

ORIGINAL

Análisis de la distancia anogenital como herramienta diagnóstica del cáncer de próstata



Julián Oñate-Celdrán^{a,*}, Julián J. Arense-Gonzalo^{b,c}, Jaime Mendiola^{b,c},
Paula Samper-Mateo^a, Carlos Sánchez-Rodríguez^d, Damián García-Escudero^a,
Marcos Torres-Roca^a, Ana Vilchez-Costas^a, Evdochia Adoamnei^b
y Alberto M. Torres-Cantero^{b,c,e}

^a Servicio de Urología, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España

^b Departamento de Ciencias Sociosanitarias, Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Murcia, España

^c Grupo de Metodología de Investigación en Ciencias de la Salud, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, España

^d Servicio de Urología, Hospital Universitario Rafael Méndez, Lorca, Murcia, España

^e Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

Recibido el 5 de octubre de 2017; aceptado el 5 de marzo de 2018

Disponible en Internet el 30 de junio de 2018

PALABRAS CLAVE

Distancia anogenital;
Cáncer de próstata;
Diagnóstico;
Precisión

Resumen

Introducción y objetivo: La distancia entre los genitales y el ano (distancia anogenital [AGD]) es un reflejo de la concentración de andrógenos durante el desarrollo prenatal en mamíferos. En la actualidad solo existe un estudio que indique la relación entre AGD y riesgo de presentar cáncer de próstata (CaP). El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad clínica de la AGD, como biomarcador del ambiente androgénico prenatal y el riesgo de presentar CaP en una amplia población.

Material y método: Se realizó un estudio de casos y controles sobre 260 pacientes, atendidos en la consulta externa de Urología, a los que se sometió a examen físico y andrológico, y cumplimentaron cuestionarios. En los pacientes con CaP (n = 125) hubo confirmación histológica de la enfermedad y se dividió a los pacientes según la puntuación de Gleason acorde con los grupos de riesgo de d'Amico. Los controles (n = 135) fueron hombres sin signos, ni síntomas de CaP que fueron atendidos en la consulta externa de Urología para un examen rutinario. Se midieron 2 variantes de AGD (del ano a la base posterior del escroto [AGD_{AS}] y del ano a la inserción cefálica del pene [AGD_{AP}]). Se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas y curvas ROC para determinar la relación entre la AGD y la presencia de CaP.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jonateceldran@gmail.com (J. Oñate-Celdrán).

Resultados: La mayor área bajo la curva se obtuvo para el subgrupo de Gleason=7 con las mediciones AGD_{AS} y AGD_{AP} (0,69; IC del 95%: 0,60-0,78 y 0,69; IC del 95%: 0,61-0,77, respectivamente), con una sensibilidad y especificidad del 83 y el 55%, y el 91 y el 41%, un valor predictivo positivo del 39 y el 35%, y predictivo negativo del 90 y el 93%, respectivamente.

Conclusión: Nuestros resultados sugieren que la AGD podría ser una herramienta clínica útil para el diagnóstico del CaP.

© 2018 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Anogenital distance;
Prostate cancer;
Diagnosis;
Accuracy

Study of anogenital distance as a diagnostic tool for prostate cancer

Abstract

Introduction and objective: The distance from the genitals to the anus (anogenital distance [AGD]) reflects androgen concentration during prenatal development in mammals. At the present time, there is only one study suggesting the relationship between AGD and risk of prostate cancer (CaP). The goal of this study was to assess the performance and clinical utility of AGD, as a biomarker of prenatal androgenic milieu, and risk of CaP in a larger population, in CaP diagnosis.

Material and methods: A case-control study was conducted on 260 men seen in a hospital outpatient clinic where underwent a physical and andrological examination and completed a brief questionnaire. CaP patients were confirmed by biopsy of the tumor. Controls were men without CaP seen in the urology outpatient clinic for routine examinations. Two variants of AGD (from the anus to the posterior base of the scrotum [AGD_{AS}] and to the cephalad insertion of the penis [AGD_{AP}]) were measured. Parametric and non-parametric tests and receiver operating characteristic (COR) analyses were used to determine relationships between AGD and presence of CaP.

Results: The highest area under the curve (0.69; 95% CI 0.60 to 0.78 and 0.69; 95% CI 0.61 to 0.77) was obtained for the Gleason = 7 subgroup with the AGD_{AS} and AGD_{AP} measurement, with a sensitivity and specificity of 83% and 55%, and 91% and 41%, the predictive positive value of 39% and 35% and negative value of 90% and 93% respectively.

Conclusion: AGD may be a useful clinical tool for the CaP diagnosis.

© 2018 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es el cáncer más común en varones añosos (> 70 años) en Europa. Es un grave problema de salud, especialmente en los países desarrollados, en los cuales la proporción de hombres añosos en la población general es mayor. La incidencia en Europa septentrional y occidental es más alta (> 200 casos por 100.000 habitantes), mientras que las tasas en Europa oriental y meridional han mostrado un incremento progresivo y continuo¹. El CaP es una de las principales causas de muerte por cáncer en el varón, con una tasa de mortalidad ajustada de la UE de 17,1 casos por cada 100.000 habitantes. En 1941, Huggins y Hodges demostraron que el CaP era una enfermedad andrógeno-dependiente².

La distancia anogenital (AGD), distancia desde el ano a los genitales, es un dimorfismo sexual propio de mamíferos placentarios^{3,4} y un biomarcador de la exposición a andrógenos del feto masculino durante el período crítico de crecimiento genital, conocido como ventana de programación de masculinización (MPW)⁵. La AGD se determina prenatalmente y persiste durante la edad adulta⁶. Existe un

estudio previo que ha mostrado una relación entre la AGD y el CaP⁷.

La forma más frecuente de diagnosticar un CaP es el examen rectal digital (DRE) o el aumento de los niveles de antígeno prostático específico (PSA) en sangre, pero no existen datos que apoyen un método de cribado como superior a otro⁸. El diagnóstico definitivo del CaP es histopatológico. El método ideal es la biopsia de próstata, aunque también puede aparecer en muestras de cirugía para el tratamiento de la hipertrofia prostática. El objetivo de nuestro estudio fue analizar si la AGD, como biomarcador del ambiente androgénico prenatal, es un predictor fiable de la presencia del CaP y pudiera utilizarse de la misma manera que el PSA y el DRE.

Material y método

Diseño del estudio y población

Se trata de un estudio de casos y controles, realizado entre mayo de 2013 y julio del 2015 en el Servicio de Urología del Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia. Los casos

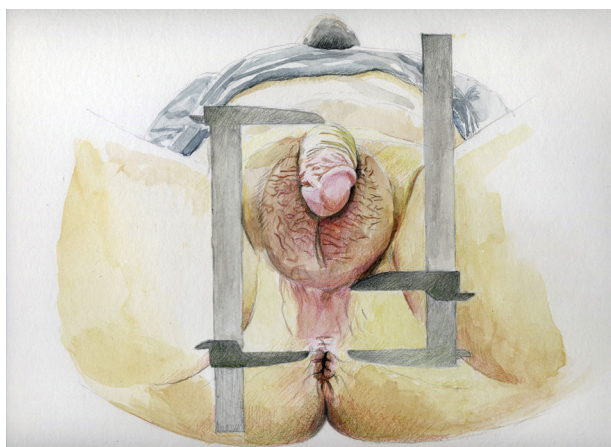


Figura 1 Medidas de AGD. AGD_{AP}: de la base anterior del pene al margen superior del ano (izquierda). AGD_{AS}: del aspecto posterior del escroto (primer pliegue) al margen superior del ano (derecha).

($n = 125$) fueron hombres atendidos en el Servicio de Urología del Hospital Universitario y se incluyeron tanto casos prevalentes como incidentes. Todos los casos se sometieron a prostatectomía radical y fueron diagnosticados mediante examen histológico tras biopsia prostática. Los casos fueron divididos según la puntuación de Gleason obtenida en la biopsia siguiendo los criterios de los grupos de riesgo de d'Amico, es decir, Gleason ≤ 6 , Gleason = 7 y Gleason ≥ 8 , dada la diferente agresividad, evolución y pronóstico de los pacientes⁹. Los controles ($n = 135$) fueron hombres, seleccionados al azar de la lista de pacientes ambulatorios del mismo departamento hospitalario, que no mostraban signos o síntomas de enfermedad prostática (p. ej., síntomas del tracto urinario inferior, etc.). No se ofreció ninguna compensación económica. Todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito para participar y el protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital Universitario y la Universidad de Murcia (Ref. No. 776/2013).

Examen físico y medidas de AGD

Se midieron el peso corporal y la estatura, y se calculó el índice de masa corporal (IMC) como el peso en kilogramos dividido por la altura al cuadrado en metros. Se evaluó la presencia de varicocele, hidrocele, quiste epididimario u otras anomalías escrotales. Se excluyó a los pacientes que presentaban alguna limitación para el examen físico, incluyendo flexibilidad limitada, cirugía perineal o hemorroides externas.

Se midieron 2 distancias en cada sujeto. La primera se midió desde la base anterior del pene hasta el borde superior del ano (AGD_{AP}); la segunda se midió desde el aspecto posterior (primer pliegue) del escroto hasta el borde superior del ano (AGD_{AS}) (fig. 1). Ambas AGD se midieron usando un calibre digital (Stainless Steel Digital Caliper, VWR® International, LLC, West Chester, PA, EE. UU.). Los sujetos se colocaron en posición de litotomía, tumbado de espaldas, con los muslos flexionados en un ángulo de 45° con respecto a la mesa de examen, apoyando cada pie sobre estribos situados por

encima o al mismo nivel que las caderas y el perineo situado en el borde de la mesa de examen. En todos los sujetos se midió cada distancia 3 veces y el promedio de estos valores se utilizó para el análisis¹⁰. Además, los examinadores no conocían el estatus de caso o control de los sujetos a estudio.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo de las variables continuas se presentó como media, desviación estándar, medianas y percentiles. Las variables categóricas se presentaron como porcentajes. Se utilizaron pruebas *t* de Student y *U* de Mann-Whitney para la comparación de variables continuas entre casos y controles. Para las variables categóricas se utilizó la prueba de la ji al cuadrado.

Se utilizaron curvas características del receptor (ROC) para evaluar la precisión diagnóstica de AGD para detectar CaP. Las curvas ROC se generaron usando la estimación de máxima verosimilitud para ajustar una curva ROC binomial a datos distribuidos continuamente. Las curvas ROC fueron creadas comparando las mediciones AGD (AGD_{AP} y AGD_{AS}) y la presencia de CaP y subgrupos (CaP global, Gleason ≤ 6 , Gleason = 7 y Gleason ≥ 8) versus los controles.

Se calculó el valor de Youden (*J*)¹¹ para determinar los puntos de corte óptimos para dicotomizar las medidas AGD y calcular la sensibilidad (*S*), la especificidad (*E*), los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) y las relaciones de verosimilitud positiva (LR+) y negativa (LR-). Todos los resultados de la curva ROC se presentaron con un IC del 95%.

Todas las pruebas fueron de 2 colas en el nivel de significación de 0,05. Los análisis se realizaron utilizando IBM SPSS 20.0 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, EE. UU.) y el software de estadística R utilizando el paquete OptimalCutpoints¹² y el paquete pROC¹³.

Resultados

Para toda la muestra, los casos eran más añosos y presentaban un IMC menor que los controles, pero eran similares en otras características demográficas y de estilo de vida (tabla 1). Con respecto a las mediciones de calidad de la AGD, los coeficientes de variación intra e interexaminadores fueron inferiores a 5 y 10% para AGD_{AP} y AGD_{AS}, respectivamente. Los coeficientes de correlación intraclass fueron superiores 0,80 para ambas medidas AGD. Los casos mostraron AGD_{AP} y AGD_{AS} significativamente más cortas que los controles, excepto para AGD_{AS} en el subtipo Gleason ≥ 8 .

En la tabla 2 se muestra la precisión diagnóstica de las mediciones de AGD en los grupos CaP global y subtipos Gleason ≤ 6 , Gleason = 7 y Gleason ≥ 8 . En el grupo CaP global y en el subtipo Gleason ≤ 6 , el área bajo la curva (AUC) fue mayor para AGD_{AS} comparado con AGD_{AP}. En el subtipo Gleason = 7, el AUC era el mismo para AGD_{AS} que para AGD_{AP}.

Para el grupo CaP global ($n = 119$) versus controles ($n = 135$), el AUC de AGD_{AP} y AGD_{AS} fue de 0,65 (IC del 95%: 0,58-0,72) y 0,67 (IC del 95%: 0,60-0,74), respectivamente. En el caso del subtipo Gleason ≤ 6 ($n = 50$), Gleason = 7 ($n = 47$) y Gleason ≥ 8 ($n = 22$) frente a los controles ($n = 135$) el AUC de AGD_{AP} y AGD_{AS} fueron de 0,61 (IC del 95%: 0,52-0,70) y 0,68 (0,60-0,74); 0,69 (IC del 95%: 0,60-0,78) y 0,69

Tabla 1 Comparación de las características generales de casos y controles

Características	Controles (n = 135)				Casos (n = 119)				p valor ^c
	Media	DT	Mediana	5-95	Media	DT	Mediana	5-95	
Edad (años)	50,2	12,3	49,0	28,8-74,0	61,8	5,6	63,0	51,0-69,0	< 0,001
IMC (kg/m ²)	28,2	4,4	28,0	21,3-37,0	29,4	4,4	29,3	22,8-36,0	0,009
Porcentaje (%)									
Consumo de alcohol ^a			82,9				92,2		0,029
Consumo de tabaco ^b			72,3				69,5		0,626
Etnia									
Caucásica			94,7				98,2		
Suramericana			4,6				0,9		
Africana/afro-americana			0,7				0,9		0,230

DT: desviación típica; IMC: índice de masa corporal; 5-95 = percentil 5-95.

^a ¿Ha consumido bebidas alcohólicas al menos una vez en el último mes?

^b ¿Ha fumado alguna vez?

^c Test t de Student o test U de Mann-Whitney o ji al cuadrado comparado con los controles.

(IC del 95%: 0,61-0,77); y 0,67 (IC del 95%: 0,56-0,78) y 0,59 (IC del 95%: 0,45-0,73), respectivamente (fig. 2). Se obtuvo el AUC más alto (0,69; IC del 95%: 0,60-0,78 y 0,69; IC del 95%: 0,61-0,77) para el subtipo Gleason = 7 con ambas medidas AGD con un corte óptimo de 125 mm y 42,3 mm para AGD_{AP} y AGD_{AS}, respectivamente.

La sensibilidad para AGD_{AP} y AGD_{AS} en todos los grupos, CaP global y los subtipos Gleason ≤ 6, Gleason = 7 y Gleason ≥ 8 fueron 0,63 (IC del 95%: 0,54-0,72) y 0,71 (IC del 95%: 0,62-0,79); 0,8 (IC del 95%: 0,66-0,90) y 0,54 (IC del 95%: 0,39-0,68); 0,83 (IC del 95%: 0,69-0,92) y 0,91 (IC del 95%: 0,8-0,98); 0,68 (IC del 95%: 0,45-0,86) y 0,64 (IC del 95%: 0,41-0,83), respectivamente. La especificidad para AGD_{AP} y AGD_{AS} en todos los grupos, CaP global y los subtipos Gleason ≤ 6, Gleason = 7 y Gleason ≥ 8 fueron 0,64 (IC del 95%: 0,55-0,72) y 0,56 (IC del 95%: 0,47 a 0,65); 0,39 (IC del 95%: 0,30-0,47) y 0,76 (IC del 95%: 0,68-0,83); 0,55 (IC del 95%: 0,46-0,63) y 0,41 (IC del 95%: 0,32-0,50); 0,64 (IC del 95%: 0,55-0,72) y 0,57 (IC del 95%: 0,48-0,66), respectivamente.

El VPP para AGD_{AP} y AGD_{AS} en todos los grupos, CaP global y los subtipos Gleason ≤ 6, Gleason = 7 y Gleason ≥ 8 fueron 0,60 (IC del 95%: 0,52-0,69) y 0,59 (IC del 95%: 0,50-0,69); 0,33 (IC del 95%: 0,25-0,52) y 0,46 (IC del 95%: 0,36-0,61); 0,39 (IC del 95%: 0,31-0,61) y 0,35 (IC del 95%: 0,27-0,67); 0,23 (IC del 95%: 0,18-0,47) y 0,19 (IC del 95%: 0,14-0,40), respectivamente. El VPN para AGD_{AP} y AGD_{AS} en todos los grupos, CaP global y los subtipos Gleason ≤ 6, Gleason = 7 y Gleason ≥ 8 fueron 0,66 (IC del 95%: 0,57-0,74) y 0,69 (IC del 95%: 0,60-0,76); 0,84 (IC del 95%: 0,72-0,87) y 0,81 (IC del 95%: 0,71-0,87); 0,90 (IC del 95%: 0,81-0,93) y 0,93 (IC del 95%: 0,83-0,95); 0,93 (IC del 95%: 0,83-0,95) y 0,91 (IC del 95%: 0,79-0,93), respectivamente.

Discusión

Hasta donde conocemos, este es el primer estudio que evalúa el rendimiento y la utilidad clínica de la AGD en el diagnóstico de CaP. Nuestros hallazgos indican que la AGD,

un biomarcador del medio hormonal intrauterino, podría ser útil para identificar a los pacientes con CaP.

Una mayor exposición a los estrógenos durante la ventana de programación de la MPW podría inducir una AGD más corta. Una menor AGD también podría resultar de una menor exposición a la testosterona durante el periodo de MPW, como se ha demostrado en modelos animales¹⁴ y estudios observacionales en humanos^{15,16}. Distancias de AGD alargadas y anomalías del tracto genitourinario, como hipospadias o criptorquidia^{17,18}, se han asociado con exposiciones prenatales a disruptores endocrinos, como los ftalatos (antiandrogénos), tanto en niños como en neonatos^{15,16}.

Un entorno prenatal hiperandrogénico o hiperestrogénico podría por tanto también ejercer una influencia sobre el desarrollo del tracto reproductivo femenino, incluida la AGD¹⁹. Varios estudios han mostrado que una AGD alargada se correlaciona con un mayor número de folículos ováricos²⁰ y mayores niveles de testosterona en mujeres adultas²¹. Recientemente, una AGD acortada se ha asociado con la presencia y la gravedad de la endometriosis (una enfermedad crónica dependiente de estrógenos) en mujeres adultas²², lo que sugiere una posible conexión entre las exposiciones prenatales a estrógenos (reflejadas por una AGD más corta) y esta patología. El mismo grupo de investigadores observaron que la AGD era una herramienta útil para predecir la presencia de endometriosis, especialmente la endometriosis infiltrante profunda²³.

Boberg et al.²⁴ mostraron una relación entre la disminución de los niveles de testosterona perinatal y la aparición de lesiones proliferativas en próstata de rata, lo que indica que la una exposición perinatal a toxinas ambientales (p. ej., productos químicos antiandrogénicos), podrían aumentar el riesgo de presentar CaP a lo largo de la vida adulta. Aunque los mecanismos no se conocen por completo en la actualidad, existe una creciente evidencia de que los estrógenos pueden desempeñar un papel clave en el desarrollo de la próstata²⁵. La exposición a estrógenos durante el desarrollo embrionario podría inducir cambios celulares en la próstata, siendo un factor predisponente para las enfermedades prostáticas en la edad adulta. De

Tabla 2 Precisión diagnóstica de AGD en los grupos Cáncer de próstata global y los subtipos según puntuación de Gleason

Variables	Controles (n = 135)		Casos		p valor ^a	AUC (IC del 95%)	Precisión diagnóstica						
	Media	DT	Media	DT			Punto de corte ^b	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR+	LR-
CaP global (n = 119)													
AGDAP (mm)	128	14,7	121	12,5	< 0,001	0,65 (0,58; 0,72)	≤ 122	0,63 (0,54; 0,72)	0,64 (0,55; 0,72)	0,60 (0,52; 0,69)	0,66 (0,57; 0,74)	1,74 (1,34; 2,26)	0,58 (0,44; 0,76)
AGDAS (mm)	38,3	15,4	29,5	13,0	< 0,001	0,67 (0,60; 0,74)	≤ 35,3	0,71 (0,62; 0,79)	0,56 (0,47; 0,65)	0,59 (0,50; 0,69)	0,69 (0,60; 076)	1,63 (1,31; 2,04)	0,51 (0,37; 0,70)
Gleason ≤ 6 (n = 50)													
AGDAP (mm)	128	14,7	123	13,4	0,022	0,61 (0,52; 0,70)	≤ 131,82	0,8 (0,66; 0,90)	0,39 (0,30; 0,47)	0,33 (0,25; 0,52)	0,84 (0,72; 0,88)	1,30 (1,07; 1,58)	0,52 (0,29; 0,94)
AGDAS (mm)	38,3	15,4	29,2	12,9	0,001	0,68 (0,60; 0,77)	≤ 27,2	0,54 (0,39; 0,68)	0,76 (0,68; 0,83)	0,46 (0,36; 0,61)	0,81 (0,71; 0,87)	2,28 (1,53; 3,39)	0,60 (0,44; 0,83)
Gleason = 7 (n = 47)													
AGDAP (mm)	128	14,7	119	12,4	< 0,001	0,69 (0,60; 0,78)	≤ 125	0,83 (0,69; 0,92)	0,55 (0,46; 0,63)	0,39 (0,31; 0,61)	0,90 (0,81; 0,93)	1,84 (1,46; 2,30)	0,31 (0,16; 0,59)
AGDAS (mm)	38,3	15,4	28,1	11,8	< 0,001	0,69 (0,61; 0,77)	≤ 42,3	0,91 (0,8; 0,98)	0,41 (0,32; 0,50)	0,35 (0,27; 0,67)	0,93 (0,83; 0,95)	1,54 (1,31; 1,82)	0,21 (0,08; 0,55)
Gleason ≥ 8 (n = 22)													
AGDAP (mm)	128	14,7	121	10,4	0,011	0,67 (0,56; 0,78)	≤ 122,36	0,68 (0,45; 0,86)	0,64 (0,55; 0,72)	0,23 (0,18; 0,47)	0,93 (0,83; 0,95)	1,88 (1,31; 2,70)	0,50 (0,27; 0,93)
AGDAS (mm)	38,3	15,4	32,9	15,7	0,161	0,59 (0,45; 0,73)	≤ 35,1	0,64 (0,41; 0,83)	0,57 (0,48; 0,66)	0,19 (0,14; 0,40)	0,91 (0,79; 0,93)	1,48 (1,02; 2,15)	0,64 (0,36; 1,13)

AGD_{AP}: distancia anogenital desde la base anterior del pene hasta el margen superior del ano; AGD_{AS}: distancia anogenital desde el aspecto posterior del escroto (primer pliegue) hasta el margen superior del ano; AUC: área bajo la curva; DT: desviación típica; LR: *likelihood* ratio; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

^a t de Student o test U de Mann-Whitney comparadas con los controles.

^b Dicotomizado basado en el índice de Youden (*J*) (máxima eficacia para sensibilidad y especificidad). Tomado de Ruopp et al. ¹¹.

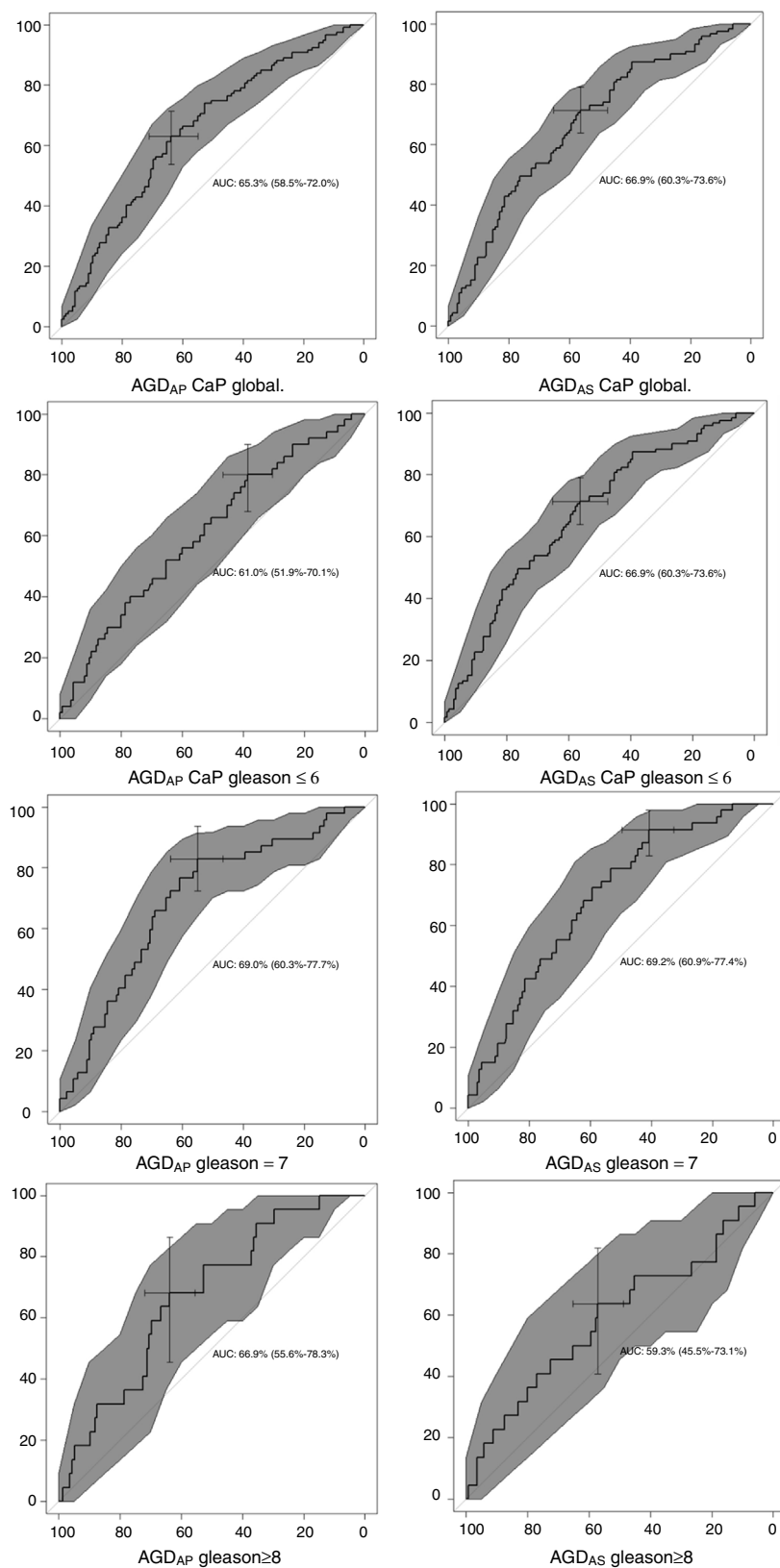


Figura 2 Curvas ROC para las AGD y presencia y severidad de CaP.

acuerdo con esa hipótesis, una mayor exposición de la población a estrógenos durante el período fetal podría resultar en una mayor incidencia de CaP²⁶.

En la época pre-PSA, la única herramienta para la detección temprana de CaP era el tacto rectal (DRE). El tacto rectal es una exploración subjetiva y dependiente del examinador. Smith y Catalona (1995) sugirieron que la reproducibilidad del DRE para la detección del CaP era adecuada únicamente entre los urólogos y que la variabilidad inter-examinador era mayor tanto para otros facultativos como para residentes²⁷. Muchos pacientes con CaP, inclusive algunos en estadio avanzado, nunca desarrollan una anomalía palpable²⁸. La sensibilidad y la especificidad del DRE es del 46,1 y el 84,7%, respectivamente, cuando se utiliza aisladamente²⁹. El VPP del DRE aislado varía del 17,7 a 53,5% en algunos trabajos publicados en la literatura²⁹⁻³¹. La precisión del DRE se ve, además, muy influida por el volumen prostático y la presencia de biopsias prostáticas previas³².

Por otro lado, una de las actividades más comunes para la detección precoz del CaP es la medición de los niveles séricos de PSA. La detección del CaP mediante la medición de los niveles PSA sérico es un tema controvertido, ya que ningún estudio ha mostrado que esta estrategia reduzca la mortalidad derivada de esta patología³³. La sensibilidad y especificidad del PSA varían dependiendo de dónde se establezca el punto de corte. Un límite de PSA de 4,0 g/l produce una sensibilidad y especificidad del 20,5 y el 94%, respectivamente, para la detección de CaP con una ligera mejoría si se realiza estratificación por edad³⁴. El VPP para un valor de corte de PSA de 4,0 g/l es del 27,7 al 28,3%^{29,31}.

La inexactitud del PSA se debe, en parte, a la influencia de una serie de factores genéticos, clínicos y biológicos que modifican los niveles de PSA sérico³⁵. Por el contrario, la AGD posee una reproducibilidad adecuada intra e interobservador, no existiendo diferencias entre urólogos y residentes, como se demostró en un estudio anterior¹⁰. Nuestros resultados muestran una sensibilidad y especificidad del 63 y el 64% para AGD_{AP} y el 71 y el 56% para AGD_{AS}. Estos resultados mejoran sustancialmente cuando establecemos grupos según la puntuación de Gleason. El VPP para AGD_{AS} y AGD_{AP} en el grupo CaP global fue del 60 y el 59%, respectivamente. El único factor que parece influir las mediciones de AGD en el varón adulto sería la presencia de cirugía perineal previa, por lo que podríamos decir que es una medida estable y confiable. La precisión del PSA y del DRE aumenta cuando se utilizan conjuntamente²⁹⁻³¹. La adición de medidas de AGD para el cribado inicial de CaP podría mejorar los porcentajes de diagnóstico, pero en el momento actual no hay estudios publicados para apoyar esta teoría.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Podría haber la posibilidad de un sesgo de selección y medida. Los controles fueron pacientes que acudieron al hospital público (controles hospitalarios) en el mismo periodo de tiempo, pero sin embargo procedían de la misma población de la que surgieron los casos. Se reclutaron casos prevalentes e incidentes puesto que, hasta donde conocemos, la AGD se mantiene estable a través de la vida adulta, con lo cual no afectaría al objetivo de nuestro estudio. Además, los casos fueron solo pacientes tratados mediante prostatectomía radical, con lo cual se podrían obtener riesgos más bajos en comparación con casos tratados mediante radioterapia

u otras técnicas. En general, hallamos áreas bajo la curva entre 0,55 y 0,69, que serían aceptables para el propósito de este primer estudio, pero se sabe que un valor diagnóstico apropiado se impone a partir de una AUC mayor de 0,80. También podría existir una mala clasificación de la enfermedad, no obstante, hubiera contribuido a una atenuación de las asociaciones observadas. En conclusión, proponemos las medidas de AGD, en adición al PSA y DRE, como una herramienta para intentar mejorar la precisión en el diagnóstico inicial de CaP. Además, una AGD que refleje un desarrollo sexual intrauterino normal podría asociarse a un menor riesgo de presentar CaP. No obstante, son necesarios más trabajos para corroborar nuestros resultados y determinar la utilidad de este biomarcador en la práctica clínica habitual. Además, cabe señalar que en futuros estudios sería muy importante recopilar datos sobre PSA y TR en casos y controles, con el fin de comparar la precisión diagnóstica de la AGD con respecto a dichas variables por separado y conjuntamente en la misma población de estudio.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a la Prof. Dr. Elena Vicente-Herranz por sus ilustraciones médicas. Este trabajo cuenta con el respaldo del Ministerio de Educación, Economía y Competitividad, ISCIII (AES), PI13/01237; y la Fundación Séneca de la Región de Murcia, Agencia Regional de Ciencia y Tecnología, 19443/PI/14.

Bibliografía

1. Arnold M, Karim-kos HE, Willem J, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of 5 common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016;51:1164-87, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.09.002>
2. Huggins C, Stevens RE Jr, CV Hodgins. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* [Internet]. 1941 Aug 1;43(2):209-223. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/archsurg.1941.01210140043004>.

3. Kurzrock EA, Jegatheesan P, Cunha GR, Baskin LS. Urethral development in the fetal rabbit and induction of hypospadias: A model for human development [consultado 11 Mar 2017]. *J Urol* [Internet]. 2000;164:1786–92. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534705671078>.
4. Thankamony A, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance from birth to 2 years: A population study. *Environ Health Perspect*. 2009;117:1786–90.
5. Welsh M, Saunders PTK, Fisker M, Scott HM, Hutchison GR, Smith LB, et al. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Invest*. 2008;118:1479–90.
6. Hotchkiss AK. A mixture of the “Antiandrogens” linuron and butyl benzyl phthalate alters sexual differentiation of the male rat in a cumulative fashion. *Biol Reprod* [Internet]. 2004;71:1852–61 [consultado 27 Sep 2018]. Disponible en: <http://www.biolreprod.org/cgi/doi/10.1095/biolreprod.104.031674>.
7. Castaño-Vinyals G, Carrasco E, Lorente JA, Sabaté Y, Cirac-Claveras J, Pollán M, et al. Anogenital distance and the risk of prostate cancer. *BJU Int*. 2012;110(11 B):7–10.
8. Yossepowitch O. Digital rectal examination remains an important screening tool for prostate cancer. *Eur Urol*. 2016;54:483–4.
9. D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280:969–74.
10. Mendiola J, Oñate-Celdrán J, Samper-Mateo P, Arense-Gonzalo JJ, Torres-Roca M, Sánchez-Rodríguez C, et al. Comparability and reproducibility of adult male anogenital distance measurements for 2 different methods. *Andrology*. 2016;4: 626–31.
11. Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF. Youden index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biometrical J*. 2008;50:419–30.
12. Cadarso-Su C, Gude-Sampedro F. Optimal cutpoints: An R package for selecting optimal cutpoints in diagnostic tests. *J Stat Softw*. 2014;61.
13. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J, et al. pROC: An open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* [Internet]. 2011;12:77 [consultado 27 Sep 2018]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2105/12/77>
14. MacLeod DJ, Sharpe RM, Welsh M, Fisker M, Scott HM, Hutchison GR, et al. Androgen action in the masculinization programming window and development of male reproductive organs. *Int J Androl*. 2010;33:279–86.
15. Bornehag CG, Carlstedt F, Jönsson BA, Lindh CH, Jensen TK, Bodin A, et al. Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys. *Environ Health Perspect*. 2015;123:101–7.
16. Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, Janssen S, Liu F, Nguyen RHN, et al. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Hum Reprod*. 2015;30:963–72.
17. Hsieh MH, Eisenberg ML, Hittelman AB, Wilson JM, Tasian GE, Baskin LS. Caucasian male infants and boys with hypospadias exhibit reduced anogenital distance. *Hum Reprod*. 2012;27:1577–80.
18. Thankamony A, Lek N, Carroll D, Williams M, Dunger DB, Acerini CL, et al. Anogenital distance and penile length in infants with hypospadias or cryptorchidism: Comparison with normative data. *Environ Health Perspect*. 2014;122:207–11.
19. Louis GMB, Hediger ML, Pen JB. Intrauterine exposures and risk of endometriosis. *Hum Reprod*. 2007;22:3232–6.
20. Mendiola J, Roca M, Mínguez-Alarcón L, López-Espín JJ, Barrett ES, Swan SH, et al. Anogenital distance is related to ovarian follicular number in young Spanish women?: A cross-sectional study. *Environ Health*. 2012;8:7–14.
21. Melgarejo M, Cutillas-tol A. Longer Anogenital distance is associated with higher testosterone levels in women?: A cross-sectional study. *BJOG*. 2014;121:1359–64.
22. Mendiola J, Sánchez-Ferrer ML, Jiménez-Velázquez R, Cánovas-López L, Hernández-Peñalver AI, Corbalán-Biyang S, et al. Endometriomas and deep infiltrating endometriosis in adulthood are strongly associated with anogenital distance, a biomarker for prenatal hormonal environment. *Hum Reprod*. 2016;31:2377–83.
23. Sánchez-ferrer ML, Mendiola J, Jiménez-velázquez R, Cánovas-lópez L, Corbalán-biyang S, Hernández-peñalver AI, et al. Investigation of anogenital distance as a diagnostic tool in endometriosis. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2017;34: 375–82.
24. Boberg J, Johansson HKL, Hadrup N, Dreisig K, Berthelsen L, Almstrup K, et al. Perinatal exposure to mixtures of anti-androgenic chemicals causes proliferative lesions in rat prostate. *Prostate*. 2015;75:126–40.
25. Hu WY, Shi GB, Lam HM, Hu DP, Ho SM, Madueke IC, et al. Estrogen-initiated transformation of prostate epithelium derived from normal human prostate stem-progenitor cells. *Endocrinology*. 2011;152:2150–63.
26. Santti R, Mäkelä S, Pykkänen L, Newbold RR, McLachlan JA. Developmental estrogenization and prostatic neoplasia. *Prostate* [Internet]. 1994;24:67–78 [consultado 27 Sep 2018]. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/pros.2990240204>
27. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology*. 1995;45:70–4.
28. Phillips TH, Thompson IM. Digital rectal examination and carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am*. 1991;18: 459–65.
29. Al K, Al K, Younes N, Majzoub AA, Shokeir AA. The role of an abnormal prostate-specific antigen level and an abnormal digital rectal examination in the diagnosis of prostate cancer: A cross-sectional study in Qatar. *Arab J Urol* [Internet]. Arab Association of Urology. 2013;11:355–60 [consultado 27 Sep 2018]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aju.2013.08.014>
30. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schro FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol*. 2016;54:581–8.
31. Crawford ED, Leewansangtong S, Goktas S, Holthaus K, Baier M. Efficiency of prostate-specific antigen and digital rectal examination in screening, using 4.0 ng /ml and age-specific reference range as a cutoff for abnormal values. *Prostate*. 1999;302:296–302.
32. Kranse R, Beemsterboer P, Rietbergen J, Habbema D, Hugosson J, Schroder FH. Predictors for biopsy outcome in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (Rotterdam region). *Prostate*. United States. 1999;39:316–22.
33. Brawley OW. Prostate cancer screening: Clinical applications and challenges. *Urol Oncol*. 2004;22:353–7.
34. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA*. 2005;294:66–70.
35. Cornu J, Cancel-tassin G, Cox DG, Roupert M. Impact of body mass index, age prostate volume, and genetic polymorphisms on prostate-specific antigen levels in a control population. *Eur Urol*. 2017;70:6–8.