

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), enero-febrero 2025,
Volumen 9, Número 1.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i1

BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PATOLOGÍAS EN PRÓSTATA

**BIOMARKERS FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN PROSTATE
PATHOLOGIES**

María José Pulla Torres
Universidad Católica de Cuenca

Pedro Rosendo Chalma
Universidad Católica de Cuenca

Biomarcadores para diagnóstico diferencial de patologías en próstata

María José Pulla Torres¹

maria.pulla.97@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0006-6740-9494>

Programa de Maestría en Diagnóstico de
Laboratorio Clínico y Molecular
Universidad Católica de Cuenca
Cuenca, Ecuador.

Pedro Rosendo Chalma

prosendo.chalma@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9449-650X>

Universidad Nacional Autónoma de México
(UNAM)
Ciudad de México, México;
Universidad Católica de Cuenca
Cuenca, Ecuador.

RESUMEN

El diagnóstico diferencial de las enfermedades prostáticas, que incluyen la prostatitis, hiperplasia prostática benigna (HPB) y el cáncer de próstata (CaP), se basa usualmente en la determinación del antígeno prostático específico (PSA) y en los resultados del examen rectal digital (ERD). Sin embargo, estas pruebas tienen limitaciones importantes en términos de sensibilidad y especificidad, lo que puede derivar en falsos negativos, falsos positivos, sobrediagnósticos y en la realización de biopsias innecesarias, incrementando así el riesgo de procedimientos invasivos y el impacto psicológico en los pacientes. Debido a estas limitaciones, ha surgido un creciente interés en la identificación y validación de nuevos biomarcadores diagnósticos que puedan diferenciar de manera más precisa entre afecciones benignas y malignas en la glándula prostática. En esta revisión, se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos científicas: PUBMED, THE LENS y SCOPUS, siguiendo las recomendaciones establecidas por PRISMA. Se incluyeron artículos en inglés publicados en un periodo comprendido entre los años 2014 y 2024, que proporcionen información relevante sobre biomarcadores que identifiquen y diferencien las enfermedades prostáticas. De un total de 726 estudios identificados, se seleccionaron 19 artículos, que cumplieron con todos los criterios de elegibilidad. Los resultados de la revisión sugieren que las investigaciones dirigidas a diferenciar la prostatitis de las otras patologías prostáticas siguen siendo limitadas. No obstante, se ha encontrado que la determinación de cierto tipo de metabolitos séricos de ácidos orgánicos podrían ser una herramienta prometedora para establecer una mejor precisión en el diagnóstico diferencial entre las enfermedades prostáticas.

Palabras clave: biomarcadores, cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, prostatitis, diagnóstico diferencial

¹Autor principal.

Correspondencia: maria.pulla.97@est.ucacue.edu.ec

Biomarkers for differential diagnosis in prostate pathologies

ABSTRACT

Differential diagnosis of prostate diseases, including prostatitis, benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCa), is usually based on prostate-specific antigen (PSA) determination and digital rectal examination (DRE) results. However, these tests have important limitations in terms of sensitivity and specificity, which can lead to false negatives, false positives, overdiagnosis and unnecessary biopsies, thus increasing the risk of invasive procedures and psychological impact on patients. Due to these limitations, there has been a growing interest in identifying and validating new diagnostic biomarkers that can more accurately differentiate between benign and malignant conditions in the prostate gland. In this review, a systematic search was carried out in the scientific databases: PUBMED, THE LENS and SCOPUS, following the recommendations established by PRISMA. Articles in English published between 2014 and 2024, providing relevant information on biomarkers that identify and differentiate prostate diseases, were included. From a total of 726 studies identified, 19 articles were selected, which met all eligibility criteria. The results of the review suggest that research aimed at differentiating prostatitis from other prostate pathologies remains limited. However, it has been found that the determination of certain types of serum metabolites of organic acids could be a promising tool to establish a better accuracy in the differential diagnosis between prostate diseases.

Keywords: biomarkers, prostate cancer, benign prostatic hyperplasia, prostatitis, differential diagnosis

*Artículo recibido 05 enero 2025
Aceptado para publicación: 15 febrero 2025*



INTRODUCCIÓN

Generalidades de la próstata

La próstata es una glándula de tamaño pequeño que forma parte del sistema reproductor masculino, participa en la función sexual y reproductiva, produciendo líquido seminal que sirve como medio para la nutrición y transporte de los espermatozoides. Se localiza debajo de la vejiga y delante del recto, rodeando la uretra (Brant & Helms, 2007). Esta glándula tiene gran impacto en la salud masculina especialmente en el envejecimiento, etapa donde aparecen las patologías prostáticas (Cannarella et al., 2021; Gooren, 2003).

Patologías en la próstata

En la actualidad las enfermedades prostáticas, CaP, HPB y prostatitis, representan un problema importante para la salud de los hombres a nivel mundial (Porcacchia et al., 2022). El CaP es el segundo cáncer más frecuente del mundo y la quinta causa principal de muerte por cáncer entre los hombres en 2022, con 1,5 millones de casos nuevos y 397.000 muertes en todo el mundo (Bray et al., 2024). La HPB es una enfermedad en la que la próstata se agranda debido a una proliferación acelerada de células epiteliales y del estroma, pero que no conduce a la producción de tumores (Park et al., 2022). Afecta alrededor del 30% de los hombres en todo el mundo y se estima que los casos aumentaron un 105,70% en 2019 en comparación con los casos en 1990 (Zhu et al., 2021). La prostatitis es una afección común del tracto urinario, se estima puede representar el 25% de todas las consultas a urología que abarcan quejas sobre los sistemas genital y urinario en todo el mundo (Khan et al., 2017).

El diagnóstico de las enfermedades prostáticas, presenta múltiples desafíos. La superposición de síntomas que comparten este grupo de patologías como micción frecuente, nicturia, hematuria, disuria, dificultad para iniciar y mantener un flujo constante de orina, disfunción eréctil y eyaculación dolorosa (Bosch et al., 1995; Park et al., 2022). La variabilidad en la evolución de las enfermedades, por ejemplo, en la HPB algunos pacientes presentan síntomas leves con próstatas muy agrandadas, mientras que otros presentan crecimiento mínimo con presencia de síntomas severos (Bosch et al., 1995). Estos desafíos influyen en la detección temprana y el manejo adecuado de la enfermedad, ya que tienen tratamientos y pronósticos diferentes.



Biomarcadores para diagnóstico

Hoy en día existe la necesidad de disponer de nuevos biomarcadores no invasivos que nos permitan una detección y diferenciación temprana de estas enfermedades prostáticas. Los biomarcadores, o marcadores biológicos, son características cuantificables que manifiestan procesos biológicos normales o patológicos, pueden ser moléculas, genes, proteínas o metabolitos (Kohaar et al., 2019); un biomarcador ideal debe tener alta sensibilidad y especificidad, reproducibilidad, ser cuantificables, rentable; y proporciona resultados claros para el personal de salud (Boehm et al., 2023; Kohaar et al., 2019). Los biomarcadores deben reducir procedimientos innecesarios y optimizar la toma de decisiones clínicas, contribuyendo así a un manejo más personalizado de las enfermedades prostáticas (Boehm et al., 2023). Una de las principales características de estos marcadores es la diferenciación entre patologías con potencial maligno como el CaP y aquellas de carácter benigno como la prostatitis y la HPB (Prensner et al., 2012).

Los exámenes de diagnóstico clásico para estas patologías incluyen examen rectal digital, ecografía, biopsia de tejido patológico y el antígeno prostático específico (PSA) (Litwin & Tan, 2017), cada uno de ellos con limitaciones como la variabilidad biológica, baja sensibilidad y especificidad, experticia del operador (Krilaviciute et al., 2023). Tanto el examen rectal digital como la biopsia pueden dejar secuelas a largo plazo tales como disfunción eréctil, incontinencia urinaria e infecciones bacterianas y pueden llevar en algunos casos al sobrediagnóstico y sobretratamiento de CaP (Derin et al., 2020; Naji et al., 2018); además se ha observado secuelas psicológicas como ansiedad y vergüenza (Nguyen et al., s. f.), provocando que el paciente genere una predisposición negativa a estos procedimientos.

El PSA es el biomarcador más utilizado para el diagnóstico de las enfermedades prostáticas; su especificidad es del 20 - 40% y su sensibilidad varía del 70 - 90%, dependiendo de los valores de corte de PSA utilizados (4 ng/ml) (Prensner et al., 2012); solo alrededor del 25-35% de los pacientes con niveles elevados de PSA sometidos a biopsia son diagnosticados con cáncer de próstata (Smith et al., 1997), lo que indica que dos tercios o más de los pacientes tienen PSA elevado a causa de condiciones no malignas como HPB, prostatitis y la edad (Zaichick & Zaichick, 2014); es por ello que una gran proporción de hombres se someten a procesos incómodos e invasivos como las biopsias lo que se ve traducido a un aumento en los costes de salud (Porcacchia et al., 2022).

En esta revisión sistemática, se recopilan y analizan las investigaciones más recientes sobre biomarcadores



moleculares, proteómicos y metabólicos que han sido propuestos como herramientas diagnósticas para diferenciar entre HPB, CaP y prostatitis al proporcionar un análisis crítico y objetivo de toda la literatura analizada.

METODOLOGÍA

Este artículo es una revisión bibliográfica basada en la metodología PRISMA en la que se recopiló estudios literarios en el campo del diagnóstico clínico, sobre biomarcadores útiles para la detección y diferenciación entre HPB, CaP y prostatitis. Se realizó la búsqueda de artículos científicos, en las bases de datos: PUBMED, SCOPUS y THE LENS, donde se seleccionó aquellos artículos que tenían información acerca del uso biomarcadores para la identificación y diferenciación de las enfermedades prostáticas.

Estrategias de Búsqueda

Para la búsqueda de información se usaron las siguientes términos de búsqueda booleana: “Biomarkers FOR distinguishing benign prostatitis”, “prostatic hyperplasia AND prostatic cáncer”, “prostatitis diagnosis, biomarkers”. Estas palabras fueron utilizadas en las tres bases de datos.

Criterios de inclusión

- Artículos publicados los últimos 10 años (2014-2024).
- Los artículos en inglés.
- Los biomarcadores fueron analizados a partir de muestras de orina, sangre o semen.
- Ensayos clínicos cuyos sujetos de estudio fueron hombres mayores de 35 años.
- Artículos cuyos resultados están expresados cuantitativamente.

Criterios de exclusión

- Artículos publicados en años inferiores al 2014.
- Los artículos en idiomas diferente al inglés.
- Los biomarcadores que se analizaron en muestras diferentes a orina, sangre o semen.
- Ensayos clínicos cuyos sujetos de estudio fueron hombres menores de 35 años.
- Artículos cuyos resultados no están expresados cuantitativamente.

Extracción de datos

Todas las búsquedas en las bases de datos se realizaron el tres de diciembre de 2024 y se encontraron 769 artículos; en la base de datos PUBMED se encontraron 81 artículos, THE LENS 670 artículos y SCOPUS

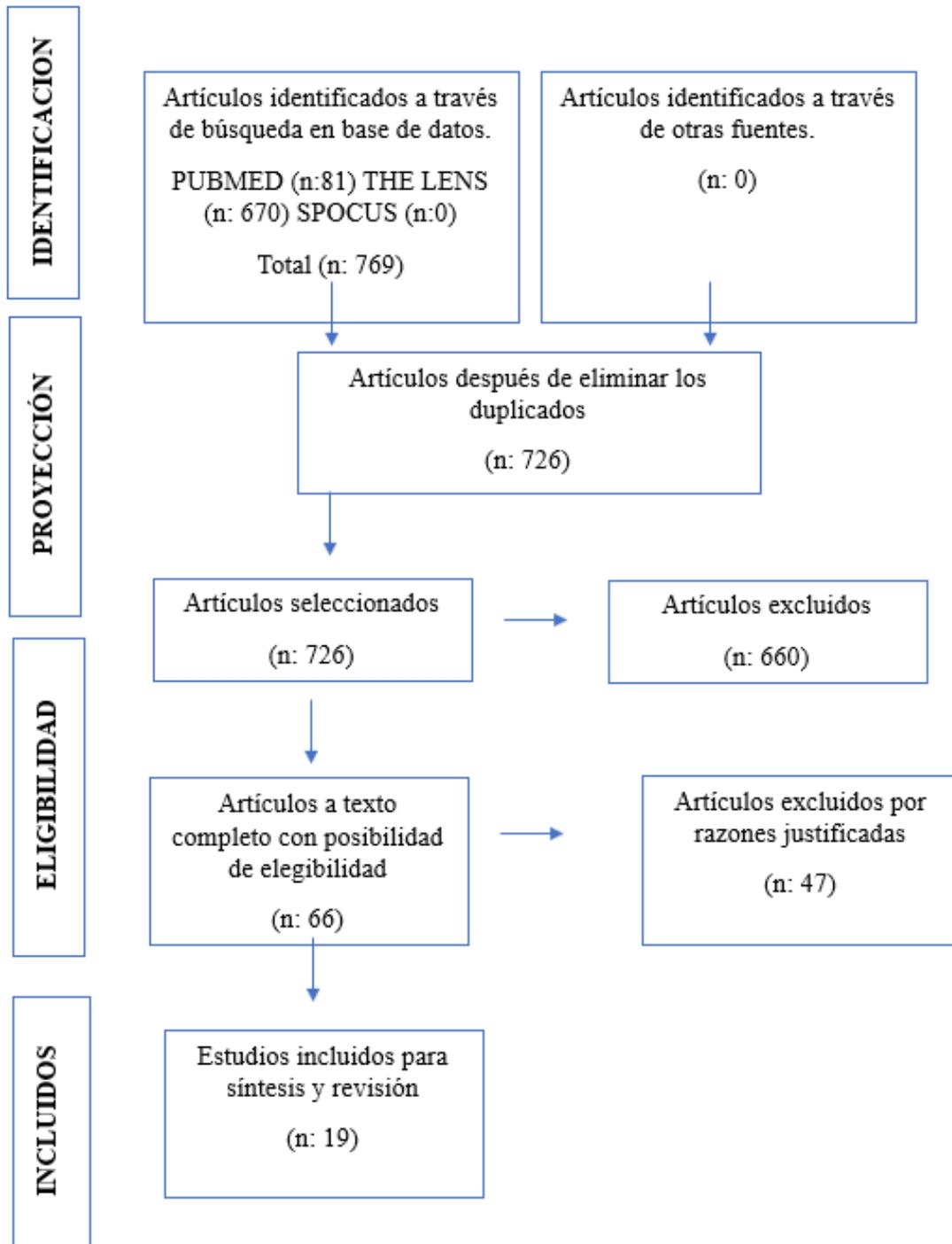


0 artículos. Estas publicaciones fueron evaluadas aplicando los criterios de elegibilidad. Finalmente se realizó la revisión sistemática con 19 artículos seleccionados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Revisión de la literatura

Diagrama 1. Diagrama de flujo de elementos de estudios seleccionados para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA) que detalla la disposición de los registros seleccionados, incluidos y excluidos.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 1: Principales biomarcadores identificados en sangre.

Biomarcadores			Muestra	Metodología	Referencia
Prostatitis	HPB	CaP			
↓ácido cítrico; ↑ácido L-piroglutámico; ↑ácido DL-3-fenil láctico; ↓ácido etilmalónico; ↓ácido 3-hidroxi-3-metil glutámico; ↓ácido hipúrico.	↑ácido cítrico; ↑ácido etilmalónico; ; ↑ácido hipúrico. ↑ácido feniláctico; ↑ácido piroglutámico	↑ácido cítrico; ↓ácido L-piroglutámico; ↓ácido DL-3-fenil láctico; ↑ácido etilmalónico; ↑ácido 3-hidroxi-3-metil glutámico; hipúrico. ↓ácido feniláctico; ácido ↓piroglutámico	Sangre (suero)	LC-MS/MS y UHPLC	(J. He et al., 2022, 2023; Luo et al., 2022)
NR	↓ sarcosina; ↑PSA.	↑ sarcosina; ↑PSA.	Sangre (plasma)	GC-MS	(Markin et al., 2020)
NR	↑agmatina; ↑acetil putrescina; ↓GABA; ↓espermina; ↓espermidina; a; ↓putrescina; ↓cadaverina; ; ↓lisina; ↓ornitina.	↓agmatina; ↓acetil putrescina; ↑GABA; ↑espermina; ↑espermidina; ; ↑putrescina; ↑cadaverina; ↑lisina; ↑ornitina.	Sangre (plasma)	HRMS y HPLC	(Corraduzza, Solinas, Azara, et al., 2022)

NR	↑PF4V1; ↑PSA; ↓CRISP3.	↓PF4V1; ↑PSA; ↓CRISP3.	Sangre (suero) Orina (EPS)	iTRAQ, HPLC	(Zhang et al., 2016)
NR	↓ORM; ↓PSA.	↑ORM; ↑PSA.	Sangre (plasma)	TMT, HPLA, LC- MS/MS, PRM	(Ge et al., 2023)
NR	↓ RASSF1A ↓ GSTP1	↑RASSF1A ↑GSTP1	Sangre (suero)	OBBPA-ddPCR	(Friedeman et al., 2021)
NR	↓miR-145; ↑miR-148; ↑miR-185.	↑miR-145; ↓miR-148; ↓miR-185.	Sangre (plasma)	RT-qPCR	(Coradduzz a, Solinas, Balzano, et al., 2022)
NR	↑SAP30L- AS1; ↓SChLAP1.	↓SAP30L- AS1; ↑SChLAP1.	Sangre(plasm a)	RT-qPCR	(Y.-H. Wang et al., 2018)
NR	↓miR-139- 5p.	↑miR-139- 5p.	Sangre (plasma)	RT-qPCR	(Pang et al., 2016)
NR	↓miR-21.	↑miR-21.	Sangre (plasma)	RT-qPCR	(Yang et al., 2016)
↓miR-125b- 5p; ↓miR30c-5p; ↓miR26b- 5p; ↓let-7c-5p; ↓miR-375; ↓miR-93-5p.	↑miR-125b- 5p; ↑miR30c- 5p; ↑miR26b- 5p; ↑let-7c-5p; ↑miR-375. ↑miR-93- 5p.	↓miR-125b- 5p; ↓miR30c- 5p; ↓miR26b-5p; ↓let-7c-5p; ↓miR-375; ↓miR-93-5p.	Sangre (suero)	RT-qPCR	(Dülgeroğl u & Eroğlu, 2019)
NA	↓MIC- 1 bajo; ↑PSA.	↑MIC-1 alto; ↑PSA.	Sangre (suero)	Western blot y Elisa.	(Bansal et al., 2017)
NA	↓PSA; ↓PDW; ↑VPM.	↑PSA; ↑PDW; ↓VPM.	Sangre (suero) Sangre (total)	Inmunoquimioluminisce ncia	(Fu et al., 2018)

* ↑ = nivel alto o híper; ↓ = nivel bajo o nulo. NR = no reportado; EPS = secreción prostática expresada.



Tabla 2: Principales biomarcadores identificados en orina.

Biomarcadores			Muestra	Metodología	Referencia
Prostatitis	HPB	CaP			
NR	↓β2M; ↓PGA3; ↓MUC3; ↑PSA.	↑β2M; ↑PGA3; ↑MUC3; ↑PSA.	Orina Sangre (plasma)	LC/LC/MS/MS - iTRAQ	(Jedinak et al., 2015)
NR	↓CRISP3; ↑PF4V1; ↑PSA.	↑CRISP3; ↓PF4V1; ↑PSA.	Orina (EPS) Sangre (suero)	iTRAQ, HPLC	(Zhang et al., 2016)
NR	↓PCAT18; ↓PCA3; ↓KLK3; ↓miR-27b-3p; ↓miR-574-3p; ↓miR-30a-5p; ↓miR-125b-5p.	↑PCAT18; ↑PCA3; ↑KLK3; ↑miR-27b-3p; ↑miR-574-3p; ↑miR-30a-5p; ↑miR-125b-5p.	Orina (completa)	RT-qPCR	(Stella et al., 2024)
NR	↓(miR-222- 3p*miR-24- 3p/miR-30c-5p).	↑(miR-222- 3p*miR-24- 3p/miR-30c-5p).	Orina (libre de células)	RT-qPCR	(Fredsoe et al., 2018)
NR	↓(miR-100/miR- 200b).	↑(miR-100/miR- 200b).	Orina (EPS)	RT-qPCR	(Salido- Guadarrama et al., 2016)
NR	↓TSPAN1/S100A9.	↑TSPAN1/S100A9.	Orina matutina (libre de células)	RT-qPCR	(Yan et al., 2015)

* ↑ = nivel alto o hiper; ↓ = nivel bajo o nulo. NR = no reportado; EPS = secreción prostática expresada.

Tabla 3: Principales biomarcadores identificados en líquido seminal.

Biomarcadores			Muestra	Metodología	Referencia
Prostatitis	HPB	CaP			
NR	↑metilación de LGALS3 en cfDNA.	↓metilación de LGALS3 en cfDNA.	Líquido seminal	Pirosecuenciación	(Abramovic et al., s. f.)

* ↑ = nivel alto o hiper; ↓ = nivel bajo o nulo. NR = no reportado.

Los artículos revisados presentan una gran variedad de posibles biomarcadores ideales para el diagnóstico y diferenciación de las enfermedades prostáticas; se revela el interés mundial para encontrar los biomarcadores que puedan discriminar entre HPB y CaP con respecto a una prostatitis, para ello se hace uso de grandes avances en las tecnologías proteómicas y genómicas sin dejar de lado los métodos tradicionales usados en el laboratorio de análisis clínico, como la técnica de ELISA. Sin embargo, a pesar de estos avances tecnológicos, el diagnóstico para identificar prostatitis no tiene el mismo interés, de las 19 publicaciones seleccionadas para esta revisión, solo dos nos brindan información sobre su diagnóstico diferencial entre prostatitis, HPB y CaP. Es primordial determinar que biomarcadores o combinación de ellos facilitan un diagnóstico oportuno y diferencial de las enfermedades prostáticas, por lo que esta revisión se enfoca en analizar cuidadosamente la información para escoger los candidatos más idóneos.

En las tablas 1, 2 y 3 se puede observar, que los biomarcadores propuestos son diferentes en cada una de las investigaciones, a pesar de esta diversidad la mayoría están enfocados en HPB y CaP. Los hallazgos más relevantes de esta revisión incluyen la identificación de biomarcadores séricos, que con sensibilidades y especificidades significativas diferencian las tres patologías. Jinhua He y colaboradores, proponen un panel que incluye una amplia variedad de metabolitos de ácidos orgánicos que permite mediante modelos diagnósticos diferenciar de las tres patologías; sin embargo, para la determinación de estos metabolitos se usan técnicas complejas como LC-MS/MS y UHPLC, lo que dificulta su aplicabilidad en el diagnóstico de rutina (J. He et al., 2023). El estudio de los metabolitos séricos como biomarcadores para el diagnóstico de estas enfermedades es un campo no muy explorado, solo se encontró un estudio, en donde se plantea el aumento en la concentración del ácido etilmalónico como posible biomarcador para la identificación del CaP (Zniber et al., 2024) lo que concuerda con la información que reporta Jinhua He (J. He et al., 2023).

De todos los biomarcadores recopilados, se observa que el conjunto que recibió más atención son los miRNAs, estos tienen muy poca superposición entre las diferentes publicaciones dentro de la revisión; entre todos estos resaltan los planteados por Dülgeroğlu y Eroğlu en donde se diferencian las 3 patologías utilizando la técnica de RT-qPCR ; los miRNAs planteados en este artículo, presentan facilidad para la distinción entre prostatitis, HPB y CaP (Dülgeroğlu & Eroğlu, 2019); sin embargo, la diferenciación entre prostatitis y CaP es un poco más compleja, ya que el estudio reporta que los valores obtenidos de estos miRNAs varían insignificamente uno con respecto al otro, por lo que en la práctica clínica puede

conllevar a errores de interpretación por parte el personal de salud, de los 6 miRNAs de esta investigación el que recibe mayor interés es el miR-375, algunos estudios sugieren que este biomarcador se encuentra regulado negativamente en el CaP (Alahdal et al., 2023; Kachakova et al., 2015), mientras que otros artículos exponen que miR-375 está regulado positivamente en CaP (Ciszkowicz et al., 2020; S. He et al., 2019; Porzycki et al., 2018; Y. Wang et al., 2016), por lo que en base a la literatura no podemos asegurar que este miRNA sea un biomarcador viable para el diagnóstico y diferenciación de estas condiciones prostáticas.

De los 19 artículos que se encuentran dentro de la revisión, seis de ellos plantean incorporar a su estudio, el uso del PSA, con el fin de mejorar la sensibilidad diagnóstica de las enfermedades prostáticas. El PSA es un parámetro ya establecido para el diagnóstico diferencial de estas patologías (Rashid et al., 2012). Las investigaciones realizadas en los últimos años revelaron un sobrediagnóstico de CaP basados en el PSA (Mian et al., 2002; Tombal, 2012); es por ello que podemos afirmar que en el diagnóstico de rutina, las prácticas actuales con PSA no pueden diferenciar entre enfermedad benigna y un cáncer posiblemente mortal. Sin embargo, el uso de un panel de marcadores biológicos que incluyan el PSA puede resolver los conflictos mencionados. El uso de la sarcosina plasmática como un biomarcador ideal, es un propuesta que ha tomado fuerza las últimas décadas ya que se ha demostrado por varios autores y sus publicaciones (Ferro et al., 2016; Sreekumar et al., 2009) que mediante técnicas de GC-MS, este metabolito se encuentra elevado en enfermedad maligna de próstata a diferencia de la enfermedad indolente como HPB. En esta revisión se incluye el artículo de Markin y colaboradores en donde además de medir los niveles plasmáticos de la sarcosina, se cuantifica el PSA de los sujetos participantes y gracias a ello pudo concluir que al usar estos dos biomarcadores la sensibilidad diagnóstica mejoraba notablemente (Markin et al., 2020); sin embargo, este estudio está enfocado solo en CaP e HPB.

En base al análisis de los artículos de esta revisión, se propone un panel integrado que combine diferentes tipos de biomarcadores ya sea en sangre, orina y líquido seminal. En sangre, la combinación de perfiles metabólicos obtenidos por LC-MS/MS, como la disminución de ácido cítrico en prostatitis para diferenciarla de HPB y CaP (J. He et al., 2022, 2023), junto a la expresión diferencial de miRNAs por RT-qPCR, como la regulación positiva de miR-21 y miR-139-5p en CaP para diferenciar del HBP (Pang et al., 2016; Yang et al., 2016). En orina para mejorar la especificidad del diagnóstico se puede emplear el modelo



(miR-222-3p*miR-24-3p/miR-30c-5p) cuyo valor elevado nos permite identificar CaP sobre HPB (Fredsoe et al., 2018). Finalmente, en líquido seminal, mediante pirosecuenciación, se puede valorar la metilación del gen LGALS3 lo que permite distinguir CaP de HPB (Abramovic et al., s. f.). La inclusión de estos biomarcadores a un panel podría mejorar significativamente el diagnóstico diferencial de las enfermedades prostáticas.

En conjunto, estos estudios demuestran la necesidad de encontrar los biomarcadores idóneos para el diagnóstico preciso de las patologías prostáticas ya que el uso del cribado del PSA por sí solo no es suficiente.

CONCLUSIONES

Existe una extensa y diversa variedad de investigaciones que se enfocan en encontrar los biomarcadores más idóneos para el diagnóstico diferencial de las enfermedades prostáticas; sin embargo la mayoría de estos estudios se han enfocado principalmente en la distinción de CaP y HBP, dejando excluida la prostatitis, lo que limita la capacidad de obtener un diagnóstico integral de todas las enfermedades prostáticas. De los estudios evaluados en esta revisión, se ha encontrado que un porcentaje significativo de los investigadores, usan tecnologías innovadoras y avanzadas como el UHPLC, LC-MS/MS. Aunque estas técnicas proporcionan resultados altamente precisos y detallados, su uso en la práctica clínica es limitado o prácticamente nulo debido a la complejidad y a los costos asociados a la implementación de equipos especializados, que no están fácilmente disponibles en la gran mayoría de los entornos médicos, lo que dificulta la extrapolación de estos métodos al diagnóstico de rutina, limitando así su acceso a muchos pacientes. Además es crucial que estas investigaciones reciban una mayor validación en cohortes de mayor tamaño y de diversas características demográficas, para ayudar a corroborar su confiabilidad y la consistencia de los biomarcadores en diversas poblaciones, con el fin de garantizar que los resultados obtenidos en los informes iniciales sean reproducibles y aplicables en una amplia variedad de entornos clínicos. A pesar del surgimiento de estos nuevos marcadores biológicos, las mediciones relacionadas con el PSA probablemente sigan siendo un factor importante para la diferenciación de las enfermedades prostáticas, al menos en un futuro cercano, debido a su uso extendido y a su fácil accesibilidad en la mayoría de los entornos médicos.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abramovic, I., Pezelj, I., Dumbovic, L., Abramovic, L. S., Vodopic, T., Bulimbasic, S., Stimac, G., Bulic-Jakus, F., Kulis, T., Bojanac, A. K., Tomas, D., Ulamec, M., & Sincic, N. (s. f.). *LGALS3 cfDNA methylation in seminal fluid as a novel prostate cancer biomarker outperforming PSA*. <https://doi.org/10.1002/pros.24749>
- Alahdal, M., Perera, R. A., Moschovas, M. C., Patel, V., & Perera, R. J. (2023). Current advances of liquid biopsies in prostate cancer: Molecular biomarkers. *Molecular Therapy Oncolytics*, 30, 27-38. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2023.07.004>
- Bansal, N., Kumar, D., Gupta, A., Chandra, D., Sankhwar, S. N., & Mandhani, A. (2017). Relevance of MIC-1 in the Era of PSA as a Serum Based Predictor of Prostate Cancer: A Critical Evaluation. *Scientific Reports*, 7(1), 16824. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17207-2>
- Boehm, B. E., York, M. E., Petrovics, G., Kohaar, I., & Chesnut, G. T. (2023). Biomarkers of Aggressive Prostate Cancer at Diagnosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2185. <https://doi.org/10.3390/ijms24032185>
- Bosch, J. L., Hop, W. C., Kirkels, W. J., & Schröder, F. H. (1995). Natural history of benign prostatic hyperplasia: Appropriate case definition and estimation of its prevalence in the community. *Urology*, 46(3 Suppl A), 34-40. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(99\)80248-9](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)80248-9)
- Brant, W. E., & Helms, C. A. (2007). *Fundamentals of Diagnostic Radiology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Cannarella, R., Condorelli, R. A., Barbagallo, F., La Vignera, S., & Calogero, A. E. (2021). Endocrinology of the Aging Prostate: Current Concepts. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 554078. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.554078>



- Ciszkowicz, E., Porzycki, P., Semik, M., Kaznowska, E., & Tyrka, M. (2020). MiR-93/miR-375: Diagnostic Potential, Aggressiveness Correlation and Common Target Genes in Prostate Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5667. <https://doi.org/10.3390/ijms21165667>
- Coradduzza, D., Solinas, T., Azara, E., Culeddu, N., Cruciani, S., Zinellu, A., Medici, S., Maioli, M., Madonia, M., & Carru, C. (2022). Plasma Polyamine Biomarker Panels: Agmatine in Support of Prostate Cancer Diagnosis. *Biomolecules*, 12(4), 514. <https://doi.org/10.3390/biom12040514>
- Coradduzza, D., Solinas, T., Balzano, F., Culeddu, N., Rossi, N., Cruciani, S., Azara, E., Maioli, M., Zinellu, A., Miglio, M. R. D., Madonia, M., Falchi, M., & Carru, C. (2022). miRNAs as Molecular Biomarkers for Prostate Cancer. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 24(11), 1171-1180. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2022.05.005>
- Derin, O., Fonseca, L., Sanchez-Salas, R., & Roberts, M. J. (2020). Infectious complications of prostate biopsy: Winning battles but not war. *World Journal of Urology*, 38(11), 2743-2753. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03112-3>
- Dülgeroğlu, Y., & Eroğlu, O. (2019). Diagnostic performance of microRNAs in the circulation in differential diagnosis of BPH, chronic prostatitis and prostate cancer. *Turkish Journal of Biochemistry*, 44(4), 417-425. <https://doi.org/10.1515/tjb-2018-0198>
- Ferro, M., Buonerba, C., Terracciano, D., Lucarelli, G., Cosimato, V., Bottero, D., Deliu, V. M., Ditunno, P., Perdonà, S., Autorino, R., Coman, I., De Placido, S., Di Lorenzo, G., & De Cobelli, O. (2016). Biomarkers in localized prostate cancer. *Future Oncology*, 12(3), 399-411. <https://doi.org/10.2217/fon.15.318>
- Fredsøe, J., Rasmussen, A. K. I., Thomsen, A. R., Mouritzen, P., Høyer, S., Borre, M., Ørntoft, T. F., & Sørensen, K. D. (2018). Diagnostic and Prognostic MicroRNA Biomarkers for Prostate Cancer in Cell-free Urine. *European Urology Focus*, 4(6), 825-833. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.02.018>
- Friedemann, M., Horn, F., Gutewort, K., Tautz, L., Jandek, C., Bechmann, N., Sukocheva, O., Wirth, M. P., Fuessel, S., & Menschikowski, M. (2021). Increased Sensitivity of Detection of RASSF1A and GSTP1 DNA Fragments in Serum of Prostate Cancer Patients: Optimisation of Diagnostics Using OBBPA-ddPCR. *Cancers*, 13(17), Article 17. <https://doi.org/10.3390/cancers13174459>



- Fu, S., Zhang, X., Niu, Y., & Wang, R.-T. (2018). Prostate Specific Antigen, Mean Platelet Volume, and Platelet Distribution Width in Combination to Discriminate Prostate Cancer from Benign Prostate Hyperplasia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 19(3), 699-702. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.3.699>
- Ge, Y., Xu, B., Cai, H., Jing, W., Ouyang, Q., Yuan, Q., Li, X., Fan, Y., Shen, Y., Shi, Q., Wang, Q., Cui, L., Yin, X., & Ma, G. (2023). Diagnostic role of plasma ORM2 in differentiating prostate cancer from benign prostatic hyperplasia. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 149(6), 2301-2310. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04380-9>
- Gooren, L. (2003). Androgen deficiency in the aging male: Benefits and risks of androgen supplementation. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 85(2-5), 349-355. [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(03\)00206-1](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(03)00206-1)
- He, J., Han, Z., Luo, W., Shen, J., Xie, F., Liao, L., Zou, G., Luo, X., Guo, Z., Li, Y., Li, J., & Chen, H. (2023). Serum organic acid metabolites can be used as potential biomarkers to identify prostatitis, benign prostatic hyperplasia, and prostate cancer. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.998447>
- He, J., Luo, W., Shen, J., Han, Z., Xie, F., Guo, Z., Luo, X., & Li, Y. (2022, mayo 13). *Patent application: CN114487216A Biomarker and diagnostic kit for distinguishing prostatitis and prostatic cancer*. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/081475776/publication/CN114487216A?q=pn%3DCN114487216A>
- He, S., Shi, J., Mao, J., Luo, X., Liu, W., Liu, R., & Yang, F. (2019). The expression of miR-375 in prostate cancer: A study based on GEO, TCGA data and bioinformatics analysis. *Pathology, Research and Practice*, 215(6), 152375. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.03.004>
- Jedinak, A., Curatolo, A., Zurakowski, D., Dillon, S., Bhasin, M. K., Libermann, T. A., Roy, R., Sachdev, M., Loughlin, K. R., & Moses, M. A. (2015). Novel non-invasive biomarkers that distinguish between benign prostate hyperplasia and prostate cancer. *BMC Cancer*, 15, 259. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1284-z>
- Kachakova, D., Mitkova, A., Popov, E., Popov, I., Vlahova, A., Dikov, T., Christova, S., Mitev, V., Slavov, C., & Kaneva, R. (2015). Combinations of Serum Prostate-Specific Antigen and Plasma Expression



- Levels of let-7c, miR-30c, miR-141, and miR-375 as Potential Better Diagnostic Biomarkers for Prostate Cancer. *DNA and Cell Biology*, 34(3), 189-200. <https://doi.org/10.1089/dna.2014.2663>
- Khan, F. U., Ihsan, A. U., Khan, H. U., Jana, R., Wazir, J., Khongorzul, P., Waqar, M., & Zhou, X. (2017). Comprehensive overview of prostatitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 94, 1064-1076. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.016>
- Kohaar, I., Petrovics, G., & Srivastava, S. (2019). A Rich Array of Prostate Cancer Molecular Biomarkers: Opportunities and Challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(8), 1813. <https://doi.org/10.3390/ijms20081813>
- Krilaviciute, A., Becker, N., Lakes, J., Radtke, J. P., Kuczyk, M., Peters, I., Harke, N. N., Debus, J., Koerber, S. A., Herkommer, K., Gschwend, J. E., Meissner, V. H., Benner, A., Seibold, P., Kristiansen, G., Hadaschik, B., Arsov, C., Schimmöller, L., Giesel, F. L., ... Albers, P. (2023). Digital Rectal Examination Is Not a Useful Screening Test for Prostate Cancer. *European Urology Oncology*, 6(6), 566-573. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.09.008>
- Litwin, M. S., & Tan, H.-J. (2017). The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA*, 317(24), 2532-2542. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7248>
- Luo, W., He, J., Shen, J., Han, Z., Xie, F., Guo, Z., Zou, G., & Li, Y. (2022, mayo 13). *Patent application: CN114487214A Biomarker for distinguishing benign prostatic hyperplasia and prostatitis and application thereof*. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/081472874/publication/CN114487214A?q=pn%3DCN114487214A>
- Markin, P. A., Brito, A., Moskaleva, N., Fodor, M., Lartsova, E. V., Shpot, Y. V., Lerner, Y. V., Mikhajlov, V. Y., Potoldykova, N. V., Enikeev, D. V., Lyundup, A. V., & Appolonova, S. A. (2020). Plasma Sarcosine Measured by Gas Chromatography-Mass Spectrometry Distinguishes Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Prostate Cancer from Benign Prostate Hyperplasia. *Laboratory Medicine*, 51(6), 566-573. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmaa008>
- Mian, B. M., Naya, Y., Okihara, K., Vakar-Lopez, F., Troncoso, P., & Babaian, R. J. (2002). Predictors of cancer in repeat extended multisite prostate biopsy in men with previous negative extended multisite biopsy. *Urology*, 60(5), 836-840. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)01950-7](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(02)01950-7)



- Naji, L., Randhawa, H., Sohani, Z., Dennis, B., Lautenbach, D., Kavanagh, O., Bawor, M., Banfield, L., & Profetto, J. (2018). Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Annals of Family Medicine*, 16(2), 149-154. <https://doi.org/10.1370/afm.2205>
- Nguyen, A., Ehsan Sheikh, A. A., Ryu, M., Butt, M. A., Mirza, S. A., Shekhar, R., & Sheikh, A. B. (s. f.). Digital Rectal Exam in the Acute Hospital Setting: Bridging Patient Experience and the Physician Perspective. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 12(6), 64-68. <https://doi.org/10.55729/2000-9666.1119>
- Pang, C., Liu, M., Fang, W., Guo, J., Zhang, Z., Wu, P., Zhang, Y., & Wang, J. (2016). MiR-139-5p is Increased in the Peripheral Blood of Patients with Prostate Cancer. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 39(3), 1111-1117. <https://doi.org/10.1159/000447819>
- Park, W. Y., Song, G., Park, J. Y., Ahn, K. S., Kwak, H. J., Park, J., Lee, J. H., & Um, J.-Y. (2022). Ellagic acid improves benign prostate hyperplasia by regulating androgen signaling and STAT3. *Cell Death & Disease*, 13(6), 554. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04995-3>
- Porcacchia, A. S., Pires, G. N., Ortiz, V., Andersen, M. L., & Tufik, S. (2022). Prostate cancer mortality and costs of prostate surgical procedures in the Brazilian public health system. *International Brazilian Journal of Urology: Official Journal of the Brazilian Society of Urology*, 48(3), 583-590. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.0781>
- Porzycki, P., Ciszkowicz, E., Semik, M., & Tyrka, M. (2018). Combination of three miRNA (miR-141, miR-21, and miR-375) as potential diagnostic tool for prostate cancer recognition. *International Urology and Nephrology*, 50(9), 1619-1626. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1938-2>
- Prensner, J. R., Rubin, M. A., Wei, J. T., & Chinnaiyan, A. M. (2012). Beyond PSA: The Next Generation of Prostate Cancer Biomarkers. *Science Translational Medicine*, 4(127). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003180>
- Rashid, M. M., Alam, A. K. M. K., Habib, A. K. M. K., Rahman, H., Hossain, A. K. M. S., Salam, M. A., & Rahman, S. (2012). Efficacy of lower cut off value of serum prostate specific antigen in diagnosis of prostate cancer. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*, 38(3), 90-93. <https://doi.org/10.3329/bmrcb.v38i3.14333>



- Salido-Guadarrama, A. I., Morales-Montor, J. G., Rangel-Escareño, C., Langley, E., Peralta-Zaragoza, O., Colin, J. L. C., & Rodriguez-Dorantes, M. (2016). Urinary microRNA-based signature improves accuracy of detection of clinically relevant prostate cancer within the prostate-specific antigen grey zone. *Molecular Medicine Reports*, 13(6), 4549. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5095>
- Smith, D. S., Humphrey, P. A., & Catalona, W. J. (1997). The early detection of prostate carcinoma with prostate specific antigen: The Washington University experience. *Cancer*, 80(9), 1852-1856.
- Sreekumar, A., Poisson, L. M., Rajendiran, T. M., Khan, A. P., Cao, Q., Yu, J., Laxman, B., Mehra, R., Lonigro, R. J., Li, Y., Nyati, M. K., Ahsan, A., Kalyana-Sundaram, S., Han, B., Cao, X., Byun, J., Omenn, G. S., Ghosh, D., Pennathur, S., ... Chinnaiyan, A. M. (2009). Metabolomic Profiles Delineate Potential Role for Sarcosine in Prostate Cancer Progression. *Nature*, 457(7231), 910-914. <https://doi.org/10.1038/nature07762>
- Stella, M., Russo, G. I., Leonardi, R., Carcò, D., Gattuso, G., Falzone, L., Ferrara, C., Caponnetto, A., Battaglia, R., Libra, M., Barbagallo, D., Di Pietro, C., Pernagallo, S., Barbagallo, C., & Ragusa, M. (2024). Extracellular RNAs from Whole Urine to Distinguish Prostate Cancer from Benign Prostatic Hyperplasia. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(18), Article 18. <https://doi.org/10.3390/ijms251810079>
- Tombal, B. (2012). Toward the End of Blind Prostate Biopsies? *European Urology*, 62(6), 997-998. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.048>
- Wang, Y., Lieberman, R., Pan, J., Zhang, Q., Du, M., Zhang, P., Nevalainen, M., Kohli, M., Shenoy, N. K., Meng, H., You, M., & Wang, L. (2016). miR-375 induces docetaxel resistance in prostate cancer by targeting SEC23A and YAP1. *Molecular Cancer*, 15(1), 70. <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0556-9>
- Wang, Y.-H., Ji, J., Wang, B.-C., Chen, H., Yang, Z.-H., Wang, K., Luo, C.-L., Zhang, W.-W., Wang, F.-B., & Zhang, X.-L. (2018). Tumor-Derived Exosomal Long Noncoding RNAs as Promising Diagnostic Biomarkers for Prostate Cancer. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 46(2), 532-545. <https://doi.org/10.1159/000488620>
- Yan, C., Kim, Y.-H., Kang, H. W., Seo, S. P., Jeong, P., Lee, I.-S., Kim, D., Kim, J. M., Choi, Y. H., Moon, S.-K., Yun, S. J., & Kim, W.-J. (2015). Urinary Nucleic Acid TSPAN13-to-S100A9 Ratio as a



- Diagnostic Marker in Prostate Cancer. *Journal of Korean Medical Science*, 30(12), 1784-1792.
<https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.12.1784>
- Yang, B., Liu, Z., Ning, H., Zhang, K., Pan, D., Ding, K., Huang, W., Kang, X.-L., Wang, Y., & Chen, X. (2016). MicroRNA-21 in peripheral blood mononuclear cells as a novel biomarker in the diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Cancer Biomarkers: Section A of Disease Markers*, 17(2), 223-230. <https://doi.org/10.3233/CBM-160634>
- Zaichick, V., & Zaichick, S. (2014). Age-related histological and zinc content changes in adult nonhyperplastic prostate glands. *Age*, 36(1), 167-181. <https://doi.org/10.1007/s11357-013-9561-8>
- Zhang, M., Chen, L., Yuan, Z., Yang, Z., Li, Y., Shan, L., Yin, B., Fei, X., Miao, J., & Song, Y. (2016). Combined Serum and EPS-urine Proteomic Analysis Using iTRAQ Technology for Discovery of Potential Prostate Cancer Biomarkers. *Discovery Medicine*, 22(122), 281-295.
- Zhu, C., Wang, D.-Q., Zi, H., Huang, Q., Gu, J.-M., Li, L.-Y., Guo, X.-P., Li, F., Fang, C., Li, X.-D., & Zeng, X.-T. (2021). Epidemiological trends of urinary tract infections, urolithiasis and benign prostatic hyperplasia in 203 countries and territories from 1990 to 2019. *Military Medical Research*, 8, 64. <https://doi.org/10.1186/s40779-021-00359-8>
- Zniber, M., Vahdatiyekta, P., & Huynh, T.-P. (2024). Discrimination of serum samples of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia with 1H-NMR metabolomics. *Analytical Methods*, 16(41), 7043-7053. <https://doi.org/10.1039/D4AY01109K>

