

DOI: <https://doi.org/10.23857/fipcaec.v7i4>

## Antígeno prostático específico y factores de riesgo asociados a anomalías prostáticas

*Specific prostate antigen and risk factors associated with prostate abnormalities*

*Antígeno específico da próstata e fatores de risco associados a anormalidades da próstata*

Beatriz Alexandra Gaibor-González <sup>I</sup>  
[gaibor-beatriz3565@unesum.edu.ec](mailto:gaibor-beatriz3565@unesum.edu.ec)  
<https://orcid.org/0000-0003-3421-9636>

José Clímaco Cañarte-Vélez <sup>II</sup>  
[jose.canarte@unesum.edu.ec](mailto:jose.canarte@unesum.edu.ec)  
<https://orcid.org/0000-0002-3843-1143>

**Correspondencia:** [gaibor-beatriz3565@unesum.edu.ec](mailto:gaibor-beatriz3565@unesum.edu.ec)

\* **Recepción:** 22/09/2022 \* **Aceptación:** 12/10/2022 \* **Publicación:** 19/11/2022

1. Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico Instituto de Posgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
2. Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico Instituto de Posgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.



## Resumen

Estudios previos describen que el antígeno prostático específico y el tamaño de la próstata es tan alta y positivamente correlacionados, pero no existe un consenso sobre la utilidad, especialmente porque los factores de riesgo son múltiples y controversiales. El objetivo del estudio fue analizar evidencias científicas sobre el antígeno prostático específico y los factores de riesgo asociado a anomalías prostáticas. La investigación de diseño documental tipo descriptivo, permitió seleccionar desde bases de datos científicas, en inglés y español, artículos relacionados al tema publicados entre los años 2018 a 2022, además de utilizar palabras claves concernientes al tema de estudio. En los criterios de inclusión se incluyeron artículos a texto completo, de revisión, originales, metaanálisis, reportes de caso, textos digitales de divulgación científica del último año y páginas oficiales de salud relacionadas al tema. Por lo que la evidencia actualmente disponible sugiere que el antígeno prostático específico es altamente sensible, pero poco específico para la detección del cáncer de próstata y su diferenciación de otras anomalías especialmente las benignas.

**Palabras clave:** Cáncer de próstata; Diagnóstico; Hiperplasia prostática benigna; Frecuencia; Factores predisponentes.

## Abstract

Previous studies describe that PSA and prostate size are so highly and positively correlated, but there is no consensus on its usefulness, especially since the risk factors are multiple and controversial. The objective of the study was to analyze scientific evidence on prostate specific antigen and the risk factors associated with prostate abnormalities. The research of descriptive documentary design, allowed to select from scientific databases, in English and Spanish, articles related to the subject published between the years 2018 to 2022, in addition to using keywords concerning the subject of study. The inclusion criteria included full text articles, review articles, original articles, meta-analyses, case reports, digital texts of popular science from the last year, and official health pages related to the subject. Therefore, the currently available evidence suggests that the specific prostate antigen is highly sensitive, but not very specific for the detection of prostate cancer and its differentiation from other anomalies, especially benign ones.

**Keywords:** Prostate cancer; Diagnosis; Benign prostatic hyperplasia; Frequency; Predisposing factors.

## Resumo

Estudios anteriores descrevem que o PSA e o tamanho da próstata são altamente e positivamente correlacionados, mas não há consenso sobre sua utilidade, especialmente porque os fatores de risco são múltiplos e controversos. O objetivo do estudo foi analisar as evidências científicas sobre o antígeno específico da próstata e os fatores de risco associados às anormalidades da próstata. A pesquisa de desenho documental descritivo, permitiu selecionar em bases de dados científicas, nos idiomas inglês e espanhol, artigos relacionados ao tema publicados entre os anos de 2018 a 2022, além de utilizar palavras-chave referentes ao tema de estudo. Os critérios de inclusão incluíram artigos em texto completo, artigos de revisão, artigos originais, meta-análises, relatos de casos, textos digitais de divulgação científica do último ano e páginas oficiais de saúde relacionadas ao assunto. Portanto, as evidências atualmente disponíveis sugerem que o antígeno específico da próstata é altamente sensível, mas não muito específico para a detecção do câncer de próstata e sua diferenciação de outras anomalias, especialmente as benignas.

**Palavras-chave:** Câncer de próstata; Diagnóstico; Hiperplasia prostática benigna; Frequência; Fatores predisponentes.

## Introducción

El antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) es una enzima serina proteasa producida por el epitelio cilíndrico del tejido prostático. Después de la producción, pasa a través de la capa de células basales, las células endoteliales y las membranas capilares para ingresar a la circulación sistémica. A nivel local, el PSA previene la coagulación seminal al descomponer estas proteínas en péptidos más pequeños. A medida que los hombres envejecen, la producción de espermatozoides se altera con un efecto adverso resultante en el conteo y la calidad de los espermatozoides, lo que afecta la función reproductiva. Sin embargo, la producción de PSA aumenta con la edad. Se cree que este aumento es una adaptación evolutiva que confiere aptitud genética sobre otras contrapartes masculinas. De esta forma, aumenta la prevalencia de padecimientos como la hiperplasia prostática benigna (HPB) en la población general (Chen et al., 2021)

La razón principal para la utilización de cualquier examen de detección debe ser que el procedimiento detecta las etapas prematuras de una condición patológica y permite una intervención temprana, evitando así una morbilidad innecesaria, antes de cualquier signo o síntoma clínico de la enfermedad. Para la detección del cáncer de próstata (CaP), un PSA elevado es la anomalía de laboratorio más común, ya que la mayoría de los hombres con CaP temprano no presentan síntomas. Sin embargo, el PSA, es clínicamente impreciso ya que tanto los procesos benignos como los malignos pueden elevar este marcador sérico. A pesar de los riesgos y beneficios de la prueba de detección de PSA en suero, es la herramienta más útil disponible para la detección temprana del CaP, brindando a las personas afectadas la mejor oportunidad de curación (*The Role of Prostate Specific Antigen Monitoring after Holmium Laser Enucleation of the Prostate - PubMed*, s. f.)

(Loloi et al., 2022) en su estudio publicado en el año 2022, sobre una iniciativa de mejora de la calidad, basada en tasas de detección de falsos negativos en el PSA secundario al uso del inhibidor de la 5-alfa reductasa, realizaron un estudio retrospectivo en pacientes con un valor de PSA documentado entre 2014 y 2017. Se recopilaron los datos demográficos de los pacientes, los resultados de PSA, el uso de 5-ARI y las características de los médicos. Se incluyeron 29.131 hombres. A 1.654 (5,7%) se les recetaron 5-ARI al menos 12 meses antes de la evaluación de PSA. 118 hombres (7,1%) tenían un valor que sería positivo si se corrigiera por el uso de 5-ARI, 33 (27,9%) de los cuales no tenían indicación de que el proveedor lo hubiera notado. Se pasó por alto a más de una cuarta parte de los hombres con falsos negativos. Esto ocurría con mayor frecuencia cuando el proveedor que ordenaba no era un urólogo. Existe una oportunidad educativa para mejorar la calidad de las pruebas de PSA mediante la prevención de pruebas falsas negativas.

(Jin et al., 2022) En su artículo de revisión sistemática y metanálisis sobre la precisión diagnóstica del PSA por debajo de 4 ng/ml como punto de corte para el diagnóstico de CaP en un entorno hospitalario, publicado en el año 2022, incluyeron un total de 11 estudios al finalizar el proceso de selección. El metanálisis mostró una sensibilidad de 0,92 y una especificidad de 0,16 para un punto de corte de PSA por debajo de 4 ng/mL. El área bajo la curva característica operativa del receptor resumen jerárquico fue 0,87, la razón de probabilidad positiva fue 1,23, la razón de probabilidad negativa fue 0,46 y la razón de probabilidad diagnóstica fue 2,64. Las sensibilidades y especificidades del PSA variaron según el rango de corte: 0,94 y 0,17 para 2 a 2,99 ng/mL, y 0,92

y 0,16 para 3 a 3,99 ng/mL, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en la sensibilidad y especificidad de los puntos de corte de PSA en el rango de 2 a 2,99 ng/mL y de 3 a 3,99 ng/mL. Aunque un punto de corte de PSA  $<3$  ng/mL es relativamente más sensible y específico que un PSA  $\geq 3$  ng/mL, no se encontraron diferencias significativas en la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de CaP. Por lo tanto, los clínicos deben elegir un punto de corte de PSA adecuado en función de las circunstancias clínicas y las características de los pacientes.

El diagnóstico diferencial de las anomalías en la próstata es amplio, abarcando condiciones comunes (adenocarcinoma acinar, HPB, prostatitis crónica, hemorragia, quistes, calcificaciones, atrofia y fibrosis) y menos comunes (tumores diferentes al adenocarcinoma acinar, prostatitis granulomatosa que contiene tuberculosis, abscesos y otras afecciones, y trastornos idiopáticos como la amiloidosis y la hiperplasia prostática benigna exofítica)(Han et al., 2021) El CaP es el cáncer más común en los hombres en los Estados Unidos y se estima que más de 34.000 hombres murieron con esta patología en el 2021. Por lo tanto, existe la necesidad de comprender mejor esta malignidad y desarrollar nuevas estrategias de diagnóstico precoz y de tratamiento efectivas (Makdissi et al., 2022)

La prostatitis es una causa común de visitas a médicos de atención primaria y urólogos. Los pacientes con prostatitis experimentan una morbilidad considerable y pueden permanecer sintomáticos durante muchos años, instaurándose la prostatitis crónica. Las concentraciones séricas de PSA suelen estar elevadas en la prostatitis aguda o en una fase activa de la prostatitis crónica (R. L. Siegel et al., 2021)

La HPB es una enfermedad que cursa con STUI, que constituyen el problema urológico más frecuente en aproximadamente un tercio de la población masculina mayor de 50 años. Algunos estudios han sugerido que la diabetes puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de BPH. Sin embargo, aún es controvertido si la diabetes agrava los STUI de estos pacientes (Xin et al., 2022) Numerosos estudios han informado una menor incidencia de CaP entre hombres con diabetes, aunque también se ha observado un mayor riesgo de cáncer de próstata agresivo y peor pronóstico (Crawley et al., 2018)

El CaP es la neoplasia maligna más común en los hombres. En Europa para el año 2018 ocupó el cuarto lugar en casuística después del cáncer de mama, colorrectal y de pulmón (Ferlay et al.,

2018a) No obstante, a nivel mundial, el CaP es el segundo cáncer más frecuente entre los hombres en las estadísticas mundiales de cáncer de 2018, con una tasa del 13,5%, después del cáncer de pulmón (14,5%) (Bray et al., 2018) Una de las características comunes involucradas en la patogénesis de esta enfermedad es el metabolismo alterado de los lípidos y la acumulación anormal de colesterol. El colesterol se puede utilizar más para la síntesis de hormonas o membranas, mientras que los intermediarios de la biosíntesis de colesterol son importantes para el anclaje de membranas de oncogenes, la síntesis de nucleótidos y el transporte de electrones mitocondriales. Dado que el colesterol y sus intermediarios de biosíntesis influyen en numerosos procesos celulares, se han descrito las vías de señalización comúnmente desreguladas en el CaP (PI3K/AKT/MTOR, MAPK, AR y p53) vinculadas con la regulación del homeostasis del colesterol (R. L. Siegel et al., 2021)

La determinación del PSA se viene utilizando desde hace décadas fundamentalmente dirigida hacia el diagnóstico de CaP. Esto ha producido un importante incremento en la incidencia de esta enfermedad y ha abierto un profundo debate en cuanto a la conveniencia de la utilización del PSA en el cribado del CaP, lo indudable es que la mortalidad por CaP ha mostrado una disminución gradual y sostenida en aproximadamente 30%, existiendo evidencia, aunque no concluyente, de que el tamizaje en base a esta prueba ha tenido una influencia importante en estos resultados (R. L. Siegel et al., 2021)

Con la finalidad de optimizar la sensibilidad y especificidad de la prueba y evitar sobre todo la realización de biopsias innecesarias, se ha propuesto el uso de diferentes variaciones para utilizarla en combinación con el PSA total. Entre ellas destaca el índice de PSA libre, por ser una de las más ampliamente utilizadas como rutina en la práctica clínica empleándose para discriminar entre la HPB y el CaP en varones con PSA total en la zona gris del PSA. A pesar del tiempo transcurrido, no existe un consenso sobre la utilidad de ninguna de las variantes de la prueba del PSA, incluyendo el índice de PSA libre, puesto que no se ha podido demostrar categóricamente que disminuya en forma importante la realización de biopsias innecesarias o que ayude a mejorar la evolución clínica del paciente (X.-D. Gao et al., 2022a)

En la actualidad se habla de los retos que el diagnóstico del cáncer ha generado a través del tiempo, donde se ha observado un sobrediagnóstico, entendiéndose por etiquetar a una persona con una enfermedad o condición anormal que no le habría causado daño si no se hubiera descubierto. Las

personas no obtienen ningún beneficio clínico del sobrediagnóstico, aunque pueden sufrir daños físicos, psicológicos o económicos. Se ha encontrado que 15-30 %, 20-50 %, 0-67 % y 50-90 % de las personas con cáncer de mama, próstata, pulmón y tiroides detectado por cribado, respectivamente, están sobrediagnosticadas, constituyéndose en uno de los principales desafíos de los sistemas de salud mundiales (Gaver, 2022)

A todos estos antecedentes se suma el hecho de que existe una creciente preocupación por el patrón variable de presentación del CaP en todo el mundo. Se han reportado algunas presentaciones inusuales definidas como una característica atípica en ausencia de STUI, con el diagnóstico de CaP solo sospechado después de un examen rectal digital (DRE) anormal y/o prueba PSA elevado (Salako et al., 2019a) Por tal motivo, en la presente investigación documental se analizan las evidencias científicas de la carga actual de las anomalías prostáticas con énfasis en las más comunes como son el CaP y la HPB, incluida la importancia de comprender la frecuencia y los tipos de estas afecciones, así como los factores de riesgo identificados hasta ahora y la función que tiene el PSA en cuanto al valor diagnóstico o pronóstico, a fin de contribuir en la tarea hasta ahora controversial de encontrar una prueba con la suficiente especificidad para discriminar con eficiencia a los pacientes candidatos o no a biopsia prostática o a cualquier otro procedimiento que representa costos de atención en tratamientos e intervenciones, seguimiento y registro real de casos y disminución de la mortalidad de la segunda causa de mortalidad en hombres, base fundamental de la presente investigación.

## **Metodología**

### **Diseño y alcance del estudio**

Investigación de diseño documental de tipo descriptivo y exploratorio el cual permitió seleccionar artículos relacionados al tema, donde los autores exponen los resultados obtenidos del mismo, logrando así obtener un conocimiento amplio con respecto al antígeno prostático específico, las anomalías prostáticas y sus factores de riesgo.

### **Estrategia de búsqueda**



Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos científicas PubMed, SciELO, Elsevier y Cochrane Library. También se incluyeron páginas web oficiales (Organización Mundial de la Salud: OMS; Centros para el Control y Prevención de Enfermedades: CDC, por sus siglas en inglés; Administración de Alimentos y Medicamentos: FDA, por sus siglas en inglés). Se utilizaron las palabras clave y términos MeSH: “PSA”, “Hiperplasia benigna de próstata”, “Cáncer de próstata”, “prostatitis”, “biomarcadores de Cáncer de próstata”, “anomalías prostáticas”, “biomarcadores urinarios, moleculares, genéticos y serológicos”, “Factores de riesgo para cáncer de próstata y anomalías prostáticas”. Se emplearon operadores booleanos “and”, “or”, para facilitar la búsqueda de la información.

### **Criterio de inclusión**

Para la recolección de información se incluyeron artículos a texto completo, de revisión, originales, metanálisis, reportes de caso, textos digitales de divulgación científica del último año y páginas oficiales de salud relacionadas al tema, considerando países a nivel mundial, publicados entre los años 2018 al 2022, sin restricción de idioma con el fin recopilar información actualizada.

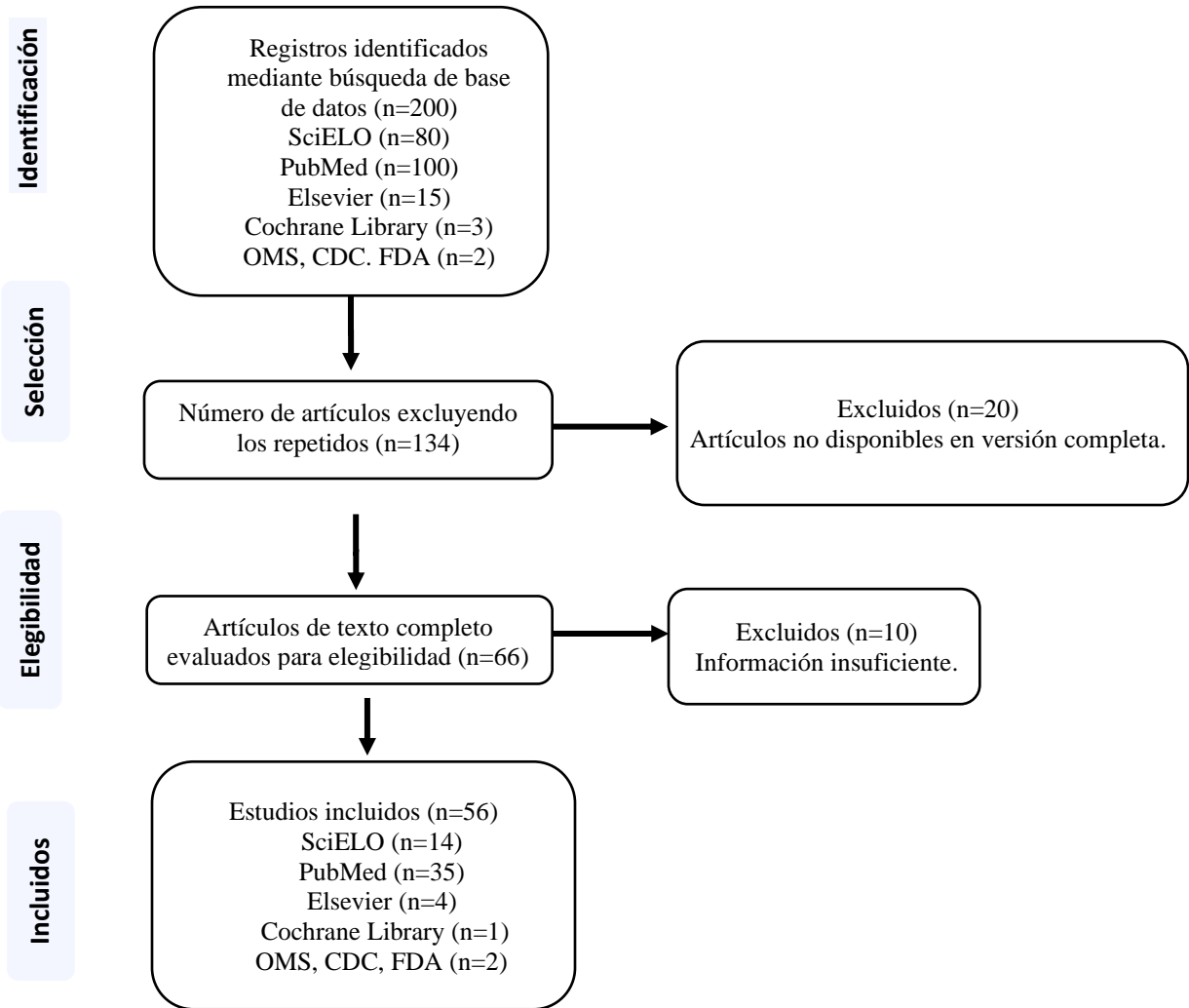
### **Criterio de exclusión**

Se excluyeron las tipologías de artículos duplicados, con información insuficiente, no disponibles en versión completa, cartas al editor, comentarios, opiniones, perspectivas, guías, blogs, selecciones bibliográficas, resúmenes o actas de congresos.

### **Proceso de selección y síntesis de la información**

En la selección inicial se incluyeron 200 artículos de las bases de datos científicas escogidas y aplicando los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 56 artículos que se relacionan en esta revisión. Una vez seleccionados los artículos, todos fueron evaluados de manera independiente en cuanto a características básicas de publicación, de diseño de los estudios, los resultados y sus conclusiones. Cuando durante la revisión hubo dudas para su inclusión, se dio paso a la revisión sistemática del texto completo del documento (Page et al., 2021a) (Figura 1).

#### **Identificación de estudios a través de bases de datos**



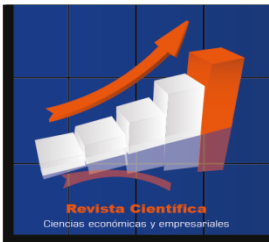
**Figura 1:** Diagrama de flujo PRISMA utilizado para la selección de artículos. Estrategia de búsqueda y selección del material científico para el desarrollo de la revisión ((Page et al., 2021b).

## Resultados

**Figura 2:** Frecuencia global de anomalías prostáticas en el quinquenio 2018-2022.

Autor	Año	País	Tipo de patología	Frecuencia
-------	-----	------	-------------------	------------

(Bray et al., 2018)	2018	Global	CaP	18,1 millones casos nuevos cáncer con 7,1% de CaP.
( <i>Cifras de Ecuador – Cáncer de Mama – Ministerio de Salud Pública</i> , s. f.)	2018	Ecuador	CaP	28.058 casos nuevos de cáncer y 3.322 (26%) de CaP
(Santos, 2018a)	2018	Brasil	CaP	66,1 casos nuevos por 100.000 hombres
(Sugimura et al., 2018 2019)	2018	Japón	Adenocarcinoma de células claras de uretra prostática	Reporte de 8 casos
(Salako et al., 2019a)	2019	Nigeria	CaP de presentación inusual	Reporte de 13 casos
(Madersbacher et al., 2019 2019a)	2019	Global	HPB	Se presentó en 30% de los hombres y su prevalencia aumenta casi linealmente hasta 80% en los mayores de 80 años.
(D. A. Siegel et al., 2020 2020)	2020	Estados Unidos	CaP	Entre 2003 y 2017 se presentó en 3,1 millones de casos nuevos en etapa localizada o T (77%), nodular o N (11%), distante o M (5%) y desconocida (7%)
(Zhou et al., 2020a)	2020	China	Lesión del sistema reproductivo por <i>Brucella sp.</i>	Reporte de 22 casos
( <i>Estadísticas de Incidencia</i> , 2019)	2020	Argentina	CaP	11.686 casos (18,7%)
(Reis et al., 2020)	2020	Latinoamérica	CaP	152.000 casos nuevos por año (6,8%)



(Z. Li et al., 2020a)	2020	Estados Unidos	Absceso enfisematoso candidiasis	prostático por	Reporte de 1 caso
(Tapsoba et al., 2021a)	2021	África	Adenocarcinoma prostático y tuberculosis aislada de próstata		Reporte de 2 casos
(Freedland et al., 2021a)	2021	Brasil	CaP		320 (37,7%)
(Song et al., 2021a)	2021	China	CaP		5.220 pacientes, 2.014 (38,6%) fueron CaP.
(Lagacé et al., 2021)	2021	Canadá	CaP		En 327.810: 113,57 casos por 100.000 hombres por año
(Lan et al., 2021)	2021	China	Absceso prostático <i>Brucella sp.</i>	por	Reporte de 8 casos
(Otifi et al., 2022a)	2022	Arabia Saudita	CaP e HPB		De 883 pacientes incluidos, 132 (15%) se sometieron a biopsia de próstata y se encontró 8,7% de CaP y 6,22% HPB.
(R. L. Siegel et al., 2022a)	2022	Estados Unidos	CaP		La proporción diagnosticado en una etapa distante aumentó del 3,9% al 8,2 % durante la última década.

### Interpretación

Para determinar la frecuencia de las anomalías prostáticas a nivel mundial durante los últimos cinco años, se seleccionaron 18 estudios de doce países, donde se visualiza que los reportes en su mayoría refieren el CaP, dado los programas de vigilancia que implementan algunos países, especialmente los desarrollados. El rango de afectación para el CaP se ubicó desde el 7,1% al 38,6%, observándose la mayor frecuencia en China (38,6%), Brasil (37,7%), Ecuador (26%) y Argentina (18,7%); sin embargo, a nivel global las tasas tienden a bajar hasta 7,1%. En otros países como

Canadá la frecuencia fue reportada en tasas de incidencia refiriéndose a 113,57 casos por 100.000 hombres por año, así mismo en otro estudio de Brasil se reportó una tasa de 66,1 casos nuevos por 100.000 hombres para el año 2018. En cuanto a otras anomalías prostáticas, la HPB fue descrita en dos estudios con una frecuencia de 6,22% en Arabia Saudita y 30% a nivel mundial. El resto de las patologías prostáticas se encontraron en reporte de casos de adenocarcinoma de células claras de uretra prostática, CaP de presentación inusual, lesión del sistema reproductivo o absceso prostático por *Brucella sp*, absceso prostático enfisematoso por candidiasis, adenocarcinoma prostático y tuberculosis aislada de próstata (Tabla 1).

**Figura 3:** Factores de riesgo asociados a la presencia de anomalías prostáticas.

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Hallazgos</b>
(Storebjerg et al., 2018a)	2018	Las alteraciones epigenéticas, incluidos los cambios en la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y la remodelación del nucleosoma
(on behalf of BPSC investigators et al., 2019)	2019	Asociación entre glucemia anormal en ayunas, hipertensión e hiperplasia prostática benigna.
(Van Cauwenbergh et al., 2020)	2020	Antecedentes familiares en la hiperplasia prostática benigna. Efectos epigenéticos transgeneracionales asociados a anomalías testiculares o prostáticas, trastornos metabólicos, anomalías del comportamiento y desarrollo de tumores.
(Harrison et al., 2020)	2020	Asociación no lineal inversa entre el IMC y el PSA. Estilos de vida no saludables (tabaquismo, alcoholismo), representan riesgos a valorar.
(Y. Wu et al., 2020)	2020	La hiperglucemia puede desempeñar un papel importante en el crecimiento de la próstata.
(Xia et al., 2020)	2020	La obesidad o el síndrome metabólico y sus factores patológicos se asociaron con un aumento de volumen prostático y un mayor riesgo de hiperplasia prostática benigna.
(Watts et al., 2020)	2020	El factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) y la testosterona pueden estar relacionados con el riesgo de cáncer de próstata.

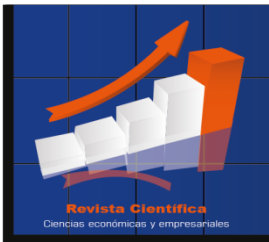
- (Mahboobnia et al., 2021) 2021 El colesterol y anomalías en el metabolismo del colesterol de las células cancerosas, incluidos los carcinomas de próstata, mama y colorrectal.
- (Xiong et al., 2021) 021 La prevalencia de la hiperplasia prostática benigna aumenta con la edad y la depresión aumenta los riesgos de STUI/HPB en hombres mayores.
- (Nyame et al., 2021) 2021 Los hombres negros en los Estados Unidos tienen tasas de cáncer de próstata marcadamente más altas que la población general.
- (Ferlay et al., 2018b) 021 Las vías de señalización desreguladas en el cáncer de próstata (PI3K/AKT/MTOR, MAPK, AR y p53) están vinculadas con la regulación de la homeostasis del colesterol.
- (Q. K. Li et al., 2021) 2021 Proteínas asociadas a tumores reveló expresiones reducidas de varias proteinasas: dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), carboxipeptidasa E (CPE) y el antígeno prostático específico (KLK3) en AG y CaP metastásico.
- (W. Wu et al., 2021) 2021 La dieta en el desarrollo de hiperplasia prostática benigna.
- (Kang et al., 2021) 2021 Entrenamiento en intervalos de alta intensidad para mejorar la condición física e inhibir la progresión bioquímica del CaP en hombres en vigilancia activa.
- (Zhang et al., 2021) 2021 Otras modificaciones epigenéticas: acetilación de la cromatina y/o modificaciones específicas de histonas
- (Ehlers & Merrill, 2022) 2022 Infección por *Staphylococcus saprophyticus* causa epididimitis y prostatitis.
- (X. Gao et al., 2022) 2022 La edad alta y los niveles de PSA fueron factores de riesgo para CaP.
- (Morka et al., 2022) 2022 La evidencia de estudios genéticos y clínicos sugiere que puede haber una asociación causal entre el CaP y el virus del papiloma humano (VPH).
- (Ene et al., 2022) 2022 Los procesos inflamatorios activan programas hiperproliferativos que aseguran el crecimiento fibromuscular de la próstata y una serie de cambios extracelulares

## Interpretación

Al identificar los factores de riesgo asociados a la presencia de anomalías prostáticas, se seleccionaron 19 estudios, donde se destacan diferentes factores predisponentes, en especial genéticos y alteraciones epigenéticas transgeneracionales que predisponen a procesos de transformación celular y consecuentemente al inicio de CaP e HPB. También se han evidenciado mayores tasas de CaP en hombres de raza negra, asociación causal con el virus del papiloma humano (VPH) y cambios en la expresión de proteínas asociadas a tumores, incluidas la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), carboxipeptidasa E (CPE) y el antígeno prostático específico (KLK3). Otros factores también han sido señalados, como bioquímicos y hormonales, mientras que se menciona a la dieta y el entrenamiento físico como posibles inductores en la mejora de la condición de salud de los individuos con anomalías prostáticas y el control del proceso inflamatorio que activan programas hiperproliferativos (Tabla 2).

**Figura 4:** Concentraciones séricas de antígeno prostático específico en patologías prostáticas.

Autor	Año	País	Hallazgos
(Ilic et al., 2018)	2018	Corea	721.718 hombres con PSA $\geq 3$ ng/ml. La detección del PSA puede aumentar la detección de cáncer de próstata localizado
(Lundgren et al., 2018)	2018	Suecia	PSA $\geq 10$ ng/ml conllevaba un riesgo significativo de detección de cáncer de próstata
(Pepe et al., 2020)	2020	Italia	Carcinoma primitivo de células pequeñas de próstata: PSA 4,8 ng/ml
(Chandra Engel et al., 2020)	2020	Suecia	PSA $\geq 3$ ng/ml ( $n = 4579$ hombres con STUI), de los cuales 1.797 (39,2%) resultaron con CaP y 353 (7,7%) con CaP avanzado
(Kim et al., 2021)	2021	Corea	tPSA: sin cáncer: 6.42 ng/ml (2.3%) con CaP: 6.13 ng/ml (2.8%)
(Freedland et al., 2021b)	2021b	Brasil	tPSA en CaP: 4.2 ng/mL (2.6–7.1)
(Song et al., 2021b)	2021b	China	En pacientes con CaP: PSA entre 4.0 y 10.0 ng/ml



(Nordström et al., 2021)	2021	Suecia	Promedio de PSA: 4.2 ng/ml en pacientes con síntomas del tracto urinario inferior, de los cuales el 3,9% con CaP tenían valores < 5 ng/ml y 4,2% con valores < a 7 ng/ml de PSA.
(Ferraro et al., 2021)	2021	Italia	Sin inflamación, las concentraciones séricas de PSA ≤ 4,1 (< 65 años) y ≤ 3,7 µg/L (≥ 65 años) excluyeron un CaP avanzado (definido como puntuación de Gleason ≥ 7 en la biopsia), mientras que PSA > 5,7 (< 65) y > 6,1 µg/L (≥ 65) debe abordar la referencia a la biopsia.
(Otfi 2022b)	et al., 2022	Arabia Saudita	En el 92% de los pacientes con CaP se encontró un nivel elevado de PSA > 4 ng/ml y en el 8% con valores normales
(Harrison 2020)	et al., 2022	Reino Unido	14.489 pacientes con CaP clínicamente significativo con promedio de PSA > 4 ng/ml, de los cuales aquellos con PSA de 6,95 ng/ml permitieron diferenciar la puntuación de Gleason entre moderada y alta.
(Cho 2022)	et al., 2022	Corea	PSA > 14,5 ng/ml en pacientes con CaP en etapa localizada, PSA > 125,2 ng/ml en etapa metastásica y PSA > 76,3 ng/ml en CaP metastásico resistente a la castración
(Msheik 2022)	et al., 2022	Beirut	347 pacientes con sospecha de cáncer incluyeron valores de tPSA > 10 ng/ml, de los cuales resultaron con CaP con valores de 37,42 ng/ml y con HPB con valores de 11,47 ng/ml.
(X.-D. Gao et al., 2022b)	2022	China	En 1.655 pacientes con enfermedades de la próstata registrados 528 de estos pacientes fueron diagnosticados de CaP (26,9% tenían PSA > 10 < 25 ng/ml, 14,6% > 25 < 50 ng/ml y 10,2% > 50 < 100 ng/ml) y 1.127 pacientes enfermedades benignas (incluyendo hipertrofia prostática benigna y prostatitis) 23% presentaron valores > 10 ng/ml, el resto tenían < 10 ng/ml.
(Karunasinghe et al., 2022)	2022	Global	Pacientes con CaP taiwaneses de dos cohortes: 41 ng/ml y 11 ng/ml respectivamente frente a 8,6 ng/ml en pacientes de Nueva Zelanda, 7,0 ng/ml para pacientes de Estados Unidos; mientras que los controles alcanzaron 5,8 ng/ml (p < 0,0001).



## Interpretación

Para documentar las concentraciones séricas del antígeno prostático específico en las diferentes condiciones o patologías prostáticas se seleccionaron 15 estudios que evidencian que las concentraciones séricas de PSA en la mayoría de los casos se encuentran por encima de 4ng/ml, asociadas con el desarrollo de CaP, y en algunos estudios correlacionadas a la puntuación de Gleason especialmente cuando está clasificada de moderada a alta; sin embargo, existen variaciones importantes en algunas poblaciones donde los pacientes con CaP tienen valores de PSA en el rango de referencia y pacientes con HPB con valores de 11,47 ng/ml y hasta un 23% de población control presentaron valores de PSA >10 ng/ml (Tabla 3).

## Discusión

En la presente investigación documental, se planteó analizar las evidencias científicas sobre el antígeno prostático específico y los factores de riesgo asociados a anomalías prostáticas, donde se encontró que la frecuencia de estas patologías durante los últimos cinco años, en estudios de doce países, en su mayoría se refieren a CaP, dado los programas de vigilancia que implementan algunos países, especialmente los desarrollados. El rango de afectación para el CaP se ubicó desde el 7,1% al 38,6%, mientras que la HPB fue descrita en dos estudios con una frecuencia de 6,22% en Arabia Saudita y 30% a nivel mundial. El resto de las patologías prostáticas se encontraron en reporte de casos (Bray et al., 2018)(Salako et al., 2019b)(Madersbacher et al., 2019b)(R. L. Siegel et al., 2022b) Los factores de riesgo asimismo son variados y con pesos relativos de acuerdo al contexto, sin embargo, los genéticos y alteraciones epigenéticas han sido ampliamente involucrados (Ferlay et al., 2018c)(Storebjerg et al., 2018b)(Van Cauwenbergh et al., 2020)(Q. K. Li et al., 2021)(Zhang et al., 2021)(Morka et al., 2022) así como bioquímicos y hormonales (Van Cauwenbergh et al., 2020) (Harrison et al., 2020)(on behalf of BPSC investigators et al., 2019)(Nyame et al., 2021) Las concentraciones séricas de PSA no siempre se asocian al desarrollo de CaP (29,(Freedland et al., 2021a)(Song et al., 2021a)(Ilic et al., 2018)(Kim et al., 2021)(Ferraro et al., 2021)(Cho et al., 2022) pudiendo encontrarse altos también en condiciones benignas de la próstata (X.-D. Gao et al., 2022a)(Otifi et al., 2022a)(Nordström et al., 2021)(Karunasinghe et al., 2022). La hiperplasia prostática benigna (HPB), el agrandamiento prostático benigno (BPE) y los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) pertenecen a las enfermedades más frecuentes en los hombres



que envejecen. Más allá de la sexta década de la vida, más del 30% de los hombres sufren STUI de moderados a graves que requieren intervención (Madersbacher et al., 2019a) La fisiopatología de la BPH/BPE todavía no se conoce por completo y la prevalencia es difícil de puntualizar dado que los programas de vigilancia dan énfasis en el CaP; sin embargo, la frecuencia mundial de las anomalías prostáticas de acuerdo a lo compilado en esta investigación en doce países evidencia que en primer lugar el CaP ocupa un rango de 7,1 a 38,6%, siendo los países latinoamericanos como Brasil (37,7%), Ecuador (26%) y Argentina (18,7%) los de mayor prevalencia, mientras que China reportan frecuencias de hasta 38,6% y en Estados Unidos para el año 2020, 3,1 millones de hombres fueron diagnosticados con CaP, alcanzando cifras tan altas de hasta 77% en ese grupo con CaP en etapa localizada o T y la proporción de casos diagnosticados en una etapa distante aumentó del 3,9% al 8,2% durante la última década; constituyéndose así en el cáncer más frecuente en hombres en casi todo el mundo (Bray et al., 2018)(Madersbacher et al., 2019a)(R. L. Siegel et al., 2022a) El CaP se considera una enfermedad grave por el peligro de su metástasis en otras partes del cuerpo, como la vejiga, los huesos y el recto. Para 2030, se espera hasta 1,7 millones de pacientes con CaP en todo el mundo, con casi medio millón de muertes correspondientes cada año (Reda et al., 2018) Sin embargo, las anomalías benignas de la próstata son poco registradas en las estadísticas, por su aporte a la mortalidad de los países, de hecho, la importancia epidemiológica de este seguimiento está en la posibilidad del diagnóstico e instauración temprana del tratamiento, en virtud que en algunos países como Estados Unidos de América y en casi todo el mundo el CaP es la segunda causa principal de muerte en los hombres, después del cáncer de pulmón, es decir aproximadamente uno de cada 41 hombres morirá por CaP, de allí de la aplicación de programas de seguimiento en esos países, que en este estudio permitieron conocer en los últimos cinco años el reporte de casos en grupos con HPB que alcanza hasta el 30% a nivel global (Madersbacher et al., 2019a) o desde 6,22% en Arabia Saudita (Otifi et al., 2022a) el resto de las patologías prostáticas se encontraron en reporte de casos de adenocarcinoma de células claras de uretra prostática (65), CaP de presentación inusual (16), lesión del sistema reproductivo o absceso prostático por *Brucella* (Zhou et al., 2020b)(R. L. Siegel et al., 2022c) absceso prostático enfisematoso por candidiasis (Z. Li et al., 2020b) adenocarcinoma prostático y tuberculosis aislada de próstata (Tapsoba et al., 2021b)

La evidencia de la asociación entre los STUI y el CaP, en particular el CaP clínicamente significativo, es equívoca y existe evidencia contradictoria sobre la asociación entre el CaP y los STUI, de hecho, Chandra y col. (Chandra Engel et al., 2020) reportan que sus datos no respaldan ninguna asociación clínicamente significativa entre STUI y CaP. Específicamente, los hombres con CaP avanzado no exhibieron más síntomas urinarios que los hombres sin cáncer. Asimismo, los factores de riesgo asociados a la presencia de anomalías prostáticas descritos hasta el momento son inciertos, tal como se demuestra en esta investigación documental, donde se evidencia que estos dependen de factores como la edad (Xiong et al., 2021)(X. Gao et al., 2022) y algunas condiciones de base como o factores ambientales como hipercolesterolemia (Mahboobnia et al., 2021)hiperglucemia, sobrepeso u obesidad, hipertensión arterial (Merriel et al., 2022a)(on behalf of BPSC investigators et al., 2019)(Y. Wu et al., 2020)(Xia et al., 2020) e inclusive infecciones por virus como el VPH (Morka et al., 2022) para el CaP y *Staphylococcus saprophyticus* como causa de epididimitis y prostatitis (Ehlers & Merrill, 2022) los antecedentes familiares (Van Cauwenbergh et al., 2020)

Si bien los factores de riesgo establecidos para el CaP son la edad y los antecedentes familiares, la relación entre síndrome metabólico (SM) y la raza/etnicidad, merecen mención aparte por lo controvertido de los múltiples estudios. Algunos han demostrado que SM aumenta el riesgo de CaP, como el reportado por Fragkoulis y col. (107), mientras que algunos estudios han indicado que el SM reduce el riesgo de CaP (108) y algunos no han demostrado relación entre SM y CaP (109) e inclusive recientemente en poblaciones afrodescendientes, que se ven afectadas de forma desproporcionada por el CaP (110).

Un metanálisis reciente mostró en el análisis univariado, que la mayor edad, mayor hipertrigliceridemia, menor HDL-C y mayores niveles de PSA aumentaron el riesgo de CaP. Sin embargo, la hiperglucemia y la hipertensión disminuyeron el riesgo de CaP. El SM y la obesidad no afectaron el riesgo de CaP. Sin embargo, en el análisis logístico multivariado, encontraron que el SM, la hipertensión, la hiperlipidemia, la hiperglucemia y la obesidad no se relacionaron con el riesgo de CaP. La edad alta y los niveles de PSA fueron factores de riesgo para el cáncer de próstata (14). Esta información podría complementarse con una investigación muy reciente realizada por Liu y col. (111) que sugieren que el polimorfismo del gen de la enzima glutatión S-transferasa (GST) puede ser un factor de riesgo para CaP y puede predecir la susceptibilidad y malignidad de

CaP. En segundo lugar, en pacientes SM, el genotipo nulo de GSTT1 aumentó significativamente el riesgo de CaP.

La edad alta y los niveles de PSA son factores de riesgo para el CaP. No obstante, varios estudios de atención secundaria sugieren que los síntomas no discriminan bien entre el CaP y la HPB. Esta suposición no se ha probado en gran medida en las poblaciones de atención primaria y contrasta con los estudios que muestran que la mayoría de los pacientes diagnosticados con CaP acuden a consulta médica con STUI antes del diagnóstico (Østerø í Jákupsstovu & Brodersen, 2018) (Donnelly et al., 2019). Esta controversia también significa que los STUI y otros síntomas relevantes pueden no informarse o ser el foco de algunos estudios potencialmente relevantes de PSA para el CaP y pueden limitar la sensibilidad de la estrategia de búsqueda empleada (Merriel et al., 2022a) Ahmed y col. (Ahmed et al., 2022) describen que existen disparidades entre la presentación del CaP y el comportamiento clínico-patológico entre los hombres negros nigerianos y sudafricanos. Los hombres nigerianos mostraron un mayor riesgo de enfermedad en la presentación. Las interacciones ambientales-genéticas necesitan una mayor exploración en la etiopatogenia del CaP en hombres negros de ascendencia africana.

Las personas afroamericanas/negras tienen una carga de cáncer desproporcionada, incluida la mortalidad más alta y la supervivencia más baja de cualquier grupo racial/étnico para la mayoría de los cánceres. Cada 3 años, la Sociedad Estadounidense del Cáncer estima la cantidad de nuevos casos de cáncer y muertes de personas negras en los Estados Unidos y recopila los datos más recientes sobre la incidencia del cáncer, mortalidad, supervivencia, detección y factores de riesgo utilizando datos basados en la población del Instituto Nacional del Cáncer (Santos, 2018b) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, según estimaciones en el año 2022, habrá aproximadamente 224.080 nuevos casos de cáncer y 73.680 muertes por cáncer entre las personas negras en los Estados Unidos. Durante el período más reciente de 5 años, los hombres negros tuvieron una tasa de incidencia un 6% más alta, pero una mortalidad un 19% más alta que los hombres blancos en general. Esto implica un riesgo aproximadamente 2 veces mayor de muerte por mieloma, cáncer de estómago y CaP. La disparidad general de mortalidad por cáncer se está reduciendo entre los hombres negros y blancos debido a una disminución en el cáncer de pulmón y de próstata en los hombres negros. Sin embargo, la disminución de la mortalidad por CaP en los

hombres negros disminuyó del 5% anual entre 2010 y 2014 al 1,3% entre 2015 y 2019. Así mismo, recientemente se demostró que los perfiles de riesgo de CaP con PSA altos (>20 ng/mL), fueron más comunes entre los hombres negros versus los hombres blancos no hispanos. Se observó un aumento persistente del 67% en las probabilidades de PSA alto entre los hombres negros y se describe como un nuevo factor el nivel socioeconómico del vecindario como el hallazgo más fuertemente asociado con la disparidad racial en el PSA alto (Press et al., 2022). Estos hallazgos, junto a los observados en esta investigación evidencian la necesidad de intervenciones específicas para reducir las marcadas desigualdades por cáncer en la comunidad de raza/etnia negra y afrodescendiente.

Al identificar los factores de riesgo asociados a la presencia de anomalías prostáticas, se seleccionaron 19 estudios, donde se destacan diferentes factores predisponentes, en especial genéticos y alteraciones epigenéticas transgeneracionales que predisponen a procesos de transformación celular (Metilación del ADN, acetilación de la cromatina y modificaciones específicas de histonas) y consecuentemente al inicio de CaP e HPB (Ferlay et al., 2018c)(Storebjerg et al., 2018a)(Q. K. Li et al., 2021). Las alteraciones genómicas en CaP completamente integradas brindan información sobre la heterogeneidad genética molecular de esta patología, lo que podría contribuir a la toma de decisiones de diagnóstico, pronóstico y tratamiento supresores tumorales clave, tal como se evidencia en esta investigación y concuerda con lo expresado por Mazzu y col. (Mazzu et al., 2022) en su investigación sobre expresión dinámica de SNAI2 en el cáncer de próstata como predictor de la progresión tumoral y la sensibilidad a los fármacos.

Se han utilizado o probado varios umbrales de PSA específicos de la edad para la detección del CaP (118). La literatura sugiere muchos otros factores asociados con el PSA, incluido el IMC (17), el tabaquismo (Tarantino et al., 2021) el consumo de alcohol (Merriel et al., 2022a) el origen étnico (Nyame et al., 2021) y los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) asociados con el PSA solo o con el PSA y el cáncer de próstata (Gudmundsson et al., 2018). Li y col. (Q. K. Li et al., 2021) han registrado múltiples polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que alteran las funciones de los genes cercanos que conducen a efectos específicos de la edad en el nivel de PSA. Sin embargo, no se encuentran en la literatura evaluaciones de múltiples factores variables asociados con el PSA, especialmente en cohortes de varios continentes.

Al documentar las concentraciones séricas del antígeno prostático específico (PSA) en las diferentes condiciones o patologías prostáticas a partir de 15 estudios que evidencian que las concentraciones séricas de PSA en la mayoría de los casos se encuentran por encima de 4ng/ml, asociadas con el desarrollo de CaP (Ilic et al., 2018)(Msheik et al., 2022)), y en algunos estudios correlacionadas a la puntuación de Gleason especialmente cuando está clasificada de moderada a alta (Merriel et al., 2022b); sin embargo, existen variaciones importantes en algunas poblaciones donde los pacientes con CaP tienen valores de PSA en el rango de referencia (Otifi et al., 2022b)y pacientes con HPB con valores de 11,47 ng/ml (Msheik et al., 2022)y hasta un 23% de población control presentaron valores de PSA >10 ng/ml (X.-D. Gao et al., 2022b)Esto permite inferir que, hasta la actualidad, se debate si la detección basada en el PSA es oportuna y reduce efectivamente la mortalidad por CaP. Parte de la incertidumbre podría estar relacionada con las deficiencias en los umbrales de corte del PSA fundamentados en la edad que se utilizan en las pruebas de detección. Esto es corroborado por Karunasinghe y col. (Karunasinghe et al., 2022) que muestran datos que sugieren que los umbrales de corte únicos de PSA factorizados con la demografía, el estilo de vida y la genética pueden ser más apropiados para la detección del CaP.

La relación entre algunos factores identificados como predisponentes y el CaP sigue sin estar clara. Sin embargo, existe una asociación inversa entre el IMC y el PSA y hasta el momento, no existe un programa de screening o un diagnóstico precoz basado en marcadores y/o pruebas claramente establecido o recomendado. Se ha evidenciado que cuando el PSA está entre 4 y 10 ng/ml se obtienen tasas de biopsias negativas en torno al 65-70% con una especificidad aproximadamente del 20 al 45%. Si se repite la biopsia se detectará cáncer de próstata en el 10-35% de los casos. A pesar de ello en las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU) recomiendan repetir la biopsia si a pesar de una primera biopsia negativa se sigue teniendo una alta sospecha (Egger SE, 2020).

No obstante, es evidente que la introducción de otros tipos de biomarcadores ha mejorado drásticamente la detección, el pronóstico y la evaluación del riesgo de CaP. A pesar del progreso realizado en el descubrimiento de biomarcadores candidatos adecuados, pocos se han utilizado en un entorno clínico (Kidd et al., 2022) (Galosi et al., 2021a)). Se requieren estudios a gran escala y multiinstitucionales para validar la eficacia y la rentabilidad de estas nuevas tecnologías.

En estudios previos el PSA no proporcionó una estimación válida del riesgo de CaP avanzado debido a su mayor variabilidad y la baja probabilidad previa a la prueba de CaP. Los umbrales de PSA propuestos pueden respaldar la decisión de realizar una biopsia, excepto en pacientes con prostatitis asintomática o HPB que no pueden identificarse antes de la biopsia (Ferraro et al., 2021). La investigación sobre biomarcadores plasmáticos continúa, principalmente basada en el PSA y derivados. Su capacidad de predicción y calibración es muy dependiente del escenario clínico y de la prevalencia de la enfermedad (Galosi et al., 2021b)(Gómez et al., 2022) Los estudios sobre biomarcadores séricos dejan en evidencia que los modelos más estudiados mejoran frente a un modelo simplista de PSA o derivados aislados, y los resultados documentados en la presente investigación permiten sugerir la necesidad de estudios aleatorizados comparativos abordando modelos multivariantes predictivos en el escenario actual del uso de la imagen para realmente demostrar su utilidad y costo-utilidad.

Es indudable que ha mejorado del diagnóstico de CaP en los últimos años, especialmente en los casos clínicamente significativos y esto implica reducción en el número de biopsias innecesarias y evita el tratamiento injustificado del CaP, pero es imprescindible estratificar correctamente a los pacientes para evitar biopsias innecesarias y el sobretreatmento en pacientes de bajo riesgo, así como diseñar la mejor estrategia en aquellos con enfermedad de alto riesgo y a fin de aclarar el verdadero papel diagnóstico de estos nuevos biomarcadores, son absolutamente necesarios nuevos estudios comparativos prospectivos en diferentes poblaciones para evaluar su utilidad clínica en combinación con la resonancia magnética y la biopsia por fusión (Ballesteros Ruiz et al., 2022)(Basourakos et al., 2022).

Los biomarcadores tisulares también se describen como una herramienta útil en medicina de precisión para orientar la toma de decisiones, tal como lo sugieren Álvarez Múgica y Jalón Monzón (Ayyad et al., 2022) en su estudio recientemente publicado sobre biomarcadores tisulares en CaP, con la desventaja que solo es aplicable a casos sometidos a biopsias, recomendándose además, la detección de marcadores moleculares que pueden aumentar la sensibilidad y la especificidad diagnósticas del CaP (Kamoun et al., 2018) y probablemente permitirían un considerando en la “zona gris” amplia del PSA sérico total de 2,0 a 25,0 ng/ml en el diagnóstico diferencial de CaP y enfermedades prostáticas benignas (DBP) en hombres. La combinación de diferentes técnicas diagnósticas pareciera mejorar la eficacia para la instauración de tratamiento en los CaP. A este



respecto vale acotar que para el año 2022, Ayyad y col. han propuesto un sistema de diagnóstico asistido por computadora no invasivo que integra dos modalidades de imágenes de resonancia magnética que utiliza la combinación de características funcionales para toda la próstata e integrados con los resultados de la prueba de PSA.

Para la detección de patologías prostáticas especialmente CaP, un PSA sérico elevado es la anomalía de laboratorio más común, dado que la mayoría de los hombres con CaP temprano no tiene síntomas. Sin embargo, el PSA, es clínicamente impreciso ya que tanto los procesos benignos como los malignos pueden elevar este marcador sérico. No obstante, a pesar de los riesgos y beneficios de la prueba de detección de PSA en suero, sigue siendo la herramienta más útil disponible para la detección temprana del CaP. Además, por ser un método no invasivo se ha usado para diagnosticar el CaP de forma rutinaria, pero además de las desventajas antes mencionada en esta investigación documental, no refleja las características de las células para permitir la evaluación de la progresión del cáncer. Analizando integralmente todos los hallazgos, es necesario en futuros estudios indagar y comprender las diferencias de incidencia y supervivencia por etapa, raza/etnia, factores genéticos y epigenéticos que podrían contribuir a guiar la planificación de la salud pública relacionada con la detección, el tratamiento y la atención de los sobrevivientes de CaP. La investigación futura sobre las diferencias por etapa y edad podría informar las intervenciones destinadas a mejorar las disparidades en los resultados observados a lo largo del tiempo. La razón principal para la utilización de cualquier examen de detección debe ser que el procedimiento detecta las etapas prematuras de una condición patológica y permite una intervención temprana, evitando así una morbilidad o mortalidad innecesaria, antes de cualquier signo o síntoma clínico de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

La frecuencia mundial de las anomalías prostáticas en los últimos cinco años permitió evidenciar un rango de afectación para el CaP entre 7,1% a 38,6%, observándose la mayor frecuencia en China (38,6%), Brasil (37,7%), Ecuador (26%) y Argentina (18,7%); sin embargo, a nivel global las tasas tienden a bajar hasta 7,1%. Otras anomalías prostáticas incluyeron hiperplasia prostática benigna con 30% de frecuencia, adenocarcinoma de células claras de uretra prostática, CaP de presentación inusual, lesión del sistema reproductivo o absceso prostático por *Brucella sp*, absceso prostático



enfisematoso por candidiasis, adenocarcinoma prostático y tuberculosis aislada de próstata se encontraron en reporte de casos.

La identificación de los factores de riesgo asociados a la presencia de anomalías prostáticas, destacan además de los inherentes a la edad, etnia/raza, los genéticos y alteraciones epigenéticas transgeneracionales que predisponen a procesos de transformación celular y consecuentemente al inicio de CaP e HPB. Los ambientales como infecciones, hiperglucemia, síndrome metabólico, alteraciones lipídicas, sobrepeso y obesidad, hábitos y estilos de vida no saludables; así mismo, el factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) y la testosterona y el control del proceso inflamatorio que activan programas hiperproliferativos.

Las concentraciones séricas de PSA en la mayoría de los casos se encuentran por encima de 4ng/ml, asociadas con el desarrollo de cáncer, sin embargo, existen variaciones importantes en algunas poblaciones donde los pacientes con cáncer de próstata tienen valores de PSA en el rango de referencia y pacientes con enfermedad benigna con valores de 11,47 ng/ml y hasta un 23% de población control con valores de PSA >10 ng/ml; por lo que la evidencia actualmente disponible sugiere que el PSA es altamente sensible, pero poco específico para la detección del cáncer de próstata y su diferenciación de otras anomalías especialmente las benignas.

## Referencias

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Chandra Engel, J., Palsdottir, T., Aly, M., Egevad, L., Grönberg, H., Eklund, M., & Nordström, T. (2020). Lower urinary tract symptoms (LUTS) are not associated with an increased risk of prostate cancer in men 50–69 years with PSA  $\geq 3$  ng/ml. *Scandinavian Journal of Urology*, 54(1), 1-6. <https://doi.org/10.1080/21681805.2019.1703806>
3. Chen, P.-Y., Chen, S.-M., Juang, H.-H., Hou, C.-P., Lin, Y.-H., Yang, P.-S., Chen, C.-L., Chang, P.-L., Lin, K.-Y., & Tsui, K.-H. (2021). Prostate-Specific Antigen Velocity Predicts Surgical Outcome of Thulium Laser Enucleation of the Prostate. *Frontiers in Medicine*, 8, 783221. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.783221>

4. *Cifras de Ecuador – Cáncer de Mama – Ministerio de Salud Pública.* (s. f.). Recuperado 26 de octubre de 2022, de <https://www.salud.gob.ec/cifras-de-ecuador-cancer-de-mama/>
5. Crawley, D., Chamberlain, F., Garmo, H., Rudman, S., Zethelius, B., Holmberg, L., Adolfsson, J., Stattin, P., Carroll, P., & Van Hemerijck, M. (2018). A systematic review of the literature exploring the interplay between prostate cancer and type two diabetes mellitus. *ecancermedicalscience*, 12. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.802>
6. Ehlers, S., & Merrill, S. A. (2022). *Staphylococcus Saprophyticus*. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482367/>
7. Ene, C.-V., Nicolae, I., Geavlete, B., Geavlete, P., & Ene, C. D. (2022). IL-6 Signaling Link between Inflammatory Tumor Microenvironment and Prostatic Tumorigenesis. *Analytical Cellular Pathology*, 2022, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2022/5980387>
8. *Estadísticas—Incidencia.* (2019, febrero 17). Argentina.gob.ar. <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>
9. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Dyba, T., Randi, G., Bettio, M., Gavin, A., Visser, O., & Bray, F. (2018a). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer*, 103, 356-387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
10. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Dyba, T., Randi, G., Bettio, M., Gavin, A., Visser, O., & Bray, F. (2018b). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer*, 103, 356-387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
11. Ferraro, S., Bussetti, M., Bassani, N., Rossi, R. S., Incarbone, G. P., Bianchi, F., Maggioni, M., Runza, L., Ceriotti, F., & Panteghini, M. (2021). Definition of Outcome-Based Prostate-Specific Antigen (PSA) Thresholds for Advanced Prostate Cancer Risk Prediction. *Cancers*, 13(14), 3381. <https://doi.org/10.3390/cancers13143381>
12. Freedland, A. R., Muller, R. L., Hoyo, C., Turner, E. L., Moorman, P. G., Faria, E. F., Carvalhal, G. F., Reis, R. B., Mauad, E. C., Carvalho, A. L., & Freedland, S. J. (2021a). Implications of Regionalizing Care in the Developing World: Impact of Distance to

- Referral Center on Compliance to Biopsy Recommendations in a Brazilian Prostate Cancer Screening Cohort. *Prostate Cancer*, 2021, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2021/6614838>
13. Freedland, A. R., Muller, R. L., Hoyo, C., Turner, E. L., Moorman, P. G., Faria, E. F., Carvalho, G. F., Reis, R. B., Mauad, E. C., Carvalho, A. L., & Freedland, S. J. (2021b). Implications of Regionalizing Care in the Developing World: Impact of Distance to Referral Center on Compliance to Biopsy Recommendations in a Brazilian Prostate Cancer Screening Cohort. *Prostate Cancer*, 2021, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2021/6614838>
  14. Gao, X., Li, R., Jin, T., & Tang, H. (2022). The Association Between Metabolic Syndrome and Prostate Cancer Risk: A Large-Scale Investigation and Study of Chinese. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 787268. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.787268>
  15. Gao, X.-D., Miao, Q., Zhang, J.-L., Zhai, J.-Z., Gui, X.-M., Cai, Y.-H., Niu, Q., & Cai, B. (2022). Clinical application of free/total PSA ratio in the diagnosis of prostate cancer in men over 50 years of age with total PSA levels of 2.0–25.0 ng ml<sup>-1</sup> in Western China. *Asian Journal of Andrology*, 24(2), 195. <https://doi.org/10.4103/aja202182>
  16. Gaver, A. (2022). Too Much Healthcare: The Harmful Combination of Overdiagnosis and Medical Overuse, Told and Untold Stories. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*, 24(6), 399-402.
  17. Han, C., Zhu, L., Liu, X., Ma, S., Liu, Y., & Wang, X. (2021). Differential diagnosis of uncommon prostate diseases: Combining mpMRI and clinical information. *Insights into Imaging*, 12(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s13244-021-01024-3>
  18. Harrison, S., Tilling, K., Turner, E. L., Martin, R. M., Lennon, R., Lane, J. A., Donovan, J. L., Hamdy, F. C., Neal, D. E., Bosch, J. L. H. R., & Jones, H. E. (2020). Systematic review and meta-analysis of the associations between body mass index, prostate cancer, advanced prostate cancer, and prostate-specific antigen. *Cancer Causes & Control*, 31(5), 431-449. <https://doi.org/10.1007/s10552-020-01291-3>
  19. Ilic, D., Djulbegovic, M., Jung, J. H., Hwang, E. C., Zhou, Q., Cleves, A., Agoritsas, T., & Dahm, P. (2018). Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: A systematic review and meta-analysis. *BMJ*, k3519. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3519>
  20. Jin, Y., Jung, J. H., Han, W. K., Hwang, E. C., Nho, Y., Lee, N., Yun, J. E., Lee, K. S., Lee, S. H., Lee, H., & Yu, S.-Y. (2022). Diagnostic accuracy of prostate-specific antigen below

- 4 ng/mL as a cutoff for diagnosing prostate cancer in a hospital setting: A systematic review and meta-analysis. *Investigative and Clinical Urology*, 63(3), 251-261. <https://doi.org/10.4111/icu.20210429>
21. Kang, D.-W., Fairey, A. S., Boulé, N. G., Field, C. J., Wharton, S. A., & Courneya, K. S. (2021). Effects of Exercise on Cardiorespiratory Fitness and Biochemical Progression in Men With Localized Prostate Cancer Under Active Surveillance: The ERASE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, 7(10), 1487. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3067>
22. Kim, J. Y., Yu, J. H., Sung, L. H., Cho, D. Y., Kim, H.-J., & Yoo, S. J. (2021). Usefulness of the prostate health index in predicting the presence and aggressiveness of prostate cancer among Korean men: A prospective observational study. *BMC Urology*, 21(1), 131. <https://doi.org/10.1186/s12894-021-00897-2>
23. Lagacé, F., Ghazawi, F. M., Le, M., Savin, E., Zubarev, A., Powell, M., Moreau, L., Sasseville, D., Popa, I., & Litvinov, I. V. (2021). Incidence and Mortality of Prostate Cancer in Canada during 1992–2010. *Current Oncology*, 28(1), 978-990. <https://doi.org/10.3390/curroncol28010096>
24. Lan, S., Guo, Z., He, Y., Liu, W., & Guo, H. (2021). Brucella prostatic abscess: A retrospective study of eight cases and a literature review. *Journal of International Medical Research*, 49(9), 030006052110274. <https://doi.org/10.1177/03000605211027442>
25. Li, Q. K., Chen, J., Hu, Y., Höti, N., Lih, T.-S. M., Thomas, S. N., Chen, L., Roy, S., Meeker, A., Shah, P., Chen, L., Bova, G. S., Zhang, B., & Zhang, H. (2021). Proteomic characterization of primary and metastatic prostate cancer reveals reduced proteinase activity in aggressive tumors. *Scientific Reports*, 11(1), 18936. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98410-0>
26. Li, Z., Wen, J., & Zhang, N. (2020). Emphysematous prostatic abscess due to candidiasis: A case report and review of the literature. *Medicine*, 99(9), e19391. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019391>
27. Loloi, J., Wei, M., Babar, M., Zhu, D., Fram, E. B., & Maria, P. (2022). Rates of False-Negative Screening in Prostate Specific Antigen Secondary to 5-Alpha Reductase Inhibitor

- Usage: A Quality-Improvement Initiative. *International Braz j Urol*, 48, 688-695. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2022.0099>
28. Lundgren, P.-O., Kjellman, A., Norming, U., & Gustafsson, O. (2018). Long-Term Outcome of a Single Intervention Population Based Prostate Cancer Screening Study. *Journal of Urology*, 200(1), 82-88. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.01.080>
29. Madersbacher, S., Sampson, N., & Culig, Z. (2019). Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. *Gerontology*, 65(5), 458-464. <https://doi.org/10.1159/000496289>
30. Mahboobnia, K., Pirro, M., Marini, E., Grignani, F., Bezsonov, E. E., Jamialahmadi, T., & Sahebkar, A. (2021). PCSK9 and cancer: Rethinking the link. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 140, 111758. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111758>
31. Makdissi, F. B. A., Santos, S. S., Bitencourt, A., & Campos, F. A. B. (2022). An introduction to male breast cancer for urologists: Epidemiology, diagnosis, principles of treatment, and special situations. *International Braz j Urol*, 48, 760-770. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.0828>
32. Morka, N., Norris, J. M., Emberton, M., & Kelly, D. (2022). Prostate cancer and the human papilloma virus: Causative association, role of vaccines, and the impact of the COVID-19 pandemic. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 25(1), 55-57. <https://doi.org/10.1038/s41391-021-00404-6>
33. Nordström, T., Engel, J. C., Bergman, M., Egevad, L., Aly, M., Eklund, M., Palsdottir, T., & Grönberg, H. (2021). Identifying Prostate Cancer Among Men with Lower Urinary Tract Symptoms. *European Urology Open Science*, 24, 11-16. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2020.12.004>
34. Nyame, Y. A., Gulati, R., Heijnsdijk, E. A. M., Tsodikov, A., Mariotto, A. B., Gore, J. L., & Etzioni, R. (2021). The Impact of Intensifying Prostate Cancer Screening in Black Men: A Model-Based Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 113(10), 1336-1342. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab072>
35. on behalf of BPSC investigators, Zi, H., Wang, X.-J., Zhao, M.-J., Huang, Q., Wang, X.-H., & Zeng, X.-T. (2019). Fasting blood glucose level and hypertension risk in aging benign

- prostatic hyperplasia patients. *Aging*, 11(13), 4438-4445. <https://doi.org/10.18632/aging.102061>
36. Otifi, H. M., Abdul-Wahab, O. M. S., Al-Shyarba, M. H., Al Fayi, M. S. S., Al Murea, A. H., & Yacoub, E. (2022a). Clinicopathological features and prevalence of prostate cancer in Aseer, Saudi Arabia. *Saudi Medical Journal*, 43(7), 755-759. <https://doi.org/10.15537/smj.2022.43.7.20210758>
37. Otifi, H. M., Abdul-Wahab, O. M. S., Al-Shyarba, M. H., Al Fayi, M. S. S., Al Murea, A. H., & Yacoub, E. (2022b). Clinicopathological features and prevalence of prostate cancer in Aseer, Saudi Arabia. *Saudi Medical Journal*, 43(7), 755-759. <https://doi.org/10.15537/smj.2022.43.7.20210758>
38. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
39. Pepe, P., Pepe, L., Curdman, M., Pennisi, M., & Fraggetta, F. (2020). Primitive small cell carcinoma of the prostate. Case report and revision of the literature. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, 92(4). <https://doi.org/10.4081/aiua.2020.4.390>
40. Reis, R. B. dos, Alías-Melgar, A., Martínez-Cornelio, A., Neciosup, S. P., Sade, J. P., Santos, M., & Villoldo, G. M. (2020). Prostate Cancer in Latin America: Challenges and Recommendations. *Cancer Control*, 27(1), 107327482091572. <https://doi.org/10.1177/1073274820915720>
41. Salako, A., Badmus, T., Komolafe, A., David, R., Igbokwe, M., Laoye, A., Akinbola, I., Babalola, R., & Onyeze, C. (2019). Unusual presentation of advanced prostate cancer in a black population of South-Western Nigeria. *Pan African Medical Journal*, 32. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.32.15.14417>
42. Santos, M. de O. (2018). Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 64(1), Art. 1. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2018v64n1.115>



43. Siegel, D. A., O'Neil, M. E., Richards, T. B., Dowling, N. F., & Weir, H. K. (2020). Prostate Cancer Incidence and Survival, by Stage and Race/Ethnicity—United States, 2001-2017. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(41), 1473-1480. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6941a1>
44. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2021). Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(1), 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
45. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(1), 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
46. Song, Z.-J., Qian, J.-K., Yang, Y., Wu, H.-X., Wang, M.-Y., Jiang, S.-Y., Wang, F.-B., Zhang, W., Chen, R., & Chinese Prostate Cancer Consortium, N. (2021a). PSA density in the diagnosis of prostate cancer in the Chinese population: Results from the Chinese Prostate Cancer Consortium. *Asian Journal of Andrology*, 23(3), 300. [https://doi.org/10.4103/aja.aja\\_61\\_20](https://doi.org/10.4103/aja.aja_61_20)
47. Song, Z.-J., Qian, J.-K., Yang, Y., Wu, H.-X., Wang, M.-Y., Jiang, S.-Y., Wang, F.-B., Zhang, W., Chen, R., & Chinese Prostate Cancer Consortium, N. (2021b). PSA density in the diagnosis of prostate cancer in the Chinese population: Results from the Chinese Prostate Cancer Consortium. *Asian Journal of Andrology*, 23(3), 300. [https://doi.org/10.4103/aja.aja\\_61\\_20](https://doi.org/10.4103/aja.aja_61_20)
48. Storebjerg, T. M., Strand, S. H., Høyer, S., Lynnerup, A.-S., Borre, M., Ørntoft, T. F., & Sørensen, K. D. (2018). Dysregulation and prognostic potential of 5-methylcytosine (5mC), 5-hydroxymethylcytosine (5hmC), 5-formylcytosine (5fC), and 5-carboxylcytosine (5caC) levels in prostate cancer. *Clinical Epigenetics*, 10(1), 105. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0540-x>
49. Sugimura, R., Kawahara, T., Noguchi, G., Takamoto, D., Izumi, K., Miyoshi, Y., Kishida, T., Yao, M., Tanabe, M., & Uemura, H. (2019). Clear cell adenocarcinoma of the prostatic urethra: A case report. *IJU Case Reports*, 2(1), 19-22. <https://doi.org/10.1002/iju5.12028>
50. Tapsoba, A. K., Rahoui, M., Bibi, M., Chelly, B., Ouanes, Y., Chaker, K., Dali, K. M., Sellami, A., Rhouma, S. B., & Nouira, Y. (2021). An unusual association of adenocarcinoma and isolated tuberculosis of prostate gland. *Journal of Surgical Case Reports*, 2021(11), rjab504. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjab504>

51. *The Role of Prostate Specific Antigen Monitoring after Holmium Laser Enucleation of the Prostate—PubMed.* (s. f.). Recuperado 26 de octubre de 2022, de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487219/>
52. Van Cauwenbergh, O., Di Serafino, A., Tytgat, J., & Soubry, A. (2020). Transgenerational epigenetic effects from male exposure to endocrine-disrupting compounds: A systematic review on research in mammals. *Clinical Epigenetics*, *12*(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00845-1>
53. Watts, E. L., Goldacre, R., Key, T. J., Allen, N. E., Travis, R. C., & Perez-Cornago, A. (2020). Hormone-related diseases and prostate cancer: An English national record linkage study. *International Journal of Cancer*, *147*(3), 803-810. <https://doi.org/10.1002/ijc.32808>
54. Wu, W., Wang, L., Spetsieris, N., Boukovala, M., Efstathiou, E., Brössner, C., Warner, M., & Gustafsson, J.-A. (2021). Estrogen receptor  $\beta$  and treatment with a phytoestrogen are associated with inhibition of nuclear translocation of EGFR in the prostate. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *118*(13), e2011269118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2011269118>
55. Wu, Y., Ding, Y., Cao, Q. F., Qian, S. B., Wang, C., Duan, H. Q., Gu, J., & Shen, H. B. (2020). The relationship between glucose homeostasis status and prostate size in aging Chinese males with benign prostatic hyperplasia. *World Journal of Urology*, *38*(11), 2923-2931. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03084-4>
56. Xia, B., Zhao, S., Chen, Z., Chen, C., Liu, T., Yang, F., & Yan, Y. (2020). The underlying mechanism of metabolic syndrome on benign prostatic hyperplasia and prostate volume. *The Prostate*, *80*(6), 481-490. <https://doi.org/10.1002/pros.23962>
57. Xin, C., Fan, H., Xie, J., Hu, J., Sun, X., & Liu, Q. (2022). Impact of Diabetes Mellitus on Lower Urinary Tract Symptoms in Benign Prostatic Hyperplasia Patients: A Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, *12*, 741748. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.741748>
58. Xiong, Y., Zhang, Y.-C., Jin, T., Qin, F., & Yuan, J.-H. (2021). Depressive males have higher odds of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A



- retrospective cohort study based on propensity score matching. *Asian Journal of Andrology*, 23(6), 633. [https://doi.org/10.4103/aja.aja\\_12\\_21](https://doi.org/10.4103/aja.aja_12_21)
59. Zhang, P., Qian, B., Liu, Z., Wang, D., Lv, F., Xing, Y., & Xiao, Y. (2021). Identification of novel biomarkers of prostate cancer through integrated analysis. *Translational Andrology and Urology*, 10(8), 3239-3254. <https://doi.org/10.21037/tau-21-401>
60. Zhou, Y., Xie, S., Zheng, R., Dai, Q., Xu, Z., Zuo, W., Ding, J., & Zhang, Y. (2020). Brucellar reproductive system injury: A retrospective study of 22 cases and review of the literature. *Journal of International Medical Research*, 48(6), 030006052092454. <https://doi.org/10.1177/0300060520924548>

©2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).