

Estudio Bioquímico clínico sobre el comportamiento del antígeno prostático específico en individuos de distintos grupos etarios expuestos a organofosforados y carbamatos

Clinical biochemical study on the behavior of prostate-specific antigen in individuals of different age groups exposed to organophosphates and carbamates

José Moreno-Serrano*¹, Edwin Caraguay Chamba² y Ana Judith Eras Curimilma³

¹ *Facultad Agropecuaria y de Recursos Naturales Renovables, Universidad Nacional de Loja, Loja, Ecuador.*

² *Ministerio de Salud, Santa Elena, Ecuador.*

³ *Ministerio de Salud, Loja, Ecuador.*

Fecha de recepción del manuscrito: 14/09/2019

Fecha de aceptación del manuscrito: 13/11/2019

Fecha de publicación: 31/12/2019

Resumen—Las alteraciones prostáticas son una de las problemáticas más habituales que afecta a los varones mayores de 40 años, entre las cuales las más frecuentes son: hiperplasia prostática benigna, prostatitis, cáncer prostático, etc. Así, la determinación del antígeno prostático específico (PSA) en la actualidad es una prueba de tamizaje para el cáncer de próstata y otras alteraciones prostáticas. El presente estudio es de diseño observacional descriptivo de corte transversal, donde se incluyeron 60 individuos del sexo masculino, con edades entre 40 a 70 años, que han sido expuestos durante años a plaguicidas (organofosforados y carbamatos). Se determinó la medición de concentración de PSA con el método ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay). Se obtuvieron valores de PSA total (>4,0 ng/ml) y PSA libre (>0,90 ng/ml) y valores de PSA libre/total (<25 %) a partir de los 50 años de edad. Se estableció en este estudio que el aumento del valor del PSA de manera temprana en varones de 50 años de edad podría tener relación directa con la exposición de los agricultores a organofosforados y carbamatos.

Palabras clave—PSA total; PSA libre; Organofosforados; Carbamatos.

Abstract—Prostate alterations are one of the most common problems that affect men over 40 years old, being the most frequent: benign prostatic hyperplasia, prostatitis, prostate cancer, etc. Thus, the determination of the prostate specific antigen (PSA) is currently a screening test for prostate cancer and prostate abnormalities. The present study is a descriptive cross-sectional observational design, where 60 male individuals were included, aged between 40 and 70, who have been exposed for years to pesticides (organophosphorated and carbamates). The measurement of PSA concentration was determined with the ECLIA method (electrochemiluminescence immunoassay). Total PSA values (>4.0 ng / ml) and free PSA (>0.90 ng/ml) and free/total PSA values (<25 %) were obtained after 50 years of age. It was established in this study that the increase in the value of PSA early in 50-year-old men could be directly related to farmers' exposure to organophosphorated and carbamates.

Keywords—Total PSA; Free PSA; Organophosphorated; Carbamates.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el uso de plaguicidas ha ido en aumento debido a la necesidad de producir una mayor cantidad de alimentos y evitar pérdidas en los cultivos, siendo utilizados alrededor de 2,3 millones de toneladas por año en el mundo (Mahmood et al., 2016). A pesar de que estos productos prometen una mayor protección a la planta, los

riesgos asociados al ambiente y a la salud humana han superado los beneficios, ocasionando enfermedades crónicas, neurodegenerativas, cáncer y malformaciones congénitas (Van Mael Fabry et al. 2010; Meenakshi et al. 2012). Los tipos de cáncer más comunes relacionados con plaguicidas son: enfermedades malignas de la sangre que provocan cánceres en la edad adulta (linfoma no-Hodgkin), cáncer en la médula ósea (mieloma múltiple), leucemia mieloide, síndrome mielodisplásico, sarcomas en tejido blando, carcinomas y tumores malignos en el sistema nervioso central, cáncer de la piel, cáncer del labio, tumores cerebrales,

cáncer del tracto respiratorio, cáncer gastrointestinal, cáncer del tracto urinario, cáncer en los testículos y cáncer en la próstata (Peter, 2014).

Diversas anomalías prostáticas, entre ellas el cáncer de próstata, son las patologías tumorales más frecuentes a nivel mundial. En 2002 hubo 679 000 nuevos casos de cáncer de próstata en el mundo, y es el quinto cáncer más frecuente en el mundo y el segundo más frecuente en varones (el 11,7 % de nuevos casos de cáncer: el 19 % en países desarrollados y el 5,3 % en países en desarrollo) (International Agency for Research on Cancer, 2019). Ecuador ocupa el puesto 32 de incidencia de cáncer de próstata a nivel mundial, constituyendo este como la segunda causa de muerte en nuestro país en pacientes de sexo masculino y afectando al 50 % de los varones mayores de 65 años, produciendo 6 177 egresos hospitalarios. A su vez, en el 2009 en la provincia de Loja se presentaron 38 casos de neoplasias malignas de próstata con 1,8 % y una tasa de 8,7 a nivel nacional en hombres (INEC, 2010).

De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), se estima que con la introducción de la prueba de Antígeno Prostático Específico (PSA) se contribuiría en una reducción de la mortalidad por cáncer de próstata entre el 20 % y el 30 %. El PSA es una glucoproteína producida por el epitelio prostático en forma exclusiva, lo que lo ha distinguido como marcador no invasivo y sensible de enfermedades de la glándula prostática, incluyendo el cáncer prostático, aunque se ha observado que la hiperplasia prostática benigna (HPB), así como la prostatitis, también elevan el nivel de PSA (Roehrborn, Boyle, Gould, Waldstreicher, 1999). Su medición está indicada en pacientes mayores de 40 años con antecedentes familiares directos de cáncer de próstata y en todos aquellos mayores de 45 años con HPB para el tamizaje del cáncer prostático.

Para distinguir la elevación del PSA producido por hiperplasia benigna de próstata y cáncer prostático se puede relacionar los niveles de PSA libre con relación al PSA total, pues el cáncer prostático presenta niveles elevados de PSA total y bajos de PSA libre con respecto al total (la fracción PSAL/PSA): si esta es menor al 18 % y PSA total está por encima de 7 g/l ayuda a diferenciar a pacientes con cáncer prostático de los de hiperplasia benigna de próstata (Savón, 2019; Bedoya Ludovic, 2006; Colomo Santos, 2007).

Sin embargo, hay muchos factores que pueden afectar los niveles del PSA, como la edad, raza, estilos de vida, entre otros. Algunas glándulas prostáticas producen más antígeno que otras. Los niveles del antígeno también pueden verse afectados por procedimientos médicos, medicamentos, un ligero agrandamiento de la próstata, infecciones urinarias y prostáticas, hiperplasia prostática, actividad sexual, tacto rectal, las ecografías transrectales, constipación intestinal o diarrea, hemorroides, varicocele, orquitis, etc. (Ramos, Fullá, Mercado, 2018).

El objetivo de este estudio fue determinar el comportamiento del antígeno prostático específico (PSA) en individuos de distintos grupos etarios expuestos a organofosfora-

dos y carbamatos. Los valores obtenidos servirán de guía para aplicar criterios de medicina preventiva que ayudarán al profesional de la salud en el diagnóstico precoz de patologías prostáticas en etapas tempranas y orientar así a la búsqueda de asociaciones entre variables e incidencia de este tipo de alteraciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

En este estudio de diseño observacional descriptivo de corte transversal, mediante entrevista estructurada, se seleccionaron 60 individuos del sexo masculino, sin presentar patologías prostáticas en su estado de salud, con edades entre 40 y 70 años, agrupados en franjas etarias de 40 a 49, 50 a 59 y 60 a 70 años respectivamente, valorándose como criterio de inclusión el pertenecer a la Asociación de Agricultores del Cantón Pindal de la Provincia de Loja, y el uso de agroquímicos del grupo de los organofosforados y carbamatos, dentro de las labores agrícolas. Para la selección de los individuos se siguieron las recomendaciones del Panel de Expertos en Teoría de los Valores de Referencia de la IFCC (Federación Internacional de Química Clínica) (Horowitz et al., 2010), siendo los criterios de inclusión ausencia de patología prostática, clínicamente sin dificultad en la micción, el examen dígito rectal normal con resultados negativos a los métodos auxiliares de diagnóstico: citoscopia y ultrasonografía, previos a la determinación del PSA.

Para la determinación de valores de referencia del PSA en individuos en estado de salud sin patologías prostáticas, se procedió a toma de muestra de sangre venosa y obtención de suero, con ayuno alimentario y sin ingesta de alcohol las 12 horas previas. Se determinó la medición de concentración de PSA con el método ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay), concebido para su empleo en los analizadores automáticos Elecsys cobas e (Deeks, 2015).

Con 20 L de muestra, se realizó la primera incubación del anticuerpo monoclonal biotinilado anti-PSA y un anticuerpo monoclonal anti-PSA marcado con quelato de rutenio formando un complejo sándwich. Después se incorporaron micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fijó a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina. La mezcla de reacción fue trasladada a una célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijaban a la superficie del electrodo.

Los elementos no fijados se eliminaron posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador. Los resultados se obtuvieron mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo. Los valores de referencia fueron los que se utilizan en la mayoría de los laboratorios y que fueron aprobados y difundidos por la Prostate Cancer American Society (Wolf, 2010) (Tabla 1).

Tabla 1: Valores de referencia de PSA total.

Rango	Valor g/L
Normalidad	0,001-4
Ligeramente elevado	4-10
Moderadamente elevado	10-19,9
Sumamente elevado	>20

Análisis de datos

Para el análisis estadístico de los datos obtenidos, se utilizó el software InfoStat (Di Rienzo et al., 2010) versión 2010, con el cual se realizó el análisis de varianza ANOVA para cada una de las variables (PSA total, PSA libre y PSA libre/total) según el grupo etáreo. Se establecieron diferencias significativas con el test de Tukey al 0,05 % de probabilidad con el objetivo de identificar y analizar si existen diferencias significativas entre grupos.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos presentaron diferencias significativas de acuerdo a grupos etarios en las determinaciones de PSA Total ($p < 0,0001$), PSA libre ($p < 0,0001$) y PSA Libre/total ($p = 0,0004$). En la determinación de PSA total, el rango de edad entre 40-49 años presentó un nivel de 1,59 0,46 ng/ml, mientras que los rangos de edad de 50-59 años y 60-70 años presentaron niveles más elevados de PSA total entre 4,49 0,47 y 4,35 0,52 ng/ml respectivamente (Figura 1). En el PSA libre, el rango de edad entre 40-49 años presentó un nivel de 0,50 0,06 ng/ml, mientras que los rangos de edad de 50-59 años y 60-70 años presentaron niveles más elevados de PSA libre entre 0,91 0,06 y 0,97 0,07 ng/ml respectivamente (Figura 1).

De las 60 muestras procesadas para la determinación de PSA total, se encontraron 45 casos dentro del rango de normalidad representando así el 75 %, 14 casos dentro del rango ligeramente elevado (23 %) y 1 caso dentro del rango moderadamente elevado (2 %). No se evidenciaron casos en el rango de sumamente elevado (Figura 2).

Según la relación de PSA libre/total, el rango de edad entre 40-49 años presentó un valor de 35,51 2,07 %, mientras que los rangos de edad de 50-59 años y 60-70 años presentaron valores entre 25,03 2,12 y 23,91 2,36 % respectivamente (Figura 3). Se determinó que, de las 60 muestras procesadas, 46 casos estuvieron dentro del rango normal (>25 %), representando así el 77 %, y 14 casos dentro del rango alterado (<25 %) representado por el 23 % (Figura 4).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos indican que, a partir de los 50 años en los pacientes evaluados expuestos a agroquímicos, aumenta los niveles de PSA total (>4,0 ng/ml) y PSA libre (>0,90 ng/ml) y presentan disminución de los valores de PSA Libre/total (<25 %) con respecto a los grupos etarios inferiores, y con ello aumentaría la posibilidad de desarrollar algún tipo de enfermedad prostática. Son resultados similares a los encontrados por Ormachea, Sánchez, Callisaya, y

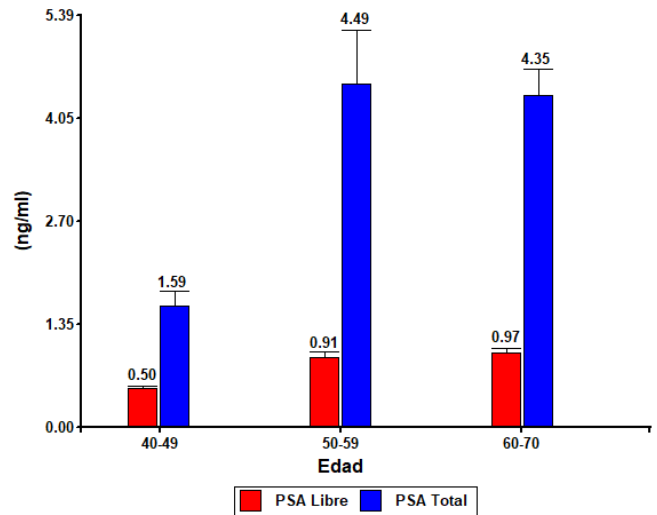


Fig. 1: Determinaciones de PSA Total y PSA libre, en agricultores expuestos a organofosforados y carbamatos, de acuerdo a grupos etáreos.

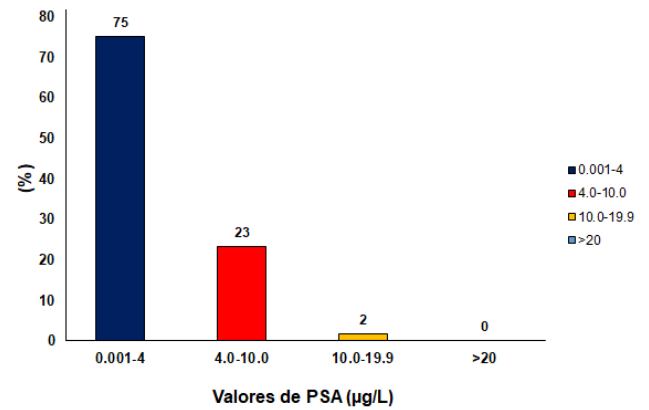


Fig. 2: Determinaciones de PSA total en rango normal, altamente elevado, ligeramente elevado y moderadamente elevado en porcentaje total por ECLIA (electroquimioluminiscencia immunoassay), en agricultores expuestos a organofosforados y carbamatos.

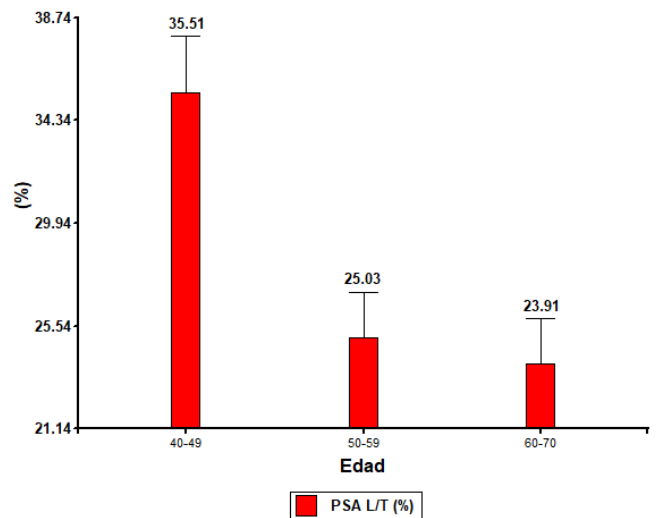


Fig. 3: Determinaciones de PSA Libre/total, en agricultores expuestos a organofosforados y carbamatos, de acuerdo a grupos etáreos

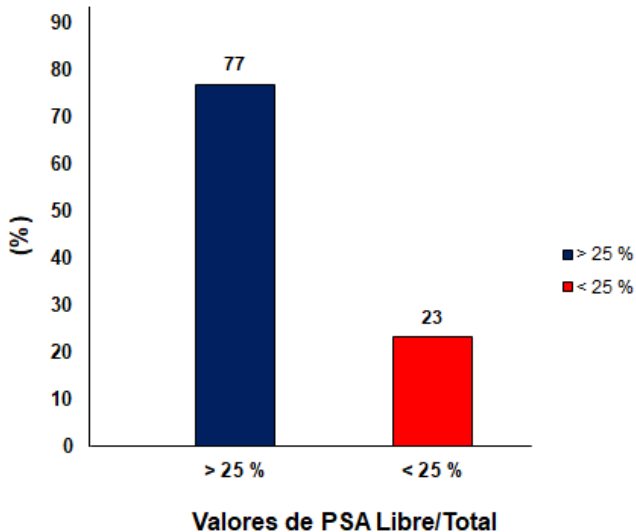


Fig. 4: Determinaciones del índice PSA Libre/Total en rango normal y alterado en porcentaje total por ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay), en agricultores expuestos a organofosforados y carbamatos,

Salcedo (2011), quienes encontraron que la mayor incidencia de casos elevados de PSA (22,51 %) se daban a partir de los 51 años de edad. Por el contrario, en un estudio realizado por Portilla (2004), donde evaluaron los niveles de PSA por edades, se obtuvo un incremento progresivo de estos valores, atañendo las mayores cifras a los pacientes con más de 70 años de edad. Así también, Portilla et al. (2000), en un estudio de PSA por edades realizado a 522 pacientes con próstatas normales, se comprobó un aumento progresivo de los valores de 0 a 6,5 ng/ml, correspondiendo las mayores cifras a los pacientes con más de 70 años. Estos estudios demuestran la relación significativa entre los valores de PSA total y la edad, evidenciando que la edad es un factor predisponente que conlleva a mayor riesgo de padecer algún tipo de enfermedad prostática. Castro-Díaz, Díaz-Cuervo, y Pérez (2013) señalan a la edad como el factor de riesgo más importante en la génesis de la HPB.

Así también, se pudo apreciar que el 23 % de los pacientes presentaron niveles de PSA total en rango ligeramente elevado (4,0-10,0) y un 2 % dentro del rango moderadamente elevado (10,0-19,9). Resultados similares en relación al nivel de PSA total fueron descritos por otros autores, como en el estudio realizado por Ormache, Sánchez, Callisaya y Salcedo (2011), en 422 muestras con solicitudes de determinación de PSA para hipertrofia benigna, quienes encontraron valores altamente elevados (2,2 %), moderadamente elevados (4,4 %) y ligeramente elevados (14 %) entre 61 y 80 años, afirmando que el PSA es de vital importancia tanto para HPB como para el cáncer de próstata. García (2014) estudió 855 pacientes, encontrando que el valor medio de PSA fue de 2.1 3.2 ng/ml y una correlación positiva entre PSA y volumen prostático, resultados que guardan relación a los encontrados en este estudio que presentó el 75 % de los casos dentro del rango de normalidad en el PSA. Así también Mendoza y Zambrano (2013) realizaron un estudio para conocer los niveles de PSA y su relación con la aparición de HPB en pacientes mayores de cuarenta años, y

reportaron que el 24,8 % de los pacientes mayores a 60 años presentaron niveles de PSA mayores a 4,0 ng/ml y de estos el 50 % fueron diagnosticados de HPB, resultados que son similares a los obtenidos en este estudio donde el 25 % de los pacientes tuvieron el PSA total superior a 4,0 ng/ml.

En este estudio se encontró un considerable porcentaje de pacientes (23 %) con un índice de relación de PSA Libre/total dentro del rango alterado (<25 %). Este resultado guarda relación con lo enunciado por Gaspar et al. (2000), quienes encontraron diferencias muy significativas estadísticamente entre el porcentaje PSA-L/PSA-T para los pacientes que tenían cáncer de próstata, no así para los pacientes con HPB. El valor del porcentaje resultó de mucha utilidad para diferenciar entre cáncer prostático y HPB. Un valor menor a 25 % indica una población con alto riesgo de cáncer, un valor superior a 25 % evita una biopsia (Gaspar et al., 2000).

Los resultados de este estudio señalan a la edad como factor de riesgo para el aumento de los niveles de PSA total, PSA libre y PSA Libre/total en rango alterado, y sin embargo parecería que posiblemente la exposición a agroquímicos por parte de los pacientes podría tener relación con los valores alterados de PSA. Castro-Díaz, Díaz-Cuervo, y Pérez (2013) señalan que más del 80 % de los varones mayores de 80 años y la mitad de los mayores de 60 presentan sintomatología prostática en diversos grados. Asimismo, se habla como factor etiológico el estado hormonal del paciente y algunos factores como la obesidad, exposición a sustancias tóxicas y los estilos de vida como factores de modificación de los niveles de antígeno prostático.

CONCLUSIONES

El aumento en los valores de concentración de PSA total (>4,0 ng/ml), PSA libre (>0,90 ng/ml) y la disminución del índice PSA Libre/total (<25 %), de manera temprana en varones de 50 años de edad expuestos a agroquímicos organofosforados y carbamatos tiene directa relación con la edad, dado que, a mayor edad, mayor concentración de PSA total y PSA libre, y menor porcentaje de PSA Libre/total. La determinación de la concentración de PSA con el método ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) fue considerado en el presente estudio más como una prueba de tamizaje que de confirmación diagnóstica de cáncer de próstata, la cual servirá de guía para aplicar criterios de medicina preventiva que ayudarán al profesional de la salud en el monitoreo, criterios de respuesta al tratamiento y evolución y detección de las recaídas en cáncer de próstata.

REFERENCIAS

- Bedoya, L., Ludovic, M. (2006). Antígeno Prostático Específico para la Detección Temprana de Cáncer de Próstata. *Revista Nueva Ciencia*, 14(8), 82-88.
- Castro-Díaz, D., Díaz-Cuervo, H., Pérez, M. (2013). Hiperplasia benigna de próstata y su tratamiento: impacto en calidad de vida y función sexual. *Actas Urológicas Españolas*, 37(4), 233-241. doi: 10.1016/j.acuro.2012.08.001

Colomo, R., Santos, A. (2007). Niveles de PSA en Relación a Patologías Prostáticas. *Revista Salud y Ciencia. Tucumán-Argentina*, 5(1), 130-145.

Deeks, E. D. (2015). Elecsys® AMH assay: a review in anti-Müllerian hormone quantification and assessment of ovarian reserve. *Molecular diagnosis therapy*, 19(4): 245-249. doi: 10.1007/s40291-015-0156-1

Di Rienzo, J. A., Casanoves, F., Balzarini, M. G., Gonzalez, L., Tablada, M., Robledo, C. W. (2010). InfoStat versión. Argentina.: Grupo InfoStat, FCA. Universidad Nacional de Córdoba.

García, R. (2014). Relación entre el antígeno prostático específico y la hiperplasia prostática benigna en pacientes mexicanos. *Estudio REPSA. Revista Mexicana de Urología*, 74(6), 342-345. doi: doi.org/10.1016/j.u.romx.2014.10.006

Gaspar, M., Arribas, I., Coca, C., Hontoria, J., Bokobo, P., Angulo, C. (2000). Utilidad de la fracción libre del antígeno prostático específico en el diagnóstico diferencial entre hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata. *Medicina clínica*, 115(9), 332-336. doi: 10.1016/S0025-7753(00)71548-X

Horowitz G, Altaie S, Boyd J, Ceriotti F, Garg U, Horn P. (2010). Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline-third edition. *Clinical Laboratory Standards Institute*, 28(30):i-59.

INEC 2010. Datos de morbilidad masculina, causas de egreso hospitalario en hombres, causas de mortalidad masculina. Disponible en <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/wp-content/descargas/Manu-lateral/>

International Agency for Research on Cancer (2019). The publications programme of the International Agency for Research on Cancer (IARC). Disponible en https://www.iarc.fr/cards_page/iarc-publications/

Mahmood, I., S. R. K. Imadi, A. Gul Shazadi, Hakeem, K. R. (2016). Effects of Pesticides on Environment. Pp. 253-267, In Hakeem et al. (eds.), *Plant, Soil and Microbes*. Springer International Publishing, Switzerland. doi: 10.1007/978-3-319-27455-3_13

Meenakshi, S., Bhawana, P., Anita, M., S. (2012). A short review on how pesticides affect human health. *International Journal of Ayurvedic Herbal Medicine* 5: 935-946.

Mendoza, C. L., Zambrano, J. I. (2013). Niveles antígenos prostáticos específico en la incidencia hiperplasia prostática benigna en pacientes mayores de cuarenta años atendidos en el área de consulta externa de urología del hospital IESS de Chone. Recuperado a partir de <http://www.repositorio.utm.edu.ec/handle/50000/2544>

Ormachea, P., Sánchez, R., Callisaya, J., Salcedo, L. (2011). Utilidad del PSA (Antígeno Prostático Específico)

total como método de tamizaje para diagnóstico de hipertrofia de próstata y cáncer prostático, Hospital Obrero N° 1, febrero-mayo del 2009, Bolivia Utility of PSA (Prostate Specific Antigen) total screening method for diagnosis of prostate hypertrophy and prostate cancer, Hospital Obrero. *Biofarbo*, 19(2), 39-44. Recuperado a partir de <http://www.scielo.org.bo/pdf/rbfb/v19n2/a06.pdf>

Peter, N. (2014). Todo sobre el cáncer: Factores humanos y ambientales que lo provocan. México: Publicaciones Mexinanas

Portilla, L. (2004). Determinación de PSA en pacientes con diagnóstico de Hipertrofia benigna de próstata. *Cancer Statistic*, 15 (5), 152-158.

Portilla, F., Alsina, S., Sofia, D. L. C., Oliva, G., Juan, P., Barroso, A., ... Chi, R. (2000). Phosphorus 32 in the treatment of the bony metastasis for carcinoma prostatic. *Revista Cubana de Oncología*, 16(1), 44-47

Pow-Sang, M., Destefano, V., Astigueta, J., Castillo, O., Gaona, J. L., Santaella, F., Sotelo, R. (2009). Cáncer de próstata en Latinoamérica. *Actas urológicas españolas*, 33(10), 1057-1061.

Ramos, C., Fullá, J., Mercado, A. (2018). Detección precoz de cáncer de próstata: Controversias y recomendaciones actuales. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 29(2), 128-135. doi: 10.1016/j.rmclc.2018.02.013

Roehrborn, C., Boyle, P., Gould, A., Waldstreicher, J. (1999). Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 53(3), 581-589. doi: 10.1016/S0090-4295(98)00655-4

Savón Moiran, L. (2019). Prostate cancer: update. *Revista Información Científica*, 98(1): 117-126.

Van Mael Fabry, G., Lantin, A. C., Hoet, P., Lison, D. (2010). Childhood leukaemia and parental occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 21(6): 787-809. doi: 10.1007/s10552-010-9516-7

Wolf, A.M., Wender, R.C., Etzioni, R.B., Thompson, I.M., D'Amico, A.V., Volk, R.J., Brooks, D.D., Dash, C., Gessous, I., Andrews, K., DeSantis, C. Smith, R.A. (2010). American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 60(2): 70-98. doi: 10.3322/caac.200