

## ARTICULO

**Antígeno Prostático Específico como marcador tumoral en individuos con sintomatología leve de patologías prostáticas**

Lumaira Barreto Patiño, Luzmila Albarado Ysasis,

Departamento de Bioanálisis, Escuela de Ciencias, Núcleo de Sucre, Universidad de Oriente. Cumaná, estado Sucre, Venezuela.

**Correspondencia:** Lumaira Barreto P.  
Avenida Perimetral, edificio Saade, piso 3-  
apartamento 304. Cumaná, estado Sucre,  
Venezuela

**E-mail:** [lumaira\\_barreto@hotmail.com](mailto:lumaira_barreto@hotmail.com)  
**Tel.:** +58.424-8187146

**Recibido:** Junio 2006 **Aprobado:** Enero 2008

**RESUMEN**

Con la finalidad de evaluar el Antígeno Prostático Específico (APE) y sus fracciones como marcador tumoral para la detección precoz de la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) y cáncer de próstata (CaP) en individuos con sintomatología obstructiva e irritativa urinaria leve, se analizaron 100 muestras serológicas procedentes de hombres mayores de 40 años de edad, en Cumaná, estado Sucre. La medición del APE y sus fracciones, se realizó empleando la técnica de Fluoroimmunoensayo de Resolución Temporal. Del total de muestras analizadas, 37% de los pacientes presentaron elevados niveles de APE; las edades más propensas para desarrollar enfermedades prostáticas fueron las comprendidas entre 71 y 80 años de edad, presentándose en este rango 7% de pacientes con CaP y 10% con HPB. Por otro lado, los datos analizados muestran que la nicturia es un síntoma obstructivo de importancia, ya que 37% de los pacientes manifestaron padecerlo, existiendo asociación significativa ( $p < 0,001$ ) entre ésta y las patologías prostáticas. La incontinencia y la dificultad para iniciar la micción mostraron asociación a enfermedades prostáticas ( $p < 0,001$ ), hallándose 13% de casos con CaP y 12% con HPB, en ambas manifestaciones. La cuantificación del APE y sus fracciones, aunado a la evaluación clínico-epidemiológica, representan herramientas apropiadas que ayudan a la detección precoz del CaP y la HPB, tomando en cuenta que estas determinaciones serológicas por si solas no son útiles para detectar un cáncer silente.

**Palabras clave:** antígeno prostático específico, marcador tumoral, patologías prostáticas, hiperplasia prostática benigna.

## ABSTRACT

### Specific Prostate Antigen as a tumor marker for individuals with minor symptoms of prostate pathologies

In order to evaluate the role of the Specific Prostate Antigen (SPA) as a tumor marker for the detection of Benign Prostate Hyperplasia (BHP) and Prostate Cancer (PCA) in individuals with obstructive symptoms and low-grade urinary irritation, one hundred serum samples from a male population over 40 years of age residing in Cumaná city, Sucre State were analyzed. Measurement of SPA and its fractions was done by Temporary Resolution of Fluoroimmunoassay. From the total of the analyzed samples, 37% of the patients showed high levels of SPA. Ages more likely to develop prostate illness were 71 to 80 years. 7% of patients had PCA, and 10% BPH. Results indicate that nocturia is a very important obstructive symptom because it was present in 37% of the patients. A significant association ( $p < 0.001$ ) was found between this symptom and prostate pathologies. Incontinence and difficulty to start urinating was associated with prostate illness ( $p < 0,001$ ). PCA was found in 13% of the cases, and 12% of the cases had BHP, with both manifestations. Measurement of SPA and its fractions plus a clinical-epidemiological evaluation represents the adequate tool for early detection of PCA and BHP. It is extremely important to stress that such serologic measurements alone are not enough to detect a silent cancer.

**Key words:** specific prostate antigen, tumor marker, prostate pathologies, benign prostate hyperplasia

## INTRODUCCIÓN

La próstata contiene en su espesor a la uretra prostática, conductos eyaculadores y cinco lóbulos, de los cuales, los dos laterales son fácilmente palpables en la exploración del recto (1). Las células epiteliales de la próstata producen una serinoproteasa de 30 000 Daltons denominada antígeno prostático específico (APE), circula en el torrente sanguíneo de diferentes formas, el APE unido a la proteasa inhibidora alfa-1-antiquimiotripsina (APE-ACT) y una pequeña fracción no conjugada, el APE libre; el APE-ACT y el APE libre constituyen el APE total (2,3). El APE es identificado por Ablin *et al.* (4), luego, es purificado y caracterizado por Wang *et al.* (5) en tejido prostático con técnicas de inmunoprecipitación, siendo Papsidero *et al.* (6) los primeros en afirmar que el APE se encuentra elevado en pacientes con cáncer de próstata (CaP).

El APE constituye un marcador bioquímico importante para la detección precoz y el control de pacientes con CaP, representando la tercera causa de muerte por cáncer y la segunda causa de mortalidad en hombres mayores de 75 años (7). Los pacientes con CaP y tumoraciones benignas pueden presentar elevados niveles de APE total. Los pacientes con CaP presentan cifras más bajas de APE libre que aquellos con hiperplasia prostática benigna (HPB), por ello el cociente APE libre/APE total es útil para discriminar ambos estados (3,8,9). Un trabajo realizado a hombres sanos entre 20 y 60 años de edad, empleando inmunofluorimetría de resolución temporal, muestra resultados de APE total entre 0,5 y 4,0  $\mu\text{g/L}$  y APE libre de 0,12 a 0,92  $\mu\text{g/L}$ , y valores de APE total mayores de 4,0  $\mu\text{g/L}$  en HPB y CaP, diferenciándose ambas patologías a través del índice APE libre/APE total, el cual alcanza valores mayores o iguales de 14,4% en casos de HPB y menores de 14,4% en CaP (10). Blas *et al.* (11) determinaron valores de referencia para APE, a partir de un estudio en 618 hombres entre 40 y 69 años de edad, sin dificultad en la micción y con ecografía y examen rectal digital (ERD) normal. Empleando inmunoensayo de partículas los resultados obtenidos en

µg/mL, fueron de 40 a 49 años de 0,25 a 2; de 50 a 59 años de 0,64 a 3,24 y de 60 a 69 años de 0,54 a 3,7; señalando que estos valores pueden servir de guía para aplicar criterios de medicina preventiva y ayudar al diagnóstico precoz de patologías prostáticas.

Jani (12) señala que la detección temprana del CaP es posible con la valoración del APE y del ERD, lo que permite la aplicación de diversas opciones terapéuticas. Además refiere que el CaP en etapa temprana, diagnosticado por elevación del APE o por nódulo palpable, no requiere investigación diagnóstica más allá del examen físico y la determinación del marcador tumoral, a diferencia del CaP localmente avanzado donde existe el riesgo de compromiso ganglionar o linfático. Estudios de Catalona (9) señalan un mayor valor predictivo del APE sobre el ERD y la ecografía transrectal (Eco TR), destaca que aplicar las técnicas de forma aislada introduce un elevado margen de error por su baja sensibilidad al detectar patologías prostáticas. Cepeda *et al.* (13), en un estudio sobre ventajas y riesgos de la utilización del APE, refieren que la determinación única de este marcador no debe considerarse una buena práctica y sugieren la realización mínima de 2 determinaciones antes de biopsias, para descartar falsas elevaciones por prostatitis, infecciones urinarias, sondajes, eyaculaciones, entre otras condiciones que alteran el APE. El APE, ERD y la Eco TR, son especialmente recomendados por la American Cancer Society y American Urological Association como una estrategia en salud pública para el diagnóstico precoz de alteraciones prostáticas y proceder si es necesario a la biopsia de la glándula (7). El objetivo del presente estudio fue evaluar el APE y sus fracciones, como marcador tumoral para la detección precoz de la HPB y CaP en individuos con sintomatología obstructiva e irritativa urinaria leve

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Población.** En el estudio participaron 100 pacientes mayores de 40 años de edad con sintomatología prostática leve, definida como la presencia de 1 ó 2 manifestaciones o trastornos miccionales; fueron seleccionados aleatoriamente en el laboratorio clínico bacteriológico “Rafael Abreu”, en la ciudad de Cumaná estado Sucre, durante los meses febrero a noviembre 1999. Los pacientes sometidos a manipulaciones mecánicas tales como ERD, Eco TR o sondaje uretral, fueron incluidos en el estudio una vez transcurridos 15 días después de estos procedimientos, debido a que tales procesos estimulan fisiológicamente la glándula prostática provocando un aumento del APE (14,15). El trabajo se realizó con el consentimiento de cada uno de los pacientes, luego de ser informados por escrito del estudio, se le realizó una entrevista y se le aplicó una encuesta clínico-epidemiológica donde se enfatizó en los síntomas obstructivos e irritativos de las vías urinarias bajas. Se consideraron las normas éticas establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para trabajos de investigación en seres humanos y la declaración de Helsinki, ratificada por la 52da. Asamblea General, Edimburgo, 2000 (16). Este estudio no comprometió bajo ningún aspecto la salud o vida de los individuos que participaron en el mismo.

**Criterios de exclusión.** Fueron excluidos los pacientes que manifestaron tener más de dos tipos de sintomatología irritativa (flujo de orina débil, interrupción de la micción, esfuerzo para orinar, vaciado incompleto de la orina) u obstructiva (micción frecuente, sensación de urgencia para orinar, incontinencia urinaria); asimismo, pacientes con adenomiectomía y prostatectomía.

**Obtención y conservación de las muestras.** Las muestras sanguíneas fueron obtenidas por punción venosa; posteriormente, se centrifugaron a 3 000 rpm durante 10 minutos y se procedió a separar los sueros, los cuales fueron conservados en congelación a  $-20^{\circ}\text{C}$ , hasta el momento del análisis. El tiempo máximo establecido para las muestras en congelación fue de 72 horas (17).

**Determinación del APE.** La detección simultánea de APE total y APE libre, se realizó empleando la técnica de fluoroinmunoensayo de resolución temporal (TK-FIA) DELFIA de WALLAC Oy, que incluye un anticuerpo monoclonal específico para capturar con igual afinidad al APE total y al APE libre; luego, se agregan dos anticuerpos monoclonales, uno marcado con Europio, el cual reconoce sólo a la fracción de APE libre, el otro marcado con Samario que reacciona en forma equimolar con el APE libre y el APE-ACT. La fluorescencia emitida por el Europio es proporcional a la concentración de APE libre y, la emitida por el Samario representa la suma del APE libre y APE-ACT, es decir, el APE total. Las lecturas se realizaron en forma simultánea con el fluorómetro DELFIA y los cálculos de los resultados de APE libre, APE total e índice APE libre/APE total, se obtuvieron utilizando un programa especialmente diseñado para tal fin, adaptado al equipo de lectura, el cual establece los siguientes valores de referencia, en hombres sanos el APE total varía entre 0,5 y 4,0  $\mu\text{g/L}$  y el APE libre entre 0,12 y 0,92  $\mu\text{g/L}$ , en pacientes con posible HPB los valores de APE son mayores de 4,0  $\mu\text{g/L}$  y presentan un índice APE libre/APE total mayor de 14,4%, los pacientes con posible CaP presentan APE mayor de 4,0  $\mu\text{g/L}$  y un índice APE libre/APE total menor de 14,4% (8,10,18).

**Análisis confirmatorios.** Los pacientes que presentaron valores de APE total y APE libre aumentados y un índice APE libre/APE total indicativos de HPB o CaP, fueron sometidos a un examen urológico completo por parte del médico especialista, que incluyó Eco TR utilizando un transductor biplano de 7,0 MHz RT 3600 General Electric y biopsia prostática.

**Análisis estadístico.** Los resultados obtenidos, fueron analizados estadísticamente empleando la prueba de Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) con un nivel de confiabilidad del 95% (19) para establecer el APE, como marcador de patologías prostáticas en individuos a riesgo.

## RESULTADOS

Del total de pacientes estudiados, 37% presentaron enfermedades prostáticas, de acuerdo a los valores de referencia señalados en la metodología 17% se corresponden con CaP y 20% con HPB. En la figura 1 se observa que el grupo etario mayormente afectado fue el de 71 a 80 años, en el cual se encontró 7% de casos con CaP y 10% con HPB.

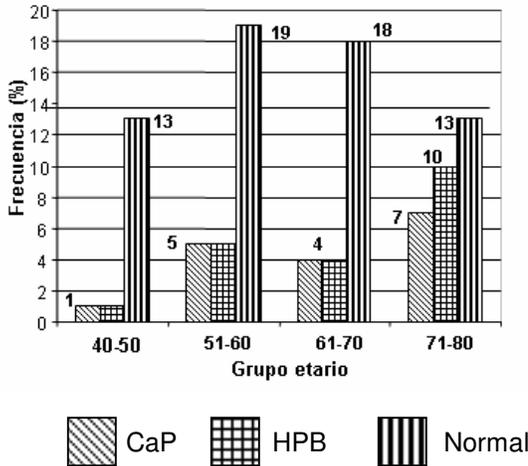


Fig.1. Frecuencia de patologías prostáticas en pacientes con sintomatología prostática leve según grupo etario (CaP: cáncer de próstata; HBP: hiperplasia prostática benigna).

Del total de pacientes con APE elevado y pruebas confirmatorias positivas (37%), 43,24% afirmó padecer de nicturia, obteniéndose asociación altamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre esta sintomatología urinaria y el tipo de patología prostática (Tabla 1).

**Tabla 1. Asociación entre la nicturia y el tipo de patologías prostáticas en pacientes con sintomatología prostática leve**

Nicturia	CaP	HPB	Normal	Total	$\chi^2$
0 - 1	2 (2%)	3 (3%)	38 (38%)	43 (43%)	23,56***
2 - 3	6 (6%)	10 (10%)	16 (16%)	32 (32%)	
3 y más	9 (9%)	7 (7%)	9 (9%)	25 (25%)	
Total	17 (17%)	20 (20%)	63 (63%)	100 (100%)	

CaP: cáncer de próstata; HBP: hiperplasia prostática benigna; \*\*\*: altamente significativo ( $p < 0,001$ )

En el grupo de individuos que afirmaron haber tenido incontinencia en algunas oportunidades se registró 17% de enfermedades prostáticas; específicamente, 7% de casos con CaP y 10% con HPB. Al asociar la incontinencia urinaria y el tipo de patologías prostáticas, se obtuvo un valor  $p < 0,001$  indicando que existe asociación estadística altamente significativa (Tabla 2).

**Tabla 2. Asociación entre la incontinencia urinaria y el tipo de patologías prostáticas en pacientes con sintomatología prostática leve**

Incontinencia urinaria	CaP	HPB	Normal	Total	$\chi^2$
<b>Nunca</b>	4 (4%)	8 (8%)	49 (49%)	61 (61%)	25,34***
<b>Algunas</b>	7 (7%)	10 (10%)	11 (11%)	28 (28%)	
<b>Siempre</b>	6 (6%)	2 (2%)	3 (3%)	11 (11%)	
<b>Total</b>	17 (17%)	20 (20%)	63 (63%)	100 (100%)	

CaP: cáncer de próstata; HPB: hiperplasia prostática benigna; \*\*\*: altamente significativo ( $p < 0,001$ )

En la Tabla 3 se muestra que del 37% de pacientes con patologías prostáticas, 72,97% afirmó tener dificultad para iniciar la micción, indicando el análisis estadístico aplicado que existe asociación altamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre la dificultad para iniciar la micción y el tipo de patología prostática.

**Tabla 3. Asociación entre la dificultad para iniciar la micción y el tipo de patologías prostáticas en pacientes con sintomatología prostática leve**

Dificultad para la micción	CaP	HPB	Normal	Total	$\chi^2$
<b>Sí</b>	13 (13%)	12 (12%)	18 (18%)	43 (43%)	15,40** *
<b>No</b>	4 (4%)	8 (8%)	45 (45%)	57 (57%)	
<b>Total</b>	17 (17%)	20 (20%)	63 (63%)	100 (100%)	

CaP: cáncer de próstata; HPB: hiperplasia prostática benigna; \*\*\*: altamente significativo ( $p < 0,001$ )

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos indican que a partir de los 50 años, aumenta la posibilidad de desarrollar algún tipo de enfermedad prostática, siendo el grupo etario de 71 a 80 años el más afectado. Portilla *et al.* (20) evaluaron los niveles

de APE por edades, obteniendo un incremento progresivo de estos valores, correspondiendo las mayores cifras a los pacientes con más de 70 años. Por otro lado, Sánchez (21) al evaluar la importancia de los estudios para el diagnóstico del CaP, refiere que la edad es el factor de riesgo número uno para las enfermedades prostáticas, ya que a los 50 años la posibilidad de CaP o HPB aumenta con rapidez, debido a que más del 80% de los CaP se diagnostican pasados los 65 años, mientras que es poco común que esta enfermedad se produzca en menores de 50 años. Estudios en autopsias confirman hallazgos de CaP en 10,6% de pacientes entre 50 a 59 años, 43,6% entre los 80 y 89 años y 83% en hombres de 90 a 99 años; la mayoría de los carcinomas prostáticos son latentes y son diagnosticados en hallazgos necrópsicos de pacientes que fallecen por otras causas (22).

López *et al* (23) en una publicación sobre epidemiología del cáncer de próstata, aplicaron ERD, APE total, APE libre y biopsia prostática ecodirigida a una población de 2 686 hombres mayores de 50 años, en sus resultados muestran un ascenso progresivo del índice de detección desde los 50 hasta los 80 años de edad. Algunos autores proponen utilizar límites de normalidad del APE considerando intervalos de edad, destacando que al utilizar estos límites edad-específicos se podrían diagnosticar 18% más de neoplasias en varones menores de 60 años, esto podría llevar a reflexionar sobre la necesidad de interpretar el resultado analítico dentro del contexto clínico determinado, y muy importante, teniendo en cuenta la edad del paciente (13, 24).

Las manifestaciones clínicas como la nicturia, la incontinencia urinaria y la dificultad para iniciar la micción, resultaron estar relacionadas con las alteraciones prostáticas, hallándose asociaciones estadísticas altamente significativas, en todos los casos. El aumento de la próstata puede ocupar total o parcialmente la luz de la uretra y obstruir el cuello vesical, originándose los síntomas obstructivos. Por otro lado, el estímulo de los neurorreceptores alfa, de concentración elevada en el tejido prostático, provoca un incremento de la presión en el interior de la uretra y origina los síntomas funcionales (25). La HPB está relacionada con síntomas miccionales que adquieren la condición de graves cuando la enfermedad progresa, siendo considerados diversos factores de riesgo para su desarrollo, entre los que destacan la edad, los niveles de APE y la intensidad de la sintomatología urinaria (26)

Roselló (27) afirma que la HPB y el CaP son las dos enfermedades más frecuentes que afectan la próstata, ambas inicialmente producen las mismas manifestaciones clínicas, por lo que no pueden ser diagnosticadas sólo por su sintomatología. Por ello, se recomienda la determinación del APE con la finalidad de ayudar a definir el diagnóstico médico. Desde el punto de vista clínico, la mayoría de las veces el CaP es asintomático, sólo cuando está localizado en la zona central de la próstata produce síntomas obstructivos urinarios, de los cuales los más usuales en orden de importancia son: disuria, dificultad para iniciar la micción, poliaquiuria y retención urinaria (28).

Estudios realizados en el PCRI. (29), refieren que la incontinencia, como síntoma irritativo prostático, se presenta quizás debido a una deficiencia inherente del mecanismo esfinteriano distal, con pérdida del funcionamiento propio de la vejiga. Según una publicación de Chapple (30) estudios epidemiológicos muestran una alta proporción de hombres de 50 años o más con síntomas urinarios importantes,

siendo la obstrucción del flujo de salida de la vejiga la manifestación más común, además, cita que la incidencia y prevalencia de estos síntomas aumenta con la edad.

Las manifestaciones clínicas guardan una relación directa con el tamaño de la próstata y la obstrucción de la uretra en su salida de la vejiga. En general, los pacientes prostáticos muestran síntomas obstructivos e irritativos con una prevalencia variable de cada uno de ellos. Los síntomas urinarios bajos, cuando se deben a una enfermedad prostática, habitualmente son progresivos, por tanto se está investigando, cómo pueden detectarse desde el principio los pacientes que tienen un riesgo mayor de progresión de la enfermedad, ya que puede suponer un dato decisivo a la hora de elegir el tratamiento (31). La mejor forma de reducir la mortalidad por CaP es efectuar un diagnóstico precoz de la enfermedad, estando conscientes de que un tratamiento a tiempo permite una supervivencia equiparable a la de individuos sanos.

El estudio indica que la presencia de síntomas obstructivos e irritativos constituyen un alerta a la existencia de patologías a nivel de la glándula; sin embargo, no representan factores determinantes en el diagnóstico precoz del CaP y la HPB. La cuantificación del APE y sus fracciones, aunado a la evaluación clínico-epidemiológica, representan herramientas apropiadas que ayudan a la detección precoz del CaP y la HPB, tomado en cuenta que estas determinaciones serológicas por si solas no son útiles para detectar cánceres silentes o asintomáticos.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Rosenberg, H. Lecciones de Anatomía Patológica . Capítulo 5. 2007.
2. Grosman H, Grinson D, López M, Bellora O, Scorticati C, Mazza O. Punto de corte del índice: Antígeno Prostático Específico Libre (PSAl)/Antígeno Prostático Específico Total (PSAt). Rev Arg de Urol. 2004; 69:235-240.
3. Nacional Cancer Institute (NCI). El análisis del antígeno prostático específico (PSA): preguntas y respuestas. 2004.
4. Ablin R, Soanes W, Bronson P. Precipitating antigens of de normal human prostate. J Reprod Fertil.1970; 22 (3): 573-574.
5. Wang M, Valenzuela L, Murphy G, Chu T. Purification of human prostate specific antigen. Invest Urol. 1979; 17: 159-163.
6. Papsidero L, Wang M, Valenzuela M, Murphy G, Chu T. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. Cancer Res. 1980; 40(2): 428-432.
7. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr (May 27, de 2004). "Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter". N Engl J Med 350 (22): 2239-46. PMID 15163773 .
8. Makinen T, Tammela TL, Stenman UH, Maattanen L, Aro J, Juusela H, Martikainen P, Hakama M, Auvinen A. Second round results of the Finnish population-based prostate cancer screening trial.Clin Cancer Res. 2004 Apr 1;10(7):2231-6.
9. Catalona WJ., Loeb S., Han M. Viewpoint: Expanding Prostate Cancer Screening. Ann Intern Med 2006 (144):441-4
10. Arévalo G. Antígeno prostático específico (PSA). Bol. Inf. Esp. 1998; 1-5.

11. Blas M, Velázquez G, Cabral M. Valores de referencia del antígeno prostático específico. Mem Inst Invest Cienc Salud. 2005; 1: 23-27.
12. Jani A. Buen Control del Cáncer Prostático Localmente Avanzado Mediante Cirugía, Radioterapia y Hormonas. *Drugs and Aging*. 2006; 23(2):119-129.
13. Cepeda J, Rivas M, Fuente E, González E, Muruamendaraz V, Fernández E. Ventajas y riesgos de la utilización del Antígeno Prostático Específico (PSA) en el área sanitaria V de Gijón (Asturias). *Arch Esp Urol*. 2005; 58: 403-411.
14. Butler E, Yang N. Effect of prostate acid phosphatase (PAP) in Sixto patients. *J Urol*. 1987; 137: 351.
15. Yuan J, Coplen D, Petros J. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum PSA levels. *J Urol*. 1992; 147: 810. American Cancer Society (26 July 2006). Can Prostate Cancer Be Found Early?. Detailed Guide: Prostate Cancer. Consultado el 2006-09-14.
16. De Abajo F. La Declaración de Helsinki VI. *Rev Esp Salud Públ*. 2001; 75: 407-420.
17. Huber P, Schnell Y, Hering F, Rutishaver G. Prostate specific antigen. Experimental and clinical observations. *Scand J Urol*. 1987; 21: 33.
18. Prostatus PSA Free/PSA Total. Delphia time-resolved fluoroinmunoassay. Wallac Oy. 1998; 31.
19. López C. M., Fundamentos y Métodos Estadísticos. Madrid.1993 .
20. Ries LAG, Melbert D, and Krapcho M, et al. (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2004*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2007.
21. Van der Crujisen-Koeter IW, Vis AN, Roobol MJ, Wildhagen MF, de Koning HJ, Van der Kwast TH, Schroder FH. "Comparison of screen detected and clinically diagnosed prostate cancer in the European randomized study of screening for prostate cancer, section rotterdam." *Urol*. 2005 jul;174(1):121-5.
22. Gómez Pérez L., Budía Alba A., Benedicto Redón A., Delgado Oliva F.J., Palmero Martí J.L., Jiménez Cruz J.F.. Influencia de la inflamación crónica prostática en muestras de biopsia sextante en los niveles séricos de PSA total y PSA libre. *Actas Urol Esp*. [periódico en la Internet]. 2005 Feb [citado 2008 Jun 12] ; 29(2): 170-173. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-48062005000200005&lng=es&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062005000200005&lng=es&nrm=iso).
23. López M, Grosman H, Bellora O, Surur D, Grinspon D, Nolazco C, Sandoval M, Elsner B, Mazza O. Epidemiología del cáncer de próstata bajo la óptica de una campaña de detección temprana. *Rev Arg de Urol*. 2004; 69:210-219.
24. American Cancer Society (26 July 2006). Can Prostate Cancer Be Found Early?. Detailed Guide: Prostate Cancer. Consultado el 2006-09-14.
25. Rosas M. Hiperplasia benigna de próstata. Síntomas, diagnóstico y estrategia terapéutica. *Offarm*. 2006; 25:102-108.
26. McDonnell J, Roehrborn C, Bautista O. The long term effects of doxazosin, finasteride and the combination on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2387-2398.
27. Hormone Foundation. Hormones & you. Benign prostatic hyperplasia (enlargd prostate). *J Clin Endorind Metab*. 2005. 90 (10): 2.
28. National Cancer Institute. (23-05-2008). Información general sobre el cáncer. Revisado el 11-06-2008.
29. Prostate Cancer Research Institute (PCRI). Cáncer de próstata recientemente diagnosticado: Evaluando opciones. Agosto, 2003. (6):2.
30. Chapple C. Abordaje Global del Tratamiento en Pacientes con Síntomas del Tracto Urinario Inferior e Hiperplasia Prostática Benigna. *Europ Urology Suppl*. 2003; 2: 1-5.
31. Fitzpatrick J. The natural history of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2006; 97: 3-6.