



# HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA: ÍNDICE DE SALUD PROSTÁTICA Y 4KSCORE

## PROSTATE CANCER DIAGNOSTIC TOOLS: PROSTATE HEALTH INDEX AND 4KSCORE

Pamela Johanna Romero Safla<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0410-2473>. Correo: [promero2065@uta.edu.ec](mailto:promero2065@uta.edu.ec)

Álvaro Sebastián Ron Mora<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1157-1661>. Correo: [as.ron@uta.edu.ec](mailto:as.ron@uta.edu.ec)

\* Autor para correspondencia: [pamelaromero650@gmail.com](mailto:pamelaromero650@gmail.com)

### Resumen

El cáncer de próstata es una de las enfermedades más comunes dentro de la población masculina, de ahí la importancia de su detección temprana en el cribado oncológico. Al momento del diagnóstico, existen varias técnicas utilizadas: resonancia magnética, biopsias, examen digital rectal y biomarcadores de laboratorio como el antígeno prostático específico (PSA). Aunque el PSA ha sido el Gold standard en la detección del cáncer de próstata, su falta de especificidad limita la detección precoz, porque los niveles de PSA pueden elevarse en condiciones de hiperplasia benigna o alguna inflamación de próstata, lo que conlleva un número elevado de falsos positivos; en consecuencia, el cáncer progresa sin ser detectado. Por consiguiente, el presente estudio busca establecer los beneficios al incorporar biomarcadores séricos como el Índice de Salud Prostática y el 4kscore test en el tamizaje y estratificación de riesgo del cáncer prostático. Reafirmandolas como herramientas en la reducción del sobrediagnóstico y reducción de procedimientos innecesarios.

**Palabras clave:** cáncer de próstata; PSA; Índice de Salud Prostática; 4kscore; diagnóstico de laboratorio

### Abstract

*Prostate cancer is one of the most common diseases among the male population, hence the importance of early detection through cancer screening. At the time of diagnosis, several techniques are used, including magnetic resonance imaging, biopsies, digital rectal examination, and laboratory biomarkers such as prostate-specific antigen (PSA). Although PSA has been the gold standard in prostate cancer detection, its lack of specificity limits early detection because PSA levels can be elevated in conditions such as benign*



Esta obra está bajo una licencia Creative Commons de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: [revistabiosana@gmail.com](mailto:revistabiosana@gmail.com)



*hyperplasia. Although PSA has been the gold standard in prostate cancer detection, its lack of specificity limits early detection because PSA levels can rise in conditions such as benign hyperplasia or prostate inflammation, leading to a high number of false positives and, as a result, cancer progressing undetected. Therefore, this study aims to investigate the benefits of incorporating serum biomarkers, such as the Prostate Health Index and 4Kscore test, into prostate cancer screening and risk stratification, and to reaffirm their use as tools in reducing overdiagnosis and unnecessary procedures.*

**Keywords:** Prostate cancer; PSA; Prostate Health Index; 4kscore; Laboratory diagnosis

**Fecha de recibido:** 23/09/2025

**Fecha de aceptado:** 14/11/2025

**Fecha de publicado:** 20/11/2025

## Introducción

El cáncer de próstata (CP) es una de las neoplasias malignas más comunes en todo el mundo. En Ecuador, ocupa el primer puesto entre los cinco tipos de cáncer más frecuentes, con 3456 casos, correspondientes al 24,9%, según datos de *The Global Cancer Observatory* 2022. Y según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tasa de mortalidad es por cada 100 000 habitantes se registraron 319,1 muertes en los últimos años. Afecta a hombres de mediana edad, donde los factores de riesgo están relacionados a etnia, edad, obesidad, factores ambientales o familiares que secundan al crecimiento descontrolado de células anormales en la próstata, por lo general, el CP comienza en la parte exterior de la zona periférica, por esta razón, no se genera síntomas al inicio; como disuria, flujo de orina débil, dolor en pelvis o caderas, lo que omite un rápido diagnóstico y tratamiento (1).

Al momento de diagnosticar existen varias maneras y técnicas que se utilizan: resonancia magnética, biopsias, examen digital rectal y biomarcadores de laboratorio como el antígeno prostático específico (PSA). El punto de corte del PSA es de 4 ng/ml; pacientes con valores superiores se les realizan pruebas adicionales; niveles entre 4-10 ng/ml sugieren un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata. Aunque el PSA ha sido el estándar en la detección de CP, su falta de especificidad limita a un buen diagnóstico temprano debido a que, los niveles de PSA pueden alterarse en condiciones de hiperplasia benigna o alguna inflamación de próstata, lo que conlleva a un número elevado de falsos positivos, en consecuencia, el método de detección tiene carencias (1,2).

De estas limitaciones surge la necesidad de nuevos biomarcadores que complementen al uso único del PSA; han surgido varios biomarcadores clínicos que fueron aprobados por la FDA; un biomarcador relevante debería ser aquel que pueda detectar de manera no invasiva, resaltando su especificidad y sensibilidad al momento del diagnóstico del cáncer de próstata (3). Se ha impulsado el desarrollo de combinaciones de isoformas del PSA en herramientas como Índice de Salud Prostática (PHI) y 4Kscore, con el objetivo de mejorar la estratificación del riesgo y reducir biopsias innecesarias (4).



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: [revistabiosana@gmail.com](mailto:revistabiosana@gmail.com)



El PHI es un índice que combina el PSA total, PSA libre y la isoforma p2PSA, usando la fórmula:  $(p2PSA / fPSA) \times \sqrt{tPSA}$ . Esta prueba fue aprobada por la FDA en 2012 y es recomendado por la Asociación Europea de Urología desde 2015, para ayudar a decidir la necesidad de biopsias en hombres con PSA entre 4 y 10 ng/mL (5). Mientras que el 4kscore combina cuatro marcadores de la familia de las calicreínas (PSA total, libre, intacto y hK2) junto con variables clínicas como edad, tacto rectal digital y antecedentes de biopsia previa. Fue desarrollado en el estudio ERSPC y ha mostrado un Área bajo la curva (AUC) entre 0,80 y 0,90 para cáncer de próstata en múltiples validaciones externas (6,7).

Así lo menciona Babajide y colaboradores que un valor de corte de  $PHI \geq 28$  permitió una reducción del 38% de biopsias innecesarias, manteniendo una sensibilidad aceptable para cáncer clínicamente significativo. Al igual que Scuderi y colaboradores, mencionan que el 4kscore ha tenido un gran impacto en la práctica urológica, determinando que el uso de varias pruebas, incluyendo de imagen, es de relevancia y complementaria en el diagnóstico de CP. Aunque existen artículos publicados dentro de los últimos años en donde abordan la integración de varios biomarcadores, son limitados aquellos que, se centran exclusivamente en abordar el Índice de Salud Prostática (PHI) y el 4Kscore (8,9).

Estos métodos han sido propuestos como herramientas complementarias o alternativas al antígeno prostático específico (PSA), debido a su mayor precisión diagnóstica y su capacidad para discriminar cáncer clínicamente significativo. Sin embargo, la falta de revisiones enfocadas específicamente en estos métodos dificulta la toma de decisiones clínicas basadas en evidencia clara. Por ello, resulta pertinente y necesario realizar una revisión que integre los hallazgos disponibles sobre el rendimiento, utilidad clínica, ventajas y limitaciones del PHI y el 4Kscore, con el fin de aportar una visión más específica y actualizada que contribuya a optimizar el proceso diagnóstico en pacientes con sospecha de cáncer de próstata.

## Materiales y métodos

Se trata de una investigación de tipo documental, basada en una revisión bibliográfica de carácter narrativo que tiene un enfoque descriptivo, realizando un análisis crítico de información publicada con anterioridad. Se realizó una búsqueda de la literatura científica en bases de datos como PubMed, Scopus, BVS y Web of Science con el objetivo de identificar publicaciones sustanciales que abarquen las herramientas diagnósticas en cáncer de próstata, particularmente del Índice de Salud Prostática (PHI) y 4kscore.

En la estrategia de búsqueda se utilizaron palabras clave como: "*Prostatic Neoplasms*", "*Prostate Cancer*", "*Prostate-Specific Antigen*", "*Prostate Health Index*", "*4Kscore*", "*Kallikrein related peptidases*", "*Cancer Screening*", "*Laboratory Diagnosis*". Se aplicaron criterios de inclusión como artículos publicados en los últimos 5 años para un enfoque actual, además de que sean de libre acceso, texto completo, en idioma inglés o español, originarios de revistas de alto impacto. De igual modo, se excluyeron artículos de revisión y aquellos que no tengan acceso completo al texto, como también que hablen únicamente de biomarcadores tradicionales como el PSA sin incluir el Índice de Salud Prostática y 4kscore.





## Resultados y discusión

### Limitaciones PSA

El Antígeno Prostático Específico (PSA) es una glucoproteína producida por el epitelio columnar del tejido prostático, su función es la de licuar el semen, por lo que, se trata de una enzima serina proteasa (calicreína hk3), su forma proenzimática es el pro-PSA, esta se convierte en PSA activo en los conductos prostáticos después de atravesar las capas de células basales y endoteliales, ingresa a circulación sistémica a través de las membranas capilares; una parte de este PSA activo sufre proteólisis lo que conlleva a un PSA libre/inactivo en el torrente sanguíneo (10,11).

El PSA ha sido utilizado hasta la actualidad en el cribado y seguimiento del CP; a pesar de ello, en las investigaciones realizadas en los últimos años, se destacan las limitaciones de este biomarcador, debido a un corte no concreto y su deficiente especificidad. La literatura nos menciona un corte sugerido de 4,0 ng/ml en PSA para considerar un riesgo; sin embargo, algunos pacientes pueden presentar CP con un PSA inferior a 4 ng/ml como lo evidencia el ensayo clínico de Robert Nam et al., en donde un 18% de los participantes fueron detectados con cáncer de próstata significativo después de realizar una resonancia magnética (RM) con el antecedente de niveles de PSA < 4,0 ng/mL (12).

De igual modo Kopecký et al., en su estudio en donde abarcó 55 pacientes, todos se sometieron a biopsia por un PSA elevado, es decir, > 4 ng/ml, de lo cual solo el 56,36% fue confirmado con CP y el 43,64% restante la biopsia fue negativa. Los 24 participantes (43.64 %) pudieron haber evitado una intervención si se hubiera utilizado biomarcadores complementarios y no solo el PSA debido a su baja especificidad en el cribado (10).

Así lo menciona Do Carmo Silva et al., en su estudio de cohorte en donde se destacó la utilización de isoformas del PSA frente a su uso individualizado, en la fase preoperatoria de una prostatectomía radical, muestra una capacidad superior para predecir la recurrencia bioquímica y la recurrencia de la enfermedad. Aunque son entornos diferentes porque se habla de pacientes ya diagnosticados, se destaca que el antígeno prostático específico sigue teniendo limitaciones cuando se habla de seguimiento o control (13).

Dentro de la evidencia a largo plazo revelan tanto la utilidad del PSA al igual que sus limitaciones en el diagnóstico y predicción de CP, utilizando un punto de corte de 2.0 ng/ml, hombres con niveles mayores o iguales a este valor, tuvieron una incidencia de CP y mortalidad específica más elevada a diferencia del PSA menor a 2.0 ng/ml; por lo que, este punto de corte no fue suficientemente preciso al momento de diferenciar el riesgo; del grupo de bajo riesgo (< 2.0 ng/ml) el 6.8% desarrollaron CP, el PSA en niveles bajos no puede asegurar el descarte por desarrollar este cáncer (14).

Adicionalmente, se menciona la complejidad al momento de interpretar el biomarcador y el considerar variables contextuales, factores como el número de pruebas de PSA realizadas y el intervalo de tiempo entre esta prueba y la realización de una biopsia. La correlación original entre el PSA y la mortalidad se ve afectada; los cocientes de riesgo (CRIa) que fueron importantes y significativos en análisis elementales se redujeron CRIa de 0.8 para 1-1.99 ng/ml y 0.6 para 2-2.99 ng/ml, implica que, la relación entre el PSA y la mortalidad es influenciada por la historia clínica del paciente, destacando el tiempo hasta su diagnóstico, sin embargo, previo a esto se puede destacar que los hombres con niveles de PSA entre 1-1.99 ng/ml tenían riesgo de mortalidad de CP tres veces mayor y los que tenían niveles entre 2-2.99 ng/ml tenían un riesgo de 5 veces





más, todo esto en comparación con los hombres con niveles de PSA menor a 1.0 ng/ml (15). Los resultados no desaprueban el valor del PSA, más bien revelan que la interpretación de este es más compleja de lo que se atribuye comúnmente en la práctica clínica. Su valor predictivo no se puede solo aislar y evaluar; hay factores a tomar en cuenta.

El PSA, si bien es útil al inicio del diagnóstico, deberá ser complementado con procedimientos y tecnologías más precisas. Las biopsias sistemáticas (BS) y las dirigidas por resonancia magnética (BRM) han sido mencionadas dentro de este flujo de detección del CP, en un corte de 3.0 ng/ml, un grupo de referencia de hombres entre 50-60 años que incluyó una BS, diagnosticó el doble de casos de cáncer clínicamente insignificantes (1.2%) a diferencia de un grupo experimental con BRM (0.6 %). Mientras que, al hablar de la detección de casos de cáncer clínicamente significativo fue semejante en los dos grupos; el PSA y la biopsia sistemática conllevan a un ciclo diagnóstico y tratamiento de neoplasias malignas que no representan un riesgo inmediato en la vida, por lo que, contribuyen a un sobrediagnóstico representando un problema para el paciente, generando estrés, procedimientos innecesarios y sus riesgos. Se apoya la inclusión de la biopsia dirigida por resonancia magnética enfocándose en el cáncer que representa un riesgo inminente (16).

Los estudios analizados coinciden en una limitación en el PSA, su baja especificidad que llega a un sobrediagnóstico y su poca capacidad de predicción que complica la seguridad del paciente. Dentro de la inespecificidad, Nam et al. demostró de manera importante que una biopsia sistemática (BS) que fue realizada a partir del punto de corte de PSA  $\geq 2.6$  ng/mL presenta un Valor Predictivo Positivo (VPP) de solo 28.6%, esto se traduce en que un 71.4% de biopsias fueron innecesarias en la cohorte. El PSA es un marcador de órgano y no de malignidad, así lo esclareció Clift et al., se eleva por condiciones benignas como la hiperplasia prostática, cuya frecuencia de detección (1.81%) es similar a la de detección del CP (1.88%). El impacto clínico es relevante, aumentando el Riesgo Relativo de indicar una biopsia innecesaria, en comparación con las estrategias basadas en RM, este hallazgo refleja y subraya la urgencia de utilizar herramientas más precisas en el sistema de selección y clasificación de pacientes (12,17).

El problema del PSA se empeora en el flujo pronóstico, donde su capacidad para predecir la agresividad tumoral es limitada, como se evidencia en los resultados. Kopecky et al. manifiesta que, aunque el PSA posee un AUC de 0.746 para la detección de CP donde también se mencionó el del PHI e isoformas específicas como el p2PSA, los cuales, en comparación con el PSA alcanzó un AUC de 0.789, se traduce directamente en la utilidad clínica: el punto de corte óptimo del PHI podría haber evitado el 41.7% de biopsias innecesarias en esa cohorte. Estos resultados, como los de Do Carmo Silva et al., donde el PSA total mostró un AUC de 0.64, siendo superado por el PHI (0.73). Aunque fueron cohortes diferentes se demuestra que el PSA necesita del apoyo de más biomarcadores dentro del diagnóstico de CP, basarnos en solo el resultado de este se desaconseja (10,13).

La evidencia a largo plazo ha sido presentada en el estudio de Ola et al., donde el riesgo de mortalidad por CP aumenta drásticamente; el Hazard Ratio (HR) fue de 5.0 en hombres con PSA basal en el rango de 2.0 a 2.99 ng/mL de aquellos con valores  $< 1.0$  ng/mL. Aunque estos límites son bajos en comparación con el punto de corte del PSA ( $\geq 4$  ng/mL) para considerar riesgo, no se puede generalizar en todos los entornos, lo que conlleva a realizar un cribado específico para cada cohorte (14).

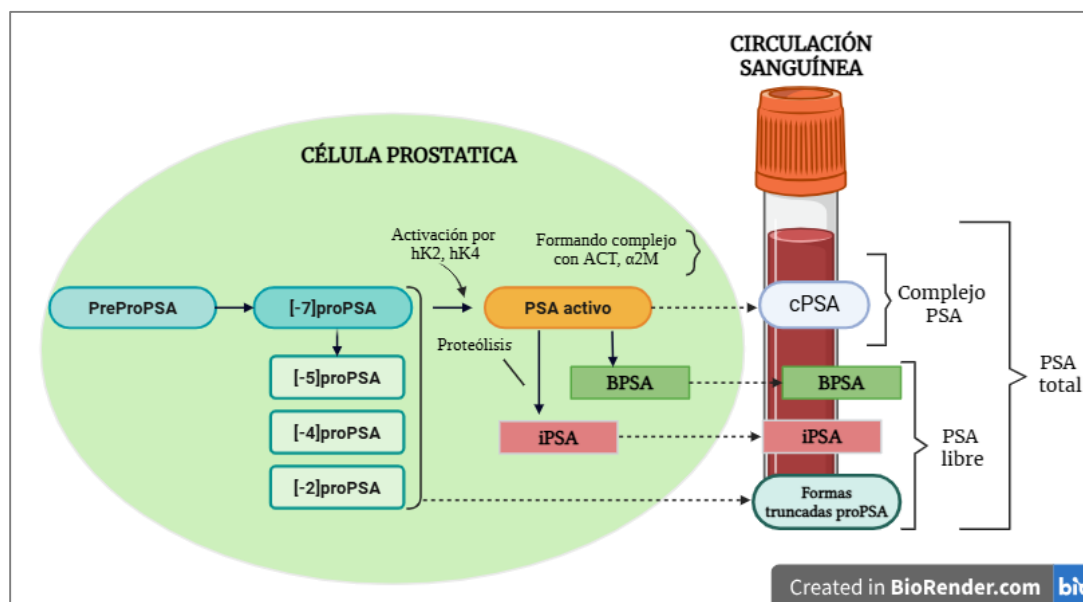




## Biomarcadores que componen el Índice de Salud Prostática

Dentro del PHI, el [-2]proPSA, PSA total y fPSA se utilizan para poder calcularlo, fue desarrollada por Beckman Coulter y en 2012 aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). El objetivo de este índice es distinguir entre CP, enfermedades benignas; la toma de muestra debe ser antes de manipulaciones de la próstata (tacto rectal, masaje prostático, ecografía transrectal y biopsia prostática). El proPSA viene originalmente del [-7] proPSA, es decir: en el extremo contiene un péptido de 7 aminoácidos, las otras fracciones del proPSA se forman a través de la proteólisis del péptido mediada por hk2 y hk4 (calicreínas) como resultado: [-2],[ -4],[ -5] proPSA. In vitro la forma más estable es [-2]proPSA (18).

El Antígeno Prostático libre (fPSA) es la forma inactiva del PSA, usualmente los pacientes con cáncer tienden a tener relativamente menos PSA libre circulante que los pacientes con afecciones benignas de la próstata, debido a que el PSA se ‘secuestra’ de forma más eficiente en la sangre de los pacientes con cáncer, a causa que se unen más rápido a proteínas inhibidoras como la alfa-1-antiquimotripsina, en consecuencia, el porcentaje de PSA libre es más preciso que el PSA total para diferenciar entre afecciones benignas y malignas, sin embargo, este no es más estable, aunque ayuda a tomar decisiones sobre la necesidad de realizar más pruebas con la biopsia de próstata (19,20).



**Figura 1.** Isoformas del PSA.  
Fuente: Adaptado de Filella, X (18).

El PHI se obtiene de la formula  $([-2]proPSA/fPSA) \times \sqrt{PSA}$ , el cual ayuda a discriminar entre CP y enfermedades benignas de próstata en varones con valores en zona gris (4-10 ng/mL). La expectativa de cáncer según los valores de la zona gris varía conforme el rango de PHI; puntos de corte entre 0-26.9 con un intervalo de confianza del 95% tiene probabilidad del 9.8% de que genere cáncer, entre 27.00 a 55.0+ varía entre 16.8% - 50.1%, es decir, pacientes con un resultado de PHI menor a 26.9 tiene 90% de probabilidad que su biopsia sea negativa según un estudio clínico de Beckman Coulter (21).





Dentro del fundamento de la prueba el Access Hybritech p2PSA [-2]proPSA, menciona que únicamente deberá utilizarse Access Hybritech PSA y Access Hybritech free PSA para poder calcular el PHI, debido a que si se utilizan otras técnicas pueden generar valores erróneos. Es un ensayo inmunoenzimático de dos sitios tipo “sándwich”, similar a un ELISA, pero a diferencia de que se utilizan partículas paramagnéticas en vez de una placa para capturar al antígeno (Ag). Se coloca la muestra en la cubeta de reacción, al mismo tiempo se añade un anticuerpo (anti-PSA) que está marcado con una enzima que es la fosfatasa alcalina, la cual se une a otra parte del mismo antígeno formándose un complejo “sándwich” es decir; anti-[-2]proPSA (fijado en las partículas magnéticas), Ag [-2]proPSA (presente en la muestra) y anti-PSA (marcado con enzima).

En el entorno preoperatorio el PHI ha sido confirmado su valor como predictor en la recurrencia bioquímica (BCR), en 128 pacientes programados para una prostatectomía radical este índice demostró un área bajo la curva de 0,74, siendo superior a PSA (AUC 0,64), además dentro de un análisis multivariante el Índice demostró ser el marcador más importante que predijo el BCR combinado con el PSA, alcanzando áreas bajo la curva de 0,86 con valor de  $p < 0,0001$  (13). Así lo menciona Chiu et al., en donde pacientes con PSA elevado de 4.0-10.0 ng/ml ratifica que a incorporación de la prueba de sangre PHI en la vía de detección estratifica aún más a los sujetos en diferentes grupos de riesgo; aunque se demostró que la rentabilidad de la estrategia de detección de combinar la prueba de PSA y PHI es más rentable que la prueba de detección de PSA sola (22).

Como un valor adicional en el uso del PHI se demostró un beneficio significativo en la reclasificación de pacientes, necesario para evitar biopsias o la realización de estas en hombres con alto riesgo. Un Índice de Reclasificación Neta (NRI) que se utilizó para cuantificar el valor clínico de un nuevo marcador como es el PHI, dio un resultado del 8.6% ( $p < 0.001$ ) siendo un valor positivo; reclasificando correctamente a los pacientes (23). Además, la utilidad clínica del Índice de Salud Prostática para la realización de biopsias se confirmó al momento de clasificar a los pacientes en zona gris con un valor de PSA 2.00-10.00 ng/mL por los valores de riesgo según niveles de PHI; PHI bajo ( $< 27$ ) con una tasa de detección de 13.5%, PHI medio (27-36) tasa de detección 18.2% y PHI alto ( $> 36$ ) tasa de detección hasta 39.7%, que está dentro de los parámetros del estudio de Beckman Coulter en la probabilidad de CP según rango de su prueba (23).

Hombres entre 50-70 años que fueron diagnosticados con CP en edad promedio de  $63 \pm 5$  años, donde valores del PSA total/libre no tuvieron evidencias significativas en grupos con cáncer, a diferencia del PHI donde sí mostró una marcada diferencia; pacientes con CP (mediana: 62.6) y en ausencia (mediana: 27.9) con  $p = 0.001$ . En los análisis de las curvas de característica operativa del receptor (ROC), indicó una capacidad discriminativa para la detección del cáncer de próstata, AUC de 0.93, estableciendo un punto de corte de 43 puntos, en donde se recomienda la indicación de biopsia, con respecto a su sensibilidad (82%), especificidad (84%) con un valor predictivo positivo (VPP: 72%) y valor predictivo negativo (VPN: 90%). Gómez y Delgado demostraron una correlación entre los resultados de PHI y la biopsia fue relevante con un índice de concordancia de 0.65 (buena concordancia) y el intervalo de confianza (IC) de 95% indicando precisión en el resultado (24).

Durante un seguimiento de aproximadamente dos años, con una cohorte de 2798 hombres entre las mismas edades mencionadas, únicamente el 11% fue el que requirió biopsia prostática posterior; pacientes con valores de  $\text{PHI} \geq 35$  resaltaron en una mayor probabilidad de biopsia con los hombres de  $\text{PHI} < 35$  en el seguimiento, presentando una tasa más relevante de cáncer clínicamente significativo (25).





El alcance del PHI se extiende a múltiples ámbitos dentro del manejo oncológico. Para poder reforzar su evidencia (Tabla 1) se presenta una síntesis del rendimiento diagnóstico en diferentes cohortes analizadas, de un poco más de los últimos 5 años, dado que se puede apreciar mejor cómo esta prueba ha ido encajando a lo largo del tiempo.

**Tabla 1.** Síntesis del rendimiento diagnóstico y pronóstico del Índice de Salud Prostática (PHI).

| Fuente | No. Pacientes                    | Sensibilidad %                      | Especificidad %                     | AUC                                    |
|--------|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|
| (23)   | 3166<br>Edad media 68 años       | No se reportan valores individuales | No se reportan valores individuales | 0.899                                  |
| (24)   | 84<br>Edad media 63 años         | 82%                                 | 84%                                 | 0.930                                  |
| (26)   | 1215<br>Edad media 62-71 años    | Varía según el punto de corte       | Varía según el punto de corte       | 0,78                                   |
| (27)   | 204<br>Edad media 61-72 años     | 90%                                 | No menciona                         | 0.75                                   |
| (28)   | 102<br>Edad media $\geq 40$ años | 91.7%                               | 43.6%                               | PHI + mpMRI<br>0.873<br>PHI solo 0,735 |
| (29)   | 306<br>Edad media 65 años        | No menciona<br>VPN:<br>89,2-97,3%   | 30.0%<br>en PHI $\geq 36.4$         | 0,791                                  |
| (30)   | 232<br>Edad media 65,7 años      | 90%                                 | 37%                                 | 0,779                                  |
| (31)   | 14255<br>Edad media 50-75 años   | 79%                                 | 62%                                 | No menciona                            |
| (32)   | 243<br>Edad media $\geq 50$ años | No menciona                         | No menciona                         | 0,766                                  |
| (33)   | 105<br>Edad media 60-65 años     | 90%                                 | 51,5%                               | 0,816                                  |
| (34)   | 302<br>Edad media 65.7 años      | 92.3%                               | 63.34%                              | No menciona                            |
| (35)   | 5543<br>Edad media 60-71 años    | 0.75<br>(95%<br>IC: 0,70–0,79)      | 0.69<br>(95%<br>IC: 0,58–0,83)      | 0,78                                   |

**Nota:** PHI, Índice de Salud Prostática; AUC, Área Bajo la Curva; mpMRI, Resonancia Magnética Multiparamétrica; CI, Índice de Confianza.

El rendimiento diagnóstico del PHI ha sido resaltado en análisis ROC, con el valor del AUC que ronda entre 0.70 y 0.85 en la mayoría de los estudios realizados; esto quiere decir que representa una tasa de verdaderos positivos, siendo una mejora en la capacidad discriminatoria del diagnóstico del cáncer de próstata. Sin embargo, dentro de las limitaciones que se puede resaltar el uso del PHI, es el evidente costo debido a la complejidad que indica el uso de partículas paramagnéticas y el software que se usa en el ensayo Access Hybritech.



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: [revistabiosana@gmail.com](mailto:revistabiosana@gmail.com)



La selección de una puntuación PHI de Beckman Coulter adecuada que guíe el manejo del paciente considera el porcentaje de cánceres detectados (sensibilidad clínica) y el porcentaje de hombres sin cáncer, en quienes se puede evitar la biopsia (especificidad clínica). Por ejemplo, utilizando la calibración Hybritech para PSA y PSA libre, un valor PHI de 25 corresponde a una sensibilidad clínica del 88% y una especificidad clínica del 33,6%. Por lo tanto, aproximadamente 1 de cada 3 hombres puede evitar la biopsia de próstata mientras que detecta el 88% de las neoplasias malignas si su valor es inferior a 25. Para los hombres con una puntuación superior a 25 el riesgo de cáncer aumenta y puede afectar el manejo clínico de cada paciente (21,36).

**Reducción de Procedimientos:** dentro de la práctica clínica lo más relevante a considerar siempre ha sido la reducción de procedimientos, pensando en el bienestar del paciente y el ahorro de recursos sin disminuir la especificidad y sensibilidad de las pruebas, la evidencia propone el uso de PHI con un 41.7% de reducción de biopsias innecesarias que se hubieran propuesto con los umbrales estándar de los valores individuales del PSA (10). Posicionándose como una herramienta que puede ser implementada como apoyo dentro del diagnóstico de CP, dando seguridad en las estrategias de vigilancia activa y en una decisión de repetir un procedimiento invasivo como es la biopsia tras un resultado negativo inicial.

### El 4Kscore: Predicción de Cáncer Letal y Riesgo Oncológico

El 4kscore test fue desarrollado por la compañía OPKO, en conjunto con investigadores del *Memorial Sloan-Kettering Center* de Nueva York. La prueba calcula el riesgo de cáncer de próstata agresivo al medir varias proteínas en sangre y combinando con hallazgos clínicos. Puede usarse después de un resultado anormal de PSA si se está considerando una biopsia de próstata, tanto si nunca ha tenido una biopsia previa como después de una biopsia de próstata negativa donde el médico aún esté en sospecha de riesgo de cáncer de próstata agresivo (37).

La prueba 4Kscore es de seguimiento no invasiva y más específica que el PSA y/o el tacto rectal (DRE) para el riesgo de cáncer de próstata agresivo (Gleason 7 o superior). Sin embargo, como la mayoría de las pruebas diagnósticas avanzadas, 4kscore es más costosa y se recomienda solo en hombres con un resultado anormal de PSA. Proporciona una probabilidad de riesgo y no diagnostica ni descarta completamente el cáncer de próstata (37).

Así pues, lleva la estratificación del riesgo a un nivel superior, enfocándose en la predicción específica del cáncer de próstata de alto grado (letal), que es la enfermedad que requiere intervención inmediata. Su diseño es un modelo estadístico complejo que integra tanto biomarcadores como factores clínicos del paciente. Este modelo multivariante se basa en la medición de cuatro marcadores de calicreínas séricas (PSA total, PSA libre, PSA intacto y calicreína humana 2/ Hk2) (38).

En suero las moléculas de PSA circulan ya sea en la forma activa con inhibidores de proteasa o sin complejos como una de las varias formas inactivas (conocidas como "PSA libre"). Estas moléculas de PSA libre incluyen formas intactas y multicadenas. Además de los niveles séricos absolutos, el PSA libre a total sérico y de PSA intacto a libre se asocian con un mayor riesgo de cáncer de próstata en pacientes con PSA total sérico <10 ng/mL (39).

El principio de la prueba radica en los inmunoensayos clásicos de tipo sándwich Ag-Ac. Los ensayos Roche Elecsys de PSA total y PSA libre Elecsys mencionan que están aprobados por la FDA y se realizan en la





plataforma Roche cobas. Las pruebas de PSA intacto (iPSA) y calicreína humana 2 (hK2) se realizan en la plataforma PerkinElmer AutoDELFIA. La prueba iPSA es un inmunoensayo de tipo sándwich no competitivo que utiliza dos anticuerpos monoclonales de ratón. La prueba hK2 es un inmunoensayo de tipo sándwich no competitivo que utiliza cinco anticuerpos monoclonales de ratón.

En hombres de 60 años con valor de PSA  $\geq 2$  mg/mL, el valor predictivo del PSA total se elevó (0.774 a 0.817) al adicionar PSA libre, pero con el panel de calicreínas alcanzó el máximo con 0.862. Al aplicar el umbral de riesgo del 4kscore clínicamente permitió reducir potencialmente la biopsia del 40-60%. Los individuos que tenían un PSA  $\geq 3.0$  ng/mL con un 4kscore bajo  $\leq 7.5\%$  el riesgo de muerte por CP comparando con la de la población general sin PSA elevado es de 0% a los 10 años y 0.55% a 15 años, siendo esta prueba eficiente para distinguir la enfermedad indolente y cáncer letal de rápida intervención (40).

Como menciona Falargario et al. , en 266 pacientes el 4kscore demostró un valor predictivo negativo (VPN) alto en lesiones de bajo riesgo e intermedio y con resonancia magnética (RM) negativa, alcanzando un 96.9% y 97.1%. Mientras que en lesiones de alto riesgo (PI-RADS 3-5), Valor Predictivo Positivo (VPP) más bajo fue de 0% para los que tuvieron valores de 4kscore de bajo riesgo; RM sospechosa y baja puntuación 4kscore, puede anular la indicación para una biopsia (41).

Solo se indicaría RM a pacientes con valores de 4kscore  $>7.5\%$  y en cuanto a la biopsia; RM positiva o valor del panel de calicreínas alto  $\geq 18\%$  se indicaría este procedimiento, por lo que, un 34.2% de biopsias serían evitadas y diagnostico omitido de cáncer de próstata significativo (2.7%) (41) . Mientras que, en 571 hombres con PSA  $\geq 3.0$  ng/mL, Josefsson et al. también aplicó un umbral de  $\geq 7.5\%$  4kscore para poder recomendar una RM, pero en este caso multiparamétrica, el triaje con esta prueba evitaría hasta un 41% de RM y un 28% en procedimientos invasivos (biopsias). Dentro del subgrupo mpMRI (resonancia magnética multiparamétrica) positiva (PI-RADS 3-5) panel de calicreínas resultó ser un filtro importante; biopsias que resultaron benignas pudieron haber sido evitadas un 77% con puntuación de 4kscore bajo 0-5% frente a un 25% para 4kscore  $>10\%$  (42).

Dentro de la aplicación del 4kscore, se menciona el Sistema de Informes y Datos de Imágenes de próstata (PI-RADS) que utilizan para la clasificación de lesiones prostáticas que hayan sido identificadas mediante mpMRI, correlaciona la probabilidad de la lesión sea propia de cáncer de próstata clínicamente significativo (CPcs ), siendo así PI-RADS  $\leq 2$  (mpMRI Negativa) indicaría baja probabilidad de CPcs mientras que, PI-RADS 3 (mpMRI indeterminado) indica una probabilidad intermedia o ambigua, es ahí donde surge el dilema de una biopsia (43).

De 1111 hombres evaluados, 625 tuvieron mpMRI negativa (PI-RADS  $\leq 2$ ) la decisión de realizar una biopsia fue determinada utilizando un umbral alto de 4kscore  $\geq 33$ , permitiendo evitar el 82% de estos procedimientos y en pacientes con resonancia magnética indeterminada (PI-RADS 3) el umbral alto utilizado fue de  $\geq 20$ , evitando 60% de biopsias, pero se abrían omitido 45% de cáncer grado grupo 2 o superiores, lo que representa un costo oncológico. Dentro de las curvas de decisión; la utilidad clínica del 4kscore va a variar en función de los resultados radiológicos, mpMRI negativa (umbral 4kscore= 33), mpMRI indeterminada (umbral 4kscore =8), así se mantiene la seguridad oncológica (44).

Dado que aún no se han aplicado los mismos rangos de referencia específicos por edad para la prueba 4Kscore, tal como se establecieron los puntos de corte del PSA por edad, debemos tener en cuenta que los números





utilizados para enfermedad de bajo, moderado y alto riesgo no deben considerarse invariable. Los resultados reportados por Filella et al., en un estudio multicéntrico norteamericano que involucra 1,012 varones, indican que permite reducir el número de biopsias en un 30%, retrasando el diagnóstico en solo el 1,3% de los pacientes, siendo el AUC obtenido de 0,821 (45).

La evaluación en el rendimiento diagnóstico del 4k trasciende del simple diagnóstico a la predicción del cáncer de próstata clínicamente significativo (CPcs) y letal en su optimización de los procedimientos como es la biopsia. Para poder consolidar esta evidencia (Tabla 1) como el impacto en las decisiones clínicas, se presenta un resumen de diferentes cohortes analizadas de un poco más de los últimos 5 años, para apreciar mejor el rendimiento y evolución del uso de esta prueba.

**Tabla 2.** Síntesis del rendimiento diagnóstico de 4kscore test en CPcs y letal.

| Fuente | No. Pacientes                   | Sensibilidad                            | Especificidad              | AUC                       |
|--------|---------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| (40)   | 43,692<br>Edad media 50-60 años | No menciona                             | No menciona                | (índice c)<br>0.859-0.862 |
| (41)   | 266<br>Edad media 55-60 años    | Tasa de falsos negativos<br>2.7% (2/74) | Biopsias evitadas<br>34.2% | ≈ 0,80                    |
| (42)   | 571<br>Edad media 59 años       | 96%                                     | 45%                        | 0.84                      |
| (46)   | 1689<br>Edad media 50-65 años   | 90%                                     | 44%                        | 0.81                      |
| (47)   | 1378<br>Edad media 45-60 años   | 94%                                     | No menciona                | 0.70                      |
| (48)   | 300<br>Edad media 50-60 años    | 89%                                     | 29%                        | ≈ 0,75                    |
| (49)   | 762<br>Edad media 60-70 años    | 74%                                     | 60%                        | 0.72                      |

**Nota:** AUC, Área Bajo la Curva; c-index, índice de concordancia.

Los estudios de 4kscore en hombres reportaron un AUC entre 0.70 y 0.85 respectivamente, variando por la edad, que es a partir de los 45 años el corte más bajo y los 70 años el más alto. En cuanto a su especificidad entre 29-60% y sensibilidad del 90% o cerca, en su mayoría con umbrales del 7,5-10% en los estudios de los últimos años.

Al hablar de limitaciones en el uso de esta prueba, nos mencionan que únicamente se puede realizar en BioReference Laboratories, Elmwood Park, NJ. Los resultados de los cuatro ensayos se exportan a la Aplicación Lab Manager (B2 LIS), la cual activa automáticamente el cálculo del 4KScore cuando los valores de los cuatro analitos están disponibles (50). Los resultados de la prueba 4KScore se determinan mediante el





software de cálculo del algoritmo del sistema de información de laboratorio validado, por lo que calcular manualmente puede generar errores en los resultados, dando valores incorrectos.

**Reducción de procedimientos:** se ha evaluado el probable impacto clínico de la prueba 4K en decisiones sobre la realización de biopsias. La prueba influyó en la toma de decisiones sobre biopsias en el 89 % de los hombres y las redujo en un 65 % en 611 hombres evaluados por urólogos. Con respecto a los falsos negativos, un paciente con un valor bajo en el 4Kscore ( $<5,0$ ) tiene una probabilidad promedio de  $GS \geq 7$  del 4,1% con IC del 95%: (2,1%; 7,9%) y un cáncer clínicamente significativo de Gleason 7 (Grupo de Grado 2 o 3) no sería detectado. Mientras que, al hablar de un falso positivo, puede que se realice una biopsia al paciente para confirmar la presencia de cáncer de próstata, resultando en la no detección de cáncer o en la detección de un cáncer indolente, lo que justifica su utilización en el contexto de reducción de procedimientos (50).

### Estudios limitados en América Latina: 4kscore y PHI

A pesar de la exhaustiva búsqueda en las bases de datos, ha sido limitado o nulo encontrar investigaciones que se hayan realizado en América Latina, donde se exponga el uso del Índice de Salud Prostática y 4kscore, existen revisiones bibliográficas, pero no se mencionan investigaciones realizadas en los últimos años. Aunque se ha mencionado el PSA, esto podría deberse al costo de añadir biomarcadores sensibles o de difícil acceso por sus limitantes, sin embargo, es necesario realizar investigaciones en estas áreas, ya que representa un gran avance en el cribado y diagnóstico del cáncer de próstata, tanto significativo como letal.

Al representar un gran problema de mortalidad dentro de la salud del paciente, es necesario nuevos enfoques dentro de lo que son biomarcadores en sangre. El PSA sigue siendo el Gold Standard para el inicio en la detección del CP, aunque con los resultados presentados hay que destacar sus limitaciones y que se debe tomar en cuenta muchos aspectos clínicos de cada paciente, de igual modo, el agregar estas pruebas ayudaría en la reducción de biopsias innecesarias, siendo más específico y lo que conlleva a una reducción de tiempo para un diagnóstico preciso (51).

### Perspectivas futuras

La implementación exitosa de biomarcadores de segunda generación como son el PHI y 4kscore ha alcanzado un resultado positivo y favorable, sentando las bases para el eficaz diagnóstico y clasificación de los pacientes posiblemente oncológicos. Sin embargo, aún persisten retos cruciales para poder definir en los siguientes años el manejo del CP.

Las investigaciones futuras deberían centrarse en una implementación de un algoritmo estandarizado o umbrales dinámicos que varíen según la edad, densidad prostática y resultados de RM/mpMRI, siendo la biopsia una decisión que abarque varios resultados previos y no uno aislado. Otro aspecto importante es la aplicación de estos modelos en la población general, porque el costo de su uso fuera de laboratorios de referencia y su complejidad representan una barrera en Latinoamérica.

### Antígeno Prostático Específico, Índice de Salud Prostática y 4kscore

El análisis amplio del desempeño diagnóstico a lo largo de este apartado indica una clara evolución en el cribado del CP, iniciando de un valor base del PSA a modelos multivariantes. Si bien el PHI ayudó en la discriminación de la enfermedad precoz, especialmente en la “zona gris”, el 4kscore, por su parte, se consolida





en la predicción del cáncer de próstata clínicamente significativo y letal. Para poder concluir la sección de resultados y discusión, se presenta (Tabla 3) una comparación general de estos tres modelos principales en las cohortes analizadas.

**Tabla 3.** Biomarcadores en la detección del cáncer de próstata.

|                                         | PSA                                                   | NO                                                    | 4kscore                                                      |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Biomarcadores que lo componen</b>    | Antígeno Prostático Específico                        | fPSA, tPSA, [-2]proPSA                                | fPSA, tPSA, PSA intacto, hK2 (calicreína humana 2)           |
| <b>Modalidad de prueba</b>              | Marcador de órgano (próstata)                         | Fórmula matemática de isoformas de PSA                | Modelo multivariantes (Biomarcadores + Datos clínicos)       |
| <b>Enfoque de cribado</b>               | Detección-punto de partida                            | Especificidad                                         | Estratificación                                              |
| <b>Fundamento bioquímico</b>            | Secretado en mayor cantidad por cualquier alteración. | Células tumorales secretan en mayor proporción proPSA | hK2 está asociada con los cánceres de próstata más agresivos |
| <b>Capacidad de predicción CP</b>       | Especificidad moderada<br>Falsos positivos            | Buena a excelente; mejora de la especificidad         | Mejora en la predicción de CPcs                              |
| <b>Capacidad discriminatoria global</b> | AUC $\approx$ 0,746<br>Detección general CP           | AUC $\approx$ 0,789<br>Detección CP                   | AUC $\geq$ 0,80<br>Detección de cáncer agresivo              |
| <b>Impacto de biopsias innecesarias</b> | Alto riesgo                                           | Puede evitar hasta un 40% de las indicadas por PSA    | Enfocada en procedimientos de riesgo letal                   |
| <b>Utilidad en cáncer agresivo</b>      | Débil                                                 | Buena                                                 | Fuerte<br>Diseñada para predecir CP de alto riesgo.          |

**Nota:** PSA, Antígeno prostático específico; PHI, Índice de Salud Prostática; fPSA, Antígeno prostático libre; tPSA, Antígeno Prostático Total; hK2, Calicreína humana 2; CP, cáncer de próstata; CPcs, Cáncer de próstata clínicamente significativo.

## Conclusiones

La integración del Índice de Salud Prostática y 4kscore evidencia la estrategia de medicina individualizada en el cribado del cáncer de próstata; estas herramientas facilitan la orientación diagnóstica y toma de decisiones, al proveer al urólogo y al paciente una estimación de riesgo individualizada y pronóstica de manera sustancial a la ofrecida por el PSA total. Esta transición favorece la vigilancia activa y restringe las intervenciones terapéuticas a individuos con casos de alto riesgo o que necesiten tratamiento inmediato.

El valor clínico de estos modelos de riesgo se centra en su potencial para mitigar el daño en la detección al optimizar los procedimientos invasivos. El PHI y 4kscore actúan como filtros confiables, reduciendo drásticamente las biopsias prostáticas innecesarias y sus consecuencias negativas, por lo que ha trascendido



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: [revistabiosana@gmail.com](mailto:revistabiosana@gmail.com)



la capacidad de los laboratorios al realizar la cuantificación de las isoformas específicas de calicreínas del PSA.

## Referencias

1. Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Revisión del cáncer de próstata: genética, diagnóstico, opciones de tratamiento y enfoques alternativos. Vol. 27, Moléculas. 2022.
2. Lee D, Shim SR, Ahn ST, Oh MM, Moon DG, Park HS, et al. Rendimiento diagnóstico de la prueba del antígeno 3 del cáncer de próstata en el cáncer de próstata: revisión sistemática y metanálisis. Clin Genitourin Cáncer. 2020; 18(5):402-+.
3. Nassir AM. Una pieza en el rompecabezas del cáncer de próstata: perspectiva futura de nuevas firmas moleculares. Saudi J Biol Sci [Internet]. 2020; 27(4):1148–54. Disponible en: ["https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7105665", "https://dx.doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.02.003"]
4. Garrido MM, Marta JC, Bernardino RM, Guerra J, Fernandes F, Pereira MH, et al. El porcentaje de [\_2] antígeno pro-prostático específico y el índice de salud de la próstata superan al antígeno prostático específico y al porcentaje de antígeno prostático específico libre en la detección de cáncer de próstata clínicamente significativo y se pueden utilizar como pruebas reflejas. Laboratorio de Laboratorio Arch Pathol Med. 2022; 146(6).
5. Barisiene M, Bakavicius A, Stanciute D, Jurkeviciene J, Zelvys A, Ulys A, et al. Índice de salud de la próstata y densidad del índice de salud de la próstata como herramientas de diagnóstico para mejorar la detección del cáncer de próstata. Biomed Res Int. 2020;2020.
6. Hougen HY, Sjoberg DD, Thomas J, Mahal BA, Vickers AJ, Punnen S. Agregar un coeficiente para la raza al 4Kscore mejora la calibración para los hombres negros. Revista de Urología. 2024; 211(3).
7. Rasmussen M, Fredsøe J, Tin AL, Vickers AJ, Ulhøi B, Borre M, et al. Validación independiente de un modelo preespecificado de cuatro marcadores de calicreína para la predicción de patología adversa y recurrencia bioquímica. Br J Cáncer. 2022; 126(7).
8. Babajide R, Carbutaru S, Nettey OS, Watson KS, Holloway-Beth A, McDowell T, et al. Rendimiento del índice de salud de la próstata en hombres negros sin biopsia. Revista de Urología. 2021; 205(3).
9. Scuderi S, Tin A, Gandaglia G, Stabile A, Montorsi F, Briganti A, et al. Implementación de 4Kscore como prueba secundaria antes de la biopsia de próstata: impacto en las tendencias de la población de EE. UU. para el cáncer de próstata. Vol. 52, Ciencia abierta europea de urología. 2023.
10. Kopecký J, Navláčilová V, Janoutová J, Janout V. Estudio epidemiológico sobre un diagnóstico más preciso del cáncer de próstata. Cent eur J Salud Pública. 2020; 28(1).
11. David MK, Leslie SW. Antígeno prostático específico. Antígeno Prostático Específico [Internet]. 10 de septiembre de 2024 [citado el 22 de septiembre de 2025]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557495/





12. Nam R, Patel C, Milot L, Hird A, Wallis C, Macinnis P, et al. Resonancia magnética de próstata versus detección de PSA para la detección del cáncer de próstata (el estudio MVP): un ensayo clínico aleatorizado. *BMJ Open* [Internet]. 2022; 12(11):E059482. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36351725/>
13. Do Carmo Silva J, Vesely S, Luksanova H, Prusa R, Babjuk M. Predicción temprana de la recurrencia bioquímica del cáncer de próstata e identificación de la persistencia de la enfermedad mediante isoformas de PSA y calicreína-2 humana. *Biología tumoral*. 24 de agosto de 2021; 43(1):197–207.
14. Lundgren PO, Kjellman A, Norming U, Gustafsson O. Asociación entre la prueba única del antígeno prostático específico (PSA) con la relación PSA libre/total y la mortalidad por cáncer de próstata: un estudio de cohorte prospectivo de 30 años. *BJU Int*. 1 de octubre de 2021; 128(4):490–6.
15. Ola IO, Talala K, Tammela T, Taari K, Murtola TJ, Kujala P, et al. Long-term Risk of Prostate Cancer Mortality Among Men with Baseline Prostate-specific Antigen Below 3 ng/ml: Evidence from the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* [Internet]. 1 de abril de 2025 [citado el 22 de septiembre de 2025]; 8(2):452–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2588931124002724>
16. Hugosson J, Månsson M, Wallström J, Axcróna U, Carlsson S V, Egevad L, et al. Detección del cáncer de próstata con PSA y resonancia magnética seguida de biopsia dirigida solamente. *N Engl J Med* [Internet]. 2022; 387(23):2126–37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36477032/>
17. Clift AK, Coupland CA, Hippisley-Cox J. Pruebas de antígeno prostático específico y detección oportunista de cáncer de próstata: un estudio de cohorte en Inglaterra, 1998-2017. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2021; 71 (703): e157–65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33431381/>
18. Filella X, Foj L, Alcover J, Augé JM, Escudero JM, Molina R. ProPSA, un nuevo biomarcador para la detección y el manejo del cáncer de próstata. Vol. 6, *Revista del Laboratorio Clínico*. 2013. p. 75–81.
19. Roberts MJ, Teloken P, Chambers SK, Williams SG, Yaxley J, Samaratunga H, et al. Detección del cáncer de próstata. *Endotexto* [Internet]. 11 de junio de 2018 [citado 2 de octubre de 2025]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK279042/>
20. Ron B. Schifman MFLAPEU de AC de MPPMF. Antígeno prostático específico (PSA) libre. COLEGIO DE PATÓLOGOS AMERICANOS. Julio de 2025;
21. Toro-Montoya AI, Vizcaíno-Carruyo JC, Guevara-Arismendy NM, Campuzano-Zuluaga G. Prostate Health Index (phi). Vol. 26, *Medicina y Laboratorio*. Universidad de Antioquia; 2022. p. 91–8.
22. CHIU PK, Thomas-Yt LAM, Chi-Fai NG, TEOH JY, Carmen-Cm CHO, HUNG HY, et al. El papel combinado de la resonancia magnética de próstata y el índice de salud de la próstata en la mejora de la detección de cáncer de próstata significativo en una población de hombres chinos sometidos a exámenes de detección. *Asian j androl* [Internet]. 2023; (6):674–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/aja20239>





23. Ruan X, Huang D, Huang J, Huang J, Zhan Y, Wu Y, et al. El efecto combinado de la puntuación de riesgo poligénico y el índice de salud de la próstata en hombres chinos sometidos a biopsia de próstata. J Clin Med [Internet]. 1 de febrero de 2023 [citado 22 de septiembre de 2025]; 12(4):1343. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/4/1343/htm>
24. Ángeles-Gómez BM, Castrejón-Delgado L, Ángeles-Gómez BM, Castrejón-Delgado L. Sensibilidad y especificidad del índice de salud prostática (PHI), para el escrutinio de cáncer prostático, evitando la práctica de biopsias innecesarias. Rev Mex Urol [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Oct 3]; 84(1):1–9. Available from: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2007-40852024000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-40852024000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
25. Chiu PKF, Liu AQ, Lau SY, Teoh JYC, Ho CC, Yee CH, et al. Una evaluación prospectiva de 2 años del Índice de Salud de la Próstata para guiar las decisiones de biopsia en una cohorte grande. BJU Int [Internet]. 1 de enero de 2025 [citado 3 de octubre de 2025]; 135(1):71–7. Disponible en: </doi/pdf/10.1111/bju.16457>
26. Chiu PKF, Leow JJ, Chiang CH, Mok A, Zhang K, Hsieh PF, et al. La densidad del índice de salud de la próstata supera la densidad del antígeno prostático específico en el diagnóstico del cáncer de próstata clínicamente significativo en imágenes de resonancia magnética equívocas de la próstata: una evaluación multicéntrica. J Urol [Internet]. 1 de julio de 2023 [citado el 22 de septiembre de 2025]; 210(1):88–97. Disponible en: </doi/pdf/10.1097/JU.00000000000003450>
27. Agnello L, Vidali M, Salvaggio G, Agnello F, Lo Sasso B, Gambino CM, et al. Prostate Health Index (PHI) as a triage tool for reducing magnetic resonancia imaging (MRI) innecesaria en pacientes con riesgo de cáncer de próstata. Clin Biochem [Internet]. 1 de mayo de 2024 [citado el 22 de septiembre de 2025]; 127–128:110759. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009912024000535?via%3Dihub>
28. Hsieh PF, Li WJ, Lin WC, Chang H, Chang CH, Huang CP, et al. Combinación del índice de salud de la próstata y la resonancia magnética multiparamétrica en el diagnóstico del cáncer de próstata clínicamente significativo en una población asiática. Mundo J Urol [Internet]. 1 de mayo de 2019 [citado 6 de octubre de 2025]; 38(5):1207. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7190581/>
29. Boo Y, Chung JH, Kang M, Sung HH, Jeon HG, Jeong BC, et al. Comparación del antígeno prostático específico y su densidad e índice de salud prostática y su densidad para la detección del cáncer de próstata. Biomedicinas 2023, Vol 11, Página 1912 [Internet]. 6 de julio de 2023 [citado 12 de octubre de 2025]; 11(7):1912. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/7/1912/htm>
30. Garrido MM, Ribeiro RM, Pinheiro LC, Holdenrieder S, Guimarães JT. La densidad del índice de salud de la próstata (PHI): ¿Hay ventajas sobre la PHI o sobre la densidad del antígeno prostático específico? Clínica Química Acta [Internet]. 1 de septiembre de 2021 [citado 12 de octubre de 2025]; 520:133–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898121002047>
31. Agnello L, Vidali M, Giglio RV, Gambino CM, Ciaccio AM, Lo Sasso B, et al. Índice de salud de la próstata (PHI) como biomarcador confiable para el cáncer de próstata: una revisión sistemática y





- metanálisis. Clin Chem Lab Med [Internet]. 1 de julio de 2022 [citado 6 de octubre de 2025]; 60(8):1261–77. Disponible en: <https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/cclm-2022-0354/html>
32. Filella X, Foj L, Wijngaard R, Luque P. Valor de PHI y PHID en la detección del cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto. Clin Chim Acta [Internet]. 1 de junio de 2022 [citado 12 de octubre de 2025]; 531:277–82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35483440/>
  33. Sekine Y, Fujizuka Y, Nakazawa S, Tsuji Y, Ohtsu A, Miyazawa Y, et al. Utilidad de combinar el índice de salud de la próstata y la resonancia magnética para el diagnóstico del cáncer de próstata. Int J Urol [Internet]. 1 de junio de 2025 [citado 12 de octubre de 2025]; 32(6):658–63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40098218/>
  34. Zhou Y, Fu Q, Shao Z, Qi W, Zhong M, Lv G, et al. La función del Índice de Salud de la Próstata en la detección del cáncer de próstata clínicamente significativo en la población PI-RADS 3: un estudio prospectivo multicéntrico. Mundo J Urol [Internet]. 1 de febrero de 2023 [citado 12 de octubre de 2025]; 41(2):455–61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36592177/>
  35. Zhang G, Li Y, Li C, Li N, Li Z, Zhou Q. Evaluación del valor clínico del índice de salud de la próstata en el diagnóstico del cáncer de próstata. Cancer Med [Internet]. 1 de septiembre de 2019 [citado el 12 de octubre de 2025]; 8(11):5089–96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31313500/>
  36. Sistemas de inmunoensayo ACCESS Acceda a las instrucciones de uso de Hybritech p2PSA. 2025.
  37. OPKO SALUD I. Un análisis de sangre de diagnóstico para detectar el riesgo de cáncer de próstata agresivo. 2020.
  38. Vertosick EA, Häggström C, Sjoberg DD, Hallmans G, Johansson R, Vickers AJ, et al. Modelo de marcador de 4-calicleína preespecificado a los 50 o 60 años para la detección temprana del cáncer de próstata letal en una cohorte poblacional grande de hombres asintomáticos seguidos durante 20 años. J Urol [Internet]. 1 de agosto de 2020 [citado el 22 de septiembre de 2025]; 204(2):281–7. Disponible en: [/doi/pdf/10.1097/JU.0000000000001007](https://doi/pdf/10.1097/JU.0000000000001007)
  39. Udager AM, Tomlins SA. Biomarcadores moleculares en el manejo clínico del cáncer de próstata. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2018 [citado el 8 de octubre de 2025]; 8(11):A030601. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6211380/>
  40. Vertosick EA, Häggström C, Sjoberg DD, Hallmans G, Johansson R, Vickers AJ, et al. Modelo preespecificado de cuatro marcadores de calicleína (4Kscore) a los 50 o 60 años para la detección temprana del cáncer de próstata letal en una cohorte grande basada en la población de hombres asintomáticos seguidos durante 20 años. J Urol [Internet]. 1 de agosto de 2020 [citado 8 de octubre de 2025]; 204(2):281. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8423096/>
  41. Falagario UG, Martini A, Wajswol E, Treacy PJ, Ratnani P, Jambor I, et al. Evitar imágenes de resonancia magnética (IRM) y biopsias innecesarias: valor predictivo negativo y positivo de la resonancia magnética según la densidad del antígeno prostático específico, 4Kscore y calculadoras de riesgo. Eur Urol Oncol [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado el 11 de octubre de 2025]; 3(5):700–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31548130/>





42. Josefsson A, Månsson M, Kohestani K, Spyratou V, Wallström J, Hellström M, et al. Rendimiento de 4Kscore como prueba refleja del antígeno prostático específico en el ensayo GÖTEBORG-2 Prostate Cancer Screening. Eur Urol [Internet]. 1 de septiembre de 2024 [citado el 22 de septiembre de 2025]; 86(3):223–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283824023790>
43. Paniagua González M, Miranda Bautista J, González Estévez M, Fernández Tamayo A, Segura Escribano C, De E, et al. Nuevos criterios PIRADS versión 2.1: Un enfoque práctico. Seram [Internet]. 2021 May 18 [cited 2025 Oct 11]; 1(1). Available from: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/4004>
44. de Almeida S R, Thomas J, Mason MM, Becerra MF, Merhe A, Reis IM, et al. Umbral óptimo de la puntuación 4K para biopsia en hombres con resonancia magnética multiparamétrica negativa o indeterminada. Brújula BJUI [Internet]. 1 de septiembre de 2023 [citado 11 de octubre de 2025]; 4(5):591. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10447206/>
45. Filella X, González Á, Augé JM, Barco A, Carbonell R, Gaspar MJ, et al. Una nueva perspectiva en el cribado del cáncer de próstata. Advances in Laboratory Medicine [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Oct 12]; 4(3):212. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10701491/>
46. Mi C, Bai L, Yang Y, Duan J, Gao L. Valor diagnóstico de 4Kscore en pacientes con cáncer de próstata de alto grado utilizando valores de corte de 7,5 a 10 %: un metanálisis. Oncología urológica: seminarios e investigaciones originales [Internet]. 1 de junio de 2021 [citado el 13 de octubre de 2025]; 39(6):366.e1-366.e10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33685800/>
47. Bhattu AS, Zappala SM, Parekh DJ, Punnen S. Un punto de corte de 4Kscore del 7,5% para las decisiones de biopsia de próstata proporciona una alta sensibilidad y un valor predictivo negativo para el cáncer de próstata significativo. Urología [Internet]. 1 de febrero de 2021 [citado 13 de octubre de 2025]; 148:53–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217456/>
48. Borque-Fernando Á, Rubio-Briones J, Esteban LM, Dong Y, Calatrava A, Gómez-Ferrer Á, et al. Papel de la prueba 4Kscore como predictor de reclasificación en la vigilancia activa del cáncer de próstata. Cáncer de próstata prostático dis [Internet]. 1 de marzo de 2019 [citado el 13 de octubre de 2025]; 22(1):84–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30108375/>
49. Russo GI, Regis F, Castelli T, Favilla V, Privitera S, Giardina R, et al. Una revisión sistemática y metanálisis de la precisión diagnóstica del índice de salud de la próstata y la puntuación del panel de 4-calicleína en la predicción del cáncer de próstata general y de alto grado. Clin Genitourin Cancer [Internet]. 1 de agosto de 2017 [citado 13 de octubre de 2025]; 15 (4): 429-439.e1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111174/>
50. OPKO Salud Inc. El prospecto de prueba de 4Kscore® [Internet]. 2021 [citado el 10 de octubre de 2025]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf19/P190022C.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/P190022C.pdf)
51. Elizabeth R, Herrera B, Stefania J, Álvarez J, Fiorella GE, Castillo Cruz I, et al. Desde el laboratorio hasta la próstata: Explorando los recientes avances en pruebas diagnósticas para el cáncer: From the laboratory to the prostate: Exploring recent advances in cancer diagnostic tests. LATAM Revista





Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades [Internet]. 2023 Dec 27 [cited 2025 Oct 13]; 4(6):1327-1340–1327 – 1340. Available from: <https://latam.redilat.org/index.php/lt/article/view/1526>



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: [revistabiosana@gmail.com](mailto:revistabiosana@gmail.com)