



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO**

Utilización de marcadores moleculares y genéticos para el diagnóstico de  
cáncer de próstata

**Trabajo de Titulación para optar al título de  
Licenciada en Ciencias de la Salud en Laboratorio Clínico**

**Autor:**

Tello Barrera, Eimi Camila

**Tutor:**

MgS. Luis Jhair Jácome Lara

**Riobamba, Ecuador. 2024**

## **DERECHOS DE AUTORÍA**

Yo, **Eimi Camila Tello Barrera**, con cédula de ciudadanía **0706565983**, autora del trabajo de investigación titulado: **Utilización de marcadores moleculares y genéticos para el diagnóstico de cáncer de próstata**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 02 de diciembre del 2024



---

**Eimi Camila Tello Barrera**

C.I: 0706565983

## DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, Mgs. Luis Jhair Jácome Lara catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado **“Utilización de marcadores moleculares y genéticos para el diagnóstico de cáncer de próstata”**, bajo la autoría de la estudiante **Eimi Camila Tello Barrera** con cédula de identidad número **0706565983**, emito el DICTAMEN FAVORABLE, conducente a la APROBACIÓN de la titulación. Certificando haber revisado y evaluado el trabajo de investigación y cumplida la sustentación por parte de la autora; no teniendo más nada que observar. Por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 29 de noviembre del 2024.



---

Mgs. Luis Jhair Jácome Lara

## CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **Utilización de marcadores moleculares y genéticos para el diagnóstico de cáncer de próstata**, presentado por **Eimi Camila Tello Barrera**, con cédula de identidad número **0706565983**, bajo la tutoría del Mgs. **Luis Jhair Jácome Lara**; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 02 de diciembre del 2024

**Mgs. Mercedes Balladares Saltos**  
**PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO**



---

**Mgs. Yisela Ramos Campi**  
**MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO**



---

**Mgs. Félix Falconí Ontaneda**  
**MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO**



---



Dirección  
Académica  
VICERRECTORADO ACADÉMICO



UNACH-RGF-01-04-02.20  
VERSIÓN 02: 06-09-2021

## CERTIFICACIÓN

Que, **TELLO BARRERA** con CC: **0706565983**, estudiante de la Carrera **LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO, NO VIGENTE**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**UTILIZACIÓN DE MARCADORES MOLECULARES Y GENÉTICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA**", cumple con el 9% de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **TURNITIN**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 28 de noviembre de 2024



---

Mgs. Jhair Jácome Lara  
**TUTOR TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

## DEDICATORIA

A Dios, mi padre celestial, quién me ha brindado su amor, y abrigo, en cada uno de mis días, y ha permitido que me convierta en una mujer valiente y capaz de conseguir aquello que me he propuesto. A mis padres por su paciencia, apoyo y amor durante toda mi formación profesional, enseñándome cada acto que cada acto de respeto, esfuerzo y valentía, me pueden llevar a grandes cosas.

A mi madre, Lady Barrera por acompañarme desde el primer día y ser mi soporte más importante durante todo este tiempo. Por el amor, y entrega abnegada durante toda mi vida, y finalmente por nunca dejarme sola y motivarme a seguir adelante.

A mi esposo, Alex Ayala e hija María Emilia, mi inspiración, mi más grande regalo de vida, a quienes le dedico con todo mi amor, este trabajo con esfuerzo y dedicación. Quienes estuvieron para ser mi soporte y mi fuerza en todo momento.

*Tello Barrera Eimi Camila*

## **AGRADECIMIENTO**

Mi agradecimiento a la Universidad Nacional de Chimborazo por haberme acogido como estudiante y brindarme las enseñanzas, educación y apoyo durante toda mi carrera académica.

Un agradecimiento especial, aquellos docentes que han sido parte de mi formación profesional, que con paciencia transmitieron los conocimientos que he adquirido en este tiempo.

A mi tutor, Mgs. Jhair Jácome por el tiempo y confianza en mis capacidades, al brindarme el apoyo durante todo este proyecto.

A las personas que amo, mis abuelitos y tíos cada detalle y esfuerzo realizado en estos años y en este trabajo ha sido motivado por el amor que les tengo.

*Tello Barrera Eimi Camila*

## ÍNDICE GENERAL

**DERECHOS DE AUTORÍA**

**DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR**

**CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL**

**CERTIFICADO ANTIPLAGIO**

**DEDICATORIA**

**AGRADECIMIENTO**

**ÍNDICE GENERAL**

**ÍNDICE DE TABLAS**

**ÍNDICE DE FIGURAS**

**ÍNDICE DE ANEXOS**

**RESUMEN**

**ABSTRACT**

<b>CAPÍTULO I. ....</b>	<b>14</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>14</b>
<b>CAPÍTULO II.....</b>	<b>17</b>
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>17</b>
<b>APARATO REPRODUCTOR MASCULINO .....</b>	<b>17</b>
<b>LA PRÓSTATA .....</b>	<b>18</b>
<b>FUNCIONES DE LA PRÓSTATA .....</b>	<b>19</b>
<b>DESARROLLO DE LA PRÓSTATA .....</b>	<b>19</b>
<b>PATOLOGÍAS PROSTÁTICAS BENIGNAS .....</b>	<b>20</b>
<b>PATOLOGÍAS PROSTÁTICAS MALIGNAS .....</b>	<b>22</b>
<b>CÁNCER DE PRÓSTATA .....</b>	<b>22</b>
<b>ETIOLOGÍA.....</b>	<b>22</b>
<b>SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA .....</b>	<b>23</b>



TIPOS DE CÁNCER DE PRÓSTATA .....	23
EXPRESIÓN GENÉTICA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RIESGO.....	26
ALTERACIONES MOLECULARES DESCRITAS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA	26
DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	<b>27</b>
PERFIL PROSTÁTICO .....	27
ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECIFICO (PSA, APE).....	27
ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECIFICO TOTAL .....	28
ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO LIBRE.....	28
FOSFATASA ÁCIDA TOTAL Y FOSFATASA ÁCIDA PROSTÁTICA .....	28
PRINCIPALES MARCADORES MOLECULARES EN LA DETECCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA .....	29
MARCADOR MOLECULAR .....	29
MARCADORES MOLECULARES EN SANGRE .....	29
MARCADORES MOLECULARES EN ORINA.....	30
MARCADORES MOLECULARES TISULARES .....	30
PRUEBAS GENÉTICO-MOLECULARES EN LA DETECCIÓN DE CÁNCER PROSTÁTICO. ....	31
INMUNOHISTOQUÍMICA .....	31
HIBRIDACIÓN IN SITU CON FLUORESCENCIA (FISH) .....	33
SECUENCIACIÓN DE PRÓXIMA GENERACIÓN (NGS) .....	36
REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR) .....	38
<b>CAPÍTULO III. ....</b>	<b>40</b>
METODOLOGÍA.....	<b>40</b>
SEGÚN EL ENFOQUE .....	40
SEGÚN EL DISEÑO .....	40
SEGÚN LA CORTE .....	40
SEGÚN LA CRONOLOGÍA DE LOS HECHOS .....	40
TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS .....	41

POBLACIÓN Y MUESTRA .....	41
MÉTODO DE ESTUDIO.....	41
TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	41
PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO .....	41
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	42
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	42
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	42
<b>CAPÍTULO IV.....</b>	<b>44</b>
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	<b>44</b>
<b>CAPÍTULO V.....</b>	<b>56</b>
CONCLUSIONES.....	56
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>57</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>63</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA 1.</b> TIPOS DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN BASE A LA ESCALA DE GLEASON ..	24
<b>TABLA 2.</b> VALORES DE REFERENCIA DE FOSFATASA ÁCIDA TOTAL Y PROSTÁTICA .....	29
<b>TABLA 3.</b> MARCADORES MOLECULARES PARA LA DETECCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA CON MAYOR UTILIDAD CLÍNICA.....	45
<b>TABLA 4.</b> PRINCIPALES MÉTODOS DE LABORATORIO GENÉTICO MOLECULARES PARA LA DETECCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA.....	49
<b>TABLA 5.</b> TIPOS DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN RELACIÓN CON LA EXPRESIÓN DE MARCADORES MOLECULARES.....	52

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>IMAGEN 1.</b> PARTES QUE CONFORMAN AL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO.	18
<b>IMAGEN 2.</b> DIFERENCIA ENTRE PRÓSTATA NORMAL Y PROSTATISMO.....	20
<b>IMAGEN 3.</b> ESQUEMATIZACIÓN RESUMIDA DE LAS DIFERENCIAS ENTRE LA OBTENCIÓN DE ANTICUERPOS POLICLONALES EN LA IZQUIERDA Y MONOCLONALES A LA DERECHA.....	33
<b>IMAGEN 4.</b> ESQUEMA RESUMIDO DEL PROCESO DE HIBRIDACIÓN IN SITU. ....	35

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>ANEXO 1:</b> INSERTO PARA LA DETERMINACIÓN DE ANTÍGENO PROSTÁTICO.....	63
<b>ANEXO 2:</b> INSERTO PARA LA DETERMINACIÓN DE FOSFATASA ÁCIDA .....	64
<b>ANEXO 3:</b> PROCESO DE SECUENCIACIÓN DE PRÓXIMA GENERACIÓN (NGS) .....	65
<b>ANEXO 4:</b> PROCESO DE UNA PRUEBA DE REACCIÓN EN CADENA DE POLIMERASA (PCR).....	66
<b>ANEXO 5:</b> HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE IN SITU .....	67
<b>ANEXO 6:</b> MARCADOR MOLECULAR PCA3 LOCALIZACIÓN EN CROMOSOMA 9P21-22 .....	68

## RESUMEN

El cáncer de próstata es considerado una neoplasia maligna en la que las células cancerosas se extienden de manera descontrolada. Existen varios factores genéticos, hereditarios, socioeconómicos y ambientales que contribuyen al desarrollo de esta enfermedad, siendo de gran prevalencia a partir de los 40 años. Esta neoplasia se divide según la complejidad de la afectación en cáncer de bajo riesgo, riesgo intermedio, alto riesgo, localmente avanzado y metastásico para lo cual se emplea técnicas moleculares y genéticas como la Inmunohistoquímica, Hibridación in situ, secuenciación de próxima generación y la reacción en cadena de polimerasa detectando marcadores de gran utilidad como el antígeno prostático específico total y libre, y la fosfatasa ácida total. En la actualidad, se emplea marcadores moleculares de tipo serológico, tisular, y en orina para el diagnóstico preciso de la enfermedad. El presente trabajo tuvo un enfoque cualitativo, de tipo descriptivo, con diseño documental no experimental, de cohorte transversal y de tipo retrospectivo. Gran parte de la información fue indagada de bases científicas como Google académico, scielo, Dialnet, Medigraphic, y repositorios universitarios con una población de 50 artículos científicos, siendo utilizados únicamente 31. En la investigación se indagó sobre pruebas moleculares y genéticas para el diagnóstico oportuno del cáncer de próstata mediante revisión sistemática de bibliografía actualizada, donde se comprendió que el uso combinado de marcadores moleculares y genéticos ha permitido mejorar la precisión del diagnóstico superando así, los métodos tradicionales como el antígeno prostático específico.

**Palabras claves:** cáncer, genéticos, moleculares, expresión génica, próstata

## Abstract

Prostate cancer is considered a malignant neoplasm in which cancer cells spread uncontrollably. Several genetic, hereditary, socioeconomic, and environmental factors contribute to the development of this disease, which has a high prevalence after the age of 40. This neoplasia is divided according to the complexity of the involvement into low-risk, intermediate-risk, high-risk, locally advanced, and metastatic cancer, for which molecular and genetic techniques such as Immunohistochemistry, In situ Hybridization, next-generation sequencing, and the reaction in polymerase chain are used which detect handy markers such as total and free prostate-specific antigen, and total and acid phosphatase. Currently, serological, tissue, and urine molecular markers are used for the precise diagnosis of the disease. This work used a qualitative, descriptive approach with a non-experimental documentary design, a cross-sectional cohort, and a retrospective type. Much of the information was researched from scientific databases such as Google Academic, scielo, Dialnet, Medigraphic, and university repositories with a population of 50 scientific articles; only 31 were used. The research investigated molecular and genetic tests for the timely diagnosis of prostate cancer through a systematic review of updated literature, where it was understood that the combined use of molecular and genetic markers has improved the accuracy of the diagnosis, thus surpassing traditional methods such as prostate-specific antigen.

**Keywords:** cancer, genetic, molecular, gene expression, prostate.



REVISADO POR:  
GABRIELA MARÍA DE  
LA CRUZ FERNÁNDEZ

Reviewed by:  
Msc. Gabriela de la Cruz Fernández  
**ENGLISH PROFESSOR**  
C.C. 0603467929

## CAPÍTULO I.

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es una de las principales causas de mortalidad en hombres a nivel global, este representa un reto significativo para el diagnóstico en el ámbito de la salud<sup>1</sup>. En el laboratorio clínico, la incorporación de marcadores moleculares y genéticos han surgido como una prometedora opción para la detección, pronóstico y tratamiento permitiendo diferenciar a las más frecuentes; la hiperplasia prostática, la prostatitis y los adenocarcinomas prostáticos<sup>1</sup>.

Este último es uno de los problemas oncológicos más destacados a nivel mundial, siendo el segundo con mayor incidencia en la población masculina que provoca una proliferación anormal de células<sup>1</sup>. Los pacientes con esta enfermedad la desarrollan en un lapso de 2 a 3 años, donde los niveles del antígeno prostático específico se mantienen elevados<sup>2</sup>. Aquí se encuentran involucrados múltiples factores relacionados a la genética, alimentación, ambiente e inflamación<sup>2</sup>.

Nuevas fuentes de investigación describen a los pruebas moleculares y genéticas, como fragmentos de ADN o residuos de proteína, que varían y al ser detectados mantienen resultados patológicos<sup>3</sup>. Estos avances permiten a los profesionales del laboratorio no solo identificar la presencia de cáncer en etapas tempranas, sino también evaluar la agresividad, predecir la evolución y guiar tratamientos personalizados<sup>3</sup>.

Entre los más destacados existen los marcadores clásicos que determinan, por ejemplo, proteínas plasmáticas o proteínas eritrocitarias<sup>4</sup>; o los determinados mediante biología molecular que generalmente comprenden el estadio de la enfermedad, y determinan una secuencia particular de ADN (ácido desoxirribonucleico). Estos pueden variar y estar presentes en varias de las patologías prostáticas benignas o malignas<sup>5</sup>.

Las alteraciones prostáticas son producidas en gran mayoría por daños en las células funcionales<sup>6</sup>, ocasionando sintomatología como el sangrado al orinar, dolor al orinar, sangrado en semen, y disfunción eréctil. El diagnóstico temprano de la enfermedad es crucial y de relevancia al ser realizado en fases iniciales, aunque, existen complicaciones debido a que la mayoría de los pacientes no presentan sintomatología o por falta de conocimiento sobre los mismos.

A nivel celular, el cáncer de próstata se define por un crecimiento descontrolado de las células epiteliales glandulares de la próstata, provocado por modificaciones genéticas y epigenéticas alteraciones de la regulación del ciclo celular, la apoptosis y la diferenciación celular<sup>5</sup>. Entre las alteraciones más frecuentes se incluyen mutaciones en los genes PTEN o TP53 así como fusiones génicas como TMPRSS2-ERG, las cuales favorecen la activación de rutas oncogénicas críticas<sup>6</sup>.

En este contexto, los marcadores moleculares y genéticos como PCA3 (Gen de Cáncer de Próstata 3), el PHI (Índice de Salud Prostática) y los perfiles genómicos han surgido como herramientas esenciales para entender estas complejidades biológicas<sup>7</sup>. Estos marcadores ofrecen una representación precisa de los cambios que ocurren a nivel celular y molecular, transformando el enfoque del diagnóstico al permitir distinguir entre tipos de cáncer clínicamente relevantes y aquellos que no lo son, además de facilitar la estratificación del riesgo y personalizar las estrategias terapéuticas.

Por tanto, la incorporación de estos marcadores en la práctica clínica tiene el potencial no solo de mejorar la precisión del diagnóstico, sino también de disminuir la realización de biopsias innecesarias y tratamientos excesivamente invasivos, elevando la calidad de vida de los pacientes.

Los métodos de diagnóstico oportuno se basan en la realización de exámenes como el tacto rectal, la determinación del antígeno prostático específico, denominado PSA, la ecografía y biopsia transrectal<sup>6</sup>.

En la actualidad, no se conoce el límite entre pacientes que deriven un alto o bajo riesgo de la enfermedad, sin embargo, lo que ha sido comprobado es la diseminación de esta, al llegar a la zona periférica de la próstata; esta patología afecta en gran parte a pacientes entre los 50 años o más<sup>6</sup>. Se prevé que para el 2030, existan cerca de 24 millones de personas nuevas diagnosticadas con esta alteración principalmente en países con ingresos de medios a bajos, o con factores de riesgo conductuales, dietéticos y sociales inestables<sup>7</sup>.

A nivel mundial, 1'414 259 personas han sido diagnosticadas con la enfermedad en el 2020, siendo este el cuarto cáncer con mayor prevalencia, ocasionando al menos 100 000 muertes por año<sup>9</sup>. Se calcula que para el año 2023 aproximadamente 288 300 hombres sean diagnosticados con el mismo<sup>8</sup>. Los continentes como América del Norte, Europa Occidental y Australia muestran una incidencia elevada provocando hasta 30 316 nuevos casos en este 2024, ya que el 25% de personas diagnosticadas con tumores prostáticos malignos<sup>8</sup>.

En América del Sur, cerca de 51 000 personas del sexo masculino mueren a causa de este, teniendo un incremento anual de casi el 25% debido a la falta de conocimiento y atención temprana contra esta enfermedad<sup>8</sup>. En Ecuador, 67 de cada 100 000 habitantes padecen de cáncer de próstata<sup>8</sup>, y la incidencia de este es frecuente en el sexo masculino de entre 45 años en adelante, siendo casi inexistente antes de esta edad<sup>8</sup>.

En la ciudad de Quito y Guayaquil, ocupa el primer lugar de los cánceres de prevalencia en hombres, que, según el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, tiene una incidencia de 36 casos por cada 100 000 hombres; registrándose para el 2018, un total de 28 058 casos nuevos de esta patología<sup>9</sup>. En la provincia de Chimborazo, es la segunda complicación más recurrente por los pacientes masculinos acuden a servicios salud pública<sup>9</sup>.

Se pretende indagar acerca de la clínica, etiología, y diagnóstico diferencial de esta complicación, con la finalidad de brindar conocimiento para el desarrollo investigativo hacia

estudiantes e investigadores del área de salud, describiendo ampliamente, como la Biología Molecular y Genética pueden ser utilizadas en la valoración de pacientes con neoplasias prostáticas.

Considerada una de las enfermedades más agresivas en la población masculina, debido a las alteraciones y daños que produce, es de relevancia comprender el diagnóstico temprano y eficaz. ¿Cuáles son los marcadores moleculares y genéticos que son utilizados en el diagnóstico de cáncer de próstata?

La identificación temprana del cáncer de próstata es fundamental para mejorar el pronóstico y reducir la mortalidad asociada. Los avances en marcadores moleculares y genéticos han revolucionado el enfoque del manejo de esta enfermedad, permitiendo un análisis mucho más detallado y específico de cada caso<sup>10</sup>.

Investigaciones han mostrado que marcadores moleculares y genéticos ofrecen una mayor capacidad para detectar el cáncer en etapas iniciales, superando las limitaciones de las pruebas convencionales como el PSA. Estos marcadores permiten evaluar de manera más adecuada el riesgo y la agresividad del tumor, además de proporcionar un enfoque más personalizado, permitiendo una adaptación óptima del tratamiento y mejores resultados para los pacientes<sup>10</sup>.

Por esta razón, se comprobó que existen marcadores moleculares y genéticos capaces de detectar la presencia del cáncer de próstata evidenciando cuales son los más destacados en el diagnóstico de laboratorio, permitiendo brindar información científica comprobada para que sirva de ayuda en futuras investigaciones.

El presente trabajo servirá como fuente secundaria para futuras investigaciones sobre el tema, que tiene beneficio social permitiendo identificar posibles propuestas de investigadores, profesionales de la salud o estudiantes, facilitando la construcción de información eficaz y veraz relacionada a la utilización de marcadores moleculares y genéticos para el diagnóstico de la enfermedad, orientado a la interpretación de los resultados de los exámenes de laboratorio y manejo de esta.

El objetivo principal es investigar las principales pruebas moleculares y genéticas, a través de una revisión sistemática de diferentes referentes bibliográficos, que son empleadas en el diagnóstico de cáncer de próstata, describiéndolo en 3 acápites:

- Describir los principales marcadores moleculares que tengan mayor relevancia en la detección de cáncer de próstata y sean considerados de mayor utilidad clínica.
- Identificar los principales métodos de laboratorio genético moleculares, que sirvan como medio de análisis de los diferentes procesos neoplásicos para la detección de patologías a nivel de la próstata.
- Determinar los diferentes tipos de cáncer de próstata, considerando la expresión genética en cada uno de los tipos de neoplasias presentes, para la diferenciación semejanza que puede presentar a nivel molecular en la manifestación oncológica mencionada.



## CAPÍTULO II.

### MARCO TEÓRICO

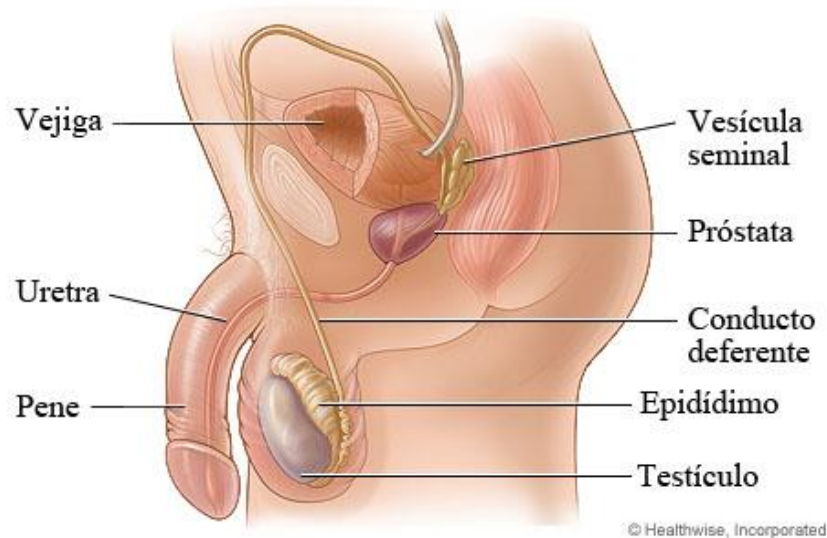
#### Aparato reproductor masculino

Es un conjunto de órganos como: el pene, escroto, epidídimos, conductos deferentes, vesículas seminales, testículos, uretra y glándulas genitales auxiliares como la próstata y glándulas bulbouretrales<sup>11</sup>.

Estos cumplen funciones específicas, que permitirá la génesis y maduración de los gametos masculinos, conocidos como espermatozoides; los mismos son trasladados a través de las vías espermáticas hacia la uretra, lugar donde será arrojados hacia el exterior<sup>11</sup>.

Está conformado por<sup>11</sup>:

- **Testículos:** Están localizados en la bolsa escrotal. Son capaces de producir espermatozoides y de sintetizar la hormona testosterona, la cual juega un papel crucial en el desarrollo masculino, ya que promueve el fortalecimiento muscular, cambio de voz y crecimiento del vello corporal<sup>11</sup>.
- **Conducto deferente:** Conecta el epidídimo con la uretra, facilitando el transporte del esperma fuera del escroto<sup>11</sup>.
- **Escroto:** Es una bolsa cutánea que envuelve y protege los testículos. Para llevar cabo las funciones correctamente, los testículos deben mantener una temperatura más baja que la del resto del cuerpo, por lo que se encuentran externamente.
- **Epidídimo:** Es un largo conducto que conecta el epidídimo con la uretra, facilitando el transporte del esperma fuera del escroto<sup>11</sup>.
- **Vesículas seminales:** Son glándulas situadas detrás de la vejiga, secretan un fluido que forman parte del semen<sup>11</sup>.
- **Glándula prostática o próstata:** Rodea el cuello de la vejiga y la uretra, la cual secreta un fluido alcalino que contribuye a la formación del semen<sup>11</sup>.



**Imagen 1.** Partes que conforman al aparato reproductor masculino.

**Fuente:** <https://images.app.goo.gl/x3TyPZF11WEbDNrj6>.

### La próstata

La glándula prostática es un órgano fibromuscular que ayuda a la producción de sustancias que forman parte del semen<sup>10</sup>. La composición del líquido es: ácido cítrico, calcio fosfatasa ácida y profibrolisina. Tiene forma de nuez, “con un peso aproximado de 20 g; las medidas generalmente rodean los 3 cm de largo, 4 cm de ancho y 2cm de profundidad”. El crecimiento de la próstata es gradual desde el nacimiento hasta la pubertad; después experimenta una expansión significativa hasta los 30 años y luego permanece estable hasta aproximadamente los 45 años<sup>10</sup>. La próstata se encuentra atravesada por la uretra prostática y los conductos eyaculadores, lo que la divide en lóbulos<sup>10</sup>.

Hay alrededor de 20 a 30 conductos que se abren en la pared posterior de la uretra prostática. Gran parte del tejido glandular prostático está ubicado detrás y a los lados de la uretra prostática, y a través de estos conductos se libera la secreción prostática hacia la uretra, donde se mezclan con el líquido seminal<sup>12</sup>.

Dentro de la próstata existen dos zonas anatómicas: a la zona glandular y la no glandular. La zona glandular esta predispuesta además por la zona periférica, central, de transición y las glándulas periuretrales. A continuación, se detallará las que forman parte de la zona glandular<sup>12</sup>:

- Zona periférica
- Zona central
- Zona de transición
- Glándulas periuretrales

Por otro lado, la zona glandular está conformada por un estroma fibromusculoso y el esfínter muscular liso. Cada una de estas partes permiten que la próstata funcione adecuadamente<sup>12</sup>.

- Estroma fibromuscular
- Esfínter muscular liso o proximal
- Esfínter muscular estriado o distal

A nivel celular, la próstata está compuesta por dos tipos principales de células<sup>12</sup>:

- **Células epiteliales glandulares:** Responsables de la secreción del líquido prostático. Están organizadas en estructuras tubuloalveolares.
- **Células basales:** Proporcionan soporte estructural y funcional a las células epiteliales.

### **Funciones de la próstata**

La funcionalidad de la próstata está enfocada en el control de los esfínteres arraigada al tracto urinario. De igual forma, permite que se genere el líquido prostático, el mismo que produce al semen; dicha sustancia permite el desarrollo de nutrientes y estabiliza a los espermatozoides durante el proceso de formación de estas células espermáticas. La glándula prostática es estimulada por hormonas como la testosterona y dihidrotestosterona<sup>12</sup>.

El líquido producido por la próstata significa aproximadamente el 30% del semen, el mismo que tiene un aspecto lechoso y mucoso, este último, debido a que es excretado por las vesículas seminales y las glándulas mucosas<sup>13</sup>. Este fluido es rico en zinc, citrato, calcio y fosfato, lo que permite neutralizar el ácido presente en la vagina, además de que contribuye en el transporte de espermatozoides al volver el semen más líquido<sup>13</sup>.

Los productos proteicos más relevantes que están contenidos en la secreción prostática son la fosfatasa ácida específica de la próstata, el antígeno prostático específico (PSA), la amilasa y la profibrinolisisina<sup>13</sup>. La fosfatasa ácida prostática es una enzima encargada de mantener estable la proliferación celular y el metabolismo del epitelio glandular de la próstata<sup>13</sup>.

### **Desarrollo de la próstata**

Durante el tercer mes de gestación, la próstata se forma a partir de invaginaciones epiteliales del seno urogenital posterior; el desarrollo depende de la 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona, sintetizada a partir de la testosterona fetal, debido a la acción de la 5 $\alpha$ -reductasa. La carencia de esta enzima ocasiona que la próstata sea rudimentaria, es decir, que no se desarrolle y existan anomalías severas en los genitales externos, sin embargo, el epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales suelen ser normales<sup>14</sup>.

Durante la etapa prepuberal, la estructura de la próstata permanece sin cambios significativos. Pero al inicio de la pubertad, empieza a experimentar cambios morfológicos, alcanzando el peso promedio de 20 gramos entre los 20 y 30 años<sup>14</sup>. Posteriormente, la glándula se mantiene estable hasta los 45-50 años. A partir de esta edad, inicia un periodo de involución, que lleva a la atrofia debido a la disminución de la hormona testosterona. Es a partir de esta edad, cuando suceden los llamados trastornos próstáticos<sup>14</sup>.

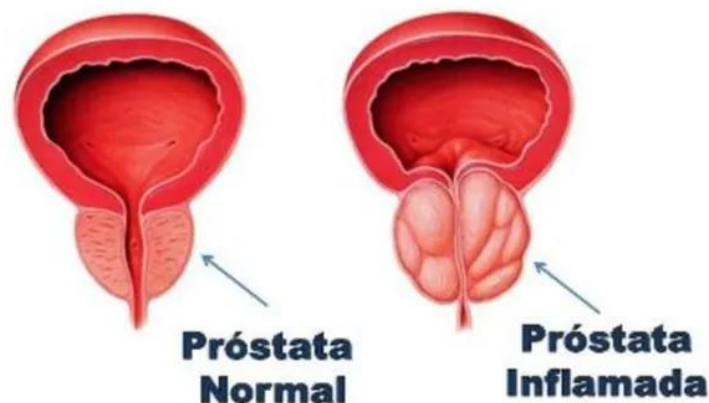
## PATOLOGÍAS PROSTÁTICAS BENIGNAS

### Prostatismo

Se describe como el proceso en el cual el paciente tendrá síntomas como una hiperplasia histológica prostática y un incremento acelerado en la resistencia a la micción o flujo urinario, ocasionado generalmente por una obstrucción en la uretra<sup>14</sup>. Suele evidenciarse en personas que han sido castradas previo a la etapa de la pubertad, que generalmente, provocan una regresión de la enfermedad clínica después de la castración<sup>14</sup>.

Al ser similar a la hiperplasia prostática benigna puede haber síntomas como<sup>14</sup>:

- Chorro urinario de poca intensidad.
- Retraso en el comienzo de la micción.
- Imposibilidad de vaciar la vejiga por completo.
- Retención aguda de la orina.
- Nicturia o frecuencia por miccionar durante la noche.
- Tenesmo vesical
- Incontinencia
- Dolor o quemazón al miccionar.



**Imagen 2.** Diferencia entre próstata normal y prostatismo.

**Fuente:** <https://images.app.goo.gl/32KF5XJbzfNYoAFJA>

Las principales causas que se dan por la obstrucción de la salida de la vejiga son<sup>14</sup>:

- Hiperplasia prostática benigna
- Cálculos en la vejiga
- Estenosis de la uretra
- Tumores en la vejiga
- Tumores pélvicos

### **Prostatitis**

Es la inflamación aguda o crónica de la próstata producida por algún agente bacteriano, e incluso en ocasiones, suele ser relacionado a la ansiedad, estrés y tensión del paciente; esta patología va a ocasionar síntomas como fiebre, dolores de cabeza, malestar general y picazón o ardor al orinar<sup>15</sup>.

Se considera una alteración urogenital con mayor recurrencia en jóvenes que se encuentran en edad reproductiva<sup>15</sup>. La prevalencia es variable, oscilando entre el 2,2% y 9,7% de personas que padecen esta enfermedad alrededor de todo el mundo<sup>15</sup>. Esta ocasiona una modificación en la función seminal secretora de las glándulas accesorias del sistema reproductor masculino, como el epidídimo, las vesículas seminales y la próstata<sup>15</sup>.

La prostatitis se manifiesta con síntomas variados e inespecíficos que cambian con el tiempo, lo que a menudo hace que el examen físico no sea de mucha utilidad<sup>15</sup>. Puede presentarse de forma aguda, como una enfermedad clínica directa, o convertirse en una afección crónica y debilitante con síntomas que incluyen problemas urinarios, eyaculatorios y diferentes niveles de dolor<sup>15</sup>.

### **Prostatodinia**

Es una patología relacionada directamente al estado anímico del paciente, no es de origen bacteriano, ya que suele ser desembocado por situaciones de estrés, depresión o ansiedad, generando síntomas como dolor perineal, en el abdomen bajo, ano y en el movimiento intestinal<sup>16</sup>. Los pacientes sufren molestias en la región genital, sin embargo, en las pruebas de laboratorio no se evidencia una infección urinaria, los cultivos de secreción prostática son negativos, y no hay células de tipo inflamatoria. El causante más frecuente suele ser algún tipo de virus u hongo que ocasiona molestias en el periné, dolor de pene, testículos, área perianal, escroto, etc., durante la micción<sup>16</sup>.

### **Hiperplasia benigna de la próstata**

Se denomina HBP, al aumento del musculo liso, ocasionando que la glándula prostática aumente de tamaño debido a una alteración en el estroma y células epiteliales<sup>17</sup>. Está relacionada con síntomas del tracto urinario inferior debido al tamaño de la próstata, ocasionando molestias mínimas, y en casos más graves la completa retención urinaria. Suele ser diagnosticada a partir de los 50 años, teniendo más prevalencia con el pasar de los años<sup>17</sup>.

La hiperplasia prostática benigna no es cáncer, pero significa una gran molestia para los pacientes que la padecen, debido a la dificultad al pasar la orina ya que la próstata se encuentra presionando la uretra. Por este motivo, es necesario seguir un tratamiento adecuado que permita disminuir el tamaño de la glándula prostática; sin embargo, si las medicinas no ayudan, se debe recurrir a una cirugía similar a la resección transuretral<sup>17</sup>.

La HBP produce obstrucción de dos tipos<sup>17</sup>:

- **Estático:** Es producido por una obstrucción mecánica sobre el cuello vesical, lo que genera un incremento en el tamaño de la próstata.
- **Dinámico:** En el musculo liso prostático y vesical se da un aumento de la disfunción en el tono muscular ocasionada de forma reactiva<sup>17</sup>.

## **PATOLOGÍAS PROSTÁTICAS MALIGNAS**

### **CÁNCER DE PRÓSTATA**

Es una neoplasia maligna, que se produce debido a la multiplicación incontrolada de células glandulares por lo que se conoce como adenocarcinoma, aparece en los varones de edad avanzada. Existen factores que contribuyen a la aparición temprana como factores genéticos, herencia, edad, raza o factores socioeconómicos<sup>18</sup>.

Es la patología más prevalente en hombres alrededor de todo el mundo, generalmente, mientras aumenta la edad de los pacientes; es de gran incidencia desde los 60-70 años, atribuyéndose como el segundo cáncer de mayor mortalidad del continente americano<sup>18</sup>.

### **Etiología**

La patogénesis de esta neoplasia se desarrolla por la acumulación de alteraciones genéticas que provocan la proliferación celular. Estas células adquieren habilidades de invasión, metástasis y proliferación a distancia<sup>13</sup>. Entre los factores que aumentan el riesgo se encuentran<sup>18</sup>:

- **Edad:** Los varones de mayor edad tienen un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad de alto grado<sup>18</sup>.
- **Historia familiar:** Los pacientes con un familiar de primer grado tienen un riesgo 2 a 3 veces mayor, y aquellos con dos o más familiares de primer grado afectados tienen un riesgo 5 a 11 veces mayor en comparación con la población general<sup>18</sup>.
- **Etnia:** Los individuos residentes en Estados Unidos y el Caribe, con ascendencia africana, poseen la mayor incidencia en el mundo, con un riesgo de 1,8 veces mayor en comparación con la étnica blanca<sup>18</sup>.

- **Dieta:** En personas con obesidad, se ha observado una asociación con el cáncer de próstata agresivo, explicada por los cambios hormonales causados por la obesidad<sup>18</sup>.
- **Tabaquismo y alcoholismo:** Se ha documentado que los fumadores de más de un paquete de cigarrillos al día tienen un riesgo mayor de entre 2 a 3 veces, en comparación con los no fumadores<sup>18</sup>.
- **Lesiones premalignas:** La neoplasia intraepitelial prostática se define como la presencia de células atípicas o displásicas confinadas dentro de la glándula prostática que conservan el revestimiento basal, y se divide en bajo y alto grado<sup>18</sup>. Solo las neoplasias intraepiteliales de alto grado se consideran precursoras de cáncer invasivo<sup>18</sup>.

### **Signos y síntomas del cáncer de próstata**

- Micción nocturna frecuente
- Micción diurna frecuente
- Debilitación del flujo de orina en la micción
- Sensación de ardor o dolor en el conducto urinario
- Dolor al eyacular<sup>18</sup>.

### **TIPOS DE CÁNCER DE PRÓSTATA**

Los diferentes tipos de cáncer se desarrollan cuando las células glandulares, que están encargadas de producir el semen, sufren una alteración ocasionando adenocarcinomas<sup>19</sup>. Esta patología crece y se propaga rápidamente siendo los subtipos más destacados los siguientes:

#### **Carcinoma de células pequeñas**

Los carcinomas son un tipo de cáncer que se origina en órganos con tejido epitelial<sup>19</sup>. El término “célula pequeña” se refiere al tamaño reducido de las células cancerosas cuando se observan al microscopio. Estas células son más pequeñas que las normales; generalmente, se tiene un mal pronóstico en esta patología, ya que la mayoría de casos se detectan en las fases finales de la enfermedad<sup>19</sup>.

#### **Tumores neuroendocrinos**

Este tipo de tumor se forman en las células encargadas de la liberación de hormonas al torrente sanguíneo atacando al sistema nervioso<sup>19</sup>. En ciertas ocasiones, los tumores neuroendocrinos aumentan los niveles hormonales provocando un incremento en la sintomatología<sup>18</sup>.

#### **Carcinomas de células transicionales**

Se desarrolla en las células de transición o uroteliales que cambian de forma según el tejido al que pertenezcan<sup>18</sup>. Generalmente, estas células son capaces de estirarse manteniendo la

forma inicial ya que pueden revestir los órganos huecos, vejiga o próstata; por otro lado, el carcinoma de células transicionales de próstata no suele ser frecuente, pero tienen tendencia a ser metastásico con un mal desenlace.

### Sarcomas

Los sarcomas pueden iniciar en los huesos o músculos, son del tipo agresivo, desencadenando en la mayoría de casos metástasis, y no siendo observado, hasta estar en las etapas tardías de la enfermedad<sup>18</sup>.

### ESCALA DE CLASIFICACIÓN GLEASON

La clasificación está regida bajo la escala de Gleason, la cual es muy utilizada ya que categoriza a los tumores del 1 al 5, siendo el de mayor complejidad el número más alto 1. De esta manera, se ha planteado realizar un cuadro que clasifique a los tipos de cáncer y la expresión genética de cada uno, lo cual se detalla a continuación<sup>20</sup>.

**Tabla 1.**

Tipos de cáncer de próstata en base a la escala de Gleason

<b>Tipo de cáncer</b>	<b>Breve descripción</b>	<b>Niveles de PSA</b>
<b>Bajo riesgo</b>	No es de alto riesgo, tiene un Gleason de 6	Bajos niveles de PSA ( $\leq 10$ ng/mL)
<b>Riesgo intermedio</b>	Suele ser más agresivo con un Gleason de 7.	PSA intermedio entre 10 a 20 ng/mL
<b>Alto riesgo</b>	Es agresivo, y el Gleason puede ser mayor o igual a 8	PSA elevado ( $\geq 20$ ng/mL)
<b>Localmente avanzado</b>	El tumor se expande fuera del órgano prostático hacia órganos aledaños.	PSA mayor a 25 ng/mL
<b>Metastásico</b>	Hay metástasis en hígado, pulmón, etc. Los ganglios pueden estar localizados fuera de la pelvis.	PSA en niveles $\leq 26$ ng/mL

**Fuente:** Castro María. 2022. Implicaciones clínicas de la biología molecular del cáncer de próstata: artículo de revisión. Revista de la Facultad de Medicina Humana.

Las investigaciones actuales sobre los cambios genéticos vinculados al CA prostático están proporcionando a los científicos una mayor comprensión sobre cómo se origina este tipo de



cáncer. Este avance podría facilitar el desarrollo de fármacos dirigidos específicamente a esas alteraciones genéticas<sup>19</sup>.

Asimismo, los exámenes genéticos para detectar anomalías en los genes relacionados con la patología podrían identificar pacientes con un riesgo elevado, quienes podrían beneficiarse de pruebas de detección más frecuentes o participar en estudios de quimio prevención, enfocados en prevenir el desarrollo del cáncer mediante medicamentos<sup>19</sup>.

Esta patología tiene un componente genético significativo, aunque no todos los casos de esta enfermedad son hereditarios. En general, puede clasificarse como esporádico o hereditario, dependiendo de la presencia o ausencia de un historial familiar directo<sup>19</sup>.

### **Cáncer de Próstata Hereditario**

Entre un 5% y 10% de los casos se consideran hereditarios, lo que significa que están vinculados a mutaciones genéticas que se transmiten de generación en generación. Las mutaciones más comunes en estos casos afectan a los genes BRCA1 y BRCA2<sup>19</sup>, pero que también se ven afectados en este cáncer debido a se expresa en cualquier tejido donde se altere en el ADN. Estas mutaciones aumentan el riesgo de desarrollarlo, en especial en formas más agresivas<sup>19</sup>.

Además, otros genes como HOXB13, TP53, CHEK2 y MSH2 (relacionado con el síndrome de Lynch) también pueden contribuir al desarrollo del CA de próstata hereditario. Los portadores de mutaciones en estos genes suelen desarrollar la enfermedad a edades más tempranas y presentar tumores más agresivos<sup>19</sup>.

### **Cáncer de Próstata Esporádico**

La mayoría de los casos son esporádicos, lo que significa que no están asociados a un historial familiar directo. Estos casos suelen ser el resultado de mutaciones genéticas adquiridas a lo largo de la vida, debidas a factores como el envejecimiento, la exposición ambiental o ciertos hábitos de vida. Aunque estos casos no tienen un patrón claro de herencia, los factores genéticos aún pueden desempeñar un papel indirecto en el desarrollo<sup>19</sup>.

### **Factores de Riesgo Genético**

Tener antecedentes familiares de con esta neoplasia, como un padre, abuelo o tío diagnosticado, duplica el riesgo de desarrollar esta enfermedad. Si varios familiares cercanos han sido diagnosticados, especialmente a edades tempranas, este riesgo aumenta. Los hombres de origen afrodescendiente también presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata y formas más agresivas de la enfermedad, lo que puede estar relacionado con factores genéticos aún en estudio<sup>19</sup>.

### **Evaluación Genética**

Para aquellos con antecedentes familiares de cáncer de próstata, las pruebas genéticas pueden ser útiles para detectar mutaciones en los genes. Estas pruebas permiten una vigilancia más estricta y una toma de decisiones más informada sobre las opciones de

prevención y tratamiento, como la vigilancia activa o el uso de inhibidores de PARP en casos de cáncer avanzado<sup>22</sup>.

## **EXPRESIÓN GENÉTICA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RIESGO**

La expresión genética en el cáncer de próstata de alto riesgo implica varias mutaciones y alteraciones genéticas específicas que contribuyen a su agresividad y progresión. A continuación, se destacan algunos de los genes y características más relevantes<sup>21</sup>:

1. **Mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2:** Estas mutaciones, conocidas por su papel en la reparación del ADN, aumentan significativamente el riesgo de desarrollar cáncer de próstata, así como cánceres de mama y ovario. Estas variantes son más comunes en ciertas poblaciones, como los judíos asquenazíes.
2. **Inestabilidad genómica:** La carcinogénesis prostática se caracteriza por la acumulación de polimorfismos genéticos que regulan la proliferación y muerte celular. Las aberraciones cromosómicas comunes en el cáncer de próstata incluyen pérdidas en regiones como 1p, 6q, 8p, 10q, 13q, 16q y 18q, y ganancias en 1q, 2p, 7, 8q, 18q y Xq. Estas alteraciones pueden servir como marcadores moleculares de la enfermedad.
3. **Gen KLF6:** Este gen supresor de tumores a menudo está inactivo en el cáncer de próstata debido a la pérdida de heterocigosidad, mutaciones somáticas o disminución de su expresión. La variante oncogénica KLF6-SV1 está sobreexpresada en el cáncer de próstata y promueve el crecimiento y diseminación del tumor. La inhibición de KLF6-SV1 ha demostrado inducir la regresión del tumor en estudios in vivo<sup>21</sup>.
4. **Fusiones genéticas:** La fusión del gen TMPRSS2 con genes de la familia ETS, como ERG, es común en el cáncer de próstata de alto riesgo. Esta fusión, regulada por andrógenos, contribuye a la sobreexpresión de factores de transcripción oncogénicos.

## **ALTERACIONES MOLECULARES DESCRITAS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA**

El cáncer de próstata, es una de las patologías más frecuente causante de muerte en hombres<sup>2</sup>; se ha comprobado que esta neoplasia puede estar ligada a varios factores que desencadenen dicha enfermedad, siendo la dieta, uno de los más mencionados; se describe que la inadecuada ingesta de antioxidantes pueden ocasionar un daño irreparable durante la oxidación del ADN de las células. Existe daño de las proteínas y un aumento en la expresión proto-oncogenes, generando genotoxinas endógenas.

Entre las principales alteraciones están la<sup>23</sup>:

- Fusión génica TMRSS2-ETS (Transmembrana proteasa, serina 2), esta se fusiona en casi el 75% de los casos de cáncer prostático.
- Vía PTEN/PIE3K/AKT/mTOR, la cual es una vía de señalización, en la que se observa variantes en el gen PTEN, gen PIE3K ocasionando pérdida en el número de copias.
- TP53, que es un gen supresor tumoral que suele estar alterado entre el 3-47% de los casos.
- AR, esta alterado del 2-18% de casos de cáncer de próstata.
- RB, es una proteína del gen RB1 (retinoblastoma 1), que muta entre el 1-4% de los casos.
- APC, este gen codifica proteínas que actúan de forma antagónica en la vía de señalización.
- MYC, es un protooncogén encargado de codifica proteínas durante la progresión del ciclo celular<sup>23</sup>
- BRCA2, denominado gen supresor de tumores, en la vía de reparación del ADN de doble cadena por recombinación homóloga.
- ATM, es un gen reparador de ADN, mantenedor de la estabilidad genómica a nivel del ciclo celular

## **DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA**

### **Perfil prostático**

Las pruebas de laboratorio que contribuyen al diagnóstico son:

- Fosfatasa acida total y prostática (enzimas hidrolíticas)
- Antígeno prostático específico total (PSA total)
- Antígeno prostático específico libre (PSA libre)

### **Antígeno prostático específico (PSA, APE)**

El Antígeno Prostático Específico (APE) es una glicoproteína con función enzimática producida por las células epiteliales de los túbulos y acinos de la próstata. Se origina a partir de una molécula precursora inactiva denominada Pre-Pro APE. Aproximadamente entre el 70 y el 90% del APE presente en el suero está ligado a inhibidores de proteasa, conocido como APE complejo<sup>24</sup>.

El resto, entre el 20 y el 30%, se encuentra en forma de APE libre, mayormente sintetizado en la zona transicional de la próstata y se presenta en tres formas principales: Pro-APE, cuyos niveles aumentan en casos de cáncer de próstata; B-APE, asociado a la hiperplasia prostática benigna; y I-APE, una forma inactiva de APE cuyos niveles disminuyen en presencia de la neoplasia prostática<sup>24</sup>.

Los niveles de PSA en sangre se incrementan cuando la enfermedad ocasionando malestar en el paciente, por lo que se utiliza como un biomarcador tumoral útil en el cáncer de próstata, aunque no es muy específico<sup>24</sup>. Existen motivos específicos que provocan un aumento de los niveles de PSA, como la edad, hiperplasia prostática benigna, prostatitis,

Recientemente, se han investigado nuevos marcadores que han sido de gran utilidad como PCA3, pro-APE, TMPRSS2, 4K Score, SelectMDx y ExoDx, algunos de los cuales ya están en las primeras fases de uso clínico y buscan mejorar la especificidad, especialmente en el diagnóstico de tumores más agresivos<sup>24</sup>, permitiendo a la ciencia un avance en el pronóstico de la enfermedad<sup>25</sup>.

### **Antígeno prostático específico total**

Está vinculado a proteínas plasmáticas como la alfa-1-antiquimotripsina (ACT), la alfa-2-macroglobulina (A2M) y el inhibidor de la alfa-1-proteasa (API).

La fórmula del PSAT es<sup>26</sup>:

$$\text{PSA libre} + \text{PSA ACT} + \text{PSA API.}$$

El PSA total es muy sensible pero poco específico, ya que los niveles pueden elevarse en condiciones como la hiperplasia prostática benigna (HBP), la prostatitis, la eyaculación y después de un tacto rectal. Por esta razón, el PSA no es un indicador específico de cáncer de próstata (CP), aunque se utiliza en el cribado para detectar neoplasias prostáticas. Para mejorar la especificidad del PSA, se deben considerar otros parámetros más específicos para la presencia o desarrollo del CP<sup>26</sup>.

Los valores de referencia son los siguientes deben ser  $\leq 4$  ng/mL<sup>26</sup>.

### **Antígeno prostático específico libre**

Circula por el torrente sanguíneo, y al ser la fracción del PSA, esta prueba permite al PSA total ser más específico para la detección del cáncer de próstata<sup>26</sup>. Mediante este, se puede calcular la fracción de PSA libre/total que permite un pronóstico precoz de esta patología<sup>26</sup>.

Los valores de referencia de PSA libre son:  $\leq 8$  ng/mL<sup>26</sup>.

### **Fosfatasa ácida total y fosfatasa ácida prostática**

La fosfatasa ácida es una enzima que se encuentra en casi todos los tejidos del cuerpo, con concentraciones especialmente altas en la próstata, el estómago, el hígado, los músculos, el bazo, los glóbulos rojos y las plaquetas. Niveles elevados de esta enzima se observan en afecciones prostáticas como hipertrofia, prostatitis o carcinoma, así como en enfermedades hematológicas, óseas (como la enfermedad de Paget) y hepáticas. Los niveles bajos de

fosfatasa ácida no tienen relevancia clínica. El diagnóstico clínico debe basarse en una evaluación completa de todos los datos clínicos y de laboratorio<sup>27</sup>.

### Valores de referencia

**Tabla 2.** Valores de referencia de fosfatasa ácida total y prostática

	30°C.	37°C.
<b>Fosfatasa ácida total</b>	< 4,3 U/L	< 5,4 U/L
<b>Fosfatasa ácida prostática</b>	< 1,5 U/L	< 1,7 U/L

**Fuente:** Spinreact. 2016. Fosfatasa pácida.

## PRINCIPALES MARCADORES MOLECULARES EN LA DETECCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

### Marcador molecular

Se define como marcador molecular a una secuencia de ADN localizada en determinados lugares del genoma, que pueden estar vinculados con la herencia o un gen. Son de herencia mendeliana, y no se ven afectados por el factor ambiental, ya que pueden ser observados en diversas etapas del desarrollo de la persona, debido a que estos se encuentran en todas las células del organismo<sup>28</sup>.

En la actualidad, se ocupa la detección de enzimas de restricción y de la reacción en cadena de la polimerasa o PCR para emplear estos marcadores basados en el ADN; antiguamente, se optaba únicamente por la determinación de marcadores proteicos, pero se observó variaciones significativas al utilizar tejidos distintos de la misma persona<sup>29</sup>.

La selección asistida por marcadores moleculares (SAM) surge de la combinación de técnicas de mejoramiento genético tradicional y biología molecular, permitiendo identificar directamente a los individuos que contienen los genes deseados<sup>29</sup>. Al combinarse con las técnicas tradicionales de selección se convierte en una herramienta valiosa para elegir características específicas, como el color, la calidad o la resistencia a enfermedades.

### Marcadores moleculares en sangre

Los principales marcadores moleculares que han sido aprobados por la FDA (Administración de alimentos y medicamentos) son el antígeno prostático específico (PSA), el Pro-PSA y la prueba del ARNm del antígeno 3 del cáncer de próstata (PCA3)<sup>30</sup>. Los marcadores séricos más destacados son:

**Pro-PSA:** Es secretada por las células prostáticas y contiene 244 aminoácidos considerada como el precursor inactivo del PSA<sup>30</sup>. Es una forma molecular específica del antígeno prostático libre en suero. Es utilizado para el diagnóstico temprano en el rango de PSA de 2 a 4 ng/mL pudiendo detectar el cáncer de próstata más agresivo.

**PHI:** Es un índice derivado de la fórmula que combina el PSA total, el PSA libre y la isoforma del PSA<sup>30</sup>. Ha permitido detectar el cáncer de próstata más agresivo.

**Panel 4k:** Es un panel de kallikreinas que combina el PSA total, PSA libre, PSA intacto y la kallikreina-2 humana<sup>30</sup>.

### **Marcadores moleculares en orina**

**PCA3:** Esta localizado el cromosoma 9q21-22, y es un ARN no codificante, detectable por PCR. A diferencia del PSA, este no se ve afectado por el tamaño prostático o prostatitis (Anexo 6).

El PCA3 es una herramienta prometedora para el diagnóstico temprano del cáncer de próstata (CP) a partir de muestras de orina. Este test se recomienda principalmente para pacientes con niveles altos de PSA y biopsia negativa, pacientes con carcinoma y niveles normales de PSA, pacientes con PSA elevado asociado a prostatitis, y pacientes con adenocarcinoma mínimo que están bajo vigilancia activa<sup>30</sup>.

**Fusión TMPRSS2-ERG:** Es detectable en casi el 50% de pacientes con cáncer de próstata, es detectable fácilmente en la orina<sup>30</sup>. Ha sido relacionado con el tamaño tumoral, grado de Gleason alto y sobregradación en la resección prostática (PR).

### **Marcadores moleculares tisulares**

#### **PTEN**

Es un gen supresor tumoral que se encuentra localizado en el cromosoma 10q23 encargado de codificar una enzima química denominada fosfatidilinositol-3,3,5-trisfosfato 3 fosfatasa (PTEN)<sup>30</sup>. Actúa como un lípido fosfatasa capaz de desfosforilar; inhibe los eventos celulares medidos por la molécula fosfatidilinositol- 3,4,5- trifosfato (PIP3)<sup>30</sup>.

En el cáncer de próstata, las modificaciones del gen PTEN incluyen principalmente las deleciones genómicas, tanto homocigóticas como heterocigóticas<sup>30</sup>. Además, se han identificado reordenamientos genómicos y, en casos menos frecuentes, mutaciones que llevan a la inactivación del gen<sup>30</sup>.

Las herramientas más comunes para evaluar el estado del gen PTEN son la hibridación in situ (FISH) y las técnicas inmunohistoquímicas (IHQ). FISH se utiliza para detectar deleciones o reordenamientos, mientras que IHQ se emplea para identificar la pérdida de expresión de la proteína<sup>30</sup>. Ambos métodos han demostrado un alto grado de concordancia

en numerosos estudios. El 93% de los casos de carcinomas con una expresión intacta de PTEN según IHQ, no se encontraron deleciones mediante FISH. Además, el 66% de los casos con pérdida de la proteína según IHQ presentaron deleciones en el gen PTEN<sup>30</sup>.

### **Ki-67**

Ki-67 es una proteína codificada por el gen MKI67, descubierta por Gerdes en 1980 en el linfoma de Hodgkin. Es un antígeno nuclear que se expresa en gran medida en células en fase de crecimiento y está ausente en las células en fase G0<sup>30</sup>. Aunque la función biológica no está completamente clara, se sabe que juega un papel en la regulación del ciclo celular. La detección de Ki-67 se realiza habitualmente mediante técnicas inmunohistoquímicas utilizando el anticuerpo MIB-1<sup>30</sup>.

El resultado se expresa como el índice de proliferación, que indica el porcentaje de células neoplásicas positivas en relación con el total del tumor en la muestra quirúrgica. Ki-67 es reconocido como un marcador inmunohistoquímico clave de la proliferación celular en diversos tipos de tumores, incluyendo el cáncer de mama, linfomas, sarcomas y tumores neuroendocrinos, donde el valor predictivo para la RBQ y la mortalidad específica por cáncer está bien establecido. Sin embargo, en el CP, la caracterización histológica y la gradación aún no consideran el índice de proliferación de Ki-67<sup>30</sup>.

### **Receptor de andrógenos (RA)**

Esta descrita como una proteína que contiene un gen codificante ubicado en el cromosoma X (Xq11-12) y que una vez unida al andrógeno se une al ADN mediante un factor de transcripción<sup>30</sup>. De esta manera, regula la intervención de variedad genética en procesos de proliferación y crecimiento celular.

## **PRUEBAS GENÉTICO-MOLECULARES EN LA DETECCIÓN DE CÁNCER PROSTÁTICO.**

Estas pruebas permiten la identificación específica de las moléculas de ADN (ácido desoxirribonucleico), ARN (ácido ribonucleico) o proteína que está asociada con una enfermedad específica<sup>31</sup>. Inicialmente, se realiza una biopsia al paciente con la finalidad de obtener una muestra de tejido tumoral, médula ósea, ganglio linfático o de sangre periférica, si es necesario detectar las células tumorales circulantes en la sangre<sup>31</sup>. En el laboratorio, se procede a realizar las pruebas moleculares y genéticas, para conocer el tipo de cáncer que tiene el paciente. Entre las pruebas se encuentran las siguientes<sup>31</sup>:

### **Inmunohistoquímica**

Se detecta anticuerpos frente a ciertos antígenos (marcadores) en muestras que han sido obtenidas previamente, mediante una biopsia<sup>31</sup>. Cuando los anticuerpos se unen al antígeno en la muestra de tejido, se activan colorantes fluorescentes o enzimas que están unidos a los anticuerpos y, de este modo, el antígeno puede verse al microscopio<sup>31</sup>.

Es una técnica crucial en el diagnóstico y manejo del cáncer de próstata, ya que permite identificar la presencia de proteínas específicas en las células tumorales utilizando anticuerpos marcados que reaccionan con antígenos en las muestras de tejido<sup>32</sup>. El proceso inmunohistoquímico ofrece información sobre las características biológicas del tumor, como la diferenciación celular, la proliferación, y posibles vías moleculares involucradas en la enfermedad<sup>33</sup>.

### **Proceso de Inmunohistoquímica en Cáncer de Próstata**

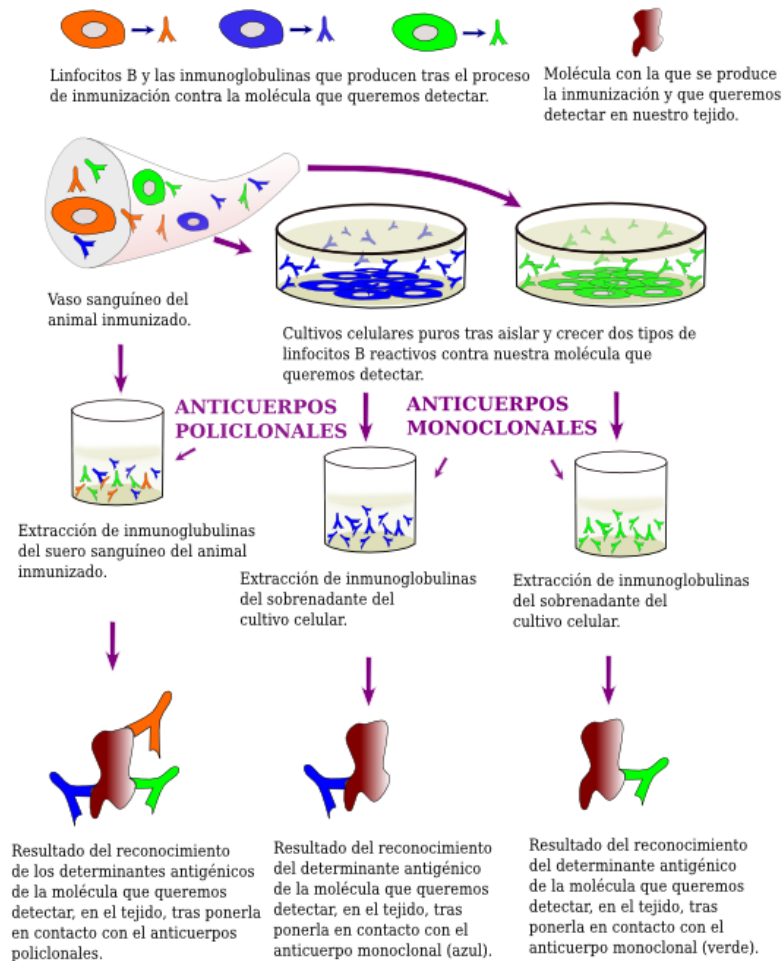
Este procedimiento se detalla de la siguiente manera<sup>34</sup>:

1. **Obtención de la Muestra:** Se obtiene tejido prostático a través de biopsias o piezas quirúrgicas, que se fijan en formalina y se incluyen en parafina para el procesamiento posterior.
2. **Corte de la Muestra:** El tejido incluido en parafina se corta en láminas muy finas y se coloca en portaobjetos de vidrio<sup>34</sup>.
3. **Desparafinización e Hidratación:** Se elimina la parafina con solventes y se hidrata la muestra mediante una serie de baños en soluciones con etanol y agua para preparar el tejido para el contacto con los anticuerpos.
4. **Recuperación Antigénica:** Este paso es clave para permitir que los anticuerpos accedan a los antígenos. Se puede realizar mediante calentamiento o el uso de soluciones específicas, ya que el proceso de fijación con formalina puede enmascarar los sitios antigénicos<sup>34</sup>.
5. **Aplicación de Anticuerpos Primarios:** Se aplican anticuerpos específicos que reconocerán y se unirán a las proteínas diana en las células del tejido. En el caso del cáncer de próstata, se utilizan marcadores como PSA (antígeno prostático específico), PCA3, p63, y AMACR, entre otros.
6. **Aplicación de Anticuerpos Secundarios:** Después de que el anticuerpo primario se ha unido a él antígeno, se aplica un anticuerpo secundario conjugado con una enzima (por ejemplo, peroxidasa). Este segundo anticuerpo detecta el anticuerpo primario y, a través de la enzima, genera una reacción de color cuando se añade un sustrato cromógeno<sup>34</sup>.
7. **Revelado y Observación Microscópica:** Se añade un sustrato cromógeno que genera una señal de color donde el anticuerpo secundario se ha unido, lo que permite la visualización bajo un microscopio óptico. Esto ayuda al patólogo a identificar qué áreas del tejido expresan la proteína de interés.



## Ventajas de la Inmunohistoquímica

- **Precisión:** La IHQ permite una identificación precisa de proteínas específicas asociadas con el cáncer de próstata, lo que facilita un diagnóstico más acertado<sup>35</sup>.
- **Pronóstico y Tratamiento Personalizado:** La información obtenida de los perfiles de expresión proteica puede guiar decisiones sobre el tratamiento y el seguimiento del paciente, como la vigilancia activa en tumores de bajo riesgo o tratamientos más agresivos en casos con alta proliferación celular<sup>35</sup>.



**Imagen 3.** Esquematización de la obtención de anticuerpos policlonales (izquierda) y monoclonales (derecha).

**Fuente:** <https://images.app.goo.gl/jCVpfsiXjKFDrVNr6>

## Hibridación in situ con fluorescencia (FISH)

Se emplea para evaluar genes y/o las secuencias de ADN en los cromosomas, para lo cual, se añade un colorante fluorescente a los segmentos de la muestra de sangre o medula ósea, y se incorpora el elemento modificado a la muestra de células o de tejido del paciente en un portaobjetos de vidrio<sup>37</sup>. Cuando estos fragmentos se unen a determinados genes o áreas de

los cromosomas en el portaobjetos se observará la fluorescencia, que es visualizada en el microscopio con una luz especial. De esta manera, es posible identificar partes de los cromosomas cuya cantidad aumentó o disminuyó, o que han cambiado de posición<sup>37</sup>.

Las principales utilidades de la FISH, al ser una prueba rápida de gran sensibilidad y especificidad, es la visualización de la ploidía (número de juegos de cromosomas en una célula), mapeo de cromosomas y cambios en la localización de los nucleótidos<sup>37</sup>. Permite detectar anomalías cromosómicas del tipo numeral o estructural en locus específicos de genes supresores de tumores<sup>37</sup>.

Esta técnica consiste en la utilización de fragmentos de ADN incorporados con nucleótidos unidos a sondas para examinar la presencia de secuencias complementarias; estas sondas puede ser centroméricas, que son útiles para la detección de alteraciones numéricas y de igual forma, las sondas break apart, utilizadas para la detección de translocaciones, deleciones o amplificaciones<sup>37</sup>.

### **Proceso de FISH en el Cáncer de Próstata**

Este procedimiento se detalla a continuación<sup>38</sup> (Ver Anexo 5):

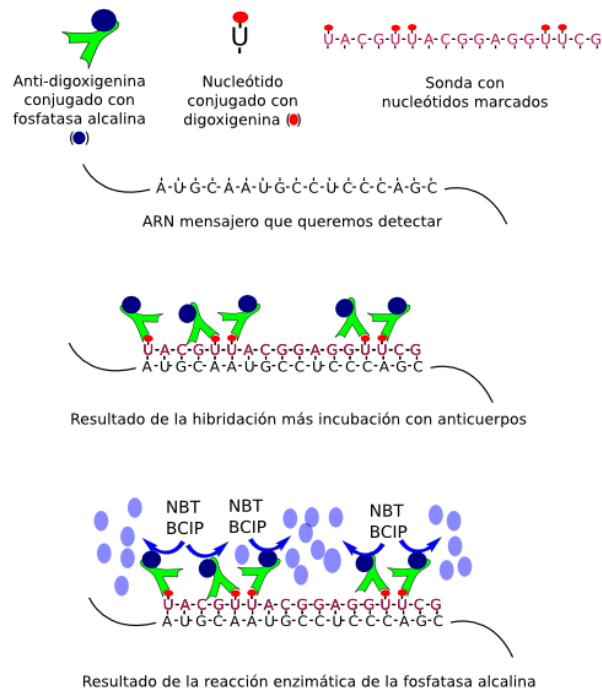
1. **Obtención de la Muestra:** Se utiliza una biopsia de tejido prostático que se ha fijado y seccionado en láminas delgadas.
2. **Desnaturalización del ADN:** El ADN de las células se desnaturaliza, lo que significa que las dos cadenas de ADN se separan para que las sondas de FISH puedan unirse a las secuencias complementarias<sup>38</sup>.
3. **Hibridación de Sondas:** Se aplican sondas de ADN marcadas con fluorocromos que son específicas para las regiones genéticas de interés. Estas sondas se unen a las secuencias diana dentro del ADN de la muestra<sup>38</sup>.
4. **Lavado:** Se eliminan las sondas no unidas para reducir el ruido de fondo y asegurar que solo las secuencias diana hibridadas sean visibles<sup>38</sup>.
5. **Detección bajo Microscopía de Fluorescencia:** Las zonas donde las sondas se han unido a la secuencia complementaria en el ADN emiten fluorescencia bajo el microscopio. Los colores específicos permiten identificar alteraciones genéticas como translocaciones, amplificaciones o deleciones<sup>38</sup>.

## Aplicación en el Cáncer de Próstata

- **Detección de la fusión TMPRSS2-ERG:** Uno de los usos más comunes del FISH en el cáncer de próstata es detectar la fusión de los genes TMPRSS2 y ERG, que ocurre en aproximadamente el 50% de los casos de adenocarcinoma de próstata. Esta fusión es un marcador de pronóstico y puede influir en las decisiones terapéuticas<sup>38</sup>.
- **Alteraciones de PTEN:** FISH también se emplea para identificar deleciones en el gen PTEN, un gen supresor tumoral que está frecuentemente alterado en cánceres de próstata agresivos<sup>38</sup>.
- **Cromosomas y modificaciones genómicas:** FISH puede detectar amplificaciones o pérdidas de cromosomas completos o regiones específicas, lo que ayuda a evaluar la progresión del tumor y el potencial maligno.

## Ventajas del FISH

- **Específico y Sensible:** FISH permite una detección precisa de alteraciones genéticas específicas a nivel celular, que no son visibles con técnicas convencionales de histología<sup>37</sup>.
- **Información Pronóstica:** Las alteraciones detectadas mediante FISH pueden ser indicadores de pronóstico, ayudando a los médicos a personalizar el tratamiento del cáncer de próstata<sup>37</sup>.



**Imagen 4.** Esquema resumido del proceso de hibridación in situ.

**Fuente:** <https://images.app.goo.gl/3wSv8Kz6XSmjQbTq7>

## Secuenciación de próxima generación (NGS)

Este término describe varias técnicas distintas de secuenciación del ácido desoxirribonucleico que se realizan para examinar rápidamente tramos de ADN o ARN. Estas técnicas detectan mutaciones, es decir, variaciones en el número de copias y fusiones de genes a lo largo del genoma, y ofrecen información correspondiente al pronóstico y el tratamiento del paciente<sup>40</sup>. Es un procedimiento de bajo costo y con mayor accesibilidad para los pacientes.

Se la conoce por ser un conjunto de tecnologías diseñadas para secuenciar grandes cantidades de segmentos de ADN de forma masiva y en paralelo, en menos tiempo y a un costo menor por base<sup>41</sup>. Inicialmente, se utilizó para detectar variantes de nucleótido único, pero también, se ha desarrollado para identificar otros tipos de variantes, como inserciones, deleciones y grandes arreglos. Estas tecnologías se consideran estrategias muy útiles para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de una amplia variedad de enfermedades, incluidas condiciones genéticas, patologías crónicas y enfermedades infecciosas<sup>41</sup>.

## Proceso de NGS en el Cáncer de Próstata

1. **Obtención de Muestras:** Se extrae ADN o ARN de tejidos tumorales (ya sea mediante biopsia o después de una cirugía), o bien de células tumorales circulantes en sangre (biopsias líquidas)<sup>42</sup>.
2. **Preparación de la Biblioteca:** El ADN extraído se fragmenta y se le añaden adaptadores (secuencias cortas de ADN que facilitan la amplificación y secuenciación).
3. **Secuenciación:** La muestra preparada se coloca en una plataforma de NGS, donde las moléculas de ADN se secuencian de manera masiva y paralela, lo que permite obtener millones de fragmentos de ADN<sup>42</sup>.
4. **Análisis de Datos:** El resultado es una enorme cantidad de datos genómicos que luego son analizados mediante bioinformática para identificar variantes genéticas, como mutaciones puntuales, amplificaciones, deleciones, fusiones génicas, y otras alteraciones genéticas importantes<sup>42</sup>.

## Aplicación de la NGS en el cáncer de próstata

- **Identificación de Mutaciones Genéticas:** NGS ayuda a identificar mutaciones genéticas que pueden influir en la progresión del cáncer de próstata, como las alteraciones en los genes BRCA1, BRCA2, ATM, y TP53. Se han encontrado

alteraciones en los mecanismos de reparación del ADN, particularmente en la vía de recombinación homóloga (por ejemplo, mutaciones en BRCA2), que están asociadas con formas más agresivas de la enfermedad<sup>43</sup>.

- **Terapia Personalizada:** Los pacientes con mutaciones específicas en los genes de reparación del ADN pueden beneficiarse de tratamientos dirigidos, como los inhibidores de PARP (polimerasa de ADP-ribosa), que son particularmente efectivos en pacientes con mutaciones en BRCA1/2. Además, la identificación de mutaciones en el receptor de andrógenos y las variantes permite ajustar las terapias hormonales, como el uso de inhibidores de la síntesis de andrógenos o antagonistas del receptor de andrógenos<sup>43</sup>.
- **Detección de Resistencias Terapéuticas:** NGS puede identificar mutaciones que confieren resistencia a tratamientos hormonales, como la resistencia a fármacos como abiraterona o enzalutamida. Por ejemplo, la detección de la variante AR-V7 en el receptor de andrógenos predice que el paciente no responderá bien a estos tratamientos<sup>43</sup>.
- **Biopsia Líquida:** NGS permite realizar biopsias líquidas para monitorear el cáncer a través de muestras de sangre, detectando ADN tumoral circulante (ctDNA). Esto ofrece una forma menos invasiva de seguir la evolución del cáncer y ajustar el tratamiento según las nuevas mutaciones detectadas a lo largo del tiempo.

## Ventajas de la NGS

- **Diagnóstico más Preciso:** Al identificar múltiples alteraciones genéticas simultáneamente, NGS proporciona un perfil detallado del tumor que ayuda a clasificar mejor el tipo de cáncer de próstata y el comportamiento<sup>42</sup>.
- **Tratamientos Individualizados:** NGS permite a los oncólogos elegir tratamientos más específicos y personalizados, mejorando las tasas de respuesta y reduciendo los efectos secundarios innecesarios<sup>42</sup>.
- **Monitoreo Dinámico:** Con la secuenciación repetida (especialmente con biopsias líquidas), se pueden identificar nuevas mutaciones que surgen a lo largo del tratamiento, lo que permite ajustar las terapias en función de la evolución del tumor<sup>42</sup>.
- **Prevención de Sobrediagnóstico y Sobretratamiento:** Gracias a la capacidad de diferenciar entre cánceres más agresivos y menos agresivos, se pueden evitar tratamientos innecesarios en pacientes con formas indolentes, mejorando la calidad de vida<sup>42</sup>.

## Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Esta es una técnica que amplifica cantidades mínimas de ADN con el fin de poder analizar un segmento específico de ADN<sup>31</sup>. Mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa se puede detectar la presencia de una sola célula sanguínea cancerosa entre cien mil y un millón de células sanguíneas sanas. Para esta prueba se emplea una muestra de la sangre o médula ósea del paciente. Se requiere una cadena de ADN de molde una enzima ADN polimerasa estable, cofactores para la actividad correcta del ADN polimerasa, desoxinucleótidos, solución tampón, y oligonucleótidos cebadores o primers<sup>44</sup>.

### Esquema de una PCR

1. **Desnaturalización:** Se debe hacer a una temperatura de 95°C, donde se desnaturaliza la doble cadena de ADN por ruptura de puentes de hidrógeno<sup>44</sup>.
2. **Alineación de los primers:** Se realiza a temperatura de 50°C, la cual es requerida para que se unan secuencias complementarias.
3. **Extensión:** En este paso el ADN polimerasa polimeriza los dNTP, a 72°C formándose una secuencia complementaria con base de molde con el que fue hibridado el primer.

Como paso final, al culminar los ciclos se observará el producto amplificado por distintos métodos. Antes y después de estos ciclos, se programan dos pasos: uno a 95°C durante varios minutos para comenzar con la desnaturalización, y con un paso final de extensión a 72°C para que la Taq polimerasa complete la síntesis de cualquier fragmento que haya quedado incompleto<sup>44</sup>.

### Fases de la reacción en cadena de polimerasa (PCR)

La PCR se compone de tres fases, dependiendo de las concentraciones de los reactivos y productos de PCR a lo largo de todos los ciclos de la reacción <sup>44</sup>:

- **Fase exponencial:** Durante esta fase, los reactivos están en concentraciones adecuadas, lo que garantiza que la cantidad de producto de PCR se duplique en cada ciclo (asumiendo una eficiencia del 100%). Teóricamente, la cantidad de producto inicial se duplica con cada ciclo de amplificación. Así, el producto de PCR aumenta de forma exponencial en función del número de ciclos de PCR (n). La fórmula que lo describe es:  $P = 2^n$ , donde P es el producto de PCR y T el número inicial de copias del ADN molde<sup>45</sup>.
- **Fase lineal:** En esta etapa, la concentración de los reactivos disminuye considerablemente, lo que ralentiza la reacción. Además, algunos productos de PCR pueden empezar a degradarse.

- **Fase de saturación:** En esta fase final, se alcanza el punto de detección en gel para la PCR en el punto final. La reacción se detiene y ya no se sintetizan más productos de PCR.

### **Tipos de técnicas de PCR**

Los tipos de PCR que existen actualmente son:

- PCR anidada o punto final
- PCR múltiple
- PCR con transcriptasa inversa
- PCR a tiempo real

### **Tratamiento para el cáncer de próstata**

1. **Vigilancia Activa:** Este enfoque se aplica a cánceres de bajo riesgo y se basa en la monitorización continua mediante pruebas de PSA, biopsias y estudios de imagen sin intervención inmediata. Es adecuado para pacientes con tumores menos agresivos que no muestran signos de avance rápido<sup>46</sup>.
2. **Cirugía (Prostatectomía Radical):** Involucra la extirpación total de la próstata y, a menudo, de los ganglios linfáticos circundantes. Este tratamiento es apropiado para estadios de la enfermedad que están localizados o tienen un riesgo intermedio a alto, con el fin de eliminar el tumor y reducir el riesgo de recurrencia<sup>47</sup>.
3. **Radioterapia:** Para el tratamiento en etapa avanzada localmente, se emplea la radioterapia externa, que utiliza radiación dirigida para destruir las células cancerosas, o la braquiterapia, que consiste en colocar fuentes radiactivas directamente dentro de la próstata<sup>48</sup>.
4. **Terapia Hormonal (Deprivación Androgénica):** Este tratamiento se utiliza para cánceres que se encuentran en etapas avanzadas o que se han diseminado. La terapia hormonal actúa reduciendo los niveles de testosterona, que favorecen el crecimiento de la patología, y se basa en medicamentos que bloquean la producción o acción de andrógenos<sup>49</sup>.
5. **Tratamientos Sistémicos:** Incluyen quimioterapia para procesos avanzados que no responden a la terapia hormonal, así como nuevas terapias dirigidas e inmunoterapias diseñadas para casos específicos. Estos tratamientos están orientados a atacar las células cancerosas en todo el cuerpo o a activar el sistema inmunitario para combatir el cáncer<sup>7</sup>.

## **CAPÍTULO III.**

### **METODOLOGÍA**

El proyecto de investigación tuvo una modalidad de revisión bibliográfica, donde se indagó la información en artículos científicos, libros, manuales, páginas web con los siguientes criterios metodológicos:

#### **Según el enfoque**

El presente proyecto de investigación empleó un enfoque de tipo cualitativo ya que se analizó información recopilada de base de datos científicas de documentos ya publicados anteriormente.

#### **Según el nivel**

El nivel investigativo que se presentó es de tipo Descriptivo, ya que se explicó información previamente documentada en otros archivos publicados en sitios web, artículos científicos o libros virtuales; por este motivo se procedió a analizar y describir aspectos relacionados con las variables marcadores moleculares y genéticos para el diagnóstico de cáncer de próstata.

#### **Según el diseño**

El diseño fue de carácter documental y no experimental, puesto que, se enfocó en la recopilación de información extraída de bibliografía actualizada sobre la utilización de marcadores moleculares y genéticos para el diagnóstico de cáncer de próstata. No se manipuló variables de investigación.

#### **Según la corte**

El proyecto fue de corte transversal, puesto que la revisión bibliográfica se ejecutó en un determinado tiempo y en un único bloque de resultados sobre la utilización de marcadores moleculares y genéticos para el diagnóstico de cáncer de próstata comprendidos en el período de tiempo del 2014 al 2024-.

#### **Según la cronología de los hechos**

De tipo retrospectivo debido a que se buscó, seleccionó y recopiló información de documentos bibliográficos actualizados ya publicados anteriormente en bases de datos científicas, que aportarán con gran relevancia desde el año 2014 hasta la actualidad.



## **Técnicas y procedimientos**

**Técnica:** Observación

**Procedimiento:** Se revisó todas las bases de datos bibliográficas reconocidas internacionalmente, para la recolección de la información.

### **Población y muestra**

#### **Población**

La población de este estudio quedó en una totalidad de 50 fuentes bibliográficas que abordan la temática referente al tema de investigación mediante el empleo de palabras clave y que se encontraran publicadas en bases de datos bibliográficas como Scielo, Redalyc, NCBI, Dialnet, Medigraphic, Elsevier, Lilacs, PubMed, Infomed, Medwave.

#### **Muestra**

La muestra quedó conformada por las revisiones bibliográficas de 31 artículos al haber utilizado criterios de inclusión y exclusión relacionados al aporte del perfil de la utilización de marcadores moleculares y genéticos para el diagnóstico de cáncer de próstata, con una vigencia entre 5 y 10 años de ser publicadas y disponibles en las bases de datos seleccionadas como: Scielo (6), Redalyc (3), NCBI (10)

Dialnet (2), Medigraphic (2), Elsevier (2), bases de datos científicas (3), Repositorios (3).

### **Método de estudio**

El método empleado es el teórico debido a que se indagó y analizó artículos científicos, así como libros, manuales, buscadores de diferentes bases científicas relacionadas al tema de investigación.

### **Técnica de recolección de datos**

Al ser un trabajo de revisión bibliográfica, las técnicas que se utilizaron para el desarrollo de estuvieron basadas en la recolección de información obtenida de distintas bases de datos, como Elsevier, Scopus, Google Académico, PubMed, UpToDate, Mediagraphic, Scielo y otras bases, además de información de libros digitales.

### **Procesamiento estadístico**

Se ejecutó utilizando un análisis de contenidos e interpretación de los resultados obtenidos en las búsquedas bibliográficas con la triangulación de información netamente útil y relevante con relación al tema de estudio que se encuentre debidamente argumentada.

## **Consideraciones Éticas**

No existieron conflictos bioéticos porque la muestra no fue de origen biológico, en consecuencia, se respetaron las normas éticas de la investigación científica. Los resultados científicos fueron empleados con fines no maleficentes.

## **Criterios de inclusión**

- Artículos que han sido publicados en los últimos 10 años.
- Artículos científicos que tengan información relevante con respecto al tema utilización de marcadores moleculares y genéticos para el diagnóstico de cáncer de próstata.
- Artículos que tengan validez científica publicada en las diferentes bases de datos reconocidas como: Scielo, Redalycs, dialnet, etc.
- Estudios publicados en los idiomas inglés y español.
- Artículos científicos que estudian a los marcadores moleculares y genéticos para el diagnóstico de cáncer de próstata

## **Criterios de exclusión**

- Artículos científicos que no aportaron a la temática sobre la utilización de marcadores moleculares y genéticos para el diagnóstico de cáncer de próstata.
- Artículos a los que no se pudo tener acceso al texto completo mediante los recursos como: Wikipedia, monografías, páginas web sin valor científico etc.
- Artículos duplicados, incompletos o mal documentados.
- Artículos que tienen más de 10 años de antigüedad.
- Artículos que no contengan información acerca de marcadores moleculares y genéticos para el diagnóstico de cáncer de próstata.

**DIAGRAMA DE FLUJO PARA BÚSQUEDA**

• ¿Es apropiado la valoración del perfil de utilización de marcadores moleculares y genéticos para el diagnóstico de cáncer de próstata?

• Investigar mediante revisión documental el perfil de utilización de marcadores moleculares y genéticos para el diagnóstico de cáncer de próstata.

Identificación de conceptos: pruebas moleculares y genéticas para el diagnóstico de cáncer de próstata.

**Búsqueda de fuentes de información**

Elección de idioma: español, inglés.

**Base de datos científicos**  
Scielo, Redalyc, NCBI, Dialnet, Medigraphic, Elsevier, Revista latindex, Lilacs, Link Springer, Infomed, Medwave

**Revisadas:** Scielo, Redalyc, NCBI, Dialnet, Medigraphic, Elsevier, revista latindex, Lilacs, Link Springer, Informed, Medwave, repositories, revistas de medicina

**Cumple con los criterios de inclusión: 31 artículos**

Aplica criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos y libros.

Contiene información útil para el desarrollo del proyecto, últimos 10 años para artículos científicos, de base de datos reconocida científicos, tesis y libros de datos comprobados.

**No cumple con los criterios de inclusión: -17 artículos**

No contiene información útil para el desarrollo del proyecto, más de 10 años los artículos científicos y no incluyen resultados de pruebas de diagnóstico, no son de base de datos reconocida.

**Artículos relacionados (31)**

Scielo (6), Redalyc (3), NCBI (10)  
Dialnet (2), Medigraphic (2), Elsevier (2),  
Revistas médicas (3), Repositorios (3).

**Base de datos excluidos: 17**

Elsierver (5), Scielo (9), PubMed (3)

Análisis, parafraseo e la información y cita con normas Vancouver

**Descartar artículos: 17**

## **CAPÍTULO IV.**

### **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

La detección precoz y el manejo preciso del cáncer de próstata se han convertido en metas fundamentales en el ámbito de la oncología urológica. La identificación de marcadores moleculares específicos ha revolucionado los métodos de diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad <sup>23</sup>. Por este motivo, se examina en profundidad diversos estudios y las aportaciones a la identificación de marcadores moleculares y la utilidad clínica de los mismos. Asimismo, se explora cómo estos marcadores han optimizado la precisión diagnóstica y el manejo del cáncer de próstata. En base al primer objetivo específico planteado se presenta la primera tabla de resultados:

**Tabla 3.** Marcadores moleculares para la detección de cáncer de próstata con mayor utilidad clínica.

<b>N°</b>	<b>Marcador Molecular</b>	<b>Población</b>	<b>Criterio de utilidad clínica</b>	<b>Resultados</b>	<b>Autor</b>
1	PSA (Antígeno prostático específico) y PCA3 (Gen de cáncer de próstata 3)	-	Gran utilidad clínica	VP (Valor predictivo) negativo del 90%	Castro, M
2	PCA3	56 pacientes	Utilidad clínica alta	Alto valor predictivo	Zheng et al.
3	PSA	-	Considerado biomarcador de pronóstico con gran utilidad	VP: alto	Acosta et al.
4	APE o PSA		Test de tamizaje más utilizado en el diagnóstico de Cáncer de próstata	Valor predictivo negativo del 96%	Jiménez et al.
5	PHI (Índice de salud de la próstata) y PCA3	16 762 pacientes	Precisión diagnóstica y predictora en comparación al uso del PSA.	Valor predictivo del 97%	Bastón et al.
6	PSA	58 pacientes	Alta utilidad clínica y gran respuesta en diagnóstico.	-	Maekawa et al.

7	PSA	73 pacientes	Información limitada, alta utilidad	Valor predictivo del 95%	Eskra et al.
8	PCA3	100 pacientes con PSA Elevado	La utilidad del marcador de un 41%, demuestra la sensibilidad en el uso diagnóstico como método a elegir por los médicos	VP: 33%.	Tinawi et al.
9	PSA	41 pacientes con CAP (cáncer de próstata)	Empleado a gran escala	-	Haffner et al.
10	PHI	85 pacientes con Cáncer de próstata	Se emplea en un 50% en cáncer de alto grado	VP superior al valor predictivo del PSA.	Baquerizo et al.
11	APE o PSA	-	90% de utilidad clínica	-	Chen et al.
12	PCA3	2919 pacientes de	Útil ya que puede predecir al Cáncer de próstata en un 35%.	-	Corella et al.
13	PSA	137 pacientes	64,1% de utilidad para el diagnóstico, siendo 29,1% poco útil.	Alto valor predictivo	Hachem et al.

## Discusión

Se parte de la investigación analizada del autor Castro, M<sup>23</sup>; quien considera al marcador molecular PSA, como una prometedora, única y accesible prueba con gran utilidad, teniendo tan solo un valor predictivo negativo de 90%. El antígeno prostático específico es tomado en cuenta como una de las técnicas estándar para el diagnóstico oportuno del cáncer de próstata.

Así mismo, Zheng et al.<sup>50</sup> describe al PCA3 (gen de cáncer de próstata 3) como un gen supresor no invasivo que puede ser detectado en orina, en la actualidad es ampliamente estudiado por la elevada especificidad que presenta en la determinación de patologías prostáticas benignas.

Acosta et al.<sup>51</sup>, concuerda con otros autores en que el APE o PSA demuestra un aporte clínico fundamental en el diagnóstico de cáncer de alto riesgo, aunque presenta una especificidad limitada, suele ser ocupado como primer marcador de uso clínico. Junto a este autor está Jiménez & Gómez<sup>52</sup>, quienes explican que esta prueba es útil, sin embargo, presenta ciertas complicaciones al no ser suficiente por si solo para una valoración definitiva.

El artículo de Bastón et al.<sup>53</sup>. resalta la relevancia del marcador PHI o índice de salud de la próstata, el cual está cobrando protagonismo en la práctica clínica debido a la capacidad para predecir de manera exacta el cáncer clínicamente importante. El PHI mejora la toma de decisiones clínicas sobre la necesidad de realizar una biopsia en pacientes con niveles elevados de PSA, lo que puede reducir de manera considerable el número de biopsias innecesarias, minimizando los riesgos para los pacientes<sup>53</sup>.

Este estudio coincide con otros trabajos que sugieren combinar estos marcadores con herramientas de imagen como la resonancia magnética multiparamétrica (mpMRI) para lograr un diagnóstico más certero, avanzando así hacia una medicina personalizada en el tratamiento del cáncer de próstata<sup>53</sup>. El PHI es utilizado ya que se considera que el 76% de pacientes son diagnosticados con cáncer de riesgo intermedio al emplear esta prueba<sup>53</sup>.

En el estudio de Maekawa et al.<sup>54</sup>, se examina el papel del antígeno prostático o PSA. El estudio indica un enfoque prometedor para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado y resistente a la castración. Este avance es un ejemplo del impacto del laboratorio molecular y la precisión en la oncología o tratamiento moderno, utilizando el conocimiento genético para orientar las decisiones terapéuticas<sup>54</sup>. En este estudio el PSA, es el marcador más útil, ya que alrededor del 52% de los pacientes presentan un incremento en el mismo<sup>54</sup>.

Por otra parte, Eskra et al.<sup>55</sup> destacan el potencial de los marcadores no invasivos, como los análisis urinarios de PSA, PCA3 y el receptor de andrógenos (AR). Aunque aún no se han implementado ampliamente en la clínica, un estudio sugiere que estos marcadores podrían disminuir la necesidad de biopsias invasivas<sup>55</sup>. Dado que las biopsias de próstata pueden provocar complicaciones como infecciones mejorando significativamente el bienestar de los

pacientes al evitar procedimientos innecesarios<sup>55</sup>. Estos marcadores poseen grandes niveles de sensibilidad y de valor predictivo superando el 90%; sin embargo, en conjunto solo es ocupado en un 30% de pacientes diagnosticados con cáncer de Gleason  $\geq 7$ <sup>55</sup>.

En el caso de Tinawi et al.<sup>56</sup>, la investigación sugiere sobre el uso del PCA3 junto con la técnica FISH, la misma que es de gran importancia para la detección del cáncer de próstata agresivo<sup>56</sup>. Esta combinación de herramientas permite identificar los cánceres que requieren tratamiento inmediato. Al igual que otros estudios, este trabajo subraya la necesidad de personalizar las decisiones clínicas calculando en pruebas moleculares de este tipo para optimizar los recursos del laboratorio clínico<sup>56</sup>, ya que por sí solo, es 41% considerado como marcador de apoyo

El trabajo de Haffner et al.<sup>57</sup> es fundamental para entender la diversidad genómica en el cáncer de próstata. Los autores señalan que en la glándula pueden existir tumores con características genéticas distintas, lo que complica las predicciones sobre el comportamiento de la enfermedad<sup>57</sup>. Este hallazgo refuerza la necesidad de usar múltiples marcadores moleculares, como la utilización del PSA y del Receptor de andrógenos (AR) que juntos son considerados en un 76% útiles como marcador para guiar las decisiones clínicas<sup>57</sup>.

Baquerizo et al.<sup>58</sup> investiga el uso del panel 4K, una herramienta valiosa para ayudaren el diagnóstico inicial para determinar qué pacientes requieren biopsias. Este panel combina varios marcadores y mejora la precisión en la predicción del riesgo de cáncer de próstata agresivo<sup>58</sup>. La integración de este panel en la práctica clínica puede reducir significativamente el número de biopsias, mejorando la calidad de vida procedimientos invasivos y costosos<sup>58</sup>. Al ser un equipo de pruebas es sensible y específico por lo que es considerado en el 50% de los pacientes al no ser aprobado aun por la FDA (Administración de alimentos y medicamentos)<sup>58</sup>.

Finalmente, investigaciones como las de Chen et al.<sup>59</sup>., que exploran al marcador PHI por la alta sensibilidad que tiene, sin embargo, es descartado como única prueba diagnóstica por la baja especificidad. Otro autor, es Corella et al.<sup>60</sup>, el cual también respaldan el uso de combinaciones de marcadores para complementar al PSA en el seguimiento del cáncer de próstata, ya que este por sí solo, es 64,1% útil y sensible<sup>60</sup>.

De igual forma Hachem et al.<sup>61</sup>, sugiere que la combinación de PSA con otros marcadores, como el PCA3, pueden proporcionar confianza durante la toma de decisiones clínicas, principalmente en pacientes con un PSA superior al promedio (de 4-10 ng/mL).



**Tabla 4.** Principales métodos de laboratorio genético moleculares para la detección de cáncer de próstata.

<b>N°</b>	<b>Método de laboratorio</b>	<b>Población</b>	<b>Resultados</b>	<b>Autor</b>
1	Secuenciación de nueva generación (NGS)	200 pacientes	Amplia utilidad clínica	Hachem et al.
2	Secuenciación de nueva generación (NGS)	150 pacientes	Prueba principal en diagnóstico de marcadores genómicos	Mouliere et al.
3	NGS	1032 pacientes con posibles tumores	76% de valor predictivo	Rafikova et al.
4	RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real)	97 pacientes	La utilidad clínica sigue en exploración prospectiva	Danila et al.
5	PCR (reacción en cadena de la polimerasa)	15 artículos bibliográficos	Método más empleado para la detección de marcadores moleculares.	Vargas et al.
6	RT-qPCR (PCR Cuantitativa), PCR	200 muestras de orina	Alta sensibilidad y especificidad, este método mayor al 90%.	Baquerizo et al.
7	PCR	-	Gran utilidad y resultados altamente confiables	Sánchez et al.
8	NGS (secuenciación de próxima generación)	22 pacientes diagnosticados	Amplio procesamiento en el diagnóstico	Soria et al.
9	PCR	2233 pacientes	Fácil manejo y empleo como método de detección	Ramos et al.
10	FISH (Hibridación in situ)	150 muestras	Usualmente empleada	Lozano et al.

## Discusión

Entre los métodos más utilizados esta la secuenciación de próxima generación (NGS) que como menciona Mouliere et al.<sup>62</sup> han permitido identificar a través de un estudio en el que se manejó 200 muestras de pacientes con cáncer invasivo, y 65 pacientes sanos, que la técnica involucra una alternativa de procesamiento masivo con una alta utilidad de diagnóstico y mayor rendimiento.

A diferencia del estudio de Rafiková<sup>63</sup> enfatizó el manejo de la técnica con secuenciación de nueva generación (NGS) y el genotipado, lo que ha demostrado ser revolucionario, particularmente en el análisis de poblaciones de pacientes con cáncer de próstata avanzado. En este estudio, la inclusión de 150 pacientes permitió no solo una estratificación precisa del riesgo, sino también conocer el valor predictivo de 76,9% que tiene: siendo como tecnología la NGS transformadora la forma en la biología molecular del cáncer, permitiendo el análisis simultáneo de múltiples genes. No obstante, un desafío importante para la implementación clínica de este método es la interpretación de los datos genómicos, que requiere un análisis bioinformático avanzado y una infraestructura tecnológica adecuada.

Varios estudios como lo dice Danila et al.<sup>64</sup> presentados en la tabla utilizan la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la PCR en tiempo real (RT-PCR) como herramientas para la detección de ADN tumoral en muestras de orina y biopsias.

Asimismo, Vargas et al.<sup>65</sup> destacan el valor de la PCR para detectar pequeñas cantidades de ADN tumoral en pacientes mayores de 50 años<sup>65</sup>. La PCR y RT-PCR se destacan una alta precisión y sensibilidad para amplificar fragmentos específicos de ADN, lo que las convierte en métodos robustos para el diagnóstico molecular<sup>65</sup>. Sin embargo, una limitación importante es la necesidad de muestras de alta calidad y la posibilidad de resultados falsos positivos debido a la contaminación del ADN.

Por un lado Baquerizo et al.<sup>58</sup> exploran el uso de PCR en orina como un método no invasivo para la detección temprana del cáncer de próstata, reportando una alta sensibilidad del 93% y es muy específica para la identificación de mutaciones genéticas clave<sup>58</sup>.

De esta manera Sánchez et al.<sup>45</sup> la menciona a la PCR como un elemento dispensable para la vigilancia médica y epidemiológica, puesto que es eficaz y rápida en la obtención de resultados, facilitando incluso la disminución inapropiada del uso de medicamentos, reduciendo la resistencia antimicrobiana; relata, sin embargo, como el manejo de estas pruebas pueden verse afectadas por el ámbito económico, al no ser test muy accesibles.

A la vez, el estudio de Soria et al.<sup>66</sup> se enfoca en la identificación de variantes genéticas en los genes BRCA1 y BRCA2 con el método de las NGS, donde destaca la relevancia de los análisis genéticos en la enfermedad y señala una nueva dirección en el tratamiento personalizado de esta enfermedad. La identificación de mutaciones en genes asociados con

la reparación del ADN, por lo que es elevadamente sensible, no solo proporciona información pronóstica, sino que también abre la puerta a nuevas opciones terapéuticas que podrían mejorar el manejo clínico y los resultados para los pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad<sup>66</sup>.

Los autores Ramos, Fulla & Mercado <sup>67</sup>, explica como el empleo de la PCR facilita la detección en cáncer de alto grado, o Gleason 7, pero, todo va en conjunto a los métodos iniciales de diagnóstico como el tacto rectal.

Finalmente, Lozano <sup>68</sup> maneja a la prueba de hibridación in situ en un estudio donde se recolectaron 150 muestras que permitieron comprender como el manejo de la FISH es requerida por ser una técnica más rentable y una alternativa con alta resolución.

**Tabla 5.** Tipos de cáncer de próstata en relación con la expresión de marcadores moleculares.

N°	Tipo de cáncer	Población	Resultado	Autor
1	Maligno	1312 pacientes sanos	Se describe genes como el TMPRSS2-ERG (37% sensible o detectable) y el PCA3 (82% sensible)	Kohaar et al.
2	Maligno	1 561 203 pacientes	20 748 pacientes se empleó pruebas genéticas donde: 17 genes detectados (12 relacionados con el cáncer y 5 de referencia)	Bologna et al.
3	Subtipos agresivos del CAP	1919 pacientes en ocho estudios	PHI es detectado específicamente en el 31,6% de los casos	Chen et al.
4	Metastásico	82 muestras de ADN de pacientes	Se identifican mutaciones en 16 genes, entre ellos BRCA2 (37 personas 5,3%), ATM (11 hombres, 1,6%), CHEK2 (10 hombres, 1,9% de los 534 con datos), BRCA1 (6 hombres, 0,9%), RAD51D (3 hombres, 0,4%.	Pritchard et al.

5	CAP avanzado y metastásico	30 pacientes con cáncer metastásico	Genes como el MYC (protooncogenes), TP53, BRCA11 Y BRCA2	Hammed et al.
6	Cáncer resistente	150 pacientes con cáncer en etapas terminales	Existen varias mutaciones entre ellas las de los genes BRCA1/2 se identifican en un 25% de los casos.	Maekawa et al.
7	Cáncer metastásico	Panel de 7 genes, con 229 muestras	Presencia de 2 genes: 121 con el gen BCR (gen de fusión cromosoma 9 y 22), y 101 sin recurrencia.	Acosta et al.
8	Neoplasias prostáticas	Estudios revisados por la FDA	Evidencia del gen PCA3 presente en el 35% de los casos de CAP.	Markowski et al.
10	CA metastásico	42 pacientes con CA metastásico	En pacientes de 59, y 62 años el gen AR;	Massouh et al.

## Discusión

El autor Kohaar et al.<sup>70</sup> aporta una visión clara sobre el papel de los biomarcadores moleculares en el diagnóstico del cáncer de próstata maligno. En el estudio, destaca la importancia de la expresión de los genes TMPRSS2-ERG y PCA3, dos marcadores ampliamente utilizados para el diagnóstico de este cáncer<sup>70</sup>. El primer gen es poco sensible con un 37%, pero el segundo gen, tiene alta sensibilidad, cerca del 82%. Una mayor precisión resulta fundamental para mejorar el cribado temprano y reducir diagnósticos innecesarios o erróneos<sup>70</sup>.

Este estudio abre un panorama esperanzador para la utilización de un perfil genético lo que también podría facilitar la identificación de subtipos tumorales más agresivos. De aquí parte, Bologna et al.<sup>71</sup> explica del uso de pruebas genómicas basadas en tejido para evaluar la agresividad del cáncer. A través de un análisis exhaustivo de 10 años y una muestra de más de 1 561 203 pacientes, este estudio resalta el creciente manejo de genes detectados<sup>71</sup>.

Estas pruebas han ganado relevancia por la capacidad para identificar con mayor precisión el grado perjudicial del tumor y, en consecuencia, ayudar en la toma de decisiones clínicas<sup>71</sup>. Esto representa un cambio importante en la forma de gestionar la neoplasia de próstata, ya que antes el tratamiento se basaba en criterios clínicos más generales.

El uso de estas herramientas genómicas permite un enfoque personalizado y, por lo tanto, una reducción de tratamientos innecesarios o excesivamente invasivos en casos no tan malignos. Chen et al.<sup>59</sup> identifica a los marcadores y la progresión, profundizando en como la investigación sobre 1919 pacientes revela la identificación de variantes genéticas específicas relacionadas con la progresión de la patología<sup>59</sup>. Aquí el PHI es detectable casi en 31,6% de los pacientes.

Los marcadores estudiados permiten identificar qué pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar formas más agresivas de cáncer, lo que puede ser crucial para adaptar el tratamiento a lo largo del tiempo<sup>59</sup>.

De igual forma, Pritchard et al.<sup>72</sup> ofrece una contribución significativa al conocimiento sobre el cáncer de próstata metastásico, al enfocarse en mutaciones hereditarias en genes de reparación del ADN. La investigación sobre 82 muestras de ADN de pacientes masculinos con cáncer de próstata metastásico revela mutaciones en 16 genes, entre ellos BRCA2, ATM y CHEK2<sup>72</sup>.

Estas mutaciones hereditarias, que también se observan en otros tipos de cáncer, representan un factor clave en la predisposición genética de algunos pacientes al desarrollo de formas agresivas de cáncer de próstata<sup>72</sup>. De particular interés es el hallazgo de que mutaciones en BRCA1 y BRCA2, que son responsables de la reparación del ADN, aumentan significativamente el riesgo de progresión y metástasis<sup>72</sup>.

Además, Hammed et al.<sup>73</sup> explica sobre el cáncer avanzado de próstata. En la investigación son 30 pacientes con cáncer metastásico que identifican el PSMA como un marcador clave no solo para el diagnóstico, sino también para el tratamiento. Los genes más detectados son el MYC (protooncogenes), TP53, BRCA1 y BRCA2.

Maekawa et al.<sup>54</sup> se adentra en los mecanismos moleculares del cáncer de próstata resistente al tratamiento en la era de la medicina de precisión. En el estudio sobre 150 pacientes con cáncer en etapas terminales, se identifican mutaciones en los genes BRCA1/2 en un 25% de los casos, lo que resalta la importancia de las terapias dirigidas en estos pacientes<sup>54</sup>. El estudio destaca cómo la resistencia al tratamiento sigue siendo uno de los mayores desafíos en el manejo del cáncer de próstata avanzado, a pesar de los avances en la medicina personalizada. La identificación de mutaciones clave permite el desarrollo de tratamientos más efectivos, pero aún se necesita más investigación para superar las barreras que presentan los tumores resistentes<sup>54</sup>.

Acosta et al. y Castro et al.<sup>23, 74</sup> se centran en el uso de analitos que permiten comprender la evolución metastásica de la patología. Ambos estudios señalan que, aunque existen factores clínicos y patológicos que permiten prevenir la recurrencia en ciertos pacientes, la heterogeneidad biológica de los tumores prostáticos dificulta un pronóstico uniforme<sup>74</sup>. En particular, Acosta et al.<sup>74</sup> subrayan cómo las diferencias en los tiempos de progresión del cáncer localizado a metastásico y la resistencia a los tratamientos dificultan el manejo del cáncer avanzado. Esto refuerza la importancia de un seguimiento constante y de tratamientos que se adaptan dinámicamente a la evolución del tumor<sup>23</sup>.

## CAPÍTULO V.

### CONCLUSIONES

- Los marcadores moleculares son fundamentales en la identificación y manejo del cáncer de próstata debido a la capacidad para ofrecer información detallada sobre la presencia y agresividad del tumor. Estos están transformando la detección y el manejo del cáncer de próstata. Si bien PSA sigue siendo el marcador más utilizado, las nuevas pruebas como PHI, PCA3, Panel 4K que están permitiendo un diagnóstico y manejo en el laboratorio más preciso, que reduce las intervenciones innecesarias y mejora los resultados.
- Los avances en los métodos de laboratorio genético molecular han transformado el análisis de los procesos neoplásicos en el cáncer de próstata. Las técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es empleada en un 41,9% de los casos; por otro lado, la secuenciación de nueva generación (NGS) es empleada en casi el 35,48% de los procesos y la técnica de hibridación in situ en un 9,67%; estas se utilizan para detectar mutaciones, fusiones génicas y variaciones en la expresión génica que son características del cáncer de próstata. Estos métodos no solo proporcionan una visión más completa del perfil genético del tumor, sino que también son cruciales para identificar marcadores predictivos y pronósticos. La capacidad de analizar y correlacionar estos datos genéticos con el comportamiento clínico del tumor es un avance significativo en el campo de la oncología.
- El cáncer de próstata no es una enfermedad homogénea, sino que comprende una variedad de subtipos que se diferencian entre sí por el perfil genético y molecular. Esta diversidad genética tiene implicaciones importantes para la clasificación del cáncer y el respectivo tratamiento. Las neoplasias de bajo riesgo exhiben perfiles genéticos con una expresión equilibrada entre genes como TMRSS2-ERG y PCA3 que regulan la proliferación celular y la apoptosis, lo que indica una menor agresividad. En los tumores de riesgo intermedio, se detectan alteraciones moderadas en genes como CHEK2 y TP53 asociados con la proliferación y la invasión local. Los tumores de alto riesgo presentan perfiles genéticos más complejos, con una sobreexpresión en genes como el TP53, AR y BRCA1. En los casos de cáncer localmente avanzado, la expresión génica destaca la capacidad de invasión y migración celular. En conjunto, el estudio de la expresión genética ofrece una visión profunda de la biología molecular del cáncer de próstata, permitiendo una diferenciación más precisa.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Robles A, Garibay T, Acosta E, Morales S. La próstata: generalidades y patologías más frecuentes. *Medigraphic* [Internet]. 2019;1–14. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2019/un194g.pdf>
2. Ortiz C, Heredia A. Histología normal de la próstata con algunas implicaciones clínicas. *Rev Patol Latinoam* [Internet]. 2021;5:1–12. Disponible en: <http://www.revistapatologia.com/content/250319/2022/04/2608.pdf>
3. Stanford. Anatomía con orientación clínica" de Moore y Dalley. En: *Stanford Medicine* [Internet]. 2024. p. 2. Disponible en: <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=overview-of-the-male-anatomy-85-P03803>
4. Sánchez P. Antígeno prostático como marcador tumoral en hombres de 40 a 60 años. *Hospital andino. Riobamba. Mayo 2017 – JUNIO 2018* [Internet]. UNACH; 2018. Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/5140/1/UNACH-EC-FCS-LAB-CLIN-2018-0025.pdf>
5. Guzmán M. Determinación de antígeno prostático específico total y libre con ayuda al diagnóstico de alteraciones prostáticas en hombres de 45 a 65 años del GADPCH [Internet]. 2018. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/9016/1/56T00803.pdf>
6. Society AC. Acerca del cáncer de próstata. 2019; Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8997.00.pdf>
7. Delgado D. Cáncer de próstata: etiología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Médica Costa Rica y Centroamérica* [Internet]. 2016;7° edición:1–4. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/620/art53.pdf>
8. Rodrigo E, Brito H. Factores relacionados con la supervivencia de pacientes con cáncer de próstata en el Hospital Solca, núcleo de Quito durante el período 2003-2018 [Internet]. Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2018. Disponible en: [http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/15401/Tesis Supervivencia de cáncer de próstata.pdf?sequence=1](http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/15401/Tesis%20Supervivencia%20de%20cáncer%20de%20próstata.pdf?sequence=1)
9. SOLCA. Boletín epidemiológico, Cáncer de próstata. 2021;02:1–4. Disponible en: <https://solcaquito.org.ec/wp-content/uploads/2022/04/boletin2ProstataRev.pdf>
10. Gutiérrez A. La próstata: estructura, función y patología asociada más frecuente [Internet]. Universidad de Cantabria; 2016. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/8776/GutierrezCamusA.pdf>
11. Irvin H. Estructura del aparato reproductor masculino. *MSDManual* [Internet]. 2023;953. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/salud-masculina/biología-del-aparato-reproductor-masculino/estructura-del-aparato-reproductor-masculino>
12. GECAP. Próstata: Guía para pacientes y familiares [Internet]. Madrid; 2020. Disponible en: [https://www.gepac.es/web2016/wp-content/uploads/2020/01/GUÍA\\_CÁNCER\\_DE\\_PRÓSTATA\\_2020.pdf](https://www.gepac.es/web2016/wp-content/uploads/2020/01/GUÍA_CÁNCER_DE_PRÓSTATA_2020.pdf)

13. Puerta J, Cardona W. La próstata desde una perspectiva inmunológica. Ed Médica Colomb [Internet]. 2020;24(1). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/8741508.pdf>
14. Leibar a. ¿prostatismo o cáncer de próstata? [internet]. 2023. Disponible en: [https://www.egr.es/prostatismo-cancer-prostata/#:~:text=El prostatismo \(síntomas de tracto,número de veces que nos](https://www.egr.es/prostatismo-cancer-prostata/#:~:text=El prostatismo (síntomas de tracto,número de veces que nos)
15. León K. Prostatitis. Rev médica sinergia [Internet]. 2017;2(1):26–31. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2017/rms171e.pdf>
16. Monreal F. ¿Qué tipos de prostatitis existen y cómo podemos tratarlas? [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.topdoctors.es/articulos-medicos/que-tipos-de-prostatitis-existen-y-como-podemos-tratarlas>
17. Sandoval J, Fonseca J, Bautista J, Mora C. Hiperplasia prostática benigna: Artículo de revisión. Rev Cienc Lat Científica Multidiscip [Internet]. 2022;6(2). Disponible en: <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/1893>
18. Fernández J. Cáncer de próstata: tipos y síntomas [Internet]. 2024. Disponible en: <https://corachan.genescare.com/cancer-de-prostata-tipos-y-sintomas/>
19. American Cancer Society. ¿Qué es el cáncer de próstata? [Internet]. 2019. p. 2. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8997.00.pdf>
20. Vilaseca A, Gompéz A, Valduvicio I, Costa M, Otros. ¿Qué es el Cáncer de Próstata? [Internet]. Clínica de Barcelona. 2019 [citado el 15 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/cancer-de-prostata>
21. Castro m del c. Implicancias clínicas de la biología molecular del cáncer de próstata: artículo de revisión. Rev la fac Med Humana la Univ Ricardo Palma [Internet]. 2022;17. Disponible en: <https://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH/article/view/5043>
22. Massouh R, Aliaga A, Reyes D, Román J& otros. Biomarcadores genómicos en cáncer de próstata. Rev SCHU [Internet]. 2021;86(2):10–7. Disponible en: [https://revistasacademicas.cl/Upload/ArticulosPdf/schu\\_20210820063720\\_3a750290-8059-4797-9423-a58075f9672a.pdf](https://revistasacademicas.cl/Upload/ArticulosPdf/schu_20210820063720_3a750290-8059-4797-9423-a58075f9672a.pdf)
23. Castro M. Implicaciones clínicas de la Biología Molecular del cáncer de próstata. Rev Fac Med Hum [Internet]. 2022;22:1–17. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rfmh/v22n3/2308-0531-rfmh-22-03-597.pdf>
24. Yanez A, Villalobos P, Cubas S. Cáncer de próstata: una perspectiva global. Rev Medica Sinerg [Internet]. 2023;8(12):12. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/download/1124/2352/8136>
25. Tomlins S, Mehra R, Rhodes D, Al. E. PCA3 y TMPRSS2 urinarios Transcripciones de fusión de genes como biomarcadores para el cáncer de próstata. 2016; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4779752/>
26. HUMAN. Antígeno prostático específico [Internet]. Disponible en: [https://www.human.de/fileadmin/content/flyer/es/981023\\_PSA\\_HumaCLIASR\\_ES.pdf](https://www.human.de/fileadmin/content/flyer/es/981023_PSA_HumaCLIASR_ES.pdf)
27. Spinreact. Fosfatasa ácida [Internet]. México; 2016. Disponible en: <https://www.spinreact.com.mx/public/instructivo/QUIMICA%20CLINICA/LIOFILIZADOS/1001121FOSF%20ACP.pdf>

28. Diz O. Técnicas de Biología Molecular en el diagnóstico de enfermedades infecciosas. 3(30). Disponible en: <https://www.npunto.es/content/src/pdf-articulo/5f69a919884e7Art5.pdf>
29. Bellet A. Marcadores moleculares [Internet]. 2024. p. 2. Disponible en: <https://chilebio.cl/marcadores-moleculares/>
30. Burdaspal A. Criterios histológicos y moleculares del cáncer prostático organoconfinado como factores pronósticos de recidiva [Internet]. Universidad Complutense de Madrid; 2022. Disponible en: <https://docta.ucm.es/entities/publication/8957905f-3072-4de9-9bf3-74faaae8b2c5>
31. Celgene. Pruebas moleculares y el tratamiento del cáncer [Internet]. Leucemia & Linfoma Sociedad. 2018. p. 1–7. Disponible en: [https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/FS31S\\_Cancer\\_Molecular\\_Profiling\\_Spanish.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/FS31S_Cancer_Molecular_Profiling_Spanish.pdf)
32. Gennaro M. Alcances de la Inmunohistoquímica en el estudio de los tejidos [Internet]. 2018 [citado el 1 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.grupogamma.com/alcanes-inmunohistoquimica/#:~:text=La inmunohistoquímica es un procedimiento,observan en el microscopio óptico.>
33. Rodríguez E, Vallejo A, Otros. Estudio inmunohistoquímico de los factores de transcripción de desarrollo neural (TTF1, ASCL1 y BRN2) en los tumores neuroendocrinos de próstata. Actas Urológicas Españolas [Internet]. 2017;41(8). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-actas-urologicas-espanolas-292-articulo-estudio-inmunohistoquimico-los-factores-transcripcion-S0210480617300098>
34. Dantés M, Castelán E, Palacios G. Asociación entre el perfil inmunohistoquímico de la neoplasia intraepitelial de alto grado y del adenocarcinoma acinar de próstata. Gac Med Mex [Internet]. 2023;159(2). Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132023000200093](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132023000200093)
35. Garcés T. Análisis del uso de inmunohistoquímica en el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata en biopsias ópticamente complejas [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.dspace.uce.edu.ec/server/api/core/bitstreams/78e3e5dd-c84e-470d-844e-178d3eeabbd6/content>
36. Megías M, Molist P, Pombal M. Inmunohistoquímica [Internet]. Atlas de Histología animal y vegetal. 2024. Disponible en: <https://mmegias.webs.uvigo.es/6-tecnicas/5-inmuno.php>
37. Rocancio T, Parra R, Mejía JC, Guevara G. Hibridación in situ fluorescente (FISH) en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia. Experiencia de 5 años. Rev Colomb Cancerol [Internet]. 2019;23:3–11. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcc/v23n1/0123-9015-rcc-23-01-3.pdf>
38. Tinawi R, Knuth S, Otros. Prueba de detección de cáncer de próstata mínimamente invasiva mediante sondas FISH. Dovepress [Internet]. 2016; Disponible en: <https://www.dovepress.com/article/download/28115>
39. Megías M. Hibridación in situ [Internet]. Atlas de Histología animal y vegetal. 2024. Disponible en: <https://mmegias.webs.uvigo.es/6-tecnicas/5-hibridacion.php>
40. Megía R, Garrigues F. NGS: Secuenciación de Nueva Generación [Internet]. 2023.


- Disponible en: <https://genotipia.com/ngs-secuenciacion/>
41. Colas L, Blanco L, Espallargues M. Secuenciación de nueva generación (NGS) para el diagnóstico molecular y selección de dianas terapéuticas en enfermedades oncológicas. En: Sanidad M de, editor. Madrid; 2021. Disponible en: [https://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2021/secuenciacio\\_n\\_ngs\\_molecular\\_oncologia\\_redets\\_aquas2021.pdf](https://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2021/secuenciacio_n_ngs_molecular_oncologia_redets_aquas2021.pdf)
  42. DISMED. Secuenciación de Nueva Generación (NGS) y su Impacto en la Biología Molecular [Internet]. 2024. Disponible en: <https://dismed.es/blog/secuenciacion-de-nueva-generacion-ngs-y-su-impacto-en-la-biologia-molecular/>
  43. Rubio S, Pacheco-Orozco RA, Gómez AM, Perdomo S, García-Robles R. Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica. Univ Médica. 2020;61(2).
  44. López M. Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) [Internet]. Hospital Universitario de Móstoles. 2022. Disponible en: [https://repositoriosaludmadrid.es/bitstream/20.500.12530/56123/3/Lopez-Lomba\\_2022\\_Reaccion\\_en\\_cadena.pdf](https://repositoriosaludmadrid.es/bitstream/20.500.12530/56123/3/Lopez-Lomba_2022_Reaccion_en_cadena.pdf)
  45. Sánchez M, Roque H, Delgado N. Aproximación a la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. Medicentro electrónica [Internet]. 2020;24. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mdc/v24n4/1029-3043-mdc-24-04-715.pdf>
  46. Ploussard, Mongiat, Rozet. Vigilancia activa del cáncer de próstata. EMC-Urología [Internet]. 2021;53(2):1–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1761331021451467>
  47. Gutierrez, Abad, Astigueta. Prostatectomía radical abierta y laparoscópica: comparación de resultados oncológicos y funcionales. Rev Mex Urol [Internet]. 2021;81(4). Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2007-40852021000400005](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-40852021000400005)
  48. Martínez L, González A, Olazábal J, Pardo H. Diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. Rev Progaleno [Internet]. 2018;1. Disponible en: <https://revprogaleno.sld.cu/index.php/progaleno/article/view/25/18>
  49. Adaury, Sandoval, Ríos, Cartes, Salinas. Terapia hormonal en persona transgénero según world professional association for transgender health (WPATH) (1) y guías clínicas de la endocrine society. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2018;83(4):426–41. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v83n4/0717-7526-rchog-83-04-0426.pdf>
  50. Zheng et al. Fusiones de los genes PCA3 y TMPRSS2-ERG como biomarcadores diagnósticos del cáncer de próstata. Rev clínica china sobre el cáncer [Internet]. 2016;28(1):65–71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27041928/>
  51. Acosta et al. Biomarcadores de pronóstico en pacientes con cáncer de próstata localizado. Rev Colomb Cancerol [Internet]. 2016; Disponible en: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/201/564>
  52. Gómez J&. Biomarcadores en el cáncer de próstata. Implicación en la práctica clínica. Rev Mex Urol [Internet]. 2014;74(4):226–33. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-urologia-302-articulo->


- biomarcadores-el-cancer-prostata-implicacion-S200740851530046X
53. Baston C, Preda A, Iordache A, Olaru V, Surcel C, Sinescu I, et al. Cómo integrar los biomarcadores del cáncer de próstata en la urología clínica. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2024;16(2):1–32. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/2/316>
  54. Maekawa S, Takata R, Obara W. Mecanismos moleculares del desarrollo del cáncer de próstata en la era de la medicina de precisión: una revisión completa. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2024;16(3):1–34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38339274/>
  55. Eskra, Rabizadeh, Otros. Enfoques para la detección urinaria de cáncer de próstata. *Physiol Behav.* 2019;176(5):139–48.
  56. Tinawi-Aljundi R, Knuth ST, Gildea M, Khal J, Hafron J, Kernan K, et al. Prueba de detección de cáncer de próstata mínimamente invasiva mediante sondas FISH. *Res Reports Urol.* 2016;8:105–11.
  57. Haffner MC, Zwart W, Roudier MP, True LD, William G, Epstein JI, et al. Heterogeneidad genómica y fenotípica en el cáncer de próstata. 2021;18(2):79–92. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41585-020-00400-w>
  58. Baquerizo Herrera RE, Jordán Álvarez JS, Castillo Cruz FI, Moreira Morán MV, Jambay Castro JV. Desde el laboratorio hasta la próstata: Explorando los recientes avances en pruebas diagnósticas para el cáncer. *LATAM Rev Latinoam Ciencias Soc y Humanidades.* 2023;4(6):1327–40.
  59. Chen JY, Wang PY, Liu MZ, Lyu F, Ma MW, Ren XY, et al. Biomarcadores del cáncer de próstata: del diagnóstico al tratamiento. *Diagnostics* [Internet]. 2023;13(21):1–15. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-4418/13/21/3350>
  60. Corella Sanguil PH, Martínez Otálora JM, Hernández Acosta YV, Cerón Pérez DT. Utilidad del antígeno prostático específico cáncer de próstata. *Reciamuc.* 2020;4(3):80–9.
  61. Hachem S, Yehya A, Masri J El, Mavingire N, Johnson JR, Dwead AM, et al. Actualización contemporánea sobre biomarcadores clínicos y experimentales del cáncer de próstata: un enfoque multiómico para la detección y la estratificación del riesgo. 2024; Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-7737/13/10/762>
  62. Mouliere et al. Detección mejorada de ADN tumoral circulante mediante análisis del tamaño de los fragmentos. *Eur PubMed* [Internet]. 2018;10. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6483061/>
  63. Rafikova G, Gilyazova I, Enikeeva K, Pavlov V, Kzhyshkowska J. Cáncer de próstata: genética, epigenética y la necesidad de biomarcadores inmunológicos. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(16). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37628978/>
  64. Ramos C, Fullá J, Mercado A. Detección precoz de cáncer de próstata: Controversias y recomendaciones actuales. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2018;29(2):128–35. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864018300373>
  65. Vargas Calvo M, Vargas Mena R. Cáncer de próstata y sus nuevos métodos de tamizaje. *Rev Medica Sinerg.* 2021;6(9):e715.
  66. Soria-Peñaloza Y, Galeana-Hernández MC, Quintero-Fabián S, Cárdenas-Rodríguez

- N, Ignacio-Mejía I. Identificación de variantes del gen BRCA 1 Y BRCA 2 en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración del Hospital Central Militar. *Rev Sanid Milit* [Internet]. 2022;76(2):1–13. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1432125>
67. Ramos, Fulla, Mercado. Detección precoz de cáncer de próstata: Controversias y recomendaciones actuales. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 29(2):128–35. Disponible en: [https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-deteccion-precoz-cancer-prostata-controversias-S0716864018300373?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-deteccion-precoz-cancer-prostata-controversias-S0716864018300373?utm_source=chatgpt.com)
  68. Lozano R. Caracterización clínica y molecular del cáncer de próstata con alteraciones en genes relacionados con la reparación del ADN [Internet]. Dialnet. Universidad de Salamanca; 2024. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=329151>
  69. Sanz P, Rodríguez A, Vázquez F, Serrano F. Biopsia líquida y cáncer de próstata. Evidencia actual aplicada a la clínica. *Actas Urológicas Españolas* [Internet]. 2020;44(3):139–47. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-actas-urológicas-espanolas-292-articulo-biopsia-liquida-cancer-prostata-evidencia-S021048061930169X>
  70. Kohaar I, Petrovics G, Srivastava S. Una amplia gama de biomarcadores moleculares del cáncer de próstata: oportunidades y desafíos. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(8). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31013716/>
  71. Bologna E, Ditunno F, Licari LC, Franco A, Manfredi C, Mossack S, et al. Pruebas genómicas basadas en tejidos en el cáncer de próstata: análisis de 10 años de las tendencias nacionales en el uso de Prolaris, Decipher, ProMark y Oncotype DX. *Clin Pract* [Internet]. 2024;14(2):508–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38525718/>
  72. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Mutaciones hereditarias en genes de reparación del ADN en hombres con cáncer de próstata metastásico. *N Engl J Med*. 2016;375(5):443–53.
  73. Hameed MY, Gul M, Chaudhry A, Muzaffar H, Sheikh M, Chee W, et al. De la oncogénesis a la teranóstica: el papel transformador del PSMA en el cáncer de próstata. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2024;16(17):1–19. Disponible en: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39272896/#:~:text=Abstract,membrane antigen \(PSMA\); theranostics.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39272896/#:~:text=Abstract,membrane antigen (PSMA); theranostics.)
  74. Acosta N, Varela R, Mesa J, Serrano M, Cómbita A. Biomarcadores de pronóstico en pacientes con cáncer de próstata localizado. *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. 2017;21(2). Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-90152017000200113](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-90152017000200113)

# ANEXOS

## Anexo 1: Inserto para la determinación de antígeno prostático





**SPIN – PSA**

### Antígeno prostático

One step - Cassette

---

**Ensayo inmunocromatográfico One Step (un solo paso) para la detección del antígeno prostático específico total (PSA)**

**Test para uso exclusivo profesional.**  
Se debe leer estas instrucciones antes de la utilización del test.

**IVD TEST: Conservar a 2-30°C**

**USO RECOMENDADO**  
El sistema empleado en este test es un inmunoensayo en fase sólida para la detección cualitativa de un nivel anormal del antígeno prostático total (tPSA) en suero humano. La sensibilidad de SPIN-PSA es 4ng/ml calculado por dilución seriada en solución tamponada del estándar de PSA-ACT de Scipps. Su utilidad en diagnóstico radica en el hecho de ser uno de los pocos marcadores tumorales cuya detección por encima de determinada concentración presenta utilidad clínica en el diagnóstico del cáncer de próstata, al segundo cáncer masculino en importancia y el más significativo en edades avanzadas. El test se usa únicamente para obtener un resultado preliminar. En cualquier caso el resultado debe ser interpretado por un profesional.

**SIGNIFICADO CLÍNICO**  
El antígeno prostático es una proteína de unos 34.000 daltons de peso molecular (en estado libre) y con actividad enzimática tipo serin-proteasa que cumple un papel destacado en los procesos de lisualización-gelificación del semen.

**PRINCIPIO DEL MÉTODO**  
El PSA presente en el suero reacciona con las partículas de látex coloidal que están conjugadas con anticuerpos monoclonales específicos contra PSA. Este complejo de partículas coloidales-anticuerpos-PSA migra por un proceso cromatográfico hacia la zona de reacción. En esta zona, hay anticuerpos contra PSA que reaccionarán con el complejo partículas de látex coloidal-anticuerpos-PSA. Esta reacción origina una línea roja/rosa.

**REACTIVOS Y MATERIAL PROVISTOS**  
Ref. 1504020 5 placas en un sobre sellado incluyendo sus pipetas.  
Ref. 1504021 20 placas en un sobre sellado incluyendo sus pipetas.

**MATERIAL NECESARIO NO SUMINISTRADO**  
• Ratón o cronómetro

**PRECAUCIONES**

- El kit es sólo para diagnóstico in vitro.
- No usar test caducados.
- Manipular todas las muestras y material usado en el ensayo como materiales biológicos potencialmente peligrosos.
- Deshechar todos los componentes usados para el test en contenedores de material biopeligroso y conforme a la legislación vigente.
- No intercambiar los componentes de kits con distinto número de lote.
- Antes de usarlos, dejar que todos los componentes del kit y muestras alcancen la temperatura ambiente, pues reactivos y/o muestras frías pueden reducir la funcionalidad del test. Se recomiendan de 20 a 30 minutos para alcanzar la temperatura ambiente.
- En caso de rotura del empaque, el producto puede ser utilizado si ninguno de los componentes ha sido dañado; sin embargo, si el envoltorio de aluminio de los dispositivos estuviere dañado, las prestaciones del test podrían alterarse y, como consecuencia, los resultados no serían fiables. En ese caso el test no se debe usar.
- Es importante añadir la cantidad correcta de suero. Si es inferior a la indicada puede ser que no se realice la cromatografía porque no llegue muestra a la zona de reacción, si es superior puede diluirse el reactivo y dar una línea débil.
- No usar el test si aparece alguna línea de color en la zona de resultados antes de empezar a usarlo.
- Al trabajar con dispositivos envasados individualmente, una vez abiertos deben de ser utilizados inmediatamente.
- La especificidad del método es muy buena pero puede aparecer ocasionalmente algún caso de reacción falso positiva. En consecuencia, y como norma general establecida, todas las muestras que den resultado positivo deberán ser comprobadas con otro método diferente de igual o mayor sensibilidad. Tal y como ocurre para cualquier ensayo que utilice anticuerpos de ratón, existe posibilidad de interferencias con anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA) o niveles altos de factor reumatoide.
- El diagnóstico final no se debe basar sólo en el resultado de un test. Se deberá fundamentar en la correlación de los resultados del test con otros datos adecuados y con la sintomatología clínica.
- No tirar la caja externa del kit hasta que se haya utilizado todo el contenido. La caja contiene información esencial respecto al marcado CE del producto y lotificación.

**CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD**  
El kit es estable hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, si se conserva a una temperatura ambiente controlada de 2-30°C (35.6-86°F), sellado y con el desecante dentro del sobre (no es recomendable almacenarlo en nevera). No congelar ni exponer a temperaturas superiores a 30 °C. Su fecha de caducidad está impresa en la envoltura.

**TOMA DE MUESTRA**  
Deben emplearse muestras de sueros humanos sin diluir, frescas y libres de turbidez. Las muestras pueden guardarse en el refrigerador durante 1 o 2 días. Para una conservación más prolongada, deben guardarse en el congelador a -20°C. En este caso, la muestra será descongelada totalmente, llevada a temperatura ambiente y homogeneizada antes de analizarla.

**PROCEDIMIENTO**

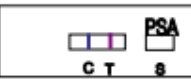
- Abetemperar la muestra y otro material necesario para el test antes de realizar el ensayo.
- Extraer la placa del sobre y colocarla sobre una superficie plana. Identificar cada placa con los datos del paciente.
- Con la pipeta suministrada dispensar exactamente cuatro (4) gotas (0,125 ml) en la ventana circular sellada con una flecha (ventana de adición de la muestra).

4. Leer el resultado a los cinco (5) minutos.


**INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

**Negativo**  
Sólo aparece una línea transversal AZUL en la zona central del dispositivo de reacción (alineada con la letra "C" (control) marcada en la carcasa). Siempre debe aparecer esta línea.

**Positivo**  
Además de la línea AZUL de control aparece otra línea transversal ROSA/ROJA en la zona central del dispositivo de reacción alineada con la letra "T" (test) marcada en la carcasa. La intensidad de esta coloración va a ser variable según la concentración presente de antígeno.



**POSITIVO**



**NEGATIVO**

**No válido:**  
Si no aparece una línea C en la zona del control tras 5 minutos de la adición de la muestra, no se ha procedido correctamente, los reactivos se han deteriorado o se ha añadido una cantidad incorrecta de muestra. Repetir el test con una nueva placa.

**Toda línea que por la naturaleza de la muestra pueda aparecer pasados 5 minutos no tendrá valor diagnóstico.**  
El producto ha demostrado funcionar correctamente a temperaturas entre 20 y 30 °C.

**CONTROL DE CALIDAD**  
El test contiene un control interno, la línea Control (línea C). La presencia de esta línea indica que se está usando un volumen correcto de muestra y que los reactivos migran correctamente. Si no aparece la línea C, el test debe considerarse no válido. En tal caso, revisar las instrucciones y repetir el ensayo con una nueva placa.

**LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO**

- El test es cualitativo y cuando se reporte el resultado no debe hacerse ninguna interpretación cuantitativa en relación directa a la intensidad de la línea positiva.
- Los resultados del test deben usarse en conjunto con informaciones disponibles de la evaluación clínica del paciente y otros procedimientos de diagnóstico. El diagnóstico final no se debe basar sólo en el resultado de un test.
- Es importante añadir la cantidad correcta de suero. Si es inferior a la indicada puede ser que no se realice la cromatografía porque no llegue muestra a la zona de reacción, si es superior puede diluirse el reactivo y dar una línea débil.
- Es importante controlar el tiempo de reacción. Si el tiempo de reacción es menor al indicado, las muestras que tienen una cantidad de análisis superior al límite de sensibilidad se pueden observar claramente pero las que están en el límite no aparecerán. Si el tiempo de reacción es mayor al indicado la sensibilidad del test se verá alterada pudiendo dar lugar a interpretaciones erróneas.
- Por otra parte, y a pesar de que la especificidad del método es muy buena (mayor del 96%), puede aparecer ocasionalmente algún caso de reacción falso positiva. En consecuencia, y como norma general establecida, todas las muestras que den resultado positivo deberán ser comprobadas con otro método diferente de igual o mayor sensibilidad. Tal y como ocurre para cualquier ensayo que utilice anticuerpos de ratón, existe posibilidad de interferencias con anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA) o niveles altos de factor reumatoide.

**CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO**

**Sensibilidad analítica**  
SPIN-PSA da un resultado positivo con muestras que contienen más de 4 ng/ml de PSA, como se muestra a continuación; este límite de detección está evaluado frente a los estándares de PSA y PSA-ACT de SCIPPS Laboratorios EELUI.

No se recomienda la utilización de SPIN (suero humano normal) como diluyente de antígeno de PSA como control porque la sensibilidad obtenida varía dependiendo de la fuente de muestra.

ng/ml	PSA	PSA-ACT
64	+	+
32	+	+
16	+	+
8	+	+
4	±	±
2	---	---
1	---	---
0	---	---

Cuatro personas, sin entrenamiento previo, realizaron una prueba con diluciones seriadas de PSA para apreciar el límite de detección y se comprobó que no hay variaciones significativas en la asignación del límite de detección. Una dilución seriada de PSA se analizó con 3 lotes diferentes. Las variaciones entre lotes son muy ligeras y no afectan significativamente al límite de sensibilidad.

**Sensibilidad y Especificidad Diagnóstica**  
Los anticuerpos monoclonales utilizados en el test presentan una especificidad única para PSA, sin reacciones cruzadas con otras proteínas del suero humano. Detectan tanto PSA libre como PSA acompañado con ACT (alpha-1-antiquimotripsina). Para determinar las sensibilidades y especificidades diagnósticas del test, se han realizado varios estudios comparando los resultados con los proporcionados por otros tests. El primer estudio se centró en la especificidad. Se testaron 100 muestras de suero fresco (la mayoría negativas) (de un hospital en Zaragoza, España) por duplicado, empleando un test ELISA Senotec PSA y el test de Spin PSA (tiempo de prueba: 5 minutos). Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

SPIN-PSA	ELISA	
	positivo	negativo
positivo	2	3
negativo	0	193

El análisis de estos resultados permite obtener una especificidad del Simple PSA o Spin PSA >98%.

OSIS13-E 31/05/17

LAB CENTER DE MEXICO S.A. DE C.V.  
TEL : 01 (55) 5360-8772 Y 01 800 500 SPIN (7746)  
www.spinreact.com.mx asesoriatecnica@spinreact.com.mx

Fuente:

<https://www.spinreact.com.mx/public/instructivo/PRUEBAS%20RAPIDAS/1504020.21%20PSA.pdf>

## Anexo 2: Inserto para la determinación de fosfatasa ácida

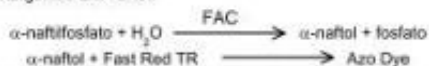
α-Naftil fosfato. Cinético

### Determinación cuantitativa de fosfatasa ácida (FAC) IVD

Conservar a 2-8°C

#### PRINCIPIO DEL METODO

Método Hillmann: La fosfatasa ácida a pH 5.0 hidroliza el α-naftilfosfato o fosfato inorgánico a α-naftol.



El α-naftol se hace reaccionar con un cromógeno diazotado formando un compuesto coloreado con pico de absorción a 405 nm.

#### SIGNIFICADO CLINICO

Las fosfatasas ácidas son enzima que se encuentran presentes en casi todos los tejidos del organismo, siendo particularmente altas en próstata, estómago, hígado, músculo, bazo, eritrocitos y plaquetas. Niveles elevados de fosfatasas ácidas se encuentra en alteraciones prostáticas como hipertrofia, prostatitis o carcinoma, en enfermedades hematológicas, óseas (enfermedad de Paget) o hepáticas. Niveles bajos de fosfatasa ácida no tiene significado clínico<sup>1,4,5</sup>. El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

#### REACTIVOS

<b>R 1</b> Tampón	Citrato sódico pH 5.2	50 mmol/L
<b>R 2</b> Sustrato	α-Naftil fosfato Fast Red TR	10 mmol/L 6 mmol/L
<b>R 3</b> Tartarato	Tartarato sódico	2 mmol/L
<b>R 4</b>	Ácido acético	0,5 mol/L

#### PREPARACION

- Reactivo de trabajo (RT):  
Ref: 1001121  
Disolver (→) un comprimido de R2 Sustrato en un vial de R1.  
Ref: 1001122  
Disolver (→) un comprimido de R2 Sustrato en 15 mL de R1.  
Tapar y mezclar suavemente hasta disolver su contenido.  
Estabilidad: 2 días a 2-8°C o 6 horas a temperatura ambiente.
- R 3 y R 4: Listo para su uso. (R4 incluido en Ref:1001121).

#### CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables, hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, cuando se mantienen los frascos bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita su contaminación.

No usar los comprimidos si aparecen fragmentados.

No usar reactivos fuera de la fecha indicada.

#### Indicadores de deterioro de los reactivos:

- Presencia de partículas y turbidez.
- Absorbancias del Blanco (A) a 405 nm  $\geq 0,44$ .

#### MATERIAL ADICIONAL

- Espectrofotómetro o analizador para lecturas a 405 nm.
- Baño termostatable a 30°C ó 37°C ( $\pm 0,1^\circ\text{C}$ )
- Cubetas de 1,0 cm de paso de luz.
- Equipamiento habitual de laboratorio.

#### MUESTRAS

Suero<sup>1</sup>. Usar suero libre de partículas y hemólisis, separado de los hematies lo antes posible. No usar plasma.

La fosfatasa ácida en suero es muy inestable, estabilizar mediante la adición de 50 µL de ácido acético (R4) por cada mL de muestra.  
Estabilidad: 7 días a 2-8°C.

#### PROCEDIMIENTO

- Condiciones del ensayo:  
Longitud de onda: ..... 405 nm  
Cubeta: ..... 1 cm paso de luz  
Temperatura constante ..... 30°C / 37°C
- Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada o aire.

	FAC Total (T)	FAC No Prostática (No P)
RT (mL)	1,0	1,0
R 3 (µL)	--	10
Muestra (µL)	100	100

- Mezclar, incubar 5 minutos.
- Leer la absorbancia (A) inicial de la muestra, poner en marcha el cronometro y leer la absorbancia cada minuto durante 3 minutos.
- Calcular el promedio del incremento de absorbancia por minuto ( $\Delta A/\text{min}$ ).

#### CÁLCULOS

$\Delta A/\text{min} \times 750 = \text{U/L de FAC (T)}$

$750 \times (\Delta E/\text{min FAC (T)} - \Delta E/\text{min FAC No inhibida por Tartarato}) = \text{U/L de FAC Prostática}$ .

**Unidades:** La unidad internacional (UI) es la cantidad de enzima que convierte 1 µmol de sustrato por minuto, en condiciones estándar. La concentración se expresa en unidades por litro (U/L).

#### CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente analizar junto con las muestras sueros control valorados: SPINCONTROL H Normal y Patológico (Ref. 1002120 y 1002210).

Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, se debe revisar el instrumento, los reactivos y la técnica.

Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

#### VALORES DE REFERENCIA<sup>4,5</sup>

	30°C	37°C
Fosf. ácida total:		
Hombres	< 4.3 U/L	< 5.4 U/L
Mujeres	< 3.1 U/L	< 4.2 U/L

Fosf. ácida Prostática. < 1.5 U/L < 1.7 U/L

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

#### CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO (FAC Total)

**Rango de medida:** Desde el límite de detección 0,13 U/L hasta el límite de linealidad 150 U/L.

Si la concentración de la muestra es superior al límite de linealidad, diluir 1/2 con ClNa 9 g/L y multiplicar el resultado final por 2.

#### Precisión:

	Intraserie (n= 20)		Interserie (n= 20)	
Media (U/L)	23,67	2,56	23,6	2,60
SD	0,22	0,07	0,22	0,07
CV (%)	0,95	2,90	0,92	2,76

**Sensibilidad analítica:** 1 U/L = 0,0034  $\Delta A/\text{min}$ .

**Exactitud:** Los reactivos SPINREACT no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales.

Los resultados obtenidos con 50 muestras fueron los siguientes:

Coefficiente de correlación (r): 0,99.

Ecuación de la recta de regresión:  $y = 0,9977x + 0,1486$ .

Las características del método pueden variar según el analizador utilizado.

#### INTERFERENCIAS

La hemólisis interfiere debido a la elevada concentración de fosfatasa ácida presente en los hematies<sup>1</sup>. Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren en la determinación de la fosfatasa ácida<sup>2,3</sup>.

#### NOTAS

**SPINREACT dispone de instrucciones detalladas para la aplicación de este reactivo en distintos analizadores.**

#### BIBLIOGRAFÍA

- Abbott L. et al. Acid phosphatase. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1079-1083.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
- Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

#### PRESENTACIÓN

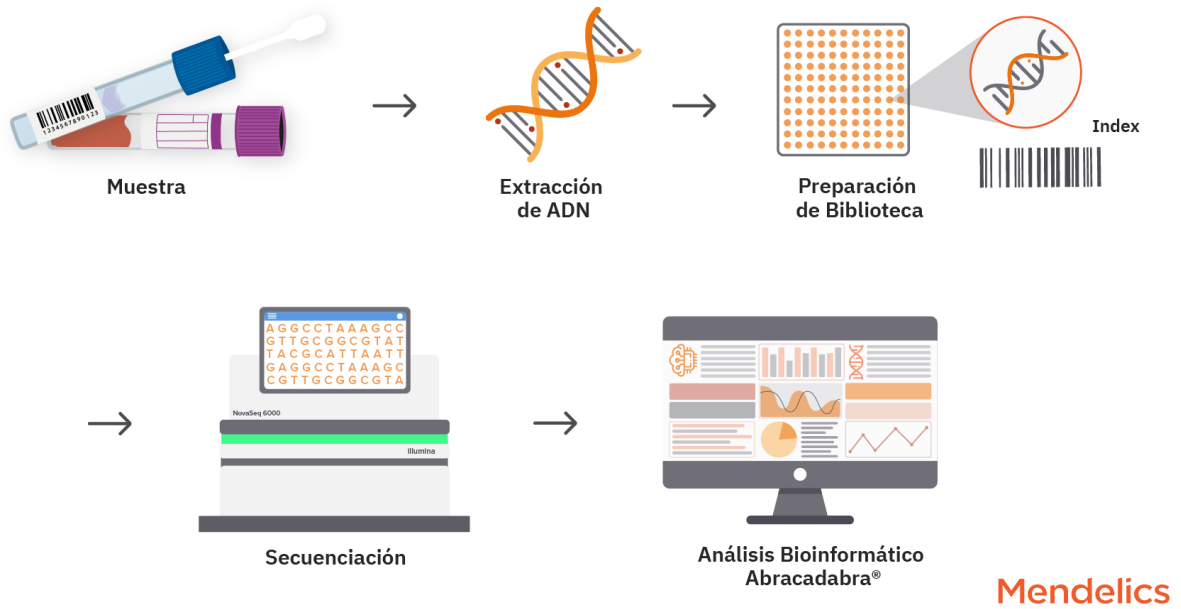
Ref:1001121  Cost 18 x 2 mL

Fuente:

<https://www.spinreact.com.mx/public/instructivo/QUIMICA%20CLINICA/LIOFILIZAD OS/1001121FOSF%20ACP.pdf>

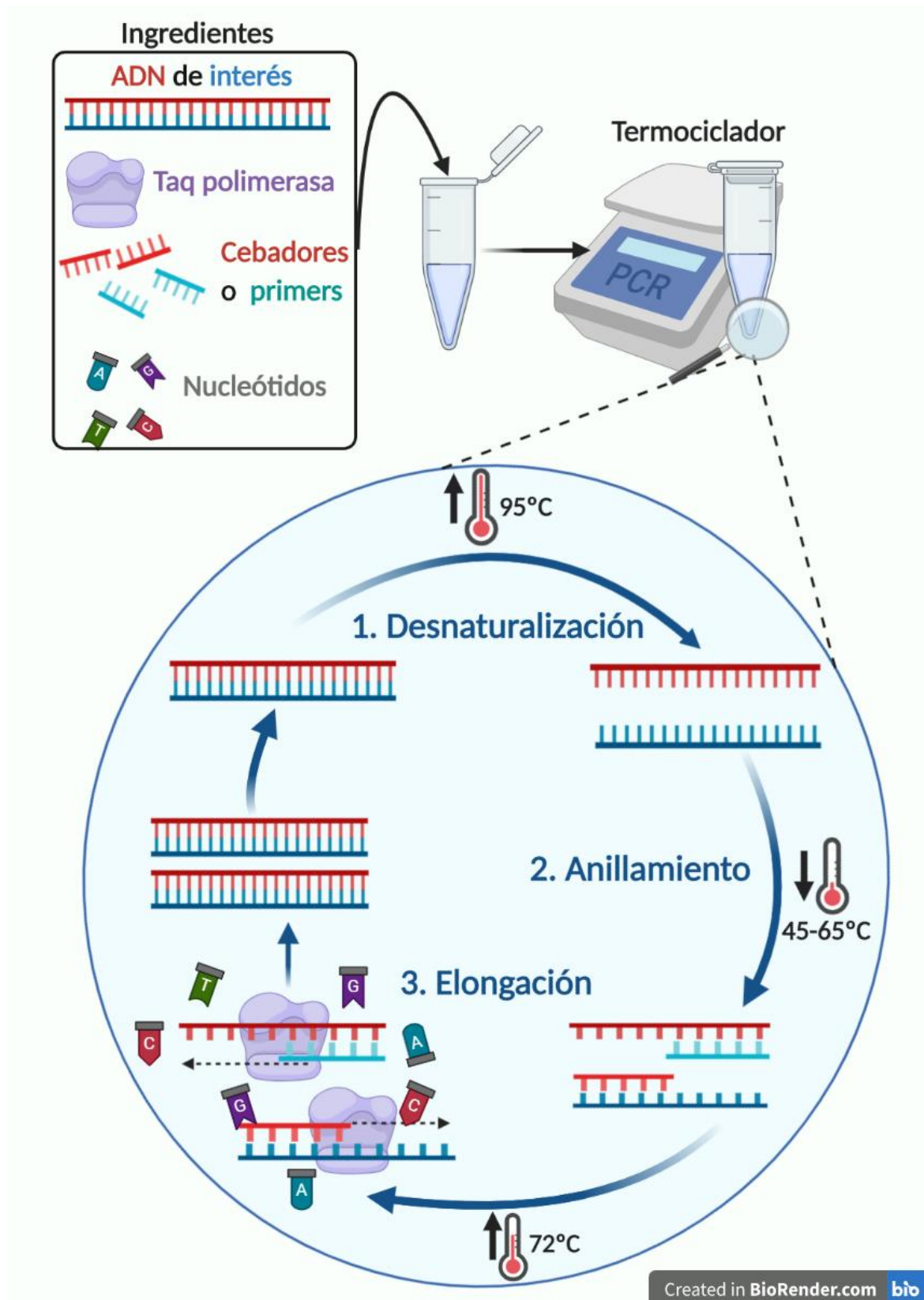


### Anexo 3: Proceso de secuenciación de próxima generación (NGS)



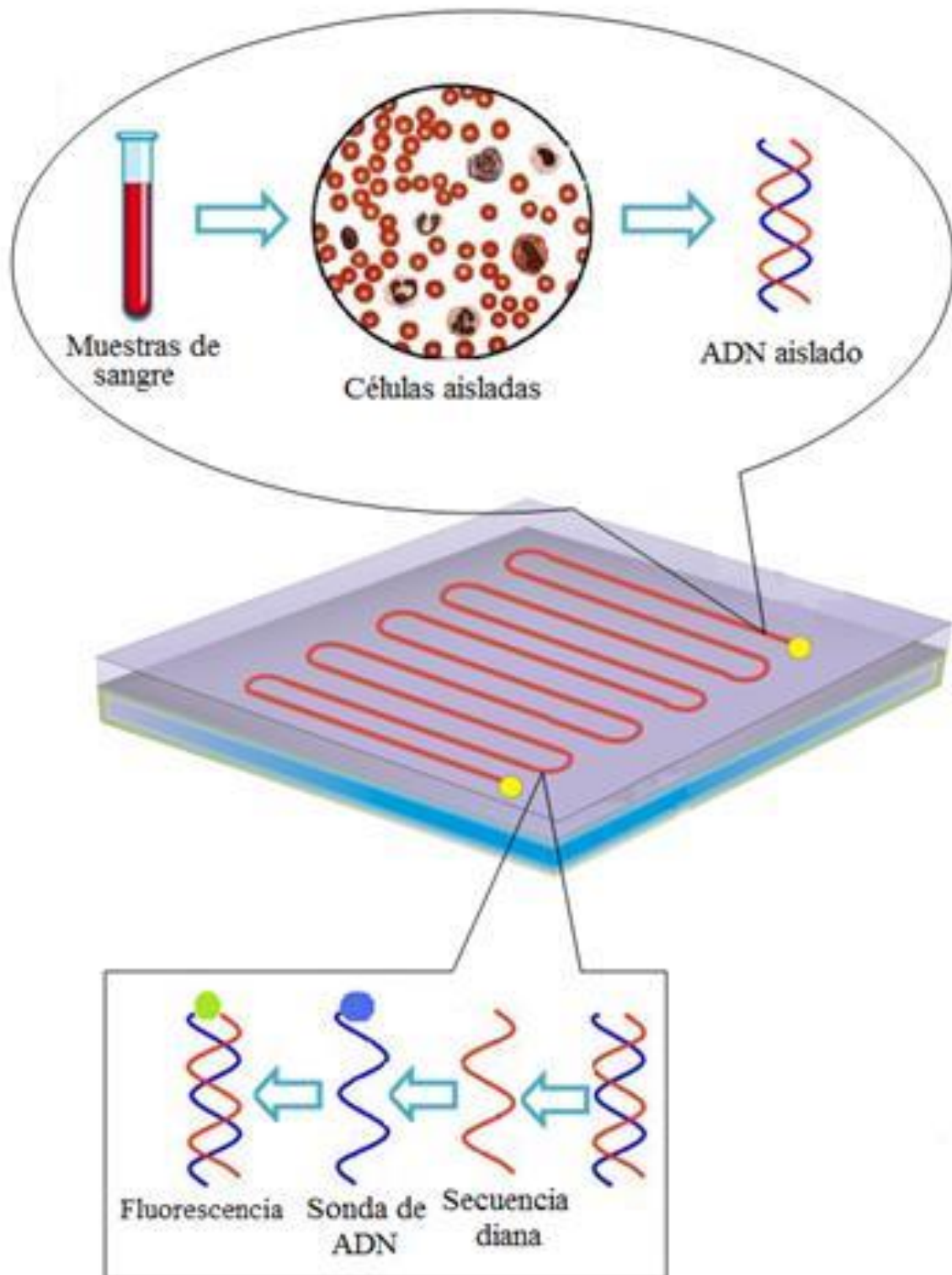
Fuente: <https://blog.mendelics.com.br/es/secuenciacion-de-nueva-generacion-ngs/>

**Anexo 4:** Proceso de una prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR).



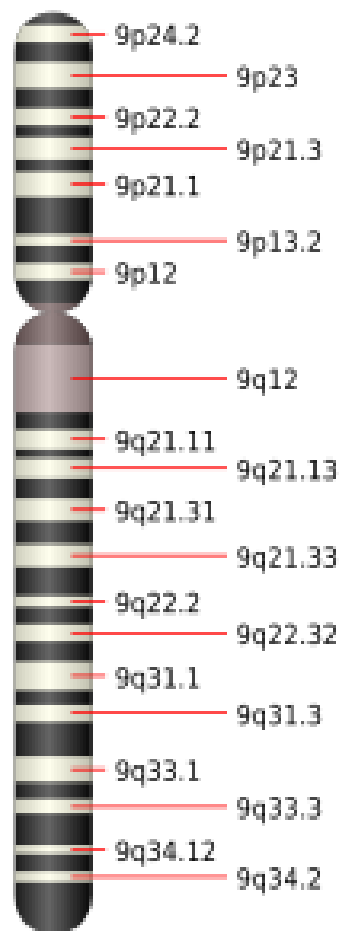
**Fuente:** <https://esp.labbox.com/la-tecnica-de-la-pcr-introduccion-y-principios-basicos/>

**Anexo 5:** Hibridación fluorescente in situ



**Fuente:** [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e7/FISH\\_on\\_chip.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e7/FISH_on_chip.jpg)

**Anexo 6:** Marcador molecular PCA3 localización en cromosoma 9p21-22



**Fuente:** <https://images.app.goo.gl/DmptrA2wj397gTv26>