

Papel del antígeno prostático específico en el cribado masivo o individual

Prostate-specific antigen role in mass or individual screening

Dr. Jorge Luis Sagué Larrea^{1*}

Dra. Silvia Proaño Lucero¹

MSc. Zulma Doimeadiós Rodríguez¹

¹Facultad de Salud Pública. Carrera de Medicina. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH). Ecuador.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: saguej@yahoo.com

RESUMEN

El cribado del cáncer prostático con el antígeno prostático específico (PSA) ha sido empleado durante largos años. Sin embargo, en la actualidad muchos estudios aleatorios (*randomizados*) ponen en duda su utilidad. Se valora la historia del PSA como método de diagnóstico precoz del cáncer de próstata y su papel actual en el cribado, para lo cual se revisaron ensayos clínicos y meta-análisis a nivel mundial. La búsqueda bibliográfica fue realizada principalmente en *Medline*. Los ensayos *European Randomised 55 Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)* y los de *Gothenburg* han mostrado una ligera disminución de la mortalidad en el grupo de 55 a 69 años de edad, durante 13 años de seguimiento. Los otros ensayos aún nos hacen dudar acerca de los beneficios de la detección precoz, al tener en cuenta: los daños en la calidad de vida, los riesgos del sobrediagnóstico y las complicaciones del tratamiento.

Palabras clave: antígeno prostático específico, PSA, cáncer de próstata, cribado.

ABSTRACT

Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen (PSA) has been used for many years. Nevertheless in present times, many randomized trials call into question its

usefulness.

In this work, we have evaluated the history of PSA, as a method of diagnosis in prostate cancer and its role in screening at this time. For this, we have made a worldwide review about the main opinions, clinical trials and meta-analysis, related to the current value of the screening for prostate cancer early detection. The bibliographic search was done mainly in Medline (ERSPC) as well as those of Gothenburg, which have shown a slight decrease in mortality from 55 to 69 age groups, during their 13 years follow-up. Other trials about the benefits of early detection are still in doubt; taking into account quality of life damage, overdiagnosis risks and treatment complications.

Keywords: prostate-specific antigen, PSA, prostate cancer, screening.

Recibido: 12/12/2017.

Aprobado: 16/11/2018.

Introducción

El antígeno prostático específico (*PSA*, por sus siglas en inglés) data desde mediados de 1980. Se considera, desde entonces, el biomarcador más utilizado para medir el riesgo presente y futuro de desarrollar cáncer de próstata, para su detección temprana, su respuesta a tratamientos y la recidiva en todos los estadios de la enfermedad.⁽¹⁾

Luego de su descubrimiento, este antígeno se ha generalizado como indicador para el cribado poblacional del cáncer de próstata en las consultas médicas.⁽²⁾ La detección precoz del cáncer es el objetivo básico en el cribado, para lo que se establece como criterio que: el tratamiento en estado presintomático disminuye mucho más la morbimortalidad que el tratamiento, en estado sintomático.⁽³⁾

Desde 1990, el *PSA* quedó establecido como marcador y se utilizó el corte de 4 ng/ml como probabilidad para establecer los pacientes que serían candidatos a biopsia, con el rango de 4-10 ng/ml como zona gris, pero aún en nuestros días los pacientes con cifras mayores de 10 ng/ml se asocian frecuentemente con tumores prostáticos.⁽⁴⁾

Desarrollo

En 1960, *Rubin Flocks*, en estudios inmunológicos realizados sobre la próstata, descubrió la presencia del *PSA*. Otros investigadores, como *Hara y Ablin*, identificaron en el fluido prostático a este antígeno, pero sin caracterizarlo. La tecnología de aquellos tiempos impedía mayores avances en el perfeccionamiento molecular; aunque paulatinamente, los investigadores *Li y Beling*, junto a *Sensabaugh*, se aproximaron al actual *PSA*.⁽⁵⁾

En 1979, el profesor *T Ming Chu*⁽⁶⁾ publicó sus resultados y posteriormente recibió la patente por el descubrimiento e identificación del “antígeno purificado de próstata humana”. El *PSA* se encontraba en otros tejidos y fluidos, por lo que no era específico de la próstata. Le siguieron múltiples estudios (*Papsidero y Stamey*), los que esparcieron la indicación del *PSA*.⁵ En 1991, *Catalona* lo empleó como marcador para cáncer de próstata. La *Food and Drug Administration (FDA)*, de Estados Unidos, en 1994, lo aprobó para su diagnóstico.

El *PSA* se sintetiza en el epitelio de la glándula prostática y se encuentra normalmente en el semen pero no es más que una proteasa de serina, que sirve para separar y licuar el coágulo seminal que se forma tras la eyaculación.⁽⁷⁾ En los varones saludables existe una cantidad mínima de *PSA* circulando en el suero.

El *PSA* se ha relacionado con múltiples factores que le pueden provocar modificaciones, como volumen, procesos inflamatorios, actividad física, edad, tratamientos, exploraciones o variaciones en el propio test. La relativa baja especificidad del *PSA* abre las puertas al estudio de diversas formas moleculares para mejorar su exactitud: densidad del *PSA* de la zona de transición, *PSA* libre, *PSA* complejo, *PSA* específicos de la edad, velocidad del *PSA* y tiempo de doblamiento del *PSA*, *Pro-PSA* y *PSA*, en combinación con otros biomarcadores de proteínas.^(8,9)

Sin embargo, el *PSA* como marcador tumoral presenta los siguientes problemas: la medición del *PSA* es una prueba poco sensible (la sensibilidad estimada de un corte de *PSA* de 4,0 ng/ml fue del 21% para detectar cualquier cáncer de próstata) y tiene una capacidad

discriminatoria más baja en los hombres con hiperplasia prostática benigna sintomática. En estos casos, la edad y el mayor volumen prostático pueden explicar niveles altos de *PSA*, sin que haya presencia de un cáncer de próstata, ya que dadas las circunstancias, los valores normales de *PSA* pueden alterarse discretamente y crear situaciones de falsa alarma.⁽¹⁰⁾

Se han consultado 6 sumarios de evidencia a partir de ensayos clínicos, meta-análisis y/o revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica, todos relacionados con el cribado en el cáncer prostático. La consulta de la fuente bibliográfica se hizo a partir de *Medline*. El período estuvo comprendido desde el año 2012 hasta el 2014. Se confeccionó una tabla para analizar los resultados (tabla I).

Tabla I. Investigaciones sobre exámenes selectivos de detección de cáncer de próstata

Estudios	Año	Estudios	Observaciones
European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)	2014	Ensayo clínico	Disminución mortalidad en 20% en 9 años de seguimiento y 44% a los 14 años
The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO)	2012	Ensayo clínico	No diferencia estadística significativa entre grupos con cribaje
Preventive Services Task Force (USPSTF)	2012	Guías práctica clínica Análisis	No recomienda el cribado
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	2012	Guías práctica Clínica Análisis	No recomienda el cribado
Cochrane Library	2010	Metaanálisis y/o revisiones sistemáticas	No apoya el cribado
Gothenburg Group (ERSPC)	2010	Ensayo clínico	Igual hallazgo que estudios ERSPC

El cáncer de próstata tiene una prevalencia alta, por lo que el *PSA* es de inestimable valor, a la vez que resulta importante su utilidad clínica y la valoración del costo, que debe ser sostenible. El *PSA* empleado como método de despistaje sistemático representa un gran desafío para ser validado en este sentido.^(11,12,13,14)

Con el objetivo de aclarar las discrepancias sobre la utilidad del cribado, se han efectuado numerosos estudios, por lo cual hemos escogidos los principales con menos defectos metodológicos en su concepción.^(15,16,17,18,19)

Múltiples factores pueden influir en el resultado de estos grandes estudios. Las diferencias entre estos muestran si existe una mejoría en la mortalidad específica de los pacientes sometidos a control con *PSA*, sobre aquellos que no han sido controlados. Algunos de los sesgos pueden venir de la propia selección, el adelanto a un diagnóstico o el fenómeno de alargar el diagnóstico previo y, por lo tanto, definir la mejoría.

En muchos de los casos el límite del *PSA* ha sido otro de los factores cambiantes, menor de 4 mayor o igual a 4, pacientes perdidos, frecuencia de revisiones y técnicas de biopsia. Muchos de estos factores pueden alterar los resultados y provocar una contaminación directa o indirecta;²⁰ si bien han sido desarrollados para asumir un nivel de hasta el 20% de contaminación.⁽²¹⁾

En todo caso, alguno de los datos recogidos del desarrollo en la actualidad del screening del *The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial*, pueden ser preocupantes, pues el volumen de sobrediagnóstico se estima entre el 29% al 44%, valores ciertamente preocupantes.⁽²²⁾

Mientras que la detección de un cáncer de próstata aumenta en 1 por cada 11 a 1 por cada 6 individuos, el riesgo de muerte por cáncer de próstata se ha mantenido alrededor de 1 por cada 34, tras la llegada de la prueba de *PSA*. Sin embargo, la prostatectomía radical y las terapias de radiación pueden conducir a complicaciones inmediatas: la mortalidad quirúrgica es aproximadamente del 0,5% al 1,1 %. La prostatectomía radical puede disminuir sustancialmente la función sexual hasta del 20% al 70% de los hombres y conducir a problemas urinarios del 15% al 50%.⁽²³⁾

La radioterapia ha causado disfunción eréctil del 20% a 45% de los hombres con función eréctil previamente normal; incontinencia urinaria del 2% a 16% de los hombres, previamente continentales; y disfunción intestinal del 6% al 25% de los hombres con intestino normal.⁽²⁴⁾

Actualmente, los ensayos clínicos son insuficientes para resolver esta cuestión, aunque en la *European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*⁽¹⁵⁾ se encontró

inicialmente un beneficio en la supervivencia con el cribado solo en el grupo de varones de 55 a 69 años. Si bien la detección del cáncer de próstata con *PSA* puede reducir la mortalidad por cáncer de próstata,⁽²⁵⁾ la reducción absoluta del riesgo es muy pequeña.

Sigue existiendo la duda de si los beneficios de la detección precoz no estén compensados por los posibles daños en la calidad de vida, incluyendo los riesgos del sobrediagnóstico y las complicaciones del tratamiento.⁽²⁶⁾ En los momentos actuales, resulta fundamental que el paciente participe en la toma de decisiones,⁽²⁷⁻²⁸⁾ por lo que los hombres candidatos potenciales al cribado deben ser capaces de decidir, previamente informados.

Como consecuencia de los anteriores estudios, algunas sugerencias son: los varones con una esperanza de vida inferior a los 10 años no se beneficiarán de la detección del cáncer. Al comenzar las deliberaciones en hombres con promedio de edad de 50 años (grado 2B), y en hombres con alto riesgo de cáncer de próstata de 40 a 45 años; incluyendo a los hombres de raza negra, hombres con antecedentes familiares de cáncer de próstata (particularmente en parientes menores de 65 años) y aquellos hombres a los que se conoce o probablemente tienen *BRCA1* o mutaciones *BRCA2* (grado 2C).

Descartar el examen rectal digital (TR) como parte del examen (grado 2C). La interrupción de la detección a los 65 años puede ser apropiada, si el nivel de *PSA* es inferior a 1,0 ng/ml. Los hombres con un examen rectal digital (TR) anormal —si se realiza— o con un nivel de *PSA* superior a 7 ng/ml deberían ser sometidos directamente a una biopsia transrectal. Los hombres con un nivel entre 4 ng/mL y 7ng/ ml deben repetir la medición varias semanas más tarde (grado 2C) y los que tengan biopsias negativas extensas deben ser tratados de manera similar a quienes no han sido previamente sometidos al cribado (grado 2C).

En septiembre de 2010, los mismos autores publican en el BMJ la revisión “Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials”, cuya conclusión fue que no se encontró un impacto significativo de la detección del cáncer de próstata en la mortalidad global o la muerte por cáncer de próstata.⁽²⁹⁾

Sus hallazgos sugieren que, el cribado conduce a un aumento en el diagnóstico de cáncer de próstata en estadio temprano; el que no parece traducirse en un beneficio en la

supervivencia global y supervivencia específica para el cáncer de próstata. ⁽¹¹⁾

El hallazgo de que un aumento de la tasa de diagnóstico no se traduce en mejores tasas de mortalidad global y específica de la enfermedad; sino que es probablemente multifactorial, y se relaciona en parte con el curso natural prolongado y relativamente lento en muchos pacientes; particularmente en aquellos con cáncer de próstata de un grado bajo.⁽³⁰⁾ Los estudios anteriores tienen puntos comunes con el hecho de que el cribado de cáncer prostático con *PSA* aumenta el número de hombres diagnosticados con esta patología; pero no reduce la mortalidad específica del cáncer de próstata de forma significativa.

Conclusiones

1. Aunque la detección del cáncer de próstata con *PSA* puede reducir su mortalidad, la reducción absoluta del riesgo es muy pequeña. Sigue existiendo la duda de si los beneficios de la detección precoz no están compensados por los posibles daños en la calidad de vida, incluyendo los riesgos del sobrediagnóstico y las complicaciones del tratamiento.
2. Se sugiere que las discusiones en hombres con alto riesgo de cáncer de próstata comiencen desde los 40 a 45 años; incluyendo a los hombres de raza negra, hombres con antecedentes familiares de cáncer de próstata (particularmente en parientes menores de 65 años), y hombres en los que se conoce o probablemente tienen *BRCA1* o mutaciones *BRCA2* (grado 2C).
3. No se debe recomendar el cribado del cáncer de próstata en varones asintomáticos, a partir de los 50 años. No obstante, en aquellos pacientes que presenten especial interés o pertenezcan a grupos de riesgo, existe una recomendación clara en la participación del paciente en la toma de decisiones compartidas.
4. Un país con pobres recursos económicos debe ser muy cuidadoso al escoger un screening de cáncer de próstata, para aplicarlo a su población, en grandes proporciones.

Referencias Bibliográficas

1. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Ferlay J, *et al.* Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer*. 2016[citado 26 sep 2017]; 138(6):1388-1400. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.29894/full>

2. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-Specific Antigen as a Serum Marker for Adenocarcinoma of the Prostate. *N Engl J Med*. 1987[citado 26 sep 2017]; 317(15):909-916. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198710083171501>

3. Barry MJ, Albertsen PC. Is Prostate-Specific Antigen Screening “Proven Ineffective Care”? *Ann Intern Med*. 2016[citado 26 sep 2017]; 164(10):687-688. Disponible en: <http://annals.org/aim/article-abstract/2494541/prostate-specific-antigen-screening-proven-ineffective-care>

4. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJJ, *et al.* Measurement of Prostate-Specific Antigen in Serum as a Screening Test for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 1991[citado 26 sep 2017]; 324(17):1156-61. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199104253241702>

5. Rao AR, Motiwala HG, Karim OM. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int*. 2008[citado 26 sep 2017];101(1):5-10. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.2007.07138.x/full>

6. Chu TM, Wang MC, Papsidero L. Purified human prostate antigen [Internet]. US4446122 A, 1984, Estados Unidos [citado 26 sep 2017]. Disponible en: <http://www.google.com/patents/US4446122>

7. Ruiz López AI, Pérez Mesa JC, Cruz Batista Y, González Lorenzo LE. Actualización sobre cáncer de próstata. *CCM*. 2017 [citado 25 ene 2018]; 21(3). Disponible en: <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2637>

8. Yunda A, Shajaira D. Determinación de PSA total y PSA libre como apoyo al diagnóstico temprano de patologías prostáticas en hombres mayores a 50 años de edad de la parroquia arapicos del Cantón Palora.[Tesis].[Ecuador]: Universidad Técnica de Ambato - Facultad de Ciencias de la Salud - Carrera de Laboratorio Clínico;2017.140 p. Disponible en: <http://repositorio.uta.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/25612/1/Amaguaya%20Yunda%20Daniela%20Shajaira%201%201.pdf>
9. Wang D, Yang T, Zou Y, Yang X. Analysis of the Correlationship between Prostate Specific Antigen Related Variables and Risk Factor in Patients with Prostate Carcinoma. *Cancer Transl Med.* 2015 [citado 25 ene 2018]; 1 (3):77-79. Disponible en: <http://www.cancertm.com/text.asp?2015/1/3/77/159524>
10. Esquivel Parra LM, Caicedo Bolaños AM, Guaitarilla Soto JM, García Perdomo HA. Una mirada general a los biomarcadores para la tamización y el diagnóstico temprano del cáncer de próstata. *Urol Colombiana.* 2017[citado 26 sep 2017];26(2):110-152. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-uurologia-colombiana-398-articulo-una-mirada-general-los-biomarcadores-S0120789X16300843>
11. Pinsky PF, Prorok PC, Kramer BS. Prostate Cancer Screening — A Perspective on the Current State of the Evidence. *N Engl J Med.* 2017[citado 26 sep 2017]; 376(13):1285-1289. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs1616281?query=TOC>
12. Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, Pinsky PF, Moss SM, Qiu S, *et al.* Different Effects of Screening on Prostate Cancer Death in Two Trials. *Ann Intern Med.* 2017[citado 26 sep 2017]; 167 (7):1-16.Disponible en: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/P17-9043>
13. Brawley OW. Prostate Cancer Screening: What We Know, Don't Know, and Believe. *Ann Intern Med.* 2012[citado 26 sep 2017]; 157(2):135-136. Disponible en: <http://annals.org/aim/fullarticle/1166177/prostate-cancer-screening-what-we-know-don-t-know-believe>

14. Jalón Monzón A, Escaf Barmadah S, Viña Alonso LM, Jalón Monzón M. Aspectos actuales sobre el cribado en el cáncer de próstata. SEMERGEN. 2017[citado 26 sep 2017]; 43(5):387-93. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-aspectos-actuales-sobre-el-cribado-S1138359316301344>

15. Foley RW, Maweni RM, Gorman L, Murphy K, Lundon DJ, Durkan G, *et al.* European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators significantly outperform the Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) 2.0 in the prediction of prostate cancer: a multi-institutional study. BJUI. 2016[citado 26 sep 2017]; 118(5):706-713. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bju.13437/full>

16. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, *et al.* Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol. 2010[citado 26 sep 2017]; 11(8):725-732. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70146-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70146-7)

17. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Castle EP, Catalona WJ, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016. J Natl Compr Canc Netw. 2016[citado 26 sep 2017]; 14(5):509-519. Disponible en: <http://www.inccn.org/content/14/5/509.full>

18. Instituto Nacional del Cáncer. Estudio de Exámenes de Detección de Cáncer de Próstata, Pulmón, Colorrectal y Ovarios (PLCO): preguntas y respuestas. EE. UU: (NCI);21 may 2012 [citado 26 sep 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/prostata/investigacion/resultados-deteccion-plco-respuestas>

19. Moyer VA. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2012[citado 26 sep 2017]; 157(2):120-134.

Disponible en: <http://annals.org/aim/fullarticle/1216568/screening-prostate-cancer-us-preventive-services-task-force-recommendation>

20. Kilpeläinen TP, Pogodin-Hannolainen D, Kemppainen K, Talala K, Raitanen J, Taari K, *et al.* Estimate of Opportunistic Prostate Specific Antigen Testing in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Urol.* 2017[citado 26 sep 2017]; 198(1):50-57. Disponible en: <https://www.jurology.com/doi/pdf/10.1016/j.juro.2017.01.048>

21. Labajo Robledo R. PSA y cribado del cáncer de próstata: evidencias científicas. [citado 27 sep 2017]. Disponible en: <http://www.comsegovia.com/pdf/cursos/psa/Cancer%20de%20prostata.pdf>

22. National Cancer Institute. The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: Questions and Answers. *EE. UU: (NCI);*21 may 2012 [citado 26 sep 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/news-events/press-releases/2012/PLCOQandA>

23. Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, Remzi M, Rouprêt M, Truss M. Notificación y clasificación de complicaciones después de procedimientos quirúrgicos urológicos: una evaluación y recomendaciones del panel de guías clínicas de la EAU. *Act Urol Españolas.* 2013[citado 26 sep 2017]; 37(1):1-11. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210480612000551>

24. Novoa Gómez MM, Cruz Walteros CA, Rojas Serrano L, Wilde Winz K. Efectos secundarios de los tratamientos del cáncer de próstata localizado en la calidad de vida y el ajuste marital. *Univ Psychol.* 2003 [citado 26 sep 2017];2(2)169-186. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/647/64720207.pdf>

25. Neal DE. PSA testing for prostate cancer improves survival—but can we do better? *Lancet Oncol.* 2010[citado 26 sep 2017]; 11(8):702-703. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204510701522>

26. García González R, Mayayo Dehesa T. Cancer de próstata: sobretratamiento y sobrediagnóstico. Arch Españoles Urol. 2006[citado 26 sep 2017];59(6):563-569. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06142006000600001

27. Instituto Nacional del Cáncer. Planificar la transición para la atención del cáncer avanzado en la etapa final de la vida (PDQ®)–Versión para profesionales de salud. EE. UU: (NCI); [citado 27 sep 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/cancer-avanzado/planes/etapa-final-pro-pdq>

28. Instituto Nacional del Cáncer. Cuidados médicos cuando el tratamiento puede no ser una opción. EE. UU: (NCI);[19 sep 2018; citado 27 sep 2017]. Disponible en:<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/cancer-avanzado/opciones-de-cuidado>

29. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, *et al.* Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ.2010[citado 26 sep 2017];341:4543. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/341/BMJ.c4543>

30. Sagué Larrea JL. Urología. La Habana: Ciencias Médicas; 2012.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

[No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)