

Juicio crítico al trabajo de incorporación presentado por el Dr. José Enrique López

Dr. Augusto León C.

Académico de Número

Me honra en sumo grado el haber sido seleccionado para realizar el juicio crítico al trabajo “Antígeno prostático específico y su densidad en el diagnóstico de la hiperplasia prostática benigna y del adenocarcinoma de la próstata”, presentado por el académico Dr. José Enrique López, mediante el cual se incorpora como Individuo de Número para ocupar el Sillón N° XVII, vacante por el fallecimiento del doctor Pablo Izaguirre, Académico de relevantes méritos y antiguo Presidente de nuestra Corporación.

Es imposible —y tampoco constituye la finalidad de un juicio crítico— el análisis pormenorizado de cada una de las secciones del trabajo presentado. Me limitaré, en la primera parte de mi exposición, a destacar los hechos de mayor relieve y en la segunda al comentario referente a las interrogantes de orden ético derivadas de la utilización del procedimiento seleccionado.

Para el autor, la incidencia de la hiperplasia prostática benigna, de acuerdo con los estudios de necropsia es de 25% a los 40 años, de 80% a los 70 años y de 90% a los 80 años. No es una lesión premaligna, es una entidad patológica independiente del cáncer de la próstata.

El carcinoma de la próstata es una de las neoplasias más frecuentes. Se estima que el 30% de los hombres con edad superior a los 50 años tiene elevada probabilidad de tener un cáncer de la próstata aunque la mayoría son tumores clínicamente ocultos. El riesgo de desarrollar cáncer de la próstata a lo largo de la vida es de un 30%. Entre nosotros (estadística de 1992) es la primera causa entre 15 primeras localizaciones anatómicas en varones de todas las

edades. Lamentablemente, en el 30% al 50% de los pacientes con cáncer de la próstata diagnosticados clínicamente ya el proceso se ha extendido y de allí la importancia de refinar los métodos diagnósticos de detección precoz.

El pronóstico de la investigación fue determinar la utilidad del antígeno prostático específico (APE) y su densidad (APE-D) en el diagnóstico precoz entre el adenocarcinoma de la próstata (ADC) y la hiperplasia prostática benigna (HPB).

De un total de 2 135 pacientes del sexo masculino se obtuvo la muestra integrada por 41 personas con edades comprendidas entre los 35 y 78 años de edad, evaluados mediante la historia clínica. Deberían cumplir con los criterios de inclusión y no exhibir alguna de las características de los criterios de exclusión. Posteriormente se realizó el estudio descriptivo para establecer la utilidad de la determinación del antígeno prostático específico y de su densidad, evaluados con ultrasonido transrectal y estudio histopatológico del material de biopsia extraída de la próstata. Los criterios de inclusión comprendían valores de antígeno prostático específico entre 4,1 a 10 ng/ml y que se hubiese practicado ecografía prostática y biopsia prostática transrectal. Los criterios de exclusión comprendían antecedentes de procesos infecciosos agudos de la próstata en los 6 meses previos a la evaluación, antecedentes de procesos infecciosos crónicos de la próstata, de tacto rectal 72 horas o menos previo a la investigación, antecedentes de cirugía prostática o de neoplasias de cualquier localización, de estar recibiendo terapia antiandrogénica (la cual disminuye los valores de APE), de padecer o haber padecido mononucleosis infecciosa (los anticuerpos heterófilos elevan los valores de APE) y, finalmente, antecedentes de eyaculación 48 horas antes de la

extracción de la muestra.

La información obtenida mediante sistema de computación fue procesada y analizada estadísticamente según técnicas de estadística inferencial y para la determinación de las frecuencias fue utilizada la prueba exacta de Fisher.

El APE es una enzima glicoproteica aislada y producida casi exclusivamente en el epitelio prostático. Estudios inmunoquímicos recientes han permitido detectar trazas en las glándulas parauretrales de la mujer y en los tumores del ovario remanente. Tiene, funcionalmente, un papel importante en la licuefacción y degradación del semen (1).

El APE fue descrito en el tejido prostático por primera vez por Wang, Valenzuela y Murphy en 1979. El año siguiente fue aislado del suero sanguíneo humano. Su concentración en este último es de 0-4 ng/ml. No se detecta en el suero sanguíneo femenino y tampoco después de la prostatectomía radical. A pesar de su valor diagnóstico debe mencionarse el elevado número de falsos resultados positivos.

En los últimos años ha habido gran interés en mejorar la especificidad del APE. De los numerosos procedimientos en uso, el autor escogió la densidad del APE (APE-D), el cual se basa en el concepto de que los cánceres de la próstata contribuyen más al incremento del APE, gramo a gramo, que la hiperplasia prostática benigna, así, 1 gramo de tejido de HPB incrementa al APE en 0,3 ng/ml y en cambio 1 gramo de tejido canceroso prostático lo aumenta en 3,5 ng/ml. Ello llevó a Benson y col. al análisis de su densidad, relacionando su concentración con el volumen glandular, para lo cual dividieron la concentración sérica del APE entre el volumen de la próstata determinado por ultrasonido transrectal.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- En 40 pacientes con valores de APE entre 4 y 10 ng/ml, 6 cursaron con adenocarcinoma prostático (15%) y 34 (85%) no evidenciaron el hallazgo. Del total de 41 pacientes sólo uno tenía un valor por encima de 10 ng/ml, al cual se le diagnosticó el carcinoma. La prueba exacta de Fisher no reportó diferencias estadísticamente significativas entre valores de APE y presencia o no de cáncer.
- Al estudiar la distribución de acuerdo a los valores de la densidad del APE en los 41 pacientes, se diagnosticó adenocarcinoma en 6 (14,6%) con

valores de APE-D mayores de 0,150 y sólo en un paciente (2,8%) con APE-D menor de 0,150, mientras que en los 33 restantes (82,9%) no se presentó adenocarcinoma y el APE-D fue menor de 0,150. Se practicó la prueba exacta de Fisher, que mostró diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,0001$. Se infiere que con valores de APE-D mayores de 0,150 existe mayor posibilidad de presentar adenocarcinoma, y de no tenerlo con valores menores de 0,150.

De las conclusiones del autor extraemos las siguientes:

1. El criterio de riesgo basado en el APE como parámetro aislado, resulta no concluyente para diagnosticar carcinoma de la próstata, por cuanto de los siete pacientes que presentaban la afección, seis tenían valores del marcador entre 4-10 ng/ml y mayor de 10 en un solo paciente.
2. El criterio de riesgo de adenocarcinoma basado en la utilidad del APE-D fue adecuado debido a que de los siete pacientes con adenocarcinoma de la próstata seis tenían valores de APE-D igual o mayor a 0,150.

Del análisis comparativo realizado por el Dr. José Antonio López entre el antígeno prostático específico y el antígeno prostático específico y su densidad, se llega a la conclusión de concederle mayor especificidad a este último procedimiento. El estudio se condujo adherido estrictamente a las pautas que actualmente norman los procedimientos de investigación en seres humanos y de allí nuestra recomendación para que sea aceptado como requisito para incorporarse como Individuo de Número de nuestra Academia.

Antes de concluir esta primera parte de mi exposición deseo añadir un breve comentario acerca de otros intentos —aparte de la densidad del APE— destinados a aumentar la especificidad de la pesquisa del adenocarcinoma de la próstata, entre los cuales citaré “La velocidad del APE” y la “Media del porcentaje del APE libre”. Este último método ha adquirido gran difusión y se utiliza en gran escala entre nosotros.

Catalona (2) afirma que la densidad del antígeno prostático específico tiene un valor limitado por la falta de precisión en las medidas del volumen prostático con el ultrasonido y por lo invasivo y costoso de la ultrasonografía. Ha demostrado que

en hombres con niveles séricos de APE total en rango de 4,0-10 ng/ml, el porcentaje de APE libre varía de 4% a 50%. Varios estudios sugieren que existe una relación inversa entre el porcentaje de APE libre y el APE total. Los pacientes con mayores niveles de APE y con enfermedad más agresiva y avanzada, tienen menos porcentaje del APE libre. Para el mismo Catalana (3), la media del porcentaje del APE libre fue de 9,2% en los hombres con cáncer y una glándula de tamaño normal y 18% en los hombres con hiperplasia prostática benigna. La medición del porcentaje del APE libre en el suero mejora la especificidad de la detección del cáncer de la próstata en hombres seleccionados con niveles elevados de APE total en suero y puede reducir biopsias prostáticas innecesarias. Pero se necesitan más estudios para determinar los puntos de corte óptimo.

Según Polascij y col. (4) la medición del porcentaje del APE libre aumenta la especificidad de la detección del cáncer de la próstata en pacientes con valores entre 4 y 30 ng/ml; la densidad del APE mayor de 0,150 permite distinguir hiperplasia prostática benigna del cáncer de próstata y la velocidad del APE aumenta la capacidad de detección del cáncer de la próstata cuando se realizan tres determinaciones en un lapso de 2 años.

La segunda parte de esta exposición describe los elementos de orden ético derivados de la utilización de los citados procedimientos diagnósticos.

Al revisar el índice de trabajos de la Gaceta Médica de Caracas hallé dos publicaciones recientes sobre el antígeno prostático específico de los Académicos Oscar Chacón (1) en 1996 y José M. Avilán Rovira (5) en 1997.

Chacón comenta que algunos clínicos recomiendan la necesidad de que los pacientes conozcan la existencia de la prueba, sus potenciales, ventajas y riesgos, el impacto de posibles complicaciones iatrogénicas e implicaciones económicas y la conducta a seguir cuando se halla un resultado anormal. Cree que hombres con expectativa de vida menor de 10 años deben ser advertidos de que el descarte y el tratamiento actual del cáncer de la próstata podría ser más negativo que positivo para su calidad de vida.

Para Avilán Rovira el problema actual es cómo aconsejar al paciente. Los médicos no pueden aconsejar ni desaconsejar la prueba del antígeno prostático sin asegurarse primero que los pacientes

poseen la información completa de los beneficios y riesgos potenciales. A pesar de que aconseja obtener el consentimiento informado para toda prueba de pesquisa, es especialmente importante al utilizar el antígeno prostático, porque la información no siempre es clara y los pacientes enfrentan serias consecuencias para su salud y su sobrevivencia, ya sea que acepten o rechacen la prueba. Por tanto, el primer paso al aconsejar a los pacientes es presentarles los hechos de los beneficios y los riesgos que de su ejecución podrían resultar, lo mismo que del tratamiento ulterior. Este paso es necesario porque el temor del cáncer, el impacto potencial de las complicaciones iatrogénicas en la calidad de vida y la ausencia de "pruebas" de estudios controlados, significan más para algunos hombres que para otros. Antes de decidir la realización de la prueba del antígeno prostático el paciente debe considerar los procedimientos que, necesariamente, seguirán a un resultado anormal y si desearía ser tratado si el cáncer es diagnosticado. Avilán cita textualmente a Wool: "en particular los hombres con una esperanza de vida menor de 10 años deben ser advertidos de que la búsqueda y el tratamiento muy probablemente no serán de ayuda y pueden empeorar la calidad de sus vidas".

Posición similar mantiene el Dr. José Enrique López cuando expresa: "en el rango intermedio de 4-10 ng/ml hay una sobre posición considerable de valores de APE entre pacientes con hiperplasia prostática benigna y aquellos con cáncer de la próstata, lo que conduce a muchos de estos pacientes a la práctica del ultrasonido transrectal y de numerosas biopsias, por lo cual se denomina esta zona de valores, "zona gris"; el costo emocional y psicológico de resultados falsos positivos no es fácilmente medible; el costo financiero y el malestar físico de los pacientes como resultado de la realización de varias biopsias y ultrasonido transrectal no son fácilmente reconocidos".

Las observaciones anteriores nos obligan a realizar el siguiente análisis. Constituye práctica habitual en nuestro medio en los últimos años, la inclusión de la determinación del antígeno prostático específico y de pruebas similares, dentro de la llamada "Batería" de procedimientos de laboratorio exigidos por los organismos empleadores durante el examen de pre-colocación y en los exámenes periódicos de evaluación del estado de salud de sus empleados. Tal exigencia no es precedida en la mayoría de los casos de la información pertinente

relativa al significado y posibles riesgos, suministrada por el médico responsable de la evaluación del candidato a empleo o del empleado. Es obvio que tampoco se solicita la autorización de los mismos para llevar a cabo dicha determinación.

La bioética contemporánea se fundamenta en cuatro grandes principios: de “no maleficencia”, de “beneficencia”, de “autonomía” y “justicia”. Los tres primeros se violan en forma descarada con actuaciones de esta naturaleza.

El principio de “no maleficencia” esgrime la tradición hipocrática: primero que todo no dañar. Es fruto del grado de armonía moral necesario entre nuestras intenciones y la totalidad de las circunstancias que rodean el acto médico. La “beneficencia” constituye la dimensión positiva de la “no maleficencia”. Tenemos la obligación de velar por el bienestar de otros. El deber de beneficencia es forma de demostrar reciprocidad en nuestras relaciones con otros seres humanos: permitirle a otros disfrutar los beneficios que en el pasado hemos recibido.

La “autonomía” es la máxima demostración de la libertad personal de acción, mediante la cual el paciente —bien informado— puede deliberar acerca de las opciones que considere convenientes: aceptar o, en última instancia, rechazar.

¿Conoce nuestra población el derecho que la asiste a ser informada de manera adecuada antes de proceder a la realización de cualquier prueba diagnóstica? ¿Conoce el derecho que la asiste en suministrar el consentimiento válido antes de proceder a su ejecución? ¿Conocen nuestros pacientes su derecho a negarse a la práctica de cualquier procedimiento diagnóstico? ¿Conocen todos nuestros médicos sus obligaciones al respecto y las posibles consecuencias legales de una conducta impropia?

Las respuestas son uniformemente negativas. Es explicable el comportamiento de los pacientes pero no el de los médicos. Es notoria la ignorancia de grandes sectores de la profesión médica en lo que concierne a las disposiciones éticas y legales que rigen el ejercicio de la medicina. En las situaciones que encaramos es imprescindible conocer el contenido de los artículos 1,15,69 y 73 del Código de Deontología Médica y del artículo 126 de la Ley de Ejercicio de la Medicina

El artículo 1 expresa: “El respeto a la vida y a la integridad de la persona humana, constituyen en

todas las circunstancias el deber primordial del médico”. El artículo 15 señala: “El médico no expondrá a sus pacientes a riesgos injustificados. Pedirá su consentimiento para aplicar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que considere indispensables y que puedan afectarlo física o psíquicamente”. Los numerales 3 y 4 del artículo 69 son suficientemente explícitos en lo que atañe a esta materia. El numeral 3 señala que el enfermo tiene derecho a ser informado de la naturaleza de su padecimiento, de los riesgos inherentes a la aplicación de los procedimientos diagnósticos y a conocer las posibles opciones. El numeral 4 a su vez expresa el derecho del enfermo “a recibir la información necesaria para dar un consentimiento válido, previo a la aplicación de cualquier procedimiento diagnóstico o terapéutico”. El artículo 73 señala que “el derecho a participar en la toma de decisiones, debe permitirse a los enfermos mentalmente competentes”. El artículo 126 de la Ley de Ejercicio de la Medicina establece las sanciones aplicables a los que incurran en infracciones a la ética profesional.

La conclusión es obvia. Al mismo tiempo que nuestra obligación de propender a la difusión de aquellas aportaciones fundamentales como las que hoy nos ha traído el Dr. José Enrique López se halla la de insistir en el conocimiento e inflexible aplicación de las normas de conducta ética y los instrumentos legales que señalan el recto ejercicio de la más noble e intrigante de todas las profesiones: la medicina.

Doctor José Enrique López, goza usted de méritos suficientes para aspirar a ser aceptado como Individuo de Número de nuestra Institución. Dan fe de ello sus elevados méritos ciudadanos, densa formación humanística y fructífera labor en los campos de la docencia y asistencia médicas. Es motivo de honda satisfacción para la totalidad de los Académicos contar con usted —a partir del acto de recepción académica— como nuevo ocupante del Sillón XVII de la Academia Nacional de Medicina. Bienvenido

REFERENCIAS

1. Chacón O. El test del antígeno prostático específico en el desarrollo del cáncer prostático ¿Es útil? (editorial) *Gac Méd Caracas* 1996;104:102-103.

2. Catalona WJ. Evaluación del porcentaje del antígeno prostático específico libre en el suero para mejorar la especificidad del despistaje del cáncer de la próstata. IV Congreso de Actualización en Urología Oncológica. Conferencias. Febrero 10-21. Caracas, Venezuela 1998.p.39-51.
3. Catalona WJ. Utilidad clínica de la medición del antígeno prostático específico (APE) libre y total (Revisión). IV Congreso de Actualización en Urología Oncológica. Conferencias. Febrero 19-21 Caracas, Venezuela 1998.p.31-37.
4. Polascij TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostatic specific antigen: A decade of discovery - What we have learned and where we are going. Urology 1999;162.
5. Avilán Rovira JM. Antígeno prostático específico. Gac Méd Caracas 1997;105(1):55-56.

“Función urinaria y sexual después de prostatectomía radical por cáncer clínicamente localizado”

“Estos resultados suministran la primera descripción, en nuestro conocimiento, de desenlaces experimentados por una cohorte de población no seleccionada de pacientes con prostatectomía radical. Es probable que nuestros hallazgos sean más representativos de la presencia de trastornos de las funciones urinarias y sexuales después de cirugía por cáncer prostático localizado en hombres de una comunidad, en comparación con estudios anteriores que se basaron en series de una o múltiples instituciones. En conjunto, encontramos que a 18 o más meses de la cirugía, 8,4% de los pacientes eran incontinentes y 59,9% eran impotentes. La proporción de hombres incómodos por la falta de control urinario fue de 8,7% a los 24 meses; sin embargo, 41,9% reportó que la función sexual era un problema moderado a grande. La función urinaria varía con la edad y función sexual con la edad y la raza. A pesar de las significantes declinaciones en los niveles de función sexual y urinaria, la mayoría de los hombres estaban satisfechos con su elegido tratamiento” (Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW, et al. JAMA 2000;283:354-360)”.

Este artículo provocó la siguiente “Carta al Editor”:

“Stanford y colegas encuentran que el 59,9% de los hombres reportaron impotencia después de la prostatectomía radical. Entre los potentes, 26,7% usaban dispositivos de vacío y 21,4% utilizaban inyecciones en el pene. Estos hombres usualmente

se cansan de estas terapias eréctiles artificiales a los dos años y se disminuye así la rata de potencia a largo término. Yo les informo a los hombres que piensan en una prostatectomía radical que hay una rata de 100% de disfunción sexual por el procedimiento porque todos resultan estériles y experimentan orgasmos secos si es que los tienen. Debido a que son eliminadas la próstata y las vesículas seminales, el orgasmo no puede ser nunca igual después de la prostatectomía radical. Stanford y col. hallan que 48,6% de estos hombres reportan algún grado de incontinencia urinaria y que 16,1% requieren tratamiento por estrecheces urinarias - procesos dolorosos y desagradables.

A la luz de estos resultados, es curioso que 75,5% de estos hombres reporten que están satisfechos o contentos con su tratamiento. La más probable explicación es que estos creen que el procedimiento los cura del cáncer. Sin embargo, el único estudio aleatorio, controlado, de prostatectomía radical vs vigilancia expectante, no muestra beneficios de la cirugía después de 25 años de seguimiento. No hay evidencias de que la prostatectomía radical cure el cáncer de la próstata... Los horrendos efectos adversos de la prostatectomía radical deben ser considerados en el contexto de su aparente falta de eficacia. Si los hombres conociesen que la prostatectomía radical puede no ayudarlos, serían menos entusiastas por vivir con sus efectos adversos. (Hennenfent BR. JAMA 2000;283:2932-2933)”.