

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN UROLOGÍA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“VALOR DIAGNÓSTICO DE FRACCIÓN LIBRE DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO Y
TACTO RECTAL PARA EL CÁNCER DE PROSTÁTA EN CENTRO MÉDICO
ISSEMYM “**

CENTRO MÉDICO ISSEMYM TOLUCA LIC. “ARTURO MONTIEL ROJAS “

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN UROLOGÍA

PRESENTA

M.C. VICTOR GUILLERMO BARKLEY VELÁSQUEZ

DIRECTOR DE TESIS

E. EN UROL. LISANDRO CHRISTIAN VAZQUEZ NIÑO

REVISORES

E. EN C.G. MARIO ALFREDO JARAMILLO GARCÍA

E. EN C. ONCOL. JUAN MANUEL MEDINA CASTRO

DR. EN C. ALBERTO ERNESTO HARDY PÉREZ

E. EN UROL. AXEL COSTILLA MONTERO

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2015.

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN	3
2. MARCO TEÓRICO	
2.1 ANATOMÍA DE LA PRÓSTATA	
2.1.1 GENERALIDADES	3
2.1.2 IRRIGACIÓN	5
2.1.3 INERVACIÓN	5
2.2 CÁNCER DE PRÓSTATA	
2.2.1 INCIDENCIA	6
2.2.2 MORTALIDAD	6
2.2.3 HISTORIA FAMILIAR Y GENETICA	7
2.2.4 DIAGNÓSTICO	8
3.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
4.- JUSTIFICACIÓN	10
5. HIPÓTESIS	11
6. OBJETIVOS	11
7.- DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA	12

8.-MATERIAL Y METODOS	
8.1 TIPO DE ESTUDIO	13
8.2 LIMITE DE ESTUDIO Y TIEMPO	14
8.3 POBLACION Y MUESTRA	14
8.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
8.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
8.3.3 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN	
8.4. PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO	15
9 .- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
10 .-CONSIDERACIONES ÉTICAS	15
11.- RESULTADOS	16
12.- DISCUSION	19
13.- CONCLUSIONES	20
14.-BIBLIOGRAFIA	21
15.- ANEXOS	22

1 INTRODUCCIÓN

En México, el cáncer de próstata constituye la primera causa de muerte por enfermedad neoplásica de la población masculina, aproximadamente el 70% de esta patología se diagnostica en varones mayores de 65 años de edad, de los cuales alrededor de 90% son descubiertos en etapa local y/o regional.

El diagnóstico oportuno ha mejorado e con técnicas de rutina como el examen digital rectal, sin embargo por sí solo no ha demostrado incrementar el índice de detección de en estadios tempranos de la enfermedad, por lo que ha surgido otros métodos cuantitativos para incrementar la detección como el Antígeno Prostático Específico y su fracción libre, ésta última ha mejorado los índices de detección temprana cuando el APE está en el rango de 4 a 10 ng/mL.

No se dispone de información sobre cuál es el poder diagnóstico de las pruebas de tamizaje que se realizan en nuestro medio Hospitalario, ni si los puntos de corte que utilizamos para indicar Biopsias confirmatorias, corresponden con valores predictivos altos para llegar al diagnóstico de certeza.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 ANATOMÍA DE LA PRÓSTATA

2.1.1 GENERALIDADES

La próstata es un órgano glandular y fibromuscular situado por debajo de la vejiga. Pesa normalmente de 18 a 20 gr se encuentra rodeando la uretra prostática, posee una capsula fibrosa densa, envuelta por una vaina prostática fibrosa está sostenida por delante por los ligamentos puboprostáticos y por debajo por el diafragma urogenital.

Sus dimensiones son en sentido transversal de 30 a 40mm, longitudinal de 40 a 60mm y anteroposterior 20 a 30mm.

Está atravesada por detrás por los conductos eyaculadores que se abren en el verumontanum inmediatamente proximal al esfínter urinario externo. Queda por detrás de la sínfisis pubiana y por su cara posterosuperior se encuentran los conductos deferentes y vesículas seminales.

Tiene la forma y tamaño de una castaña y comprende además de tejido glandular, la porción inicial de la uretra, el esfínter liso y estriado de la uretra, el utrículo prostático y los conductos eyaculadores. Se ha visto en estudios experimentales que comienza su crecimiento alrededor de los 30 años de edad. ¹

El esfínter liso de la uretra es un músculo anular que rodea la parte superior de la uretra prostática inmediatamente por debajo del cuello vesical. Por su tonicidad presenta resistencia constante a la salida de la orina y al reflujo del líquido espermático a la vejiga.

Clásicamente se distinguen en la próstata un lóbulo anterior situado delante de la uretra, dos lóbulos laterales, por detrás de la uretra, susceptibles de hipertrofia y un lóbulo posterior o lóbulo medio también denominado lóbulo de Albarrán, situado por delante de los conductos eyaculadores.

La aparición de la Ecografía transrectal llevó a autores como McNeal en 1978 a describir la anatomía de la próstata según una distribución zonal.

- Zona de transición: A ambos lados de los 2/3 distales de la uretra prostática, área de desarrollo de la hiperplasia prostática. En ella se origina el 20% de los carcinomas prostáticos.
- Zona Central: Que rodea los conductos eyaculadores, forma un cono con la base prostática estrechándose cerca del Verumontanum. No sufre hiperplasia benigna y en ella se originan el 10% de los carcinomas.
- Zona periférica: En situación postero lateral a la próstata, delgada en su porción cefálica engrosándose hacia el ápex. No hay desarrollo de hiperplasia y en ella se origina el 70% de los carcinomas prostáticos.

2.1.2 IRRIGACIÓN

El aporte arterial está dado por la arteria vesical inferior, rama de la arteria ilíaca interna, la cual se convierte en la arteria prostática, ésta se divide en dos ramas terminales : la arteria uretral y la arteria capsular .

Las arterias uretrales penetran en la unión prostato vesical en posición posterolateral y viajan hacia el interior, se acercan al cuello de la vejiga en posición de la 1 a 5 y de 7 a 11 horas del reloj .

Las arterias capsulares emiten ramas pequeñas a la pseudocápsula, las cuales corren de manera posterolateral junto al nervio cavernoso y termina a nivel del diafragma urogenital. 2

Las venas se unen para formar un plexo a los lados y base de la próstata, este plexo venoso prostático drena a las venas ilíacas internas, este se continúa en la parte superior con el plexo venoso vesical y posterior con el plexo vertebral interno

El drenaje linfático termina por lo general en los ganglios ilíacos internos y sacros.

2.1.3 INERVACIÓN

La próstata se encuentra en una hamaca de nervios que actualmente se ha postulado la distribución del nervio cavernoso puede dividirse en tres zonas:

- Placa neurovascular proximal
- Fascículos neurovasculares predominantes
- Vías neurales distales accesorias

La inervación simpática y parasimpática es dada por el plexo pélvico que viaja a la próstata a través del nervio cavernoso. El fascículo neurovascular corre posterior a la próstata.

2.2 CÁNCER DE PRÓSTATA

2.2.1 INCIDENCIA

La incidencia varía alrededor del 15% al 20% en países desarrollados, en comparación con el 4% en países en vías de desarrollo.

El cáncer de próstata (CaP) de acuerdo al estudio GLOBOCAN realizado en 2008, reportó que es el segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado en el mundo, y la sexta causa de muerte por cáncer en varones, alcanzando el 14% (903 500) del total de casos nuevos y el 6% del total de las muertes en varones asociadas al cáncer. La incidencia varía en más de 25 veces en diversos países del mundo, teniendo los mayores índices en países desarrollados de Oceanía, Europa y Norte América y Países Nórdicos) ³.

La incidencia de CaP ajustada a la población mundial es de 27.9 casos por cada 100,000 hab.

En México representa el 19.2% de los cánceres en el hombre.

2.2.2 MORTALIDAD

La probabilidad que tiene un hombre de presentarlo es de 17 % y su probabilidad de morir por esta causa es de 3 %. El cáncer de próstata es también el tumor maligno más frecuente del varón mayor de 50 años en países industrializados ⁴. Su incidencia y la mortalidad que ocasiona han aumentado dado que el promedio de vida del mexicano ha aumentado a 75 años, En México, el cáncer de próstata constituye la primer causa de muerte por enfermedad neoplásica de a población masculina según reportes del INEGI en el 2011, que frecuentemente responden a tratamiento aún cuando se esté generalizado . ⁵

En contraste, los varones de descendencia africana, habitantes del Caribe tienen las tasas más altas de mortalidad por este padecimiento.

2.2.3 HISTORIA FAMILIAR Y GENÉTICA

Los hombres que tienen un familiar de primer grado con CaP tienen aproximadamente dos veces mayor riesgo de desarrollar cáncer prostático durante su vida.

Cuando hay dos o más familiares de primer grado, el riesgo de padecer CaP en su vida aumenta entre 5 y 9 veces. Sólo una pequeña proporción de pacientes, alrededor del 9% presenta un auténtico CaP hereditario que tiende a desarrollarse a una edad más temprana que el resto de la población, aproximadamente 10 años antes en promedio.

Una clasificación genetista, para fines de investigación, divide los casos de CaP en tres grupos según el número de miembros afectados de la familia y edades de presentación de la enfermedad:

- **Cáncer esporádico:** Aquellos que ocurren en individuos con una historia familiar negativa y el diagnóstico de CaP en un miembro de la familia se realiza a la edad típica por casualidad.
- **Cáncer de Próstata familiar:** Se define como el cáncer en un hombre con más de un familiar afectado, es decir se diagnostica a más de un miembro de la familia, pero sin patrón definido de herencia y afectando a personas de edad avanzada.
- **Cáncer de próstata hereditario:** Es un subconjunto de la forma familiar y se ha definido operacionalmente como núcleos familiares con tres miembros afectados se considera así si cumple con al menos uno de los tres criterios establecidos por la National Human Genome Research Institute denominados también criterios de Hopkins : 6
 - Si hay un grupo de tres o más miembros afectados en un núcleo familiar . En una familia con CaP en tres generaciones, de cualquiera de las ramas (materna o paterna)
 - Si hay dos familiares en primero o Segundo grado afectados a edad temprana (<55 años)

2.2.4 DIAGNÓSTICO

El descubrimiento del Antígeno Prostático Específico (APE) revolucionó la especialidad de Urología en el sentido de diagnosticar más cánceres prostáticos, y sobre todo en estadios más precoces. Desde su purificación en 1979 se supo que el APE es una glicoproteína del grupo de las serinproteasas, de 237 aminoácidos y 7% carbohidratos, conformado por una cadena simple de 33K de proteasas, también llamada calicreína III, seminina, semenogelasa, con vida media de 2.2 días a 3.2 días . 7 Es producido por las células epiteliales y acinos prostáticos. Su función fisiológica es la licuefacción del esperma y la movilidad de los espermatozoides. Su elevación en suero se produce por el vertido anómalo al torrente circulatorio, como consecuencia de procesos de neovascularización inflamatoria o neoplásica, ruptura de la membrana basal e invasión estromal neoplásica, crecimiento benigno y manipulaciones prostáticas.

Desde su introducción al uso clínico en el año 1988, el APE ha sido el marcador tumoral más ampliamente usado en la práctica clínica, con un importante impacto en la historia natural de la enfermedad, al cambiar el momento del diagnóstico del cáncer de próstata, a cuando este es apenas detectable bioquímicamente.

El APE fue aprobado por la Food and Drug Administration en 1994 para el diagnóstico del cáncer de próstata después del estudio realizado por Catalona en el que se puso de manifiesto su eficacia conjuntamente con el tacto rectal. Las lesiones por carcinoma de próstata pueden ser reconocidas durante el examen de tacto rectal dada su ubicación preferente en la zona periférica de la próstata.

Tabla 3 - Rango normal del antígeno prostático específico (PSA, prostate-specific antigen) en función de la edad	
Edad	PSA (ng/ml)
40-49	0-2,5
50-59	0-3,5
60-69	0-4,5
70-79	0-6,5

La utilización generalizada produjo a corto plazo una migración del estadio clínico en el que se diagnosticaba el cáncer de próstata a fases más precoces. Se incrementó significativamente la proporción de pacientes diagnosticados en estadios localizados y se redujo drásticamente el diagnóstico de enfermedad diseminada. Actualmente solo el 3 % de los cánceres se diagnostican con enfermedad diseminada, mientras que en los años 80 esta tasa llegaba al 40 % ⁸.

El tacto rectal prostático (TR) ha sido ampliamente utilizado como herramienta de escrutinio y una de las primeras armas para el diagnóstico del cáncer de próstata, tratándose de un estudio reproducible, de fácil acceso, , el cual no genera costos.

Dentro de las características que nos arrojará el tacto rectal serán el tamaño, la consistencia, la cual es de suma importancia el reporte para la distinción de padecimientos benignos la cual será blanda, patología maligna generalmente descrita como pétrea, dura o con nódulos o dudosa la cual puede incluir características de ambas descripciones, también describe los bordes que de manera general cuando es patología benigna se encuentra bien delimitados con un surco medio y ésta en ocasiones pierde su arquitectura al tratarse de entidades oncológicas, finalmente se describirá la simetría de un lóbulo en comparación al otro . **ANEXO 1**

La falta de especificidad del APE es, por tanto, su principal inconveniente, por lo que en los últimos años se han definido varias estrategias con la finalidad de aumentar su especificidad. Una pequeña fracción de APE circula en forma libre, y se han observado diferencias en esta fracción en relación con la existencia o no de cáncer de próstata. La fracción libre del antígeno prostático (APE FL) ha demostrado utilidad en disminuir la necesidad de toma de biopsias en diversos estudios, cuando se utiliza con valores séricos del APE total de entre 4.1-10.0 ng/ml, no teniendo un punto de cohorte estandarizado a nivel internacional, ya que fluctúa del 18 al 25%. **ANEXO 2.**

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el valor predictivo para la detección de cáncer de próstata del antígeno prostático elevado fracción libre y tacto rectal en pacientes derechohabientes del Centro Médico ISSEMYM, Toluca, Estado de México 2015 ?

5. JUSTIFICACION

El motivo principal del estudio fue a nivel clínico el captar de manera oportuna y con menor exposición a estudios invasivos al paciente para el diagnóstico de Cáncer de Próstata.

A nivel académico la realización del estudio tuvo como propósito el conocer la sensibilidad y especificidad de la fracción libre aunado a una evaluación de tacto rectal positivo en pacientes que se encuentran en zona gris como primera línea de estudio. A nivel económico la finalidad del estudio fue el disminuir costos derivados de la realización de la biopsia prostática así como potenciales complicaciones derivadas del mismo.

Finalmente a nivel social las razones por la que se realizó el estudio fue el mejorar el confort y la calidad de vida de los derechohabientes del ISSEMYM.

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más común en los hombres, después del cáncer de piel, y la segunda causa principal de muerte por cáncer en los hombres, después del cáncer del pulmón a nivel internacional.¹⁰

En México, el cáncer de próstata representa casi el 20% de todas las neoplasias, por lo que la detección oportuna es fundamental para prevenir el cáncer de próstata metastásico. La utilización del Antígeno Prostático Específico (APE) y el tacto rectal (TR), representa hasta hoy la mejor alternativa para la detección; Sin embargo estos métodos no son absolutos para tamizaje, ya que el APE debido a su especificidad en estudios de escrutinio, particularmente en valores de la zona gris (4.1-10 ng/ml).¹¹

Existe controversia en los valores de sensibilidad y especificidad en cada Centro Hospitalario. Se ha reportado que pacientes con un APE menor o igual a 4 y TR negativo sólo el 2.5% presentan Cáncer de próstata, duplicando casi ésa cifra (5.5%) para los pacientes con una APE entre 4.1 y 10 ng/ml, llegando a ser de 31.3% para los pacientes con un nivel de APE mayor a 10 ng/ml. Pero aquí parte, donde el paciente con TR positivo, con valores de APE entre 4.1 y 10 ng/ml debe ser evaluado para descartar un probable tumor prostático potencialmente curable.¹²

Por otro lado, se ha reportado que la fracción libre del APE mejora el valor predictivo para el diagnóstico de cáncer prostático hasta un 55%, por lo que el propósito del estudio, fue determinar el valor diagnóstico del TR y el APE en su fracción libre en la población derechohabiente del Centro Médico del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM) Toluca y con ello mejorar los lineamientos de detección establecidos, así como evitar biopsias prostáticas innecesarias.

6. HIPOTESIS.

El valor predictivo positivo del APE en su fracción libre y del Tacto rectal es mayor al 50% para la detección de Cáncer de próstata Toluca, Estado de México 2015.

7. OBJETIVOS

7.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar el valor predictivo del antígeno prostático fracción libre y del tacto rectal para el diagnóstico de carcinoma prostático en el Centro Médico ISSEMYM, Toluca. Estado de México, 2015.

7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer el valor predictivo positivo y Valor predictivo negativo de la fracción libre del APE y el TR en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata corroborado por Histopatología.

- Determinar la sensibilidad y especificidad del APE (fracción libre) y el TR en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata.
- Identificar la incidencia de cáncer de próstata en pacientes sometidos a biopsia prostática.

8 . DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

VARIABLE	CONCEPTO	ESCALA DE MEDICIÓN Y UNIDADES	TIPO
Biopsia de próstata	Procedimiento diagnóstico mediante el cual se corrobora el cáncer de próstata. Indicada a los pacientes que tengan un APE total mayor de 4 ng/mL y/o un TR sospechoso de Cáncer. <i>Variable predecible.</i>	Técnica transrectal, guiada por ultrasonido Se reporta como : Positivo o Negativo de acuerdo al reporte Histopatológico.	Cualitativa nominal
Tacto Rectal (TR):	Características anatómicas de la glándula prostática a la palpación. Se realiza un TR por parte del urólogo para la búsqueda de signos clínicos de Cáncer. <i>Variable predictora.</i>	Exploración en la Consulta Externa. Cuantificado como resultado: Positivo, Negativo o Dudoso	Cualitativa nominal

Antígeno Prostático Específico Total	Glicoproteína de 237 aminoácidos y 7% carbohidratos, producido por las células epiteliales y acinos prostáticos. Su elevación en suero se produce procesos de neovascularización inflamatoria o neoplásica, ruptura de la membrana basal e invasión estromal neoplásica, crecimiento benigno y manipulaciones prostáticas. <i>Variable predictora</i> .	Muestra tomada en sangre. Valor de referencia normal: 0.01-4,0 ng/ml .	Cuantitativa continua
Fracción Libre de Antígeno Prostático	Indica qué cantidad del PSA total circula libre comparado con el que está unido a proteínas. El riesgo de cáncer aumenta si la relación entre PSA libre y PSA total es menor al 25%. Cuanto menor sea la proporción, mayor es la probabilidad de tener cáncer prostático. <i>Variable predictora</i> .	Muestra tomada en sangre. Valor de referencia normal igual ó mayor del 18%. Valor patológico : Menor del 17%.	Cuantitativa continua .

9. MATERIAL Y MÉTODOS

9.1 TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio:

Observacional: Porque no hubo interferencia por parte del investigador en la población a estudiar, solamente se realizara descripción y medición de las variables en estudio.

Descriptivo: Ya que se recolectó información sin cambiar el entorno del paciente o manipularlo.

Transversal: La información es obtuvo en una sola ocasión durante el estudio.

Retrospectivo: La información fue obtenida de resultados de laboratorio, expedientes clínicos y resultados de patología, realizados previo al estudio.

9.2 LIMITE DE ESTUDIO Y TIEMPO

- El estudio se realizó en 2015, en el Centro Médico ISSEMYM en la Ciudad de Metepec, Estado de México.

9.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

Se estudiaron los pacientes derechohabientes del Centro Médico ISSEMYM que acudieron a la Consulta Externa del Servicio de Urología durante el periodo comprendido de Agosto 2011 a Agosto 2014 con APE fracción libre disminuida y/o Tacto rectal positivo, sometidos a biopsia transrectal de próstata.

Tipo de muestra: No probabilística, secuencial de oportunidad.

9.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con APE total > 4ng/ml .
- Pacientes mayores de 45 años de edad.
- Pacientes con fracción libre del APE <0.25 ng/ml .
- Pacientes con tacto rectal sospechoso a malignidad o positivo.
- Pacientes sometidos a BTRP con los criterios previamente comentados, con diagnóstico de cáncer de próstata y sin diagnóstico.

9.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico histopatológico corroborado de adenocarcinoma con protocolo de estudio incompleto.

9.3.3 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Pacientes con APE total menor a 4ng/ml.

- Pacientes que no contaban con Tacto rectal reportado en el expediente clínico.
- Pacientes que no aceptaron realización de BTRP.
- Pacientes que fallecieron durante el protocolo de estudio.

9.4 PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO

- El estudio no incluyó menores de edad y se realizó Consentimiento informado a todos los pacientes previos Biopsia prostática.
- Se llevó a cabo en el archivo clínico del Centro Médico ISSEMYM Toluca mediante la revisión de expedientes clínicos de pacientes derechohabientes a dicha institución con APE fracción libre disminuida y reporte descriptivo de Tacto rectal que fueron sometidos a biopsia transrectal de próstata durante el periodo comprendido de Agosto de 2011 a Agosto 2014.

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos que se obtuvieron de las hojas de recolección se concentraron en tarjetas individuales para su organización, análisis descriptivo, explicación, tabulación y elaboración de gráficas.

Los resultados se analizaron utilizando software SPSS Versión 21 y se determinó el grado de sensibilidad y especificidad así como el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del APE fracción libre y TR.

11 . CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO

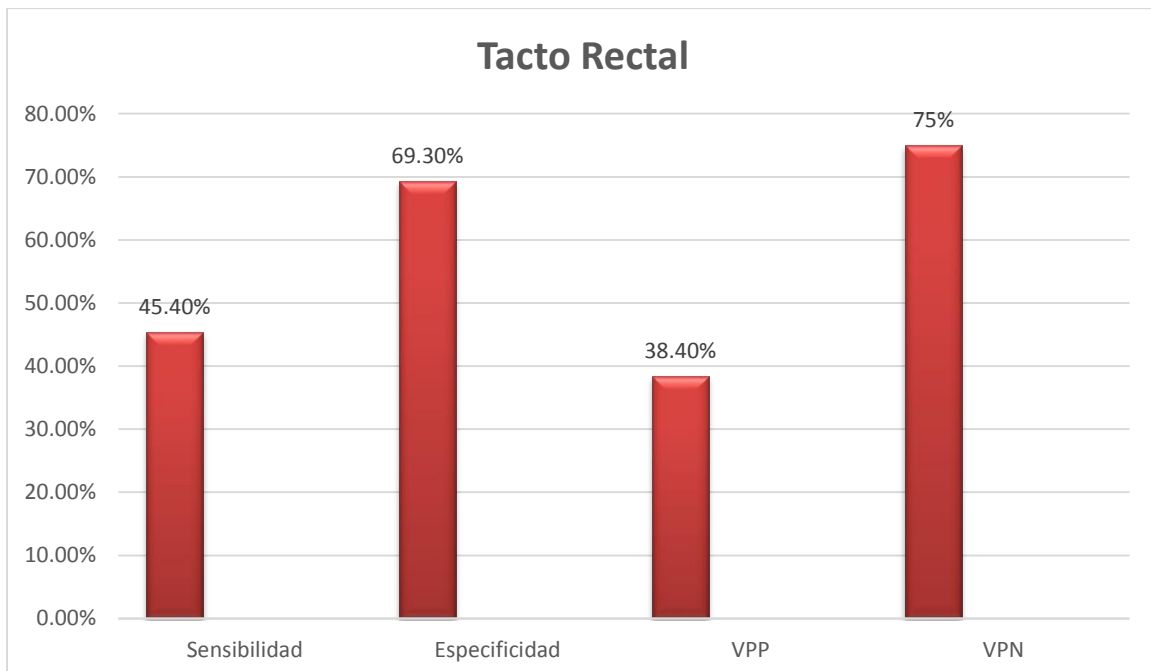
- I. Riesgos de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud en México: no representa riesgo alguno a la salud.
- II. Los procedimientos se apegan a las normas éticas ,al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud en sus

artículos 13, 14, Fracciones III, IV, VI, VII, VIII, artículos 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 34, 35, 36, 37, 38 y 39 (anexo 5) y la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.(anexo 5) .Todos los estudios y sus datos personales serán manejados con lo que estipula la Ley y reglamento de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

12.-RESULTADOS

Se estudiaron 47 pacientes candidatos a BTRP, de 45 a 74 años de edad promedio (62+-7), de todos los pacientes fue su primer juego de biopsias.

En relación al tacto rectal, 14 pacientes (30%) fueron positivos, de los cuales se determinó adenocarcinoma por BTRP en 6 pacientes. Obteniendo una sensibilidad (45.4%), especificidad (69.3%) un Valor Predictivo positivo del 38.4% y Valor predictivo negativo 75 % IC 95%. **Ver Gráfica 1**



FRACCION LIBRE

En cuanto al grupo de la fracción libre como se estableció previamente un punto de cohorte un valor menor al 18%, obteniendo resultados de sensibilidad (75%), especificidad del (38.7%) así como un Valor Predictivo positivo del 38.7% y un valor predictivo negativo del 75% **Ver Gráfica 2**

		95 % I.C.	
		Limite inferior	Limite superior
Prevalencia de la enfermedad	34.04%	21.28%	49.40%
Pacientes correctamente diagnosticados	51.06%	36.26%	65.70%
Sensibilidad	75.00%	47.41%	91.67%
Especificidad	38.71%	22.42%	57.71%
Valor predictivo positivo	38.71%	22.42%	57.71%
Valor predictivo negativo	75.00%	47.41%	91.67%
Cociente de probabilidades positivo	1.22	0.82	1.82
Cociente de probabilidades negativo	0.65	0.25	1.68

Fig 2. Resultados de Fracción Libre

ANTIGENO PROSTÁTICO FRACCIÓNLIBRE

	Frecuencia	Porcentaje %
NO (≥ 18)	16	34.0
SI (< 0.18)	31	66.0
Total	47	100.0

Fracción Libre + Tacto Rectal

De los pacientes incluidos, encontramos que cuando se realiza el cribado mediante el tacto rectal positivo y la fracción libre del antígeno prostático se obtiene una sensibilidad del (60%) con una especificidad del (58%), así como un Valor predictivo positivo del 46.1% y una Valor predictivo negativo del 71.4%. **Ver**

Gráfica 3

Resultado de la prueba diagnóstica		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia		Total
		Positivo	Negativo	
	Positivo	6	7	13
	Negativo	4	10	14
	Total	10	17	27

95 % I.C.			
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	37.04%	20.08%	57.53%
Pacientes correctamente diagnosticados	59.26%	39.01%	76.99%
Sensibilidad	60.00%	27.37%	86.31%
Especificidad	58.82%	33.45%	80.57%
Valor predictivo positivo	46.15%	20.40%	73.88%
Valor predictivo negativo	71.43%	42.00%	90.42%
Cociente de probabilidades positivo	1.46	0.68	3.12
Cociente de probabilidades negativo	0.68	0.29	1.60

13.- DISCUSIÓN

Desde los estudios de Stenman, en el año de 1991, se mencionaba la necesidad de contar con algún recurso diagnóstico que brindara un menor número de falsos positivos, que pudiera diseminar de una mejor manera el crecimiento benigno del cáncer prostático. 13

Otros estudios como los de Catalana , mostraron que la realización de la fracción libre del antígeno prostático, en pacientes que se encontraban dentro de la zona gris (4-10ng/ml), tenían la habilidad de diseminar entre patología benigna y malignidad sin sacrificar la sensibilidad. 14

Por lo que se han realizado múltiples series en donde se valoran diferentes isoformas del antígeno prostático, sin embargo la sinergia de métodos ha resultado la mejor herramienta para tener una mejor precisión diagnóstica.

Autor	% Fracción Libre en APE(4-10 Ng/ml)				
	No Pts	APE (Ng/ml)	% Rel APEFL/ APET	Sensibilidad %	Especificidad %
Luderer	57	4-10	20	80	49
Vashi	413	4-10	24	90	38
Reissigl	202	2.6-26	18	94	Nd
ERSPC	432	4-10	20	90-100	44
Catalona	113	> 4	20	90	38
Martínez (Uro Gea y Español)	313	4-10	12	82	34

Comparación de los distintos puntos de cohorte de la Fracción Libre

En el estudio realizado encontramos que la utilización de la fracción libre y el tacto rectal tiene una sensibilidad del 60% y especificidad del 58%, con resultados que son comparables con lo reportado en la literatura internacional, teniendo un impacto directo para la selección de candidatos a realizar biopsia transrectal de próstata.

La biopsia transrectal de próstata es considerado el método de elección para el diagnóstico del Adenocarcinoma de Próstata, sin embargo es un método invasiva, que no se encuentra exento de complicaciones, con una incidencia de detección para la primera biopsia de 37.8%, por lo que el realizar un mejor cribado sería idóneo para someter al paciente una menor morbilidad.

14.-CONCLUSIÓN

La importancia de realizar la fracción libre del antígeno prostático y el tacto rectal como primera línea de estudio en pacientes que se encuentran dentro de la zona gris de ambos parámetros, fue el determinar el impacto clínico de su medición en conjunto.

Realizándolo de manera independiente encontramos que el tacto rectal tuvo sensibilidad 45.4% y especificidad del 68% lo cual es superior a lo reportado en la literatura y en estudios de cribado realizados en distintos países, por lo que es una herramienta que deberá de tomarse en cuenta.

Respecto a la fracción libre del antígeno prostático, como ya se ha comentado al tener un punto de cohorte más bajo se incrementa su especificidad, sacrificando en gran medida la sensibilidad, por lo que si tomamos un punto menor al 18% encontraremos adecuadas sensibilidades, sin poner en riesgo el beneficio de la especificidad.

Concluimos que la probabilidad diagnóstica con ambos métodos tiene una sensibilidad de 60% y especificidad 58%, cifras ligeramente mayores a las reportadas en otros estudios que comparan el tacto rectal y el antígeno prostático específico total, reportando cifras de sensibilidad del 52% y especificidad del 46%.

Uno de los objetivos secundarios del estudio fue el determinar la prevalencia del Cáncer Prostático en el Centro Médico ISSEMYM Toluca, encontrando cifras del 34% IC 95%, que corresponde a los parámetros internacionales o dentro del límite inferior normal según de éstos la literatura que se consulte.

Por lo que el impacto clínico para la selección de pacientes, repercutiría en un mejor cribado inicial, por ende disminuir el número de tomas de biopsia innecesarias, disminuyendo costos y aportando de manera adicional seguridad al paciente con antígeno elevado que se encuentre dentro de la zona gris.

14.- BIBLIOGRAFIA

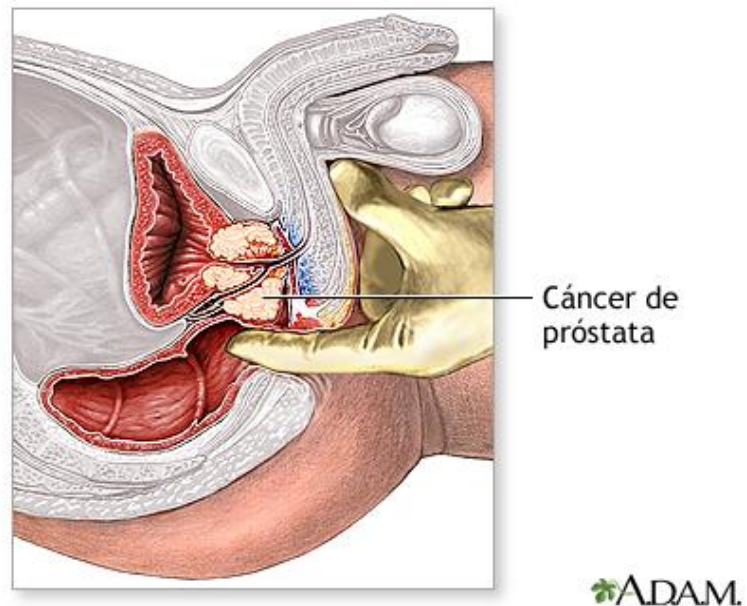
1.- Campbell, Walsh , Urology 10th Ed Saunders, Elsevier 2012, Chap 95, Epidemiology, Etiology and Prevention of Prostate Cancer pp 2704-2725.

- 2.-Sooriakumaran, P. Sievert et al . ABC del Cáncer de Próstata Blackwell Publishing Limited 2012 Cap 1 Anatomía aplicada a la Próstata.
- 3.- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2011;61(2):69-90.
- 4.-Instituto Nacional de Estadística. [Sitio web]. Defunciones según la causa de muerte. Año 2004. Madrid: INE. Disponible en <http://www.ine.es/>
- 5.- INEGI. Estadísticas Vitales, 1998-2008.
- 6.-Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen .Invest Urol. 1979;17(2):159-63.
- 7- Zeegers, Jellema A, Ostrer, Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: A metaanalysis Cancer 2003 : 97 1894-03
- 8.-Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. Some physicochemical characteristics of “gammasemino- protein,” an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion VII. Nihon Hoigaku Zasshi. 1971;25(4):322- 4.
- 9.- Martínez Arroyo C.. (2007). Punto de corte de la fracción libre del antígeno prostático en la población mexicana susceptible . 2009, de Sociedad Mexicana de Urología Sitio web:http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=50506&id_seccion=38&id_ejemplar=5117&id_revista=8
- 10 . N. Mottet (chair), P.J. Bastian, J. Bellmunt, et all, (2014). Guidelines on Prostate Cancer, dic 2014, European Association of Urology 2014 Sitio web: http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer_LRLV2.pdf
- 11.- J. López Chente-Casado, A. Soto-Guzmán, M. del C. Candia-Plata, et al, Valor clínico del tacto rectal y antígeno prostático específico en la detección oportuna del cáncer de próstata en Hermosillo, Sonora. Rev Mex Urol 2013;73(6):299-306.
12. Jiménez M.. (2005). El dilema del antígeno prostático específico para cáncer de próstata de difícil localización. 12 2014, de Centro Médico Nacional 20 de Noviembre I.S.S.T.E. Sitio web: <http://www.redalyc.org/pdf/473/47310304.pdf>
13. Stenman UH,Letnonen J, Alfthan H et al. A complex between prostate-specific antigen and alpha-1antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer. Assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. Cancer Res. 1991; 51:222-6.

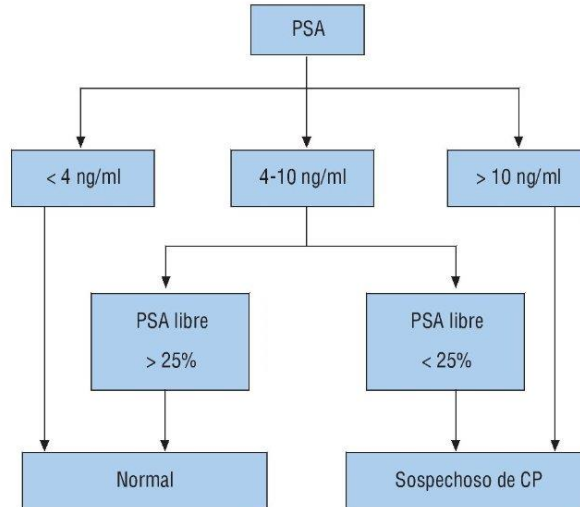
14. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RI, et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA 1995; 274:1214-20.

16. ANEXOS

ANEXO 1 FORMA DE REALIZACIÓN DE TACTO RECTAL PROSTÁTICO



ANEXO 2



ANEXO 3

RESULTADO HISTOPATOLOGICO	INTERPRETACION
POSITIVO (+)	EVIDENCIA DE CELULAS MALIGNAS CON NUCLEOS GRANDES
NEGATIVO (-)	SIN EVIDENCIA DE CELULARIDAD MALIGNA

ANEXO 4

REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION EN SALUD

Articulos y fracciones que aplican a la investigación.

ARTICULO 13.-En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

ARTICULO 14.- La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:

III.- Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo;

IV.- Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predesibles;

V.- Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este Reglamento señala;

VI.- Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación;

VII. Contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y la de Bioseguridad, en su caso, y

VIII. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento.

ARTICULO 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta;

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 Ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros, y

III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

ARTICULO 18.- El investigador principal suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación.

Asimismo, será suspendida de inmediato cuando el sujeto de investigación así lo manifieste.

ARTICULO 19.- Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.

ARTICULO 20.- Se entiende por consentimiento informado el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

ARTICULO 21.- para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representantes legal deberá recibir una explicación clara y completa, de tal forma que pueda comprenderla, por lo menos, sobre los siguientes aspectos:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación;
- II. Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito, incluyendo la identificación de los procedimientos que son experimentales;
- III. Las molestias o los riesgos esperados;
- IV. Los beneficios que puedan observarse;
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto;
- VI. La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto;
- VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento;
- VIII. La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad;

IX. El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando;

X. La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causados por la investigación, y

XI. Que si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

ARTICULO 22.- El consentimiento informado deberá formularse por escrito y deberá formularse por escrito y deberá reunir los siguientes requisitos:

I. Será elaborado por el investigador principal, indicando la información señalada en el artículo anterior y de acuerdo a la norma técnica que emita la Secretaría;

II.- Será revisado y, en su caso, aprobado por la Comisión de Etica de la institución de atención a la salud;

III.- Indicará los nombres y direcciones de dos testigos y la relación que éstos tengan con el sujeto de investigación;

IV. Deberá ser firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación o su representante legal, en su caso. Si el sujeto de investigación no supiere firmar, imprimirá su huella digital y a su nombre firmará otra persona que él designe, y

V. Se extenderá por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal.

ARTICULO 23.- En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Etica, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

ARTICULO 25.- Cuando sea necesario determinar la capacidad mental de un individuo para otorgar su consentimiento, el investigador principal deberá evaluar su capacidad de entendimiento, razonamiento y lógica, de acuerdo a los parámetros aprobados por la Comisión de Etica.

CAPITULO III

De la Investigación en Menores de Edad o Incapaces

ARTICULO 34.- Además de las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos, aquélla que se realice en menores o incapaces deberá satisfacer lo que se establece en este capítulo, excepto cuando se trate de mayores de 16 años emancipados.

ARTICULO 35.- Cuando se pretenda realizar investigaciones en menores de edad, se deberá asegurar que previamente se han hecho estudios semejantes en personas de mayo de edad y en animales inmaduros, excepto cuando se trate de estudiar condiciones que son propias de la etapa neonatal o padecimientos específicos de ciertas edades.

ARTICULO 36.- Para la realización de investigaciones en menores o incapaces, deberá en todo caso, obtenerse el escrito de consentimiento informado de quienes ejerzan la patria potestad o la representación legal del menor o incapaz de que se trate.

Cuando dos personas ejerzan la patria potestad de un menor, sólo será admisible el consentimiento de una de ellas si existe imposibilidad fehaciente o manifiesta de la otra para proporcionarlo o en caso de riesgo inminentes para la salud o la vida del menor o incapaz.

ARTICULO 37.- Cuando la capacidad mental y estado psicológico del menor o incapaz lo permitan, deberá obtenerse, además, su aceptación para ser sujeto de investigación, después de explicarle lo que se pretende hacer. La Comisión de Etica podrá dispensar el cumplimiento de estos requisitos por razones justificadas.

ARTICULO 38.- Las investigaciones clasificadas como de riesgo y con probabilidad de beneficio directo para el menor o el incapaz, serán admisibles cuando;

I.- El riesgo se justifique por la importancia del beneficio que recibirá el menor o el incapaz,

II.- El beneficio sea igual o mayor a otras alternativas ya establecidas para su diagnóstico y tratamiento.

ARTICULO 39.- las investigaciones clasificadas como riesgo y sin beneficio directo al menor o al incapaz, serán admisibles de acuerdo a las siguientes consideraciones:

I. Cuando el riesgo sea mínimo:

A). La intervención o procedimiento deberá representar para el menor o el incapaz una experiencia razonable y comparable con aquellas inherentes a su actual o esperada situación médica, Psicológica, social o educacional, y

B). La intervención del procedimiento deberá tener altas probabilidades de obtener conocimientos generalizables sobre la condición o enfermedad del menor o el incapaz, que sean de gran importancia para comprender el trastorno o para lograr su mejoría en otros sujetos.

II. Cuando el riesgo sea mayor al mínimo:

A). La investigación deberá ofrecer grandes probabilidades de entender, prevenir o aliviar un problema grave que afecte la salud y el bienestar de la niñez o de los incapaces, y

B). El titular de la institución de atención a la salud establecerá una supervisión estricta para determinar si aumenta la magnitud de los riesgos previstos o surgen otros y suspenderá la investigación en el momento en que el riesgo pudiera afectar el bienestar biológico, psicológico o social del menor o del incapaz.

III.- Que la institución de atención a la salud y, los patrocinadores se responsabilicen del tratamiento médico de los daños ocasionados y, en su caso, de la indemnización que legalmente corresponda por las consecuencias dañosas de la investigación.

ANEXO 3

DECLARACION DE HELSINKI

Introducción

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

Principios generales

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la

investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.

12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.

13. Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

Riesgos, Costos y Beneficios

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.

17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

18. Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

28. Cuando el individuo potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud del grupo representado por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

29. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.