

Influencia de la edad en los valores de referencia del

Antígeno específico de la próstata en población mexicana

Palabras clave:

Carcinoma de la próstata, hiperplasia prostática benigna, antígeno prostático específico (PSA), valores de referencia.

Key words:

Prostatic carcinoma, benign prostatic hyperplasia, prostatic specific antigen, reference values.

Recibido: febrero de 1998

Aceptado: febrero de 1998

Arturo M Terrés Speziale,* José Sosa Martínez,† Emilia Martínez Miranda,§ Alberto Zamora Palma ||

* Director de Laboratorio.

† Asesor de Investigación Científica.

§ Jefe de Laboratorio de Inmunología.

|| Jefe de Laboratorio de Biología Molecular.

Correspondencia:

Carpermor

Laboratorio de Referencia Internacional

Alfonso Herrera 75, Col. San Rafael

C.P. 06470, México, D.F.

Resumen

Antecedentes. En los EE UU se ha demostrado que la población negra tiene niveles más elevados de antígeno específico de la próstata (PSA). La detección de carcinoma es más confiable cuando se estratifica PSA por raza y edad.

Objetivo. Establecer valores de referencia de PSA estratificados por edad adecuados para la población mexicana.

Métodos. Se analizaron los datos de pacientes ambulatorios estudiados a largo de cinco meses incluyendo raza, edad y resultados de PSA (AXSYM-Abbott). Se consideraron como positivos aquellos que tuvieron PSA > 4.0 ng/mL. Para establecer los valores de referencia por décadas etáreas, se estableció el percentil 95 de los PSA < 10 ng/mL. Finalmente se compararon los resultados obtenidos con los reportados por raza en los Estados Unidos.

Resultados. A partir de 4393 individuos se obtuvo una muestra de 2599 casos en los que se cumplieron criterios de inclusión (59.2%) conformando una muestra representativa de < 30 a > 80 años. Los resultados mostraron una correlación lineal por décadas ($r = 0.99$) con un máximo de 55.5% a los 85 años. Al determinar el percentil 95 en los resultados que tuvieron < de 10 ng/mL se encontró una media de 4.2 ng/mL. Por décadas etáreas se estableció en 30 años 1.4, en 35 años 1.9, en 45 años 2.1, en 55 años 3.0, en 65 años 4.9, en 75 años 7.3, en mayores de 80 años 8.6 ng/mL.

Conclusiones. En población mexicana se presenta un comportamiento intermedio entre la raza blanca y negra de los

Estados Unidos. Nuestros resultados indican que con la estratificación puede haber una mayor especificidad sobre todo a partir de los 50 años al reducir significativamente el número de falsos positivos consecutivos a hiperplasia benigna de la próstata con un significativo impacto en la atención de los pacientes y en la economía de los sistemas de salud.

Abstract

Background. In USA it has been proven that black males have higher levels of PSA. Early detection is more reliable when PSA results are stratified by race and age.

Objective. To establish useful PSA stratified reference values for Mexican population.

Methods. Results of males studied along 5 months with age, race and PSA (AXSYM-Abbott) were included. PSA > 4.0 ng/mL was considered as positive. Stratified limits were established with the 95th percentile by decades of all cases < 10 ng/mL. These results were compared with previous reports from USA.

Results. From 4393 data, a sample of 2,599 cases (59.2%) was obtained with < 30 to > 80 years. A positive lineal correlation by decades was demonstrated ($r = 0.99$) with a peak of 55.5% at 85 years.

Percentilized reference values of cases under 10 ng/mL gave a mean of 4.2 ng/mL, stratified limits by decades are for 30 years 1.4, 35 years 1.9, 45 years 2.1, 55 years 3.0, 65 years 4.9, 75 years 7.3, and over 80 years 8.6 ng/mL.

Introducción

Los descubrimientos científicos y los desarrollos tecnológicos de la última década han propiciado la reconsideración de diversos y múltiples aspectos filosóficos con impacto en la práctica médica. La aplicación de los descubrimientos ha resultado de máximo beneficio cuando llegan a grandes núcleos de la población, tratándose de padecimientos con importancia epidemiológica, particularmente cuando los individuos aún se encuentran sanos y sobre todo cuando al llevarse a cabo en el nivel de atención primario son capaces de detectar problemas aparentemente silenciosos para que en caso necesario se pueda resolver el problema oportunamente, previniendo complicaciones futuras. La Patología Clínica es la rama de la Medicina que aplica el método científico y las tecnologías del Laboratorio Clínico al estudio del ser humano —sano o enfermo— tanto a nivel individual como grupal para la adecuada toma de decisiones clínico-terapéuticas. Se trata de una rama de la Patología que se dedica específicamente a la solución de problemas clínicos.

La tarea principal del Patólogo Clínico y del Laboratorio es la de brindar información confiable y oportuna para establecer el diagnóstico, indicar el tratamiento, precisar el pronóstico y finalmente vigilar la evolución de los pacientes.¹

Valores de referencia

La interpretación de los resultados de laboratorio debe ser guiada por los principios de un razonamiento lógico y el conocimiento de las cualidades y limitaciones de los estudios. Los valores de referencia —antes llamados cifras normales— son indispensables en medicina, sin embargo su definición y aplicación son motivo de controversia. En clínica se requiere de límites adecuados que ayuden en la discriminación

de lo normal y lo patológico, el establecimiento del diagnóstico, la toma de decisiones médicas y quirúrgicas, además del establecimiento del pronóstico, mismos que no pueden ser rígidos ni establecidos sin un fundamento científico sólido.²⁻⁵ Es importante reconocer que todo valor de referencia tiene limitaciones, ya que son la resultante de una serie de eventos interactuantes dentro de los que destacan edad, sexo, raza, estado nutricional, ritmos circadianos, postura corporal, ritmos mensuales, época del año, ejercicio, etc., por lo que es necesario aplicar criterios de inclusión y de exclusión bien definidos evitando las generalizaciones. Dado que científicamente no es válido establecer lo normal con base en un ideal, debe determinarse con elementos estadísticos, dentro del intervalo central de los resultados de una población aparentemente sana. Cuando la distribución de los datos tiene un comportamiento simétrico, en la que coinciden la media, la moda y la mediana, es válido utilizar la curva de Gauss, mientras que en otros casos, como el del colesterol, la asimetría de la distribución determina la necesidad de utilizar la estadística descriptiva no paramétrica, recomendándose entonces el establecimiento del percentil 95.^{2,3} Para optimizar el diagnóstico es conveniente que los laboratorios nacionales establezcan valores de referencia propios con muestras representativas y bases estadísticas adecuadas y que no se dependa de los establecidos en textos extranjeros en los que poblaciones y metodologías son diferentes. Generar este tipo de información incrementa la potencia diagnóstica de las pruebas.

Niveles de decisión clínica

Tomar decisiones clínicas con base en las llamadas «cifras normales» es una práctica relativamente común; desafortunadamente estos límites son insuficientes porque no siempre es posible decidir con base en un

solo resultado anormal. El concepto de «Niveles de Decisión Clínica» —introducido por Barnett en 1968 y enfatizado por Statland en 1983— corresponde a la cifra umbral a partir de la cual una acción resulta recomendable.^{2,5} Generalmente estas cifras son límites a partir de los cuales se puede detectar una enfermedad (Nivel de Decisión 1 = Sensibilidad) o confirmarla (Nivel de Decisión 2 = Especificidad). Es evidente que una sola prueba puede ser útil para estudiar diversas entidades. El hematócrito, por ejemplo, puede ser empleado para detectar anemia cuando existe una deficiencia o policitemia cuando se encuentra en exceso. No obstante, las decisiones clínicas deben ser multifactoriales, deben tomar en cuenta los datos clínicos, los resultados de gabinetes y la información del laboratorio. «La clínica sospecha, los gabinetes apoyan y los laboratorios confirman o descartan». La selección inteligente de un estudio de laboratorio depende en gran medida de lo adecuado de la información clínica disponible, del diagnóstico presuncional y de la solución a las siguientes preguntas:

1. Si la enfermedad está presente ¿Cuál es la probabilidad de que la prueba sea positiva?
2. Si la enfermedad está ausente ¿Cuál es la probabilidad de que la prueba resulte negativa?

La respuesta a la primera pregunta depende de la sensibilidad de la prueba mientras que la de la segunda depende de la especificidad. Del mismo modo, conforme al Teorema de Bayes,² también es posible establecer la probabilidad de que exista o no exista una enfermedad dependiendo de que la prueba sea positiva o negativa, lo que respectivamente corresponde al Valor Predictivo Positivo (VPP) y al Valor Predictivo Negativo (VPN). Es básico entender que las características de las pruebas «per se» no pueden determinar la presencia o ausencia de una enfermedad, a menos de que la sensibilidad y la especificidad fueran de 100%, lo que no ocurre en prácticamente ningún procedimiento diagnóstico. La confiabilidad de las pruebas y sus características de sensibilidad, especificidad, índices de falsos positivos y negativos, VPP y VPN varían de-

pendiendo de la edad de los pacientes y del nivel de decisión clínica que se tome como umbral de corte, determinando lo que en la actualidad se conoce como «Curvas de Operación Relativa» (COR).

Antígeno específico de la próstata

El antígeno específico de la próstata (PSA) fue descrito en 1979 por Wang y colaboradores.⁶ Se trata de un producto natural del epitelio prostático que también puede ser secretado por las células neoplásicas bien diferenciadas. El PSA es una proteasa que normalmente tiene la función de ser el anticoagulante fisiológico del semen. Se trata de un monómero de glicoproteína con un peso molecular de 33,500 daltons. Actualmente se ha determinado su secuencia de aminoácidos y su gen ha sido clonado. Su vida media es de 2.2 días. Desde el advenimiento del inmunoensayo descrito por Kuriyama,⁷ ha sido posible detectar este antígeno en la sangre de individuos sanos, habiéndose demostrado la presencia de niveles circulantes elevados en casos de prostatitis, en hiperplasia benigna y en pacientes con carcinoma de la próstata. Aunque se le denomine específico de la próstata, se debe recordar que esto no significa que sea específico de neoplasia, ya que se le puede encontrar en concentraciones normales e incluso elevadas en procesos benignos. Adicionalmente, se debe recordar que en la actualidad se ha señalado su presencia en diversas entidades patológicas

extraprostáticas, con lo que su reputación de ser órgano-específico ha quedado desmentida.⁸

Actualmente se considera que la determinación de los niveles sanguíneos de PSA son el mejor método de seguimiento y control de pacientes con carcinoma prostático, sin embargo su utilidad en la detección de cáncer en población abierta es discutible ya que así como existen problemas de sensibilidad por demostrarse falsos negativos (< 4ng/mL) en población de menos de 40 años, abundan más problemas por la presencia de un elevado número de falsos positivos en mayores de 50 años, lo que implica una importante

falla en la especificidad.⁹⁻¹² Resultados publicados previamente por nuestro grupo demostraron un valor predictivo negativo de 98%.¹³

Diversos factores interfieren en la elevación de niveles circulantes de PSA, siendo, entre otros:

Benignos: Tacto rectal, prostatitis, eyaculación reciente, hiperplasia^{10,14,15}

Malignos: Grado de diferenciación, tamaño del tumor, extensión.¹¹

En los casos de malignidad el aumento en la concentración de PSA se asocia a la penetración capsular microscópica, con invasión de las vesículas seminales y de los ganglios linfáticos de la pelvis.

Protocolo para la detección de carcinoma prostático

La Asociación Americana de Urología y la Sociedad Americana de Cáncer han recomendado la determinación anual de PSA sanguíneo en todos los individuos del sexo masculino a partir de los 50 años de edad, y en aquellos que tengan antecedentes familiares o sean de raza negra a partir de los 40 años.⁸⁻¹² Las muestras se deben obtener con dos días de abstinencia sexual, antes del tacto rectal ya que el masaje prostático puede condicionar elevación de ambos marcadores. La mayoría de los pacientes con PSA moderadamente elevado no

tienen cáncer. El tacto rectal está indicado en todos los individuos asintomáticos de más de 50 años de edad y en los sintomáticos de 40 años. La biopsia prostática guiada por ultrasonido está indicada cuando los resultados del tacto rectal o de los marcadores son sospechosos.

Planteamiento del problema

En los Estados Unidos de Norteamérica está bien establecido que en la raza negra existe un mayor riesgo de carcinoma de próstata que en la población caucásica.^{16,17} En los afroamericanos se presenta una frecuencia 37% mayor que en los blancos por lo que los investigadores han recomendado establecer valores de referencia específicos para

raza y edad, enfatizando la sensibilidad por encima de la especificidad diagnóstica, estableciendo límites de 0 a 2 ng/mL para los 40 años, 0 a 4 ng/mL para los 50 años, 0 a 4.5 ng/mL para los 60 años y finalmente 0 a 5.5 ng/mL para 70 años de edad.^{18,19} Aunque en realidad no está completamente claro si las diferencias raciales observadas tienen un origen biológico o se deben a factores socioeconómicos, ya que en los pacientes negros con ingresos adecuados aparentemente no existen diferencias significativas con su contraparte de raza blanca.^{9,11} Algunas instituciones —dentro de las que destacan la Clínica Mayo de Rochester Minnesota y las fuerzas armadas de los EEUU— recomiendan emplear valores de referencia variables dependiendo de la raza y de la década de vida.¹⁸⁻²⁴ En México no existe consenso sobre los niveles que se pueden considerar como normales; mientras que algunos laboratorios y centros hospitalarios emplean 10 ng/mL como cifra normal, otros utilizan un nivel de corte a 4 ng/mL y sólo algunos usan valores de referencia variables de publicaciones internacionales.

Pacientes y métodos

Durante el periodo comprendido entre enero y mayo de 1996 se incluyeron todos los resultados de pacientes en los que se solicitó una determinación de PSA (Ensayo inmunofluorométrico AXSYM-Abbott Laboratories IL)^{25,26} considerándose como criterios de inclusión que fueran de nacionalidad mexicana, residentes en la Ciudad de México y que se documentara su edad. Para fines estadísticos se estableció la curva etárea por

décadas y se consideró como positivo a todos los resultados > 4.0 ng/mL. Se estableció el coeficiente de correlación entre la edad y los resultados positivos. Los resultados se correlacionaron conforme a los niveles de decisión clínica que se presentan en el *cuadro I*. Para establecer los valores de referencia conforme a la edad se empleó la estadística no paramétrica habiéndose calculado el percentil 95 por décadas de todos los resultados < 10 ng/mL. El impacto de los resultados así obtenidos se comparó con el del uso de un valor de corte fijo en 4.0 ng/mL en términos de sensibilidad y especificidad. Finalmente se compararon los resultados de la población mexicana con la informada previamente en caucásicos y afroamericanos.

Resultados

Durante todo el estudio se mantuvo un coeficiente de variación analítico de 6.7% en el control de calidad interno.²⁷ De un total de 4,393 pacientes estudiados a lo largo de 5 meses, se obtuvo una muestra de 2,599 casos en los que se dispuso de nacionalidad, edad y resultado (59.2%). Se formaron siete grupos por décadas desde menores de 30 años a mayores de 80. La moda se observó en los pacientes de 60 a 69 años con una frecuencia relativa de 29.9% (*cuadro II* y *figura 1*). A partir de los 40 años se encontró una correlación directa entre la edad y los resultados considerados como positivos (> 4.0 ng/mL) ($r = 0.99$), $Y = 1.3 (X)$ -

Cuadro I. Niveles de decisión clínica y correlación de PSA con histología de la próstata.

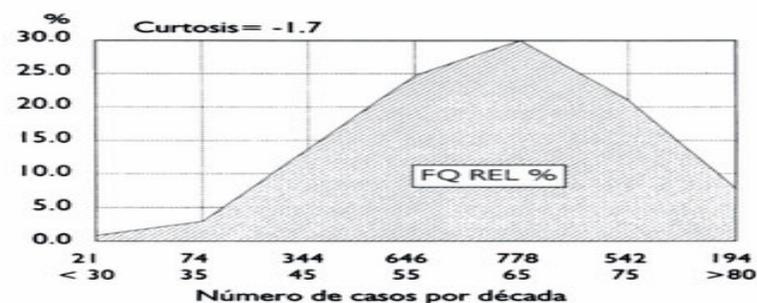
Estadio	ng/mL	PSA elevado %
Normal	< 4	3
Hiperplasia	4-10	21
Inflamación	4-10	25
<i>In situ</i> (A,B)	10-30	18
Invasión (C)	30-100	62
Metástasis (D)	> 100	72

(Ref.- 13)

54.26) (*cuadro III* y *figura 2*). En el cuadro de distribución porcentual por niveles clínicos se encontró 72.9% de resultados con menos de 4.0 ng/mL (pro-

Cuadro II. Datos demográficos.

Grupos de Edad	Total pacientes	Frecuencia relativa %	Frecuencia acumulativa %
< 30	21	0.8	0.8
35	74	2.8	3.7
45	344	13.2	16.9
55	646	24.9	41.7
65	778	29.9	71.7
75	542	20.9	92.5
> 80	194	7.5	100.0
Total	2599	100.0	100.0



Cuadro III. Distribución de resultados positivos.

Grupos de edad	Frecuencia observada > 4.0 ng/mL	Frecuencia calculada > 4.0 ng/mL	
45	3.2%	3.8%	$r = 0.99$
55	16.4%	16.8%	$b = -54.5$
65	30.6%	29.7%	$m = 1.29$
75	44.8%	42.6%	
85	53.6%	55.6%	
Frecuencia acumulada %	27.1%	29.7%	$n = 2599$

bablemente sanos), 15.7 con valores < 10.0 ng/mL (probable hiperplasia vs prostatitis), 5.7 con resultados < 30 ng/mL (probable carcinoma *in situ*) y 3.0% con valores < 100 ng/mL (probable invasión) y 2.6% > 100 ng/mL (probable metástasis) (cuadro IV y figura 3).

Se establecieron percentiles por décadas desde menores de 30 años hasta mayores de 80 años (cuadro V y figura 4) a partir de los cuales se establecieron los valores de referencia correspondientes al percentil 95 (cuadro VI y figura 5). Considerando el efecto hipotético de emplear valores de referencia variables que teóricamen-

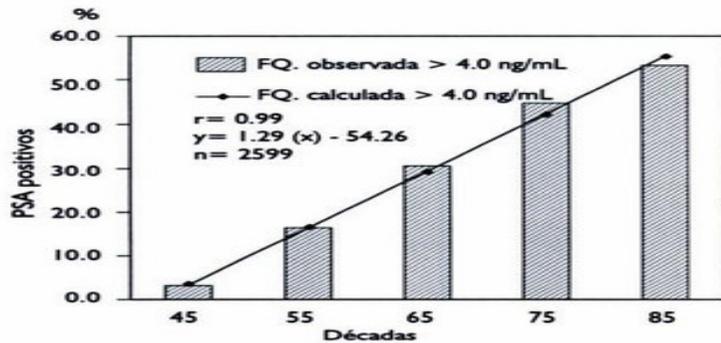


Figura 2. Porcentaje de positividad de PSA dependiendo de la edad.

Cuadro IV. Distribución porcentual por niveles.						
Grupos de edad	0.0-4.0 ng/mL %	4.1-10 ng/mL %	10.1-30 ng/mL %	30.1-100 ng/mL %	> 100 ng/mL %	PSA
< 30	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
30-39	97.3	2.7	0.0	0.0	0.0	
40-49	96.8	1.2	1.5	0.3	0.3	
50-59	83.6	11.8	3.7	0.2	0.8	
60-69	69.4	19.0	6.8	2.4	2.3	
70-79	55.2	24.5	8.7	5.4	6.3	
≥ 80	46.4	23.7	10.3	14.4	5.2	
Frecuencia relativa %	72.9	15.7	5.7	3.0	2.6	

te puede incrementar la sensibilidad en jóvenes y aumentar la especificidad en personas mayores (cuadro VII y figura 6), se comparó el porcentaje de individuos que serían considerados sanos empleando un valor de referencia fijo (< 4.0 ng/mL) versus los valores de referencia variables (cuadro VIII y figura 7) encontrándose un impacto mínimo en la sensibilidad clínica con un efecto significativo en la especificidad ($p < 0.05$). Finalmente se documentó que los valores de referencia propuestos para población mexicana son similares a los de los blancos y diferentes a los afroamericanos ($p < 0.05$).

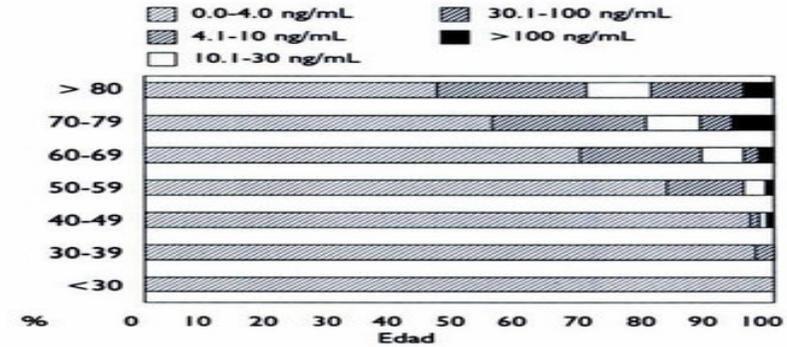


Figura 3. Distribución de resultados por niveles clínicos.

Discusión

Conforme a informes epidemiológicos de los Estados Unidos de Norteamérica la incidencia de carcinoma de la próstata se ha triplicado a partir de 1990, habiéndose elevado la cifra de menos de 100,000 a más de 300,000 nuevos casos por año.^{8,9} Este incremento está in-

dudablemente relacionado al surgimiento de la detección de PSA ocurrida a finales de los 80. La cuantificación de este antígeno en sangre es capaz de predecir carcinoma con una anticipación

Cuadro V. Distribución de valores de referencia no paramétricos.					
Grupos de edad	Por grupos etáreos (ng/mL)				
< 30	0.2	1.1	1.2	1.4	
30 a 39	0.3	1.2	1.7	1.9	
40 a 49	0.3	1.2	1.8	2.1	
50 a 59	0.4	1.7	2.7	3.0	
60 a 69	0.6	3.0	4.6	4.9	
70 a 79	0.6	4.2	6.3	7.3	
≥ 80	0.7	7.1	8.4	8.6	
Percentil	25	50	90	95	%
Media	0.4	2.8	3.8	4.2	ng/mL

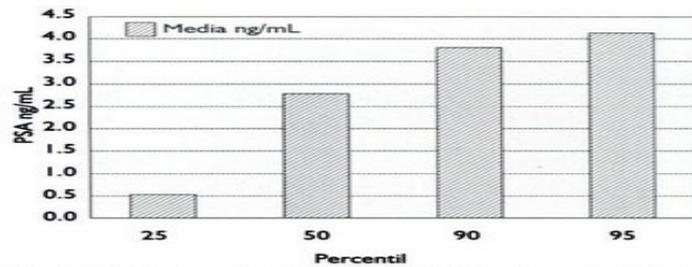


Figura 4. Valores de referencia de PSA en base a estadística no paramétrica.

Cuadro VI. Valores de referencia.		
Grupos de edad	PSA ng/mL	
< 30	1.4	
30 a 39	1.9	
40 a 49	2.1	
50 a 59	3.0	
60 a 69	4.9	
70 a 79	7.3	
≥ 80	8.6	
Percentil	95	%
Media	4.2	ng/mL

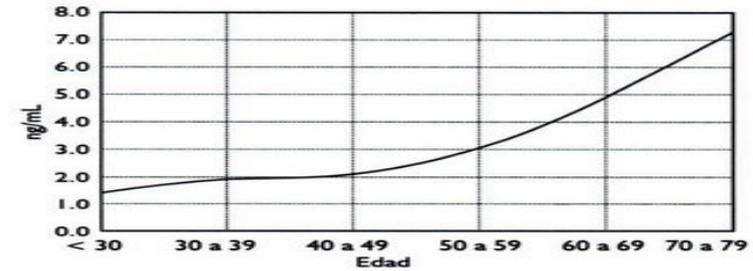


Figura 5. Valores de referencia de PSA dependiendo de la edad en población mexicana.

Cuadro VII. Efecto porcentual de la utilización de valores de referencia estratificados.			
Grupos de edad	Fijos	Variables	Diferencia porcentual
< 30	4.0	1.4	-260
30 a 39	4.0	1.9	-210
40 a 49	4.0	2.1	-193
50 a 59	4.0	3.0	-98
60 a 69	4.0	4.9	88
70 a 79	4.0	7.3	329
≥ 80	4.0	8.6	464
Media	4.0	4.2	17
Jr ² = 12,2 gl = 6 p = 0.05			

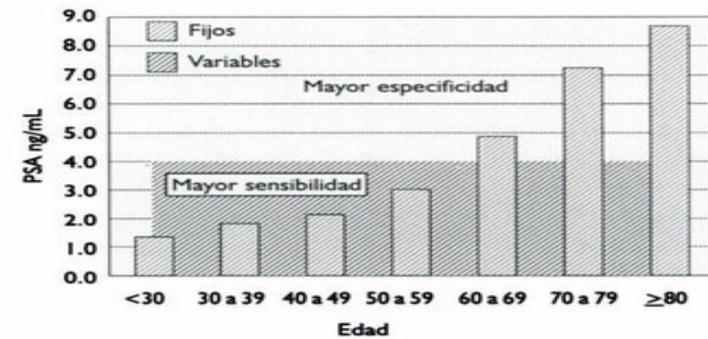


Figura 6. Efecto hipotético de emplear valores de referencia estratificados.

Cuadro VIII. Frecuencia de «normales» dependiendo del criterio diagnóstico.			
Edad	Fijo %	Variable %	Dif %
< 30	100	100	0
30 a 39	97	97	0
40 a 49	97	95	-2
50 a 59	84	88	4
60 a 69	69	78	9
70 a 79	55	71	16
≥ 80	46	83	37
Media	70%	83%	13%
	$Ji^2 = 34.8$	$gl = 6$	$p < 0.001$

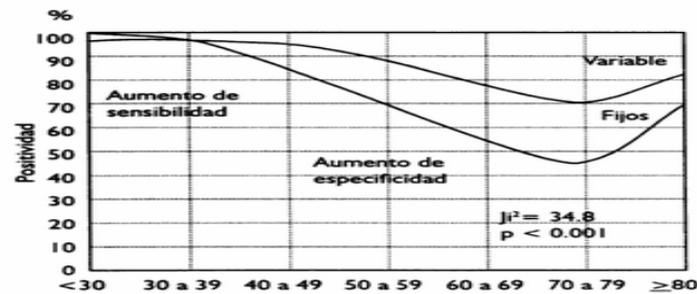


Figura 7. Efecto diagnóstico aplicando valores de referencia variables.

de más de cinco años.¹⁰⁻¹²

En ese país, el carcinoma de la próstata es, después del carcinoma de pulmón, la segunda causa de muerte en hombres con una cifra estimada de 40,000 casos por año. Sin embargo se considera que esta enfermedad está presente sin ser causa de muerte en muchos casos más. En virtud de que el carcinoma de próstata es curable cuando se encuentra en etapas tempranas, mientras que resulta incurable cuando se encuentra en estadios avanzados, la Sociedad Americana de Cancerología y la Asociación Americana de Urología han recomendado que todos los individuos mayores de 50 años se sometan a una determinación anual de PSA y a

un tacto rectal, y que los individuos con factores de riesgo, incluyendo historia familiar o raza negra, lo hagan a partir de los 40 años. Aun cuando hasta este momento no ha sido posible establecer si esta recomendación tendrá un verdadero impacto en la mortalidad —dado que esta enfermedad evoluciona lentamente, en un periodo que puede superar los 10 años— es menester esperar a los primeros años del siglo XXI para responder a esta cuestión.^{9,12}

Nuestros resultados indican que la población mexicana tiene un comportamiento intermedio entre la raza blanca y la negra de los Estados Unidos, siendo más parecido al de los blancos (cuadro IX y figura 8). Aunque el empleo de valores de referencia específicos por edad podría conducir a una mayor sensibilidad diagnóstica y a una mayor especificidad, nuestro estudio indica que puede haber un mayor impacto en especificidad sobre todo a partir de los 50 años, cuando la aplicación de los valores de referencia estratificados podría reducir significativamente el número de falsos positivos consecutivos a hiperplasia benigna de la próstata.

La utilización de valores de referencia variables estratificados por raza y edad representan una alternativa diagnóstica importante para incrementar la potencia diagnóstica de la prueba sin incurrir en costos mayores. A esta opción podremos añadir la determinación secuencial de PSA para medir el incremento del mismo considerando que un gramo de tejido prostático equivale a 0.2 g/mL de PSA y que normalmente existe un aumento de 0.04 ng/

Cuadro IX. Comparación vs. literatura.			
Referencia PSA Edad	Osterling (93) Walter Reed ng/mL	Morgan (96) Mayo Clinic ng/mL	Terrés (97) México ng/mL
40 a 49	2.5	2.7	2.1
50 a 59	3.5	4.0	3.0
60 a 69	4.5	4.5	4.9
70 a 79	6.5	5.5	7.3
Media	4.3	4.2	4.3
	$Ji^2 = 0.27$	$Ji^2 = 0.80$	$p = ns$

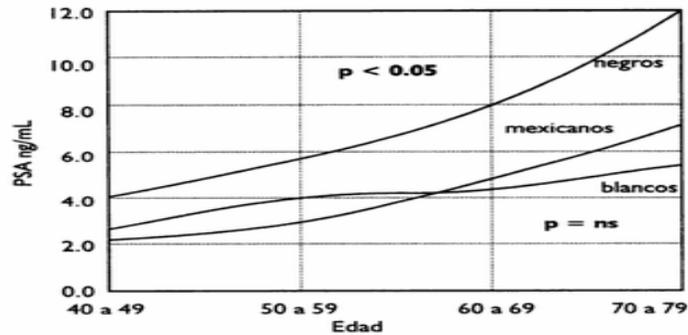


Figura 8. Valores de referencia dependiendo de raza.

mL de PSA sérico por año. El incremento > 0.75 ng/mL es indicativo de biopsia.

Finalmente es menester informar que en la actualidad también se encuentra en estudio la utilidad del PSA libre el cual, conforme a la literatura especializada, se considera que podría tener utilidad para el establecimiento del diagnóstico diferencial de hiperplasia benigna vs carcinoma, ya que en los cuadros benignos se encuentran porcentajes elevados de la forma libre mientras que en neoplasia se presenta un fenómeno inverso.²⁸

Bibliografía

1. Terrés Speziale AM. Patología Clínica. Ubicación de Patología Clínica en Medicina En: *Patología Clínica: Ciencia y Tecnología*. México: Obsidiana SA de CV, 1993: 9-19.
2. Terrés Speziale AM. Proceso Analítico, Etapa Post-Instrumental, Interpretación de Resultados En: *Patología Clínica: Ciencia y Tecnología*. México: Obsidiana SA de CV, 1993: 33-57.
3. Castillo de Sánchez ML et al. Fase Post-Analítica, Valores biológicos de referencia En: *Mejoría Continua de la Calidad. Guía para los Laboratorios Clínicos de América Latina*. Editado en colaboración con la Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica. © México DF, Editorial Médica Panamericana. 87-100.

4. Gorodezky C. Variabilidad Genética y Geográfica de los Resultados de Laboratorio. En: *Garantía de Calidad en el Laboratorio Clínico*. Hipólito V Niño Editor. Colombia. Editorial Panamericana: 69-85.
5. Statland BE. The Development of Decision Levels in Laboratory Testing. Reference Values. Decision Levels En: *Clinical Decision Levels for Lab Tests*. Oadell NJ. Medical Economic Books: 1983.
6. Wang MC, Valenzuela LA et al. Purification of a human prostatic specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159.
7. Kuriyama M, Wang MC et al. Quantization of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* 1980; 40: 4658.
8. Bostwick DG. Prostatic Specific Antigen, Current Role in Diagnostic Pathology of Prostate Cancer. *Am J Clin Pathol* 1994; 102 (Suppl 1): S31-S37.
9. Anónimo. Twelve Major Cancers: Prostate cancer *Scientific American* 1996; 275: 93.
10. Berry SJ et al: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984, 132: 474-479.
11. Stamey TA, Yang NA, Hay AR et al. PSA as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *NEJM* 1987; 317: 909-916.
12. Hanks GE, Scardino PT. Does screening for prostate cancer make sense? *Scientific American* 1996; 275: 80-82.
13. Zamora Palma A, Terrés Speziale AM. Utilidad del antígeno específico de la próstata (PSA) en el diagnóstico de carcinoma prostático. *Rev Mex Patol Clin* 1992; 39: 107-112.
14. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S et al. The effect of digital examination on PSA level. *JAMA* 1992; 267: 2227-2228.
15. Tchetgen MB, Song JT et al. Ejaculation increases the serum PSA concentration. *Urology* 1996; 47: 511-516.
16. Boring CC, Squires TS, Health CW. Cancer statistics for african americans. *Cancer* 1993; 43: 7.
17. Morton RA. Racial differences in adenocarcinoma of the prostate in North American men. *Urology* 1994; 44: 637.
18. Moul JW. Use of PSA in black men: age adjusted reference ranges for maximal cancer detection contemporary. *Urology* 1996; 4: 1.
19. Morgan TO, Jacobsen SJ et al. Age specific reference ranges for serum PSA in black men. *N Eng J Med* 1996; 335: 304-310.
20. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860-864.
21. Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ et al. Influence of patient age on the serum PSA concentration: an important clinical observation. *Urol Clin Borth Am* 1993; 20: 671-680.
22. Richie JP, Catalona WJ et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum PSA and digital rectal examination. *Urology* 1993; 4: 365-374.
23. Catalona WJ, Hudson MA et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994; 152: 2037-2042.
24. Oesterling JE. Age specific reference ranges for serum PSA. *NEJM* 1996; 335: 345-346.
25. Dnistran AM, Schwartz MK et al. Abbott IMX Evaluated for assay of PSA in serum. *Clin Chem* 1992; 38: 2140-2142.
26. Vesella RL, Noteboom J, Lange PH. Evaluation of the Abbott IMX automated immunoassay of PSA. *Clin Chem* 1992; 38: 2044-2054.
27. Rivera Hidalgo P, García Tena S, Castrejón ME. Evaluación de los métodos para determinar marcadores tumorales por radioinmunoensayo. *Rev Med IMSS* 1994; 32: 6.
28. Bjork T, Bjartell et al. Alpha-1-Antichymotrypsin production in PSA-producing cells is common in prostate cancer but rare in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1994; 43: 427-434.