientes con HPB.**

Tabla 29. *Evidencia diagnóstica del PHI frente al cáncer agresivo según escala de Gleason en relación a pacientes sin cáncer .*

Población de Estudio	Gleason medio en pacientes con CaP	PHI en pacientes con HPB	PHI en CaP	Autor
200	6	35.7	57	Stojadinovic et al.
360	7	31.4	54.7	Chiu et al.
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA				

Fuente: Autor

En el diagnóstico del CaP agresivo mediante la escala de Gleason frente a con CaP diagnosticado y con HPB se puede evidenciar que el PHI muestra valores de riesgo elevado asociado a valores de Gleason de 6 a 7 lo que indica un alto grado de agresividad del tumor por lo que los resultados se relacionan y en los pacientes con HPB el PHI está en rango moderado y está asociado a valores de Gleason moderados de agresividad 6.7 lo que quiere decir que tiene riesgo de presentar un cáncer agresivo.

Estadísticamente se puede observar que el valor de P para el PHI es menor a 0.001 lo que indica que es estadísticamente significativo a diferencia de los valores de P para el tPSA los cuales no indican un validez estadística.

Tabla 30. Datos estadísticos del uso del PHI frente al cáncer agresivo según escala de Gleason, en relación a pacientes sin cáncer.

Valor de p del PSA total	Valor de p para PHI	Autor
0,195	≤0.001	Stojadinovic et al.
0,002	≤0.001	Chiu et al.
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA		

Fuente: Autor

- **Predicción de cáncer agresivo según escala de Gleason frente a pacientes sin cáncer.**

Tabla 31. Evidencia diagnóstica del PHI frente al cáncer agresivo según escala de Gleason en relación a pacientes sin cáncer.

Población de Estudio	Gleason medio para CaP	PHI en pacientes sin cáncer	PHI en CaP	Autor
360	7	45.23	59.68	Novak et al.
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA				

Fuente: Autor

Al mencionar pacientes sin CaP no se descarta la presencia de otras patologías prostáticas por lo que el PHI se mantiene en un rango moderado de riesgo, sin embargo en los pacientes con CaP el PHI se establece en un rango elevado de riesgo, junto con un valor de escala de Gleason mayor a 6 lo que indica un alto riesgo de agresividad.

En el artículo estudiado se menciona que el valor de P para el PHI es menor a 0.001 lo que indica que es estadísticamente significativo, a diferencia del valor de P del tPSA el cual es 0.002 que a pesar que es próximo al 0.001 no es estadísticamente válido.

Tabla 32. *Datos estadísticos del uso del PHI frente al cáncer agresivo según escala de Gleason, en relación a pacientes sin cáncer.*

Valor de P del PSA total	Punto de corte PHI para Gleason ≥ 6	Valor de P para PHI	Autor
0,002	$\geq 52,67$	≤ 0.001	Novak et al.
Datos obtenidos mediante prueba ANOVA			

Fuente: Autor

CONCLUSIONES

Esta revisión bibliográfica ha identificado el valor diagnóstico del PHI en el cáncer de próstata.

Siendo los datos de importancia los siguientes:

- El PHI es útil para el diagnóstico del cáncer de próstata en pacientes de 45 – 75 años, se evidenció que el PHI mayor a 51 tiene un buen desempeño en diagnosticar cáncer de próstata, en pacientes con hiperplasia prostática benigna el PHI estableció un rango medio de riesgo debido a las pre-lesiones y en pacientes sanos el PHI fue menor a 21 lo que indica ausencia de la patología.
- El intervalo de tPSA de 4 – 10 ng/mL denominado “zona gris” tiene la limitación de no permitir esclarecer la ausencia o presencia definitiva del cáncer de próstata, sin embargo con el PHI se logra un diagnóstico acertado del cáncer de próstata y con esto evitando que se realicen biopsias innecesarias.
- La incorporación del PHI en el diagnóstico convencional con tPSA y fPSA refuerza el diagnóstico del cáncer de próstata, sin embargo en solo uno de los artículos analizados se observa que el análisis conjunto del PSA podría limitar el desempeño del PHI.
- Finalmente, en cuanto a la predicción de la agresividad del cáncer de próstata, el PHI en asociación con la Escala de Gleason muestra que valores de PHI mayores a 51 muestran valores de Escala de Gleason mayores a 6 lo que indica una alta posibilidad de sufrir tumores agresivos, en los pacientes con hiperplasia prostática benigna el PHI obtenido se asocia a valores de Escala de Gleason entre 4 y 5 lo que indica una posibilidad media de sufrir cáncer agresivo.

RECOMENDACIONES

- Investigar información a nivel local y regional sobre el uso de PHI para el diagnóstico del cáncer de próstata.
- Reforzar la investigación del PHI asociado a biomarcadores convencionales que pueda significar un beneficio diagnóstico.
- Educarse constantemente en las actualizaciones a nuevos biomarcadores como el PHI, con el fin de lograr mejoras diagnósticas y por ende mejorar las estrategias de tratamiento de la patología.

BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS

- Alapont, J., Navarro, S., & Budía, A. (2018). PSA y hK2 en el diagnóstico de cáncer de próstata. *Actas de Urología de España*, 32. <https://scielo.isciii.es/pdf/aeu/v32n6/v32n6a01.pdf>
- Alizadeh, M., & Alizadeh, S. (2014). Survey of clinical and pathological characteristics and outcomes of patients with prostate cancer. *Global Journal of Health Science*, 6(7 Spec No), 49–57. <https://doi.org/10.5539/GJHS.V6N7P49>
- American Cancer Society. (2021). *¿Qué es el cáncer de próstata? Acerca Del Cáncer de Próstata*. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/acerca/que-es-cancer-de-prostata.html>
- Bermúdez, A., Bienvenida, Nilvia, & Teruel, R. (2019). Biología del cáncer. *Correo Científico Médico*, 23. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812019000401394#B1
- Bouttell, J., Teoh, J., Chiu, P. K., Chan, K. S., Ng, C. F., Heggie, R., & Hawkins, N. (2019). Economic evaluation of the introduction of the Prostate Health Index as a rule-out test to avoid unnecessary biopsies in men with prostate specific antigen levels of 4-10 in Hong Kong. *PloS One*, 14(4). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0215279>
- Castro, M. del C. (2022). View of Clinical implications of the molecular biology of prostate cancer: Review article. *REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA HUMANA*. <https://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH/article/view/5043/6500>
- Chen, N., & Zhou, Q. (2016). The evolving Gleason grading system. *Chinese Journal of Cancer Research*, 28(1), 58. <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.1000-9604.2016.02.04>
- Cheng, Y. T., Chiang, C. H., Pu, Y. S., Liu, S. P., Lu, Y. C., Chang, Y. K., Chang, H. C., Huang, K. H., Lee, Y. J., Chow, P. M., Hung, S. C., & Huang, C. Y. (2019). The application of p2PSA% and prostate health index in prostate cancer detection: A prospective cohort in a Tertiary Medical Center. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi*, 118(1 Pt 2), 260–267. <https://doi.org/10.1016/J.JFMA.2018.05.001>
- Coello, C. (2019, July 11). *Cáncer de próstata: el de mayor incidencia y mortalidad en hombres ecuatorianos*. Edición Médica. <https://www.edicionmedica.ec/secciones/salud-publica/cancer-de-prostata-el-de-mayor-incidencia-y-mortalidad-en-hombres-ecuatorianos-94250>
- Dolejšova, O., Kucera, R., Fuchsova, R., Topolcan, O., Svobodova, H., Hes, O., Eret, V., Pecen, L., & Hora, M. (2018). The ability of prostate health index (Phi) to predict gleason score in patients with prostate cancer and discriminate patients between gleason score 6 and gleason score higher than 6—a study on 320 patients after radical prostatectomy. *Technology in Cancer Research and Treatment*, 17. <https://doi.org/10.1177/1533033818787377>
- Duffy, M. J. (2020). Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58(3), 326–339. <https://doi.org/10.1515/CCLM-2019-0693>
- Epstein, J. I., Zelefsky, M. J., Sjoberg, D. D., Nelson, J. B., Egevad, L., Magi-Galluzzi, C., Vickers, A. J., Parwani, A. V., Reuter, V. E., Fine, S. W., Eastham, J. A., Wiklund, P., Han, M., Reddy, C. A., Ciezki, J. P., Nyberg, T., & Klein, E. A. (2016). A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *European Urology*, 69(3), 428–435. <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2015.06.046>
- Ferro, M., De Cobelli, O., Lucarelli, G., Porreca, A., Busetto, G. M., Cantiello, F., Damiano, R., Autorino, R., Musi, G., Vartolomei, M. D., Muto, M., & Terracciano, D. (2020). Beyond PSA: The Role of Prostate Health Index (phi). *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4). <https://doi.org/10.3390/IJMS21041184>

- Filella, X., & Foj, L. (2018). Novel Biomarkers for Prostate Cancer Detection and Prognosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1095, 15–39. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95693-0_2
- García, A., Zapata, J., & Sánchez, A. (2018). Una mirada global y actualizada del cáncer de próstata. *Rev. Fac. Med*, 66(3), 429–466. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.65770>
- Guazzoni, G., Lazzeri, M., Nava, L., Lughezzani, G., Larcher, A., Scattoni, V., Gadda, G. M., Bini, V., Cestari, A., Buffi, N. M., Freschi, M., Rigatti, P., & Montorsi, F. (2012). Preoperative Prostate-Specific Antigen Isoform p2PSA and Its Derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, Predict Pathologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *European Urology*, 61(3), 455–466. <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2011.10.038>
- Hori, S., Blanchet, J. S., & McLoughlin, J. (2013). From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSAs in the detection and management of early prostate cancer. *BJU International*, 112(6), 717–728. <https://doi.org/10.1111/J.1464-410X.2012.11329.X>
- Ilic, D., Djulbegovic, M., Jung, J. H., Hwang, E. C., Zhou, Q., Cleves, A., Agoritsas, T., & Dahm, P. (2018). Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 362. <https://doi.org/10.1136/BMJ.K3519>
- Kalinska, M., Meyer-Hoffert, U., Kantyka, T., & Potempa, J. (2016). Kallikreins - The melting pot of activity and function. *Biochimie*, 122, 270–282. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCHI.2015.09.023>
- Loeb, S., & Catalona, W. J. (2014). The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Therapeutic Advances in Urology*, 6(2), 74. <https://doi.org/10.1177/1756287213513488>
- Marks, A., Lieberman, M., & Peet, A. (2018). *Marks Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach* (5th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Mearini, L., Nunzi, E., Ferri, C., Bellezza, G., Lolli, C., Porrozz, C., & Porena, M. (2015). Use of the Prostate Health Index for the Detection of Aggressive Prostate Cancer at Radical Prostatectomy. *Urologia Internationalis*, 95(4), 390–399. <https://doi.org/10.1159/000379758>
- Nelson, W. G., Antonarakis, E. S., Carter, H. B., De Marzo, A. M., & DeWeese, T. L. (2020). Prostate Cancer. *Abeloff's Clinical Oncology*, 1401-1432.e7. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47674-4.00081-5>
- Patel, K. R., & Patel, H. D. (2019). p53: An Attractive Therapeutic Target for Cancer. *Current Medicinal Chemistry*, 27(22), 3706–3734. <https://doi.org/10.2174/1573406415666190621094704>
- Rawla, P. (2019). Epidemiology of Prostate Cancer. *World Journal of Oncology*, 10(2), 63. <https://doi.org/10.14740/WJON1191>
- Reis, R. B. dos, Alías-Melgar, A., Martínez-Cornelio, A., Neciosup, S. P., Sade, J. P., Santos, M., & Villoldo, G. M. (2020). Prostate Cancer in Latin America: Challenges and Recommendations. *Cancer Control : Journal of the Moffitt Cancer Center*, 27(1). <https://doi.org/10.1177/1073274820915720>
- Robertson, S. A., & Sharkey, D. J. (2016). Seminal fluid and fertility in women. *Fertility and Sterility*, 106(3), 511–519. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2016.07.1101>
- Roy, P. S., & Saikia, B. J. (2016). Cancer and cure: A critical analysis. *Indian Journal of Cancer*, 53(3), 441–442. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.200658>
- Sánchez, K., García, C., & González, R. (2021). Incidencia y agresividad del cáncer de próstata por antígeno prostático específico y tacto rectal en el Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos.” *Revista Mexicana de Urología*. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=103119&id2=>
- Sánchez, V. (2022). *ANÁLISIS DE BIOMARCADORES EN CÁNCER DE PRÓSTATA EN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO* [Universidad de Granada]. <http://hdl.handle.net/10481/74612>
- Shen, M. M., & Abate-Shen, C. (2010). Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. *Genes & Development*, 24(18), 1967. <https://doi.org/10.1101/GAD.1965810>

- Simoes, G., Sakuramoto, P., Santos, C., & Furlan, N. (2018). An Overview on Prostate Pathophysiology: New Insights into Prostate Cancer Clinical Diagnosis. *Pathophysiology - Altered Physiological States*. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.74269>
- SOLCA. (2020). *BOLETÍN EPIDEMIOLÓGICO N° 1. MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA EN GUAYAQUIL*. [http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/1 Boletin Epi Ca Próstata 2020.pdf](http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/1%20Boletin%20Epi%20Ca%20Próstata%202020.pdf)
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *71*(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>
- Toro-Montoya, A. I., Vizcaíno-Carruyo, J. C., Guevara-Arismendy, N. M., & Campuzano-Zuluaga, G. (2022). Índice de Salud Prostática (phi). *Medicina y Laboratorio*, *26*(1), 91–98. <https://doi.org/10.36384/01232576.563>
- Tosoian, J. J., Druskin, S. C., Andreas, D., Mullane, P., Chappidi, M., Joo, S., Ghabili, K., Agostino, J., Macura, K. J., Ballentine Carter, H., Schaeffer, E. M., Partin, A. W., Sokoll, L. J., & Ross, A. E. (2017). *USE OF THE PROSTATE HEALTH INDEX FOR DETECTION OF PROSTATE CANCER: RESULTS FROM A LARGE ACADEMIC PRACTICE*. *20*. <https://doi.org/10.1038/pcan.2016.72>
- Valkenburg, K. C., & Williams, B. O. (2011). Mouse Models of Prostate Cancer. *Prostate Cancer*, *2011*, 1–22. <https://doi.org/10.1155/2011/895238>
- Verze, P., Cai, T., & Lorenzetti, S. (2016). The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nature Reviews. Urology*, *13*(7), 379–386. <https://doi.org/10.1038/NRUROL.2016.89>