



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“UTILIDAD DE LA DENSIDAD DE LA PRUEBA DE ANTÍGENO
PROSTÁTICO ESPECIFICO COMO PREDICTOR DE CÁNCER DE
PRÓSTATA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

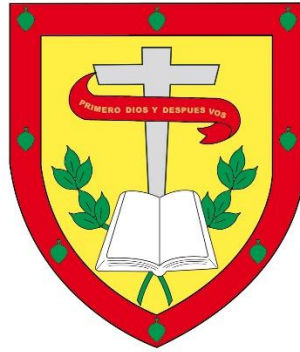
AUTOR: DANIELA MICAELA OLMEDO SUÁREZ

DIRECTOR: DR. JORGE MARCELO MAITA SUPLIGUICHA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“UTILIDAD DE LA DENSIDAD DE LA PRUEBA DE
ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECIFICO COMO
PREDICTOR DE CÁNCER DE PRÓSTATA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: DANIELA MICAELA OLMEDO SUÁREZ

DIRECTOR: DR. JORGE MARCELO MAITA SUPLIGUICHA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Daniela Micaela Olmedo Suárez portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1805372719. Declaro ser el autor de la obra: "UTILIDAD DE LA DENSIDAD DE LA PRUEBA DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECIFICO COMO PREDICTOR DE CÁNCER DE PRÓSTATA", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 22 de marzo de 2024

F: 

Daniela Micaela Olmedo Suárez

C.I. 1805372719

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado " UTILIDAD DE LA DENSIDAD DE LA PRUEBA DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECIFICO COMO PREDICTOR DE CÁNCER DE PRÓSTATA" realizado por Daniela Micaela Olmedo Suárez con documento de identidad No. **1805372719**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 22 de marzo de 2024

F:


Dr. Jorge Marcelo Maita Supliguicha

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Queridos padres y abuelita,

Este logro que hoy presento en forma de tesis no es solo el resultado de años de estudio y esfuerzo, sino también el reflejo de su amor incondicional y apoyo constante. A ustedes, quienes han sido mis faros en las noches oscuras y mis alas cuando necesitaba volar alto, les dedico estas palabras con el corazón rebosante de gratitud y amor.

A mis queridos padres Hugo Olmedo y Teresa Suárez, quienes han sido mi fuente inagotable de inspiración, paciencia y aliento, les agradezco por ser mis pilares. Su sacrificio y dedicación han sido la fuerza que me impulsa a superar cualquier obstáculo. Cada desafío ha sido una oportunidad para aprender de su valentía y determinación. A ustedes les debo no solo mi educación, sino también los valores que me han guiado en cada paso de este camino.

A mi abuelita Enma Mendoza, fuente de sabiduría y amor eterno, le dedico estas líneas con el más profundo agradecimiento. Su presencia ha sido mi refugio en los momentos difíciles y su sabiduría, mi guía en las encrucijadas de la vida. Sus historias han sido el testimonio de una vida llena de experiencias, y cada consejo suyo ha sido una luz en mi camino.

A todos ustedes, mi familia, les agradezco por creer en mí incluso cuando dudaba de mis propias capacidades. Cada logro que celebro hoy lleva impreso su amor y apoyo. Esta tesis no es solo mía, sino también de ustedes, quienes han compartido conmigo cada paso de este viaje.

Con todo mi amor y gratitud.

AGRADECIMIENTO

Agradezco profundamente a Dios, fuente de sabiduría y guía divina, por iluminar mi camino durante este arduo pero gratificante viaje académico. En cada paso, he sentido su presencia, brindándome fuerza en los momentos difíciles y orientación en las encrucijadas de la vida. Este logro es un testimonio de su amor incondicional y misericordia.

A mis queridos padres, pilares inquebrantables de mi vida, les agradezco por su apoyo incondicional y sacrificio constante. Su amor ha sido mi mayor motivación, y cada logro que celebro hoy es un reflejo de su dedicación. Gracias por ser mi ejemplo de tenacidad, paciencia y perseverancia. Su confianza en mí me ha impulsado a superar obstáculos y a alcanzar metas que nunca imaginé posibles. Cada sacrificio que han hecho no ha pasado desapercibido, y estoy eternamente agradecida por su compromiso con mi educación y crecimiento personal.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi querida abuelita Enma Mendoza tus palabras de aliento y experiencias compartidas han sido una guía invaluable para mí. Tu presencia ha sido mi roca, brindándome consuelo y fortaleza en los momentos más desafiantes.

A mis amigos, gracias por ser una fuente constante de ánimo, comprensión y motivación. Sus palabras alentadoras y el tiempo que compartimos han sido fundamentales para mantenerme enfocada y superar los desafíos que surgieron en este proceso.

RESUMEN

Antecedentes: el antígeno prostático específico (PSA) es una proteína, perteneciente al grupo de las enzimas de las proteasas es utilizado como un biomarcador con el objetivo de realizar el tamizaje de cáncer de próstata. Si bien el Gold Standard de la biopsia de próstata es el examen de PSA, dado que es un examen que nos aproxima a un diagnóstico viable de cáncer de próstata con una sensibilidad de hasta el 70% y especificidad de 79%. Debido a esto, los valores cuantitativos están directamente relacionados con la severidad de esta patología oncológica. Se ha establecido un punto de corte de PSAD de 0,15 ng/mL/cc. Si existe un valor mayor al punto de corte, se considera como un hallazgo clínicamente significativo de cáncer de próstata e indica realizar una biopsia de próstata.

Objetivo: determinar la utilidad diagnóstica de la densidad del PSA en cáncer de próstata.

Metodología: se revisó un total de 92 artículos en las bases de datos de Pubmed, Scopus y Web of Science. Buscando las palabras: Biomarcador, cáncer de próstata, densidad del PSA, especificidad. Se incluyeron un total de 9 artículos.

Resultados: Mediante la estrategia de búsqueda utilizada se obtuvieron un total de 9 artículos, en los cuales fueron aplicados criterios de inclusión como de exclusión, y han demostrado una superioridad de la densidad de PSA sobre el PSA solo en el diagnóstico de cáncer de próstata.

Palabras Clave: Biomarcador, especificidad, Densidad del PSA, cáncer de Próstata

ABSTRACT

Background: Prostate specific antigen (PSA) is a protein, belonging to the protease enzyme group, and is used as a biomarker for prostate cancer screening. The Gold Standard for prostate biopsy is the PSA test, as it is an examination that approximates a viable diagnosis of prostate cancer with a sensitivity of up to 70% and specificity of 79%. Because of this, quantitative values are directly related to the severity of this oncological pathology. A cut-off point for prostate specific antigen density (PSAD) of 0.15 ng/mL/cc has been established. A value exceeding the cut-off point is considered a clinically significant finding of prostate cancer and indicates a prostate biopsy.

Objective: To determine the diagnostic utility of PSA density in prostate cancer.

Methodology: Ninety-two articles were reviewed using PubMed, Scopus, and Web of Science databases, searching for the words Biomarker, prostate cancer, PSA density, and specificity. Nine articles were included.

Results: The search strategy yielded nine articles demonstrating that PSA density is superior to PSA alone in the diagnosis of prostate cancer.

Keywords: Biomarker, specificity, PSA density, prostate cancer.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
ÍNDICE GENERAL	9
ÍNDICE DE TABLAS	- 11 -
ÍNDICE DE FIGURAS	- 12 -
Capítulo i	13
INTRODUCCIÓN.....	13
Capítulo ii	16
marco teórico	16
Cáncer de próstata.....	16
Epidemiología	16
Presentación clínica.....	17
Diagnóstico.....	17
¿Quién necesita derivación?	18
Decisión de realizar una biopsia.....	19
Diagnóstico de enfermedad no metastásica.....	19
Diagnóstico de enfermedad metastásica.....	20
Medición de PSA.....	221
Recomendaciones antes de realizar la prueba.....	21
Rango de Referencia específicos por edad.....	22
Avances en las pruebas de PSA.....	23
PSAD.....	23
Estudios en Contra.....	23
Estudios a Favor.....	24
CAPÍTULO III	27
Objetivos.....	27

Objetivo General.....	27
Objetivos Específicos.....	27
CAPÍTULO IV	28
MÉTODOLOGÍA.....	28
Diseño Metodológico.....	28
Criterios de inclusión	29
Criterios de exclusión	29
Métodos e instrumentos para la recolección y control de la calidad de la información.....	29
CAPÍTULO V.....	30
RESULTADOS	30
CAPÍTULO VI	33
DISCUSIÓN.....	33
CAPÍTULO VII.....	36
CONCLUSIONES	36
Conclusiones.....	36
Referencias bibliográficas	38
GLOSARIO	50
Anexo A. Sistema de clasificación de grupos de grados ISUP.....	52
Anexo B. Esquema de estratificación del riesgo de cáncer de próstata localizado, según la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN)	52
Anexo C. Esquema de estratificación del riesgo de cáncer de próstata localizado, según la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN)	53
Anexo D. Cáncer de próstata Estadificación TNM AJCC UICC 8ª edición.....	53
Anexo E. Resumen de punto de corte, sensibilidad y especificidad de la PSAD.....	55

-

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Concepto de densidad de PSA.....	30
Tabla 2. Punto de corte de la PSAD	31
Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de la PSAD.....	32

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Método de elección de artículos..... **¡Error! Marcador no definido.**

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es común y se encuentra entre las principales causas de muerte relacionada con el cáncer. En muchos casos, el CaP crece de una manera lenta o silente que no afecta la supervivencia; por lo tanto, la detección sistemática es discutida (1,2).

Para que la detección del cáncer de próstata se considere valiosa, debe reducir la morbilidad y/o mortalidad específica de la enfermedad mediante la detección del cáncer en una etapa temprana. Sin embargo, la detección en una etapa temprana no necesariamente se correlaciona con un resultado clínicamente beneficioso (disminución de la morbilidad o mortalidad por cáncer de próstata). La mayor detección del cáncer de próstata somete a algunos pacientes a los riesgos asociados con tratamientos que pueden no prolongar la vida y que tienen riesgos de morbilidad (3).

Una manera para orientar el diagnóstico de CaP es la medición del antígeno prostático específico (PSA) que es una glicoproteína que se expresa tanto en el tejido prostático normal como en el neoplásico. El PSA se expresa consistentemente en casi todos los cánceres de próstata, aunque su nivel de expresión por célula, especialmente en cánceres de próstata muy poco diferenciados, es menor que en el epitelio de próstata normal. El valor absoluto del PSA sérico es útil para determinar la extensión del cáncer de próstata y evaluar la respuesta al tratamiento del CaP; su uso como método de cribado para detectar el cáncer de próstata también es común, aunque controvertido (4,5).

La determinación de la densidad del antígeno prostático específico (PSAD) se ha convertido en una herramienta crucial en la evaluación y predicción del cáncer de próstata, siendo fundamental en la toma de decisiones clínicas. El PSA, una proteína producida por la glándula prostática, ha sido ampliamente utilizado como marcador para la detección temprana de anomalías en esta glándula, incluyendo el cáncer (6).

La PSAD, que se calcula dividiendo el nivel de PSA por el volumen de la próstata, proporciona una medida más precisa y personalizada, teniendo en cuenta las variaciones en el tamaño de la próstata entre individuos. Esta métrica se ha revelado como un predictor valioso, ya que aborda las limitaciones asociadas con los niveles elevados de PSA que pueden estar relacionados con el envejecimiento, la inflamación prostática o el agrandamiento benigno de la próstata, evitando así falsos positivos que podrían llevar a intervenciones innecesarias (7,8).

En este contexto, la densidad del PSA emerge como un indicador más específico y sensible para la identificación de aquellos pacientes con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Su inclusión en la evaluación clínica contribuye a una toma de decisiones más informada, permitiendo a los profesionales de la salud diferenciar entre casos de riesgo elevado que requieren una atención más intensiva y aquellos en los que la monitorización regular puede ser suficiente (9).

En esta introducción, exploraremos el papel esencial de la PSAD como predictor en el cáncer de próstata, destacando su utilidad en la detección temprana, estratificación de riesgos y guía en la elección de estrategias de manejo. Además, analizaremos las implicaciones clínicas de esta métrica en el contexto de la medicina personalizada y la

mejora de la precisión diagnóstica, subrayando su contribución al avance en la atención integral de los pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer de próstata.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Cáncer de próstata

A nivel mundial, de acuerdo a los últimos datos registrados del Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), el cáncer de próstata es la neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada y la quinta causa de muerte por cáncer en los hombres con un porcentaje de 7,3% (10). El diagnóstico se basa principalmente en la prueba del antígeno prostático específico (PSA), exploraciones por resonancia magnética y biopsias de tejido prostático, aunque la prueba del PSA para la detección sigue siendo controvertida. Actualmente, se encuentran disponibles nuevas tecnologías de diagnóstico, incluidas pruebas de bioensayos de estratificación de riesgos, pruebas de línea germinal y diversas exploraciones tomografía de emisión de positrones (PET). Cuando el cáncer se limita a la próstata, se considera localizado y potencialmente curable. Si la enfermedad se ha extendido fuera de la próstata, se pueden utilizar bifosfonatos, tratamiento hormonal, quimioterapia, radiofármacos, inmunoterapia, radiación focalizada y otras terapias dirigidas (11,12).

Epidemiología

En todo el mundo, el cáncer de próstata es el cáncer masculino más comúnmente diagnosticado y la quinta causa de muerte por cáncer en los hombres (13,14). Esto representó 1.414.249 casos recién diagnosticados y 375.000 muertes anuales en todo el mundo por esta enfermedad en 2020 (13–18). A nivel mundial, el cáncer de próstata es una enfermedad maligna comúnmente diagnosticada en más del 50% de los países (112 de 185) (19).

En Ecuador, existen algunas publicaciones que indican las incidencias de cáncer de próstata, el primer estudio realizado en Guayaquil, en el año 2018 señala una incidencia de 38,8 casos / 100.000 habitantes (20), mientras que, otro estudio realizado en Quito, en el año 2021 indica una tasa de incidencia más alta de 61,9 casos / 100.000 habitantes (21) y finalmente en Cuenca, se registra una incidencia de 45,3 casos / 100.000 habitantes (22).

Presentación clínica

La mayoría de los cánceres de próstata se diagnostican en la etapa localizada y son asintomáticos. Con poca frecuencia, el cáncer de próstata puede presentarse con síntomas inespecíficos del tracto urinario inferior, hematuria o hematospermia; sin embargo, estos síntomas se deben más comúnmente a afecciones no malignas. En particular, los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) como frecuencia, urgencia, nicturia y vacilación se relacionan más a menudo con una etiología benigna como la hiperplasia benigna de próstata (HPB) que con el cáncer de próstata. Estos síntomas también pueden deberse a una obstrucción de la salida de la vejiga, una infección del tracto urinario, prostatitis, cistitis intersticial o síndrome de dolor pélvico crónico. Sin embargo, a los pacientes les puede preocupar que estos u otros síntomas debidos a etiologías anatómicas, infecciosas o irritativas puedan indicar la presencia de cáncer de próstata (23,24).

Diagnóstico

El CaP y su adecuada estadificación juegan un papel fundamental para la atención clínica y del paciente. A pesar de los importantes avances en biología e imágenes, el examen rectal y la prueba de sangre del antígeno prostático específico (PSA) siguen siendo la piedra angular del cribado, así como la resonancia magnética multiparamétrica (mpMRI) para la estadificación local. Los avances recientes en mpMRI conducen a una interpretación

estandarizada y una mayor prescripción por parte de los médicos para mejorar la detección del CaP clínicamente significativo y seleccionar pacientes que requieren biopsias específicas. Sin embargo, su indicación sigue siendo controvertida en pacientes sin biopsia previa (25,26).

La medicina nuclear también está en continua evolución y la utilización de nuevos agentes radiofarmacéuticos como la colina o el galio68 (Ga68) junto con la tomografía computarizada o la resonancia magnética ha permitido mejorar la detección de ganglios linfáticos, metástasis a distancia y recurrencia prostática. Teniendo en cuenta esta enfermedad heterogénea, la utilización combinada de estas herramientas ayudará a los médicos y pacientes a elegir el tratamiento más adecuado y personalizado (26).

El cribado básico inicial incluiría PSA total, PSA libre y total y niveles de densidad de PSA. Se deben realizar al menos dos niveles de PSA separados antes de continuar con pruebas más avanzadas. Algunos expertos sugieren usar de 4 a 6 semanas de un antibiótico específico para la próstata (como doxiciclina, una fluoroquinolona o sulfametoxazol/trimetoprima) entre las dos pruebas (27,28).

¿Quién necesita derivación?

Hombres que tienen sospecha clínica de cáncer de próstata, ya sea debido a un antígeno prostático específico (PSA) alto o un examen rectal digital (ERD) anormal debe derivarse para una evaluación urológica (28). Los hombres con una predisposición genética conocida a desarrollar cáncer de próstata (aquellos con una variante patogénica en un gen que predispone al cáncer como BRCA2) también deben ser remitidos a urología para recomendaciones sobre exámenes de detección. El objetivo de la evaluación urológica es

determinar si se justifica una biopsia de próstata (que al momento es el gold estándar de diagnóstico), si pruebas adicionales pueden evitar la necesidad de una biopsia en ese momento y el momento adecuado para la reevaluación (27).

Decisión de realizar una biopsia

Los resultados de las pruebas de PSA, ERD y cualquier prueba e imagen complementaria se utilizan para informar la probabilidad clínica de albergar una enfermedad significativa y así guiar la decisión sobre si es necesaria una biopsia para obtener tejido para el diagnóstico histológico (29).

Tras la toma de decisiones compartida con el paciente, se procede a realizar una biopsia si (28):

- La esperanza de vida del paciente es de al menos 10 años (algunos pacientes realizarán una biopsia si la esperanza de vida es >5 años)
- El PSA está elevado por encima del rango para la cohorte de edad del paciente, o el PSA ha aumentado más de 0,75 ng/ml durante un año, o hay una anomalía palpable y preocupante en el ERD.

Diagnóstico de enfermedad no metastásica

El diagnóstico de cáncer de próstata requiere un examen histológico del tejido obtenido mediante una biopsia de próstata. El cáncer de próstata no se puede diagnosticar basándose

en el resultado del antígeno prostático específico (PSA), un examen físico, pruebas de laboratorio complementarias, estudios de imágenes o síntomas (30,31).

Si la biopsia indica cáncer de próstata, los patrones arquitectónicos de las células en la muestra de biopsia se utilizan para generar una puntuación de Gleason primaria (Anexo A) y secundaria que luego se utiliza para definir el grupo de grado, un sistema de clasificación de cinco niveles para el cáncer de próstata. (grupos GRADE del 1 al 5 (Anexo B)), que se correlaciona con el pronóstico y se utiliza para determinar enfoques de tratamiento para enfermedades localizadas según la estratificación del riesgo (Anexo C) (28).

La biopsia puede indicar un hallazgo histológico precanceroso. Sin embargo, una biopsia de próstata que no muestra cáncer no excluye la posibilidad de cáncer de próstata. La biopsia puede indicar hallazgos benignos incluso si hay cáncer de próstata porque utiliza una técnica de muestreo con un potencial sustancial de falta de tejido canceroso, incluso cuando se utilizan imágenes para guiar la biopsia. Por lo tanto, puede estar indicado repetir la biopsia si el nivel de PSA aumenta aún más o si los hallazgos en el tacto rectal o en las imágenes de la próstata justifican una nueva biopsia.

Diagnóstico de enfermedad metastásica

Individuos que presentan enfermedad metastásica sintomática con un patrón metastásico típico del cáncer de próstata (es decir, metástasis óseas) y un elevado PSA no necesitan una biopsia de próstata. Para los pacientes que presentan enfermedad metastásica de novo, si la confirmación del diagnóstico está clínicamente indicada, generalmente se puede obtener mediante un examen histológico de una muestra de biopsia de un foco metastásico, que es

menos invasivo que una biopsia de próstata guiada por ecografía transrectal (TRUS) (30,31).

Medición de PSA

Históricamente una concentración de PSA superior a 4 ng/ml se consideraba anormal en la mayoría de los casos. Aunque se han planteado inquietudes con respecto a la calibración de los diversos ensayos, esto tiene poca relevancia clínica, excepto que hace que sea más difícil interpretar cambios sutiles en el PSA a lo largo del tiempo (es decir, velocidad del PSA) cuando esos cambios involucran valores de PSA que se midieron usando diferentes ensayos (30,31).

Recomendaciones antes de realizar la prueba

- **Relaciones sexuales:** la actividad sexual puede elevar mínimamente el PSA (generalmente en el rango de 0,4 a 0,5 ng/ml) durante aproximadamente 48 a 72 horas después de la eyaculación. Generalmente no se pide a los pacientes que se abstengan de tener actividad sexual antes de la medición del PSA. Sin embargo, si una medición inicial es lo suficientemente alta como para impulsar potencialmente una intervención (es decir, una biopsia), pero está cerca de un valor límite, no es descabellado repetir la medición de PSA después de que el hombre se abstenga de eyacular durante al menos 48 horas (30,31).
- **Peso:** informar sobre un aumento de peso puede ser importante para los médicos debido a que el aumento del IMC se asocia con una concentración media de PSA más baja (30,31).
- **Medicamentos:** es importante que los pacientes informen sobre el uso de los siguientes medicamentos debido a que pueden alterar las cifras de PSA (30,31):

- Inhibidores de la 5-alfa-reductasa (finasterida y la dutasterida).
 - AINES
 - Paracetamol
- **Tacto rectal o ecografía transrectal:** se aconseja esperar un tiempo de 48 a 72 horas posterior a la realización de cualquiera de estos 2 procedimientos (32).

Rangos de referencia específicos por edad

En hombres sin cáncer de próstata, el PSA sérico refleja la cantidad de epitelio glandular, que a su vez refleja el tamaño de la próstata. Por lo tanto, a medida que el tamaño de la próstata aumenta con la edad, la concentración de PSA también aumenta; aumenta a un ritmo más rápido en hombres adultos mayores (32). En un estudio de 471 hombres, la concentración sérica de PSA aumentó aproximadamente un 3,2% (0,04 ng/ml) por año para una persona sana de 60 años (33). Como resultado, pueden ser apropiados diferentes rangos de referencia normales según la edad de un hombre (34):

- 40 a 49 años – 0 a 2,5 ng/ml
- 50 a 59 años – 0 a 3,5 ng/ml
- 60 a 69 años – 0 a 4,5 ng/ml
- 70 a 79 años – 0 a 6,5 ng/ml

Estos rangos de referencia específicos por edad se han propuesto como un medio para mejorar la especificidad y el valor predictivo positivo del PSA sérico en la detección del cáncer de próstata (33).

Avances en las pruebas de PSA

Los conceptos emergentes con respecto a las pruebas de PSA que pueden ayudar a refinar la interpretación de una concentración elevada incluyen (35,36):

- Densidad del PSA
- Velocidad del PSA
- PSA libre versus complejo o unido

PSAD

La PSAD es el PSA total dividido por el volumen prostático determinado por resonancia magnética o ecografía. La fórmula para el volumen de la próstata es = ancho x alto x largo x pi/6. Para la mayoría de los fines clínicos, Pi/6 se puede estimar en 0,52 para facilitar los cálculos. La densidad del PSA está destinada a minimizar el efecto del agrandamiento prostático benigno. En general, si la densidad del PSA es superior a 0,15, se considera sugestivo de malignidad (37,38).

Estudios en contra

Si bien un estudio inicial sugirió que la densidad de PSA era un método prometedor para distinguir pacientes con enfermedad de próstata benigna y maligna (39), informes posteriores han encontrado una superposición considerable en las densidades de PSA entre estos grupos (40). Un estudio multicéntrico que comparó la densidad del PSA con el PSA para la detección temprana del cáncer de próstata encontró que casi la mitad de los cánceres se habrían pasado por alto utilizando 0,15 ng/mL/cc como punto de corte para la biopsia (41).

Otro informe de 1809 hombres con enfermedad de próstata no tratada encontró que la sensibilidad de la densidad del PSA podría mejorar con el ajuste del valor de corte para diferentes rangos de PSA total: 0,1 ng/mL/cc para PSA total de 4 a 10 ng/mL y 0,19 ng/mL/cc para PSA total de 10 a 20 ng/mL. En esta cohorte, 111 de 401 hombres (27,7%) con PSA total en el rango de 2 a 4 ng/ml tenían cáncer de próstata. La medición de la densidad del PSA tuvo mejores resultados que la medición del PSA libre para identificar el cáncer en pacientes con total PSA en el rango de 2 a 4 ng/ml. Este no fue un estudio de detección y la aplicabilidad de las determinaciones de densidad de PSA para hombres asintomáticos con PSA total en el rango de 2 a 4 ng/ml es cuestionable (42).

Existen dificultades inherentes a la medición de la densidad del PSA, que incluyen errores en la medición del volumen prostático con TRUS y una variación intrapaciente de hasta el 15% en la densidad del PSA con mediciones repetidas (43).

Estudios a favor

Un metaanálisis reciente concluyó que el factor predictivo más útil para no encontrar cáncer de próstata significativo en hombres con estudios de resonancia magnética negativos (que no sean un biomarcador específico o una prueba de bioensayo) era una densidad de PSA de menos de 0,15 ng/ml (44).

En un artículo más reciente que informa sobre una cohorte prospectiva de 1290 hombres sometidos a una biopsia con plantilla extendida de la próstata, en este estudio reexaminaron el papel del PSAD (límite de $\geq 0,15$ ng/ml) y lo compararon con el PSA para la detección de CaP. El 34% de los hombres tenía PSA < 4 ng/ml, el 56% oscilaba entre 4 y 10 ng/ml y el 10% > 10 ng/ml. En el rango de PSA de 4 a 10 ng/ml, el área bajo la curva (AUC) del

PSAD fue significativamente mayor que la del PSA para cualquier CaP (AUC: 0,70 frente a 0,53, $p < 0,0001$) y CaP significativo (AUC: 0,72 frente a 0,57, $p < 0,0001$). PSAD tuvo mejores resultados que PSA para detectar CaP en hombres que tenían una biopsia negativa previa (AUC: 0,69 vs. 0,56, $p = 0,0001$) o no (AUC: 0,72 vs. 0,67, $p = 0,0001$). Para reducir un número inaceptable de cánceres insignificantes (41%-58%), el autor recomienda el uso de una puntuación continua (de 0,05 a 0,20 ng/ml) que se adapte a los objetivos individuales de cada paciente (45).

Algunos autores sugieren que, siempre que la prueba de PSA sea el pilar en la decisión de realizar una biopsia de próstata, se debe tener en cuenta la información sobre el volumen de la próstata, preferiblemente sobre la base de una evaluación de riesgo individual objetiva utilizando una calculadora de riesgos (RC) o un nomograma (46).

Competencia de la densidad de PSA

My Prostate Score (MPS)

Es un algoritmo predictivo desarrollado en la Universidad de Michigan. Incluye PSA, Antígeno 3 de cáncer de próstata (PCA3) y la fusión de la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) con el homólogo del oncogén (avian) del virus de la eritroblastosis v-ets E26 (ERG) en orina (que se encuentra en aproximadamente el 50% de todos los cánceres de próstata). Un aspecto negativo es que requiere un masaje prostático previo a la obtención de una muestra inicial del flujo urinario. Se están desarrollando futuras actualizaciones que eliminarían la necesidad de un masaje de próstata. Los informes iniciales no estaban seguros de que My Prostate Score superara a PCA3 solo, pero estudios de validación posteriores informaron que la sensibilidad para la enfermedad del grupo 2 de Gleason o superior es del 97% con un valor predictivo negativo del 98%, lo cual es muy competitivo.

También se ha demostrado que es superior a la densidad de PSA en la evaluación de pacientes con hallazgos PIRADS 3 en exploraciones por resonancia magnética (47).

CAPÍTULO III

OBJETIVOS

Objetivo General

- Establecer la utilidad de la densidad de PSA como tamizaje del cáncer de próstata en pacientes hombres que se han realizado un control prostático.

Objetivos Específicos

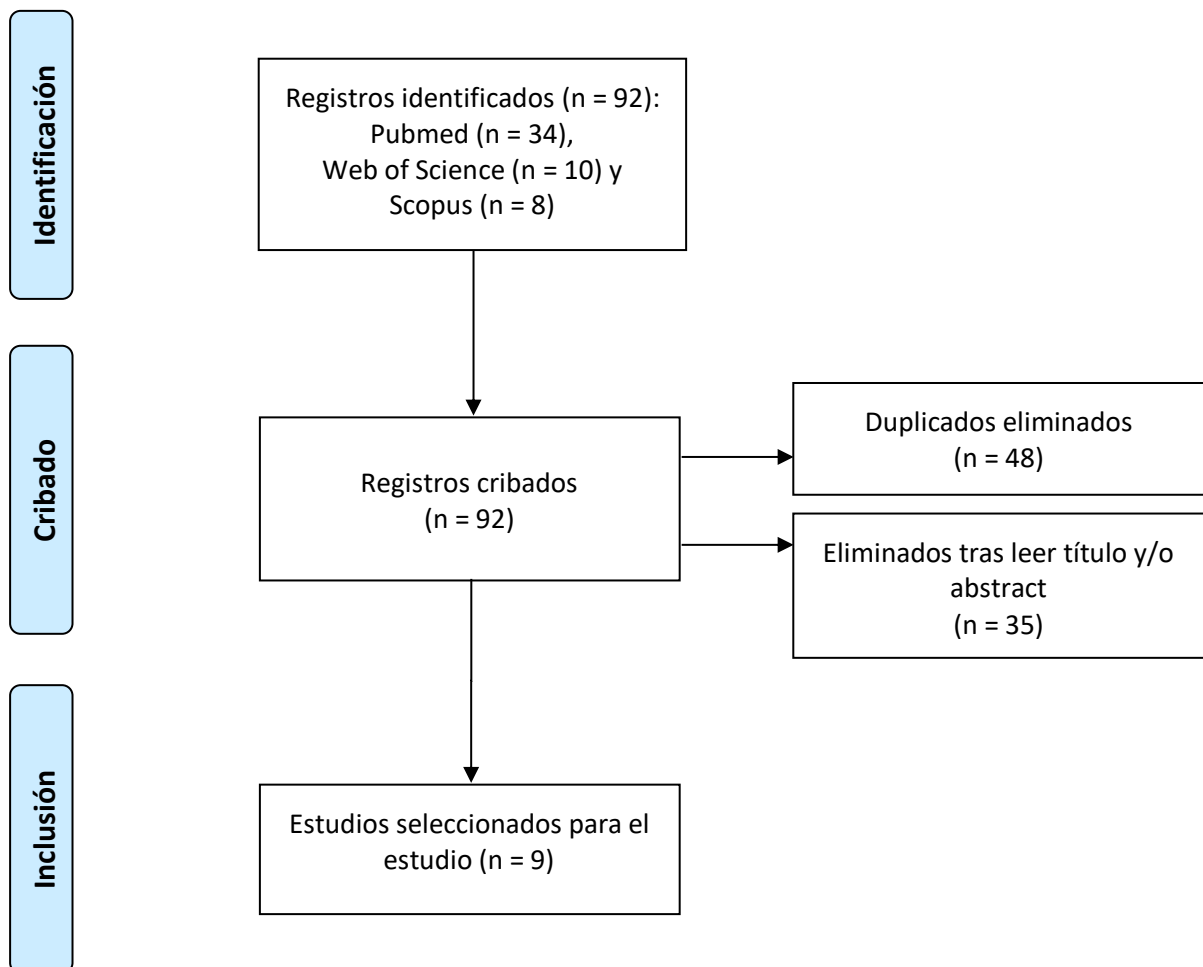
1. Revisar el concepto preciso de densidad de PSA.
2. Describir el punto de corte, la sensibilidad y la especificidad de la densidad de PSA.
3. Detallar la probabilidad de cáncer próstata en paciente con densidad de PSA elevada.

CAPÍTULO IV METODOLOGÍA

Diseño Metodológico

Revisión bibliográfica.

Método para la revisión de artículos



Criterios de inclusión

- Artículos científicos publicados en los últimos 5 años.
- Artículos escritos en español o inglés.
- Artículos que hablen sobre la densidad de PSA estableciéndose un valor predictivo que sea indicativo de realizar una biopsia de próstata.

Criterios de exclusión

- Artículos que no proporcionen información relevante para la investigación o que se encuentren incompletos.
- Artículos publicados hace más de 5 años.
- Artículos de fuentes no confiables.

Métodos e instrumentos para la recolección y control de la calidad de la información

Para la localización de artículos fueron utilizadas las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus y Web of Science, mediante la utilización de palabras claves MeSH y DeCS “Densidad del PSA”, “cáncer de Próstata”, “Biomarcadores” y “especificidad”, así como los operadores booleanos AND, OR Y NOT para simplificar la búsqueda.

CAPÍTULO V

RESULTADOS

Tabla 1. Concepto de densidad de PSA

Autor/es	Año	Lugar	Concepto
Yusim I, Krenawi M et al. (36)	2020	Israel	Proporción del PSA sérico y el volumen prostático (PSA sérico total/volumen prostático),
Nath C, Barman B et al. (48)	2020	India	La densidad del PSA es el valor calculado del PSA total en ng/ml dividido por el volumen de la próstata en ml. El volumen de la próstata se puede determinar objetivamente mediante resonancia magnética o ecografía.
Lee J, Yang S et al. (49)	2021	Corea del Sur	La densidad de PSA (PSAD) es un cálculo que se realiza en el momento del diagnóstico y es el nivel del antígeno prostático específico (PSA) en suero (ng/mL) dividido por el volumen de la glándula prostática (mL ³), lo que da como resultado un valor con las unidades, ng/ ml. El volumen de la próstata se calcula a partir de mediciones TRUS.
Aphinives C, Nawapun S, Tungnithiboon C (50)	2023	Tailandia	La densidad de PSA (PSAD), que se calcula a partir del nivel de PSA (ng/ml) dividido por el volumen de la próstata, es más precisa y tiene más especificidad que el nivel de PSA solo para la detección del cáncer de próstata.
Park D, Yu J (51)	2023	Corea del Sur	La densidad del PSA, expresada como el valor del PSA (en ng/ml) dividido por el volumen de la próstata (en mL ³), puede potencialmente identificar a los hombres que no tienen CaP pero que tienen un PSA elevado secundario a afecciones benignas.
Chang T, Lin W et al. (52)	2020	China	La densidad del PSA se definió como la relación entre el PSA sérico previo al tratamiento (ng/ml) y el volumen de la próstata (ml) según se determina a partir de la tomografía computarizada de planificación del tratamiento.
Öztürk C, Güngör Ö et al. (53)	2022	Turquía	Densidad de PSA (nivel de PSA total en suero dividido por el volumen de la próstata).
Carbunaru S, Stinson J et al. (54)	2021	Estados Unidos	PSAD (antígeno prostático específico en suero dividido por el volumen de la próstata) es un parámetro establecido para ayudar a determinar la necesidad de realizar biopsias de próstata.
Tapia M, Labra A et al. (55)	2019	Alemania	Densidad de PSA (PSAD): cociente de tPSA y el volumen de prostático.

Elaborado por: Olmedo, D.

Tabla 2. Punto de corte de la PSAD

Autor/es	Año	Lugar	Metodología / Muestra	Punto de corte
Yusim I, Krenawi M et al. (36)	2020	Israel	Estudio transversal n=992	0,20ng/mL
Nath C, Barman B et al. (48)	2020	India	Estudio transversal n=107	0,13 ng/mL
Lee J, Yang S et al. (49)	2021	Corea del Sur	Estudio transversal n=2300	0,18 ng/mL
Aphinives C, Nawapun S, Tungnithiboon C (50)	2023	Tailandia	Estudio transversal n=154	0,16 ng/mL
Park D, Yu J (51)	2023	Corea del Sur	Estudio transversal n=275	0,218 ng/mL
Chang T, Lin W et al. (52)	2020	China	Estudio transversal n=1038	0,367 ng/mL 0,454 ng/mL
Öztürk C, Güngör Ö et al. (53)	2022	Turquía	Estudio transversal n=38	0,16 ng/mL
Carbunaru S, Stinson J et al. (54)	2021	Estados Unidos	Estudio transversal n=143	0,07 ng/mL
Tapia M, Labra A et al. (55)	2019	Alemania	Estudio transversal n=267	0,11 ng/mL

Elaborado por: Olmedo, D.

Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de la PSAD

Autor/es	Año	Lugar	Metodología Muestra	Resultados
Yusim I, Krenawi M et al. (36)	2020	Israel	Estudio transversal n=992	Sensibilidad: 70% Especificidad: 79%
Nath C, Barman B et al. (48)	2020	India	Estudio transversal n=107	Sensibilidad: >90% Especificidad: >90%
Lee J, Yang S et al. (49)	2021	Corea del Sur	Estudio transversal n=2300	Sensibilidad: 67,11% Especificidad: 71,71% Tasa predictiva positiva: 70,34%
Aphinives C, Nawapun S, Tungnithiboon C (50)	2023	Tailandia	Estudio transversal n=154	Sensibilidad: 81,4% Especificidad: 54,7%
Park D, Yu J (51)	2023	Corea del Sur	Estudio transversal n=275	Sensibilidad: 59,5% Especificidad: 84,4%
Chang T, Lin W et al. (52)	2020	China	Estudio transversal n=1038	*PSA de 4,0 a 10,0 Sensibilidad: 50% Especificidad: 77,5% *PSA de 10,1 a 20,0 ng/ml Sensibilidad: 74,8% Especificidad: 70,9%
Öztürk C, Güngör Ö et al. (53)	2022	Turquía	Estudio transversal n=38	Sensibilidad: 73% Especificidad: 89%
Carbunaru S, Stinson J et al. (54)	2021	Estados Unidos	Estudio transversal n=143	PSAD Sensibilidad Especificidad ≥0,05 100% 7,9% ≥0,07 88,9% 31,6% ≥0,09 66,7% 42,1% ≥0,11 66,7% 60,5%
Tapia M, Labra A et al. (55)	2019	Alemania	Estudio transversal n=267	Sensibilidad: 67% Especificidad: 67%

Elaborado por: Olmedo, D.

CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN

Se incluyeron un total de 9 artículos que abordan la capacidad diagnóstica de la PSAD. Los estudios se desarrollaron entre 2019 a 2023 y abarcan una población total de 5314 personas.

En la era del cribado posterior al PSA todavía existe una gran preocupación por la baja fiabilidad del PSA para detectar el cáncer de próstata clínicamente significativo. El uso de PSAD fue desarrollado por primera vez por Benson et al. (56) para mejorar la tasa de detección de cáncer cuando el PSA oscilaba entre 4 y 10 ng/ml (zona gris). Posteriormente, Catalona et al. (57) encontraron un alto rendimiento de detección de cáncer (95% de sensibilidad) cuando utilizaron un límite de PSAD de 0,078 ng/ml² en hombres con valores de PSA en esta zona gris. Descubrieron que el 40% de los casos de cáncer se habrían pasado por alto con un límite de 0,15 ng /ml² en esta población. Hay que tener en cuenta que el valor de PSAD se basó originalmente en la plantilla de biopsia sextante descrita por Bazinet et al. (58), que ya no es el estándar. Está claro que cuanto más bajo se establece el umbral, más biopsias se realizan y menos cánceres se pasan por alto, pero la tasa de biopsias innecesarias y sobre detección de enfermedades no clínicamente significativas es mayor.

Recientemente, Aminsharifi et al. (59) estudió la precisión predictiva del PSAD para la detección de cáncer de próstata clínicamente significativo. Curiosamente, se ha descubierto que usar un límite de PSAD de 0,08 ng/ml² podría haber evitado 273 de 2162 biopsias (13%), omitiendo 48 de 622 no biopsias. -cánceres de próstata clínicamente significativos (grupo de grado 1 ISUP) (8%) y 10 de 499 cánceres clínicamente significativos (2%). Además, Nordström et al. (60) informaron que el uso de límites de

PSAD de 0,1 y 0,15 ng/ml² podría dar lugar a una tasa de detección omitida del 23% y el 51%, respectivamente, para cánceres clínicamente significativos. Pero, cuando establecieron un punto de corte de 0,07 ng/ml², pudieron evitar alrededor del 20% de las biopsias, mientras que solo omitieron alrededor del 7% de las Cánceres clínicamente significativos en pacientes con PSA de 3 ng/ml o más. Hay que tener en cuenta que estos estudios recientes se basan en un mayor número de biopsias de próstata en comparación con la clásica biopsia.

En un estudio realizado en 2020, el rendimiento del PSA fue relativamente pobre en comparación con el PSAD. Además, en esta población, un punto de corte de PSAD de 0,15 dio la mayor sensibilidad (70%) y especificidad (70%) para la detección de cualquier cáncer de próstata, mientras que un PSAD de 0,20 dio la mayor sensibilidad (70%) y especificidad (79%) para la detección de cáncer clínicamente significativo. Además, se descubrió que los pacientes con una PSAD superior a 0,19 tienen entre un 30% y un 60% de posibilidades de ser diagnosticados con cáncer clínicamente significativo, mientras que los pacientes con una PSAD inferior a 0,09 tienen muy baja probabilidad (4%) de tener cáncer de próstata clínicamente significativo (36).

La tendencia de PSAD a detectar cáncer de próstata clínicamente significativo se ha demostrado en varios escenarios clínicos. Por ejemplo, la integración de PSAD en los protocolos de vigilancia activa puede asociarse con mejores criterios de inscripción y una tasa reducida de ascenso y reclasificación hasta el 17,5% (61).

Vale la pena mencionar que hoy en día existen análisis de sangre adicionales disponibles comercialmente para ayudar a diagnosticar el cáncer de próstata clínicamente

significativo mejor que el PSA, como 4Kscore y el índice de salud de la próstata (PHI) y SelectMDx así como pruebas de orina que incluyen PCA-3 (62,63).

La PSAD fue un mejor predictor que el PSA solo de los resultados de la biopsia en pacientes sometidos a biopsia de próstata transrectal. Los hombres con PSAD inferior a 0,09 ng/ml² tenían pocas probabilidades de albergar enfermedad de grupo 2 o superior de ISUP cuando el PSA era ≤ 20 ng/ml. En pacientes con valores de PSAD entre 0,09 y 0,19 el aumento del volumen prostático aumenta el rendimiento del PSAD para la detección de enfermedades clínicamente significativas con lo cual se puede concluir que la PSAD es buen método para la toma de decisiones con respecto a la realización de biopsia (64).

CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES

Conclusiones

El PSAD como predictor de cáncer de próstata destaca como una contribución significativa a la evaluación clínica de esta enfermedad cuando se la utiliza en un contexto de diagnóstico integral. Sin embargo, de momento existe un debate por saber si es que esta prueba puede tener una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico precoz de CaP.

A partir de las consideraciones anteriores, se pueden extraer varias conclusiones clave:

1. Se puede unificar el concepto de la PSAD siendo este un cociente entre el PSA total y el volumen prostático.
2. Se obtuvo una media corregida para el punto de corte de la PSAD de 0,17 ng/mL; siendo ligeramente superior a la expuesta en bibliografías oficiales (GPC).
3. La probabilidad de tener cáncer con una prueba de PSAD alterada (menor a 0,15ng/dL) es del 73%. Esta probabilidad aumenta de manera proporcional al tamaño de la próstata.

Como comentario final de esta revisión se desea hacer hincapié en la necesidad de realizar investigaciones más amplias con respecto al tema además de llegar a consensos de especialistas. Si bien se han realizado estudios desde 1994 hasta el presente año, sigue

existiendo una falta de estudios con respecto a la utilidad de esta prueba en el diagnóstico precoz de cáncer de próstata.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schatten H. Brief Overview of Prostate Cancer Statistics, Grading, Diagnosis and Treatment Strategies. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Dec 7];1095:1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30229546/>
2. Tian JY, Guo FJ, Zheng GY, Ahmad A. Prostate cancer: updates on current strategies for screening, diagnosis and clinical implications of treatment modalities. *Carcinogenesis* [Internet]. 2018 Mar 8 [cited 2023 Dec 7];39(3):307–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29216344/>
3. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2018 [cited 2023 Dec 7];362. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30185521/>
4. Srinivasan S, Kryza T, Bock N, Tse BW, Sokolowski KA, Panchadsaram J, et al. Biochemical activity induced by a germline variation in KLK3 (PSA) associates with cellular function and clinical outcome in prostate cancer. *Res Sq* [Internet]. 2023 Mar 28 [cited 2023 Dec 7]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37034758>
5. Mikolajczyk SD, Marks LS, Partin AW, Rittenhouse HG. Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex. *Urology* [Internet]. 2002 [cited 2023 Dec 7];59(6):797–802. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12031356/>
6. Jia L, Strand DW, Goueli RS, Gahan JC, Roehrborn CG, Mauck RJ. PSA density is associated with BPH cellular composition. *Prostate* [Internet].

- 2022 Sep 1 [cited 2023 Dec 7];82(12):1162–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35652548/>
7. Bruno SM, Falagario UG, d’Altilia N, Recchia M, Mancini V, Selvaggio O, et al. PSA Density Help to Identify Patients With Elevated PSA Due to Prostate Cancer Rather Than Intraprostatic Inflammation: A Prospective Single Center Study. *Front Oncol* [Internet]. 2021 May 20 [cited 2023 Dec 7];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34094990/>
 8. Verma A, St. Onge J, Dhillon K, Chorneyko A. PSA density improves prediction of prostate cancer. *Canadian Journal of Urology*. 2014;21(3):7312–21.
 9. Van Andel G, Vleeming R, Kurth K, De Reijke TM. Incidental carcinoma of the prostate. *Semin Surg Oncol*. 2022;11(1):36–45.
 10. Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Dec 7];27(17). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36080493/>
 11. Wasim S, Lee SY, Kim J. Complexities of Prostate Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Dec 7];23(22). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36430730/>
 12. Williams ISC, McVey A, Perera S, O’Brien JS, Kostos L, Chen K, et al. Modern paradigms for prostate cancer detection and management. *Med J Aust* [Internet]. 2022 Oct 17 [cited 2023 Dec 7];217(8):424–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36183329/>
 13. Leslie SW, Soon-Sutton TL, I AR, Sajjad H, Skelton WP. Prostate Cancer. *Family Medicine: Principles and Practice: Eighth Edition* [Internet]. 2023

- Nov 13 [cited 2023 Dec 7];1407–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470550/>
14. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2010 Aug [cited 2023 Dec 7];19(8):1893–907. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20647400/>
 15. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Dec 7];9(4):217–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31854162/>
 16. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2015 Mar [cited 2023 Dec 7];65(2):87–108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25651787/>
 17. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Prostate Cancer Development: Therapeutic Implications. *Medicines (Basel)* [Internet]. 2019 Jul 30 [cited 2023 Dec 7];6(3):82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31366128/>
 18. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May [cited 2023 Dec 7];71(3):209–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
 19. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* [Internet]. 2018

- May 1 [cited 2023 Dec 7];319(18):1901–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801017/>
20. SOLCA. MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA EN GUAYAQUIL. PERÍODO 2009-2018 [Internet]. 2018 [cited 2023 Dec 7]. Available from: <http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/5%20Boletin%20Epi%20Ca%20Pr%C3%B3stata%202019.pdf>
 21. Patricia Cueva Wilmer Tarupi Registradoras María Belén Morejón Doris Chauca Paulina Bedón Silvia Jacho Colaboración Marcelo Soto Comité editorial Wilmer Tarupi Patricia Cueva Henry Caballero Olga González Andrés Velasco Presentación Henry Caballero C. Boletín Epidemiológico.
 22. SOLCA. Registro tumores Cuenca [Internet]. [cited 2023 Dec 7]. Available from: http://www.estadisticas.med.ec/webpages/quienes_somos-cuenca.jsp
 23. Gnanapragasam VJ, Greenberg D, Burnet N. Urinary symptoms and prostate cancer-the misconception that may be preventing earlier presentation and better survival outcomes. BMC Med [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Dec 8];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35922801/>
 24. Adamaki M, Zoumpourlis V. Prostate Cancer Biomarkers: From diagnosis to prognosis and precision-guided therapeutics. Pharmacol Ther [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Dec 8];228. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34174272/>
 25. Mohler JL, Antonarakis ES. NCCN Guidelines Updates: Management of Prostate Cancer. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 2019 May 1 [cited

- 2023 Dec 8];17(5.5):583–6. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31117038/>
26. De La Calle CM, Bhanji Y, Pavlovich CP, Isaacs WB. The role of genetic testing in prostate cancer screening, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Dec 8];34(3):212–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35238838/>
27. Boehm BE, York ME, Petrovics G, Kohaar I, Chesnut GT. Biomarkers of Aggressive Prostate Cancer at Diagnosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Dec 7];24(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36768533/>
28. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Dec 7];31(9):1119–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593798/>
29. Pinsky PF, Parnes H. Screening for Prostate Cancer. Solomon CG, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2023 Apr 13 [cited 2023 Dec 7];388(15):1405–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37043655/>
30. Coiner BL, Rais-Bahrami S, Gordetsky JB. Diagnosis and Pathologic Reporting of Prostate Cancer in the Era of MRI-Targeted Prostate Biopsy. *Surg Pathol Clin* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Dec 7];15(4):609–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36344178/>
31. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Bekelman JE, Cheng H, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2021 Feb 2 [cited 2023 Dec

- 7];19(2):134–43. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33545689/>
32. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. The American College of Physicians. *Ann Intern Med* [Internet]. 2022 [cited 2023 Dec 7];126(5):394–406. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9054286/>
33. Link RE, Shariat SF, Nguyen C V., Farr A, Weinberg AD, Morton RA, et al. Variation in prostate specific antigen results from 2 different assay platforms: Clinical impact on 2,304 patients undergoing prostate cancer screening. *Journal of Urology* [Internet]. 2004 [cited 2023 Dec 7];171(6 I):2234–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126793/>
34. Srinivasan B, Nanus DM, Erickson D, Mehta S. Highly portable quantitative screening test for prostate-specific antigen at point of care. *Curr Res Biotechnol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Dec 7];3:288–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35083431>
35. Javaeed A, Ghauri SK, Ibrahim A, Doheim MF. Prostate-specific antigen velocity in diagnosis and prognosis of prostate cancer - a systematic review. *Oncol Rev* [Internet]. 2020 Feb 18 [cited 2023 Dec 7];14(1):64–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32399138/>
36. Yusim I, Krenawi M, Mazor E, Novack V, Mabjeesh NJ. The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Dec 7];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33203873/>

37. Zou BZ, Wen H, Luo HJ, Luo WC, Xie QT, Zhou MT. Value of serum free prostate-specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer. *Ir J Med Sci* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2023 Dec 7];192(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37414978/>
38. Tsang CF, Lai TCT, Lam W, Ho BSH, Ng ATL, Ma WK, et al. Is prostate specific antigen (PSA) density necessary in selecting prostate cancer patients for active surveillance and what should be the cutoff in the Asian population? *Prostate Int* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Dec 7];7(2):73–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31384609/>
39. Benson MC, Ihn Seong Whang, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Dec 7];147(3 Pt 2):815–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1371554/>
40. Bare R, Hart L, McCullough DL. Correlation of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density with outcome of prostate biopsy. *Urology* [Internet]. 2018 [cited 2023 Dec 7];43(2):191–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7509526/>
41. Catalona WJ, Richie JP, DeKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Dec 7];152(6 Pt 1):2031–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7525994/>

42. Stephan C, Stroebel G, Heinau M, Lenz A, Roemer A, Lein M, et al. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of. *Cancer* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Dec 7];104(5):993–1003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16007682/>
43. Brawer MK, Aramburu EAG, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive the value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Dec 7];150(2 Pt 1):369–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7686982/>
44. Pagniez MA, Kasivisvanathan V, Puech P, Drumez E, Villers A, Olivier J. Predictive Factors of Missed Clinically Significant Prostate Cancers in Men with Negative Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Dec 8];204(1):24–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967522/>
45. Jue JS, Barboza MP, Prakash NS, Venkatramani V, Sinha VR, Pavan N, et al. Re-examining Prostate-specific Antigen (PSA) Density: Defining the Optimal PSA Range and Patients for Using PSA Density to Predict Prostate Cancer Using Extended Template Biopsy. *Urology* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Dec 8];105:123–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28431993/>
46. Verma A, St. Onge J, Dhillon K, Chorneyko A. PSA density improves prediction of prostate cancer. *Canadian Journal of Urology*. 2014;21(3):7312–21.

47. Olleik G, Kassouf W, Aprikian A, Hu J, Vanhuyse M, Cury F, et al. Evaluation of New Tests and Interventions for Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Dec 8];16(11):1340–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30442734/>
48. Nath CK, Barman B, Phukan P, Sailo SL, Dey B, Nath I, et al. Prostate-Specific Antigen Density: A Measurement to Differentiate Benign Hypertrophy of Prostate from Prostate Carcinoma. *J Lab Physicians* [Internet]. 2020 Mar [cited 2023 Dec 17];12(1):44. Available from: </pmc/articles/PMC7419169/>
49. Lee J, Yang SW, Jin L, Lee CL, Lee JY, Shin JH, et al. Is PSA density of the peripheral zone as a useful predictor for prostate cancer in patients with gray zone PSA levels? *BMC Cancer* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Dec 17];21(1):1–8. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-021-08216-6>
50. Aphinives C, Nawapun S, Tungnithiboon C. Diagnostic accuracy of MRI-based PSA density for detection of prostate cancer among the Thai population. *African Journal of Urology* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2023 Dec 17];29(1):1–8. Available from: <https://afju.springeropen.com/articles/10.1186/s12301-023-00335-9>
51. Park DH, Yu JH. Prostate-specific antigen density as the best predictor of low- to intermediate-risk prostate cancer: a cohort study. *Transl Cancer Res* [Internet]. 2023 Mar 31 [cited 2023 Dec 17];12(3):502–14. Available from: <https://tcr.amegroups.org/article/view/73368/html>

52. Chang TH, Lin WR, Tsai WK, Chiang PK, Chen M, Tseng JS, et al. Zonal adjusted PSA density improves prostate cancer detection rates compared with PSA in Taiwanese males with PSA < 20 ng/ml. *BMC Urol* [Internet]. 2020 Oct 7 [cited 2023 Dec 17];20(1):1–6. Available from: <https://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12894-020-00717-z>
53. Öztürk C, Güngör Ö, Ersay H, Ramadan SU. Correlation Between Prostate-Specific Antigen Density and Findings from Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of Prostate. *Cerrahpaşa Med J*. 2022;46(3):189–93.
54. Carbutaru S, Stinson J, Babajide R, Hollowell CMP, Yang X, Sekosan M, et al. Performance of prostate health index and PSA density in a diverse biopsy-naïve cohort with mpMRI for detecting significant prostate cancer. *BJUI Compass* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Dec 17];2(6):370–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bco2.91>
55. Fernanda Tapia MC, Labra AW, Adlerstein IL, Pablo Olivares JC, Schultz M, Silva CF, et al. PSA density as a new approach for management of PI-RADS 3 patients. *PELVIS Rev Chil Radiol*. 2019;25(4):119–27.
56. Benson MC, McMahon DJ, Cooner WH, Olsson CA. An algorithm for prostate cancer detection in a patient population using prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density. *World J Urol* [Internet]. 1993 Dec [cited 2023 Dec 8];11(4):206–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7508785/>
57. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology* [Internet].

- 2000 Aug [cited 2023 Dec 8];56(2):255–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10925089/>
58. Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, Aronson S, Péloquin F, Nachabe M, et al. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology* [Internet]. 1994 [cited 2023 Dec 8];43(1):44–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7506853/>
59. Aminsharifi A, Howard L, Wu Y, De Hoedt A, Bailey C, Freedland SJ, et al. Prostate Specific Antigen Density as a Predictor of Clinically Significant Prostate Cancer When the Prostate Specific Antigen is in the Diagnostic Gray Zone: Defining the Optimum Cutoff Point Stratified by Race and Body Mass Index. *J Urol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Dec 8];200(4):758–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29758219/>
60. Nordström T, Akre O, Aly M, Grönberg H, Eklund M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Dec 8];21(1):57–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29259293/>
61. Wei X, Xu J, Zhong S, Zou J, Cheng Z, Ding Z, et al. Diagnostic value of combining PI-RADS v2.1 with PSAD in clinically significant prostate cancer. *Abdom Radiol (NY)* [Internet]. 2022 [cited 2023 Dec 17];47(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35788882/>
62. Choe S, Patel HD, Lanzotti N, Okabe Y, Rac G, Shea SM, et al. MRI vs Transrectal Ultrasound to Estimate Prostate Volume and PSAD: Impact on

- Prostate Cancer Detection. *Urology* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Dec 17];171:172–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36152871/>
63. Stevens E, Truong M, Bullen JA, Ward RD, Purysko AS, Klein EA. Clinical utility of PSAD combined with PI-RADS category for the detection of clinically significant prostate cancer. *Urol Oncol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Dec 17];38(11):846.e9-846.e16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576527/>
64. Chung JH, Yu J, Song W, Kang M, Sung HH, Jeon HG, et al. Strategy for Prostate Cancer Patients with Low Prostate Specific Antigen Level (2.5 to 4.0 ng/mL). *J Korean Med Sci* [Internet]. 2020 Oct 26 [cited 2023 Dec 17];35(41). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33107227/>
65. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Dec 17];40(2):244–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492179/>
66. Cancer Research UK. TNM staging for prostate cancer [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 17]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/prostate-cancer/stages/tnm-staging>

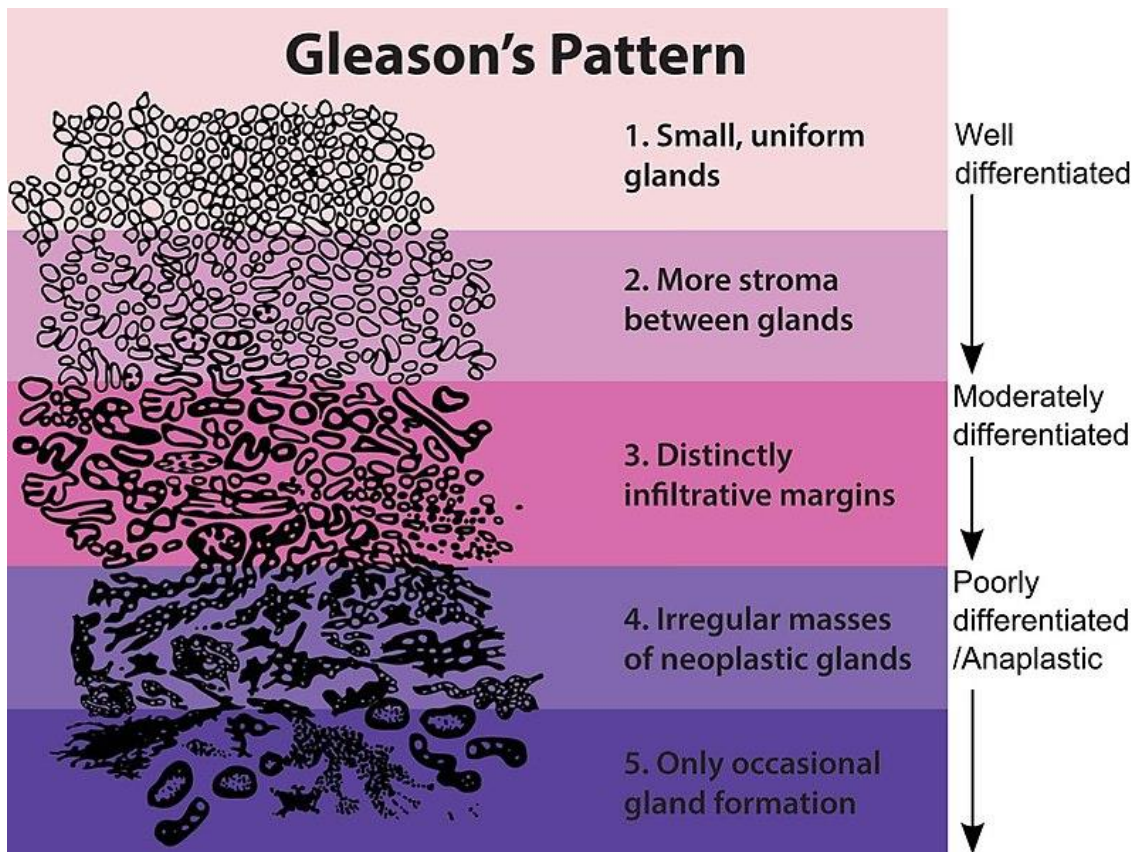
GLOSARIO

BRCA2:	proteína de susceptibilidad al cáncer de mama tipo 2
ERD:	examen rectal digital
ERG:	V-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog (avian)
mpMRI:	resonancia magnética multiparamétrica
PSA:	antígeno prostático específico
PSAD:	densidad del antígeno prostático específico
PCA3:	antígeno 3 de cáncer de próstata
TMPRSS2:	proteasa transmembrana serina 2

ANEXOS

Anexo A. Escala de Gleason

Puntuación	Interpretación
2 - 6	Baja agresividad, con un crecimiento lento. Con mejor pronóstico.
7	Agresividad intermedia.
8 - 10	Elevada agresividad. Peor pronóstico.



Fuente: (30,31)

Anexo B. Sistema de clasificación de grupos de grados ISUP

Grupo GRADE	Puntuación y patrón de Gleason
1	Grado 6 (3+3)
2	Grado 7 (3+4)
3	Grado 7 (4+3)
4	Grado 8 (4+4, 3+5 o 5+3)
5	Grado 9 o 10 (4+5, 5+4 o 5+5)

Fuente: Epstein J, Egevad L, et al. The American journal of surgical pathology (2016) 40(2) 244-252. (65)
ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica.

Anexo C. Esquema de estratificación del riesgo de cáncer de próstata localizado, según la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN)

Grupo de riesgo	Características clínicas/patológicas
Muy bajo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T1c Y ▪ Grupo de grado 1 Y ▪ PSA <10 ng/mL Y ▪ Menos de 3 fragmentos/núcleos de biopsia de próstata positivos, ≤50% de cáncer en cada fragmento/núcleo Y ▪ Densidad de PSA <0,15 ng/ml/g
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T1 a T2a Y ▪ Grupo de grado 1 Y ▪ PSA <10 ng/mL Y ▪ No califica para riesgo muy bajo
Intermedio favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sin características de alto o muy alto riesgo. ▪ No más de un factor de riesgo intermedio: <ul style="list-style-type: none"> • T2b a T2c O • Grupo de grado 2 o 3 • PSA 10 a 20 ng/mL
Intermedio desfavorable	<ul style="list-style-type: none"> Y ▪ Grupo de grado 1 o 2 Y ▪ Porcentaje de núcleos de biopsia positivos <50% ▪ Sin características de alto o muy alto riesgo. ▪ Dos o tres de los factores de riesgo intermedios: <ul style="list-style-type: none"> • T2b a T2c • Grupo de grado 2 o 3 • PSA 10 a 20 ng/mL
Alto	<ul style="list-style-type: none"> Y/O ▪ Grupo de grado 3 Y/O ▪ ≥50% de núcleos de biopsia positivos ▪ Sin características de muy alto riesgo.
Muy alto	<ul style="list-style-type: none"> Y ▪ T3a O ▪ Grupo de grado 4 o 5 O ▪ PSA >20 ng/mL ▪ T3b a T4 O ▪ Patrón de Gleason primario 5 O ▪ Dos o tres características de alto riesgo O ▪ >4 núcleos con grupo de grado 4 o 5

Fuente: Schaeffer E, Srinivas S, et al. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN (2021) 19(2) 134-143. (31)

Anexo D. Cáncer de próstata Estadificación TNM AJCC UICC 8ª edición

Tumor primario (T)	
T clínico (cT)	
Categoría T	Criterios T
TX	El tumor primario no se puede evaluar
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor clínicamente inaparente que no es palpable.
T1a	Hallazgo histológico incidental de tumor en 5% o menos del tejido resecado
T1b	Hallazgo histológico incidental del tumor en más del 5% del tejido resecado
T1c	Tumor identificado mediante biopsia con aguja que se encuentra en uno o ambos lados, pero no palpable
T2	El tumor es palpable y está confinado dentro de la próstata.
T2a	El tumor afecta la mitad de un lado o menos.
T2b	El tumor afecta más de la mitad de un lado, pero no de ambos lados.
T2c	El tumor afecta a ambos lados.
T3	Tumor extraprostático que no está fijo o no invade estructuras adyacentes
T3a	Extensión extraprostática (unilateral o bilateral)
T3b	El tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es)
T4	El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales, como el esfínter externo, el recto, la vejiga, los músculos elevadores y/o la pared pélvica.
T patológica (pT)	
Categoría T	Criterios T
T2	Órgano confinado
T3	extensión extraprostática
T3a	Extensión extraprostática (unilateral o bilateral) o invasión microscópica del cuello de la vejiga
T3b	El tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es)
T4	El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales, como el esfínter externo, el recto, la vejiga, los músculos elevadores y/o la pared pélvica.
<p>NOTA: No existe una clasificación patológica T1. NOTA: El margen quirúrgico positivo debe indicarse mediante un descriptor R1, que indica enfermedad microscópica residual.</p>	
Ganglios linfáticos regionales (N)	
categoría N	N criterios
NX	Los nodos regionales no fueron evaluados
N0	No hay nodos regionales positivos
N1	Metástasis en ganglio(s) regional(es)
Metástasis a distancia (M)	
categoría M	Criterios M
M0	Sin metástasis a distancia

M1	Metástasis distante
M1a	Ganglios linfáticos no regionales
M1b	Huesos)
M1c	Otros sitios con o sin enfermedad ósea

NOTA: Cuando hay más de un sitio de metástasis, se utiliza la categoría más avanzada. M1c es el más avanzado.

Antígeno prostático específico (PSA)

Los valores de PSA se utilizan para asignar esta categoría.

Valores de PSA

<10

≥10 <20

<20

≥20

Cualquier valor

Grupo de grado histológico (G)

Recientemente, el sistema Gleason se ha comprimido en los llamados grupos de grados.

Fuente: Cancer Research UK (2013). (66)

TNM: tumor, ganglio, metástasis; **AJCC:** Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer; **UICC:** Unión para el Control Internacional del Cáncer.

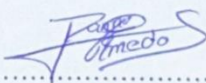
Anexo E. Resumen de punto de corte, sensibilidad y especificidad de la PSAD

Autor/es	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Muestra
Yusim I et al. (36)	0,20	70%	79%	992
Nath C et al. (48)	0,13	> 90%	> 90%	107
Lee J et al. (49)	0,18	67,11%	71,71%	2300
Aphinives C et al. (50)	0,16	81,4%	54,70%	154
Park D, Yu J (51)	0,21	59,5%	84,8%	275
Chang T et al. (52)	0,36 (PSA 4-10)	50%	77,5%	1038
	0,45 (PSA 10,1-20)	74,8%	70,9%	
Öztürk C et al. (53)	0,16	73%	89%	38
Carbunaru S et al. (54)	$\geq 0,05$	100%	7,9%	143
	$\geq 0,07$	88,9%	31,6%	
	$\geq 0,09$	66,7%	42,1%	
	$\geq 0,11$	66,7%	60,5%	
Tapia M et al. (55)	0,11	67%	67%	267
Media Corregida/total	0,17	73%	64%	4660

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Daniela Micaela Olmedo Suárez portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1805372719**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“UTILIDAD DE LA DENSIDAD DE LA PRUEBA DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECIFICO COMO PREDICTOR DE CÁNCER DE PRÓSTATA”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 22 de marzo de año 2024

F: 

Daniela Micaela Olmedo Suárez

C.I. 1805372719