

Actualización sobre cáncer de próstata

Update on Prostate Cancer

Ana Isabel Ruiz López ¹, Juan Carlos Pérez Mesa ², Yanelis Cruz Batista ³, Lienny Eliza González Lorenzo ⁴

1. Especialista de Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica. Instructor. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.
2. Especialista de Segundo Grado en Bioestadística. Instructor. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.
3. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral, Fisiología Normal y Patológica. Instructor. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.
4. Estudiante de Medicina. Segundo año. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín. Cuba.

RESUMEN

El cáncer de próstata es una neoplasia hormono-dependiente de importante heterogeneidad. El comportamiento clínico, la respuesta a tratamientos y la supervivencia varían dependiendo de cada paciente. Más del 95% de los cánceres prostáticos son adenocarcinomas, las variantes que no lo son pueden dividirse en dos grupos con base en su origen celular: epitelial y no epitelial. Las variantes epiteliales son más diferenciadas y biológicamente menos agresivas, mientras que las no epiteliales tienen un comportamiento muy invasor. Su tratamiento está orientado al alivio de la sintomatología, al control de su expansión y a elevar las probabilidades de curación.

Palabras clave: Neoplasias, neoplasias de próstata, tratamiento.

ABSTRACT

Prostate cancer is a hormone-dependent neoplasm of significant heterogeneity. Clinical behavior, response to treatments and survival vary depending on each patient. More than 95% of prostate cancers are adenocarcinomas, variants that cannot be, are divided into two groups based on their cellular origin: epithelial and non-epithelial.

Epithelial variants are more differentiated and biologically less aggressive, whereas non-epithelial variants have a very invading behavior. Its treatment is oriented to the relief of the symptomatology, the control of its expansion and to increase the probabilities of cure.

Keywords: neoplasms, prostate neoplasms, treatment.

INTRODUCCIÓN

La próstata es una glándula exocrina tubuloalveolar, de color gris y consistencia dura que rodea la porción inicial de la uretra masculina; presenta interrelaciones endocrinas, testiculares e hipotalámicas y un elevado grado de potencialidad oncogénica. El cáncer de próstata es una neoplasia hormono-dependiente que constituye la segunda causa de muerte en el hombre a nivel mundial y ocupa el quinto lugar de las causas por esta afección, con un estimado de 330 000 casos nuevos por años en el mundo¹. Antes de los 50 años esta enfermedad no es frecuente, rara vez se presenta antes de los 45 y su prevalencia se incrementa a partir de la quinta década de la vida².

Es considerada una "enfermedad silenciosa", pues mientras las células se transforman y se incrementan pueden pasar hasta 10 años sin que se presenten síntomas. La verdadera causa del carcinoma prostático se desconoce, pero está bien claro que su crecimiento está influido por las hormonas sexuales. Es común que los síntomas del carcinoma prostático aparezcan en la fase tardía de su evolución y se deben habitualmente a la infiltración local obstructiva, a las metástasis a distancia y a la infección urinaria condicionada por la estasis crónica.

Esta enfermedad cobra importancia por dos motivos principalmente: por un lado está su frecuente aparición en todo el mundo, con tendencia a afectar a individuos menores de 50 años y por otro lado, la ausencia de síntomas en su fase inicial, que unido al crecimiento lento del tumor, hace que pase inadvertido para el paciente, por lo que su diagnóstico se realiza cuando ya se ha

propagado fuera de la glándula y esto disminuye marcadamente las posibilidades de una evolución hacia la regresión tumoral^{3,4}.

El tema del carcinoma prostático resulta poco conocido por una parte de la comunidad médica ajena a la Especialidad de Oncología, tanto en la provincia de Holguín, como en Cuba. En la presente revisión se pretendió brindar mayor información actualizada sobre este padecimiento, las nuevas perspectivas en cuanto a su detección precoz y sus avances terapéuticos que garantizan una mayor esperanza de vida para dichos enfermos.

DESARROLLO

El carcinoma prostático es un tumor maligno que deriva del epitelio acinar y ductal de la próstata, que puede variar considerablemente en su diferenciación glandular, anaplasia, comportamiento, patrones metastásicos y respuestas a la terapéutica^{5, 6}.

Histología

Las características citológicas de esta neoplasia se caracterizan por presentar en sus células núcleos hiper cromáticos y agrandados, con citoplasma abundante y teñido de azul. La ausencia de tinción de inmunohistoquímica de queratina en las células basales de la próstata es consistente con un adenocarcinoma de próstata. Aunque este cáncer suele ser multifocal se presenta mayormente en la zona periférica de la glándula. La penetración de la cápsula prostática es un evento que sucede con mucha frecuencia y ocurre a lo largo de los espacios perineurales^{7, 8}.

Clasificación por grados del cáncer de próstata

Los patólogos determinan el grado de los cánceres de próstata utilizando el sistema Gleason, el cual asigna un grado Gleason usando números del uno al cinco, que dependen de cuánto se parezcan las células en el tejido canceroso a las células en el tejido normal de la próstata.

- Si el tejido canceroso se asemeja mucho al tejido normal de la próstata, se le asigna el grado 1.
- Si las células cancerosas y sus patrones de crecimiento lucen muy anormales, se le llama tumor de grado 5.
- Los grados del 2 al 4 tienen características entre estos extremos.

Debido a que los cánceres de próstata frecuentemente tienen áreas de diferentes grados, se asigna un grado a las dos áreas que forman la mayor parte de este. Estos dos grados se suman para dar como resultado la *puntuación de Gleason* (también conocida como *suma de Gleason*). La puntuación de Gleason puede ser entre 2 y 10. A los cánceres con puntuación de Gleason de seis o menos, se les llama frecuentemente cánceres bien diferenciados o de bajo grado. A los cánceres con puntuación de Gleason 7 se les llama moderadamente diferenciados o de *grado intermedio*. A los cánceres con puntuación de Gleason de ocho a diez se les llama cánceres pobremente diferenciados o de *alto grado*. Cuanto mayor sea su puntuación Gleason, mayor es la probabilidad de que el cáncer crezca y se propague rápidamente⁹⁻¹¹.

Principales síntomas

La mayoría de los pacientes con esta neoplasia en etapas tempranas son asintomáticos. La presencia de síntomas sugiere enfermedad con avance local o metástasis y estos son: irritativos u obstructivos, afectando sobre todo la micción; esto se debe al crecimiento local del tumor en la uretra o el cuello de la vejiga. Aparecen también síntomas propios de las metástasis a distancia¹².

Los síntomas obstructivos son secundarios al tamaño tumoral, con la progresión caudal de su crecimiento se origina una disfunción esfinteriana que establece trastornos de vaciado, de continencia y contracciones involuntarias de la vejiga, estos últimos darán lugar a síntomas irritativos. Por otra parte, el crecimiento en volumen puede originar la disminución de la capacidad vesical funcional, ser el origen de contracciones vesicales involuntarias y también de acomodación vesical disminuida en algunos casos^{13, 14}.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de esta enfermedad se realiza un examen físico general que está destinado a detectar la presencia del tumor y su repercusión en el resto del organismo. Se debe hacer hincapié en la columna lumbosacra, la pelvis, el hígado y el pulmón. Para su detección se emplea el tacto rectal y la prueba sérica del antígeno prostático específico (PSA)¹⁵.

El PSA es producido por el epitelio prostático, se encuentra normalmente en el semen y no es más que una proteasa de serina que sirve para separar y licuar el coágulo seminal que se forma tras la eyaculación. En los varones normales solo existe una cantidad mínima de PSA circulando en el suero. Aparecen niveles elevados de PSA en formas localizadas y avanzadas de cáncer de próstata y es actualmente el mejor factor predictivo que se dispone para diagnosticar dicho cáncer. Aunque es un buen marcador tumoral dista bastante de ser el marcador ideal de cribado.

Actualmente, no se define el límite entre los pacientes con alto y bajo riesgo de enfermedad, ni el límite a partir del cual no hay riesgo de cáncer. En la mayoría de estudios se utiliza un nivel de PSA mayor de 4 ng/mL para la indicación de biopsia, aunque en los últimos años existe una tendencia generalizada a disminuir este valor, sobre todo en varones jóvenes entre 50 y 66 años¹⁶.

La ecografía transrectal (ETR) puede ayudar al diagnóstico de tumores no palpables y es el método de elección para realizar la biopsia de áreas intraprostáticas sospechosas. Pero, al igual que el tacto rectal y el PSA, la ecografía transrectal tiene también sus limitaciones en términos de un bajo valor predictivo positivo y especificidad. Por tanto, el principal papel de la escala de grises en la ETR es dirigir la biopsia de próstata¹⁷.

La biopsia de próstata constituye la exploración esencial para el diagnóstico de este cáncer ya que permite la obtención de tejido prostático para su estudio anatomopatológico, que determina la existencia o no de células tumorales y gradación según la escala de Gleason. La biopsia puede realizarse a través de un abordaje transrectal, con control ecográfico o con transductor de haz oblicuo, esta última es la más aceptada, especialmente para las lesiones pequeñas y localizadas en la periferia. Puede ser con aguja fina, perioperatoria o postoperatoria. Para confirmar el diagnóstico se necesita una biopsia transperineal o transrectal, donde son utilizados el trocar *Tru-Cut* calibre 14 o el más recientemente introducido de calibre 18 *spring-driver biopsy gun*, usualmente empleado en la biopsia transrectal, con o sin guía ultrasonográfica, el cual por su calibre posibilita la toma de múltiples muestras¹⁸.

Recientemente algunos investigadores demuestran que las biopsias dirigidas más lateralmente a la zona periférica de la próstata (donde el 80% de los carcinomas prostáticos se originan) pueden incrementar la detección en un rango del 9% al 30% más que con la técnica tradicional del sextant. Se propone que sistemáticamente como mínimo ocho muestras deberían ser tomadas para incluir bilateralmente el ápex, media glándula medio lobar, media glándula parasagital y base bilateral. Desde que se describiese la biopsia de próstata sextante hasta la actualidad, se desarrollan distintos esquemas de biopsia ampliados a 8-12 punciones con los que se consigue un aumento en la tasa de detección de cáncer del 8%-15%, que reduce la tasa de falsos negativos en la primera biopsia de próstata¹⁹.

A pesar de ello, existe un porcentaje de tumores que no se diagnostican, para la detección de estos está indicada una segunda biopsia. Existen pacientes en los que, tras dos biopsias de próstata negativas para cáncer, hay todavía una alta sospecha de la enfermedad pues persiste la

elevación del PSA o se ha diagnosticado histopatológicamente en una biopsia previa enfermedad premaligna (neoplasia intraepitelial de alto grado -HGPIN- o proliferación microacinar atípica -ASAP).

Existe un riesgo de detección de cáncer de próstata clínicamente no significativo tras la biopsia prostática que oscila entre el 9% y el 48%. Otro problema que se plantea es si los tumores diagnosticados en biopsias de repetición (a partir de la tercera biopsia) son más o menos agresivos que los diagnosticados en la biopsia inicial. En un estudio en el que se compara las características histopatológicas y bioquímicas de los tumores diagnosticados en primera, segunda, tercera y cuarta biopsia se observa que los cánceres diagnosticados a partir de la tercera y cuarta biopsia tienen menor grado de Gleason, volumen y estadio que aquellos diagnosticados en primera y segunda biopsia, lo cual implica una menor agresividad biológica²⁰.

Esto subraya el problema de realizar biopsia sucesivamente a pacientes que tienen un alto índice de sospecha de padecer un tumor. ¿Hasta que punto es adecuado repetir biopsia a un paciente que quizás tenga un cáncer de próstata que no le suponga una amenaza vital? El diagnóstico de un cáncer de próstata clínicamente no significativo implica un sobrediagnóstico y el consiguiente sobretratamiento en la mayoría de las ocasiones. Sin embargo, en la actualidad no se disponen de factores predictivos clínicos, ni analíticos que ayuden a diferenciar aquellos pacientes que padecen un cáncer clínicamente significativo o no significativo, es por ello, que el único factor disponible en la actualidad es el estudio histopatológico de la biopsia prostática²¹.

Teniendo en cuenta los valores sanguíneos del PSA e histológicos de Gleason se determina la estratificación de riesgo de esta enfermedad oncológica²²:

Bajo riesgo: PSA por debajo de 10 ng/mL y Gleason por debajo de 7

Riesgo intermedio: PSA entre 10 – 20 ng/mL y Gleason en 7

Alto riesgo: PSA por encima de 20 ng/mL y Gleason entre 8 y 10

Tacto rectal: un tacto rectal meticuloso es un método directo y útil para descubrir precozmente el carcinoma de próstata, ya que la localización posterior de la mayoría de estos tumores los vuelve fácilmente palpables. Con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 90% es de suma importancia para valorar tamaño, consistencia, movilidad, delimitación y regularidad de la glándula. Tiene el 50% de probabilidad de falsos positivos, pero es lo idóneo para el diagnóstico precoz²³.

El estudio es complementado con:

La fosfatasa ácida prostática, la fosfatasa alcalina ósea, pruebas funcionales hepáticas, hemograma completo, parcial de orina, la biopsia de ganglios linfáticos (principalmente los ganglios pélvicos, obturador, iliacos internos, iliacos comunes y paraórticos) la biopsia de vesículas seminales y tejidos periprostáticos, la tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear y la gammagrafía ósea²⁴.

Propagación

La diseminación de este cáncer comienza frecuentemente por las vesículas seminales y esto está relacionado con una elevada probabilidad de enfermedad distante. La afectación rectal es rara y con frecuencia se afecta el trigono de la vejiga. Las metástasis linfáticas son identificadas mayormente en las cadenas de ganglios intrabdominales. Los huesos de la cabeza y el tronco son el sitio más usual de metástasis a distancia y la espina lumbar es la más afectada, así como el pulmón, hígado y glándulas suprarrenales²⁵.

Tratamiento

El tratamiento está dirigido a incrementar la sobrevida de los pacientes diagnosticados, así como su calidad de vida, en períodos largos, libres de recaídas y metástasis. El mismo depende también de la etapa clínica de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Por tanto, en la mayoría de los casos se realiza invariablemente la cirugía, prostatectomía total, seguida de radioterapia, quimioterapia y tratamiento hormonal según sea el caso²⁶.

Como la mayoría de los adenocarcinomas de próstata son hormonodependientes la terapia hormonal es la opción terapéutica principal para los pacientes con esta enfermedad. La finalidad perseguida por la hormonoterapia es suprimir la testosterona para evitar que esta hormona llegue a las células neoplásicas, ya que las células cancerosas necesitan hormonas masculinas para su crecimiento, por esto es el tratamiento básico para combatir los carcinomas metastáticos avanzados, se usa después de la cirugía o de la radioterapia, se crea dependencia y esta puede cesar al cabo de los años y el paciente puede necesitar otra modalidad hormonal²⁷. Esta terapia puede consistir en orquiectomía, agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH) como son leuprolide, goserelin o buserelin.

También se usan medicamentos antiandrogénicos como son la flutamida y la bicalutamida. Por último, algunas previenen la formación de andrógenos por la suprarrenal como son el ketoconazol

y la aminoglutemida. La utilización de bloqueadores antiandrogénicos y agonistas LH-RH se denomina bloqueo androgénico total. El tratamiento antiandrónico tiene un efecto paliativo en el carcinoma prostático incurable mediante cirugía; induce remisiones, ofrece bastante alivio en los pacientes que antes habían sufrido mucho²⁷.

El crecimiento progresivo del tumor favorece la aparición de clones de células neoplásicas insensibles a la testosterona, y se incrementan de forma importante la frecuencia de muertes debida a fenómenos tromboembólicos; por lo que a pesar de todos los tratamientos, los pacientes con formas diseminadas del cáncer tienen mal pronóstico. Cuando el grado de obstrucción es grave o si la hormonoterapia o el tratamiento antiandrónico no proporcionan alivio, será necesaria la resección transuretral de la próstata. Puesto que el cáncer de la próstata invade el tejido hiperplásico no habrá ningún plano de separación lo bastante amplio que permita la enucleación intracapsular, como suele practicarse en la hiperplasia benigna²⁸.

En la práctica clínica se utilizan la castración quirúrgica (orquiectomía), la castración con estrógenos o análogos de LH-RH y el uso de antiandrónicos. El bloqueo androgénico máximo o total, utilizado con frecuencia, asocia un agonista de LH-RH y un antiandrónico y busca la supresión simultánea de los andrógenos de producción testicular y suprarrenal.

La cirugía, radioterapia y hormonoterapia, son los métodos más adecuados para tratar a los pacientes con tumores localizados (estadios A y B). En la radioterapia se usan rayos x de alta energía, los cuales matan a las células cancerosas. Puede realizarse con una máquina para dichos fines (radiación externa) o a través de siembras de material radiactivo cerca del tumor (radiación implantada). Esta puede ser usada antes o después de la cirugía.

La cirugía está indicada en los estadios iniciales de la enfermedad, cuando aún no se ha diseminado, puede usarse la técnica llamada *Nerve-Sparing Surgery* con vistas a producir menor probabilidad de disfunción eréctil posteriormente, y se puede realizar prostatectomía parcial o radical con los ganglios de la zona. Existen tres técnicas quirúrgicas básicas, la prostatectomía radical retropúbica, la prostatectomía radical perineal y la resección prostática transuretral, muchas veces realizada con carácter paliativo para aliviar la obstrucción producida por el tumor. El método más común utilizado en el mundo, es la prostatectomía transuretral, en el que la glándula es extirpada o reducida en tamaño pasando un instrumento óptico flexible, llamado endoscopio, por la uretra. Es de esperar que más del 90% de los pacientes de este grupo vivan 15 años. La evolución y supervivencia, dependerán del control bioquímico, la dosis de radioterapia y la hormono-terapia, así como, el estadio clínico e histológico de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

CONCLUSIONES

El cáncer de próstata es, a pesar de los numerosos estudios realizados, un desafío en la práctica médica diaria por su tardía presentación y elevada incidencia. Es imperioso que los profesionales de la salud conozcan los principales avances en el tema con el objetivo de contribuir al diagnóstico oportuno de esta enfermedad que contribuirá, por tanto, a la aplicación de un mejor tratamiento, a elevar las posibilidades de curación y a mejores pronósticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matthew R. Neoplasias prostáticas. En: Smith DR. Urología General. 18 ed. México: Mc Grave Hell; 2014.p.350-379.
2. Sagué Larrea JL. Urología. La Habana: Ciencias Médicas; 2012.
3. Ferrer Casero E. Morfofisiología del sistema urinario. En: Sagué Larrea JL. Urología. La Habana: Ciencias Médicas; 2012.p.1-26.
4. Baumert H, Ballaro A, Dugardin F, Kaisary AV. Laparoscopic vesus open simple prostatectomy: a comparative study. J Urology. 2006[citado 10 jun 2013]; 175(5): 1691-1694.Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534705009869>
5. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, *et al* .Variations in Morbidity after Radical Prostatectomy. N Engl J Med. 2002 [citado 10 jun 2013]; 346(15):1138-1144.Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMsa011788>
6. Bostwick DG. Evaluating prostate needle biopsy theraeutic and prognostic importance. CA Cancer J Clin. 1997 [citado 10 jun 2013]; 47(5):297-319. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.47.5.297/full>
7. Curiel L, Chavrier F, Souchon R, Birer A, Chapelon JY. 1.5-D high intensity focused ultrasound array for non-invasive prostate cancer surgery. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control. 2002[citado 10 jun 2013]; 49(2):231-242.Disponible en: <http://ieeexplore.ieee.org/document/985707/>

8. Dall'Oglio MF, Srougi M, Antunes AA, Crippa A, Cury J. An improved technique for controlling bleeding during simple retropubic prostatectomy. A randomized controlled study. *BJU Int.* 2006 [citado 10 jun 2013]; 98(2): 384-387. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.2006.06236.x/full>
9. Djaladat H, Mehra A, Saraji A, Moosavi S, Djaladat Y, Pourmand G. Suprapubic prostatectomy with a novel catheter. *J Urol.* 2006[citado 2 feb 2013]; 175(6): 2083-2086. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534706003442>
10. Baade PD, Youlten DR, Cramb SM, Dunn J, Gardiner RA. Epidemiology of prostate cancer in the Asia-Pacific region. *Prostate Int.* 2013 [citado 2 feb 2014]; 1(2): 47-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3814115/>
11. Huguet J. Actitud con la uretra antes y durante la cistectomía en el varón: de la uretrectomía profiláctica a la biopsia por congelación del margen uretral. *Actas Urol Españolas.* 2011[citado 2 mar 2017]; 35(9): 552-558. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062011000900008&lng=es .
12. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *J Urol.* 1972; 107(6):1008-1016.
13. Mireku-Boateng AO, Jackson AG. Prostate fossa packing: a simple, quick and effective method of achieving hemostasis in suprapubic prostatectomy. *Urol Int.* 2005 [citado 2 may 2013]; 74(2):180-182. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/83291>
14. Brawer MK. Prostate-specific antigen: status. *CA Cancer J Clin.* 1999[citado 2 may 2013]; 49(5):264-281. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.49.5.264/full>
15. Herranz Amo F, Verdú Tartajo F, Martínez Salamanca JI. Cáncer de próstata y ecografía transrectal. *Arch Españoles Urol.* 2006[citado 2 mar 2017]; 59(4):361-375. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06142006000400006&lng=es.
16. Talamini R, La Vecchia C, Decarli A, Negri E, Franceschi S. Nutrition, social factors and prostatic cancer in a Northern Italian population. *Br J Cancer.* 1986[citado 5 abr 2013]; 53(6): 817-821. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2001412/>

17. Bahílo Mateu MP, Ramírez Backhaus M, Trassierra Villa M, Di Capua Sacoto C, Arlandis Guzmán S, Jiménez Cruz JF. Características clínicas e histopatológicas del cáncer de próstata diagnosticado a partir de la tercera biopsia. *Actas Urol Españolas*. 2008[citado 2 mar 2017]; 32(10): 961-967. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062008001000003&lng=es.
18. Katelaris N, Murphy D, Lawrentschuk N, Katelaris A, Moon D. Cytoreductive surgery for men with metastatic prostate cancer. *Prostate Int*. 2016; 4(3):103–106. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5031896/>
19. Sturgeon CM, Diamandis EP. Guías de práctica del laboratorio clínico: Uso de marcadores tumorales en cáncer de testículo, próstata, colorrectal, mama y ovario. Capítulo 3. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2013 [citado 2 mar 2017]; 47(2):435-452. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572013000200020&lng=es.
20. Roth BJ. Preliminary experience with paclitaxel in advanced bladder cancer. *Semin Oncol*. 1995[citado 5 abr 2013]; 22(3 Suppl 6):1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541150>
21. Moncada I. Testosterone and men's quality of life. *Aging M*. 2006[citado 14 sep 2014]; 9(4): 189-193. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13685530601003180>
22. Stanworth RD, Jones TH. Testosterone for the aging male; current evidence and recommended practice. *Clin Interv Aging*. 2008[citado 3 sep 2015]; 3(1): 25-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2544367/>
23. Pérez Martínez C, Ureta Sánchez SE, Vargas Díaz IB, Fragas R, Torres Luis O, Silva Herrera JM. El síndrome de andropausia: ¿qué es? ¿cómo se trata? ¿a quién? Guía práctica de diagnóstico, tratamiento y vigilancia. *Rev Mex Urol*. 2003; 63(2):65-74.
24. O'Connor DB, Lee DM, Corona G, Forti G, Tajar A, O'Neill TW. *et al*. The relationships between sex hormones and sexual function in middle age and older European men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011[citado 3 sep 2014]; 96(10):1577-1587. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/96/10/E1577/2834760/The-Relationships-between-Sex-Hormones-and-Sexual?searchresult=1>

25. Córdava A. Compendio de fisiología para ciencias de la salud. Madrid: McGraw-Hill, Interamerica; 2014.
26. Regis L, Planas J, Celma A, de Torres IM, Ferrer R, Morote J. Comportamiento de la testosterona total y libre en suero como predictores del riesgo de cáncer de próstata y de su agresividad. Actas Urol Españolas.2015 [citado 24 may 2015]; 39(7): 573-581 Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210480615001217>
27. Vitry AI, Mintzes B. Disease mongering and low testosterone in men: the tale of two regulatory failures. Med J Aust. 2012 [citado 13 sep 2013]; 196(10):619-621.Disponible en: <https://www.mja.com.au/journal/2012/196/10/disease-mongering-and-low-testosterone-men-tale-two-regulatory-failures>
28. Winter AG, Fujun Z, Lee RK. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. Transl Androl Urol. 2014[citado 24 may 2015]; 3(1): 50–58.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4708304/>

Recibido: 18 de enero de 2017

Aprobado: 29 de mayo 2017

Dr. *Juan Carlos Pérez Mesa*. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.
Correo electrónico: juancarlospmesa@infomed.sld.cu