



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Cociente Digital 2D:4D y Distancia Anogenital:
Relación con el Cáncer de Próstata
y Volumen Prostático**

D. Damián García Escudero

2021



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Cociente digital 2D:4D y distancia anogenital: relación con el cáncer de próstata y volumen prostático

D. Damián García Escudero

Directores

Dr. Julián Jesús Arenal Gonzalo

Dr. Pablo Luis Guzmán Martínez-Valls

Dr. Jaime Mendiola Olivares

A mis padres y mi hermano, por acompañarme en el camino

A mis amigos, por su apoyo incondicional

A Nieves, por ayudarme con el “empujoncito” que necesitaba

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
1.1. RESUMEN	1
1.2. SUMMARY.....	3
2. INTRODUCCIÓN GENERAL.....	5
2.1. ANATOMÍA DE LA PRÓSTATA	5
2.2. DESARROLLO EMBRIONARIO	7
2.3. HISTOLOGÍA.....	9
2.4. CONTROL ENDOCRINO DEL CRECIMIENTO PROSTÁTICO.....	11
2.5. CÁNCER DE PRÓSTATA.....	13
2.5.1. <i>Epidemiología</i>	13
2.5.2. <i>Factores de riesgo</i>	13
2.5.3. <i>Diagnóstico</i>	15
2.5.4. <i>Histología</i>	16
2.6. HIPERTROFIA DE PRÓSTATA.....	17
2.6.1. <i>Epidemiología</i>	17
2.6.2. <i>Fisiopatología</i>	17
2.6.3. <i>Clínica</i>	19
2.6.4. <i>Diagnóstico</i>	20
2.6.5. <i>Tratamiento</i>	20
2.7. AMBIENTE ANDROGÉNICO PRENATAL.....	22
2.8. COCIENTE ENTRE EL SEGUNDO Y CUARTO DE DEDO DE LA MANO (2D:4D).....	24
2.9. DISTANCIA ANOGENITAL (AGD)	25
2.10. BIBLIOGRAFÍA	28
3. JUSTIFICACIÓN.....	43
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	44
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	44
4.1.1. <i>Objetivos específicos</i>	44
4.2. HIPÓTESIS.....	44
5. CAPÍTULO 1: RELACIÓN ENTRE EL COCIENTE DIGITAL 2D:4D Y EL RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA.....	46
5.1. INTRODUCCIÓN	46
5.2. MATERIAL Y MÉTODO	47
5.2.1. <i>Diseño del estudio y población</i>	47
5.2.2. <i>Examen físico</i>	47
5.2.3. <i>Análisis estadístico</i>	48
5.3. RESULTADOS	49
5.4. DISCUSIÓN	52
5.4.1. <i>Mecanismos de producción</i>	52
5.4.2. <i>Estudios con resultados consistentes</i>	52
5.4.3. <i>Estudios con resultados no consistentes</i>	53
5.4.4. <i>Metodología de la toma de medidas</i>	54
5.4.5. <i>Otras consideraciones</i>	55
5.5. LIMITACIONES.....	56
5.6. CONCLUSIONES.....	56
5.7. BIBLIOGRAFÍA	57
6. CAPÍTULO 2: RELACIÓN ENTRE EL COCIENTE DIGITAL 2D:4D Y EL VOLUMEN PROSTÁTICO.	61
6.1. INTRODUCCIÓN	61
6.2. MATERIAL Y MÉTODO	62

6.2.1.	<i>Diseño del estudio y población</i>	62
6.2.2.	<i>Examen físico y volumen prostático</i>	63
6.2.3.	<i>Análisis estadístico</i>	63
6.3.	RESULTADOS	64
6.4.	DISCUSIÓN	66
6.4.1.	<i>Mecanismos de producción</i>	66
6.4.2.	<i>Teoría androgénica</i>	67
6.4.3.	<i>Teoría estrogénica</i>	68
6.4.4.	<i>Otras teorías</i>	70
6.5.	LIMITACIONES.....	71
6.6.	CONCLUSIONES.....	72
6.7.	BIBLIOGRAFÍA	73
7.	CAPÍTULO 3: RELACIÓN ENTRE LA DISTANCIA ANOGENITAL (AGD) Y EL VOLUMEN PROSTÁTICO.	80
7.1.	INTRODUCCIÓN	80
7.2.	MATERIAL Y MÉTODO	81
7.2.1.	<i>Diseño del estudio y población</i>	81
7.2.2.	<i>Examen físico y volumen prostático</i>	82
7.2.3.	<i>Análisis estadístico</i>	82
7.3.	RESULTADOS	83
7.4.	DISCUSIÓN	85
7.4.1.	<i>Asociación de AGD y volumen prostático en ausencia de antecedentes familiares</i>	86
7.4.2.	<i>Asociación AGD y volumen prostático en presencia de antecedentes familiares</i>	87
7.4.3.	<i>Otras consideraciones</i>	90
7.5.	LIMITACIONES.....	91
7.6.	CONCLUSIONES.....	91
7.7.	BIBLIOGRAFÍA	92
8.	CONCLUSIONES GENERALES	100
9.	ANEXO	101
9.1.	INFORMACIÓN DE LAS PUBLICACIONES.....	101
9.2.	COPIA DE LOS TRABAJOS PUBLICADOS.....	102

1. RESUMEN

1.1. Resumen

Introducción: la próstata es un órgano en forma de nuez, exclusivo del varón, situado en la base de la vejiga urinaria y sus alteraciones pueden provocar graves problemas de salud, principalmente el cáncer y la hipertrofia de próstata. Se trata de un órgano cuyo funcionamiento y desarrollo es dependiente de hormonas, principalmente de la testosterona. La testosterona se produce principalmente por las células de Leydig testiculares, con dos picos fundamentales a lo largo de la vida: uno producido por las células de Leydig fetales durante el periodo de masculinización fetal y otro por las células de Leydig adultas en el periodo prepuberal hasta finalizada la pubertad. Por su parte, el cociente digital 2D:4D y la distancia anogenital (AGD) son dos biomarcadores que se establecen durante el desarrollo embrionario, y permanecen prácticamente estables durante la edad adulta y reflejan el ambiente androgénico fetal. El objetivo de nuestro estudio fue analizar la relación entre cociente 2D:4D y el riesgo de padecer cáncer de próstata, y de la AGD y el cociente 2D:4D con el volumen prostático.

Material y métodos: se llevó a cabo un estudio casos y controles comprendido entre mayo de 2013 y julio de 2015 en el Servicio de Urología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. Los casos fueron pacientes intervenidos de prostatectomía radical por neoplasia de próstata y los controles varones sanos que acudieron a la consulta de Urología por otros motivos. Además de la información acerca del historial médico y antecedentes familiares, se realizó la medición de la longitud del segundo y cuarto dedo de la mano derecha y la AGD, en sus dos variantes [desde la base del pene al margen superior anal (AGD_{AP}) y desde la raíz del escroto al margen superior anal (AGD_{AS})] en todos ellos. Posteriormente, se analizó una subpoblación del estudio, incluyendo únicamente los casos, para estudiar la relación entre ambas medidas de AGD mencionadas y el cociente 2D:4D con el volumen prostático. A tal efecto se utilizaron modelos de regresión lineal y logística múltiple utilizando software estadístico apropiado.

Resultados: se observó que los pacientes con un cociente digital disminuido presentaban un riesgo aumentado de padecer cáncer de próstata. De tal forma que

aquellos que se encontraban en el primer tercil presentaban un riesgo duplicado con respecto al segundo y tercero agrupados [OR ajustada: 1,9 (IC 95%: 1,1 ; 4,0 (p = 0,04))]. En lo referente al volumen prostático, no hallamos resultados estadísticamente significativos con el cociente digital, aunque existía una tendencia a la significación estadística entre la longitud del 4º dedo y el volumen si dividíamos a los pacientes en función de los antecedentes de cáncer de próstata [$\beta = 0,994$, IC 95%= -0,119 ; 2,107 (p=0,077)]. En lo referente a la relación entre la AGD y volumen prostático sí hallamos relación significativa entre ambos si consideramos los antecedentes familiares, pero con una relación inversa si presentaban o no antecedentes de cáncer de próstata [$\beta = -0,551$, IC 95%=-1,007 ; -0,095 (p=0,02); $\beta = 0,332$; IC 95%=0,087 ; 0,557(p=0,009), respectivamente].

Conclusiones: tanto el cáncer como la hipertrofia de próstata son dos problemas de salud reproductiva masculina cuya incidencia continúa en aumento y pueden perjudicar claramente su esperanza y calidad de vida. En nuestro estudio hemos observado que el cociente 2D:4D sería un biomarcador útil que podría utilizarse como herramienta para la predicción de cáncer de próstata y que la AGD –principalmente en pacientes sin antecedentes familiares de cáncer prostático– podría usarse como biomarcador para predecir un crecimiento patológico del volumen prostático.

1.2. Summary

Introduction: the prostate is a walnut-shaped organ, exclusive in men, which is located at base of the urinary bladder. Its alteration can cause serious health problems, mainly prostate cancer and prostate hypertrophy. It is an organ whose functioning and development depends on hormones, mainly testosterone. Testosterone is mainly produced by testicular Leydig cells, with two peaks throughout life: one is produced by fetal Leydig cells during masculinization fetal period and the other one is produced by adult Leydig cells in the prepuberal period up to the end of puberty. On the other hand, 2D:4D digit ratio and anogenital distance (AGD) are two biomarkers which are established during fetal development, remaining practically stable during adulthood, and reflect the fetal androgen environment. The aim of our study was to analyze the relationship between 2D:4D and the risk of prostate cancer and the relationship between 2D:4D and AGD with prostate size.

Material and methods: we carried out a case-control study between May 2013 and July 2015 at the Reina Sofía University General Hospital's Urology department, in Murcia. The cases were patients who underwent a radical prostatectomy for prostate cancer and the controls were healthy patients who attended the Urology department for other reasons. We registered information about medical history and family medical history, and measured the length of the second and four fingers on the right hand and the anogenital distance, which was measured in two variants [from the base of the penis to the upper anal margin (AGG_{AP}) and from the root from the scrotum to the superior anal margin (AGD_{AS})]. Subsequently, a subpopulation of the study, including only cases, was used to evaluate associations between 2D:4D and AGDs measurements and prostate size. For this multiple linear and logistic regression models were employed using appropriate statistical software.

Results: we observed that patients with a low digit ratio had an increased risk of prostate cancer. Those patients who were in the first tertile had a double risk of prostate cancer compared with those in the joint second and third tertiles [adjusted OR: 1.9 (95% CI: 1.1 ; 4.0 (p = 0.040))]. Regarding prostate size, we did not find statistically significant results with de digit ratio, although there was a

borderline statistical trend between the length of the fourth finger and prostate size if we divided patients according to their family history of prostate cancer [$\beta = 0.994$, 95% CI = -0.119 ; 2.107 (p = 0.077)]. Moreover, we found a significant relationship between AGD and prostate size if we considered prostate cancer family history but with an inverse relationship if they had family history or not [$\beta = -0.551$, 95% CI = -1.007 ; - 0.095 (p = 0.02); $\beta = 0.332$; 95% CI = 0,087 ; 0.557 (p = 0,009), respectively].

Conclusions: both, cancer and prostate hypertrophy are two health problems whose incidence is increasing and can affect men's quality of life. We have observed that 2D:4D is a useful biomarker that could be used as tool for prediction of patients who can have prostate cancer. AGD -mainly in patients with no family history of prostate cancer- could be used as a biomarker to predict pathological growth of the prostate.

2. INTRODUCCIÓN GENERAL

2.1. Anatomía de la próstata

Las primeras ilustraciones de la próstata fueron publicadas a mediados del siglo XVI, cuando Andreas Vesalius, en 1543, publicó sus observaciones de las glándulas accesorias del varón (*Vesalius A et al, 1050*).

Es un órgano en forma de nuez, exclusivo del varón, situado en la base de la vejiga urinaria y es el órgano responsable de tres grandes causas de morbimortalidad: hiperplasia benigna de próstata, cáncer de próstata y prostatitis (*Aaron et al, 2016*). Tiene un volumen y un peso aproximado de 25 ml y 20 gr, respectivamente, y presenta un crecimiento continuo a lo largo de la vida (*McNeal, 1988*). Se constituye de glándulas tubuloalveolares que secretan fluidos a la uretra prostática a través del *veru montanum*.

Dada su ubicación, se encuentra relacionado con las siguientes estructuras:

- Anteriormente, con el plexo venoso de Santorini y la sínfisis del pubis.
- Posteriormente, con la cara anterior del recto, separada del mismo por el tabique rectovesical.
- Lateralmente está relacionado con tejido fibromuscular y el plexo prostático neurovascular.

Está dividida a nivel anterior por un rodete en dos porciones: anterior (vesical), que incluye el orificio de la uretra prostática y está rodeado por el esfínter interno de la uretra; y posterior (seminal), donde se localizan las vesículas seminales y los conductos deferentes. El vértice o ápex de la próstata está ubicado superiormente al plano medio del periné y anteriormente al tabique recto-vesical.

En 1912, Lowsley (*Lowsley et al, 1912*) usó secciones de modelos anatómicos humanos para describir el origen de los lóbulos medio y posterior descritos previamente por otros investigadores. Usando tejido de fetos de 3 meses, Lowsley identificó 5 diferentes grupos de ductos prostáticos que derivan del seno urogenital y que darían lugar a 5 regiones diferentes: lóbulo medio, lóbulos posteriores, ventrales y dos laterales.

- Lóbulo ventral: formado por las glándulas que llegan desde la pared anterior de la uretra prostática. Consisten en cuatro pares de brotes epiteliales.
- Lóbulo medio: formado por aproximadamente doce túbulos relacionados con la uretra posterior y situado entre la vejiga y los conductos eyaculatorios, posterior al suelo uretral.
- Lóbulos laterales: se originan a ambos lados de la uretra y continúan con los surcos prostáticos.
- Lóbulo posterior: se origina por crecimiento de los lóbulos lateral en dirección caudal a la uretra, distalmente a los conductos eyaculatorios.

Actualmente la nomenclatura más utilizada para describir la anatomía de la próstata humana es la utilizada por McNeal (*Aaron et al, 2016; McNeal, 1981*). Según esta clasificación, la próstata se divide en cuatro áreas anatómica e histológicamente distintas:

- Zona periférica: comprende el 70% de la masa de la glándula. Es la porción más accesible a la exploración digital. En esta zona se originan el 80% de las neoplasias de la próstata (*Hricak et al, 1987*).
- Zona anterior: constituye la prolongación de tejido fibromuscular anterior de la zona periférica (*Hricak et al, 1987*).
- Zona central: región de confluencia de los conductos deferentes y vesículas seminales para formar los conductos eyaculadores (*Akin et al, 2006*). Representa alrededor del 25% de la masa glandular y es responsable de aproximadamente un 5% de los tumores del órgano.
- Zona transicional: es la región que da lugar a la hipertrofia de próstata y constituye el 5% de la masa glandular. En esta región se originan el 15% de las neoplasias prostáticas (*Akin et al, 2006*).

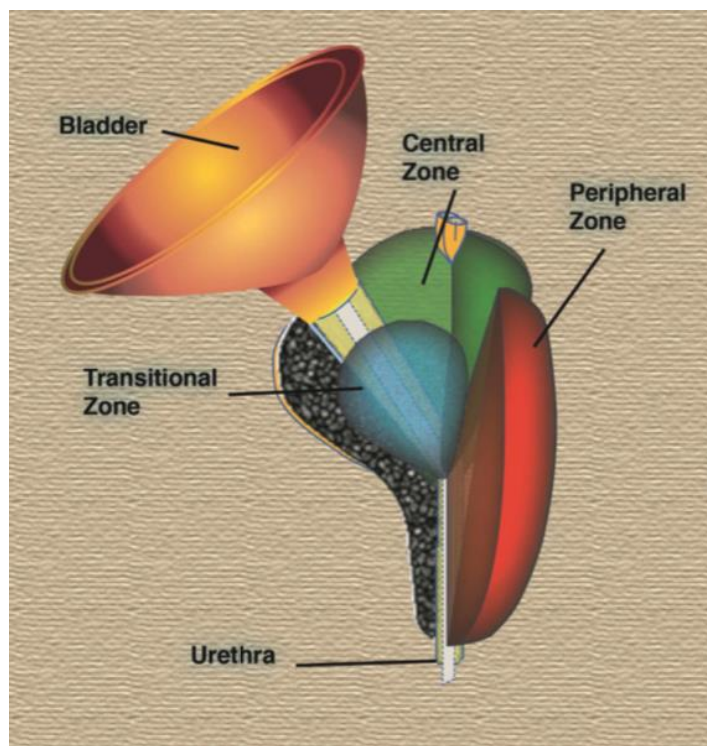


Figura 1. Diagrama de la próstata humana descrito por McNeal (McNeal, 1984)

2.2. Desarrollo embrionario

La próstata se desarrolla justo debajo del cuello vesical mediante la proliferación de brotes epiteliales que se extienden desde el seno urogenital (Cunha et al, 2018). Se ha estudiado la anatomía y desarrollo prostático en múltiples especies de mamíferos y se ha visualizado que el proceso de desarrollo es muy similar en todas ellas.

En todas las especies estudiadas, la producción de testosterona por las células de Leydig se inicia en la primera etapa (en el ser humano, en la semana 6 de gestación). (Feldman et al, 1978; Bloch et al, 1971; Weniger et al, 1972).

Durante la embriogénesis, el seno urogenital primitivo (estructura por la que se origina la próstata) desarrolla una extensión caudal del intestino grueso (Toivanen et al, 2017). Se ha demostrado que todo el seno urogenital primitivo, incluyendo la uretra distal, tiene un origen endodérmico (Seifert, 2008). Tanto el seno urogenital como el intestino grueso primitivo constituyen un tracto único en etapas iniciales, la cloaca, que, en la semana 8 de gestación, se dividirá en dos estructuras independientes (Hynes et al, 2008). Tradicionalmente se ha considerado que este

proceso ocurre por la formación tabique urorectal, pero existe una teoría alternativa propuesta por Huang (*Huang et al, 2016*). El seno urogenital primitivo se divide entonces en la vejiga en la porción caudal, el seno urogenital en la región medial y el pene y la uretra en su porción caudal. Aproximadamente a las diez semanas de gestación, la próstata se origina a partir de yemas epiteliales desde el seno urogenital (*Kellokumpu-Lehtinen et al, 1980*). El desarrollo de la próstata continúa por la influencia de andrógenos en el nacimiento y la etapa prepuberal hasta que alcanza el tamaño adulto durante la pubertad.

Podemos dividir el proceso de la organogénesis prostática en cuatro etapas (Figura 2):

- En la etapa previa a la gemación epitelial, el desarrollo está mediado directa o indirectamente por andrógenos.
- En la segunda etapa, el epitelio del seno urogenital desarrolla brotes que rodean el seno urogenital mesenquimatoso, iniciando el crecimiento tisular y la morfogénesis ramificada de un sistema de conductos compuestos por cordones epiteliales sólidos. Este proceso involucra señalización paracrina desde el seno urogenital mesenquimatoso al seno urogenital epitelial.
- En la tercera etapa, el desarrollo ductal se asocia con un proceso de morfogénesis ramificada, dando lugar a la red ductal madura. En los seres humanos, este proceso conduce a la formación de diferentes zonas prostáticas dentro de un órgano unilobulillar (*Cunha et al, 2018; Timms et al, 2008*).
- En la etapa final, los cordones epiteliales sólidos canalizan para formar la luz ductal y la citodiferenciación, dando lugar a un epitelio glandular funcional con tipos celulares completamente diferenciados.

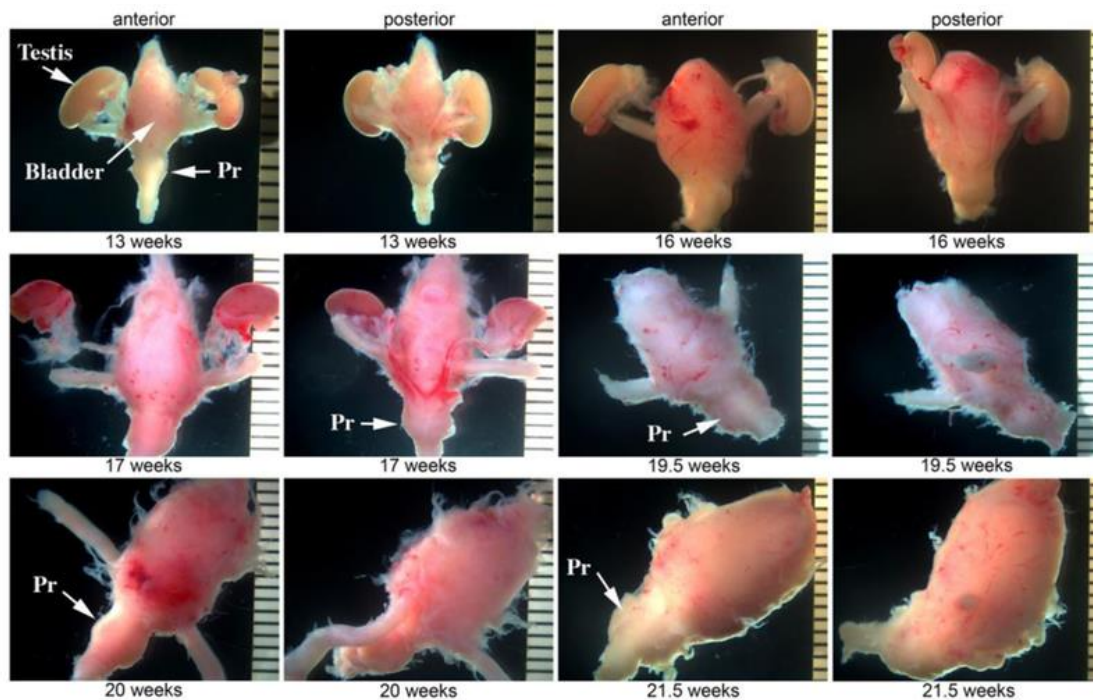


Figura 2 (Cunha et al, 2018): imágenes completas de próstata y vejigas fetales humanas de la semana 13 a la 21 de gestación. La próstata es la protuberancia distintiva debajo de la vejiga (flecha). Pr = próstata.

Existen regiones que serán invadidas por estos brotes mediante “condensación mesenquimatososa”, proceso durante el cual las células mesenquimatosas del seno urogenital se agrupan y condensan. Este proceso es común en varones y mujeres, por lo que es independiente de andrógenos. Es relevante destacar que la exposición a andrógenos es *necesaria* y *suficiente* para que se produzca la diferenciación y crecimiento de la próstata en el embrión.

2.3. Histología

El epitelio de la próstata madura contiene diferentes tipos celulares morfológicamente diferentes (Figura 3). Las células luminales y las células columnares epiteliales expresan citoqueratinas 8 y 18 y proteínas como el antígeno prostático específico (PSA) (Liu et al, 1997; Verhagen et al 1988; Verhagen et al 1992; Wang et al, 2001).

Por debajo de la lámina luminal encontramos células basales no secretoras que delimitan la membrana basal y expresan citoqueratinas CK5, CK14 y p63 (Signoretti et al, 2000; Verhagen et al, 1988, Verhagen et al, 1992; Wang et al, 2001).

Tanto en ratones como en humanos, estas células basales expresan niveles bajos o indetectables de Receptores de Andrógenos en comparación de las células luminales, las cuáles expresan niveles muy elevados de los mismos (*El-Alfy et al, 1999; Mirosevich et al, 1999*).

Dentro de la lámina basal, existen células intermedias que expresan marcadores tanto de las células luminales como basales, aunque no se conoce con seguridad si representan un tipo celular funcionalmente distinto.

Finalmente, encontramos basalmente células neuroendocrinas, menos numerosas, que secretan neuropéptidos y otras hormonas, y a menudo desarrollan un proceso dendrítico que contacta con la luz glandular (*Abrahamsson, 1999*).

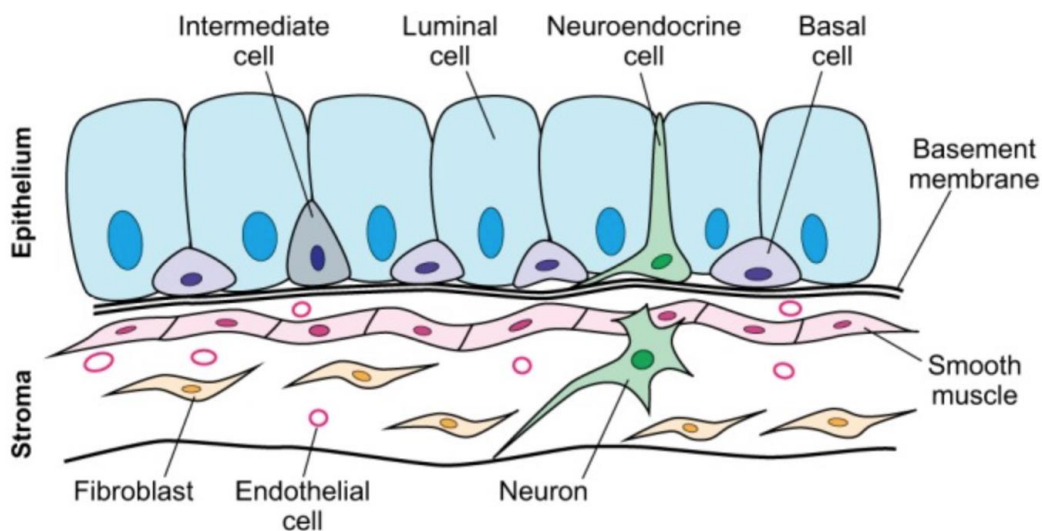


Figura 3 (*Toivanen et al, 2017*): esquema de diferenciación de las células en la próstata. El compartimento epitelial está compuesto por células basales que delimitan la membrana basal, células secretoras endoluminales y, más raras, células neuroendocrinas. Estos ductos epiteliales se encuentran adyacentes al compartimento estromal, que induce la diferenciación de las células musculares estriadas lisas, fibroblastos y componentes vasculares y neurales.

2.4. Control endocrino del crecimiento prostático (Walsh et al, 2015)

Al igual que otros órganos o tejidos sexuales, la próstata se estimulada por ciertas hormonas y factores de crecimiento para su desarrollo, mantenimiento y función secretora. El más importante de ellos, como ya se ha mencionado anteriormente, es la testosterona. Esta hormona se convierte dentro de la glándula en su metabolito más activo, la dihidrotestosterona. Se sintetiza por las células de Leydig de los testículos a partir de su precursor, la pregnelona, a través de reacciones reversibles. Sin embargo, una vez la testosterona es convertida en dihidrotestosterona (por acción de la enzima 5α -convertasa) o estrógenos (por acción de la aromatasas), pasa a ser un proceso irreversible.

Se estipula que los andrógenos, estrógenos y esteroides suprarrenales tienen un gran efecto sobre tejidos y células en el organismo y que pueden sufrir variaciones con la evolución y con la edad. Dicha variación comienza en el desarrollo embrionario hasta la pubertad, y con la edad adulta y el envejecimiento. Debemos tener en cuenta, por tanto, que los tratamientos supresores de andrógenos o la implementación de los mismos tienen una gran variedad de efectos fisiológicos.

El hipotálamo libera la Hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), también llamada hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Bajo su estimulación, la hipófisis secreta la hormona luteinizante (LH), que actúa directamente sobre las células de Leydig testiculares para estimular la síntesis de esteroides *de novo* y la liberación de testosterona. La mayor parte del estrógeno en el varón deriva de la conversión periférica de andrógenos en estrógenos por aromatización. Los estrógenos exógenos, como el dietilestilbestrol, bloquean la acción androgénica por acción indirecta a través del bloqueo de la función hipofisaria, y no de manera primaria por efecto directo sobre la próstata. Los estrógenos producen retroalimentación negativa sobre la liberación de la LH, que reduce la señal sérica para la producción de testosterona testicular. De esta forma, el estrógeno actúa como un “castrador químico” efectivo.

Las glándulas suprarrenales, por su parte, secretan androstenodiona, un andrógeno débil. Sin embargo, esta vía no constituye un mecanismo principal androgénico, ya que la castración provoca una involución casi completa de la glándula, lo que lleva a interpretar que los andrógenos suprarrenales son

insuficientes para estimular cualquier crecimiento significativo de la próstata, aunque pueden tener un papel de alimentación en el cáncer de próstata resistente a la castración. Al igual que la testosterona sérica, la androstenodiona puede sufrir aromatización a estrógenos, convirtiéndose en estrona. En algunas patologías suprarrenales, como la hiperplasia suprarrenal congénita, existe una superproducción de androstenodiona que podría estimular el crecimiento prostático.

Dicha producción de andrógenos extratesticulares dio lugar al concepto de bloqueo androgénico total en el cáncer de próstata. Por esta razón se utilizan análogos de la LHRH en combinación con antiandrógenos para bloquear la producción de andrógenos testiculares.

La prolactina, por su parte, es una hormona segregada por los lactotrofos hipofisarios sensibles a estrógenos. En el momento actual, no parece constituir un medio para la regulación del crecimiento prostático. Sin embargo, se considera que esta hormona puede incrementar la captación de andrógenos en la próstata.

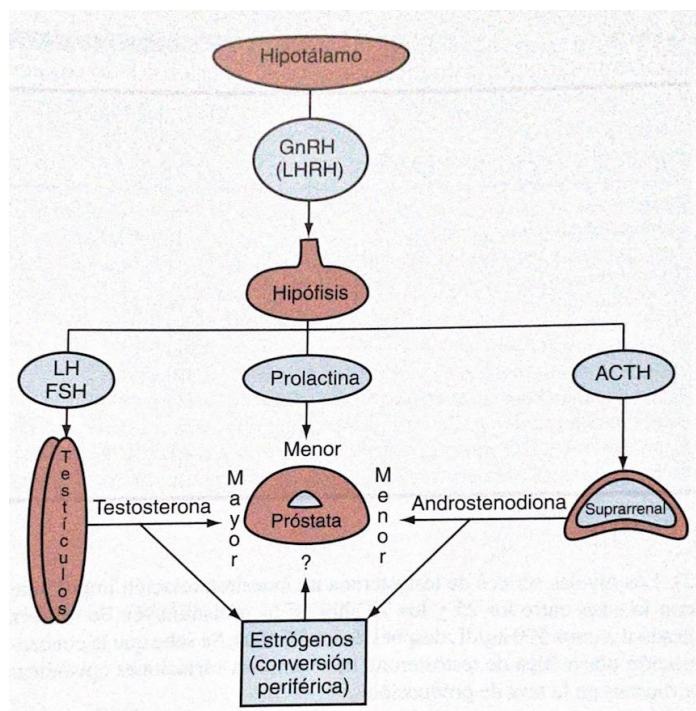


Figura 4: esquema del eje. Adaptado de Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Campbell: Urología. 10ª. Walsh PC, editor. Philadelphia: Editorial Médica

2.5. Cáncer de próstata

2.5.1. *Epidemiología*

El cáncer de próstata constituye la neoplasia no cutánea más frecuente en varones mayores de 70 años en Europa. Tiene una incidencia elevada, con una tasa superior a 200 casos por cada 100.000 habitantes en el norte y oeste europeo, aunque tanto en Europa del este como meridional, sus cifras están en aumento (*Arnold et al, 2015*). Sin embargo, su incidencia en autopsias es muy similar a lo largo de todo el mundo (*Haas et al, 2008*). Su tasa de supervivencia ha ido en aumento en la última década, con un incremento del 73,4% en 1999-2001 a un 83,4% en 2005-2007 (*De Angelis et al, 2014*). Constituye un grave problema de salud en los países desarrollados. Además, el hecho de presentar un aumento de la incidencia y de la supervivencia, representa un incremento del gasto económico en salud (*Luengo Fernández et al, 2013*).

2.5.2. *Factores de riesgo*

- Genéticos: existe un aumento de riesgo en pacientes con uno o dos familiares de primer grado afectados de cáncer de próstata, aumentando aún más cuando el diagnóstico de los familiares se da en edades tempranas.

Alrededor del 9% de los pacientes presentan cáncer hereditario (tres o más parientes afectados o, al menos, dos que hayan desarrollado la enfermedad de manera temprana) (*Hemminki, 2012*). Además, dichos pacientes suelen tener un inicio de la enfermedad más temprano (de seis a siete años antes) (*Hemminki, 2012*).

Se han identificado al menos 100 loci en los estudios genéticos que generan una mayor susceptibilidad a padecer cáncer de próstata (*Al Olama et al, 2014*), de los cuales, alrededor de 70 explican alrededor de un 30% de los casos familiares (*Eeles et al, 2013*).

En un meta-análisis publicado en 2003 por Zeegers y colaboradores (*Zeegers et al, 2003*) se objetivó un aumento de la incidencia en los familiares de primer grado, siendo mayor cuando el familiar afecto era el hermano que cuando era el padre.

También se observó que el riesgo aumentaba conforme aumentaba el número de familiares afectos.

- Edad: constituye el factor de riesgo más importante de esta enfermedad. Se ha corroborado que la prevalencia de cáncer de próstata en autopsias es mayor conforme avanza la edad, alcanzando cifras del 83% en la 8ª década de la vida en varones de Estados Unidos, aunque en España estas cifras fueron más bajas (*Sánchez Chapado et al, 2003; Delongchamps et al, 2006*).

- Etnia: siendo más frecuente en varones de raza afroamericana (*Siegel et al, 2017*). Además, la edad de aparición es más precoz (*Sterbis et al, 2011*) y el curso clínico de la enfermedad más agresivo (*Hamilton, 2007*).

- Factores exógenos: son varios los datos que indican que existen factores que pueden aumentar la probabilidad de padecer cáncer de próstata. Un ejemplo de ello es que si un varón japonés se traslada a la Hawái, aumenta su riesgo de sufrir cáncer de próstata y, si se muda a California, aumenta aún más la incidencia, llegando casi a los niveles de la población estadounidense (*Breslow et al, 1977*). Dentro de dichos factores se encuentra la dieta y el consumo de alcohol, la actividad sexual, la inflamación crónica, la exposición a la radiación ultravioleta (*Nelson et al, 2003; Leitzmann, 2012*) y la exposición ocupacional y/o ambiental a tóxicos y contaminantes (*Leitzmann, 2012*).

Se ha mostrado una asociación débil entre los niveles de factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-1) o una alta ingesta de lácteos con un aumento de riesgo de padecer cáncer de próstata (*Key et al, 2014*).

También se ha estudiado el síndrome metabólico como posible factor de riesgo de padecer cáncer de próstata. Sin embargo, sólo la hipertensión arterial (HTA) y un aumento del perímetro abdominal > 102 cm se asocian con un aumento en el riesgo de cáncer (15% y 16%, respectivamente) (*Esposito et al, 2013*).

En cuanto a la farmacoterapia, se ha estudiado la asociación entre diversos fármacos y el riesgo de padecer cáncer de próstata. La suplementación con testosterona en pacientes con hipogonadismo no ha demostrado un aumento de riesgo a desarrollar cáncer de próstata (*Haider et al, 2015*). El tratamiento con inhibidores de la 5 α -reductasa (5-ARI) ha demostrado una reducción de hasta el

25% del riesgo de padecer cáncer de próstata, pero únicamente para neoplasias de bajo potencial maligno (Gleason score 6), pero existe un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de alto riesgo (*Andriole et al, 2010; Thompson et al, 2003*). El tratamiento con otros fármacos como estatinas, antiinflamatorios no esteroideos o ácido acetilsalicílico no han demostrado asociación con el cáncer de próstata (*Huang et al, 2014; Bhindi et al, 2014; Esposito et al, 2013; Freedland et al, 2013*).

Sin embargo, en la actualidad, no hay pruebas sólidas que sugieran que las intervenciones dietarias pueden reducir el riesgo de cáncer de próstata.

2.5.3. Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha del cáncer de próstata se basa en la exploración física, a través del tacto rectal y palpación digital de la próstata, y en los valores analíticos sanguíneos de PSA. El diagnóstico digital, independientemente de los valores de PSA, se da en un 18% de los casos, de ahí la importancia de la exploración física en la detección de esta neoplasia (*Richie et al, 1993*). Una exploración digital anormal se asocia a mayor riesgo de tumores de algo riesgo (definido como mayor puntuación en la categoría de Gleason en el estudio anatomopatológico) y es indicación de biopsia de próstata, independientemente de los valores de PSA (*Okotie et al, 2007; Gosselaar et al, 2008*).

El uso de PSA como marcador serológico supuso una revolución para el diagnóstico de la enfermedad (*Stamey et al, 1987*). No se trata de un marcador tumoral, por lo que puede elevarse por otras situaciones clínicas, como la hipertrofia de próstata, la infección de la glándula o situaciones similares. Aun así, es superior al tacto rectal y la ecografía transrectal como predictor independiente de cáncer de próstata (*Catalona et al, 1994*). A mayores niveles de PSA, mayor probabilidad de padecer cáncer de próstata, aunque existen tumores que expresan niveles bajos de PSA, como los tumores neuroendocrinos o los muy pobremente diferenciados (*Thompson et al, 2004*).

El diagnóstico real y definitivo del mismo se realiza a través de estudio anatomopatológico, generalmente mediante biopsia de próstata transrectal. Como se ha comentado anteriormente, la mayor parte de los tumores malignos de la

glándula se localizan en la región periférica y pueden detectarse digitalmente cuando la lesión es mayor a 0,2 ml.

2.5.4. Histología

El adenocarcinoma es la variante histológica más frecuente en el cáncer de próstata. Se origina, principalmente, en los acinos glandulares de la zona periférica y suelen ser multifocales. El diagnóstico anatomopatológico, la carga tumoral y la categoría de Gleason son los parámetros más importantes de esta patología.

Desde su introducción en la década de los setenta, la clasificación del cáncer de próstata en la categoría de Gleason constituye el sistema actual para clasificar la agresividad de la neoplasia (*Gleason et al, 1974*). Actualmente se utiliza la variación establecida en 2005 y 2014, que retiraron de la clasificación los patrones 1 y 2 presentes en la clasificación inicial por considerarse que no se consideraban variantes malignas (*Epstein et al, 2005; Epstein et al, 2016*). Actualmente, por tanto, la clasificación oscila entre el patrón 3 y el 5. El diagnóstico se realiza por sumatorio de los dos patrones dominantes, dando lugar a un sumatorio: Gleason 6-10, con una mayor agresividad a mayor número del sumatorio.

Sin embargo, el índice de Gleason también tiene algunas deficiencias, como son:

- El patrón 6, constituye un patrón de bajo riesgo sin capacidad de invasión extraprostática, lo que puede malinterpretarse (*Carter et al, 2012*).
- El Gleason 7, puede ser 3+4 o 4+3, presentando éste último el triple de mortalidad con respecto al primero, por lo que no deberían incluirse dentro del mismo sumatorio (*Stark et al, 2009*).
- Entre los tumores con un sumatorio considerado de alto riesgo (8-10), los pacientes con mayores puntuaciones tienen peor pronóstico por presentar tumores más agresivos, por lo que tampoco pueden considerarse dentro de un mismo grupo pronóstico (*Tsao et al, 2015*).

Por este motivo, en 2013 se propuso una nueva clasificación, basada en el índice de Gleason pero que establecía grupos pronósticos (*Pierorazio et al, 2013*):

- Grupo 1: Gleason 6
- Grupo 2: Gleason 7 (3+4)

- Grupo 3: Gleason 7 (4+3)
- Grupo 4: Gleason 8
- Grupo 5: Gleason 9-10

Mediante esta clasificación se establece una clasificación pronóstica que establece una probabilidad ascendente de presentar recurrencia bioquímica y de disminuir la supervivencia.

2.6. Hipertrofia de próstata

2.6.1. *Epidemiología*

La hipertrofia de próstata constituye la enfermedad más frecuente en varones añosos, con una incidencia del 30%-40% en la 4ª década de la vida y alcanzando una prevalencia del 80% en varones de mayores de 80 años (*Madersbacher et al, 1998*). A pesar de su elevada prevalencia y su impacto socioeconómico, los mecanismos fisiopatológicos de la hipertrofia de próstata no están bien establecidos.

2.6.2. *Fisiopatología*

Existen una serie de mecanismos que podrían afectar en la evolución del crecimiento prostático.

- Vía androgénica (*Madersbacher et al, 2019*): como se ha comentado anteriormente, el crecimiento prostático se estimula y mantiene su función por diferentes hormonas y factores de crecimiento, siendo la testosterona el principal de todos ellos. Ya se ha comentado previamente el eje de estimulación y síntesis de testosterona (véase figura 4). Los niveles de testosterona permanecen estables entre los 25 y 60 años, tras la cual comienza a descender de manera gradual. La regulación de la hipertrofia de próstata depende de la presencia tanto de andrógenos como de receptores androgénicos. Además, la actividad de la enzima 5 α - reductasa juega un importante papel en la patogénesis de dicha enfermedad, ampliamente expresados en el epitelio benigno y el estroma prostático. Asimismo, en la

hipertrofia de próstata, podemos localizar receptores estrogénicos α en el estroma y receptores β en el epitelio.

- Remodelación tisular asociada a la edad: junto a los andrógenos, la edad es el otro principal factor en la producción de hipertrofia de próstata. Dicha remodelación se caracteriza por hipertrofia de células basales en la zona transicional (*Gravas et al, 2018*), alteraciones en las secreciones de las células luminales que conllevan a calcificación, obstrucción ductal e inflamación (*Oelke et al, 2008*), infiltración linfocítica por producción de citoquinas proinflamatorias (*Madersbacher et al, 2019*), aumento de radicales oxidativos con daño a nivel epitelial y de las células estromales (*Soler et al, 2013*), e incremento de fibroblastos y de la producción de TFG- β , lo que conlleva a aumento de la proliferación estromal y aumento de la producción de matriz extracelular (*Mononen et al, 2002*). También aparece alteración de la inervación autónoma que conlleva a un descenso de la relajación y un aumento del tono adrenérgico (*Carvalho Dias et al, 2017*) y alteración de la función de las células neuroendocrinas y descarga de péptidos neuroendocrinos (*Jung et al, 2017*).
- Inflamación: se ha observado la presencia de inflamación crónica en muestras de tejido anatomopatológico tras cirugía de la hiperplasia benigna de próstata. Este dato hace pensar que la inflamación puede contribuir a la producción de la hipertrofia prostática y en los síntomas derivados de ella. La infección puede producirse por virus y bacterias, que darían lugar a la secreción de citoquinas, quimoquinas y factores de crecimiento involucrados en la respuesta inflamatoria, provocando crecimiento epitelial y del estroma prostático (*Soler et al, 2013*). Las células del estroma prostática son fundamentales en este proceso, ya que activan los linfocitos CD4+ y las citoquinas proinflamatorias, así como interleuquina 8 (*Chughtai et al, 2011*). La inflamación crónica prostática se asocia con progresión clínica de la hipertrofia de próstata y aumento del riesgo de retención aguda de orina.
- Metabólicos: la obesidad, el síndrome metabólico, la dislipemia y la diabetes son factores importantes relacionados con el desarrollo y la progresión de la hipertrofia de próstata (*Sebastianelli et al, 2018*). En un estudio realizado

en la Universidad de Baltimore se observó que por cada 1 kg/m² que aumenta el índice de masa corporal (IMC) se produce un incremento de 0,4 ml del volumen prostático. Los pacientes con un IMC mayor de 35 kg/m² presentan un mayor riesgo de crecimiento prostático en comparación con aquellos con un IMC menor de 25 kg/m² (*Parsons et al, 2006*). Se cree que la inflamación sistémica, la congestión pélvica y el incremento de la actividad simpática podrían ser los responsables de dicha asociación, pero su mecanismo fisiopatológico aún no está bien establecido (*Soler et al, 2013; Sebastianelli et al, 2018*).

- Hereditario: no existen estudios que permitan establecer una asociación familiar clara con la hipertrofia de próstata y la sintomatología del tracto urinario inferior. En el estudio del Condado de Olmsted se describió un aumento de 1,5 puntos en la odds ratio en relación a síntomas moderados y severos para aquellos sujetos cuyo padre o hermano tenían un diagnóstico de hipertrofia prostática y se incrementaba aún más a mayor número de familiares afectos (*Roberts et al, 1995*). Varios estudios con gemelos han confirmado una herencia en el desarrollo de esta patología en un rango de entre 50%-70% (*Partin et al, 1994*). En un metaanálisis reciente realizado para identificar genes candidatos implicados en la hipertrofia de próstata, sólo se consiguieron identificar algunas variantes genéticas que se repetían en diferentes poblaciones. Este estudio incluía la variante genética más frecuente estudiada: la repetición del triplete CAG en el receptor de andrógenos (*Cartwright et al, 2014*).

2.6.3. Clínica

El término de hiperplasia benigna de próstata se reserva para el diagnóstico anatomopatológico, mientras que el de hipertrofia de próstata se reserva para el diagnóstico clínico (*Abrams et al, 2003*). Aunque la tendencia es que la sintomatología aumente conforme aumenta el tamaño de la próstata, pueden existir síntomas con próstata de pequeño tamaño (*Hirayama et al, 2002*).

La hipertrofia de próstata suele cursar con un problema de obstrucción del tracto urinario inferior, que puede dar lugar a daño vesical y de los riñones. La severidad

de los síntomas se puede medir con la escala “International Prostate Symptoms Score (IPSS)” y el índice de calidad de vida (QoL). El QoL es el de mayor relevancia, considerado como alteración con una puntuación superior a 3 (*Foo, 1995*). Podemos estadificar la severidad de los síntomas en varios grupos:

- Estadio I: no obstrucción significativa ni sintomatología.
- Estadio II: no obstrucción significativa, pero si sintomatología leve.
- Estadio III: obstrucción significativa y sintomatología.
- Estadio IV: complicaciones derivadas de la hipertrofia de próstata (retención aguda de orina, hematuria recurrente, infección del tracto urinario inferior o litiasis vesical).

2.6.4. Diagnóstico

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en la clínica, a través de la anamnesis, y los cuestionares de calidad y severidad, el estudio ecográfico y la flujometría con medición del residuo postmiccional. Sin embargo, en aquellos pacientes con grado y severidad discordante, o en aquellos con clínica atípica, el estudio urodinámico puede ser necesario (*Wang et al, 2010*).

2.6.5. Tratamiento

Alrededor del 60% de los pacientes con hipertrofia de próstata presentan síntomas leves y obstrucción, por lo que pueden manejarse de manera conservadora con tratamientos dietéticos, ejercicio y fluidoterapia, mientras que aquellos con mayor severidad o sintomatología se beneficiarían de tratamiento farmacológico o quirúrgico (*Wang et al, 2010; Foo, 2010*).

El tratamiento médico farmacológico de estos pacientes es fundamentalmente a través de:

- α 1 bloqueantes: inhiben el efecto de la noradrenalina en el músculo liso prostático, provocando relajación del mismo, del tono prostático y mejorando el cuadro de obstrucción, facilitando el vaciado vesical (*Michel et al, 2006*). Estos fármacos mejoran los síntomas tanto de llenado como de vaciado. El tamaño prostático no afecta a la eficacia de los síntomas en los

estudios con un seguimiento menor del año, pero en aquellos con un seguimiento mayor, se ha observado que son más eficaces con próstatas menores de 40 gr (*McConnell et al, 2003; Boyle et al, 2001; Roehrborn, 2006; Roehrborn et al, 2008; Roehrborn et al, 2010*). Los α -bloqueantes no reducen el tamaño prostático (*Roehrborn, 2006; Roehrborn et al, 2008; Roehrborn et al, 2010*).

- Inhibidores de la 5 α -reductasa (5ARI): inhiben la conversión de testosterona en dihidrotestosterona. Existen dos isoformas de esta enzima.
 - o Tipo 1: localizada principalmente en la piel y el hígado.
 - o Tipo 2: expresada principalmente en la próstata.

Existen dos fármacos dentro de esa familia:

- o Dutasterida: inhibe ambas isoformas de la enzima.
- o Finasterida: inhibe la isoforma tipo 2.

Ambos fármacos dan lugar a una apoptosis de las células epiteliales prostáticas (*Rittmaster et al, 1996*), lo que da lugar a una reducción del tamaño prostático de alrededor de un 18%-28%. Además, da lugar a una reducción de los valores de PSA de entorno al 50% tras 6-12 meses de tratamiento (*Naslund et al, 2007*). El tratamiento con 5ARI mejora la sintomatología, el vaciado vesical y el tamaño prostático con el tratamiento a largo plazo (*McConnell et al, 2003; McConnell et al, 1998; Roehrborn, 2008*).

- Anticolinérgicos: inhiben la acción de la acetilcolina a nivel de los receptores parasimpáticos del detrusor, dando lugar a una relajación de las fibras musculares. Producen mejoría de los síntomas de llenado vesicales: urgencia, incontinencia urinaria de urgencia y disminuyen la frecuencia miccional (*Kaplan et al, 2005*).
- Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5I): provocan la relajación del músculo liso vesical, uretral y prostático (*Giuliano et al, 2013*). Provocan mejoría de la sintomatología, pero no afectan a los valores urodinámicos (*Pattanaik et al, 2018*).
- Agonistas β -3: provocan relajación del músculo detrusor a través de su acción en los receptores detrusores (*Andersson, 2017*). El tratamiento con estos fármacos mejora la frecuencia miccional, la urgencia y la incontinencia,

además de mejorar el llenado vesical con mejoría de la nicturia (*Sebastianelli et al, 2018*).

Cuando el tratamiento farmacológico falla o en aquellos pacientes con hipertrofia de próstata con nivel 4 de severidad, se considera el tratamiento quirúrgico como principal vía para mejorar la sintomatología (*Gravas et al, 2020*):

- Trigonocervicotomía: se reserva para aquellos pacientes con síntomas severos y tamaño prostático inferior a 30 gr.
- Resección transuretral de próstata y fotovaporización: ambas técnicas reservadas para pacientes con volumen prostáticos comprendidos entre 30 y 80 gr.
- Adenomectomía: se puede realizar por vía abierta o laparoscópica, y consiste en la exéresis completa del adenoma de próstata manteniendo la cápsula de la misma. Se usa en próstatas mayores de 80 gr.
- Enucleación endoscópica: es la técnica de elección en aquellos centros que dispongan de la tecnología necesaria (láser Holmium) y consiste en una alternativa menos agresiva a la adenomectomía de próstata. Generalmente se realiza con próstatas mayores de 80 gr, pero podría extrapolarse a menores tamaños.

2.7. Ambiente androgénico prenatal

Durante las semanas 5 a 18 de gestación se establece el desarrollo genital humano, mediado por estímulos hormonales y de señalización genética (*Speroff et al, 2005; Strauss et al, 2009*). Como ya se ha comentado, la testosterona es la principal hormona en este proceso, y se sintetiza en su mayor parte en los testículos fetales, impulsando el desarrollo genital. Su ausencia da lugar al desarrollo de los genitales femeninos, iniciándose la formación ovárica en fases tempranas (*Strauss et al, 2009; Rey et al, 1998; Vaskivuo et al, 2005*). Un exceso en la producción de andrógenos puede, incluso, provocar virilización en fetos femeninos (*Rey et al, 1998*).

La producción de hormonas sexuales se da por parte de la madre, del feto y de la placenta. La influencia de cada uno de ellos es diferente en función del momento de la gestación (*Speroff et al, 2005; Strauss et al, 2009; Tulchinsky et al, 1972*). Hasta la

semana 12 de gestación, la actividad hormonal placentaria no es totalmente funcional, ya que depende de los precursores maternos y fetales (*Speroff et al, 2005; Strauss et al, 2009*). Cuando el desarrollo de un feto varón progresa, la producción de testosterona es fundamentalmente a través de la producción testicular del mismo, mediante las células de Leydig. Las concentraciones máximas de andrógenos fetales se alcanzan entre la semana 15 y 18 de gestación (*Strauss et al, 2009; Bammann et al, 1980*). Los estrógenos, en cambio, son de origen materno al principio y de control placentario más avanzada la gestación, aumentando de forma constante y progresiva a partir de la semana 8 de gestación debido a la aromatización de andrógenos derivadas de la glándula suprarrenal fetal (*Speroff et al, 2005; Strauss et al, 2009; Madden et al, 1978*).

Cualquier alteración en este proceso puede provocar una disrupción del desarrollo reproductivo. Ejemplo de ello puede ser la hiperplasia suprarrenal congénita, que daría lugar a una producción excesiva de andrógenos y virilización femenina (*Paris et al, 2012*). Existen distintas sustancias exógenas que actúan como sustancias antiandrogénicas y pueden provocar anomalías genitourinarias (*Sathyanarayana et al, 2016*). Estudios en modelos animales han demostrado que algunos ésteres de pflatos regulan de manera negativa la producción de testosterona fetal (*Fisher, 2004*), dando lugar a alteraciones genitourinarias (*Parks et al, 2000; Mylchreest et al, 2002; Gray et al, 2000*). La conclusión de este hallazgo es que una disrupción o alteración en la ventana de programación masculina da lugar a una disminución de la producción de testosterona y, por ello, a alteraciones como criptorquidia o hipospadias, entre otras (*Gray et al, 2000; Wilson et al, 2007; Foster, 2006*).

En los seres humanos, la exposición a estas sustancias disruptoras endocrinas pueden dar lugar a alteraciones en el desarrollo, como la distancia anogenital (AGD) o el cociente entre el segundo y el cuarto dedo de la mano (2D:4D), medidas definidas por la exposición prenatal o intrauterina a andrógenos (*Swan et al, 2015; Bornehag et al, 2015*) (ver más adelante).

En animales, se ha estudiado que la exposición durante el periodo fetal a disruptores androgénicos o a concentraciones elevadas de estrógenos pueden provocar hiperplasia del epitelio prostático y cambios morfológicos que

reproducen las lesiones precancerosas en seres humanos (*Prins et al, 2007*). Se ha descrito, de la misma manera, que una exposición excesivamente temprana a andrógenos pueden ejercer el mismo efecto (*Isling et al, 2014*).

Por este motivo, podemos hipotetizar que la presencia de estas sustancias podría influir tanto en la patogenia del cáncer de próstata como en la hipertrofia de la glándula.

2.8. Cociente entre el segundo y cuarto de dedo de la mano (2D:4D)

El cociente 2D:4D es un dimorfismo sexual condicionado por la exposición prenatal a andrógenos. Es mayor en las mujeres que en los hombres (*Phelps, 1956*).

El cociente se relaciona de manera inversa con la exposición intrauterina a testosterona y de manera directa con la de estradiol (*Lutchmaya et al, 2004*).

Varios autores (*Lutchmaya et al, 2004; García Cruz et al, 2012*) han mostrado en estudios de cohortes que la exposición androgénica era la causante de la diferencia en el cociente entre ambos sexos. En el estudio de Lutchmaya, por ejemplo, se realizó amniocentesis en 33 casos y análisis de testosterona y estrógenos fetales. A los dos años de edad se realizó la medición del cociente 2D:4D, observando una relación negativa entre el cociente entre andrógenos/estrógenos y el digital. En el estudio de García Cruz, se realizó la medición hormonal a varones adultos que iban a ser sometidos a biopsia de próstata, analizando de la misma forma los valores hormonales sanguíneos y el cociente digital, considerando, dado el resultado positivo, que el cociente 2D:4D podría ser un marcador válido para predecir los niveles de andrógenos y estrógenos en el adulto, aunque esto aún no está bien establecido (*Honekopp J et al, 2010*). Se trataría de un marcador no invasivo y con carácter retrospectivo para determinar la exposición androgénica prenatal y se ha asociado a diversas patologías, como el autismo o la alteración de la percepción espacial (*Manning et al, 2001; Collaer et al, 2007*). En el campo urológico, se ha estudiado la relación entre el cociente 2D:4D y la actividad del receptor androgénico y la repetición del triplete CAG, asociándose una disminución del triplete con un aumento de riesgo de padecer cáncer de próstata (*Giovannucci, 2002; Stanford et al, 1997*) e hipertrofia de próstata (*Giovannucci et al, 1999; Roberts et al, 2004*).

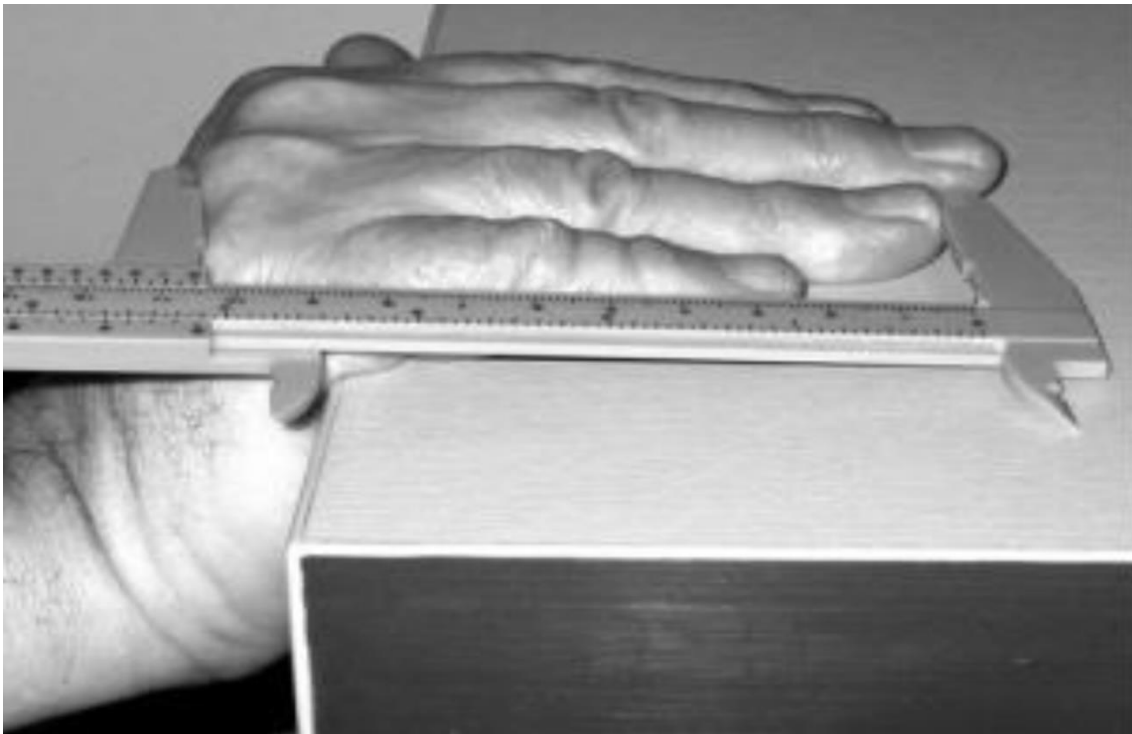


Figura 5 (Auger et al, 2011). Posición de la mano derecha para la medición de la longitud de los dedos. Se colocan los dedos de la mano planos sobre el borde la mesa con la palma posicionada en un ángulo de 100°-120°. La medición abarcaba desde la base de la falange proximal hasta el extremo de la falange distal tanto en el cuarto como en el segundo dedo de la mano derecha.

2.9. Distancia anogenital (AGD)

Se trata de otro dimorfismo sexual propio de mamíferos placentarios (Kurzrock et al, 2000; Swan, 2008; Thankamony et al, 2009). Está definida de manera prenatal y permanece relativamente estable durante la vida adulta (Hotchkiss et al, 2004). Se define como la distancia desde el centro del ano hasta los genitales y se establecen dos medidas (Figuras 6 y 7):

- AGD_{AP}: medida desde la inserción dorsal del pene al borde superior del ano.
- AGD_{AS}: medida desde la base posterior del escroto al borde superior del ano.

Presenta una longitud promedio del doble en machos que en hembras (Thankamony et al, 2009).

Es un biomarcador de la exposición a andrógenos durante la etapa fetal y se define durante la etapa uterina (Dean et al, 2012; Hotchkiss et al, 2004). Una mayor exposición a andrógenos da lugar a una mayor longitud en la AGD (Gray et al,

2006). Por tanto, la AGD constituiría un marcador no invasivo de la actividad androgénica prenatal.

Como se ha comentado previamente, la exposición prenatal a disruptores endocrinos podría alterar el ambiente androgénico fetal, dando lugar a una alteración de la AGD en los fetos masculinos (Fowler et al, 2016). Estudios de Eisenberg y colaboradores (Hsieh et al, 2012; Jain et al, 2013) han descrito un acortamiento de la AGD en pacientes con alteraciones genitourinarias, como las hipospadias o la criptorquidia.

Se ha estudiado en ambos sexos que existe una relación entre los niveles de testosterona sérica y la AGD (Eisenberg et al, 2012; Mira Escolano et al, 2014), con un aumento de la AGD a mayores niveles hormonales.

Algunos artículos recientes han mostrado una asociación entre la AGD y el cáncer de próstata y, con ello, con el ambiente androgénico fetal. De esta forma, Oñate-Celdrán y colaboradores (Oñate-Celdrán et al, 2019) realizaron un estudio de casos y controles con 260 pacientes (125 casos y 135 controles) a los que se les midió ambas AGDs. El resultado del trabajo fue que aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata tenían una AGD, en sus dos variantes, más cortas que los controles, con una diferencia estadísticamente significativa. Este dato se traduce en que valores androgénicos disminuidos durante el periodo prenatal podrían inducir una neoplasia de próstata en la edad adulta. Este mismo grupo trató de establecer la AGD como un posible biomarcador de predicción de cáncer de próstata junto con el PSA y el tacto rectal. En este estudio no se pudo establecer la AGD como un predictor independiente de cáncer de próstata, aunque presentaba resultados favorables y, podría suponer una herramienta más para la detección precoz de la neoplasia prostática, junto con el PSA y el tacto rectal, aunque se debe continuar investigando en ello (Oñate-Celdrán et al, 2019). En este contexto, Sánchez-Rodríguez y colaboradores (Sánchez-Rodríguez et al, 2018) también realizaron un estudio transversal con 120 pacientes voluntarios diagnosticados de cáncer de próstata a los que se midió la AGD. Los resultados de este estudio reflejaron que aquellos pacientes con una AGD_{AS} aumentada presentaban peor pronóstico preoperatorio del cáncer de próstata, lo que se explicaría por una mayor exposición a andrógenos durante el periodo prenatal.

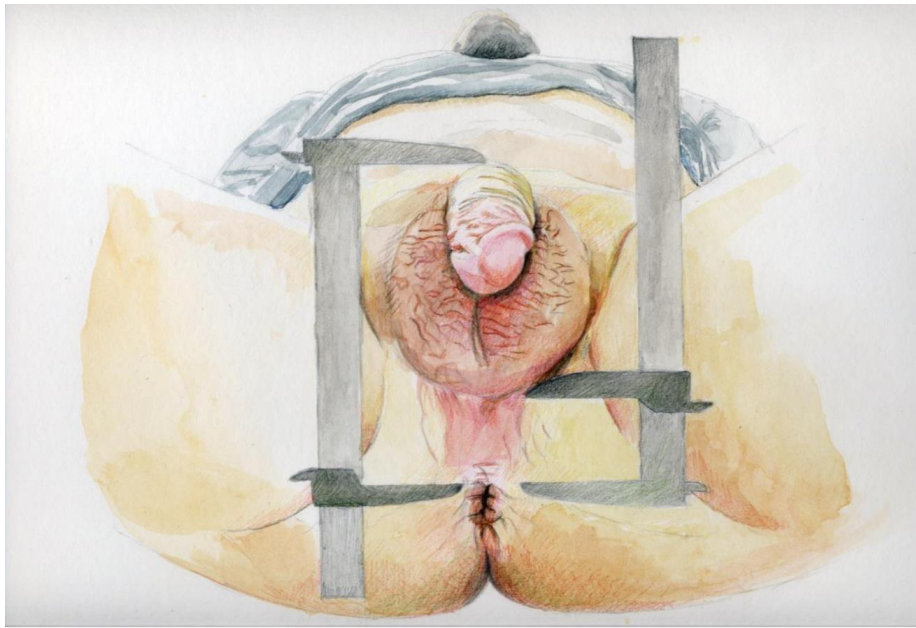


Figura 6. A la izquierda de la imagen; medida desde la inserción posterior del pene en el abdomen bajo al borde superior del ano (AGD_{AP}). A la derecha de la imagen; medida desde la base posterior (primer pliegue) del escroto al borde superior del ano (AGD_{AS}). Imagen cedida por los autores de las ilustraciones médicas.



Figura 7. Posición de litotomía con las piernas a 45° respecto al torso confirmado con una regla de escuadra. Imagen cedida por los autores de las ilustraciones médicas.

2.10. Bibliografia

- Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 2016;43(3):279-288.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A, Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society (2003) The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 61(1):37-49.
- Akin O, Sala E, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Ishill NM, Pucar D, et al. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology*. 2006 Jun;239(3):784-92.
- Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, Conti D V, Schumacher F, Han Y, et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet*. 2014 Oct;46(10):1103-9.
- Andersson, K.E. On the Site and Mechanism of Action of beta3-Adrenoceptor Agonist in the Bladder. *Int Neurourol J*, 2017. 21: 6.
- Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr;362(13):1192-202.
- Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*. 2015 Jun;51(9):1164-87.
- Auger J, Eustache F. Second to fourth digit ratios, male genital development and reproductive health: a clinical study among fertile men and testis cancer patients. *Int J Androl*. 2011 Aug;34(4 Pt 2):e49-58.
- Bammann BL, Coulam CB, Jiang NS. Total and free testosterone during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1980 Jun;137(3):293-8.

- Bhindi B, Margel D, Hamilton RJ, Fernandes KA, Trottier G, Hersey KM, et al. The impact of the use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the risk of prostate cancer detection on biopsy. *Urology*. 2014 Nov;84(5):1073–80.
- Bloch E, Lew M, and Klein M (1971) Studies on the inhibition of fetal androgen formation: testosterone synthesis by fetal and newborn mouse testes in vitro. *Endocrinology* 88:41–46.
- Bornehag CG, Carlstedt F, Jonsson BAG, Lindh CH, Jensen TK, Bodin A, et al. Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys. *Environ Health Perspect*. 2015 Jan;123(1):101–7.
- Boyle P, et al. Meta-analysis of randomized trials of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2001. 58:717.
- Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J cancer*. 1977 Nov;20(5):680–8.
- Carter HB, Partin AW, Walsh PC, Trock BJ, Veltri RW, Nelson WG, Coffey DS, Singer EA, Epstein JI. Gleason score 6 adenocarcinoma: should it be labeled as cancer? *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4294-6.
- Cartwright R, Mangera A, Tikkinen KA, Rajan P, Pesonen J, Kirby AC, et al. Systematic review and meta-analysis of candidate gene association studies of lower urinary tract symptoms in men. *Eur Urol*. 2014 Oct;66(4):752–68.
- Carvalho-Dias E, Miranda A, Martinho O, Mota P, Costa Â, Nogueira-Silva C, et al. Serotonin regulates prostate growth through androgen receptor modulation. *Sci Rep*. 2017 Nov;7(1):15428.
- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994 May;151(5):1283–90.
- Chughtai B, Lee R, Te A, Kaplan S. Role of inflammation in benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol*. 2011;13(3):147–50.

- Collaer ML, Reimers S, Manning JT. Visuospatial performance on an internet line judgment task and potential hormonal markers: sex, sexual orientation, and 2D:4D. *Arch Sex Behav.* 2007;36:177–192.
- Cunha GR, Donjacour AA, Cooke PS, Mee S, Bigsby RM, Higgins SJ, Sugimura Y. The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocr Rev.* 1987 Aug; 8(3):338-62.
- Cunha GR, Vezina CM, Isaacson D, Ricke WA, Timms BG, Cao M, Franco O, Baskin LS. Development of the human prostate. *Differentiation.* 2018 Sep-Oct;103:24-45.
- De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):23–34.
- Dean A, Smith LB, Macpherson S, Sharpe RM. The effect of dihydrotestosterone exposure during or prior to the masculinization programming window on reproductive development in male and female rats. *Int J Androl.* 2012;35:330-9.
- Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control.* 2006;13(3):158-68.
- Eeles RA, Olama AA Al, Benlloch S, Saunders EJ, Leongamornlert DA, Tymrakiewicz M, et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet.* 2013 Apr;45(4):385–91, 391-2.
- Eisenberg ML, Jensen TK, Walters RC, Skakkebaek NE and Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance and reproductive hormone levels in adult men. *J Urol.* 2012;187:594-98.
- El-Alfy M, Luu-The V, Huang XF, Berger L, Labrie F, Pelletier G. Localization of type 5 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase, 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and androgen receptor in the human prostate by in situ hybridization and immunocytochemistry. *Endocrinology.* 1999 Mar; 140(3):1481-91.

- Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005 Sep;29(9):1228–42.
- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):244–52.
- Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2013 Feb;36(2):132–9.
- Feldman SC, and Bloch E. Developmental pattern of testosterone synthesis by fetal rat testes in response to luteinizing hormone. *Endocrinology*. 1978;102:999–1007.
- Fisher JS. Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome. *Reproduction*. 2004 Mar;127(3):305–15.
- Foo KT. Current assessment and proposed staging of patients with benign prostatic hyperplasia. *Ann Acad Med Singap*. 1995;24(4):648–651.
- Foo KT. Decision making in the management of benign prostatic enlargement and the role of transabdominal ultrasound. *Int J Urol*. 2010;17(12):974–979.
- Foster PMD. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int J Androl*. 2006 Feb;29(1):140–5.
- Fowler PA, Filis P, Bhattacharya S, le Bizec B, Antignac JP, Morvan ML et al. Human anogenital distance: an update on fetal smoke-exposure and integration of the perinatal literature on sex differences. *Hum Reprod*. 2016;31(2):463–72.
- Freedland SJ, Hamilton RJ, Gerber L, Banez LL, Moreira DM, Andriole GL, et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013 Sep;16(3):254–9.

- García Cruz E, Huguet J, Piqueras M, Ribal MJ, Alcaraz A. Second to fourth digit ratio, adult testosterone level and testosterone deficiency. *BJU International*. 2012;109(2):266- 71.
- Giovannucci E, Stampfer MJ, Chan A, Krithivas K, Gann PH, Hennekens CH et al. CAG repeat within the androgen receptor gene and incidence of surgery for benign prostatic hyperplasia in U.S. physicians. *Prostate*. 1999;39(2):130–4.
- Giovannucci E. Is the androgen receptor CAG repeat length significant for prostate cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11 (10 Pt 1):985–6.
- Giuliano, F., et al. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2013. 63: 506.
- Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*. 1974 Jan;111(1):58–64.
- Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schroder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008 Sep;54(3):581–8.
- Gravas S, Cornu J.N., Gacci, M, Gratzke C, Hermann T.R.W., Mamoulakis C, Rieken M, Speakman M.J., Tikkinen K.A.O. Management of non-neurogenic male LUTS. Limited update 2020. Available from: <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/#5>.
- Gravas S, Cornu JN, Drake MJ, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, et al. Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS). Limited update March 2018. Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-the-Management-of-Non-neurogenic-Male-LUTS-2018-large-text.pdf>.
- Gray LEJ, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DN, Parks L. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Sci*. 2000 Dec;58(2):350–65.

- Gray LEJ, Wilson VS, Stoker T, Lambright C, Furr J, Noriega N, et al. Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals. *Int J Androl*. 2006 Feb;29(1):96–8.
- Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*. 2008 Feb;15(1):3866–71.
- Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median follow up of 3 registries. *J Urol*. 2015 Jan;193(1):80–6.
- Hamilton RJ, Aronson WJ, Presti JC Jr, Terris MK, Kane CJ, Amling CL et al. Race, biochemical disease recurrence, and prostate-specific antigen doubling time after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Cancer*. 2007 Nov 15;110(10):2202-9.
- Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*. 2012 Apr;30(2):143– 8.
- Hirayama A, Samma S, Fujimoto K, Yamaguchi A, Akiyama T, Fukui Y (2002) Comparison of parameters to determine the cause of urinary disturbance in men with prostate volume less than 20 milliliters. *Int J Urol* 9(10):554–559.
- Honekopp J, Watson S. Meta-analysis of digit ratio 2D:4D shows greater sex difference in the right hand. *Am J Hum Biol*. 2010;22:619–630.
- Hotchkiss AK, Parks-Saldutti LG, Ostby JS, Lambright C, Furr J, Vandenberg JG, et al. A mixture of the “antiandrogens” linuron and butyl benzyl phthalate alters sexual differentiation of the male rat in a cumulative fashion. *Biol Reprod*. 2004 Dec;71(6):1852–61.
- Hricak H, Doooms GC, McNeal JE, Mark AS, Marotti M, Avallone A, et al. MR imaging of the prostate gland: normal anatomy. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Jan;148(1):51– 8.
- Hsieh MH, Eisenberg ML, Hittelman AB, Wilson JM, Tasian GE and Baskin LS. Caucasian male infants and boys with hypospadias exhibit reduced anogenital distance. *Hum Reprod*. 2012;27(6):1577–80.

- Huang TB, Yan Y, Guo ZF, Zhang XL, Liu H, Geng J, et al. Aspirin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 24 epidemiologic studies. *Int Urol Nephrol*. 2014 Sep;46(9):1715–28.
- Huang YC, Chen F, Li X. Clarification of mammalian cloacal morphogenesis using high-resolution episcopic microscopy. *Dev Biol*. 2016 Jan 1; 409(1):106-113.
- Huggins C and Clark PJ. Quantitative studies of prostatic secretion: The effect of castration and of estrogen injection on the normal and on the hyperplastic prostate glands of dogs. *JEM*. 1940;72:747-62.
- Hynes PJ, Fraher JP. The development of the male genitourinary system. I. The origin of the urorectal septum and the formation of the perineum. *Br J Plast Surg*. 2004 Jan; 57(1):27-36.
- Isling LK, Boberg J, Jacobsen PR, Mandrup KR, Axelstad M, Christiansen S, et al. Late-life effects on rat reproductive system after developmental exposure to mixtures of endocrine disrupters. *Reproduction*. 2014;147(4):465–76.
- Jain VG and Singal AK. Shorter anogenital distance correlates with undescended testis: a detailed genital anthropometric analysis in human newborns. *Hum Reprod*. 2013;28(9):2343–49.
- Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Stattin P, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*. 2012 Oct;62(4):656–61.
- Jung Y, Park J, Kim HL, Youn DH, Kang J, Lim S, et al. Vanillic acid attenuates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats and inhibits proliferation of prostatic epithelial cells. *Oncotarget*. 2017 Aug;8(50): 87194–208.
- Kaplan, S.A., et al. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2005. 174: 2273.
- Kellokumpu-Lehtinen P, Santti R, Pelliniemi LJ. Correlation of early cytodifferentiation of the human fetal prostate and Leydig cells. *Anat Rec*. 1980 Mar; 196(3):263-73.

- Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent results cancer Res Fortschritte der Krebsforsch Prog dans les Rech sur le cancer*. 2014;202:39–46.
- Kurzrock EA, Jegatheesan P, Cunha GR, Baskin LS. Urethral development in the fetal rabbit and induction of hypospadias: a model for human development. *J Urol* [Internet]. 2000 Nov [cited 2017 Mar 11];164(5):1786–92. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534705671078>.
- Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*. 2012;4:1–11.
- Liu AY, True LD, LaTray L, Nelson PS, Ellis WJ, Vessella RL, Lange PH, Hood L, van den Engh G. Cell-cell interaction in prostate gene regulation and cytodifferentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Sep 30; 94(20):10705-10.
- Lowsley OS. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. *American Journal of Anatomy*. 1912;13(3):299–349.
- Luengo Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol*. 2013 Nov;14(12):1165–74
- Lutchmaya S, Baron-Cohen S, Raggatt P, Knickmeyer R, Manning JT. 2nd to 4th digit ratios, fetal testosterone and estradiol. *Early Hum Dev*. 2004;77:23–28.
- Madden JD, Gant NF, MacDonald PC. Study of the kinetics of conversion of maternal plasma dehydroisoandrosterone sulfate to 16 alpha-hydroxydehydroisoandrosterone sulfate, estradiol, and estriol. *Am J Obstet Gynecol*. 1978 Oct;132(4):392–5.
- Madersbacher S, Haidinger G, Temml C, Schmidbauer CP. Prevalence of lower urinary tract symptoms in Austria as assessed by an open survey of 2,096 men. *Eur Urol*. 1998 Aug;34(2):136–41.
- Madersbacher S, Sampson N, Culig Z: Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. *Gerontology* 2019;65:458-464.

- Manning JT, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Sanders G. The 2nd to 4th digit ratio and autism. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43:160–164.
- McConnel JD et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med,* 2003. 349: 2387.
- McConnell JD et al. The effect of finasteride in the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med,* 1998. 338: 557.
- McNeal JE. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. *Prog Clin Biol Res.* 1984; 145:27–53.
- McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol.* 1988 Aug;12(8):619–33
- McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate.* 1981;2(1):35–49.
- Michel MC, et al. Alpha1-, alpha2 and beta- adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacolo,* 2006. 147 Suppl 2: S88.
- Mira Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Melgarejo M, Cutillas- Tolín A, Roca M et al. Longer anogenital distance is associated with higher testosterone levels in women: a cross-sectional study. *BJOG.* 2014;121:1359–64.
- Mirosevich J, Bentel JM, Zeps N, Redmond SL, D'Antuono MF, Dawkins HJ. Androgen receptor expression of proliferating basal and luminal cells in adult murine ventral prostate. *J Endocrinol.* 1999 Sep; 162(3):341-50.
- Mononen N, Ikonen T, Autio V, Rökman A, Matikainen MP, Tammela TL, et al. Androgen receptor CAG polymorphism and prostate cancer risk. *Hum Genet.* 2002 Aug; 111(2):166–71.
- Mylchreest E, Sar M, Wallace DG, Foster PMD. Fetal testosterone insufficiency and abnormal proliferation of Leydig cells and gonocytes in rats exposed to di(n-butyl) phthalate. *Reprod Toxicol.* 2002;16(1):19–28.
- Naslund, M.J., et al. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther,* 2007. 29: 17.

- Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul;349(4):366–81.
- Neuroendocrine cells in tumour growth of the prostate. Abrahamsson PA. *Endocr Relat Cancer.* 1999 Dec; 6(4):503-19.
- Oelke M, Baard J, Wijkstra H, de la Rosette JJ, Jonas U, Höfner K. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2008 Aug; 54(2):419–26.
- Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology.* 2007 Dec;70(6):1117–20.
- Oñate-Celdrán J, Arenal-Gonzalo JJ, Mendiola J, Samper-Mateo P, Sánchez-Rodríguez C, García-Escudero D, Torres-Roca M, Vilchez-Costas A, Adoamnei E, Torres-Cantero AM. Análisis de la distancia anogenital como herramienta diagnóstica del cáncer de próstata [Study of anogenital distance as a diagnostic tool for prostate cancer]. *Rev Int Androl.* 2019 Apr-Jun;17(2):60-67. Spanish. doi: 10.1016/j.androl.2018.03.001. Epub 2018 Jun 30. PMID: 31029439.
- Oñate-Celdrán J, Arenal-Gonzalo JJ, Mendiola J, Samper-Mateo P, Sánchez-Rodríguez C, García-Escudero D, Torres-Roca M, Torres-Roca M, Molina-Hernández O, Molina-Hernández O, Adoamnei E, Torres-Cantero AM. El cáncer de próstata está asociado con la distancia anogenital, un biomarcador del ambiente androgénico prenatal [Prostate cancer is associated with the anogenital distance, a biomarker of prenatal androgen milieu.]. *Arch Esp Urol.* 2019 Jan;72(1):9-15. Spanish.
- Paris F, Gaspari L, Philibert P, Maimoun L, Kalfa N, Sultan C. Disorders of sex development: neonatal diagnosis and management. *Endocr Dev.* 2012;22:56–71.
- Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, Abbott BD, Klinefelter GR, Barlow NJ, et al. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicol Sci.* 2000 Dec;58(2):339–49.

- Parsons JK, Carter HB, Partin AW, Windham BG, Metter EJ, Ferrucci L, et al. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jul; 91(7):2562–8.
- Partin AW, Page WF, Lee BR, Sanda MG, Miller RN, Walsh PC. Concordance rates for benign prostatic disease among twins suggest hereditary influence. *Urology.* 1994 Nov; 44(5):646–50.
- Pattanaik S, et al. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018. 2018: CD010060.
- Phelps VR. Relative index finger length as a sex influenced trait in man. *Am J HumGenet.* 1956;4:72–89.
- Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int.* 2013 May;111(5):753–60.
- Prins GS, Birch L, Tang W-Y, Ho S-M. Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging. *Reprod Toxicol.* 2007;23(3):374–82.
- Rey R, Picard JY. Embryology and endocrinology of genital development. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1998 Apr;12(1):17–33.
- Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology.* 1993 Oct;42(4):365–74.
- Rittmaster RS, et al. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. 81: 814.
- Roberts RO, Bergstralh EJ, Cunningham JM, Hebring SJ, Thibodeau SN, Lieber MM et al. Androgen receptor gene polymorphisms and increased risk of urologic measures of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol.* 2004;159(3):269–76.
- Roberts RO, Rhodes T, Panser LA, Girman CJ, Chute CG, Guess HA, et al. Association between family history of benign prostatic hyperplasia and urinary

symptoms: results of a population-based study. *Am J Epidemiol.* 1995 Nov;142(9):965-73.

- Roehrborn CG. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU Int*, 2008. 101 Suppl 3: 17.

- Roehrborn CG. Three months' treatment with the alpha1-blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2006. 9: 121.

- Roehrborn, C.G., et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombatAT study. *Eur Urol*, 2010. 57: 123.

- Roehrborn CG, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol*, 2008. 179: 616.

- Sánchez Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A. Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study. *Prostate.* 2003;54(3):238-47.

- Sánchez-Rodríguez C, Oñate-Celdrán J, García-Escudero D, Samper-Mateo P, Molina-Hernández O, Torres-Roca M, Maldonado-Cárceles AB, López-Espín JJ, Martínez-Díaz F, Mendiola-Olivares J, Torres-Cantero AM. Relación entre distancia anogenital y pronóstico del cáncer de próstata [Relationship between anogenital distance and prognosis of prostate cancer.]. *Arch Esp Urol.* 2018 Sep;71(7):575-582. Spanish. PMID: 30198848.

- Sathyanarayana S, Grady R, Barrett ES, Redmon B, Nguyen RHN, Barthold JS, et al. First trimester phthalate exposure and male newborn genital anomalies. *Environ Res.* 2016 Nov;151:777-82.

- Sebastianelli A, Gacci M. Current status of the relationship between metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms. *Eur Urol Focus.* 2018 Jan;4(1):25-7.

- Sebastianelli A, et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract

symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol*, 2018. 25: 196.

- Seifert AW, Harfe BD, Cohn MJ. Cell lineage analysis demonstrates an endodermal origin of the distal urethra and perineum. *Dev Biol*. 2008 Jun 1; 318(1):143-52.

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-30.

- Signoretti S, Waltregny D, Dilks J, Isaac B, Lin D, Garraway L, Yang A, Montironi R, McKeon F, Loda M. p63 is a prostate basal cell marker and is required for prostate development. *Am J Pathol*. 2000 Dec; 157(6):1769-75.

- Soler R, Andersson KE, Chancellor MB, Chapple CR, de Groat WC, Drake MJ, et al. Future direction in pharmacotherapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol*. 2013 Oct;64(4):610–21.

- Speroff L, Marc A. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.

- 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 Oct;317(15):909–16.

- Stanford JL, Just JJ, Gibbs M, Wicklund KG, Neal CL, Blumenstein BA et al. Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: molecular markers of prostate cancer risk. *Cancer Res*. 1997;57(6):1194 – 8.

- Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott JA, Finn S, Eisenstein AS, et al. Gleason score and lethal prostate cancer: does 3 + 4 = 4 + 3? *J Clin Oncol*. 2009 Jul;27(21):3459–64.

- Sterbis JR, Chen Y, Cullen, McLeod DG, Brassell SA. Prostate cancer in men less than the age of 50: a comparison of race and outcomes. *Urology*. 2011 Jul;78(1):110-5.

- Strauss JL, Barbieri R. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2009.

- Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, Janssen S, Liu F, Nguyen RHN, et al. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Hum Reprod.* 2015 Apr;30(4):963–72.
- Swan SH. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res.* 2008 Oct;108(2):177–84.
- Thankamony A, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance from birth to 2 years: a population study. *Environ Health Perspect.* 2009 Nov;117(11):1786–90.
- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul;349(3):215–24.
- Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004 May;350(22):2239–46.
- Timms BG. Prostate development: a historical perspective. *Differentiation.* 2008 Jul; 76(6):565-77.
- Toivanen R, Shen MM. Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. *Development.* 2017;144(8):1382-1398.
- Tsao CK, Gray KP, Nakabayashi M, Evan C, Kantoff PW, Huang J, et al. Patients with Biopsy Gleason 9 and 10 Prostate Cancer Have Significantly Worse Outcomes Compared to Patients with Gleason 8 Disease. *J Urol.* 2015 Jul;194(1):91–7.
- Tulchinsky D, Hobel CJ, Yeager E, Marshall JR. Plasma estrone, estradiol, estriol, progesterone, and 17- hydroxyprogesterone in human pregnancy. I. Normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1972 Apr;112(8):1095–100.
- Vaskivuo TE, Maentausta M, Torn S, Oduwole O, Lonnberg A, Herva R, et al. Estrogen receptors and estrogen-metabolizing enzymes in human ovaries during fetal development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;90(6):3752–6.

- Verhagen AP, Aalders TW, Ramaekers FC, Debruyne FM, Schalken JA. Differential expression of keratins in the basal and luminal compartments of rat prostatic epithelium during degeneration and regeneration. *Prostate*. 1988; 13(1):25-38.
- Verhagen AP, Ramaekers FC, Aalders TW, Schaafsma HE, Debruyne FM, Schalken JA. Colocalization of basal and luminal cell-type cytokeratins in human prostate cancer. *Cancer Res*. 1992 Nov 15; 52(22):6182-7.
- Vesalius A, O'Malley CD, Calcar JSv, Saunders, JBdCM. The illustrations from the works of Andreas Vesalius of Brussels: with annotations and translations, a discussion of the plates and their background, authorship and influence, and a biographical sketch of Vesalius. World Publishing Company; 1950.
- Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell: Urología*. 10^a. Walsh PC, editor. Philadelphia: Editorial Médica Panamericana; 2015. 2562-2563 p.
- Wang D, Foo KT (2010) Staging of benign prostate hyperplasia is helpful in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostate hyperplasia. *Ann Acad Med Singap* 39(10):798-802.
- Wang Y, Hayward S, Cao M, Thayer K, Cunha G. Cell differentiation lineage in the prostate. *Differentiation*. 2001 Oct; 68(4-5):270-9.
- Weniger JP, and Zeis A (1972) Sur la secretion precoce de testosterone par le testicule embryonnaire de souris. *C. R. Acad. Sci. Paris* 275:1431-1433.
- Wilson VS, Howdeshell KL, Lambright CS, Furr J, Earl Gray LJ. Differential expression of the phthalate syndrome in male Sprague-Dawley and Wistar rats after in utero DEHP exposure. *Toxicol Lett*. 2007 May;170(3):177-84.
- Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 2003 Apr 15;97(8):1894-903.

3. Justificación

Los problemas prostáticos suponen un grave y frecuente problema de la salud para los varones adultos. Dos de las principales afectaciones patológicas de la próstata son el cáncer de próstata y la hipertrofia de la misma. Existen métodos para su detección, una vez establecidos, como pueden ser el PSA, el examen físico, la ecografía, escalas de calidad de vida y de síntomas urinarios. No obstante, todavía se desconocen en gran medida los determinantes factores de riesgo y preventivos de ambas patologías.

Como se ha mencionado, la próstata es un órgano sexual que se nutre de hormonas, principalmente de testosterona.

Se ha estudiado que existen biomarcadores, como el cociente 2D:4D y la AGD que permiten predecir la exposición a andrógenos durante el periodo de masculinización fetal.

De esta forma, sería interesante y adecuado conocer si estos biomarcadores podrían constituir una herramienta útil para identificar o predecir a aquellos pacientes que pudieran desarrollar dichas patologías, pero a una edad más temprana, antes de que se desarrollen. De esta forma, se podría realizar un seguimiento precoz, un tratamiento eficaz y evitar, o minimizar, los problemas de salud que producirían si siguieran su evolución natural.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

El objetivo principal de este trabajo es analizar la relación existente entre el cociente digital 2D:4D y la distancia anogenital (AGD) con el riesgo de padecer cáncer de próstata e hipertrofia prostática.

4.1.1. *Objetivos específicos*

1. Analizar la asociación entre el cociente digital 2D:4D y la presencia de cáncer de próstata.
2. Analizar la asociación entre el cociente 2D:4D y el volumen prostático.
3. Analizar la asociación entre la AGD y el volumen prostático.

4.2. Hipótesis

1. Un cociente digital 2D:4D disminuido, como reflejo de una mayor exposición ambiental prenatal a andrógenos, se asocia con mayor riesgo de padecer cáncer de próstata.
2. Un cociente digital 2D:4D disminuido, como reflejo de una mayor exposición ambiental prenatal a andrógenos, se asocia con la presencia de mayor volumen prostático.
3. Una AGD alargada, como reflejo de una mayor exposición ambiental prenatal a andrógenos, se asocia con la presencia de mayor volumen prostático.

Capítulos

5. Capítulo 1: relación entre el cociente digital 2D:4D y el riesgo de cáncer de próstata.

5.1. Introducción

El cociente digital 2D:4D es un biomarcador de la exposición ambiental a andrógenos en el periodo fetal (*Muller et al, 2011; Breedlove, 2010*). Se determina durante la fase prenatal y es estable durante la edad adulta (*García Cruz, 2012*).

Se sabe que la testosterona está relacionada con la incidencia y pronóstico del cáncer de próstata (*Boyle et al, 2016; Porcaro et al, 2016*) y, de la misma forma, los andrógenos están relacionados con el cociente 2D:4D (*Jung et al, 2011*), por lo que se podría establecer como un biomarcador del riesgo de padecer cáncer de próstata, aunque los resultados no son concluyentes (*Roddam et al, 2008*).

Varios estudios han evaluado la relación entre el cociente 2D:4D y la presencia del cáncer de próstata. Rahman, en 2011 (*Rahman et al 2011*), observó que un cociente digital disminuido y, por tanto, altos niveles de testosterona prenatal, se asociaron con un riesgo mayor de padecer cáncer de próstata, siendo aún mayor en los pacientes mayores de 60 años. Otros estudios como el de Jin Kyu Oh (*Oh et al, 2012*) y el de Jung (*Jung et al, 2011*), también observaron resultados similares en sus investigaciones. En contra, en la investigación de García Cruz (*García Cruz et al, 2012*), se estableció que existía una asociación positiva en el cociente 2D:4D y el riesgo de padecer cáncer de próstata, al contrario de lo observado en estudios anteriores. En este estudio, los pacientes con un cociente > 0.95 tenían 4 veces mayor incidencia de cáncer de próstata que aquellos con un ratio < 0.95 .

Por otro lado, trabajos como los de Muller y colaboradores (*Muller et al, 2011*) no objetivaron asociación entre ambos parámetros.

En este campo, recientemente se ha estudiado también la asociación entre el cociente digital y la agresividad del cáncer de próstata. Por ejemplo, un estudio realizado por Sánchez Rodríguez y colaboradores (*Sánchez-Rodríguez et al, 2017*) observaron que aquellos pacientes con un menor cociente 2D:4D presentaban una mayor severidad preoperatoria del cáncer de próstata, en forma de niveles más elevados de PSA y mayor carga tumoral en la biopsia prostática.

Así pues, el objetivo de nuestro trabajo fue determinar si el cociente digital, como un biomarcador de la exposición androgénica, constituye una herramienta predictora útil para prever el riesgo de padecer cáncer de próstata.

5.2. Material y método

5.2.1. *Diseño del estudio y población*

Realizamos un estudio de casos y controles comprendido entre mayo de 2013 y Julio de 2015 en el Servicio de Urología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Se obtuvo información acerca del estilo de vida e historial médico personal y familiar de cada sujeto, incluyendo enfermedades, anomalías y alteraciones reproductivas en familiares directos.

El tamaño muestral fue de 260 pacientes, de los cuales 125 fueron casos y 135 controles. Los casos fueron pacientes a los que se les había realizado una prostatectomía radical por cáncer de próstata en el mismo centro. Los controles fueron pacientes que acudieron a consultas externas de Urología por otro motivo y que no presentaban signos ni síntomas de enfermedad prostática. Ninguno de los pacientes recibió compensación económica por participar en el estudio. Se descartaron aquellos pacientes con alguna limitación para la realización del examen físico, cualquier clase de cirugía perineal, hemorroides externas, o que les faltara algún dedo de la mano derecha. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado previo a la participación en el estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Ética del Hospital y la Universidad de Murcia (Ref. No. 776/2013).

5.2.2. *Examen físico*

Examinamos la presencia de cualquier alteración escrotal, como varicocele, hidrocele o quiste epididimario. Se midió y pesó a cada paciente y se calculó su índice de masa corporal (IMC).

Las medidas de los dedos se realizaron utilizando un pie de rey digital (Stainless

Steel Digital Caliper VWR[®] International, LLC, West Chester, PA, USA). Cada paciente fue evaluado por dos examinadores que no conocían el diagnóstico del paciente, midiendo en dos ocasiones la distancia del segundo y cuarto dedo de la mano derecha. Como se ha mencionado previamente, la mano se colocó posicionada encima de la mesa con un ángulo de alrededor de 90°-100° respecto de los dedos (Figura 5). Se calculó el cociente 2D:4D y se utilizó el promedio de las medidas para su análisis.

5.2.3. Análisis estadístico

Realizamos un análisis descriptivo de la muestra utilizando los datos crudos y reflejados con medias, desviación típica (DT), medianas y percentiles 5-95, o número (n) y porcentajes (%). Se realizó una comparación de variables continuas utilizando la prueba T de Student o U de Mann-Whitney, y las variables categóricas mediante el test de Ji-cuadrado. Se realizó una regresión logística múltiple para evaluar la posible relación entre la presencia de cáncer de próstata (sí/no) y el cociente 2D:4D dicotomizada entre el primer tercil versus el segundo y tercer tercil de forma conjunta. Se utilizaron las Odds Ratio (OR) brutas y ajustadas con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Como covariables para el ajuste multivariante se utilizaron la edad, el IMC y la historia familiar de cáncer de próstata. Se usó el programa estadístico IBM SPSS 25 (IBM Corporation, Armonk, New York, U.S.A.), con un nivel de significación estadística de 0,05.

5.3. Resultados

Ambos grupos fueron similares en las diferentes variables demográficas y estilos de vida, a excepción de la edad, siendo ligeramente mayor para el grupo control (50,2 frente a 61,7 años), y el IMC, en este caso menor en el mismo grupo (30,4 frente a 29,3). La gran mayoría de los participantes (> 95%) fueron caucásicos (Tabla 1).

En lo referente a la calidad de las mediciones, se observó que los coeficientes de variación intra e inter-observador fueron menores de del 5% y 15%, respectivamente. Los casos presentaron un cociente 2D:4D menor que los controles.

En el análisis estadístico, se pudo observar que existía asociación estadísticamente significativa para la relación entre el cociente 2D:4D y la presencia de cáncer de próstata, tanto en el análisis con valores brutos como en los ajustados (Tabla 2). Teniendo en cuenta las covariables más relevantes, como la edad, el IMC y la historia familiar de cáncer de próstata, se objetivó que aquellos pacientes con un cociente digital pertenecientes al primer tercil presentaban casi el doble de riesgo de padecer cáncer de próstata que aquellos que se encontraban en el segundo o tercer tercil [OR ajustada: 1,9 (IC 95%: 1,1-4,0; p = 0,040)].

Tabla 1. Comparación de las principales características de casos y controles

Características	Controles (n=135)				Casos (n=125)				P-valor ^d
	Media	DT	Mediana	5-95	Media	DT	Mediana	5-95	
Edad (años)	50,2	12,3	49,0	28,8-74,2	61,7	5,4	63,0	51,6-69,0	<0,001
Índice de masa corporal (IMC) (kg/m ²)	30,4	24,5	28,0	21,3-37,5	29,3	4,4	29,3	22,8-35,8	<0,001
Medida 2D	106,6	5,63			106,0	5,54			0,400
Medida 4D	111,5	6,38			111,6	5,69			0,805
Diferencia 2D:4D	4,82	3,20			5,63	3,07			0,038
Cociente 2D:4D	0,96	0,03	0,96	0,91-1,01	0,95	0,03	0,95	0,91-0,99	0,027
			(%)				(%)		
Consumo de alcohol ^a			82,9				91,1		0,060
Consumo de tabaco ^b			72,3				68,0		0,452
Etnia									
Caucásico			93,8				97,5		
Sudamericano			5,5				0,8		
Africano/afroamericano			0,7				1,7		0,880
H ^a familiar CaP ^c			7				23		<0,001

^a ¿Ha consumido bebidas alcohólicas con una frecuencia de al menos una vez al mes?

^b ¿Ha fumado alguna vez?

^c ¿Le han diagnosticado a algún familiar directo cáncer de próstata (CaP)?

^d T de Student, test U de Mann-Whitney o test Ji-cuadrado.

DT: desviación típica. 5-95: Percentiles entre 5 y 95

Tabla 2. Odds ratio (OR) e intervalos de confianza (IC) al 95% para los casos con CaP vs. controles tomando los terciles segundo y tercero del cociente de 2D:4D como referencia.

2D:4D en terciles (mediana para cada tercil)	Casos	Controles	Odds Ratio ^a (IC95%)	P- valor	Odds Ratio ^b (IC95%)	P- valor
2 ^o y 3 ^o (0.9656)	73	96	1.0 (referencia)		1.0 (referencia)	
1 ^o (0.9306)	51	37	1.8 (1.1-3.1)	0.025	1.9 (1.1-4.0)	0.040

^a OR no ajustadas

^b OR ajustadas por edad, IMC e historia familiar de cáncer de próstata.

5.4. Discusión

El cáncer continúa siendo uno de los mayores problemas de salud y tiene un gran impacto en la calidad de vida de las personas, siendo responsables de una gran parte de los fallecimientos (*Miranda-Filho et al, 2020*). En lo referente al cáncer de próstata, se trata de la neoplasia no cutánea más frecuente en Europa y su etiología no es bien conocida (*Li et al, 2004*).

5.4.1. *Mecanismos de producción*

Se ha definido que la próstata es un órgano cuyo crecimiento y desarrollo es dependiente del ambiente hormonal, principalmente debido a los andrógenos (*Walsh et al, 2015*). Como hemos visto previamente, este proceso se inicia durante el periodo embrionario, y cualquier alteración del ambiente hormonal, ya sea a favor de la testosterona o de los estrógenos, podría provocar alteraciones prostáticas (*Henderson et al, 1988; Prins et al, 2007; Isling et al, 2014*), además de en otros órganos. Del mismo modo, el cociente digital también se establece *in utero*, y viene condicionado por el ambiente androgénico (*Lutchmaya et al, 2004*), por lo que podría constituir un marcador útil para valorar el riesgo de padecer algunas patologías, como el cáncer de próstata.

5.4.2. *Estudios con resultados consistentes*

En nuestro trabajo encontramos que un menor cociente 2D:4D se asoció de forma estadísticamente significativa con la presencia de cáncer de próstata. Este dato significa que una potencial elevada exposición a andrógenos durante la vida fetal podría estar relacionada con un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata.

Este hallazgo se correlaciona con estudios realizados por diferentes autores. El estudio de Jung y colaboradores (*Jung et al, 2011*) observó, de igual manera, que un cociente digital disminuido se asociaba con un aumento en los casos de cáncer de próstata en comparación con aquellos con un cociente mayor (39,9% versus 20%). Se trataba de un estudio prospectivo en el que se reclutaron un total de 366 varones mayores de 40 años que acudieron a consulta por sintomatología del tracto urinario inferior. Se establecieron 2 grupos en función de si presentaban un

cociente $< 0,95$ o $\geq 0,95$, previamente a conocer valores de PSA u otros datos. Se observó que los pacientes del primer grupo presentaban mayor riesgo de realizarse una biopsia de próstata [OR 1.75, CI=1.07-2.84(p=0.05)] y de sufrir un cáncer de próstata [OR 3,22, CI=1.33-7.78(p=0.05)]. De este estudio cabe destacar que se trataba de pacientes que acudían con síntomas del tracto urinario inferior, por lo que podían padecer alguna alteración no maligna de la próstata que pudiera interferir en los resultados. No obstante, en este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el volumen prostático entre ambos grupos. De la misma forma, Rahman y colaboradores (*Rahman et al, 2011*) observaron unos resultados similares en su población de estudio, con un 66% más de riesgo en el grupo con menor cociente digital. Se trataba de un estudio de casos y controles con un total de 1524 casos y 3044 controles recogidos a lo largo de 15 años en 3 hospitales del Reino Unido. En este estudio se pidió a los pacientes que se automidieran ambos dedos, y se evaluó la longitud de uno con respecto del otro. Observaron, que aquellos pacientes con el dedo índice más largo con respecto al anular, tenían una relación negativa con el riesgo de padecer cáncer de próstata [OR 0,67, CI=0.57-0.80 (p<0.01)]. Aunque no es una medida evaluada en su estudio, la longitud del segundo dedo mayor que el cuarto se trasladaría a un mayor cociente digital, lo que estaría en concordancia con nuestros resultados. Cabe destacar que los controles se trataban de varones asintomáticos sin alteraciones urológicas de ningún tipo. Como sesgo, la medición se realizó de manera individual por cada uno de los propios participantes, enviando por vía postal la forma en que tenían que realizarlo. Jin Kyu Oh (*Oh et al, 2012*) demostró, que un cociente digital bajo era predictor independiente para el desarrollo de cáncer de próstata, además de estar relacionado con la agresividad tumoral.

5.4.3. Estudios con resultados no consistentes

De igual manera que existen múltiples estudios que corroboran nuestros hallazgos, existen otros que no han encontrado asociación entre el cociente 2D:4D y el cáncer de próstata o, incluso, relaciones en el sentido opuesto. En este contexto, en el Melbourne Collaborative Cohort Study (*Muller, 2011*) no mostraron relación entre el cociente digital y el cáncer de próstata, aunque sí hallaron una

relación débil en la población menor de 60 años. De igual forma, Salomão en su estudio en 2014 (*Salomão et al, 2014*) tampoco pudo establecer una relación entre el cáncer de próstata y el cociente 2D:4D.

Por el contrario, en 2012, un estudio de García Cruz y colaboradores (*García Cruz et al, 2012*) observó que existía un mayor riesgo de cáncer de próstata en la subpoblación con un cociente digital más elevado, en contra de lo establecido en estudios previos. Se trataba de un estudio en el que se evaluaron de manera prospectiva 204 pacientes que fueron sometidos a biopsia de próstata y se dividieron a los pacientes en función del cociente 2D:4D (no hubo grupo control de pacientes no sometidos a biopsia de próstata). La ventaja principal de este estudio es que todos los pacientes evaluados fueron sometidos a biopsia de próstata, por lo que en todos ellos había diagnóstico anatomopatológico. Por otra parte, el cáncer de próstata es un tumor multifocal, y una parte de estas neoplasias se diagnostican en segunda o tercera biopsia, por lo que no se puede descartar que parte de los participantes no tuvieran una neoplasia de próstata no biopsiada. Aun así, existe evidencia que el cáncer de próstata puede desarrollarse por unos niveles altos de andrógenos, como ya se ha comentado previamente o por bajos niveles de testosterona, pudiendo incluso a ser tumores más agresivos (*Isbarn et al, 2009; Morgentaler, 2007; Morgentaler, 2006; Rhoden et al, 2008; Sofikerim et al, 2007; Yamamoto et al, 2007*).

5.4.4. Metodología de la toma de medidas

Como hemos visto en el estudio realizado por Rahman (*Rahman et al 2011*), la recogida de las medias se realizó por parte de los pacientes y no de personal adiestrado. Esto podría conllevar dificultades puesto que no se realizó por un personal adecuado, y se podría incurrir en mala calidad de los datos. En nuestro estudio, en contraposición, la medición fue llevada a cabo por el mismo equipo de clínicos para evitar en lo máximo posible dicho sesgo de medida. Un trabajo para evaluar la calidad de la medida (*Caswel et al, 2009*) estableció que la automedición por parte de los pacientes no era el método más adecuado, si no que era preferible realizarlo por personal experto, ya fuera *in situ* o a través de imágenes.

Además de la forma de tomar las medidas, es importante saber si hay o no diferencia en la mano en la que se toman. Mendes (*Mendes et al, 2016*) llevó a cabo un estudio de casos y controles en población brasileña con un total de 100 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata y 100 varones sanos (excluyendo aquellos pacientes que presentaban hiperplasia benigna de próstata). Se comparó el riesgo de cáncer de próstata con el cociente de cada una de las manos, siendo únicamente significativa para un cociente bajo de los dedos de la mano derecha, y no de la izquierda. Previamente, se había evaluado este hallazgo por Williams (*Williams et al, 2000*) observando que la medición de la mano derecha era más fiable, ya que presentaba una mayor sensibilidad a los andrógenos fetales y un cociente mayor. Para reforzar esta teoría, un análisis de testosterona llevado a cabo por Manning (*Manning et al, 2000*) con 58 sujetos mostró que un cociente 2D:4D bajo en la mano derecha estaba asociado a un déficit de testosterona, dato que no ocurría en la medición de la mano izquierda.

El estudio de Waters (*Waters et al, 2013*) informó que existe una gran asociación entre la etnia y el cociente 2D:4D, de manera que existe una diferencia estadísticamente significativa entre varones caucásicos y afroamericanos. Nosotros realizamos la medición en varones caucásicos por este motivo, evitando por tanto el potencial sesgo ligado a esta característica.

5.4.5. Otras consideraciones

Un dato más a favor de valorar el cociente 2D:4D como predictor no invasivo para el cáncer de próstata es su asociación con la familia genética HOX y el triplete CAG y el receptor de andrógenos (*Sánchez et al, 2010*). La familia de genes HOX está relacionada con la embriogénesis, morfogénesis y diferenciación celular en humanos, incluyendo genitales y dedos, y se cree que su desregulación puede originar neoplasias malignas (*Nunes et al, 2003; Takahashi et al, 2004*). Manning ya postuló la relación entre el ratio 2D:4D y la repetición del triplete CAG en el receptor de andrógenos (*Manning et al, 2002; Manning et al, 2003*). En este trabajo se observó que el ratio digital de la mano derecha presenta una correlación positiva con el número de repeticiones CAG del receptor de andrógenos y que, por tanto, los varones con un cociente 2D:4D menor presentaban repeticiones más

cortas del triplete de CAG en los alelos del receptor de andrógenos. Además, estas repeticiones más cortas también se asocian a un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata (*Salomão et al, 2014; Sánchez et al, 2010*), además de otras patologías, como la hipertrofia de próstata, que será objeto de otro capítulo.

5.5. Limitaciones

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Nuestra población es relativamente pequeña y de etnia similar. Sin embargo, una muestra reducida podría ser importante para el error tipo II, pero no en este estudio, ya que hallamos asociaciones estadísticamente significativas. A pesar de que la edad media, el IMC y el porcentaje de la historia familiar de cáncer de próstata eran diferentes entre los casos y los controles, los resultados fueron similares tras el ajuste final por dichas variables. Además, y como en todos los estudios observacionales, se limita a la inferencia causal de las asociaciones mostradas.

5.6. Conclusiones

En conclusión, nuestros resultados apoyan la hipótesis de que una mayor exposición prenatal a andrógenos, indicada a través de un cociente 2D:4D menor, podría estar asociada con un mayor riesgo de presentar CaP. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar y expandir esos resultados en varones de otras poblaciones.

5.7. Bibliografía

- Boyle P, Koechlin A, Bota M, et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate-specific antigen (PSA) level: a meta-analysis. *BJU Int* 2016;118(05):731–741.
- Breedlove SM. Minireview: Organizational hypothesis: instances of the fingerpost. *Endocrinology* 2010;151(09):4116–4122.
- Caswell N, Manning JT (2009) A comparison of finger 2D:4D by self-report direct measurement and experimenter measurement from photocopy: methodological issues. *Arch Sex Behav* 38: 143–148.
- García-Cruz E, Piqueras M, Huguet J, et al. Higher second fourth digit ratio predicts higher incidence of prostate cancer in prostate biopsy. *Arch Esp Urol* 2012;65(09):816–821.
- Isbarn H, Pinthus JH, Marks LS y cols. Testosterone and prostate cancer: revisiting old paradigms. *Eur Urol*, 2009; 56(1): 48–56.
- Isling LK, Boberg J, Jacobsen PR, Mandrup KR, Axelstad M, Christiansen S, et al. Late-life effects on rat reproductive system after developmental exposure to mixtures of endocrine disrupters. *Reproduction*. 2014;147(4):465–76.
- Jung H, Kim KH, Yoon SJ, Kim TB. Second to fourth digit ratio: a predictor of prostate-specific antigen level and the presence of prostate cancer. *BJU Int* 2011;107(04):591–596.
- Jung H, Kim KH, Yoon SJ, Kim TB. Second to fourth digit ratio: a predictor of prostate-specific antigen level and the presence of prostate cancer. *BJU Int* 2011;107(04):591–596.
- Li H, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Morris JS, Willett WC, Gaziano JM, Ma J (2004) A prospective study of plasma selenium levels and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 96: 696–703.
- Lutchmaya S, Baron-Cohen S, Raggatt P, Knickmeyer R, Manning JT. 2nd to 4th digit ratios, fetal testosterone and estradiol. *Early Hum Dev*. 2004;77:23–28.
- Manning JT, Barley L, Walton J, Lewis-Jones DI, Trivers RL, Singh D, Thornhill R, Rohde P, Bereczkei T, Henzi P, Soler M, Szwed A (2000) The 2nd:4th digit ratio,

sexual dimorphism, population differences, and reproductive success. evidence for sexually antagonistic genes? *Evol Hum Behav* 21: 163–183.

- Manning JT, Bundred PE, Newton DJ, Flanagan BF. The second to fourth digit ratio and variation in the androgen receptor gene. *Evol Hum Behav* 2003;24(06):399–405.

- Manning, J., Bundred, P. & Flanagan, B. The ratio of 2nd to 4th digit length: a proxy for transactivation activity of the androgen receptor gene? *Medical Hypotheses*. 59(3), 334–336 (2002).

- Mendes PH, Martelli DR, de Melo Costa S, et al. Comparison of digit ratio (2D:4D) between Brazilian men with and without prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(01):107–110.

- Miranda-Filho A, Bray F, Charvat H, Rajaraman S, Soerjomataram I. The world cancer patient population (WCPP): An updated standard for international comparisons of population-based survival. *Cancer Epidemiol*. 2020 Dec;69:101802.

- Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. *Eur Urol*, 2006; 50(5): 935–9.

- Morgentaler A. Testosterone deficiency and prostate cancer: emerging recognition of an important and troubling relationship. *Eur Urol*, 2007; 52(3): 623–5.

- Muller DC, Giles GG, Manning JT, Hopper JL, English DR, Severi G. Second to fourth digit ratio (2D:4D) and prostate cancer risk in the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Br J Cancer* 2011;105(03): 438–440.

- Nunes, F. D., de Almeida, F. C., Tucci, R. & de Sousa, S. C. Homeobox genes: a molecular link between development and cancer. *Pesqui Odontol Bras* 2003;17: 94–98.

- Oh JK, Kim KH, Jung H, Yoon SJ, Kim TB. Second to fourth digit ratio: its relationship with core cancer volume and Gleason score in prostate biopsy. *Int Braz J Urol* 2012;38(05):611–619.

- Oñate-Celdrán J, Areense-Gonzalo JJ, Mendiola J, et al. [Prostate cancer is associated with the anogenital distance, a biomarker of prenatal androgen milieu]. *Arch Esp Urol* 2019;72(01):9–15.
- Porcaro AB, Petroziello A, Brunelli M, et al. High Testosterone Preoperative Plasma Levels Independently Predict Biopsy Gleason Score Upgrading in Men with Prostate Cancer Undergoing Radical Prostatectomy. *Urol Int* 2016;96(04):470–478.
- Prins GS, Birch L, Tang W-Y, Ho S-M. Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging. *Reprod Toxicol*. 2007;23(3):374–82.
- Rahman AA, Lophatananon A, Stewart-Brown S, et al; UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators; British Association of Urological Surgeons' Section of Oncology. Hand pattern indicates prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2011;104(01):175–177.
- Rhoden EL, Riedner CE, Morgentaler A. The ratio of serum testosterone-toprostate specific antigen predicts prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol*, 2008; 179(5): 1741–4.
- Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ; Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(03):170–183.
- Salomão L, Figueiredo RT, Oliveira Santos R, Damião R, da Silva EA. From palmistry to anthropometry: can 2nd to 4th digit length (2D:4D) predict the risk of prostate cancer? *Urol Int* 2014;93(03): 257–261.
- Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martinez C; CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 3):30–36.
- Sánchez Rodríguez C, Oñate Celdrán J, García Escudero D, Samper Mateo P, Vilchez Costas A, Torres Roca M, Maldonado Cárceles A, López Espín J, Martínez Díaz F, Mendiola J, Torres Cantero A. (2018). Relación entre ratio digital (2D:4D) y

severidad preoperatoria del cáncer de próstata. Revista Urología Colombiana / Colombian Urology Journal. 27. 10.1055/s-0038-1651509.

- Sofikerim M, Eskicorapci S, Oruç O, Ozen H. Hormonal predictors of prostate cancer. Urol Int, 2007; 79(1): 13–8.

- Takahashi, Y. et al. Expression profiles of 39 HOX genes in normal human adult organs and anaplastic thyroid cancer cell lines by quantitative real-time RT-PCR system. Exp Cell Res. 293, 144–153 (2004).

- Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Campbell: Urología. 10^a. Walsh PC, editor. Philadelphia: Editorial Médica Panamericana; 2015. 2562-2563 p.

- Waters M, Rebholz CM, Wood B, Kuske A, McIntyre M, Sartor O. Second to fourth digit ratio and prostate cancer severity. Prostate Cancer Prostatic Dis 2013;16(01):107–110.

- Williams TJ, Pepitone ME, Christensen SE, Cooke BM, Huberman AD, Breedlove NJ, Breedlove TJ, Jordan CL, Breedlove SM (2000) Finger– length ratios and sexual orientation. Nature 404: 455–456.

- Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S, Ohkubo Y, Tatokoro M y col. Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. Eur Urol, 2007; 52(3): 696–701.

6. Capítulo 2: Relación entre el cociente digital 2D:4D y el volumen prostático.

6.1. Introducción

El cociente digital 2D:4D es un dimorfismo sexual que puede constituir un biomarcador de la exposición a andrógenos prenatales (*McIntyre, 2006*). Su desarrollo se inicia a las 14 semanas de gestación y se estabiliza a los 2 años postparto, quedando prácticamente estable a lo largo de la vida adulta (*Manning et al, 1998; Malas et al, 2006*).

Como ya hemos comentado previamente, la próstata es un órgano sexual cuyo crecimiento y regulación está mediado por hormonas. La hormona principal que controla el crecimiento prostático es la testosterona, que induce la proliferación celular prostática (*Feldman et al, 2001*), siendo la dihidrotestosterona, su metabolito más activo, el mediador crítico del crecimiento celular (*Sudhakar et al, 2015*).

La hipertrofia de próstata es un problema de salud con una incidencia muy elevada, con un 42% en varones entre 40 y 50 años y alcanzando un 90% en torno a los 80 años (*McVary, 2006*). Se trata de un problema no maligno que puede afectar la calidad de vida de los pacientes y puede conllevar altos costes económicos y sociales (*Gravas et al, 2018*).

A pesar de que la etiología del crecimiento prostático no está bien establecida (*Madersbacher et al, 2019*), sí se sabe que un agrandamiento anormal de la próstata puede dar lugar a sintomatología del tracto urinario inferior y problemas de obstrucción infravesical derivados de la compresión u ocupación del órgano (*Russo et al, 2018; Warren et al, 2014*). Se ha considerado que, independientemente de la causa, el crecimiento prostático se debe a un desbalance entre proliferación y apoptosis celular. Además, existe un incremento de la formación nodular que provoca obstrucción de la uretra, cambios en el músculo liso y aumento de la fibrosis, dando lugar a la sintomatología del tracto urinario inferior (STUI) (*Liu et al, 2019*). Además de los factores hormonales, se ha establecido la edad como uno de los factores predisponentes más importantes para su desarrollo (*Lee, 2017*). Una de las explicaciones es la inversión que ocurre entre testosterona y estrógenos

conforme avanza la edad. La testosterona sufre un descenso progresivo con el tiempo mientras que el nivel de estrógenos permanece estable, o incluso aumenta, por lo que el cociente entre ambos se invierte a favor de los estrógenos (*Harman et al, 2001; Bjørnerem et al, 2004; Bélanger et al, 1994*). Varios trabajos han estudiado este cambio hormonal a través de la edad y cómo este cociente hormonal estaría inversamente relacionado con la enfermedad prostática (*Carter et al, 1995; Pierorazio et al, 2010; Trifiro et al, 2010*).

Otros factores estudiados han sido la inflamación (*Bostanci et al, 2013*), el síndrome metabólico y el estilo de vida (*Gacci et al, 2015; Choo et al, 2015*). Sin embargo, el ambiental hormonal intrauterino podría estar también relacionado con la etiología de hipertrofia prostática, pero este extremo no se ha investigado en profundidad hasta el momento.

Así pues, el objetivo de nuestro estudio fue analizar si existe relación entre el ambiente androgénico fetal, medido a través del cociente 2D:4D, y el volumen prostático.

6.2. Material y método

6.2.1. *Diseño del estudio y población*

Realizamos un estudio transversal de pacientes intervenidos de prostatectomía radical por neoplasia de próstata entre mayo de 2013 y julio de 2015 en el servicio de Urología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Se recogieron los datos relativos al historial médico y estilo de vida de cada sujeto, así como el historial familiar, incluyendo enfermedades y cualquier alteración del aparato reproductivo en los familiares directos.

El tamaño muestral inicial fue de 118 pacientes intervenidos de prostatectomía radical. Se descartaron aquellos pacientes con limitaciones para realizar el examen físico, que presentaban algún tipo de cirugía perineal, hemorroides externas o que les faltara algún dedo de la mano derecha, así como dificultad para la recolección de los datos de interés, obteniendo un tamaño muestral final de 104 pacientes.

Ninguno de los pacientes percibió compensación económica por participar en el estudio. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado previo a la participación e inclusión en el estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Ética del Hospital y la Universidad de Murcia (Ref. No. 776/2013).

6.2.2. Examen físico y volumen prostático

Se examinó la presencia de alteraciones escrotales, tales como varicocele, hidrocele o quistes de epidídimo. Se midió y pesó a cada uno de los pacientes para calcular su índice de masa corporal (IMC).

Se midió la longitud de los dedos utilizando un pie de rey digital (Stainless Steel Digital Caliper VWR[®] International, LLC, West Chester, PA, USA). Todos los pacientes fueron evaluados por dos examinadores independientes, realizando dos medidas cada uno de la longitud del segundo y cuarto dedo de la mano derecha. Como se ha visto y mencionado en la Figura 5, la mano se posicionó encima de la mesa con un ángulo de unos 90°-100° con respecto a los dedos. Calculamos el promedio de las medidas entre el segundo y el cuarto dedo para su análisis.

En lo que corresponde al volumen prostático, se utilizó el peso real de la pieza tras la exéresis de la misma según los informes de Anatomía Patológica. De esta forma obtuvimos el peso real del órgano y se evitó el fenómeno de confusión dependiente del observador que puede llevar consigo la medición ecográfica.

6.2.3. Análisis estadístico

Realizamos un análisis descriptivo de la muestra utilizando los datos crudos y reflejados con medias, desviación típica (DT), medianas y percentiles 5-95, o número (n) y porcentajes (%). Se compararon las variables independientes utilizando la prueba T de Student y se realizó una regresión lineal para analizar la posible relación entre el volumen prostático (variable cuantitativa continua) y el cociente 2D:4D. Se utilizaron los valores brutos y ajustados con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Como covariables se utilizaron la edad, el IMC y la historia familiar de cáncer de próstata. Se usó el programa estadístico IBM SPSS 25 (IBM Corporation, Armonk, New York, U.S.A.), con un nivel de significación estadística de

0,05. La medición de las variables fue fiable y se comprobó previamente la variabilidad intra e inter-observador (*García-Escudero et al, 2020*).

6.3. Resultados

La edad media de los pacientes fue de 67 años y el IMC fue de 29,44. El peso o volumen medio de la próstata fue de 46,67 gramos (Tabla 3). El 92,1% de los pacientes fueron de origen caucásico.

En el análisis estadístico observamos que existe una relación estadísticamente significativa entre el cociente 2D:4D en el análisis univariante que no se confirma en el multivariante. Si tenemos en cuenta las covariables de edad, IMC y antecedentes familiares, no se observan resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, en el grupo pacientes que presenta antecedentes familiares de cáncer de próstata, observamos que existe un tendencia a la significación estadística entre la longitud del 4º dedo y el volumen prostático [$\beta = 0.994$, IC 95%: -0.119; 2.107 (p=0,077)] (Tabla 4).

Tabla 3. Características de la muestra del estudio.

Pacientes (n=104)			
Características	Media	Mediana	DT
Edad (años)	67,0	68,0	6,42
Índice de masa corporal (IMC) (kg/m ²)	29,4	29,3	4,07
Volumen (gramos)	46,67	43,0	19,5
Medida 2D (mm)	106,1	105,6	5,57
Medida 4D (mm)	111,6	111,2	5,69
Cociente 2D:4D	0,951	0,952	0,03

Tabla 4: Análisis multivariante entre la longitud digital y el volumen prostático en función de antecedentes familiares de cáncer de próstata

Variables	Volumen prostático					
	Modelo no ajustado			Modelo ajustado ^a		
	β	IC 95%	p-valor ^b	β	IC 95%	p-valor ^b
Conjunto						
2D	0,520	0,044 ; 0,997	0,033	0,515	-0,038 ; 0,993	0,350
4D	0,585	-0,117 ; 1,053	0,150	0,590	-0,117 ; 1,062	0,150
2D:4D	-24,06	-119,8 ; 71,7	0,620	-24,51	-120,5 ; 71,5	0,614
No antecedentes						
2D	0,080	-0,527 ; 0,687	0,794	0,058	-0,546 ; 0,662	0,849
4D	0,172	-0,409 ; 0,754	0,556	0,190	-0,393 ; 0,773	0,518
2D:4D	-33,42	-138,7 ; 71,8	0,529	-42,70	-147,4 ; 62,0	0,419
Antecedentes						
2D	0,943	-0,80 ; 1,966	0,069	0,809	-0,284 ; 1,903	0,139
4D	1,124	0,607 ; 2,181	0,038	0,994	-0,119 ; 2,107	0,077
2D:4D	-8,03	-295,8 ; 279,7	0,954	-33,47	-325,7 ; 258,8	0,814

^a Parámetros ajustados en función del IMC y edad.

^b Valor de significación estadística p-valor < 0.05.

6.4. Discusión

Nuestros hallazgos muestran que no existe una asociación significativa entre el cociente 2D:4D y el volumen prostático en nuestra población de estudio. Así pues, nuestra hipótesis inicial no se confirma, limitando el potencial papel que podría tener el medioambiente hormonal prenatal en el desarrollo de la hipertrofia prostática en pacientes con cáncer. Hasta donde conocemos, este es el primer estudio evaluando la potencial influencia de la programación fetal, mediante un biomarcador hormonal del medioambiente intrauterino -cociente 2D:4D-, con el volumen prostático. Este trabajo es novedoso y aporta nuevo conocimiento al ámbito de los orígenes prenatales del desarrollo de la salud y la enfermedad. A continuación, pasaremos a comentar potenciales mecanismos y teorías relacionadas con nuestros hallazgos, pero no podemos discutir o comparar directamente nuestros resultados con trabajos previos pues son inexistentes.

6.4.1. *Mecanismos de producción*

Los andrógenos testiculares son fundamentales para la formación y desarrollo de la próstata, principalmente en forma de testosterona (*Cunha et al, 2004; Cunha et al, 1978; Donjacour et al, 1993*). La testosterona se produce por dos tipos celulares diferentes en función del momento de la vida, las células de Leydig fetales durante el periodo prenatal, y las células de Leydig adultas tras el nacimiento. La testosterona alcanza altos niveles durante el periodo prenatal, para después disminuir gradualmente y, tras el nacimiento, sufrir otro incremento hasta finalizar el periodo puberal (*Banerjee et al, 2018*).

El incremento del volumen prostático puede dar lugar a sintomatología del tracto urinario inferior y obstrucción para el vaciado vesical (*Abdollah et al, 2011; Vignozzi et al, 2016*). Se ha estudiado la relación entre el volumen prostático y la presencia de sintomatología urinaria y, aunque no de manera constante, un aumento del volumen prostático suele conllevar un aumento de sintomatología de una forma lineal y progresiva (*Trumble et al, 2015; Roehrborn et al, 2011*). No obstante, no se conoce la etiología del crecimiento prostático con seguridad, pero existen diversas teorías en cuanto a su desarrollo.

Una de las principales teorías que establece la causa del crecimiento prostático es la señalización hormonal, fundamentalmente a través de los andrógenos. La testosterona se transforma en la próstata, a través de la enzima 5α -reductasa II, en su metabolito más activo, la Dihidrotestosterona (DHT). La DHT estimula diversos factores de crecimiento que conducen a la proliferación celular, incluyendo el factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), así como la modulación de la actividad del factor de crecimiento factor- β (TGF- β), que modula la apoptosis celular (*Carson et al, 2003*).

6.4.2. Teoría androgénica

Teniendo en cuenta este dato, nuestro objetivo se basa en analizar si podría establecerse una relación entre el crecimiento prostático y el cociente digital 2D:4D, ya que ambos están condicionados por factores hormonales. Para apoyar nuestra teoría, Manning y colaboradores, en 1998, y Hisasue, en 2015, observaron que los niveles de testosterona basales tras la pubertad podrían estar establecidos por el ambiente androgénico prenatal (*Manning et al, 1998; Hisasue, 2015*). De la misma manera, Muller (2011), observó que el cociente digital no sufre alteraciones derivadas de las fluctuaciones hormonales durante la edad adulta, y por tanto queda establecido prenatalmente y sometido a las influencias hormonales intrauterinas (*Muller et al, 2011*).

Sin embargo, en nuestro estudio no pudimos concluir que existiera asociación entre el cociente digital 2D:4D -como biomarcador prenatal de exposición androgénica- y el volumen prostático.

De la misma forma que existen estudios que apoyan la relación entre el cociente 2D:4D y testosterona, también hay otros que no apoyan dicha asociación, lo que estaría en consonancia con nuestros resultados.

En primer lugar, la asociación entre el cociente digital 2D:4D y la testosterona no ha sido confirmada por algunos estudios. En 2004, Manning y colaboradores (*Manning et al, 2004*) realizaron un estudio para valorar la asociación entre testosterona y 2D:4D en pacientes con infertilidad. Encontraron una relación

estadísticamente significativa en este grupo, pero que no se pudo extrapolar a la población “sana”. En Copenhague, en el año 2005, Bang y colaboradores (*Bang et al, 2005*) analizaron la relación entre el cociente digital 2D:4D y hormonas sexuales (testosterona, FSH y LH) y la calidad del semen en 370 varones voluntarios entre 18 y 25 años que entraban al servicio militar. En su estudio no observaron relación significativa entre el cociente 2D:4D y sus valores hormonales. Hönekopp y colaboradores, en su metaanálisis de 2007, informaron que el cociente digital 2D:4D en la población sana no permite establecer una relación con los niveles hormonales en el adulto (*Hönekopp et al, 2007*),

La próstata es el único órgano sólido que crece durante toda la vida (*Loeb et al, 2009*). Todos los hombres presentan crecimiento prostático a lo largo de la edad, aunque la variación del mismo es diferente (*Wang et al, 2017*). Sumado a estas observaciones, cabe destacar que la testosterona es una hormona imprescindible, pero no suficiente, para producir la hipertrofia de la próstata (*Nicholson et al, 2011*). Por tanto, existen otros mecanismos que contribuyen al crecimiento de la próstata

6.4.3. Teoría estrogénica

Como hemos comentado previamente la testosterona sufre un descenso continuo, en torno a un 35%, entre el 21 y los 85 años en comparación con los niveles puberales (*Aaron et al, 2016*). Este fenómeno supone un desbalance hormonal en el cociente andrógenos/estrógenos a favor de éstos últimos. En 1941, Huggins y Hodges (*Huggins et al, 1941*) demostraron que la inyección de estrógenos daba lugar a un descenso de la fosfatasa alcalina y de la reducción de las metástasis óseas derivadas del cáncer próstata, de manera muy similar a la castración quirúrgica conseguida mediante la orquiectomía bilateral, lo que lleva al hecho de que los estrógenos también suponen una hormona importante en el control de la próstata. Altas dosis de estrógenos exógenos provocan castración debido a la supresión de la secreción de gonadotropinas por parte de la hipófisis, dando lugar a un descenso de la secreción androgénica testicular, disminución de las concentraciones de andrógenos plasmáticos y atrofia epitelial prostática (*Jin et al, 1996*). En perros, el papel más importante de los estrógenos en la patogénesis

de la hipertrofia de próstata es que el tratamiento con andrógenos y estrógenos da lugar a una mayor y más temprana hipertrofia del órgano y mayor sintomatología (Coffey et al, 1990). En seres humanos, el descenso de andrógenos derivado de la edad conlleva a un aumento relativo de estrógenos con respecto a andrógenos, lo que se asocia a desarrollo de hipertrofia de próstata y sintomatología del tracto urinario inferior (Belanger et al, 1994; Roberts, 2004; Gray et al, 1991; Ferrini et al, 1998). Algunos estudios han mostrado la relación entre los niveles plasmáticos de estrógenos con el volumen prostático (Hammarsten et al, 2009; Partin et al, 1991; Meikle et al, 1995). En el estudio de Meikle y colaboradores (Meikle et al, 1995), mostraron una correlación positiva entre el volumen prostático total y de la zona de transición del órgano en relación con la estrona sérica. En un estudio de 49 paciente intervenidos de prostatectomía radical por neoplasias de próstata de bajo volumen, se halló una relación positiva entre el volumen de la pieza quirúrgica con respecto a la testosterona sérica, estrógenos y niveles de estrona (Partin et al, 1991). Sin embargo, este dato no se puede corroborar en otros trabajos (Miwa et al, 2008). En el estudio del *Physician's Health Study*, llevado a cabo por Gann, en 1991, observaron un aumento del riesgo quirúrgico de la hipertrofia de próstata en función de mayores niveles en la concentración plasmática de estrógenos (Gann et al, 1991). La acción estrogénica en la próstata es dependiente del tipo de estrógeno y del tipo de receptor. En este contexto, las células estromales de próstata normales pueden responder de manera diferente a la hormona que aquellas que presentan hipertrofia patológica. Estudios *in vitro* (Park et al, 2009), han visualizado que las células prostáticas normales usan la vía rápida de señalización estrogénica mediada por el receptor 30 acoplado a proteína G (GPR30), mientras que las células aisladas del estroma hiperplásico usan la vía clásica de señalización del receptor estrogénico, que es inhibido por antagonistas del receptor estrogénico. Estos hallazgos sugieren que el papel de los estrógenos en la glándula prostática difiere en función del estado del mismo.

6.4.4. Otras teorías

Otros factores que pueden conducir a un incremento patológico del volumen prostático son la inflamación y la obesidad.

Con respecto al primero, se han observado en estudios anatomopatológicos que en las próstatas existen infiltrados inflamatorios y que el grado de inflamación está en relación con el volumen y peso prostático (*Bostanci et al, 2013*). Desde un punto de vista inmunológico, la inflamación podría activar la cascada de citoquinas y aumentar las concentraciones de factores de crecimiento, dando lugar a un crecimiento anormal de las células prostáticas (*Gandaglia et al, 2013*). Desde un punto de vista serológico, se ha observado un aumento de los niveles de proteína C reactiva en varones con hipertrofia de próstata, lo que es indicativo de inflamación sistémica (*Parsons, 2010*). Otros marcadores de inflamación, como la interleuquina-6 (IL-6), también aparecen elevadas en pacientes con crecimiento prostático (*Lin-Tsai et al, 2014*).

Con respecto a la obesidad, se ha estudiado ampliamente su relación con las alteraciones prostáticas. Se ha observado que la obesidad se relaciona de manera positiva con el aumento del volumen prostático (*Burke et al, 2006; Parsons et al, 2006; Fowke et al, 2011*). Además, este aumento del volumen prostático no presenta relación con la sintomatología derivado del mismo (*Fowke et al, 2016*). Aunque se desconocen los mecanismos exactos por los que la obesidad contribuye al crecimiento prostático, se cree que la resistencia a la insulina podría contribuir a su desarrollo (*De Nunzio et al, 2012*). Se ha sugerido que la insulina podría estimular la génesis tumoral a través de la inducción del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), ya que su receptor está sobreexpresado en las células tumorales. Más aún, la insulina y el IGF-1 pueden alterar algunas vías de señalización con impacto en la génesis tumoral, como en el cáncer de próstata, lo que podría además estimular el crecimiento prostático (*Dahle et al, 2002; Gucaip et al, 2016*). Además, la insulina podría tener influencia en la transcripción de genes involucrados en el metabolismo de las hormonas sexuales, alterando el cociente andrógenos/estrógenos, lo que podría contribuir al desarrollo de la hipertrofia prostática (*Parsons et al, 2006; Sarma et al, 2009*). Otra explicación sería que el incremento en el índice de masa corporal se asocia a hipertrofia adipocitaria y

muerte celular, sobreexpresando citoquinas y aumento el reclutamiento leucocitario, ambos fenómenos derivados de la inflamación crónica (Gucalp et al, 2016; Bostanci et al, 2013). Finalmente, algunas adipoquinas, como la leptina y la adiponectina, que mantienen la homeostasis y el balance entre proliferación celular y apoptosis, podrían jugar un papel en el desarrollo de hipertrofia de próstata (Schenk et al, 2009).

Un dato a tener en cuenta en nuestro estudio es la proximidad a la significación estadística de la longitud del 4º dedo con el volumen prostático. Este dato podría explicarse porque el 4º dedo tiene mayor sensibilidad a andrógenos dado que presenta mayor actividad del receptor de andrógenos y, en menor medida, de estrógenos, siendo este dedo el principal factor determinante en el cociente digital (Zeng, 2011; Kim et al, 2012). Esto justificaría que, en nuestra muestra, un aumento de la exposición androgénica prenatal se asociaría a un mayor volumen prostático por su tendencia a la significación estadística (probable sesgo de tamaño muestral). Sin embargo, la longitud del 4º dedo en exclusiva no se ha considerado hasta la fecha un biomarcador útil para la predicción del ambiente hormonal prenatal.

6.5. Limitaciones

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones que debemos tener en consideración. En primer lugar, no se ha evaluado la sintomatología previa de los pacientes dado que se trata de una cohorte retrospectiva de pacientes intervenidos de cáncer de próstata. En segundo lugar, el tamaño muestral podría influir en los resultados obtenidos, ya que se trata de una muestra relativamente pequeña. A favor de nuestro estudio, cabe mencionar que sí conocíamos el peso real del órgano, y no manejábamos valores que podrían verse influenciados por la persona que realizaba las mediciones.

6.6. Conclusiones

La hipertrofia de próstata es una patología benigna que genera una gran morbilidad en la población general y supone un impacto significativo en la calidad de la vida de los varones. Se sabe que los andrógenos son la hormona fundamental en el mantenimiento y desarrollo del órgano. Por otro lado, se ha estudiado que el ambiente androgénico prenatal podría jugar un papel en el desarrollo de la hipertrofia de próstata, aunque existen otros condicionantes que podrían justificar el desarrollo. El cociente digital 2D:4D podría jugar un papel en la prevención de la sintomatología derivada del crecimiento prostático de cara a la detección de pacientes con mayor riesgo y el tratamiento precoz de los mismos para evitar secuelas derivadas del crecimiento del órgano. Sin embargo, en nuestro estudio no hemos podido objetivar que exista una asociación entre el cociente 2D:4D y el volumen real de la próstata en piezas de prostatectomía.

6.7. Bibliografia

- Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 2016 Aug;43(3):279-88.
- Abdollah F, Briganti A, Suardi N, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: evidence of a potential relationship, hypothesized etiology, and prevention. *Korean J Urol*. 2011;52(8):507–516.
- Banerjee PP, Banerjee S, Brown TR, Zirkin BR. Androgen action in prostate function and disease. *Am J Clin Exp Urol*. 2018 Apr 1;6(2):62-77.
- Bang AK, Carlsen E, Holm M, Petersen JH, Skakkebaek NE, Jørgensen N. A study of finger lengths, semen quality and sex hormones in 360 young men from the general Danish population. *Hum Reprod*. 2005 Nov;20(11):3109-13.
- Bélanger A, Candas B, Dupont A, Cusan L, Diamond P, Gomez JL, Labrie F. Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40- to 80-year-old men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79:1086–1090.
- Bjørnerem A, Straume B, Midtby M, Fønnebø V, Sundsfjord J, Svartberg J, Acharya G, Oian P, Berntsen GK. Endogenous sex hormones in relation to age, sex, lifestyle factors, and chronic diseases in a general population: the Tromsø Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:6039–47.
- Bostanci Y, Kazzazi A, Momtahn S, Laze J, Djavan B. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation. *Curr Opin Urol* 2013;23:5-10.
- Burke JP, Rhodes T, Jacobson DJ, McGree ME, Roberts RO, Girman CJ, et al. Association of Anthropometric Measures with the Presence and Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. *Am J Epidemiol*. 2006; 164(1):41–6.
- Carson C 3rd, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2003; 61:2–7.
- Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Rosner W, Walsh PC. Longitudinal evaluation of serum androgen levels in men with and without prostate cancer. *Prostate*. 1995; 27:25–31.
- Choo MS, Han JH, Shin TY, Ko K, Lee WK, Cho ST, et al. Alcohol, smoking, physical

activity, protein, and lower urinary tract symptoms: Prospective longitudinal cohort. *Int Neurourol J* 2015;19:197-206.

- Coffey DS, Walsh PC. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 1990; 17:461–475.

- Cunha GR, Lung B. The possible influence of temporal factors in androgenic responsiveness of urogenital tissue recombinants from wild-type and androgen-insensitive (Tfm) mice. *J Exp Zool.* 1978; 205:181–193.

- Cunha GR, Ricke WA, Thomson A, Marker PC, Risbridger G, Hayward SW, Wang YZ, Donjacour AA, Kurita T. Hormonal, cellular, and molecular regulation of normal and neoplastic prostatic development. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 92:221–236.

- Dahle SE, Chokkalingam AP, Gao YT, Deng J, Stanczyk FZ, Hsing AW. Body size and serum levels of insulin and leptin in relation to the risk of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2002;168:599-604.

- De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ, Giovannucci E, Parsons JK. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. *Eur Urol* 2012;61:560-70.

- Donjacour AA, Cunha GR. Assessment of prostatic protein secretion in tissue recombinants made of urogenital sinus mesenchyme and urothelium from normal or androgen-insensitive mice. *Endocrinology.* 1993; 132:2342–2350.

- Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nature Reviews Cancer.* 2001;1:34–45.

- Ferrini RL, Barrett-Connor E. Sex hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am J Epidemiol.* 1998; 147:750–754.

- Fowke J, Munro H, Signorello L, Blot W, Penson D. Association Between Socioeconomic Status (SES) and Lower Urinary Tract Symptom (LUTS) Severity Among Black and White Men. *J GEN INTERN MED.* 2011; 26(11):1305–10.

- Fowke JH, Koyama T, Fadare O, Clark PE. Does Inflammation Mediate the Obesity and BPH Relationship? An Epidemiologic Analysis of Body Composition and Inflammatory Markers in Blood, Urine, and Prostate Tissue, and the Relationship

with Prostate Enlargement and Lower Urinary Tract Symptoms. *PLoS One*. 2016 Jun 23;11(6):e0156918.

- Gacci M, Corona G, Vignozzi L, Salvi M, Serni S, De Nunzio C, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: A systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2015;115:24-31.

- Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, Mondaini N, Novara G, Salonia A, et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int* 2013;112:432-41.

- Gann PH, Hennekens CH, Longcope C, Verhoek-Oftedahl W, Grodstein F, Stampfer MJ. Stampfer, A prospective study of plasma hormone levels, nonhormonal factors, and development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1995; 26:40-49.

- García-Escudero D, Areñse-Gonzalo JJ, Mendiola J, Oñate-Celdrán J, Adoamnei E, Sánchez-Rodríguez C, Samper-Mateo P, Torres-Roca M, Molina-Hernández O, Guzmán Martínez-Valls PL, Torres-Cantero AM. Asociación entre el cociente del segundo y cuarto dedo y el riesgo de cáncer de próstata: Un estudio de casos y controles en población mediterránea. *Revista Urología Colombiana / Colombian Urology Journal* (2020). 10.1055/s-0040-1713091.

- Gravas S, Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Mamoulakis C, Rieken M, Speakman MJ, Tikkinen KAO. Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS). Limited update March 2018. Available from: <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/#3>.

- Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 73:1016-1025.

- Gucalp A, Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Targeting obesity-related adipose tissue dysfunction to prevent cancer development and progression. *Semin Oncol* 2016;43:154-60.

- Hammarsten J, Damber JE, Karlsson M, Knutson T, Ljunggren O, Ohlsson C, Pecker R, Smith U, Mellstrom D. Insulin and free oestradiol are independent risk factors for benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2009; 12:160-165.

- Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR, and Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:724–31.
- Hisasue S. Contemporary perspective and management of testosterone deficiency: Modifiable factors and variable management. *Int J Urol.* 2015 Dec;22(12):1084-95.
- Hönekopp J, Bartholdt L, Beier L, Liebert A. Second to fourth digit length ratio (2D:4D) and adult sex hormone levels: new data and a meta-analytic review. *Psychoneuroendocrinology.* 2007 May;32(4):313-21.
- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol.* 2002; 167:948–951. discussion 952.
- Jin B, Turner L, Walters WA, Handelsman DJ. The effects of chronic high dose androgen or estrogen treatment on the human prostate [corrected]. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:4290– 4295.
- Kim TB, Oh JK, Kim KH, Jung H, Yoon SJ, Lee MS, Kim SW. Dutasteride, who is it more effective for? Second to fourth digit ratio and the relationship with prostate volume reduction by dutasteride treatment. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11 Pt C):E857-63.
- Lee CL, Kuo HC. Pathophysiology of benign prostate enlargement and lower urinary tract symptoms: Current concepts. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* 2017;29(2):79-83.
- Lin-Tsai O, Clark PE, Miller NL, Fowke JH, Hameed O, Hayward SW, et al. Surgical intervention for symptomatic benign prostatic hyperplasia is correlated with expression of the AP-1 transcription factor network. *Prostate.* 2014; 74(6):669–79.
- Liu TT, Thomas S, Mclean DT, et al. Prostate enlargement and altered urinary function are part of the aging process. *Aging (Albany NY).* 2019;11(9):2653-2669.
- Loeb S, Kettermann A, Carter HB, et al. Prostate volume changes over time: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Urol* 2009; 182: 1458–1462.

- Madersbacher S, Sampson N, Culig Z: Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. *Gerontology* 2019;65:458-464.
- Malas MA, Dogan S, Evcil EH, Desdicioglu K. Fetal development of the hand, digits and digit ratio (2D:4D). *Early Hum. Dev.* 2006; 82: 469–75.
- Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI. The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Hum. Reprod.* 1998; 13: 3000–4.
- Manning JT, Wood S, Vang E, Walton J, Bundred PE, van Heyningen C, Lewis-Jones DI. Second to fourth digit ratio (2D:4D) and testosterone in men. *Asian J Androl.* 2004 Sep;6(3):211-5.
- McIntyre MH. The use of digit ratios as markers for perinatal androgen action. *Reprod Biol Endocrinol* 2006; 4: 10.
- McVary KT. BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manag Care* 2006;12:S122–S128.
- Meikle AW, Stephenson RA, McWhorter WP, Skolnick MH, Middleton RG. Effects of age, sex steroids, and family relationships on volumes of prostate zones in men with and without prostate cancer. *Prostate.* 1995; 26:253–259.
- Miwa Y, Kaneda T, Yokoyama O. Association between lower urinary tract symptoms and serum levels of sex hormones in men. *Urology.* 2008; 72:552–555.
- Muller DC, Giles GG, Bassett J, Morris HA, Manning JT, Hopper JL, et al. Second to fourth digit ratio (2D:4D) and concentrations of circulating sex hormones in adulthood. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2011;9:57:2-12.
- Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Differentiation.* 2011 Nov-Dec;82(4-5):184-99.
- Parsons JK, Carter HB, Partin AW, Windham BG, Metter EJ, Ferrucci L, et al. Metabolic Factors Associated with Benign Prostatic Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(7):2562–8.
- Parsons JK. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms:

Epidemiology and risk factors. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2010;5:212-8.

- Partin AW, Oesterling JE, Epstein JI, Horton R, Walsh PC. Influence of age and endocrine factors on the volume of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 1991; 145:405–409.

- Pierorazio PM, Ferrucci L, Kettermann A, Longo DL, Metter EJ, Carter HB. Serum testosterone is associated with aggressive prostate cancer in older men: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *BJU Int*. 2010; 105:824–29.

- Roberts RO, Jacobson DJ, Rhodes T, Klee GG, Leiber MM, Jacobsen SJ. Serum sex hormones and measures of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2004; 61:124–131.

- Roehrborn CG. Male lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). *The Medical clinics of North America*. 2011; 95:87–100.

- Russo GI, Regis F, Spatafora P, Frizzi J, Urzi D, Cimino S, Serni S, Carini M, Gacci M, Morgia G. Association between metabolic syndrome and intravesical prostatic protrusion in patients with benign prostatic enlargement and lower urinary tract symptoms (MIPS Study). *BJU Int*. 2018 May;121(5):799-804.

- Sarma AV, Parsons JK, McVary K, Wei JT. Diabetes and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms: what do we know? *J Urol* 2009;182(6 Suppl):S32-7.

- Schenk JM, Kristal AR, Neuhaus ML, Tangen CM, White E, Lin DW, et al. Serum adiponectin, C-peptide and leptin and risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Prostate* 2009;69:1303-11.

- Sudhakar HH, Manjunatha R, Madhusudhana HR. Relationship Between Second to Fourth Digit Ratios and Benign Prostatic Hyperplasia in Aging Men. *J Clin Diagn Res*. 2015 May;9(5):PC01-3.

- Trifiro MD, Parsons JK, Palazzi-Churas K, Bergstrom J, Lakin C, Barrett-Connor E. Serum sex hormones and the 20-year risk of lower urinary tract symptoms in community-dwelling older men. *BJU Int*. 2010; 105:1554–59.

- Trumble BC, Stieglitz J, Eid Rodriguez D, Cortez Linares E, Kaplan HS, Gurven MD. Challenging the Inevitability of Prostate Enlargement: Low Levels of Benign Prostatic Hyperplasia Among Tsimane Forager-Horticulturalists. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015 Oct;70(10):1262-8.
- Vignozzi L, Gacci M, Maggi M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome. *Nat Rev Urol*. 2016;13(2):108–119.
- Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell: Urología*. 10^a. Walsh PC, editor. Philadelphia: Editorial Médica Panamericana; 2015. 2562-2563 p.
- Wang Z, Hu L, Salari K, Bechis SK, Ge R, Wu S, Rassoulia C, Pham J, Wu CL, Tabatabaei S, Strand DW, Olumi AF. Androgenic to oestrogenic switch in the human adult prostate gland is regulated by epigenetic silencing of steroid 5 α -reductase 2. *J Pathol*. 2017 Dec;243(4):457-467.
- Warren K, Burden H, Abrams P. Lower urinary tract symptom: Still too much focus on the prostate? *Curr Opin Urol* 2014;24:3-9.
- Zheng Z, Cohn MJ. Developmental basis of sexually dimorphic digit ratios. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 16289–94.

7. Capítulo 3: Relación entre la distancia anogenital (AGD) y el volumen prostático.

7.1. Introducción

La distancia anogenital (AGD) es una medida antropométrica que ha sido usada como un biomarcador del ambiente androgénico fetal (*Gore et al, 2015*). Se trata de una medida que se establece *in utero* y no sufre variaciones considerables durante el periodo postnatal ni se ve influenciado por el ambiente hormonal posterior al nacimiento (*Jain et al, 2018*), por lo que su tamaño se considera un predictor de alteraciones hormonales durante la ventana de masculinización fetal (*Welsh et al, 2008; Jain et al, 2018*).

Ya hemos visto en apartados anteriores, que la próstata es un órgano hormonal que precisa de andrógenos para su crecimiento y desarrollo, siendo la testosterona y la DHT, su metabolito activo, sus principales fuentes de señalización (*Feldman, 2001; Sudhakar et al, 2015*).

La próstata es un órgano importante para la función reproductiva humana, puede dar lugar a graves problemas de salud, como el cáncer de próstata o la hipertrofia de la misma. Ésta última afectación de la misma tiene una incidencia muy elevada en la población general, alcanzando un 90% de afectación en individuos de 80 años (*McVary, 2006*). A pesar de no ser una patología oncológica, el crecimiento prostático patológico puede afectar en gran medida la calidad de vida de los varones, lo que lleva un alta tasa de tratamientos que suponen un alto coste económico y social (*Gravas et al, 2018*). Este aumento patológico de volumen del órgano puede dar lugar a obstrucción de la salida de la orina y diversas formas de sintomatología miccional, la gran parte de ellos derivados de compresión por el aumento de tamaño de la próstata (*Russo et al, 2018; Warren et al, 2014*). Además, parece existir un incremento en la formación de nódulos intraprostáticos, aumento de la fibrosis del órgano y cambios en el músculo liso que colaboran con la aparición y agravamiento de los síntomas del tracto urinario inferior (*Liu et al, 2019*).

Entre los factores predisponentes para su desarrollo se han estudiado los factores hormonales, la edad (*Lee, 2017*), la inflamación (*Bostanci et al, 2013*), el síndrome

metabólico y el estilo de vida (*Gacci et al, 2015; Choo et al, 2015*). Se ha considerado la inversión entre el cociente de andrógenos y testosterona como una de las etiologías más importantes en su desarrollo. La testosterona sufre una disminución en su producción sistémica conforme avanza la edad, mientras que el nivel de estrógenos permanece estable o aumenta, de manera que el cociente testosterona/estrógenos disminuye (*Harman et al, 2001; Bjørnerem et al, 2004; Bélanger et al, 1994*). Este fenómeno ha sido ampliamente estudiado por algunos autores como el mecanismo principal involucrado en el desarrollo de la hipertrofia prostática (*Carter et al, 1995; Pierorazio et al, 2010; Trifiro et al, 2010*).

El ambiente hormonal durante el periodo prenatal podría estar relacionado de la misma manera con la etiología de la hipertrofia de próstata. Sin embargo, este hecho no ha sido investigado en profundidad hasta la fecha.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar la posible relación entre el ambiente hormonal intrauterino, medido a través de la AGD, y el volumen prostático.

7.2. Material y método

7.2.1. *Diseño del estudio y población*

Se llevó a cabo un estudio transversal en pacientes intervenidos de prostatectomía radical por neoplasia de próstata entre mayo de 2013 y julio de 2015 en el servicio de Urología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. Se obtuvieron datos relativos al estilo de vida, historial médico y antecedentes familiares de los sujetos, incluyendo las alteraciones del aparato reproductivo de los familiares directos.

Obtuvimos una muestra inicial de 118 pacientes. Descartando aquellos con limitaciones para realizar el examen físico, presentaban algún tipo de cirugía perineal o hemorroides externas, así como dificultad para la recolección de los datos de interés, obtuvimos una muestra total final de 104 pacientes.

No se otorgó ninguna recompensa económica por la participación en el estudio. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado previo a su inclusión. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Ética del Hospital y la Universidad de Murcia (Ref. No. 776/2013).

7.2.2. Examen físico y volumen prostático

Se midió el peso y la altura de los individuos y se calculó su IMC. Se midieron dos variantes de la AGD (*Eisenberg et al, 2011; Mendiola et al, 2011; Mendiola et al, 2016*). La primera de ellas, llamada AGD_{AP}, se estableció desde la base anterior del pene al margen anal superior (Figura 6). La segunda de ellas, llamada AGD_{AS}, se midió desde la base posterior del escroto al margen superior anal (Figura 6). Ambas medidas se realizaron utilizando un pie de rey digital (Stainless Steel Digital Caliper VWR[®] International, LLC, West Chester, PA, USA). Todos los pacientes fueron evaluados por dos examinadores independientes, realizando ambas medidas en tres ocasiones cada uno de ellos. El paciente se posicionó en posición de litotomía (Figura 7) (*Mendiola et al, 2011; Mendiola et al, 2016*), con el paciente colocado en decúbito supino, con los muslos formando un ángulo de 45° con la mesa de exploración y los pies ubicados por encima con estribos. El periné queda colocado en el borde de la mesa de diagnóstico.

Para el cálculo del volumen prostático, utilizamos el peso real de piezas de prostatectomía según el informe de Anatomía Patológica obteniendo, de esta forma, el peso real del órgano y evitando el sesgo de medición dependiente de observador de la medición ecográfica.

7.2.3. Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico de la muestra usando los datos crudos y reflejados con medias, desviación típica (DT), medianas y percentiles 5-95 o número (n) y porcentajes (%). Se compararon las variables independientes utilizando la prueba estadística T de Student y se llevó a cabo una regresión lineal para analizar la relación entre la distancia anogenital, en sus dos medidas, con el volumen prostático. Se utilizaron los valores de β para los datos brutos y ajustados con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Como covariables se usaron la edad, el IMC y la historia familiar de cáncer de próstata. Se usó el programa estadístico IBM SPSS 25 (IBM Corporation, Armonk, New York, U.S.A.), con un nivel de significación estadística de 0,05.

La medición de las variables fue fiable y se comprobó previamente la variabilidad intra e inter-observador (*García-Escudero et al, 2020*).

7.3. Resultados

La edad media de los pacientes fue de 67 años, el IMC de 29,44 y el volumen prostático medio de 44,67 gramos (Tabla 5). El 92,1% de los pacientes fueron de origen caucásico.

En el análisis observamos que no existe una relación estadísticamente significativa entre ninguna de las AGD y el volumen prostático, tanto para el análisis univariante como en el ajustado (Tabla 6). Sin embargo, al tener en cuenta los datos en función de la historia familiar de cáncer de próstata observamos que existe una relación estadísticamente significativa entre la AGD_{AS} y el volumen prostático. Sin embargo, y de manera curiosa, el hecho de presentar o no antecedentes familiares supone una inversión de la curva entre ambos estratos, con un coeficiente de regresión $\beta = 0.332$ [IC 95%: 0.087; 0.557 (p=0.009)] para los pacientes sin antecedentes familiares y $\beta = -0.551$ [IC 95%: -1.007; - 0.095 (p=0.02)] para aquellos con antecedentes familiares.

Tabla 5. características de la muestra del estudio (n=104)

Características	Media	Mediana	DT
Edad (años)	67,0	68,0	6,42
Índice de masa corporal (IMC) (kg/m ²)	29,44	29,31	4,07
Volumen prostático (gramos)	46,67	43,0	19,53
AGD _{AP} (mm)	121,0	119,5	12,60
AGD _{AS} (mm)	29,69	28,48	12,88

AGD_{AP}: Distancia ano-pene.

AGD_{AS}: Distancia ano-escroto.

Tabla 6. Análisis multivariante entre ambas medidas de AGD y el volumen prostático en función de antecedentes familiares de cáncer de próstata.

Variables	Volumen prostático					
	Modelo no ajustado			Modelo ajustado ^a		
	β	IC 95%	p-valor ^b	β	IC 95%	p-valor ^b
Conjunto						
AGD _{AP}	0,078	-0,145 ; 0,302	0,488	0,072	-0,178 ; 0,322	0,569
AGD _{AS}	0,100	-0,104 ; 0,304	0,333	0,071	-0,137 ; 0,280	0,499
No antecedentes						
AGD _{AP}	0,291	0,028 ; 0,554	0,031	0,261	-0,041 ; 0,563	0,089
AGD _{AS}	0,360	0,119 ; 0,602	0,040	0,332	0,087 ; 0,577	0,009
Antecedentes						
AGD _{AP}	-0,332	-0,860 ; 0,196	0,206	-0,201	-0,864 ; 0,461	0,535
AGD _{AS}	-0,502	-0,948 ; -0,056	0,029	-0,551	-1,007 ; -0,095	0,020

^a Parámetros ajustados en función del IMC y la edad.

^b Valor de significación estadística p-valor < 0.05.

AGD_{AP}: Distancia ano-pene.

AGD_{AS}: Distancia ano-escroto.

7.4. Discusión

Nuestros hallazgos muestran que no existe una asociación significativa entre las distancias anogenitales y el volumen prostático en nuestra población de estudio. Así pues, nuestra hipótesis inicial no se confirma, limitando el potencial papel que podría tener el medioambiente hormonal prenatal en el desarrollo de la hipertrofia prostática en pacientes con cáncer. No obstante, los antecedentes familiares podrían tener importancia en esta relación y serán discutidos posteriormente. Hasta donde conocemos, este es el primer estudio evaluando la potencial influencia de la programación fetal, mediante un biomarcador hormonal del medioambiente intrauterino -distancia anogenital-, con el volumen prostático. Este trabajo es novedoso y aporta nuevo conocimiento al ámbito de los orígenes prenatales del desarrollo de la salud y la enfermedad. A continuación, pasaremos a comentar potenciales mecanismos y teorías relacionadas con nuestros hallazgos, pero no podemos discutir o comparar directamente nuestros resultados con trabajos previos pues son inexistentes.

La próstata es un órgano sexual que precisa influencia hormonal para su desarrollo y mantenimiento. La principal hormona de éste órgano es la dihidrotestosterona (DHT), un metabolito de la testosterona que se transforma en la glándula a través de la enzima 5 α -reductasa II (*Cunha et al, 2004; Cunha et al, 1978; Donjacour et al, 1993*). Durante el desarrollo, los niveles hormonales de testosterona varían, sufriendo un pico durante el periodo prenatal y otro en la fase prepuberal, con una disminución progresiva a lo largo de la vida (*Banerjee et al, 2018*).

Se trata del único órgano sólido que crece a lo largo de toda la vida del individuo (*Loeb et al, 2009*), aunque su crecimiento es variable e imprevisible en cada individuo (*Wang et al, 2017*). Este incremento patológico del órgano puede originar problemas de vaciado vesical, como obstrucción, y otras formas de sintomatología miccional, lo que puede perjudicar la calidad de vida del varón (*Abdollah et al, 2011; Vignozzi et al, 2016*). Aunque no existe una relación lineal entre el crecimiento de la próstata y la aparición de la sintomatología, sí que se ha mostrado que un aumento del volumen del órgano suele provocar un aumento sintomático, de manera que a mayor volumen prostático, mayor sintomatología y mayor tasa de complicaciones (*Trumble et al, 2015; Roehrborn et al, 2011*).

La etiología de su desarrollo no se conoce con exactitud, aunque se cree que los cambios de señalización hormonal pueden ser una de las causas principales de su patogenia. La DHT estimula diversos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico (EGG), el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), y modula la actividad del factor de crecimiento factor- β (TGF- β), que participa en la apoptosis celular. Estos factores, en su conjunto, regulan la proliferación y muerte celular, con el consecuente mantenimiento o alteración del órgano (*Carson et al, 2003*).

Se ha observado que los niveles de testosterona basales en la edad adulta podrían estar predeterminados por los niveles de la misma durante el ambiente androgénico prenatal (*Manning et al, 1998; Hisasue, 2015*) y, dado que la AGD es un biomarcador del ambiente androgénico prenatal que permanece prácticamente estable después del nacimiento, nuestra teoría consiste en valorar si podría ser una herramienta útil en la estimación del crecimiento prostático.

En nuestro estudio hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre el volumen prostático y AGD_{AS}, pero con un dato curioso: los pacientes con antecedentes familiares de cáncer prostático tienen una relación significativa pero con inversión de la curva en comparación con aquellos que no los tienen [$\beta = -0,551$ ($p=0,02$) y $\beta = 0,332$ ($p=0,009$), respectivamente].

Para explicar esta situación, vamos a dividir la discusión en dos secciones: aquella relación para pacientes sin antecedentes familiares y aquella que sí los presentan.

7.4.1. Asociación de AGD y volumen prostático en ausencia de antecedentes familiares.

Existen múltiples trabajos que han estudiado la relación entre andrógenos y AGD (*Dean et al, 2012; Hotchkiss et al, 2004*), estableciendo que una mayor exposición a andrógenos da lugar a una mayor longitud en la AGD (*Gray et al, 2006*). Sin embargo, su relación con el volumen prostático no está bien establecida.

La AGD no se afecta por andrógenos tras el nacimiento (*Jain et al, 2018*). De la misma manera, a pesar de las fluctuaciones postnatales de la testosterona, se ha considerado que el tamaño final prostático podría estar condicionado por su influencia durante el periodo prenatal (*Sudhakar et al, 2015*). Algunos trabajos han

estudiado esta relación de manera indirecta. En 2010, MacLeod y colaboradores (*MacLeod et al, 2010*) estudiaron el uso de disruptores endocrinos antiandrogénicos durante el periodo de masculinización fetal en roedores. En su trabajo observaron que los disruptores daban lugar a una AGD disminuida y a un volumen prostático reducido con respecto a aquellos roedores a los que no se le administraba dicho disruptor. Por su parte, otros autores han informado también sobre la relación entre la AGD y alteraciones en el aparato reproductor masculino, tales como hipospadias, criptorquidia, acortamiento del pene y el volumen prostático en animales (*Welsh et al, 2008; MacLeod et al, 2010; Drake et al, 2009; Van den Driesche et al, 2011*), encontrando una asociación entre una AGD más acortada con una reducción del volumen del órgano, reflejo por tanto del ambiente androgénico fetal.

Estos resultados podrían ser consistentes con nuestros hallazgos, de manera que podríamos establecer la AGD como una herramienta que permita predecir un aumento del volumen prostático en la edad adulta. No obstante, debemos actuar con cautela debido a que sólo serían aplicables a una subpoblación de varones -sin antecedentes familiares de cáncer prostático- y estos hallazgos deben realizarse y replicarse en otras poblaciones y con un tamaño muestral relativamente mayor.

7.4.2. Asociación AGD y volumen prostático en presencia de antecedentes familiares.

En primer lugar, debemos considerar que existen números genes que están siendo estudiados en cáncer familiar. El proceso de identificación genética para valorar la posible herencia de diversas enfermedades continúa en evolución. Se ha estudiado la posible relación de un gen que podría participar en el desarrollo del cáncer de próstata y de hipertrofia de la misma, valorando si su determinación podría identificar pacientes sintomáticos de los asintomáticos. Dicho gen sería el JM-27, un gen regulado por andrógenos localizado en el cromosoma X y que codifica una familia de proteínas denominada MAGE/GAGE (*Prakash et al, 2002*). Se ha observado que este gen está sobreestimulado en la enfermedad prostática (*Shah et al, 2004*). La determinación serológica de los niveles de JM-27 podrían identificar aquellos crecimientos sintomáticos de la próstata de aquellos que no lo

son (Cannon et al, 2007). Mayor acogida ha tenido el estudio de los factores genéticos que predisponen al cáncer de próstata, incluyendo el gen receptor de andrógenos (AR), SRD5A2, CYP17, BRCA1, BRCA2, NBS1, MLH1 y HOXB13, entre otros (Heise et al, 2014).

De todos estos genes, mención especial tendría el gen AR para nuestra hipótesis. Se encuentra ubicado en el brazo corto del cromosoma X, en la región 11-12 (Xq11-12). Está formado por 8 exones con una extensión media de 80-11 kb. Dentro de este gen, encontramos el triplete CAG, ubicado en el exón 1 y que empieza en el codón 58 (Hisasue et al, 2015). Se trata de un triplete cuya repetición permite establecer la sensibilidad a andrógenos. En individuos sanos, dicho triplete oscila entre 9-36 repeticiones, aunque lo habitual es que sean en torno a 18-25 (Finester, 2010). Presenta además alteraciones en función de la etnia, siendo más larga en la caucásica con respecto a la africana (Lee et al, 2005). En nuestro estudio, la práctica totalidad de los pacientes eran de origen caucásico, por lo que el fenómeno de variación derivado de la etnia no estaría presente. Se ha estudiado la relación entre las repeticiones del triplete CAG y la testosterona. En el estudio de Hisasue, en 2015, se analizaron las repeticiones del mismo en 882 varones de edades comprendidas entre 40 y 70 años y se establecieron los niveles de testosterona. En su estudio observaron que, a menor repetición del triplete, menor concentración de testosterona sérica durante el seguimiento (Hisasue et al, 2015). Además de esto, trabajos previos habían estudiado la sensibilidad a andrógenos con el triplete CAG, informando que a mayor número de repeticiones mayor resistencia a andrógenos y viceversa (Chamberlain et al, 1994; Tut et al, 1997). Eisenberg, en 2013, realizó un estudio para valorar la posible asociación entre la AGD y el número de repeticiones de CAG. En su estudio, aunque no de una forma lineal, se observó que a mayor número de repeticiones se producía un acortamiento de la AGD (Eisenberg et al, 2013).

De esta manera, podría establecerse un nexo de unión entre el factor genético, los niveles de andrógenos prenatales y la AGD. Dicho nexo de unión establecería que una AGD acortada estaría relacionada con mayores repeticiones del triplete CAG, mayor concentración de testosterona sérica, pero con una resistencia androgénica aumentada.

En nuestro estudio hemos observado que en aquellos pacientes con antecedentes familiares de cáncer de próstata, un AGD disminuida estaría relacionada con un aumento del volumen prostático. En concordancia con nuestros resultados, varios estudios apoyan los resultados obtenidos. Así pues, en un estudio realizado en 2004 con 510 pacientes en Estados Unidos, se observó que una cantidad de repeticiones < 21 se asociaba a un mayor incremento en el volumen prostático [hazard ratio=1,4; IC: 1,0-1,9 (p=0,05)] (Roberts et al, 2004). Varios artículos previos (Giovannucci et al 1999; Mitsumori et al, 1999; Shibata et al 1999; Giovannucci et al, 1999) y uno posterior (Zitman et al 2009) han apoyado esta hipótesis.

Dicha asociación podría justificarse por dos motivos:

- Aumento de la concentración de testosterona.

Como ya hemos presentado previamente, la testosterona es la hormona principal que rige el funcionamiento prostático. Un déficit de la misma durante el periodo prenatal podría dar lugar a próstatas con volumen reducido (Eisenberg et al, 2013). De la misma manera, se ha comprobado que la DHT está elevada en todos los casos de hipertrofia de la glándula (Hammond et al, 1978) y que esta hormona es más afín al receptor de andrógenos (AR) que la testosterona (Andriole et al, 2004). Así mismo, un incremento en la concentración de testosterona se ha asociado a un mayor volumen prostático, principalmente a expensas de la DHT (Trumble et al, 2015; Berry et al, 1984; Partin et al, 1991; Jin et al, 1996; Andriole et al, 2004).

- Aumento de la resistencia a andrógenos.

Además de la testosterona, se sabe que los estrógenos y el receptor de estrógenos (ER) desempeñan un papel importante en la regulación prostática. Se ha informado que una sobreexpresión de la vía estrogénica también está relacionada con un aumento del volumen prostático (Wang et al, 2017). Se ha demostrado en modelos animales que un tratamiento con estrógenos y andrógenos provoca una hipertrofia prostática precoz y más sintomática (Coffey et al, 1990). En seres humanos, un aumento de la concentración total o relativa de estrógenos daría lugar a un incremento del volumen del órgano y sintomatología del tracto urinario inferior (Belanger et al, 1994; Roberts, 2004;

Gray et al, 1991; Ferrini et al, 1998). Varios investigadores han evaluado la relación entre el volumen prostático con la concentración sérica de estrógenos, con un resultado significativo (*Hammarsten et al, 2009; Partin et al, 1991; Meikle et al, 1995*). En este contexto, en nuestro estudio no hemos evaluado las concentraciones estrogénicas de los pacientes. No obstante, si los pacientes con un CAG elevado presentan mayor resistencia androgénica, se potenciaría la vía de señalización estrogénica, por lo que su función en el aumento del volumen prostático estaría sobreexpresada con respecto a la situación basal normal.

7.4.3. Otras consideraciones

Sin dejar de lado las consideraciones androgénicas, cabe mencionar que la hipertrofia de próstata no tiene una etiología bien establecida y que existen otras “vías” que se han estudiado en su patogénesis. Mención especial tienen la inflamación y la obesidad. Ya hemos comentado que en estudios anatomopatológicos de piezas prostáticas se han visualizado infiltrados inflamatorios, tanto mayores como mayor era el grado de hipertrofia de la misma (*Bostanci et al, 2013*). De la misma manera, la obesidad se ha estudiado como un factor de riesgo en sí misma, observando que a mayor grado de obesidad, mayor crecimiento prostático (*Burke et al, 2006; Parsons et al, 2006; Fowke et al, 2011*). Se ha considerado que la resistencia a la insulina derivada de la obesidad podría jugar un papel en su desarrollo, ya que su receptor está sobreexpresado en las células tumorales (*De Nunzio et al, 2012*). La insulina, además, podría alterar la transcripción de genes involucrados en el metabolismo de las hormonas sexuales, con la consiguiente alteración del cociente andrógenos/estrógenos (*Parsons et al, 2006; Sarma et al, 2009*). Una vía en común de ambas hipótesis es que la obesidad también se relaciona con la inflamación, con la consiguiente activación de citoquinas y aumento de factores de crecimiento, lo que daría lugar a un incremento anormal de células prostáticas (*Gandaglia et al, 2013*). Algunas proteínas relacionadas con la inflamación se han observado anormalmente elevadas en varones con crecimiento prostático anormal, como la proteína C reactiva (*Parsons, 2010*) o la interleuquina 6 (*Lin-Tsai et al, 2014*).

7.5. Limitaciones

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones que debemos considerar. Se trata de un tamaño muestral relativamente reducido cuando subdividimos los pacientes en función de los antecedentes familiares. Además, no tenemos medición de los niveles hormonales ni hemos estudiado la repetición del triplete CAG, por lo que son hipótesis y potenciales explicaciones que hemos elaborado y deberán ser confirmadas en futuros estudios.

7.6. Conclusiones

La hipertrofia de próstata es una patología benigna que genera una gran cantidad de alteraciones y sintomatología que afecta a la calidad de vida de los varones. A pesar de no conocerse con exactitud su etiología, se sabe que el ambiente hormonal es un factor importante en su desarrollo. La AGD, como un biomarcador del ambiente androgénico prenatal, podría constituir una herramienta útil en la predicción de un incremento patológico del volumen prostático, principalmente en varones sin antecedentes familiares de cáncer de próstata. En los varones con antecedentes familiares de cáncer de próstata, el volumen disminuiría a mayor longitud de la AGD. De esta forma se podría realizar un cribado y una detección temprana en estos pacientes, con el fin de iniciar un tratamiento dirigido al comienzo de la enfermedad que permita paliar los síntomas. Sin embargo, son necesarios más estudios para confirmar y replicar nuestros hallazgos.

7.7. Bibliografia

- Abdollah F, Briganti A, Suardi N, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: evidence of a potential relationship, hypothesized etiology, and prevention. *Korean J Urol*. 2011;52(8):507–516.
- Andriole G, Bruchofsky N, Chung LW, Matsumoto AM, Rittmaster R, Roehrborn C, Russell D, Tindall D. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2004; 172:1399-1403.
- Banerjee PP, Banerjee S, Brown TR, Zirkin BR. Androgen action in prostate function and disease. *Am J Clin Exp Urol*. 2018 Apr 1;6(2):62-77.
- Bélanger A, Candas B, Dupont A, Cusan L, Diamond P, Gomez JL, Labrie F. Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40- to 80-year-old men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79:1086–1090.
- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984;132:474–479.
- Bjørnerem A, Straume B, Midtby M, Fønnebo V, Sundsfjord J, Svartberg J, Acharya G, Oian P, Berntsen GK. Endogenous sex hormones in relation to age, sex, lifestyle factors, and chronic diseases in a general population: the Tromsø Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:6039–47.
- Bostanci Y, Kazzazi A, Momtahn S, Laze J, Djavan B. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation. *Curr Opin Urol* 2013;23:5-10.
- Burke JP, Rhodes T, Jacobson DJ, McGree ME, Roberts RO, Girman CJ, et al. Association of Anthropometric Measures with the Presence and Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. *Am J Epidemiol*. 2006; 164(1):41–6.
- Cannon GW, Mullins C, Lucia MS, Hayward SW, Lin V, Liu BC, et al. A preliminary study of JM-27: A serum marker that can specifically identify men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007;177:610-4.
- Carson C 3rd, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2003; 61:2–7.
- Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Rosner W, Walsh

PC. Longitudinal evaluation of serum androgen levels in men with and without prostate cancer. *Prostate*. 1995; 27:25–31.

- Chamberlain NL, Driver ED, Miesfeld RL. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Res* 1994; 22: 3181–6.

- Choo MS, Han JH, Shin TY, Ko K, Lee WK, Cho ST, et al. Alcohol, smoking, physical activity, prostate, and lower urinary tract symptoms: Prospective longitudinal cohort. *Int Neurourol J* 2015;19:197-206.

- Coffey DS, Walsh PC. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1990; 17:461–475.

- Cunha GR, Lung B. The possible influence of temporal factors in androgenic responsiveness of urogenital tissue recombinants from wild-type and androgen-insensitive (Tfm) mice. *J Exp Zool*. 1978; 205:181–193.

- Cunha GR, Ricke WA, Thomson A, Marker PC, Risbridger G, Hayward SW, Wang YZ, Donjacour AA, Kurita T. Hormonal, cellular, and molecular regulation of normal and neoplastic prostatic development. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004; 92:221–236.

- De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ, Giovannucci E, Parsons JK. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. *Eur Urol* 2012;61:560-70.

- Dean A, Smith LB, Macpherson S, Sharpe RM. The effect of dihydrotestosterone exposure during or prior to the masculinization programming window on reproductive development in male and female rats. *Int J Androl*. 2012;35:330-9.

- Donjacour AA, Cunha GR. Assessment of prostatic protein secretion in tissue recombinants made of urogenital sinus mesenchyme and urothelium from normal or androgen-insensitive mice. *Endocrinology*. 1993; 132:2342–2350.

- Drake AJ, van den Driesche S, Scott HM, Hutchison GR, Seckl JR, Sharpe RM. Glucocorticoids amplify dibutyl phthalate-induced disruption of testosterone production and male reproductive development. *Endocrinology*. 2009;150:5055–5064.

- Eisenberg ML, Hsieh MH, Walters RC, Krasnow R & Lipshultz LI. (2011) The

relationship between anogenital distance, fatherhood, and fertility in adult men. PLoS One 6, e18973.

- Eisenberg ML, Hsieh TC, Pastuszak AW, McIntyre MG, Walters RC, Lamb DJ, Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance and the androgen receptor CAG repeat length. *Asian J Androl*. 2013 Mar;15(2):286-9.

- Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2001;1:34–45.

- Ferrini RL, Barrett-Connor E. Sex hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am J Epidemiol*. 1998; 147:750–754.

- Finsterer J. Perspectives of Kennedy's disease. *J. Neurol. Sci*. 2010; 298: 1–10.

- Fowke J, Munro H, Signorello L, Blot W, Penson D. Association Between Socioeconomic Status (SES) and Lower Urinary Tract Symptom (LUTS) Severity Among Black and White Men. *J GEN INTERN MED*. 2011; 26(11):1305–10.

- Gacci M, Corona G, Vignozzi L, Salvi M, Serni S, De Nunzio C, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: A systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2015;115:24-31.

- Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, Mondaini N, Novara G, Salonia A, et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int* 2013;112:432-41.

- García-Escudero D, Areense-Gonzalo JJ, Mendiola J, Oñate-Celdrán J, Adoamnei E, Sánchez-Rodríguez C, Samper-Mateo P, Torres-Roca M, Molina-Hernández O, Guzmán Martínez-Valls PL, Torres-Cantero AM. Asociación entre el cociente del segundo y cuarto dedo y el riesgo de cáncer de próstata: Un estudio de casos y controles en población mediterránea. *Revista Urología Colombiana / Colombian Urology Journal* (2020). 10.1055/s-0040-1713091.

- Giovannucci E. L., Stampfer M. J., Chan A., Krithivas K., Gann P. H., Hennekens C. H., Kantoff P. W. The CAG repeat within the androgen receptor gene and incidence of surgery for benign prostatic hyperplasia in U. S. physicians. *Prostate*, 39: 130-134, 1999.

- Giovannucci E., Platz E. A., Stampfer M. J., Chan A., Krithivas K., Kawachi I., Willett W. C., Kantoff P. W. The CAG repeat within the androgen receptor gene and benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 53: 121-125, 1999.
- Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev* 2015;36:E1–E150.
- Gravas S, Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Mamoulakis C, Rieken M, Speakman MJ, Tikkinen KAO. Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS). Limited update March 2018. Available from: <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/#3>.
- Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73:1016–1025.
- Gray LEJ, Wilson VS, Stoker T, Lambright C, Furr J, Noriega N, et al. Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals. *Int J Androl.* 2006 Feb;29(1):96–8.
- Hammarsten J, Damber JE, Karlsson M, Knutson T, Ljunggren O, Ohlsson C, Pecker R, Smith U, Mellstrom D. Insulin and free oestradiol are independent risk factors for benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009; 12:160–165.
- Hammond GL, Kontturi M, Vihko P, Vihko R. Serum steroids in normal males and patients with prostatic diseases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1978; 9:113-121.
- Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR, and Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:724–31.
- Heise M, Haus O. Dziedziczny rak gruczołu krokowego [Hereditary prostate cancer]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2014 May 27;68:653-65. Polish.
- Hisasue S. Contemporary perspective and management of testosterone deficiency: Modifiable factors and variable management. *Int J Urol.* 2015 Dec;22(12):1084-95.

- Hotchkiss AK, Parks-Saldutti LG, Ostby JS, Lambright C, Furr J, Vandenberg JG, et al. A mixture of the “antiandrogens” linuron and butyl benzyl phthalate alters sexual differentiation of the male rat in a cumulative fashion. *Biol Reprod.* 2004 Dec;71(6):1852–61.
- Jain VG, Goyal V, Chowdhary V, Swarup N, Singh RJ, Singal A, Shekhawat P. Anogenital distance is determined during early gestation in humans. *Hum Reprod.* 2018 Sep 1;33(9):1619-1627.
- Jin B, Turner L, Walters WA, Handelsman DJ. The effects of chronic high dose androgen or estrogen treatment on the human prostate [corrected]. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4290–4295. doi:10.1210/jcem.81.12.8954029
- Lee CL, Kuo HC. Pathophysiology of benign prostate enlargement and lower urinary tract symptoms: Current concepts. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* 2017;29(2):79-83
- Lee JH, Shin JH, Park KP et al. Phenotypic variability in Kennedy’s disease: implication of the early diagnostic features. *Acta Neurol. Scand.* 2005; 112: 57–63.
- Lin-Tsai O, Clark PE, Miller NL, Fowke JH, Hameed O, Hayward SW, et al. Surgical intervention for symptomatic benign prostatic hyperplasia is correlated with expression of the AP-1 transcription factor network. *Prostate.* 2014; 74(6):669–79.
- Liu TT, Thomas S, Mclean DT, et al. Prostate enlargement and altered urinary function are part of the aging process. *Aging (Albany NY).* 2019;11(9):2653-2669.
- Loeb S, Kettermann A, Carter HB, et al. Prostate volume changes over time: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Urol* 2009; 182: 1458–1462.
- Macleod DJ, Sharpe RM, Welsh M, Fiskin M, Scott HM, Hutchison GR, Drake AJ, van den Driesche S. Androgen action in the masculinization programming window and development of male reproductive organs. *Int J Androl.* 2010 Apr;33(2):279-287.
- McVary KT. BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manag Care* 2006;12: S122–S128.
- Meikle AW, Stephenson RA, McWhorter WP, Skolnick MH, Middleton RG. Effects

of age, sex steroids, and family relationships on volumes of prostate zones in men with and without prostate cancer. *Prostate*. 1995; 26:253–259.

- Mendiola J, Oñate-Celdrán J, Samper-Mateo P, Arense-Gonzalo JJ, Torres-Roca M, Sánchez-Rodríguez C, García-Escudero D, Fontana-Compiano LO, Eisenberg ML, Swan SH, Torres-Cantero AM. Comparability and reproducibility of adult male anogenital distance measurements for two different methods. *Andrology*. 2016 Jul;4(4):626-31.

- Mendiola J, Stahlhut RW, Jørgensen N, Liu F & Swan SH. (2011) Shorter anogenital distance predicts poorer semen quality in young men in Rochester, New York. *Environ Health Perspect* 119, 958–963.

- Mitsumori K, Terai A, Oka H, Segawa T, Ogura K, Yoshida O, Ogawa O. Androgen receptor CAG repeat length polymorphism in benign prostatic hyperplasia (BPH): correlation with adenoma growth. *Prostate*, 41: 253-257, 1999.

- Parsons JK, Carter HB, Partin AW, Windham BG, Metter EJ, Ferrucci L, et al. Metabolic Factors Associated with Benign Prostatic Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(7):2562–8.

- Parsons JK. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms: Epidemiology and risk factors. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2010;5:212-8.

- Partin AW, Oesterling JE, Epstein JI, Horton R, Walsh PC. Influence of age and endocrine factors on the volume of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1991;145:405–409.

- Pierorazio PM, Ferrucci L, Kettermann A, Longo DL, Metter EJ, Carter HB. Serum testosterone is associated with aggressive prostate cancer in older men: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *BJU Int*. 2010; 105:824–29.

- Prakash K, Pirozzi G, Elashoff M, Munger W, Waga I, Dhir R, et al. Symptomatic and asymptomatic benign prostatic hyperplasia: Molecular differentiation by using microarrays. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:7598-603.36.

- Roberts RO, Bergstralh EJ, Cunningham JM, Hebring SJ, Thibodeau SN, Lieber MM, Jacobsen SJ. Androgen receptor gene polymorphisms and increased risk of

urologic measures of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol.* 2004 Feb 1;159(3):269-76.

- Roehrborn CG. Male lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). *The Medical clinics of North America.* 2011; 95:87–100.

- Sarma AV, Parsons JK, McVary K, Wei JT. Diabetes and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms: what do we know? *J Urol* 2009;182(6 Suppl):S32-7.

- Shah US, Arlotti J, Dhir R, Lu S, Pirozzi G, Prakash K, et al. Androgen regulation of JM-27 is associated with the diseased prostate. *J Androl* 2004;25:618-24.37.

- Shibata A., Stamey T. A., McNeal J. E., Cheng I., Peehl D. M. Genetic polymorphisms in the androgen receptor and type II 5- α -reductase genes in prostate enlargement. *J. Urol.*, 166: 1560-1564, 2001.

- Sudhakar HH, Manjunatha R, Madhusudhana HR. Relationship Between Second to Fourth Digit Ratios and Benign Prostatic Hyperplasia in Aging Men. *J Clin Diagn Res.* 2015 May;9(5):PC01-3.

- Trifiro MD, Parsons JK, Palazzi-Churas K, Bergstrom J, Lakin C, Barrett-Connor E. Serum sex hormones and the 20-year risk of lower urinary tract symptoms in community-dwelling older men. *BJU Int.* 2010; 105:1554–59.

- Trumble BC, Stieglitz J, Eid Rodriguez D, Cortez Linares E, Kaplan HS, Gurven MD. Challenging the Inevitability of Prostate Enlargement: Low Levels of Benign Prostatic Hyperplasia Among Tsimane Forager-Horticulturalists. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015 Oct;70(10):1262-8.

- Tut TG, Ghadessy FJ, Trifiro MA, Pinsky L, Yong EL. Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced trans-activation, impaired sperm production, and male infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3777–82.

- Van den Driesche S, Scott HM, MacLeod DJ, Fiskén M, Walker M, Sharpe RM. Relative importance of prenatal and postnatal androgen action in determining growth of the penis and anogenital distance in the rat before, during and after puberty. *Int J Androl.* 2011; 34:e578 – e586.

- Vignozzi L, Gacci M, Maggi M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic

hyperplasia and metabolic syndrome. *Nat Rev Urol.* 2016;13(2):108–119.

- Wang Z, Hu L, Salari K, Bechis SK, Ge R, Wu S, Rassoulia C, Pham J, Wu CL, Tabatabaei S, Strand DW, Olumi AF. Androgenic to oestrogenic switch in the human adult prostate gland is regulated by epigenetic silencing of steroid 5 α -reductase 2. *J Pathol.* 2017 Dec;243(4):457-467.

- Welsh M, Saunders PT, Fisker M, Scott HM, Hutchison GR, Smith LB, Sharpe RM. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Invest* 2008;118:1479–1490.

- Zitzmann M. The role of the CAG repeat androgen receptor polymorphism in andrology. *Front Horm Res.* 2009;37:52-61.

8. CONCLUSIONES GENERALES

- El cociente 2D:4D y la distancia anogenital (AGD) son biomarcadores prenatales de la exposición a andrógenos accesibles y fáciles de valorar durante una exploración urogenital rutinaria con un alto grado de reproducibilidad.
- Un cociente digital 2D:4D disminuido, como reflejo de una mayor exposición ambiental prenatal a andrógenos, se asocia con un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata.
- El cociente digital 2D:4D disminuido no se asocia con la presencia de mayor volumen prostático.
- Una AGD alargada, como reflejo de una mayor exposición ambiental prenatal a andrógenos, no se asocia con la presencia de mayor volumen prostático. No obstante, los antecedentes familiares de cáncer de próstata pueden jugar un papel de modificación del efecto en esta relación y sería adecuado y pertinente analizarlo en profundidad en futuros estudios.
- El uso de herramientas no invasivas para diagnosticar patología prostática sería de gran utilidad para identificar individuos con predisposición a padecerlas e iniciar un seguimiento y un tratamiento precoz y, de éste modo, reducir y minimizar sus secuelas. No obstante, se necesitan más estudios para confirmar y corroborar los resultados obtenidos hasta el momento.

9. ANEXO

9.1. Información de las publicaciones

De esta tesis doctoral se ha publicado un artículo científico.

El trabajo publicado es:

García-Escudero D, Areense-Gonzalo JJ, Mendiola J, Oñate-Celdrán J, Adoamnei E, Sánchez-Rodríguez C, Samper-Mateo P, Torres-Roca M, Molina-Hernández O, Guzmán Martínez-Valls PL, Torres-Cantero AM. Asociación entre el cociente del segundo y cuarto dedo y el riesgo de cáncer de próstata: Un estudio de casos y controles en población mediterránea. Revista Urología Colombiana / Colombian Urology Journal (2020). 10.1055/s-0040-1713091.

Se trata de un estudio llevado a cabo en el Hospital General Reina Sofía para valorar la utilidad de la AGD y el cociente digital en patología prostática y testicular, liderado por los Doctores Mendiola y Torres Cantero.

Participé en la toma de medidas, anamnesis y exploración de los individuos, así como en la supervisión de las encuestas realizadas por los pacientes, así como en la realización de éste manuscrito en su inicio hasta su versión final.

9.2. Copia de los trabajos publicados

Título: **Asociación entre el cociente del segundo y cuarto dedo y el riesgo de cáncer de próstata: Un estudio de casos y controles en población mediterránea**

Revista: **Urología Colombiana**

Abstract:

Objetivo Evaluar la asociación entre el cociente de los dedos segundo y cuarto (2D:4D), como un biomarcador de la exposición prenatal a andrógenos, y la presencia de cáncer de próstata (CaP).

Métodos Estudio de casos y controles con 260 hombres que consultaron en el Servicio de Urología del Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia, España). Los casos ($n = 125$) fueron pacientes diagnosticados de CaP por anatomía patológica a los que se les realizó una prostatectomía radical. Los controles ($n = 135$) fueron pacientes que consultaron en Urología por otro motivo y que no mostraron signos ni síntomas de patología prostática. La longitud del 2D y 4D de la mano derecha fue medida mediante un pie de rey digital y se calculó el cociente entre ambos (2D:4D). Para los análisis estadísticos se utilizaron modelos de regresión logística obteniendo Odds ratios (OR) crudas y ajustadas e intervalos de confianza al 95%.

Resultados Los casos presentaron un cociente 2D:4D significativamente menor que los controles. El cociente 2D:4D se relacionó significativamente con la presencia de CaP. Tras el ajuste multivariante, se observó que los varones que se encontraban en el primer tercil de distribución del cociente 2D:4D, presentaban casi el doble de riesgo de padecer CaP (OR 1,9; IC 95% 1,1–4,0; P-valor = 0,040) en comparación con los varones que se encontraban en el segundo y tercer tercil.

Conclusiones Una mayor exposición prenatal a andrógenos, reflejada por un cociente 2D:4D menor, podría estar asociado con riesgo aumentado de padecer CaP, pero más estudios son necesarios para corroborar esos hallazgos.

Dirección url:

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1713091>