



DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA POSTERIOR A TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN PACIENTES CON ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO ENTRE 4 Y 10 ng/ml

DIAGNOSIS OF PROSTATIC NEOPLASM LATER TO ANTIBIOTIC TREATMENT IN PATIENTS WITH PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN BETWEEN 4 AND 10 ng/ml

Infantes-Burgos Ronald Javier¹
Maciá-Carrasquilla Juan Alonso²
Ramos-Clason Enrique Carlos³

Correspondencia: drinfanteburgos@gmail.com

Recibido para evaluación: marzo-05- 2014. Aceptado para publicación: junio-17- 2014.

RESUMEN

Introducción: el antígeno prostático específico (PSA) es el marcador de afectación prostática más frecuentemente utilizado. Valores mayores de 4 ng/ml se han asociado a aumento en el diagnóstico de cáncer de próstata, por lo cual se indica la biopsia prostática. Sin embargo, existen otras entidades patológicas que también pueden causar dicho aumento, como las inflamaciones e infecciones de la próstata.

Objetivos: estimar la incidencia de cáncer de próstata en pacientes con PSA entre 4 y 10 ng/ml, que recibieron terapia con antibióticos por sospecha de prostatitis subclínica.

Materiales y métodos: estudio observacional realizado en historias clínicas de paciente de tres centros de Cartagena, Colombia, donde se incluyeron varones mayores de 50 años con PSA entre 4 y 10 ng/ml, sin manifestaciones clínicas de prostatitis. Se excluyeron aquellos con biopsias prostáticas previas, tratamiento previo para prostatitis, anomalías al tacto rectal o uso previo de inhibidores de 5-alfa reductasa. Se analizaron variables como edad, PSA antes y después del tratamiento antibiótico, la variabilidad de los niveles y el resultado de la biopsia. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando $p < 0.05$.

Resultados: se incluyeron las historias clínicas de 170 pacientes y se realizó diagnóstico de cáncer de próstata en el 29.4% de los pacientes. 38.3% de los pacientes evaluados de la Clínica Universitaria San Juan de Dios, 29.3% del Hospital Universitario el Caribe y 23.9% de la Clínica Medihelp Services. La mediana del valor del PSA pretratamiento fue 7.4 ng/ml (RI=6.3-8.6) y posterior al tratamiento de 7.6 ng/ml (RI= 6.5-9.4). En el grupo con cáncer de próstata, el PSA postratamiento tuvo mediana de 9.3 ng/ml (RI=7.9-10.9) y en el grupo sin cáncer 7.2 ng/ml (RI=6.1-8.4) ($p < 0.0001$). El aumento del PSA luego del tratamiento antibiótico en más de 2 ng/ml, mostró sensibilidad del 82.0% y especificidad del 59.2% para diagnóstico de cáncer de próstata.

Conclusiones: se encontró presencia de cáncer de próstata, luego de administrar antibióticos por supuesta prostatitis asintomática, en la tercera parte de los pacientes.

Rev.cienc.biomed. 2014;5(1):35-40

¹ Médico. Estudiante de postgrado. Sección de Urología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

² Médico. Especialista en Urología y Urología Pediátrica. Docente de la sección de urología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

³ Médico. Magíster en Salud Pública. Docente. Departamento de investigaciones. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.⁷ Estudiante de pregrado. Facultad de Medicina. Universidad del Magdalena. Colombia.

PALABRAS CLAVE

Neoplasias de la próstata; Antígeno prostático específico; Próstata.

SUMMARY

Introduction: the prostate-specific antigen (PSA) is the most frequently used indicator of affectation of the prostate. Values greater of 4 ng/ml have been associated with an increase in the diagnosis of prostatic neoplasm by which it is indicated the prostate biopsy. Nevertheless, there exist other disorders that also could cause the above mentioned increase, as the inflammations and infections of the prostate.

Objective: to estimate the incidence of prostatic neoplasm in patients with PSA between 4 and 10 ng/ml that received treatment with antibiotics by suspicion of subclinical prostatitis.

Methods: observational study carried out in clinical records of patients of three centers of Cartagena, Colombia, where male older of 50 years with PSA between 4 and 10 ng/ml and without clinical symptomatology of prostatitis were included. Those with previous prostate biopsy, previous treatment for prostatitis, abnormalities to the digital rectal examination or previous use of 5 alpha-reductase inhibitors were excluded. Variables as age, PSA before and later to the antibiotic treatment, the variability of the levels and the result of the biopsy were analyzed. The results were considered statistically significant when $p < 0.05$.

Results: the clinical records of 170 patients were included. Diagnosis of prostatic neoplasm was carried out in 29.4% of the patients. 38.3% of the patients evaluated in the Clínica Universitaria San Juan de Dios, 29.3% of the Hospital Universitario Del Caribe and 23.9% of the Clínica Medihelp Services. The median of the value of the PSA before the treatment was 7.4 ng/ml (IR=6.3-8.6) and later to the treatment it was of 7.6 ng/ml (IR=6.5-9.4). In the group with prostatic neoplasm, the PSA later to the treatment had a median of 9.3 ng/ml (IR=7.9-10.9) and in the group without neoplasm had a median of 7.2 ng/ml (IR=6.1-8.4) ($p < 0.0001$). The increase of the PSA later of the antibiotic treatment in more of 2 ng/ml showed sensibility of 82.0% and specificity of 59.2% for diagnosis of prostatic neoplasm.

Conclusion: later of the antibiotic treatment by suspicion of asymptomatic prostatitis, it was found prostatic neoplasm in the third part of the patients. **Rev.cienc.biomed. 2014;5(1):35-40**

KEYWORDS

Prostatic neoplasms; Prostate-specific Antigen; Prostate.

INTRODUCCIÓN

El antígeno prostático específico (PSA por sus siglas en inglés), actualmente es el marcador más utilizado para el diagnóstico precoz de cáncer de próstata. Cuando sus valores séricos superan los 4 ng/ml, se considera como alto el riesgo de padecer la enfermedad (1), por lo que estos pacientes deben ser sometidos a biopsia de próstata (2,3).

Sin embargo, la elevación de los valores de PSA puede asociarse a otro tipo de lesiones benignas (4,5), que cursan usualmente con valores PSA entre 4 y 10 ng/ml (3). Teniendo en cuenta que la elevación del PSA sérico puede ser causado por entidades no malignas como la prostatitis crónica (6,7), definida por los institutos nacionales de salud de

Estados Unidos, como prostatitis crónica tipo IV, asintomática y de solo confirmación histológica (8). El tratamiento antibiótico dirigido a dicho cuadro, puede disminuir los valores de PSA y mejorar la especificidad de la biopsia para diagnosticar cáncer de próstata (6,9). El objetivo del estudio es estimar la incidencia de cáncer de próstata en pacientes con PSA entre 4 y 10 ng/ml, que fueron tratados previamente con antibióticos por supuesta prostatitis asintomática.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó estudio observacional en las historias clínicas de tres instituciones de salud, Clínica Universitaria San Juan de Dios (CUSJD), Hospital Universitario del Caribe (HUC) y Clínica Medihelp Services (CMS), de Cartagena,

Colombia. Se incluyeron datos de varones con edades mayores a 50 años de edad, con reporte de PSA entre 4 y 10 ng/ml, ausencia de sintomatología clínica de prostatitis, que no obstante recibieron antibióticos por supuesta prostatitis crónica y posterior biopsia prostática. Se excluyeron los pacientes con biopsias prostáticas previas, diagnóstico y/o tratamiento previo de prostatitis, tacto rectal anormal con presencia de nódulo palpable, induración, fluctuación, dolor, recesos laterales obliterados o la ingesta de inhibidores de la 5-alfa reductasa.

De las historias clínicas se obtuvieron datos referentes a edad, PSA pre tratamiento antibiótico, antibiótico utilizado, duración del tratamiento en días, PSA postratamiento, diferencia de PSA, volumen prostático y resultado de la biopsia. Los resultados fueron expresados como proporciones en variables cualitativas, mediana y recorrido intercuartílico en variables cuantitativas. Como pruebas de hipótesis se utilizó el test de χ^2 y las pruebas no paramétricas en variables cualitativas y cuantitativas, respectivamente. Se evaluó la variabilidad en el PSA posterior al tratamiento por institución de salud y resultados de la biopsia de próstata. Los resultados fueron considerados estadísticamente significativos con un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio las historias clínicas de 170 pacientes con valores de PSA

entre 4 y 10 ng/ml. El 38.8% provenía de la Clínica Universitaria San Juan de Dios, 34.1% del Hospital Universitario del Caribe y 27.1% de la Clínica Medihelp Services.

La mediana de edad fue del 68.5 años [RI= 61-73]. El tratamiento antibiótico instaurado fue quinolona (ciprofloxacina en 98 y norfloxacina en 7 pacientes) en el 61.8% y Trimetoprim sulfametoxazol en el restante 38.2%. En el 99.4% de los casos, el tratamiento se realizó por treinta días. Posterior al tratamiento se realizó diagnóstico de cáncer de próstata en 50 pacientes (29.4%)

La mediana del PSA pretratamiento fue 7.4 ng/ml (RI= 6.3-8.6), postratamiento de 7.6 ng/ml (RI= 6.5-9.4), para una variación de 0.6 ng/dl (-0.9 a 1.9). La distribución de estas variables por instituciones donde se valoraron los pacientes se presenta en la Tabla N° 1. Se observó diferencia significativa entre las edades de los pacientes y los valores de PSA pretratamiento.

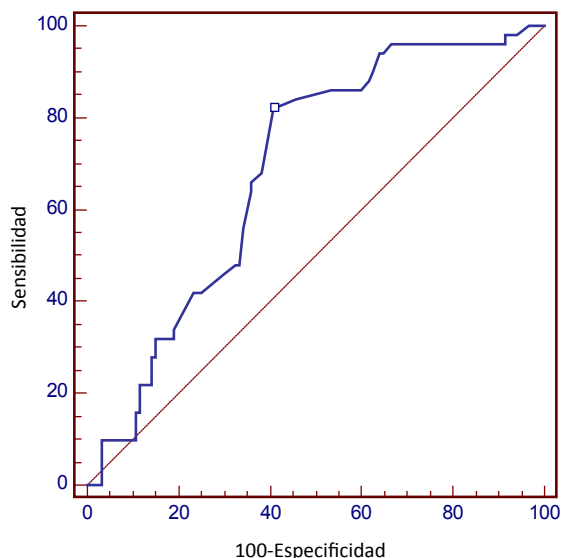
Al comparar los valores de PSA pretratamiento, postratamiento y la variación entre los mismos, según el resultado de la biopsia para cáncer de próstata, se encontraron diferencias significativas ($p < 0.0001$). En los pacientes cuya biopsia fue positiva para cáncer se observó elevación en el valor de PSA, luego del tratamiento con respecto a la cifra obtenida antes del antibiótico ($p < 0.0001$), lo cual no sucedió en los pacientes cuya biopsia fue negativa ($p = 0.0672$). (Tabla N° 2).

TABLA N° 1. DISTRIBUCIÓN POR INSTITUCIÓN DE PROCEDENCIA				
	CUSJD n=66	HUC n=58	CMS n=46	p
Edad, Me [RI]	67.5 [62 - 60]	73.0 [65.5 - 78]	63.5 [59 - 70]	<0.0001
Tratamiento antibiótico, n (%)				
Quinolonas	43 (65.2)	33 (56.9)	29 (63.0)	>0.5
Trimetoprim/sulfametoxazol	23 (34.8)	25 (43.1)	17 (37.0)	>0.5
Treinta días de tratamiento	65 (98.5)	58 (100.0)	46 (100.0)	>0.5
Cáncer de próstata	22 (33.3)	17 (29.3)	11 (23.9)	>0.5
PSA pretratamiento, Me[RI]	7.0 [5.5 - 8.6]	7.2 [6.4 - 8.6]	7.9 [6.6 - 8.5]	0.0408
PSA postratamiento, Me[RI]	7.6 [5.9 - 9.3]	7.5 [6.5 - 9.8]	7.5 [6.7 - 9.3]	0.5153
Variación PSA, Me[RI]	0.6 [-0.5 a 2.1]	0.4 [-0.7 a 1.9]	0.7 [-1.1 a 1.6]	0.6198

TABLA N° 2.
VALORES DE ANTÍGENOS PROSTÁTICO ESPECÍFICO
DISTRIBUCIÓN SEGÚN RESULTADO DE LA BIOPSIA

PSA	Biopsia positiva para cáncer de próstata n=50 (29.4%)	Biopsia negativa para cáncer de próstata n=120 (70.6%)	p
Pretratamiento	7.5 [6.8-9.2]	7.2 [6.1-8.5]	0.0922
Posttratamiento	9.3 [7.9-10.9]	7.2 [6.1-8.4]	<0.0001
Diferencia	1.1 [0.64 a3.1]	0.2 [-1 a 1.7]	<0.0001
P	<0.0001	0.0672	

Finalmente y dada la naturaleza cuantitativa de la variable independiente se realizó análisis por curva ROC, para estimar la capacidad predictiva para cáncer de próstata del aumento del PSA, encontrándose como punto de corte el incremento de más de 2 ng/ml, con sensibilidad de 82%, especificidad del 59.2% y área bajo la curva de 0.686 con un nivel de significancia de $p=0.0001$. (Figura N° 1).



Sensibilidad: 82%
Especificidad: 59.2%
Punto de corte PSA: > 2 ng/ml
Área bajo la curva: 0.686
Valor $p = 0.0001$

Figura N°1. Curva ROC. Capacidad predictiva de cáncer de próstata por cada 2 ng/ml de incremento del PSA.

DISCUSIÓN

El PSA aunque es buen marcador de afectación prostática, no es específico para ninguna de las alteraciones que pueden comprometer el órgano. El incremento del volumen prostático y la inflamación prostática, son

dos factores que pueden aumentar el PSA en paciente sin cáncer de próstata (10). Varios estudios han demostrado que la prostatitis crónica asintomática, puede elevar el PSA considerablemente (11-14).

Al evaluar un paciente con PSA entre 4 y 10 ng/ml, asintomático, existe preferencia en iniciar tratamiento antibiótico para tratar una potencial prostatitis crónica asintomática, buscar disminuir los valores de PSA y postergar la necesidad de biopsia de próstata (15). En el presente estudio se encontró incidencia de cáncer de próstata del 29.4%, en pacientes con PSA entre 4 y 10 ng/ml, similar a otras series, como las estudiadas por Gilbert et al (3) y Jung-Kim et al (16) quienes encontraron 30.8% y 26.5%, respectivamente.

La mediana de edad en el estudio fue de 68.5 años, lo que difiere a lo encontrado por otros autores, que reportan entre 56.2 a 65.2 años (15-17). En el presente estudio se encontró diferencia estadísticamente significativa en las medianas de edad entre instituciones, lo que puede ser atribuido a diferencias económicas, culturales y educacionales de los de pacientes que acuden a cada institución.

La variación del PSA pretratamiento y posttratamiento, fue incremento del 0.6 ng/ml, a diferencia de lo encontrado por otros autores. En un trabajo de Ping Tang et al, luego del tratamiento antibiótico la mediana de PSA disminuyó desde 14.0 ng/ml a 10.4 ng/ml ($p<0.01$) (17). A su vez Jung-Kim et al, reporta que la mediana de PSA pasó de 8.2 a 5.3 ng/ml ($p=0.001$) (16). El aumento observado, va contra lo reportado por otros autores (6,9) quienes señalan disminución de los valores de PSA luego del tratamiento. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los valores de PSA pretra-

tamiento y postratamiento para los paciente sin cáncer, lo que si se observó con los que presentaron cáncer prostático.

El incremento de más de 2 ng/ml, en pacientes sin antecedentes de prostatitis ni procedimientos invasivos a la próstata, para diagnóstico de cáncer de próstata tuvo sensibilidad del 82.0% y especificidad del 59.2%, valores superiores a lo reportado por diversos autores en Norteamérica y Europa, donde la probabilidad que un hombre sea diagnosticado con cáncer de próstata es del 25% (18-23), pero más bajo que los descritos por Ping Tang et al en China, donde encontraron sensibilidad de 91% y especificidad del 30% (17).

El estudio tiene como limitantes la realización a partir de historias clínicas, con pocas

variables y en población que no es representativa. No obstante, el hallazgo de cáncer de próstata en el 29.4% de los pacientes, sugiere la importancia de realizar seguimiento y vigilancia adecuada en los pacientes con valores PSA en rangos intermedios o bajos.

CONCLUSIONES

Se encontró cáncer de próstata, luego de recibir antibióticos para supuesta prostatitis asintomática, en la tercera parte de un grupo de paciente que fueron sometidos a biopsia por tener títulos de PSA entre 4 y 10 ng/ml.

CONFLICTOS DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: recursos propios de los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol.* 1991;145(5):907-923.
2. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, Yan Y. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology.* 2000;55(6):791-795.
3. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, Lowe FC. Evidence suggesting PSA cut point of 2.5 ng/ml for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology.* 2005;65(3):549-553.
4. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1995;154(2):407-413.
5. Carver BS, Bozeman CB, Williams BJ, Venable DD. The prevalence of men with National Institutes of Health category IV prostatitis and association with serum prostate specific antigen. *J Urol.* 2003;169(2):589-591.
6. Karazanashvili G, Managadze L. Prostate-specific antigen (PSA) value change after antibacterial therapy of prostate inflammation, as a diagnostic method for prostate cancer screening in cases of PSA value within 4–10 ng/ml and nonsuspicious results of digital rectal examination. *Eur Urol.* 2001;39:538-543.
7. Stancik I, Luftenegger W, Klimpfing M, Muller MM, Hoeltl W. Effect of NIH-IV prostatitis on free and free-to-total PSA. *Eur Urol.* 2004;46(6):760-764.
8. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA.* 1999;282(3):236-246.
9. Schaeffer AJ, Wu SC, Tennenberg AM, Kahn JB. Treatment of chronic bacterial prostatitis with levofloxacin and ciprofloxacin lowers serum prostate specific antigen. *J Urol.* 2005;174(1):161-164.
10. Sheikh M, Al-Saeed O, Kehinde EO, Sinan T, Anim JT, Ali Y. Utility of volume adjusted prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer in Arab men. *Int Urol Nephrol.* 2005;37(4):721-726.
11. Yaman O, Gogus C, Tulunay O, et al. Increased prostate-specific antigen in subclinical prostatitis: the role of aggressiveness and extension of inflammation. *Urol Int.* 2003;71:160-164.
12. Ozden C, Inal G, Adsan O, Yazici S, Ozturk B, Cetinkaya M. Detection of prostate cancer and changes in prostate-specific antigen (PSA) six months after surgery for benign prostatic hyperplasia in patients with elevated PSA. *Urol Int.* 2003;71(2):150-153.
13. Okada K, Kojima M, Naya Y, Kamoi K, Yokoyama K, Takamatsu T, Miki T. Correlation of histological inflammation in needle biopsy specimens with serum prostate-specific antigen levels in men with negative biopsy for prostate cancer. *Urology.* 2000;55(6):892-898.
14. Gümüş BH, Neşe N, Gündüz MI, Kandiloglu AR, Ceylan Y, Büyüksu C. Does asymptomatic inflammation increase PSA? A histopathological study comparing benign and malignant tissue biopsy specimens. *Int Urol Nephrol.* 2004;36(4):549-553.
15. Kobayashi M, Nukui A, Morita T. Serum PSA and percent free PSA value changes after antibiotic treatment. A diagnostic method in prostate cancer suspects with asymptomatic prostatitis. *Urol Int.* 2008;80(2):186-192.

16. Kim YJ, Kim SO, Ryu KH, Hwang IS, Hwang EC, Oh KJ, et al. Prostate cancer can be detected even in patients with decreased PSA less than 2.5 ng/ml after treatment of chronic prostatitis. *Korean J Urol.* 2011;52(7):457-460.
17. Tang P, Xie KJ, Wang B, Deng XR, Ou RB. Antibacterial therapy improves the effectiveness of prostate cancer detection using prostate-specific antigen in patients with asymptomatic prostatitis. *Int Urol Nephrol.* 2010;42(1):13-18.
18. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA.* 1997;277(18):1452-1455.
19. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA.* 1998;279(19):1542-1547.
20. Lodding P, Aus G, Bergdahl S, Frösing R, Lilja H, Pihl CG, Hugosson J. Characteristics of screening detected Prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng./ml. Prostate specific antigen. *J Urol.* 1998;159(3):899-903.
21. Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schulman CC, Marberger M. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol.* 2000;163(4):1144-1149.
22. Babaian RJ. Extended field prostate biopsy enhances cancer detection. *Urology.* 2000;55(4):453-456.
23. Babaian RJ, Johnston DA, Naccarato W, Ayala A, Bhadkamkar VA, Fritsche HA. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng./ml: relation to biopsy strategy. *J Urol.* 2001;165:757-760.



**Universidad
de Cartagena**
Fundada en 1827

MISIÓN

La Universidad de Cartagena, como institución pública, mediante el cumplimiento de sus funciones sustantivas de docencia, investigación, internacionalización y proyección social, forma profesionales competentes en distintas áreas del conocimiento, con formación científica, humanística, ética y axiológica, que les permitan ejercer una ciudadanía responsable, contribuir con la transformación social, y liderar procesos de desarrollo empresarial, ambiental, cultural en el ámbito de su acción institucional.

VISIÓN

En 2027, la Universidad de Cartagena se consolidará como una de las más importantes instituciones públicas de educación superior del país; para ello, trabajará en el mejoramiento continuo de sus procesos administrativos, financieros, académico, investigativos, de proyección social, internacionalización y desarrollo tecnológico, con el fin de alcanzar la acreditación institucional de alta calidad y la acreditación internacional de sus programas.