

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**IMPACTO DE LA PATOLOGÍA  
PSIQUIÁTRICA EN EL PRONÓSTICO Y LA  
SUPERVIVENCIA DE LOS VARONES CON  
CÁNCER DE PRÓSTATA TRATADOS CON  
PROSTATECTOMÍA RADICAL**

**D. José David Cózar Ortiz**

**TESIS DOCTORAL**

2022



PROF. Dr. D. FRANCISCO SANTIAGO LOZANO SÁNCHEZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “IMPACTO DE LA PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA EN EL PRONÓSTICO Y LA SUPERVIVENCIA DE LOS VARONES CON CÁNCER DE PRÓSTATA TRATADOS CON PROSTATECTOMÍA RADICAL”, realizada por D. José David Cózar Ortiz, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 6 de mayo de 2022.

Fdo. Prof. Dr. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez.



PROFESORA D<sup>a</sup>. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, JEFA DEL SERVICIO DE UROLOGÍA, PROFESORA CONTRATADO DOCTOR DE UROLOGÍA, DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA, Y D. JOSÉ MANUEL CÓZAL OLMO, PROFESOR ASOCIADO DE UROLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PRESIDENTE DE LA FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN EN UROLOGÍA DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE UROLOGÍA,

CERTIFICAN:

Que D. José David Cózar Ortiz ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “IMPACTO DE LA PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA EN EL PRONÓSTICO Y LA SUPERVIVENCIA DE LOS VARONES CON CÁNCER DE PRÓSTATA TRATADOS CON PROSTATECTOMÍA RADICAL”, considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca.

Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el presente certificado, en Salamanca a 6 de mayo de 2022.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. M. C. Olmo', is written over a light blue rectangular background.

Fdo. Prof. Dra. D<sup>a</sup>. María Fernanda Lorenzo Gómez. Fdo. Prof. Dr. D. José Manuel Cózal Olmo.



*“Si sabes lo que buscas,  
lo encuentras por todas partes”*

Hans Asperger





## AGRADECIMIENTOS

Deseo mostrar mi agradecimiento a todos los que han hecho posible este trabajo de TESIS DOCTORAL.

A mis Directores, la Prof. Dra. D<sup>a</sup> María Fernanda Lorenzo Gómez y el Prof. Dr. D. José Manuel Cózar Olmo, por su ayuda, por su dedicación y esfuerzo en mi aprendizaje, tanto profesional como personal, quienes con espíritu hipocrático me han enseñado su arte y su método de la investigación.

A todo el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, a su Director Prof. Dr. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, por permitirme desarrollar este trabajo de investigación, y en especial a la Profesora Lorenzo Gómez por inculcarme mi interés por la investigación y por su absoluta dedicación y consejo científico en la metodología de este estudio y por hacer realidad mi mayor reto universitario. A todo el equipo que me ha ayudado del programa de doctorado del Departamento de Cirugía.

Al Hospital Universitario Gómez Ulla en Madrid, por ser el lugar donde he crecido como médico y psiquiatra, bajo la dirección y enseñanza de todo el Servicio de Psiquiatría y Salud Mental. A mis compañeros de residencia, mis coerres, mis residentes mayores y menores.

A mis amigos de toda la vida.

A toda mi familia.

A mis hermanos, Jesús y Juanma, con quienes he crecido, jugado y peleado, y que fueron un gigantesco pilar de apoyo durante la pandemia.

A mis sobrinos, Isabel y Gonzalo, que siempre me sacan una sonrisa y me hacen ser un niño otra vez.

A mis abuelas, Encarnita y Jaci, cuyo amor es incondicional. A mis abuelos, Gregorio y Papajuán, que siempre me acompañan y me protegen desde allí arriba.

A Nana, María y Juan, que me hicieron sentir parte de su familia desde el primer día. Que me acogieron cuando más lo necesitaba en Madrid.

A Lara, la mujer de mi vida.

A mi padre, mi mentor en la Medicina, la Urología y la Psiquiatría desde antes de que yo lo supiera, quien me enseñó a equilibrar el ego y el superyo. A mi madre: humorista, adivina, confidente y, por encima de todo, la persona que me quiere y que vela por mí desde el día en que nací. A los dos, por haberme dado un vínculo seguro.



## ÍNDICE

<b>LINTRODUCCIÓN</b>	<b>15</b>
<b>1.-PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA</b>	<b>17</b>
<b>1.1.-Trastornos de ansiedad</b>	<b>18</b>
1.1.1.-Definición	18
1.1.2.-Clasificación	18
1.1.3.-Epidemiología	18
1.1.4.-Sintomatología	19
1.1.5.-Pronóstico y tratamiento	20
<b>1.2.-Trastornos depresivos</b>	<b>21</b>
1.2.1.-Definición	21
1.1.2.-Clasificación	22
1.2.2.-Epidemiología	22
1.2.3.-Sintomatología	23
1.2.4.-Pronóstico y tratamiento	24
<b>1.3.-Trastorno de insomnio</b>	<b>25</b>
1.3.1.-Definición	25
1.3.2.-Clasificación	25
1.3.3.-Epidemiología	26
1.3.4.-Sintomatología	27
1.3.5.-Pronóstico y tratamiento	27
<b>1.4.-Trastorno por consumo de tabaco</b>	<b>29</b>
1.4.1.-Definición	29
1.4.2.-Clasificación	30
1.4.3.-Epidemiología	30
1.4.4.-Sintomatología	31
1.4.5.-Pronóstico y tratamiento	32
<b>1.5.-Trastorno por consumo de alcohol</b>	<b>33</b>
1.5.1.-Definición	33
1.5.2.-Clasificación	34
1.5.3.-Epidemiología	35
1.5.4.-Sintomatología	35
1.5.5.-Pronóstico y tratamiento	36

<b>1.6.-Trastornos psicóticos.</b>	<b>38</b>
1.6.1.-Definición	38
1.6.2.-Clasificación	39
1.6.3.-Epidemiología	40
1.6.4.-Sintomatología	40
1.6.5.-Pronóstico y tratamiento	42
<b>2.CÁNCER DE PRÓSTATA</b>	<b>43</b>
2.1.-Historia natural del cáncer	44
2.2.-Epidemiología	45
2.3.-Etiología y factores de riesgo	53
2.4.-Diagnóstico	62
2.4.1.-Diagnóstico precoz	62
2.4.2.-Tacto rectal	64
2.4.3.-Antígeno prostático específico	66
2.4.4.-Biopsia prostática	69
2.5.-Pronóstico	71
<b>3.-Prostatectomía radical: Tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata</b>	<b>72</b>
3.1.-Reseña histórica	72
3.2.-Indicaciones de la prostatectomía radical	73
3.2.1.-Cáncer de próstata localizado de bajo riesgo	73
3.2.2.-Cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio	74
3.2.3.-Cáncer de próstata localizado de alto riesgo y locamente avanzado	75
3.2.4.-Complicaciones de la prostatectomía radical	76
<b>4.-Interrelación de la patología psiquiátrica con el pronóstico del cáncer de próstata tratado mediante prostatectomía radical</b>	<b>77</b>
<b>II.-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>81</b>
<b>III.-MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>85</b>
1.Generalidades	87
2.Instalaciones	87
3.Método	87
3.1.Selección muestral	87
3.2.Diseño	88

3.3. Grupos de estudio	88
3.4. Variables estudiadas	88
4. Análisis estadístico	90
5. Cuestiones éticas	90
6.- Costes	91
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>93</b>
1. Edad en la muestra general y grupos GP y GNP	95
2. Edad del cirujano en la muestra general y grupos GP y GNP.	96
3. Índice de Masa Corporal en la muestra general y grupos GP y GNP.	98
4. Tiempo de seguimiento en días en la muestra general y grupos GP y GNP.	99
5. Antígeno prostático total en la muestra general y grupos GP y GNP.	101
6. Volumen prostático en la muestra general y grupos GP y GNP.	102
7. Gleason en la muestra general y grupos GP y GNP.	104
8. Tipos de prostatectomía.	105
9. Linfadenectomía en la muestra general y grupos GP y GNP.	107
10. Presencia de Nódulo linfático en la muestra general y grupos GP y GNP.	108
11. Complicaciones después de la prostatectomía en la muestra general y grupos GP y GNP.	110
12. Escala ASA en la muestra general y grupos GP y GNP.	111
13. Estadio T en la muestra general y grupos GP y GNP	113
14. Síntomas del tracto urinario en la muestra general y grupos GP y GNP	115
15. Incontinencia urinaria en la muestra general y grupos GP y GNP	116
16. Radioterapia en la muestra general y grupos GP y GNP	118
17. Hormonoterapia en la muestra general y grupos GP y GNP	119
18. Efectos secundarios en la muestra general y grupos GP y GNP	121
19. Efectos secundarios de la radioterapia en la muestra general y grupos GP y GNP	122
20. Efectos secundarios de la hormonoterapia en la muestra general y grupos GP y GNP	124
21. Condiciones médicas en la muestra general y grupos GP y GNP	126
22. Condiciones médicas psiquiátricas en el grupo GP	128
23. Antecedentes quirúrgicos en la muestra general y grupos GP y GNP	130
24. Tratamientos concomitantes en la muestra general y grupos GP y GNP	132
25. Tratamientos Psiquiátricos en el grupo GP	135

26.Curvas de supervivencia entre los grupos GP y GNP	136
27.Curvas de supervivencia entre las patologías psiquiátricas del grupo GP	138
28.ANÁLISIS MULTIVARIANTE, REGRESIÓN LOGÍSTICA	141
28.1.Regresion logística entre los grupos GP y GNP	141
28.2.Regresion logística entre los diferentes diagnósticos del grupo GP	148
28.2.1.Ansiedad	148
28.2.2.Depresión	153
28.2.3.Insomnia	157
28.2.4.Hábito tabáquico activo	161
28.2.5.Alcoholismo	165
28.2.6.Psicosis	167
<b>V. DISCUSION</b>	<b>171</b>
<b>VI.CONCLUSIONES</b>	<b>179</b>
<b>VII.ANEXOS</b>	<b>183</b>
Anexo I. Listado de abreviaturas	185
<b>VIII.BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>187</b>

## **I.-INTRODUCCIÓN**





## 1. LA PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA

La definición de los trastornos mentales o patología psiquiátrica ha sido un tema de debate a lo largo de la historia de la salud mental. Al contrario que en otras áreas y especialidades de la medicina, no se dispone de pruebas analíticas o de imagen que garanticen la precisión diagnóstica, sino que se basa fundamentalmente en la anamnesis y exploración psicopatológica del paciente. Así, aunque existan test psicométricos que contribuyan a la fiabilidad, el juicio clínico depende de la formación y la experiencia del clínico que evalúa. Esto repercute en que exista una subjetividad a la hora de elaborar un diagnóstico, así como al momento de definir y clasificar los trastornos mentales (1).

A pesar de esta dificultad, la comunidad internacional de profesionales en salud mental, a lo largo de los años, ha logrado unificar criterios clínicos de diagnóstico y clasificar la patología psiquiátrica, de modo que haya un nexo común entre los clínicos de distintas partes del mundo. Así, los trastornos mentales han sido históricamente clasificados por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM), desarrollado por la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), así como por la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), en su quinto capítulo, desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2). Actualmente, disponemos de las versiones DSM 5 y CIE-11 para poder clasificar estos trastornos.

Según los criterios consensuados en estos manuales, aunque la definición de trastorno mental mantenga un componente de subjetividad, se ha hecho énfasis en que el conjunto de síntomas mentales que presente el paciente, además de reunir los criterios clínicos, debe tener alguno de los siguientes puntos centrales: que la aflicción sea clínicamente significativa, que provoque una disfuncionalidad en el individuo, que provoque un daño en la persona, o que el diagnóstico comporte una utilidad clínica Pierre JM (3).

En cuanto al impacto de los trastornos mentales en la población, en un estudio de 2005 realizado en América, se observó una prevalencia de patología mental del 26% en población mayor de 18 años, siendo la mayoría de esta patología trastornos de ansiedad, y más de una quinta parte de estos casos fueron considerados graves (4). En otro estudio en esta línea de investigación, también de 2005, se observó que casi la mitad de los americanos (46'4%) presentarían un trastorno mental alguna vez a lo largo de la vida, siendo los más frecuentes los trastornos de ansiedad, y de inicio habitualmente en la etapa infanto-juvenil (4).

## **1.1.-Trastornos de ansiedad**

### **1.1.1.-Definición**

La ansiedad y el miedo, lejos de ser síntomas en sí mismos, comportan reacciones fisiológicas y adaptativas del ser humano (5).

El miedo consiste en una respuesta neurofisiológica ante un peligro, real o subjetivo, que está presente o que es inminente, y que es generalmente dicotómica: se procede al enfrentamiento de la situación (lucha) o a la evitación de la misma (huída). Por otro lado, la ansiedad se trata de un mecanismo complejo que elabora una respuesta anticipatoria a un evento estresor o amenazante futuro y que constituye una respuesta anímica (6).

El trastorno de ansiedad, se diferencia de estos dos conceptos, en que la reacción es excesiva, prolongada en el tiempo, y genera un malestar clínicamente significativo o una repercusión funcional (7).

En este sentido, es de gran importancia evaluar adecuadamente la semiología ansiosa con el fin de distinguir si la presencia de esta es patológica o no lo es (8).

### **1.1.2.-Clasificación**

Entre los trastornos de ansiedad clasificados según el DSM 5, encontramos los siguientes, ordenados de menor a mayor según la edad típica de presentación de cada trastorno: trastorno de ansiedad por separación, mutismo selectivo, fobia específica, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad inducido por sustancia o medicamentos, trastorno de ansiedad debido a otra afección médica, otro trastorno de ansiedad especificado y otro trastorno de ansiedad no especificado (7).

### **1.1.3.-Epidemiología**

Los trastornos de ansiedad han sido descritos en la literatura como la patología psiquiátrica más prevalente en todo el mundo (9). Así, se ha observado, en un estudio de prevalencia americano de 2005, que el 18% de los mayores de 18 años presentan un trastorno de ansiedad (4) y en otros estudios más recientes se ha observado que el 33% de la población padecerán un trastorno ansioso a lo largo de la vida. Por lo tanto, estos trastornos tienen una elevada repercusión a nivel socioeconómico, tanto por los costes

directos como indirectos, al tratarse de una patología de gran prevalencia e incidencia. A pesar de esto, se ha observado que es un trastorno infradiagnosticado e infratratado (10).

De entre los distintos trastornos de ansiedad, el más común es la fobia específica, seguida de la fobia social (trastorno de ansiedad social). El menos frecuente de estos trastornos es la agorafobia (6).

La mayoría de estos trastornos se observan en mujeres, con una proporción de dos a uno con respecto a los varones. Un elevado porcentaje de estas patologías tienen su inicio durante la niñez y, si no reciben un correcto diagnóstico y un abordaje terapéutico, la patología tiende a persistir (7). En población anciana se ha descrito un descenso en la prevalencia de la patología ansiosa (10).

Algunos factores asociados que incrementan el riesgo de desarrollar un trastorno de ansiedad son: nivel educativo bajo, situación de desempleo, bajo nivel de ingresos y vivir solo (11).

#### **1.1.4.-Sintomatología**

Un trastorno de ansiedad se puede manifestar por un amplio abanico de síntomas, de forma aguda, como, por ejemplo, en una crisis de pánico o ataque de ansiedad, o de manera más subaguda o cronificada como ocurre en el trastorno de ansiedad generalizada. Los síntomas pueden variar entre un episodio y otro, o entre los distintos pacientes. La clínica puede estar desencadenada por estímulos externos (estresores ambientales, familiares, laborales...) o por estímulos internos (alteraciones orgánicas como en el feocromocitoma). Los episodios pueden ser autolimitados en el tiempo o pueden llegar a precisar una reducción mediante contención verbal, farmacológica o, en los casos más graves, mecánica. Los síntomas pueden ser de carácter cognitivo, conductual, afectivo o fisiológico (6).

Dentro de los síntomas cognitivos, podemos encontrar el temor excesivo a la pérdida de control, temor excesivo a recibir daño, inquietud ante la percepción de terceros sobre uno mismo, escasa capacidad para mantener la atención o estados de hiperalerta (hiperprosexia) ante la percepción de una amenaza. En las crisis ansiosas, puede aparecer un repentino miedo a la muerte o sensación de muerte inminente (6).

A nivel conductual, la ansiedad se puede manifestar mediante conductas evitativas, destinadas a huir de la situación percibida como peligrosa o como amenazante. Cuando el trastorno de ansiedad se cronifica y esta conducta se perpetúa se pueden desarrollar rasgos de personalidad evitativos. Otra manera en que la ansiedad se puede

manifestar a nivel comportamental es a través de alteraciones de conducta, con agitación y auto y heteroagresividad en los casos más graves (6).

A nivel afectivo, podemos encontrar sentimientos de frustración y de temor. Se puede observar un nerviosismo agudo o latente (6).

La ansiedad tiene también una repercusión a nivel de respuesta fisiológica en el organismo y que se puede apreciar en la anamnesis y exploración física. Durante un ataque de ansiedad, pueden aparecer palpitaciones, incremento de la frecuencia cardiaca y de la tensión arterial, aumento de la frecuencia respiratoria, sensación disneica sin disminución de la saturación de oxígeno (hiperventilación), temblor fino a nivel distal y sequedad bucal. Otras repercusiones a nivel orgánico de los trastornos de ansiedad pueden ser las gastrointestinales (nauseas, dolor abdominal) (6).

Además, los distintos trastornos de ansiedad, que hemos visto anteriormente, presentarán unas características clínicas particulares que vienen definidas en el DSM 5 (7).

### **1.1.5.-Pronóstico y tratamiento**

La tendencia más común de los trastornos de ansiedad es hacia la cronicidad (10), salvo los trastornos de ansiedad por separación que habitualmente se limitan a la infancia (11).

El desarrollo de comorbilidades que empeoran la evolución y el pronóstico es común en los trastornos de ansiedad. La comorbilidad con otro trastorno de ansiedad es frecuente (7). No obstante, también es frecuente la comorbilidad con la depresión, trastornos por uso de sustancias y trastornos del control de los impulsos (11).

Por otro lado, el hecho de que sea un trastorno que pasa desapercibido y que por tanto corra el riesgo de no ser tratado (10), hace que empeore el pronóstico de esta patología. Por ejemplo, se ha descrito en un estudio realizado en Francia que menos de un tercio de los pacientes diagnosticados con este trastorno reciben tratamiento (11).

El tratamiento de los pacientes con trastornos de ansiedad es multidisciplinar con uso de tratamientos psicofarmacológicos, así como tratamientos psicoterapéuticos (12).

En el tratamiento psicofarmacológico se dispone de diversos medicamentos, como antidepresivos ISRS como la paroxetina que, por sus propiedades anticolinérgicas, es útil en el control de la ansiedad, o antipsicóticos como la olanzapina o la quetiapina, aunque el fármaco de elección en el tratamiento y manejo de la ansiedad son los fármacos benzodiazepínicos (12)

El tratamiento psicoterapéutico incluye diversos métodos y técnicas de distintas escuelas terapéuticas, si bien las más estudiadas en el manejo de la ansiedad son las técnicas de relajación, uso de mindfulness y las terapias cognitivo-conductuales (12).

## **1.2-Trastornos depresivos**

### **1.2.1.-Definición**

El concepto de depresión ha evolucionado a lo largo de la historia de la humanidad. En la Antigua Grecia, esta condición recibía el nombre de “melancolía”, mientras que en las ediciones actuales del DSM acuña el término de trastorno depresivo mayor (13).

La definición actualmente acuñada del trastorno depresivo mayor tiene su origen en las publicaciones de Feighner en 1972 y en la tercera edición del DSM en 1980, desde entonces, se han hecho pocos cambios en esta definición hasta la actual en el DSM 5 (14).

Esta definición viene esencialmente determinada por la presencia de los criterios clínicos, su repercusión funcional, y su continuidad temporal, como veremos a continuación.

No obstante, existen definiciones previas a las que recogen estos manuales y estos autores. Así, en un artículo publicado en 1957, se definía el núcleo de la depresión como el sentimiento de desesperanza junto con la sensación de responsabilidad sobre ese propio sentimiento (15).

Otras definiciones más actuales distingue el concepto de depresión en distintos términos: la depresión como un síntoma, que formaría parte del propio trastorno depresivo o de otro trastorno mental (por ejemplo, en el curso de una esquizofrenia, el síntoma depresivo que podría aparecer tras la fase aguda psicótica), o que se pudiera presentar el síntoma sin comportar por ello un trastorno; la depresión como síndrome, en el que se observa el conjunto de síntomas depresivos; o la depresión como enfermedad, en la que se entiende dentro de un contexto, con una etiología, un abordaje terapéutico y una evolución (16).

### **1.2.2.-Clasificación**

Aunque el concepto “clásico” de depresión se atribuya al trastorno depresivo mayor, encontramos otros muchos trastornos depresivos con características particulares recogidos en la última versión del DSM (7).

En dicho manual, en primer lugar, figura el Trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo, entidad que aparece por primera vez en esta quinta versión del manual, que consiste en la inestabilidad y descontrol en niños menores de 12 años, evitando sobrediagnosticar de trastorno bipolar en este perfil de pacientes que, posteriormente, desarrollan con más frecuencia depresión o ansiedad en la edad adulta. En segundo lugar, aparece el mencionado trastorno depresivo mayor, y, tras este, los demás: trastorno depresivo persistente (distimia), trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo inducido por sustancia o medicamento, trastorno depresivo debido a otra afección médica, otro trastorno depresivo especificado (depresivo breve recurrente, episodio depresivo breve, episodio depresivo con síntomas insuficientes), otro trastorno depresivo no especificado (7).

Por otro lado, más allá de los distintos tipos de trastorno depresivo que figuran en el DSM 5, la depresión se puede clasificar en función de si son endógenas (el estímulo causante de la depresión se debe a factores internos del individuo) o si son exógenas (el estímulo procede del ambiente), en neuróticas o psicóticas (en función de la presencia o no de semiología psicótica o juicio de realidad alterado), en primarias o secundarias (según si se conoce la causa subyacente) (16).

### **1.2.3.-Epidemiología**

Se ha descrito que 350 millones de personas en el mundo sufren de depresión (17).

Las cifras oscilan entre distintos países. En Estados Unidos se ha observado una prevalencia del 4'4% de depresión, mientras que en otros países, como Suiza, es del 6%. En algunos países, como Afganistán, estas cifras ascienden al 22% de la población (17).

Se ha descrito que, en Estados Unidos, el 20% de la población padecerá un episodio depresivo mayor a lo largo de su vida (18).

Los factores asociados a un mayor riesgo de padecer depresión han sido la presencia de una demencia concomitante, una peor funcionalidad física, y la ausencia de una pareja sentimental (19). Otros factores de riesgo descritos son la historia familiar de alcoholismo o depresión y una disminuida red de relaciones interpersonales (16).

En cuanto a las diferencias por género, la depresión es más frecuente en mujeres que en varones, y se ha observado que esta diferencia se acentúa en la adolescencia. Se han descrito diversos factores que podrían estar implicados en estas diferencias, como diferencias a nivel biológico (desarrollo puberal, factores genéticos, factores hormonales) y a nivel sociocultural (diferencias en los roles de género, desigualdad de género) así como otros (una mayor predisposición de las mujeres a pedir ayuda) (20). En este sentido, la etapa postparto y los días previos a la menstruación comportan un mayor riesgo de aparición de síntomas depresivos o del empeoramiento de los mismos, no ocurriendo esto durante la menopausia (16).

### **1.2.4.-Sintomatología**

Los síntomas característicos de la depresión, y que son criterios necesarios (al menos cinco) para el diagnóstico del trastorno depresivo mayor según el DSM-5, son los siguientes: hipotimia (esto es, ánimo descendido con sentimientos de tristeza o desesperanza, tendencia al llanto, irritabilidad en niños y adolescentes, que son marcados); apatía (disminución del interés o la motivación por hacer actividades del día a día), anhedonia (disminución del placer o disfrute experimentado al hacer una actividad que, en condiciones normales, generaría este sentimiento gratificante); alteración de los biorritmos con cambios en el apetito (ya sea disminución, o aumento), cambios en el peso (un 5% en un mes); insomnio o hipersomnia; inhibición o inquietud/agitación de la psicomotricidad; anergia (fatiga o cansancio); sentimientos de culpa o inutilidad; disminución en la capacidad para mantener la atención, concentración o el curso del pensamiento (hipoprosexia, bradipsiquia); ideación o tentativa suicida. La presencia de estos síntomas comporta malestar clínicamente significativo y debe tener una duración de al menos dos semanas para elaborar el diagnóstico (7).

Otros síntomas que pueden aparecer en el contexto de un trastorno depresivo son la ansiedad, la indiferencia afectiva, la tendencia a los pensamientos negativos rumiativos, la disminución de la autoestima y el autoconcepto, abandono de la higiene o el aseo personal, tendencia al aislamiento social o, en los casos graves la aparición de ideas delirantes secundarias de ruina o culpa. También se puede observar la aparición de alteraciones a nivel gastrointestinal, como el estreñimiento, o a nivel urológico, las disfunciones sexuales (16).

### **1.2.5.-Pronóstico y tratamiento**

La evolución de un trastorno depresivo vendrá determinada por distintos factores, tanto biológicos, como psicológicos como sociales y del entorno.

Un diagnóstico precoz será fundamental para reducir el impacto de un episodio depresivo mayor en la vida del paciente, así como para evitar la cronificación del trastorno o hacia un mayor riesgo de mayores recurrencias del episodio. Aunque el diagnóstico precoz es importante, la aparición de un trastorno depresivo a edades tempranas podría indicar una peor evolución, así, se ha observado cómo la aparición de un episodio depresivo en la edad infantil (menores de 12 años) se relaciona con un mayor riesgo de aparición de sucesivos episodios depresivos en la edad adulta así como en comorbilidad con trastorno de ansiedad en comparación con la primera aparición de la depresión en la edad adolescente (21).

Un aspecto fundamental en el pronóstico de estos pacientes será la administración de un tratamiento efectivo y según las necesidades del paciente, que abarcará desde el abordaje psicofarmacológico mediante el uso de fármacos antidepresivos (comúnmente los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, por su perfil de tolerancia y seguridad), y otros como estabilizadores del ánimo o medicación ansiolítica; así como un abordaje psicoterapéutico periódico que se adapte a las necesidades del paciente, como la terapia cognitivo-conductual o la terapia interpersonal (22).

Posterior a la estabilización tras llevar a cabo el tratamiento, es de gran importancia realizar un seguimiento posterior hasta que la estabilización anímica sea mantenida en el tiempo. Uno de los mayores riesgos en la evolución de un paciente que padece un trastorno depresivo es la aparición de intentos autolíticos o de suicidio consumado. La incidencia de suicidio consumado en pacientes con trastorno depresivo es del 15%. La presencia de intentos autolíticos es más frecuente en mujeres con respecto a hombres y es mayor la tasa cuando presentan trastorno o rasgos de personalidad de tipo histriónico. Por otro lado, el suicidio consumado es más común en varones y existe un mayor riesgo en pacientes ancianos y en solteros o viudos (13)



### **1.3.-Trastorno de insomnio**

#### **1.3.1.-Definición**

El insomnio consiste en una disminución, cuantitativa o cualitativa, del sueño, que conlleva un menor descanso del requerido. Comúnmente, el insomnio está definido como la dificultad para dormir que refiere el paciente, en otros textos se define como la aparición de señales a nivel de la polisomnografía nocturna (fase de latencia aumentada, aumento de despertares o tiempos prolongados despierto durante la noche) (23).

Este problema puede aparecer como síntoma, en el contexto de otra patología, o como un trastorno en sí mismo o comórbido (7).

#### **1.3.2.-Clasificación**

El trastorno de insomnio se agrupa dentro de los trastornos del sueño-vigilia en el DSM 5, junto con otros trastornos que afectan a esta área: el trastorno de insomnio, el trastorno por hipersomnias, la narcolepsia, los trastornos del sueño relacionados con la respiración, trastornos del ritmo circadiano de sueño-vigilia, las parasomnias (trastorno del despertar del sueño no REM, trastorno de pesadillas, trastorno del comportamiento del sueño REM, síndrome de las piernas inquietas) y el trastorno del sueño inducido por sustancias/medicamentos (7).

En otros textos acerca del insomnio, estos se clasifican de acuerdo a la génesis. Así, se encuentran los insomnios intrínsecos o primarios, aquellos que no tendrían un desencadenante claro o conocido en el medio ambiente del individuo, o si lo hubiera, este no se consideraría condición suficiente para ser por sí mismo la causa del cuadro de insomnio. Por otro lado, están los insomnios extrínsecos, aquellos que se generan a raíz de un agente causal externo, identificable y que, generalmente, se resuelve cuando el desencadenante disminuye o cesa. También se pueden clasificar los insomnios entre crónicos, normalmente de origen primaria, y en bruscos o agudos, habitualmente de causa externa reconocible (24).

Según la fase del sueño o de la noche en que aparezca o se agudice el insomnio, se podrán distinguir entre el insomnio de conciliación, aquel en el que la dificultad para dormir aparece al momento de acostarse, requiriendo varias horas para conciliarlo, tras lo cual se mantiene el sueño hasta la hora de despertar; el insomnio de mantenimiento, en el que el paciente es capaz de conciliar el sueño al acostarse, pero el problema aparece al despertarse en diversas ocasiones a lo largo de la noche, de manera que no se consigue

mantener un sueño de calidad y reparador; y el insomnio matinal o de despertar precoz, aquel en el que, el individuo logra conciliar y el sueño y mantenerlo de manera adecuada durante las primeras horas de la noche, sin embargo, se despierta mucho antes de la hora habitual de despertar y no puede volver a dormirse, siendo esta última forma más común en el trastorno depresivo mayor. No obstante, es habitual que el insomnio pueda presentarse de forma mixta, con dificultad en los distintos tramos del sueño. (7). Identificar el patrón que sigue el cuadro de insomnio será importante a la hora de definir el plan terapéutico y la opción psicofarmacológica más eficaz.

### **1.3.3.-Epidemiología**

La presencia de insomnio es una problemática de elevada prevalencia en todo el mundo y que puede llegar a tener una gran repercusión en la calidad de vida de quienes lo padecen. Se ha llegado a observar que hasta un tercio de la población en los Estados Unidos presenta o ha presentado insomnio y que este problema tiene un gran impacto y un gran costo a nivel sociosanitario así como una elevada asociación y comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos como los trastornos depresivos y los trastornos de ansiedad (25).

No obstante, se ha encontrado que las prevalencias observadas en distintos estudios llega a variar en un amplio rango de porcentajes, aunque se ha atribuido a distintas posibles causas, se ha encontrado que al utilizar los criterios del DSM-IV para definir el diagnóstico de trastorno de insomnio las prevalencias detectadas son mucho más bajas (6%) con respecto a las prevalencias encontradas llevando a cabo el diagnóstico con los síntomas del insomnio sin utilizar los criterios del DSM (30%) (23).

En cuanto a la prevalencia por sexo, se ha encontrado una mayor tasa de insomnio en mujeres con respecto a hombres (25), en un estudio de pacientes con diagnóstico de trastorno de insomnio se encontró que el 63% de estos pacientes fueron mujeres (Jean-Michel Gaillard. EL INSOMNIO. Una explicación para comprender. Un ensayo para reflexionar. 2004. 1ª edición. México: Siglo Veintiuno Editores), y se ha descrito en otros estudios que el inicio de la menstruación y de la menopausia son periodos de riesgo para al aparición de insomnio (23).

En cuanto a la distribución por edades, se ha encontrado un mayor porcentaje de trastornos de insomnio en población anciana (23). Sin embargo, en otros estudios se ha encontrado que el insomnio es más prevalente en la edad adulta alrededor de los 40 años

(Jean-Michel Gaillard. EL INSOMNIO. Una explicación para comprender. Un ensayo para reflexionar. 2004. 1ª edición. México: Siglo Veintiuno Editores).

Con respecto a la presencia de insomnio en población pediátrica, se han observado también elevadas prevalencias, de entre el 20 y el 60% en los diferentes estudios realizados (26). Se ha podido observar también cómo en uno de cada cinco adultos con insomnio presentaban este problema ya desde la infancia o adolescencia, observándose como es una patología que tiende también hacia la cronicidad (habiéndose observado que dos tercios de los casos de insomnio son crónicos) (24).

### **1.3.3.-Sintomatología**

Además del propio síntoma nuclear de dificultad para conciliar y/o mantener el sueño o de despertar precoz, según el tipo de insomnio, este presenta un amplio abanico de síntomas que pueden dificultar la evolución del cuadro y afectar a la calidad de vida. Así, es frecuente la aparición de parasomnias tales como pesadillas o terrores nocturnos en pacientes con diagnóstico de insomnio crónico. El fenómeno de sonambulismo puede llegar a aparecer en una quinta parte de estos pacientes (24).

Otras complicaciones, como el síndrome de las piernas inquietas, que consiste en una elevada inquietud motriz con urgencia por realizar movimientos con los miembros inferiores, y que a su vez dificulta la capacidad para conciliar o mantener el sueño, se ha observado en hasta casi un tercio de los pacientes con insomnio crónico (24).

Otros síntomas que pueden aparecer como consecuencia del insomnio son la aparición de somnolencia diurna, astenia, anergia, pueden aparecer apatía y anhedonia según la severidad del insomnio. Debido a la astenia por falta de un adecuado descanso nocturno también pueden aparecer síntomas de irritabilidad o ánimo disfórico. Otras alteraciones en los biorritmos, como el aumento o disminución del apetito, o cambios a nivel de la actividad sexual, también se pueden observar en un paciente afecto de trastorno de insomnio.

### **1.3.4.-Pronóstico y tratamiento**

La evolución dependerá en gran medida de si, como hemos descrito previamente, el insomnio tiene una causa, interna o externa, evidente. Cuando el insomnio aparece como consecuencia de un desencadenante claro, como por ejemplo, un viaje de elevado número de horas a una zona con diferente huso horario, o una conflictiva intrafamiliar

concreta, la resolución del mismo irá ligada a la perpetuación o no del desencadenante, cediendo habitualmente el insomnio cuando la causa que lo provoca también cesa (24).

Cuando, por el contrario, la causa del insomnio no está clara, o se debe a la presencia de un problema o patología de base que tiene un carácter crónico, como por ejemplo un trastorno depresivo, un trastorno de estrés postraumático, o una patología médica crónica grave como una enfermedad oncológica, la tendencia del cuadro puede ser hacia la cronicidad con más frecuencia (24).

En estos casos, en que la causa subyacente es desconocida o no puede ceder en un corto periodo de tiempo, será importante una adecuada detección del trastorno de insomnio con una precisa identificación de la estructura del sueño y de la morfología del insomnio, ya que esta determinará en cierta medida el tratamiento a seguir. En casos de duda, la realización de una polisomnografía nocturna puede ayudar al diagnóstico, sin embargo, el diagnóstico será clínico a la luz de las conclusiones de la historia clínica y la exploración psicopatológica (7).

Tras la detección y filiación, es necesario establecer un plan terapéutico que incluya una adecuada cumplimentación de una adecuada higiene del sueño y un abordaje psicofarmacológico específico cuando es preciso.

La higiene del sueño consta de una serie de ítems que deben ser explicados al paciente y convivientes para favorecer la adherencia y cumplimiento. Los ítems son los siguientes: establecimiento de un horario de sueño, con una hora de acostarse y de levantarse prefijadas que se deberán cumplir; control del ambiente para que este sea lo más idóneo posible para un adecuado descanso (luz, temperatura, ruido); una adecuada preparación alimentaria, evitando comidas copiosas previas al descanso, así como evitar el hambre o la sed al irse a dormir; evitar malos hábitos como hacer actividades en la cama que no sean dormir, ejercicio por la noche o antes de acostarse, siestas diurnas prolongadas; desarrollo de hábitos favorables como ejercicio físico diario, tomar luz del sol durante el día o un baño con agua caliente previo a dormir; evitar rumiaciones sobre los problemas del día una vez en la cama; evitar sedantes, como el alcohol, que aunque inducen el sueño disminuyen su calidad; evitar estimulantes, como la cafeína, en las horas previas a acostarse; uso de hipnóticos bajo prescripción médica; plan de actuación cuando no se concilia adecuadamente el sueño (no quedarse en la cama, levantarse y realizar alguna actividad que favorezca la inducción del sueño) (13).

En cuanto al abordaje psicofarmacológico, se cuentan con distintas opciones. Si se trata de un insomnio agudo que precisa tratamiento por su intensidad, serán de elección

las benzodiazepinas, si se prevé un tratamiento limitado en el tiempo (por el potencial riesgo de desarrollar tolerancia o dependencia a las benzodiazepinas). No obstante, si el insomnio es de carácter crónico y se prevé un tiempo de uso mayor, se podría optar por fármacos antidepresivos con función hipnótica, como la trazodona o la mirtazapina. En casos de niños menores de 12 años se evitará en lo posible el fármaco benzodiazepínico, por el riesgo de reacción paradójica, optando por otros fármacos como la melatonina. Y en poblaciones ancianas también se intentará evitar el uso de benzodiazepinas por el riesgo de síndrome confusional, pudiendo valorar uso de antipsicóticos hipnóticos como la quetiapina o la risperidona a dosis bajas. A la hora de prescribir este tratamiento, también será importante definir la morfología del insomnio. Así, si el insomnio es de conciliación, se optará por hipnóticos de vida media corta, como el zolpidem, mientras que si es de mantenimiento se preferirán de vida media intermedia como el loracepam o el lormetacepam, para que su acción se mantenga durante el sueño. En casos de insomnio de despertar precoz, otros de vida media larga, como el diazepam, podrían ser de utilidad, si bien el uso de antidepresivos puede ser útil, dado que el despertar precoz puede ser un síntoma de un trastorno depresivo subyacente (27).

### **1.4.-Trastorno por consumo de tabaco**

#### **1.4.1.-Definición**

El trastorno por consumo de tabaco, como ocurre con otras sustancias, consiste en un consumo perjudicial de la sustancia tabáquica asociada a una serie de síntomas secundarios fisiológicos, neurocognitivos y comportamentales y que, a pesar de los mismos, este consumo perjudicial continúa. Una característica importante del trastorno por consumo de la sustancia es el elevado deseo de continuar consumiendo y las recaídas frecuentes tras los intentos de abandono (7).

El tabaco es una sustancia de consumo que tiene su origen en América y que, tras el descubrimiento de esta, comenzó a cultivarse, distribuirse y consumirse por todo el mundo, aumentando su popularidad en el siglo XIX tras la revolución industrial debido a que las nuevas tecnologías y fábricas permitieron la producción de cigarrillos y otros modos de consumo en elevadas cantidades, así como por el aumento en la publicidad de la sustancia (16).

El tabaco contiene como elemento principal la nicotina. La nicotina, agonista de los receptores nicotínicos a nivel presináptico, favorece la neurotransmisión

dopaminérgica en los circuitos de recompensa, y también influye sobre los sistemas del glutamato, opioides, glucocorticoide y de la neurotransmisión serotoninérgica a nivel del sistema nervioso central. Se trata de una sustancia que genera tolerancia de forma rápida, así como abstinencia tras su consumo, generándose así el mecanismo de dependencia a la nicotina y, por ende, al tabaco (28).

Además de la nicotina, en el tabaco también hay multitud de otras sustancias. Algunas de estas sustancias favorecen, junto con la nicotina, el proceso de dependencia al tabaco, como son sustancias químicas inhibitoras de la monoaminoxidasa A y B, que favorecen un aumento en la liberación dopaminérgica (28). Otras sustancias, por otro lado, implican un riesgo cancerígeno.

#### **1.4.2.-Clasificación**

Dentro de los trastornos relacionados con el tabaco, en el DSM 5 se recogen el propio trastorno por consumo de tabaco, la abstinencia al tabaco, otros trastornos inducidos por el tabaco (como el trastorno del sueño inducido por tabaco) y trastorno relacionado con el tabaco no especificado (cuando hay un malestar clínicamente significativo relacionado con el consumo de tabaco pero que no cumple criterios diagnósticos) (7).

A su vez, el trastorno se puede clasificar en función de la gravedad (leve, moderado o grave), en función del estado de remisión (inicial o continuada), en función de si está en terapia de mantenimiento o no, y en función de si está o no en un entorno controlado con restricción del tabaco, puntualizándose estos aspectos como especificadores del trastorno (7).

#### **1.4.3.-Epidemiología**

El tabaco ha sido descrito como la causa de muerte evitable más frecuente en todo el mundo, principalmente por cáncer, así como enfermedades cardiovasculares y pulmonares obstructivas crónicas (28).

La forma más frecuente de su consumo es por medio de cigarrillos. Otras formas de su consumo, como mediante pipas y puros, es menos frecuente (7).

Se estima que en todo el mundo pueda haber 1.000 millones de fumadores, y se apunta a que las tasas de fumadores estén aumentando en países en vías de desarrollo mientras que podrían estar decreciendo en países desarrollados (28).

En Estados Unidos, se ha observado una prevalencia de fumadores del 13% en la población adulta (7).

Aunque en porcentajes actualmente similares entre varones y mujeres, la prevalencia continúa siendo superior en los varones (un 14% frente al 12% en mujeres). Se ha observado que las diferencias son mayores en países en vías de desarrollo, donde el consumo de tabaco es mucho más frecuente entre los varones con respecto a las mujeres (7).

Las tasas son más elevadas en la edad adulta intermedia con respecto al adulto joven y a los mayores de 65 años (7).

### **1.4.4.-Síntomatología**

El cuadro clínico de un trastorno de consumo de tabaco es un patrón de consumo activo y problemático durante un periodo de al menos 12 meses (7).

El consumo de tabaco se realiza en elevadas cantidades y este consumo se mantiene con una cierta constancia en el tiempo. El deseo por consumirlo es elevado, y cuando se intenta hacer un abandono este tiende a fracasar en repetidas ocasiones.

Además del propio consumo, existe una pérdida de tiempo y productividad derivadas tanto de la búsqueda de la sustancia como en el tiempo en que se consume la misma, aunque no derivado de los efectos psicotrópicos directos de la misma como ocurre con otras sustancias como el cannabis o el alcohol (en las que su consumo afectaría directamente a la productividad o funcionalidad de la persona tras el consumo).

El consumo de tabaco se puede llegar a mantener a pesar de los problemas físicos o interpersonales que se puedan derivar de su consumo, agravando más el trastorno y la dependencia a la sustancia. Otro síntoma que podría indicar gravedad es el consumo de tabaco en situaciones que lo convierten en una actividad peligrosa (por ejemplo, fumar en un sitio prohibido, en una gasolinera, en la cama...).

Otros dos síntomas importantes en el trastorno por consumo de tabaco son la tolerancia y la abstinencia.

La tolerancia es la necesidad de cantidades cada vez mayores y en menor intervalo de tiempo para satisfacer el deseo o la necesidad del consumo, con un efecto percibido de la sustancia tras su consumo menor con la misma cantidad.

La abstinencia consiste en la aparición de una serie de síntomas tras la interrupción abrupta de su consumo tras un consumo crónico y elevado de la misma. En función de la sustancia de abuso consumida, tanto los efectos de la intoxicación como de la abstinencia

pueden variar, ya que cada sustancia tiene unos efectos a nivel receptorial diferentes. En el caso de la abstinencia al tabaco, pueden aparecer irritabilidad, ansiedad, frustración, ira, disminución de la capacidad de concentración y de mantenimiento de la atención, aumento del apetito con riesgo de ganancia ponderal, nerviosismo, insomnio, e incluso puede llegar a desarrollarse un estado de ánimo hipotímico (7).

#### **1.4.5.-Pronóstico y tratamiento**

Habitualmente la edad de inicio del consumo de tabaco es la adolescencia, siendo, en Estados Unidos, inusual el inicio de un trastorno por consumo de tabaco con inicio del consumo después de los 21 años de edad (7).

Los síntomas antes descritos tienden a aparecer a las semanas del inicio de consumo y se puede observar el inicio del trastorno propiamente dicho ya en la adolescencia (7).

Aunque la gran mayoría hacen intentos de abandono del consumo de tabaco, más de la mitad tienen una recaída en los primeros siete días, y se ha observado que solo una pequeña fracción, en torno al 5%, consiguen mantener una abstinencia a largo plazo (7).

A partir de los 30 años de edad es más probable que el intento de abandono en el consumo de tabaco tenga éxito (7).

La presencia de rasgos de personalidad anómalos de tipo externalizante con propensión a las alteraciones de conducta implica una mayor dificultad a la hora de tener éxito en el abandono, así como aquellos con diagnóstico de TDAH, trastorno afectivo depresivo o bipolar, trastorno ansioso, o con diagnóstico de un trastorno psicótico (7).

Así mismo, la presencia de un trastorno por uso de otra sustancia, como alcohol o cannabis, dificulta el abandono tanto de una como de otra sustancia (7).

Desde el punto de vista social, los pacientes con menos recursos sociales y con peor nivel adquisitivo y educativo tienen más dificultades para dejar el consumo (7).

Cuando el trastorno está instaurado y hay dificultades en el abandono con importantes síntomas abstinenciales, y el consumo comporta un malestar clínicamente significativo, será importante hacer un adecuado abordaje terapéutico.

Desde el punto de vista psicoterapéutico, tiene especial relevancia el modelo de la entrevista motivacional y las etapas del cambio de Prochaska y DiClemente (29). Otros tipos de abordajes terapéuticos, como la terapia cognitivo-conductual o las técnicas de mindfulness, pueden ser de utilidad.



A nivel psicofarmacológico, las opciones principales en la dependencia al tabaco son tres. Por un lado, el uso de parches de nicotina. De otro lado, el uso de un antidepresivo con acción dopaminérgica, el bupropion. Y, en tercer lugar, el uso de la vareniclina (16).

### **1.5.-Trastorno por consumo de alcohol**

#### **1.5.1.-Definición**

El término de “alcoholismo”, referido como un problema o trastorno en el consumo del alcohol, fue introducido en la literatura científica por primera vez en 1849 por Huss. Y no es hasta el año 1952 en que Fouquet introduce el término de “alcoholología” para referirse al estudio de este problema o trastorno (30).

El principio psicoactivo fundamental de la bebida alcohólica es el etanol, o alcohol etílico. Cada producto alcohólico contiene una graduación de este principio. El grado de la bebida significa el porcentaje de etanol que contiene. Las bebidas fermentadas, como el vino o la cerveza, contienen, aproximadamente, entre un 5 y 10% de etanol. Este porcentaje es mucho mayor en las bebidas destiladas, como el whisky o la ginebra. Incluso muchas bebidas anunciadas sin alcohol, como la cerveza sin alcohol, pueden contener hasta un 1% de etanol (31).

El consumo de la sustancia alcohólica es una actividad que se lleva a cabo con frecuencia en nuestra sociedad, habitualmente en contextos de ocio y de reuniones sociales. Así, se ha encontrado que más del 65% de la población adulta española consume alcohol (31).

El elevado porcentaje de población que consume esta sustancia se podría explicar por factores culturales, aunque también por los posibles efectos beneficiosos del alcohol. Estos efectos beneficiosos han sido objeto de debate. Se ha encontrado que el alcohol puede reducir la ansiedad y favorecer la exposición a estímulos estresantes, como situaciones sociales temidas, favoreciendo también la desinhibición y aumentando la confianza del que lo consume, lo que podría explicar su frecuente consumo en contextos sociales y durante el ocio nocturno en gente joven. También puede favorecer la inducción del sueño, ayudando a la persona a dormir, aunque empeorando la calidad del sueño durante el resto de la noche. También ha sido objeto de estudio el beneficio a nivel cardiovascular del consumo moderado de algunos tipos de alcohol, como el vino (31).

Estos efectos beneficiosos o deseados pueden hacer que sea frecuente su consumo, como se ha descrito. No obstante, su consumo comporta numerosos efectos adversos y perjudiciales, como las alteraciones de conducta en el contexto de la desinhibición, la depresión del sistema nervioso central, alteraciones gastrointestinales, aumento de peso, mayor riesgo de agresividad o accidentes... Estos efectos perjudiciales se darán con más frecuencia cuando el consumo se prolonga en cantidad o en el tiempo.

Por esta razón, es importante definir qué supone un consumo moderado y qué supone un consumo de riesgo o un consumo perjudicial para la salud.

El consumo de riesgo es aquel consumo de alcohol que llega a producir un perjuicio para la salud si se mantuviera el patrón actual de consumo. Mientras tanto, el consumo perjudicial es aquel que supone un deterioro evidente tanto para la salud física como mental de quien consume (31).

La cantidad que determina si el consumo es seguro, de riesgo o perjudicial viene definida por la unidad de bebida estándar (UBE), donde una unidad equivale a 10 gramos puros de alcohol etílico. Hasta 4 UBEs diarios se consideran consumo moderado en varones, y a partir de 6 un consumo perjudicial, siendo de riesgo el consumo entre 4 y 6 UBEs al día. Estas medidas son inferiores en mujeres, en quienes un consumo de más de 2 UBEs diarios se considera de riesgo, y más de 4 UBEs se considera consumo perjudicial, dado que son más vulnerables al abuso de la sustancia, debido a su menor peso y a su mayor concentración de grasa en los tejidos, por lo que les es más difícil eliminarlo ya que el alcohol es una sustancia liposoluble (31).

No obstante, el diagnóstico del trastorno por consumo de alcohol según el DSM 5, se lleva a cabo por la presencia de los síntomas y criterios clínicos y no por la cantidad exacta de UBEs diarios consumidos (7).

### **1.5.2.- Clasificación**

Como hemos definido anteriormente, el consumo del alcohol se puede clasificar, atendiendo a la cantidad de UBEs consumidos diariamente, en consumo seguro, consumo de riesgo o consumo perjudicial (31).

Sin embargo, atendiendo a los criterios clínicos definidos por el manual DSM 5, los trastornos relacionados con el alcohol se agrupan en los siguientes: trastorno por consumo de alcohol, intoxicación por alcohol, abstinencia por alcohol, otros trastornos inducidos por el alcohol y el trastorno relacionado con el alcohol no especificado (7).

### **1.5.3.-Epidemiología**

En España, se ha observado que el 65% de la población adulta consume de alcohol de alguna forma (32). En otros estudios, se encuentra que el 76'6% de los adultos encuestados en España han consumido alcohol en el último año (33).

En todo el mundo, la prevalencia de consumo de alcohol es del 42%, mucho mayor que la prevalencia en el consumo de las drogas ilegales. El continente donde se ha observado un mayor consumo de esta sustancia es en Europa, donde los adultos consumen una media de 12'5 litros de alcohol al año, siendo estas cifras más elevadas en el este y el centro de Europa con respecto a los países al norte (33).

La forma más habitual de consumo es la cerveza. En los países del norte y del centro de Europa predomina esta forma de consumo. En los países del sur de Europa, sin embargo, predomina el consumo de vino. En los países del norte el consumo es más frecuente en la noche y durante la cena, mientras que en los países del sur el consumo se realiza durante el día y durante el almuerzo con más frecuencia (33).

En cuanto a la prevalencia del trastorno por consumo de alcohol, se ha observado, en Estados Unidos, una prevalencia en adultos del 8'5%. Esta prevalencia es mayor en varones con respecto a mujeres. La tasa también es mayor en el adulto joven, descendiendo marcadamente en los mayores de 65 años al 1'5% de esta población. En población adolescente, la prevalencia de este trastorno es del 4'5% (7).

En España, se ha observado que el 20% de la población adulta realiza un consumo, al menos, de riesgo. Aproximadamente un 10% de la población en España realizan un consumo perjudicial. El 5% de la población adulta española tiene un trastorno de alcoholismo, pero solo el 10% de estos trastornos reciben un tratamiento (31)

### **1.5.4.-Síntomatología**

Algunos de los criterios clínicos definidos por el DSM 5 serán similares al del trastorno por consumo de tabaco, así como al de otros trastornos por uso de sustancias. Encontramos, entre los síntomas diagnósticos, el consumo excesivo en cantidad así como su perduración en el tiempo (al menos de 12 meses), el deseo o necesidad persistentes de consumo, los repetidos intentos fracasados de abandono del consumo, el tiempo invertido alrededor del consumo de la sustancia, el consumo aun a pesar de que aparecen efectos perjudiciales que repercuten en la calidad de vida, el abandono de responsabilidades o de actividades de trabajo o de ocio del día a día a causa del consumo, así como la aparición de tolerancia a la sustancia y síntomas de abstinencia a la misma (7).

En el paciente con alcoholismo crónico se pueden observar una serie de signos físicos característicos. A nivel facial se pueden observar rubor, acné en la nariz y suciedad bucolingual. En las extremidades, fundamentalmente en las manos, temblor fino distal cuando hay una interrupción del consumo, y rojez en las palmas. La forma de andar es irregular con cierta descoordinación psicomotriz, en lo que se denomina “la marcha del beodo”. Otros signos observables son las arañas vasculares y la ginecomastia (31).

La abstinencia se puede desarrollar en las siguientes 4 a 12 horas tras la interrupción o disminución en la ingesta de alcohol en personas con un patrón crónico de consumo excesivo de alcohol. Se caracteriza por la hiperactivación del sistema nervioso autónomo con sudoración, elevación de la frecuencia cardíaca, temblor distal, aparición de alucinaciones, ansiedad, inquietud o agitación psicomotriz, náuseas, vómitos, estado confusional con disminución del nivel de conciencia y aparición de crisis epilépticas (7).

Por otro lado, la intoxicación enólica por la aparición, tras una intensa ingesta etílica, de alteraciones del equilibrio con marcha irregular, descoordinación psicomotriz, habla disártrica, nistagmo, alteración atencional o de la memoria y disminución del nivel de conciencia llegando, en casos graves, al coma (7).

#### **1.5.5.-Pronóstico y tratamiento**

Cuando existe un patrón de consumo de alcohol en elevadas cantidades y cronificado, la resistencia al cambio es muy elevada (31).

El curso de la enfermedad normalmente oscila entre periodos de remisión y recaídas. Tras un periodo de crisis en el consumo, por aumento del mismo o por aumento de las consecuencias negativas, comienza la fase contemplativa del cambio (34), tras la cual se sucede un periodo de tiempo en abstinencia, seguido de otro periodo de tiempo de consumo controlado, y finalmente la recaída en el consumo perjudicial (7).

Un factor mantenedor del trastorno es la motivación para el consumo. En estos pacientes, la principal motivación es el refuerzo negativo, es decir, consumen para evitar el malestar, ya sea de la abstinencia del propio consumo, como otro malestar psicopatológico (ansiedad, depresión). Así, el consumo del alcohol se perpetúa en la evitación del malestar (31).

La presencia de un trastorno psiquiátrico comórbido ya sea un trastorno depresivo u otro trastorno por uso de sustancias, es una condición presente en más de la mitad de los pacientes con alcoholismo, y que generalmente empeora el pronóstico. Al utilizarse el consumo de alcohol como mecanismo de afrontamiento del trastorno comórbido (por

ejemplo, en la evitación de los síntomas depresivos o del insomnio), este consumo tiende a cronificarse en tanto que la patología comórbida no es afrontada mediante otros mecanismos adaptativos (31).

Otros factores mantenedores del problema y que empeoran el pronóstico son la precoz edad de inicio, el consumo de alcohol en el entorno, el fácil acceso a la sustancia, escasas habilidades en el afrontamiento y adaptación al estrés, elevados niveles de impulsividad, y la presencia de historia familiar de consumo perjudicial de alcohol (7).

Cuando el consumo de alcohol se cronifica, existe el riesgo de aparición de cuadros que comportan un mayor riesgo, como la demencia alcohólica, la atrofia cerebelosa, neuritis óptica, cuadros de polineuropatía, encefalopatía de Wernicke, síndrome de Korsakoff o la enfermedad pelagrosa (35).

Aunque generalmente las expectativas de los pacientes ante el tratamiento suelen ser bajas o se considere como “intratable”, los pacientes con un trastorno por consumo de alcohol muy grave y con dificultades en el tratamiento suelen ser la mínima parte de los pacientes con alcoholismo, siendo la mayoría abordables con un buen pronóstico si se lleva a cabo un buen manejo terapéutico y de forma precoz (7).

En el manejo del paciente con alcoholismo crónico, lo primero a llevar a cabo será un proceso de desintoxicación. En este proceso, tras la supresión total del consumo de alcohol, el principal objetivo será evitar la aparición de un cuadro abstinencial, siendo preciso, en casos leves o moderados, del uso de benzodiazepinas como el clorazepato dipotásico durante al menos dos semanas con retirada posterior progresiva. En casos más graves puede ser necesario el uso de fármacos como el clormetiazol o el tiapride, así como suplementación con complejos de vitaminas B y adecuada hidratación (35).

Tras el proceso de desintoxicación, será necesario un tratamiento de deshabitación, cuyo principal objetivo será prevenir las recaídas y mantener la abstinencia. En este proceso cabe destacar el uso de la psicoterapia, con uso de la entrevista motivacional (34), e intervenciones cognitivo-conductuales, grupales, o sistémicas. En cuanto al uso de medicación, favorecen la deshabitación los psicofármacos interdictores como el disulfiram (que generan una aversión al consumo de alcohol), o fármacos como la naltrexona o el acamprosato que disminuyen el deseo de consumo (35).

## **1.6.-Trastornos Psicóticos**

### **1.6.1.-Definición**

El trastorno psicótico es una entidad clínica que se caracteriza por una pérdida de conexión entre la realidad externa y las representaciones mentales que el paciente con psicosis hace de la misma. En estos trastornos se producen una serie de alteraciones en el sistema nervioso que provocan una serie de simbolizaciones alejadas o incongruentes con la realidad (36).

Aunque hay mucha literatura al respecto, algunos autores describen que no existe todavía una definición operativa del término de psicosis (37).

La psicosis ha sido descrita como un término de carácter fenomenológico, no habiéndose formulado una definición biológica ni existiendo marcadores biológicos que la constituyan como tal (38).

Como entidad fenomenológica, según el manual DSM 5, la psicosis se define por la presencia de las siguientes alteraciones: delirios, alucinaciones, pensamiento o lenguaje desorganizado, conducta desorganizada y sintomatología negativa (7), los cuales se describirán de forma más extensa más adelante.

No obstante, algunos autores señalan los delirios como la característica fundamental del trastorno psicótico (38), presentándose las alucinaciones y la desorganización como síntomas que acompañan al proceso delirante.

Aunque existen diferentes tipos de trastornos psicóticos, como veremos a continuación, el trastorno psicótico más ampliamente descrito en la literatura es la esquizofrenia.

El término de esquizofrenia, que significa “mente escindida”, fue descrito por primera vez en 1911 por Bleuler, quien introdujo el término para referirse al concepto de “demencia precoz” acuñado por Kraepelin. Mientras que la demencia precoz definía un cuadro clínico rígido compuesto por las alteraciones y la degeneración en el curso y contenido del pensamiento, el término introducido por Bleuler hacía un mayor énfasis en el concepto de la escisión del “Yo” con la realidad, así como en la psicopatología del cuadro. Más tarde, en 1950, Kurt Schneider definió las características clínicas y psicopatológicas centrales de la esquizofrenia que permitieron una mayor comprensión de esta entidad (39).

### 1.6.2.-Clasificación

Los trastornos psicóticos actualmente recogidos en el manual DSM 5 son los siguientes: el trastorno delirante, el trastorno psicótico breve, el trastorno esquizofreniforme, la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno psicótico inducido por sustancias o medicamentos y el trastorno psicótico debido a otra afección médica. Entre los trastornos psicóticos, recogen también el trastorno esquizotípico de la personalidad, aunque este es definido dentro de los trastornos de personalidad en el manual. La catatonía figura como otra entidad de entre los trastornos psicóticos en este manual, aunque especifican que puede aparecer en el contexto de distintos tipos de trastorno (afectivos, del neurodesarrollo...) (7).

El trastorno delirante se caracteriza por la presencia de síntomas delirantes sin otra semiología psicótica, como alucinaciones o desorganización (7).

La diferencia fundamental entre el trastorno psicótico breve, el esquizofreniforme y la esquizofrenia es el criterio temporal. Así, para cuadros psicóticos que duren menos de un mes se utiliza el diagnóstico de trastorno psicótico breve, mientras que para el diagnóstico de esquizofrenia es preciso una evolución de al menos seis meses (7).

El trastorno esquizoafectivo es aquel en el concurren sintomatología afectiva mayor y sintomatología psicótica de manera simultánea (7).

Actualmente, más allá de estos trastornos descritos en el DSM 5, no se recogen subtipos o subcategorías diagnósticas dentro de los mismos, salvo para el trastorno delirante, en el que se distinguen, según el contenido del delirio: el subtipo erotomaníaco, el subtipo persecutorio, el subtipo de grandeza y el subtipo somático.

A diferencia de la clasificación actual, desde sus inicios, dentro de la esquizofrenia sí se definían diferentes subtipos. Ya en 1913, Emil Kraepelin diferenciaba entre la demencia precoz, con predominio de la desorganización psíquica, la demencia paranoide, con predominio de la autorreferencialidad y la idea delirante de perjuicio, y la catatonía. A su vez, diferenciaba la demencia precoz entre la progresiva y aquella que cursaba con brotes psicóticos. Posteriormente, Bleuler utilizaría las formas descritas por Kraepelin y añadiría dos más para definir un total de cinco variantes clínicas de la esquizofrenia: la esquizofrenia paranoide (con predominio de la idea delirante autorreferencial), la esquizofrenia catatónica (con predominio de la afectación motriz), la forma hebefrénica (de inicio más precoz y con marcado componente de desorganización conductual y del

discurso), la esquizofrenia simple (en la que se presentan solo los síntomas fundamentales de la esquizofrenia) y la variante latente (paucisintomática) (39).

Esta clasificación, elaborada por Bleuler, se mantuvo en el tiempo y figuró en el anterior manual estadístico de los trastornos mentales, el DSM IV, donde se definían las formas paranoide, desorganizada, catatónica y simple dentro de la esquizofrenia (7).

### **1.6.3.-Epidemiología**

La prevalencia de los trastornos psicóticos, incluyendo también aquellos trastornos afectivos, como la depresión o el trastorno bipolar, que presentan síntomas psicóticos, es del 3'5% en la población general. De este porcentaje, más de dos tercios son trastornos psicóticos del espectro esquizofrénico, es decir, excluyendo aquellos cuya enfermedad de base es un trastorno afectivo (37).

La prevalencia de esquizofrenia puede variar, pero aproximadamente afecta al 1% de la población general (37), siendo la enfermedad más prevalente de entre los trastornos psicóticos descritos. Así, se han encontrado prevalencias del 0'18% para el trastorno delirante, del 0'1% para el trastorno esquizofreniforme o del 0'32% para el trastorno esquizoafectivo (37).

En cuanto a la distribución por edad, la incidencia es mayor en el adulto joven con incidencias de hasta 74 por cada 100.000 habitantes (37).

### **1.6.4.-Sintomatología**

Los síntomas clínicos fundamentales, como ya hemos mencionado anteriormente, son los delirios, las alucinaciones, el pensamiento desorganizado, la conducta desorganizada, y la sintomatología negativa.

Los delirios son contenidos del pensamiento que, según Jaspers, se caracterizan por ser imposibles o irreales, incorregibles, e irreductible (40). Así, la idea delirante es una idea que presenta el paciente, que no se ajusta a la realidad externa de la persona, pero que está convencido de que esta idea es real, no siendo reconducible mediante la argumentación lógica o mediante la presentación de pruebas en contra de esta idea.

Lo característico del delirio no es una alteración de la percepción del entorno (esto sería una alucinación), sino una alteración en cómo la persona interpreta lo que recibe del entorno (38). Así, escuchar una voz proveniente del exterior y que no la emite nadie del entorno podría ser una alucinación, mientras que si al escuchar cómo alguien desconocido que va hablando por teléfono por la calle, la persona piensa que esta conversación



telefónica está relacionada con él y con algo de su pasado, podría ser una interpretación delirante de la realidad (en este caso no hay una alucinación, el desconocido que habla por teléfono puede ser real, lo alterado es la interpretación que el paciente psicótico hace de esta situación).

El tipo más común de idea delirante es el delirio de perjuicio o persecutorio, es decir, aquel en el que la persona piensa que está bajo amenaza o que está siendo perjudicado por terceros, y que es característico de la esquizofrenia paranoide. Otros tipos de delirios comunes son el delirio referencial o autorreferencial (aquel en el que la persona que ciertos elementos de su entorno están dirigidos hacia él con algún significado, que están dispuestos a propósito para él), los delirios de grandeza (en el que la persona tiene la firme creencia de disponer de capacidades o fortunas mayores de las que posee realmente), o los delirios erotomaníacos (en los que la persona piensa que alguien está enamorado de ella en base a interpretaciones de carácter delirante y no ajustadas a la realidad) (7).

Las alucinaciones son percepciones, ya sean visuales, auditivas o de otro sentido, que ocurren sin que exista un estímulo que las origine en la realidad externa. A pesar de esto, la persona las vive como reales (si las viviera como irreales, consistirían en alucinosis, más propias de estados de intoxicación por uso de sustancias). La forma más común de alucinación en la esquizofrenia y en otros trastornos psicóticos es la auditiva, en forma de voces que son percibidas como distintas al propio contenido del pensamiento (7).

Los procesos alucinatorios pueden, no obstante, encontrarse en el rango de la normalidad. Así, al inicio de la conciliación del sueño o al inicio del despertar pueden ocurrir fenómenos alucinatorios normales (alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas) (7).

El pensamiento desorganizado es una alteración del curso o contenido del pensamiento. Se caracteriza por una tendencia a asociar temas no relacionados durante el discurso (asociaciones laxas), tendencia a utilizar pararrespuestas o respuestas tangentes (respuestas poco o nada relacionadas con la pregunta que se les hace), y pueden aparecer bloqueos del pensamiento. En casos graves puede producirse la “ensalada de palabras”, en que el discurso, cuando estas características se exageran, se vuelve incomprensible (7).

Las conductas desorganizadas son un rango de comportamientos y actitudes extrañas o bizarras, que pueden ser consecuencia de la dificultad para estructurar los

pensamientos o debido a la presencia de los delirios y alucinaciones. Así, pueden aparecer risas inmotivadas, soliloquios (la persona habla sola), conductas pueriles o infantiles, y en casos graves, agresividad, agitación, o estados catatónicos (una disminución o desaparición de las reacciones del individuo a los estímulos externo) (7).

La sintomatología negativa de los trastornos psicóticos es la clínica que se produce por disminución en la actividad de algunas áreas psicopatológicas, como el estado anímico. Así, podemos encontrar una disminución en la expresión emocional. Mientras que en un trastorno depresivo podemos observar una disminución anímica cuantitativa, es decir, bajo ánimo y sentimientos de desesperanza, por ejemplo, lo que ocurre en los trastornos psicóticos es que hay una disminución de la esfera afectiva, es decir, un aplanamiento o embotamiento afectivo, no reaccionando emocionalmente al entorno y teniendo dificultades para la expresión de los afectos. Otro síntoma negativo característico es la abulia, es decir, una disminución en la motivación e iniciativa para hacer actividades. Otros síntomas pueden ser la alogia (disminución del pensamiento o del discurso) o la asocialidad (disminución de interés por relacionarse con terceros) (7).

#### **1.6.5.-Pronóstico y tratamiento**

Tras un debut de un trastorno psicótico, habitualmente en el adulto joven, se produce una ruptura biográfica y, habitualmente, el paciente pasará por un ingreso en una hospitalización psiquiátrica en dos tercios de los casos (en otros casos, si se realiza una intervención ambulatoria precoz, podrá evitarse el ingreso). Se ha descrito que al menos un 80% de los pacientes con trastorno psicótico ingresarán al menos una vez en su vida en psiquiatría. Se ha observado que tras el diagnóstico de esquizofrenia, los pacientes pueden pasar la quinta parte de su vida en centros psiquiátricos a causa de las descompensaciones psicóticas (37).

Se ha descrito en la literatura que los primeros cinco años tras el debut de la enfermedad son de gran importancia para el futuro y pronóstico de la misma, considerándose un periodo crítico en este sentido (37).

El curso habitual de estos trastornos es hacia la cronicidad (salvo el trastorno psicótico breve y el trastorno esquizofreniforme que, por criterio clínico, tienen duraciones inferiores a seis meses). Esta cronicidad, en la esquizofrenia, está marcada por la presencia de periódicos brotes o episodios psicóticos o descompensaciones psicóticas que suceden con mayor riesgo cuando hay factores estresantes externos, enfermedades médicas o psiquiátricas concomitantes o cuando se abandona el uso de medicación

psicofarmacológica (37). Otros trastornos, como el trastorno delirante, tiende a la cronicidad con una mayor estabilidad del delirio y menos frecuencia de fases agudas.

El impacto del trastorno para la calidad de vida y el funcionamiento del paciente es muy elevado. Alrededor del 20% de pacientes con esquizofrenia no alcanzan una funcionalidad independiente y aproximadamente la mitad de ellos tienen problemas grandes en su funcionalidad diaria. Así mismo, la esperanza de vida en estos pacientes es menor con respecto a la población general, observándose una mayor tasa de patologías médicas concomitantes, una mayor frecuencia en el abuso de sustancias (más de la mitad de los pacientes con trastorno psicótico), así como un mayor riesgo de suicidio, habiéndose descrito que hasta la mitad de los pacientes con trastorno psicótico presentarán un intento de suicidio a lo largo de su vida (37).

Este pronóstico estará influido en gran medida por la instauración de un tratamiento antipsicótico eficaz y precoz tras la detección del trastorno (35). De elección serán los antipsicóticos atípicos o de segunda generación, debido a su menor perfil de eventos adversos con respecto a los antipsicóticos de primera generación. El tratamiento podrá ser oral o de administración parenteral de manera quincenal, mensual o trimestral, según el antipsicótico y su posología, así como según las necesidades del paciente. En el mantenimiento de este tratamiento también influirá el seguimiento que haga con el psiquiatra de referencia, así como la adherencia que tenga con el profesional y con el tratamiento. Esta adherencia terapéutica también se verá influenciada por la conciencia de enfermedad del paciente (que, en casos de trastornos psicóticos graves, por la propia alteración del juicio de realidad que comporta el trastorno, se verá afectada), así como por la presencia o no de un medio familiar (de familia nuclear y de familia extensa) que pueda favorecer una adecuada red de soporte para el paciente (35).

## **2.-EL CÁNCER DE PRÓSTATA**

El cáncer de próstata es una malignización del tejido prostático, de lento desarrollo que se caracteriza por un desequilibrio entre las reacciones de división y muerte celular de las células prostáticas (41).

Este se desarrolla en un 90% en la zona periférica, y otro 10% se desarrolla en la zona transicional y la zona central (42).

Más del 90% del cáncer de próstata son adenocarcinomas que provienen de las células epiteliales secretoras. Estas contienen receptores de andrógenos en su superficie, por tanto como hemos repetido en varias ocasiones, son andrógeno dependientes (41).

## **2.1.-Historia natural del cáncer de próstata**

Hoy día, la historia natural del cáncer de próstata sigue siendo un punto de desavenencias y desencuentros; sobre todo diferencias dadas por la heterogeneidad de la evolución y progresión de la enfermedad tras el diagnóstico, y diferencias en la prevalencia de ésta.

Los estudios que han llegado a conclusiones más firmes, han sido los realizados basándose en el análisis de tratamiento conservador-observacional o estudios de vigilancia activa y los estudios realizados en piezas quirúrgicas y de autopsia.

Una vez diagnosticado el cáncer de próstata, su progresión es particularmente lenta.

En los casos de enfermedad metastásica, la supresión hormonal consigue controlar la enfermedad una media de 2 a 4 años, hasta que la enfermedad recidiva, y vuelve a progresar, momento desde el cual la media de supervivencia es de 1-2 años (43).

En los casos de enfermedad localizada la progresión de la enfermedad es mucho más lenta y la forma de manifestarse clínicamente es muy heterogénea. Esto era de lo que habíamos hablado previamente, de la diversidad de líneas celulares, con su propio camino de progresión y agresividad que nos llevará a los diversos comportamientos clínicos, múltiples y diferentes.

Distintos estudios realizados concluyen que existen diferentes factores como el grado de diferenciación celular o el volumen tumoral, que ayudan a predecir el comportamiento de la enfermedad y la supervivencia de la misma.

Chodak y Albertsen afirman que los cánceres prostáticos bien diferenciados tienen una supervivencia mucho mayor que aquellos con líneas celulares menos diferenciadas y más agresivas (44, 45).

Otros autores como Stamey o McNeal basando sus teorías en piezas de prostatectomía y autopsias, y relacionan el volumen tumoral, grado histológico y la agresividad tumoral, y demuestran que a mayor volumen tumoral mayor es el grado de indiferenciación del tumor con lo que mayor es la probabilidad de enfermedad extraprostática (y la consiguiente menor supervivencia) (46, 47).

Por tanto, en resumen, en el cáncer prostático existen distintas líneas celulares, que dan lugar a diversos tipos de crecimiento, progresiones y supervivencia. Hay líneas que presentan un crecimiento lento, con escasas posibilidades de progresión y tasas de supervivencia superiores a los 10 años, mientras que otras tienen un índice de crecimiento más rápido y son más agresivas.

Por ello, los tumores formados por células con lento crecimiento y más diferenciados no se beneficiarían de un diagnóstico precoz, a diferencia de aquellos más voluminosos e indiferenciados en los que sí existe el beneficio de un diagnóstico y tratamientos precoces (48).

El ciclo celular se realiza de una manera especial en las células prostáticas. La mitosis es dependiente de andrógenos (en especial de DHT) y de los factores de crecimiento, excepto del TGF-B, que es antagonista del crecimiento en condiciones normales. En el estroma prostático, el complejo receptor androgénico-dihidrotestosterona activa la secreción de los factores de crecimiento, que llegan hasta el epitelio, donde inician la señal para la proliferación y supervivencia de las células epiteliales secretorias (49).

A partir de ahí los distintos factores de crecimiento activan cascadas de activación o represión; que cuando se desarrolla el cáncer, se usarán las proteínas y genes a favor de la perpetuación de éste (50).

En condiciones normales la función vital del epitelio glandular prostático es secretar PSA, pero cuando existe una malignización, se producirá una vía aberrante de producción de los mismos factores de crecimiento. Se producirán de modo autocrino y siempre a favor del crecimiento del tumor. El tumor usará la DHT disponible que sin embargo ya no es indispensable. El tumor será capaz de retroalimentarse en forma autocrina con factores de crecimiento sintetizados para favorecerse y al igual de otras sustancias como andrógenos suprarrenales, estrógenos y progesterona, que antes eran de menor importancia que la DHT.

Cuando ocurre la transformación a cáncer, los mecanismos paracrinos de acción en el receptor androgénico son reemplazados por un mecanismo autocrino. Las células cancerosas son cada vez menos dependientes de los factores celulares estromales (50-52).

### **2.2.-Epidemiología del cáncer de próstata**

El cáncer es una de las enfermedades que ocupan las más altas tasas de mortalidad en el mundo, principalmente y en concreto en países en desarrollo (OMS, 2008).

Se han estimado los fallecimientos secundarios a esta causa, en aproximadamente unos 12.7 millones, y según pasa el tiempo se incrementa el número de nuevos casos de cáncer (OMS, 2008).

El cáncer de mama es el más frecuentemente diagnosticado y la principal causa de muerte entre las mujeres, representa el 23% del total de casos de cáncer y el 14% de

las muertes por dicha patología. El cáncer de pulmón es el principal tumor en los hombres, representando el 17% del total de nuevos casos de cáncer y el 23% de las muertes totales por cáncer (OMS, 2008)

Se prevé que a nivel mundial, la mortalidad por cáncer aumentará un 45% entre 2007 y 2030 (pasará de 7,9 millones a 11,5 millones de defunciones), debido en parte al crecimiento demográfico y por otro lado, a causa del envejecimiento de la población. Y así mismo, el número de casos nuevos de cáncer aumentará de 11,3 millones en 2007 a 15,5 millones en 2030 (53).

En la mayor parte de los países desarrollados el cáncer es la segunda causa principal de mortalidad por detrás de las enfermedades cardiovasculares (54). Pero así mismo, datos epidemiológicos de la última década muestran el comienzo de esta tendencia también en el mundo menos desarrollado, hablamos de los países «en transición» y países de ingresos medianos, como pueden ser América del Sur y Asia (55-57).

El cáncer de pulmón es responsable del mayor número de fallecimientos que cualquier otro tipo de cáncer, y se prevé un aumento de esta tendencia hasta 2030 sino se consigue más control del hábito tabáquico de la población. El cáncer de próstata constituye actualmente la segunda causa mas frecuente de mortalidad por cáncer en los varones (58).

Algunos tipos de cáncer, como los de próstata, mama y colon, son más frecuentes en los países desarrollados (59). Otros tipos de cáncer, como los de hígado, estómago y cuello uterino, son más frecuentes en los países en desarrollo (OMS, 2008).

Según la OMS, hasta el 2008 tanto el cáncer de pulmón y el cáncer de próstata están a la cabeza de la incidencia de canceres en hombres a nivel mundial, y con respecto a las mujeres la mayor incidencia pertenece al cáncer de mama y el cérvico uterino.

El cáncer de próstata representa en el mundo la cuarta neoplasia más frecuente en el hombre, siendo probablemente la enfermedad oncológica más prevalente.

En la actualidad, es la neoplasia visceral más frecuente en el varón y en Estados Unidos, es la segunda con mayor mortalidad por detrás del cáncer de pulmón y por delante del cáncer colorrectal (54, 59-61).

En el año 2030 el 19,6% de la población mundial será mayor de 65 años y tenemos datos, de que la probabilidad de desarrollar un cáncer de próstata para los varones de 60 años es del 15%, con lo que esto nos da una idea de la dimensión que alcanzará esta enfermedad en un futuro próximo (48).

En España se diagnostican unos 13.300 casos anuales de cáncer de próstata, lo que representa el 13,6% de los tumores entre los hombres. Aunque la incidencia en España, en comparación con el resto de países desarrollados, se puede considerar baja, la tendencia es a aumentar, sobre todo desde principios de los años 90.

En Europa el cáncer de próstata tiene una incidencia en autopsias del 30%, una incidencia de detección casual del 12%, una incidencia cuando ya hay manifestaciones clínicas del 4% y una mortalidad específica del 2% (62-64).

El cáncer de próstata, con exclusión del cáncer superficial de piel, es el tumor más frecuentemente diagnosticado en hombres americanos (65). Es considerado como la segunda causa de muerte por cáncer en hombres, después del cáncer de pulmón.

Según la Sociedad Americana del Cáncer, durante 1993, aproximadamente 165.000 nuevos casos fueron diagnosticados, y ocurrieron más de 35.000 muertes debidas al cáncer de próstata.

Estas cifras representan el 23% de todos los cánceres diagnosticados en hombres y el 12% de todas las muertes cáncer-dependientes en varones (66).

Su incidencia aumenta alrededor de un 3% anualmente (67), y como consecuencia directa también su mortalidad. En los pasados 12 años la incidencia de cáncer de próstata se incrementó en un 50 %, y las muertes aumentaron un 40% (68).

Las tendencias de la mortalidad por cáncer de próstata varían considerablemente de un país a otro en el mundo industrializado (69). La mortalidad por cáncer prostático se ha reducido en Estados Unidos, Austria (70), Reino Unido y Francia, mientras que la supervivencia a los 5 años ha aumentado en Suecia, debido probablemente a un incremento de la actividad diagnóstica y a una mayor detección de tumores no mortales (71, 72).

El descenso de la mortalidad observado recientemente en los Estados Unidos se atribuye a menudo a la política de cribado agresivo adoptada de forma generalizada, aunque aun no hay una prueba absoluta de que el cribado mediante el antígeno prostático específico (PSA) reduzca la mortalidad por cáncer de próstata (73).

A pesar de la importante morbilidad y mortalidad del cáncer de próstata, su etiología es aún un mundo parcialmente desconocido. Es una enfermedad heterogénea, con una historia natural difícil de predecir (74, 75).

Conocer ciertos aspectos de su epidemiología, como pueden ser la disociación entre incidencia y prevalencia, las grandes diferencias étnicas y geográficas en cuanto a incidencia y mortalidad, la influencia ambiental... son fundamentales para poder

identificar agentes inductores, promotores o protectores de este tipo de neoplasia, así como para definir estrategias preventivas y plantear posibles opciones terapéuticas (74).

### **Incidencia**

La incidencia del cáncer de próstata ha cambiado de forma significativa en las últimas décadas. Entre los posibles factores que han provocado un aumento de la incidencia del cáncer de próstata destacan:

- Envejecimiento de la población y aumento de la esperanza de vida

Ya que el cáncer de próstata ocurre más frecuentemente siguiendo una relación directa al aumento de la edad, un aumento en la esperanza de vida de los varones de nuestra población condiciona el aumento de la aparición y diagnóstico de tumores prostáticos.

El cáncer de próstata se da con mayor frecuencia en hombres mayores, ya que la próstata sigue creciendo durante la mayor parte de la vida de un hombre, con lo que a partir de los 60 años con gran frecuencia, se produce una condición inocua llamada próstata "agrandada" o hipertrofia prostática benigna (HBP), mucho más común que el cáncer de próstata (73).

- El cáncer de próstata es un tipo de cáncer que crece lentamente. Cuando se desarrolla muy a finales de la vida, como se produce en un alto porcentaje de casos, la repercusión de la enfermedad puede ser mínima, aumenta la incidencia.

Pero muchos hombres con cáncer de próstata mueren con el tiempo de causas no relacionadas con el cáncer de próstata per sé (73).

- Disminución de otras causas de mortalidad.

- Mejoras en las técnicas de diagnóstico por imagen, más métodos diagnósticos, más efectivos y eficaces, que hacen que tumores que se habrían infradiagnosticado en el pasado sean evidenciados en la actualidad.

En especial la Ecografía Transrectal, asociando la aparición de nuevos elementos de imagen (el doppler o el contraste sonográfico) protocolos de biopsia prostática ecodirigida y la determinación de los niveles del antígeno prostático específico (PSA)



para un diagnóstico precoz, y el desarrollo y conocimiento de nuevas formas moleculares de este antígeno PSA (73).

– Programas de detección precoz del cáncer de próstata, junto con una mayor educación sanitaria, existencia de una mayor información a las personas y/o familiares con mayor riesgo. La población está cada vez más involucrada y concienciada del mantenimiento de su salud y su calidad de vida, aumentando sus controles, analíticas y revisiones médicas, aumentando su periodicidad (74, 75) etc.

Los varones están teniendo con el paso de los años comportamientos más saludable. Con lo que, una persona más sana, aumenta su esperanza de vida, sus controles vitales periódicos hacen que puedan hacerse detecciones precoces de alteraciones, como en este caso nos trata, tumores prostáticos.

Aumento de las intervenciones quirúrgicas realizadas sobre enfermedades benignas de la próstata, como la hiperplasia prostática benigna (adenomectomías abiertas, o por resección transuretral, entre otras) con un aumento significativo del diagnóstico incidental de cáncer en estadio precoz (74, 75).

Esta tendencia al aumento de la incidencia es independiente de la edad y del nivel socioeconómico, aumenta, simplemente en general.

Este tipo de tumor tiene una gran variabilidad en su incidencia, según países, poblaciones étnicas... siendo mayor en regiones occidentales desarrolladas con respecto a otras en vías de desarrollo (76).

Este fenómeno plantea la hipótesis de que puedan existir factores ambientales implicados directamente en la etiología de la enfermedad.

Existen un gran número de estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos (programa SEER) que confirman el hecho de que la incidencia del cáncer de próstata es mayor en varones afroamericanos que en varones de raza blanca.

Por ejemplificar esto, en la población menor de 65 años la incidencia de la enfermedad en varones blancos-americanos se sitúa en 45/100000, siendo de 81/100000 nuevos casos en los afro-americanos (77).

El riesgo calculado para que una persona desarrolle un cáncer clínicamente evidenciable a lo largo la vida fue de 8.7 % para hombres blancos y 9.4 % para hombres negros ( estudio del National Cáncer Institute Surveillance en su Epidemiology and End Results (SEER) (1984-86) (74, 75). Y el riesgo estimado de fallecer por cáncer se calculó en aproximadamente un 3 % (77).

En Estados Unidos un hombre es diagnosticado con cáncer de próstata cada 3 minutos y una muerte como consecuencia de esta enfermedad se estima que ocurre cada 15 minutos (57).

Estas son las estadísticas puntuales de los Estados Unidos, no es una estadística generalizada, ni podemos englobar una estandarización de estos datos. Ya que parece que la incidencia del cáncer de próstata no es igual en todos los países, y dentro incluso de cada nación, existen discordancias igualmente, debido a factores como puede ser la raza.

Por ejemplo, si tomamos como referencia el factor de riesgo edad, a igual añosidad, la incidencia de este tipo de tumor en americanos, es un 50% mayor en la raza negra que en los blancos (56, 78).

Estas estadísticas se basan en datos americanos, ya que en Europa, no se han realizado registros tan uniformes, aunque ciertamente, se puede decir, por datos aproximados, que el comportamiento de la enfermedad es similar: crecimiento moderado de la incidencia desde 1975 hasta 1986 y aumento significativo desde entonces hasta convertirse en uno de los cánceres más frecuentes en el varón europeo (79).

Un dato sorprendente es el aumento de las tasas de mortalidad, lo que nos indica y hace pensar, que el aumento de la incidencia no solo sea causa de un diagnóstico casual o precoz, sino que pueda también tener que ver en factores, patrones implicados en el desarrollo de esta enfermedad. Ya que como hemos comentado, nos es desconocida aún la causa exacta de este tipo de cáncer, no sabemos si es posible prevenir muchos casos de esta enfermedad, o hay factores de riesgo que están fuera de nuestro control preventivo (80).

Las estrategias para disminuir la mortalidad por cáncer de próstata son la prevención primaria, el diagnóstico precoz y los avances y mejoras en las diferentes alternativas de tratamiento con intención curativa en estadios precoces. De esta manera, se ha conseguido disminuir el índice de mortalidad ajustado por edad en Estados Unidos en un 15% (81).

Estadísticas uro-oncológicas realizadas en España (1993) arrojan datos que refieren que en nuestro país la incidencia ronda el 22.8%, mientras que la media de otros países estaría en un 44.75% (82).

### **Prevalencia del cáncer de próstata**

La prevalencia de cáncer de próstata, definida como la proporción de hombres asintomáticos con cáncer clínicamente detectable, incluye todos los cánceres que son

detectables con los métodos de cribado actualmente disponibles, pero no incluye los cánceres histológicos clínicamente indetectables. Así pues, la verdadera prevalencia del cáncer de próstata se desconoce, aunque la American Cancer Society estima en el 2,4% la prevalencia de cáncer de próstata en la población asintomática.

Estudios realizados en autopsias describen que hasta el 30-40% de los hombres mayores de 50 años presentarán evidencia histológica de la enfermedad, suponiendo un riesgo de ser diagnosticado de cáncer de próstata a lo largo de su vida del 9,5% y siendo la probabilidad de fallecer por la enfermedad de un 3% (45).

Ahora bien, la demostración histológica del cáncer de próstata no implica la presencia de manifestaciones clínicas ni de progresión de la enfermedad.

Una de las particularidades del cáncer de próstata es la disociación existente entre su prevalencia y su incidencia. Hasta hace unos años, se tenía la creencia de que aunque existían diferencias en las tasas de incidencia y mortalidad entre las diferentes zonas geográficas y razas, las tasas de prevalencia permanecían similares (83, 84).

Estudios autopsícos de prevalencia realizados en los últimos años, con igual metodología en razas y latitudes, aportan resultados de prevalencia muy diferentes. Sakr y cols demuestran en su estudio que la prevalencia de cáncer histológico en varones afroamericanos con independencia del grupo de edad siempre fue más elevada en los primeros con respecto a aquellos de raza blanca. De la misma manera, otros estudios realizados en China ponen de manifiesto un aumento del cáncer histológico con la edad, pero su frecuencia es significativamente menor que la mostrada en el varón caucásico mediterráneo y en el caucásico americano y afro-americano (83, 84).

### Prevalencia del cáncer de Próstata. Cáncer de próstata subclínico

Estudios realizados en autopsias objetivan que hasta un 30-40% de los hombres mayores de 50 años presentarán evidencia histológica de la enfermedad; con lo que un 9,5% tendrán el riesgo de ser diagnosticados de cáncer de próstata a lo largo de su vida y siendo la probabilidad de fallecer por la enfermedad un 3% de ellos (45).

Se han encontrado signos histológicos de cáncer de próstata en el 42% de pacientes fallecidos por otras causas. Estos datos nos hacen concluir que un escaso porcentaje de pacientes con células cancerosas en la glándula presentarán manifestaciones clínicas (45, 85, 86).

El cáncer de próstata tiene un crecimiento relativamente lento (tiempo de duplicación de 2 a 4 años en tumores confinados en la glándula). Existen así, tumores de

bajo grado, con pequeño volumen neoplásico y no invasores, que presentarán un riesgo escaso para la salud y para la vida del huésped.

La prevalencia del cáncer de próstata clínicamente detectable no ha aumentado en los últimos años, lo que refuerza el supuesto de que la mayoría de los cánceres histológicos y/o latentes no desarrollarán enfermedad clínicamente objetivable.

Con lo que, podemos definir el cáncer de próstata insignificante o indolente como:

- Tumor limitado al órgano.
- Volumen tumoral inferior a 0,5 cc.
- Signos favorables en la biopsia (Gleason < de 6 y sin Gleason 4-5, menos de 3 cilindros afectados y ningún cilindro con más del 50% de afectación) (87).

Autores como Epstein y Goto estiman un valor predictivo positivo de cáncer indolente del 95% y 75%, respectivamente (88, 89).

Kattan también publica el desarrollo de su nomograma como modelo estadístico para predecir la presencia de cáncer indolente a partir de variables clínicas como el PSA, volumen prostático determinado por ecografía, estadio clínico y hallazgos en la biopsia prostática (Gleason, número y porcentaje de cilindros afectados, longitud total del cáncer en todos los cilindros y longitud total del tejido no canceroso) (90).

La necesidad de diagnosticar estos cánceres subclínicos es un gran reto para la urología actual.

Pero es muy difícil delimitar con certeza el potencial biológico del cáncer histológicamente detectable, ya que la biopsia prostática, tiene sus limitaciones y podría subestimarlos.

El desafío es ser capaces de discriminar y detectar con los medios diagnósticos disponibles aquellos cánceres localizados, agresivos y sintomáticos en los que es posible modificar la historia natural de la enfermedad con un tratamiento local definitivo, de aquellos tumores subclínicos y poco agresivos que no precisarán tratamiento (87).

Con el fin de intentar salvar las limitaciones diagnósticas, aparecieron varios modelos predictivos basados en parámetros diagnósticos estándar. Nomogramas como el de Kattan podrían ser de ayuda en cuanto a discriminar este tipo de tumores y a elaborar una estrategia terapéutica adecuada.

### **2.3.-Etiología y factores de riesgo**

Ya hemos repetido insistentemente que no conocemos las causas directas responsables de la etiología del cáncer de próstata; pero sí podemos decir, que se conocen ciertos factores o determinadas situaciones que condicionan un mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad (91).

Por ejemplo, tener antecedentes familiares de cáncer prostático, edad avanzada, la cultura occidental, raza afro-americana son situaciones de riesgo para desarrollar un cáncer prostático (92).

Los tres factores de riesgo más conocidos y con evidencia más que demostrada son (76):

- El aumento de edad.
- Origen étnico.
- Herencia.

Vamos a detenernos brevemente en cada uno de ellos, para ver su implicación y/o relación con el cáncer de próstata.

#### **Edad**

La edad, factor primordial, principal. Como ya se ha comentado previamente, la prevalencia del cáncer prostático, en la forma que sea (latente o ya detectada clínicamente) aumenta en relación directamente proporcional con la edad, de forma más rápida que pueda ocurrir en cualquier otro tipo de cáncer.

Menos de un 1% de los casos de cáncer de próstata se diagnostican antes de los 40 años (92). Datos derivados de estudios de autopsia muestran que entre el 30% y el 40% de los hombres mayores de 50 años presentan evidencia histológica de la enfermedad y aproximadamente el 70% de los hombres mayores de 70 años (45, 76).

#### **Hormonas**

El cáncer prostático es un tumor andrógeno-dependiente. Estudios con animales han demostrado una alta incidencia de tumores inducidos in vivo a causa de un tratamiento crónico a base de testosterona.

Esta relación con los andrógenos está sustentada también en otros hallazgos. El cáncer de próstata es raro en pacientes con deprivación androgénica (hombres castrados

antes de la pubertad) Con lo que distintos tipos de estudios han demostrado esta dependencia, existiendo entonces una relación directa entre los niveles plasmáticos de androstendiona y el desarrollo del cáncer prostático (93).

El mecanismo por el cual los andrógenos favorecen el desarrollo del cáncer de próstata parece encontrarse en la capacidad anabolizante, como hemos explicado en las bases moleculares del cáncer de próstata, a través del aumento de la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis (94).

Esta dependencia androgénica ha constituido la base para el tratamiento paliativo del cáncer prostático con bloqueo androgénico.

También se ha observado una fuerte relación entre los niveles de IGF-I (*Insuline-like Growth Factor I*), ya que este factor de crecimiento actuaría estimulando la actividad mitógena de las células epiteliales prostáticas. Pero por otro lado, los niveles de IGF-II están inversamente relacionados con el desarrollo del cáncer de próstata (95).

Según los resultados obtenidos en el estudio de Framingham, los hombres con aumento de densidad ósea pueden tener un riesgo mayor de desarrollar un cáncer prostático (96).

Y se ha relacionado la existencia de esa alta densidad ósea con la exposición mantenida a altos niveles de andrógenos, IGF-I y la ingesta de calcio.

## **Raza**

Los hombres afroamericanos presentan tasas más altas de cáncer prostático. Se ha intentado explicar este hecho a través de una hipótesis de diferencias hormonales.

Los hombres afroamericanos presentan unos niveles de testosterona en sangre un 13% más altos que los blancos (97). En otros estudios también se han objetivado diferencias en la actividad 5-alfareductasa, que podrían explicar diferencias raciales, en este caso, la baja incidencia de cáncer de próstata entre los hombres japoneses (98).

Sin embargo, cuando se ha analizado el factor raza en relación a la supervivencia de hombres con cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia externa (ensayos randomizados) no se han podido sacar diferencias concluyentes, que demuestren que la raza constituya un factor pronóstico independiente cuando se estratifican los pacientes en función del grupo de riesgo y el tratamiento realizado (99).

La frecuencia de cánceres detectados en la necropsia es aproximadamente la misma en diferentes partes del mundo (58). Pero esto contrasta, con que la incidencia del cáncer de próstata difiera entre las distintas zonas geográficas; por ejemplo cuando los

varones japoneses emigran a Hawái, California, su riesgo aumenta, aproximándose al de los varones estadounidenses (100, 101). Esto entonces nos indica que hay factores exógenos que influyen en el riesgo de progresión desde el cáncer indolente o latente al cáncer clínico (100).

Se está estudiando el por qué de estas diferencias étnicas. Se hace hipótesis de que el aumento de la incidencia en la raza negra sea que la diferencia sea sólo en la forma clínicamente evidenciable de la enfermedad, y que pudiera ser similar la prevalencia del carcinoma incidental de próstata en ambas razas.

Ya que tomando como base la mayor mortalidad por causa de cáncer de próstata entre afroamericanos, pudiera deberse a una relación con la pobreza, un déficit de información y educación sanitaria sobre el tema, difícil acceso a medios de diagnóstico avanzados... más que fuera un factor una característica racial inherente (100).

Pero otros estudios, abogan por la hipótesis, de que incluso el carcinoma de próstata latente es más prevalente en la población negra.

Habrá que seguir estudiando estas posibles discordancias de hipótesis, para tomar partido en posibles métodos de diagnóstico y/o tratamiento precoz en personas con mayores factores de riesgo.

Se concluye que los factores hereditarios son importantes para determinar el riesgo de padecer un cáncer de próstata clínico, mientras que los factores exógenos influirán de forma importante en este riesgo.

Podemos determinar factores exógenos tales como: consumo de alimentos, modelo de conducta sexual, alcohol, radiación, exposición a determinadas sustancias entre otros (102).

### **Dieta**

En base a un estudio prospectivo poblacional con más de 900.000 adultos se ha podido establecer una relación entre la obesidad y el riesgo de fallecer a causa de cáncer, entre ellos, en concreto, el cáncer de próstata (103).

Se vio, que el exceso de grasa en la dieta favorecería los depósitos lipídicos corporales, desde los cuales el colesterol se transformaría en andrógenos circulantes, aumentando los niveles totales de hormonas sexuales y con ello el riesgo de cáncer prostático.

La leptina es una hormona relacionada con la adiposidad que se encuentra a niveles más altos en las personas obesas que en las delgadas. Se ha sugerido que la leptina

desempeña un papel en la angiogénesis, y así aumenta la relación obesidad-cáncer de próstata (104).

Ciertos investigadores recomiendan como forma de prevención del cáncer de próstata una dieta concreta baja en grasas. Realmente se desconoce cuál es la mejor dieta, pero se cree en el efecto protector de algunos alimentos:

- El tomate, rico en licopeno, que reduciría el daño oxidativo del ADN (105, 106).
- Ingesta elevada de productos ricos en selenio y la vitamina E, podrían prevenir el cáncer prostático por su capacidad antioxidante (107).

### **Tabaco**

A pesar de haber realizado estudios, análisis, casos-controles no se ha conseguido demostrar una asociación entre tabaco y cáncer prostático (108).

Pero sí, estudios prospectivos han encontrado una asociación significativa entre el tabaco y la muerte por cáncer de próstata, sacando la conclusión de que los fumadores presentan un aumento del riesgo relativo de 1.5-2 (109).

En un estudio reciente (sin significación estadística) realizado en pacientes tratados con braquiterapia se observa una tendencia a presentar peor control bioquímico en los pacientes fumadores (110).

### **Hipertrofia benigna de próstata (HBP)**

Podríamos pensar en que un agrandamiento anormal, una proliferación de tejido prostático sería precursor, o indicaría un aumento del riesgo de desarrollar un cáncer de próstata.

Pero aquí exponemos varios argumentos para determinar que la HBP no es un proceso precursor de los carcinomas prostáticos.

En primer lugar: las diferencias de ubicación dentro de la glándula prostática. Aproximadamente un 80% de los tumores prostáticos se desarrollan en los lóbulos periféricos de la próstata (según el modelo anatómico de McNeal), y la mayoría de los tumores restantes se ubican a nivel periuretral en la llamada zona de transición. Y curiosamente, la mayoría de las áreas de hipertrofia benigna se originan en la zona transicional.

En segundo lugar, el principal componente de la HBP es una proliferación estromal, a diferencia de la proliferación a expensas del tejido glandular que es el que encontramos en los tumores prostáticos (111).



Aunque la HBP y el cáncer de próstata tienen en común una dependencia androgénica, no se ha podido demostrar una relación directa entre el desarrollo de la HBP y del cáncer de próstata.

Es probable que la existencia de síntomas miccionales obstructivos y/o irritativos derivados de una HBP, hagan que el sujeto acuda con más frecuencia, o simplemente acuda a realizarse revisiones urológicas y, por lo tanto, por probabilidad, se diagnostiquen más cánceres prostáticos (111).

### **Infecciones prostáticas**

El término prostatitis define una serie de síntomas genitourinarios que a menudo no se correlacionan con lo que sería la definición de prostatitis desde el punto de vista de la histología.

Parece que existe una relación entre la inflamación prostática y el desarrollo de neoplasia, pero ciertamente aún es una suposición, por que no existen datos concluyentes. Estudios observacionales han sugerido que una historia de prostatitis podría estar asociada con un aumento del riesgo de presentar cáncer de próstata (112).

Se ha asociado el consumo de antiinflamatorios no esteroideos con una disminución de la incidencia del cáncer prostático, e incluso una disminución del riesgo de diseminación en pacientes ya con este tipo de tumor (113). Esto podría estar explicado tomando como base que en la carcinogénesis juega un papel importante la inflamación crónica del tejido; y por otro lado, la acción de algunos antiinflamatorios modificando la expresión del receptor androgénico.

Se ha determinado un aumento del riesgo de presentar cáncer de próstata en pacientes con antecedentes personales de infección por gonorrea o sífilis (114).

### **Neoplasia intraepitelial prostática (PIN: Prostatic intraepithelial neoplasia)**

La neoplasia intraepitelial prostática, se entiende como una proliferación intraluminal de las células secretoras del sistema ductal-acinar de la próstata. Presenta una gran atipia citológica que puede ir desde cambios mínimos, microscópicos, hasta un verdadero carcinoma.

Fue McNeal en 1965 quién puso sobre aviso de la posible naturaleza maligna de esta lesión y en 1985, conjuntamente con Bostwick, describieron ya los criterios diagnósticos para su reconocimiento.

Se identifica en aproximadamente 2-16.5% de las biopsias prostáticas por aguja.

Se cree que cerca de un 50% de los hombres con PIN de alto grado en la biopsia, presentarán un carcinoma en subsiguientes biopsias realizadas dentro de los 2 primeros años de seguimiento (se recomienda un seguimiento cada 3-6 meses durante los dos primeros años y posteriormente cada año) (115).

Estas características citológicas son prácticamente constantes, y ayudan a determinar y graduar el PIN.

En resumen: identificar PIN en la próstata no es indicativo de la realización de un tratamiento radical (116).

Previamente al estudio de PIN, se describieron ciertas zonas atróficas, identificándose como lesiones potenciales de cáncer prostático. Recientemente se han descrito lesiones atróficas, altamente proliferativas, con predominancia en la zona periférica.

Pueden aparecer junto con zonas PIN, otras veces, con frecuencia se sitúan adyacentes a pequeños carcinomas y pudiendo presentar alteraciones genéticas similares a las detectadas en lesiones PIN de alto grado y en los adenocarcinomas. Estas áreas que se asocian a un componente inflamatorio y que muestran signos fenotípicos de daño oxidativo, se han denominado atrofia inflamatoria proliferativa (PIA). Se ha sugerido que el componente inflamatorio causado por un daño oxidativo podría ser la clave del mecanismo patogénico implicado en la carcinogénesis prostática, igual que se ha visto en otros cánceres como el gástrico y el hepático, también de estirpe epitelial (117).

### **Actividad sexual y vasectomía**

En varios estudios, se ha asociado una mayor actividad sexual y la precocidad en el inicio de ésta, enfermedades de transmisión sexual y el número de parejas a un aumento del riesgo de presentar cáncer prostático, siendo la hipótesis de una infección viral, la base de explicar esta patogénesis.

Teniendo en cuenta que el cáncer de próstata es un tumor andrógeno dependiente, posiblemente, los hombres con mayor actividad sexual presenten unos niveles más elevados de testosterona en sangre, que pudieran aumentar el riesgo de presentar un tumor prostático (93, 118).

Pero, un estudio prospectivo reciente ha determinado una hipótesis contraria, que estudia la asociación entre la frecuencia de eyaculaciones y el riesgo de presentar cáncer de próstata; llegando a la conclusión de que hay una disminución del riesgo de padecer cáncer de próstata en aquellos pacientes con mayor actividad sexual (119).

No existe una evidencia directa de que los pacientes vasectomizados presenten mayor riesgo de presentar cáncer prostático. Se ha intentado demostrar por varios autores, pero no han podido determinar la asociación (120, 121).

### **Factores exposicionales**

Existe un gran número de trabajos que analizan la posible contribución de múltiples factores ambientales en el desarrollo del cáncer prostático. Pero, en ninguno de ellos se ha conseguido sacar una respuesta concluyente, parece que no existe una relación comprobada ni definitiva entre los factores estudiados y la enfermedad.

Quizás podemos hacer una mención al cadmio. Este elemento es antagonista del zinc, y el zinc es un elemento que ejerce un papel importante en la reparación del ADN alterado.

La próstata es el órgano con las mayores concentraciones de zinc del cuerpo, y se ha visto que estos niveles decaen en el cáncer de próstata y en la prostatitis (siendo normales por ejemplo en la hiperplasia benigna).

Con lo que a menor zinc en el organismo, menor posibilidades de que este repare el ADN alterado, que podría dar lugar a mutaciones genéticas que degeneren en alteraciones celulares que llevarían a células tumorales y así al cáncer de próstata (122).

### **Factores genéticos. Cáncer de próstata hereditario**

El cáncer de próstata, como hemos explicado previamente, es uno de los tumores más con mayor heterogeneidad en cuanto a histología, clínica, evolución, progresión, diseminación... Actualmente existen datos que sugieren que el comportamiento clínico del cáncer de próstata se asocia a unas diferencias en los patrones de expresión proteica detectables en el momento del diagnóstico (123).

Existe un gran interés por determinar posibles factores genéticos que puedan explicar el origen, desarrollo, progresión y la refractariedad al tratamiento hormonal del cáncer de próstata. Estos estudios permitirán, quizá, identificar biomarcadores útiles en el diagnóstico, pronóstico y potenciales tratamientos.

Algunos de los genes asociados con el cáncer de próstata son (92):

- P53
- TNNB1
- AR

- KLF6
- GSTP1
- HPN, AMACR, TARP, FASN
- PDGFR, PIM1, fosfo-AKT
- Fosfo-MAPK, c-myc
- AR, NFkB, SRC1
- ERBB2, S100P, IGFBP2
- Kai1, CDH1, MKK4
- ELAC2/HPC2, RNaseL
- AR, CYPs, hOGG1

A partir del análisis de 691 hombres con cáncer de próstata localizado, se determinó que un 9% de cáncer prostático de estos pacientes estaba determinado por un alelo raro de alto riesgo y que 43% de los casos el diagnóstico se realizó antes de los 55 años. Se calculó que la penetrancia de ese alelo sería del 88% a los 85 años (124).

Las alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales aparecen como cambios somáticos frecuentes en el cáncer prostático. Los cromosomas más frecuentemente afectados son el 8, 10, 13, 16 y 17. La pérdida del 8p aparece como un determinante precoz en el desarrollo del cáncer de próstata pues se ha podido observar de forma frecuente en lesiones intraepiteliales (PIN).

En 1996, se determinó la existencia de este alelo de alto riesgo en el brazo largo del cromosoma 1 (1q24-25). A este locus de susceptibilidad mayor se le denominó HPC1 (*hereditary prostate cancer gene 1*) (125).

Todavía no se han podido determinar unos genes específicos implicados en el desarrollo del cáncer de próstata. La hipermetilación de la región promotora de la glutatión transferasa se ha relacionado con el origen del cáncer de próstata. Esta lesión puede observarse en aproximadamente el 90% de los casos de cáncer de próstata y el 70% de los PIN de alto grado.

La inactivación de genes supresores de tumores como *p53*, *RBI*, *p16* y *PTEN* se encuentra con frecuencia en casos de cáncer prostático avanzado. La aparición precoz de mutaciones en estos genes indicaría un pronóstico desfavorable.

La activación de la vía de la catenina parece tener importancia en un grupo de cáncer prostático en el que activaría o modificaría la acción de los andrógenos sobre la próstata (126).

En un importante número de tumores prostáticos primarios se ha descrito la inactivación por mutación y delección del gen *KLF6* en 10p15 (127).

El cáncer de próstata hereditario es un concepto clínico que se define por la existencia de alguna de las siguientes situaciones (128):

- Agrupamiento de 3 o más parientes en un mismo grupo familiar.
- Existencia de cáncer de próstata en 3 generaciones consecutivas de la familia paterna o materna del afectado.
- Existencia de 2 parientes afectados con manifestación clínica precoz (55 años de edad o menos).

Cuando un familiar de primer grado padece un cáncer de próstata, se duplica el riesgo como mínimo. Cuando dos o más familiares de primer grado se encuentran afectados, el riesgo aumenta entre 5 y 11 veces. Entre un 5-10% de los hombres con cáncer de próstata tendrían un CPH.

De los pacientes diagnosticados antes de los 55 años, más del 40% presentarían una susceptibilidad heredada. No se han podido demostrar diferencias en cuanto a grado de histológico y estadio entre los pacientes con CPH y los pacientes con cáncer de próstata esporádico.

Si se analiza la supervivencia, la mayoría de estudios muestran resultados similares (129-131), aunque algunos autores señalan peor pronóstico asociado al CPH (132).

La característica clínica más relevante es la edad en el momento del diagnóstico.

Como promedio, el CPH se diagnostica 6-7 años antes que el cáncer de próstata esporádico; por este motivo, los pacientes con CPH tienen más años de vida potenciales y, por lo tanto, mayor probabilidad de morir por cáncer de próstata. Así, por ejemplo, un estudio realizado en Suecia (133) muestra que un 50% de los hombres diagnosticados de cáncer de próstata mueren de su enfermedad. Este porcentaje aumenta hasta el 75% cuando se trata de pacientes con CPH.

El análisis de familias con CPH permite realizar estudios de ligamiento genético y la clonación de algunos de los genes implicados en el origen del cáncer de próstata. La probable herencia poligénica, la contribución de los factores ambientales y la existencia de factores genéticos adicionales que modifican el riesgo de cáncer, dificultarán el análisis

genético.

### **Quimioprevención**

La prevención del cáncer puede llevarse a cabo incidiendo en tres niveles posibles:

1. Reducir la exposición a toxinas ambientales.
2. Modificar aquellas conductas que puedan suponer un riesgo.
3. La administración de algún agente farmacológico a los pacientes de riesgo.

Con los conocimientos actuales de la etiología y la historia natural del cáncer de próstata, parece que la quimioprevención sería la estrategia a seguir en la prevención de este tumor. Y sobre todo el esfuerzo más importante en quimioprevención se ha centrado en la regulación hormonal del epitelio prostático.

El finasteride, un inhibidor de la 5-alfa-reductasa, inhibe el paso de la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, el andrógeno primario prostático. Los resultados obtenidos en el ensayo del *Prostate Cancer Prevention Trial* concluyen que el finasteride previene o retrasa el cáncer de próstata (134).

## **2.4.-Diagnóstico del cáncer de próstata**

### **2.4.1.-Diagnóstico precoz**

Podemos definir el diagnóstico precoz en determinada población como la evaluación de varones asintomáticos (población en riesgo, antecedentes, factores hereditarios o exógenos) (135, 136).

Su objetivo está marcado por disminuir la mortalidad como consecuencia del cáncer de próstata y aumentar los años de vida ajustados por la calidad.

Podemos definir dos grupos de cribado precoz:

1. Diagnóstico precoz poblacional o colectivo: entendido éste como el cribado que forma parte de un estudio o análisis, y que lo inicia la persona encargada de dicho cribado.
2. Diagnóstico precoz oportunista: es un cribado individual, que busca la propia persona, el mismo sujeto objeto de diagnóstico es el que busca la exploración y estudio por parte del médico.

Su diagnóstico se basa, hoy día, en tres pilares diagnósticos: Tacto rectal

sospechoso, nivel elevado de PSA y biopsia transrectal ecodirigida.

Diversos estudios demuestran que el uso combinado de las tres exploraciones mejora la detección del tumor, ya que la utilización aislada de cada uno de ellos no ofrece suficiente rentabilidad diagnóstica (135-137).

En los últimos años se está haciendo bastante crítica en el hecho del excesivo énfasis en el diagnóstico temprano del cáncer de próstata, el cual genera tratamientos en muchos casos innecesarios con sus consecuencias, y la consecuente connotación al paciente de tener “cáncer”, con la implicación familiar, personal, psicológica que ello supone (138).

Con el fin de intentar mejorar el rendimiento diagnóstico de los elementos “clásicos” de cribado (PSA y ecografía transrectal) se han hecho en los últimos años multitud de estudios, y se han ido introduciendo nuevos métodos (ecografía transrectal en 3D, color doppler, power doppler y contraste ultrasonográfico) para completar a los usados inicialmente y que permitan un enfoque diagnóstico más adecuado del paciente con sospecha clínica de cáncer de próstata (139, 140).

Según los resultados de varios ensayos actuales aleatorizados, la mayor parte de las principales sociedades urológicas, concluyen que, a día de hoy, no resulta apropiado el cribado colectivo generalizado del cáncer de Próstata. Pero, por el contrario, la detección precoz individualizada (cribado oportunista) debe ofrecerse a personas tras una buena educación e información sanitaria.

Para que tenga interés el realizar un screening de una determinada patología han de darse una serie de condiciones (141):

1. Que la patología a tratar constituya un grave problema sanitario por su incidencia, prevalencia, gravedad y coste económico.
2. Que existan medios de diagnóstico útil, idealmente seguro, barato y fácil de realizar.
3. Que existan tratamientos eficaces y que aplicados precozmente y en fase asintomática, aumenten la supervivencia y disminuyan la morbi-mortalidad respecto al tratamiento aplicado en fase sintomática.
4. Que el screening tenga un efecto significativo tanto cualitativo como cuantitativo sobre la esperanza de vida. Sería ideal que el tratamiento no produjese una morbilidad importante.

Aún así dos preguntas siguen sin respuesta y continúan dando lugar a controversias y a actuaciones empíricas:

1. A qué edad debe iniciarse la detección precoz.
2. Cuál es el intervalo para el PSA y el tacto rectal.

Por ello para ser capaces de detectar precozmente un mayor número de cánceres prostáticos es imprescindible tener en cuenta dos supuestos fundamentales:

1. La necesidad de limitar y restringir la indicación de biopsia prostática (142), aumentando fundamentalmente la rentabilidad diagnóstica del PSA.

Se han desarrollado diversas formas moleculares del PSA en función de distintos parámetros como la edad, el volumen prostático y de la zona transicional, velocidad de PSA, etc. Con el objetivo de aumentar su especificidad sin provocar una pérdida importante en su sensibilidad.

2. Aumentar el rendimiento diagnóstico de la biopsia prostática mediante (142):
  - Elementos de diagnóstico por imagen, que nos permitan un mejor análisis morfológico de la glándula prostática y aumentar la habilidad de discriminar lesiones benignas y malignas, realizando biopsias prostáticas dirigidas.
  - La mejora de nuestro esquema de biopsia prostática para conseguir una mayor tasa de detección, realizando biopsias selectivas sobre zonas sospechosas e intentando disminuir el número de cilindros aleatorios innecesarios.

#### **2.4.2.-Tacto rectal.**

El tacto rectal sigue siendo la prueba inicial más utilizada en el diagnóstico del cáncer de próstata, aunque muy poco sensible. Tiene grandes limitaciones, pues el tacto es subjetivo, ya que está muy influenciado por la experiencia del clínico, correcta técnica, colaboración del paciente y nivel de sospecha (143). Definiciones de la lesión palpada como “grande” “pequeña” “difuso” “focal” son difícilmente reproducibles en la práctica clínica (144).

Por ello podemos decir que el TR tiene baja sensibilidad y alta especificidad (aproximadamente un 82%) con un valor predictivo positivo de 6-39% cuando se utiliza en programas de cribaje del cáncer de próstata (145, 146). La sensibilidad del TR para predecir la enfermedad órgano-confinada es sólo de un 50%, cuya sensibilidad disminuye

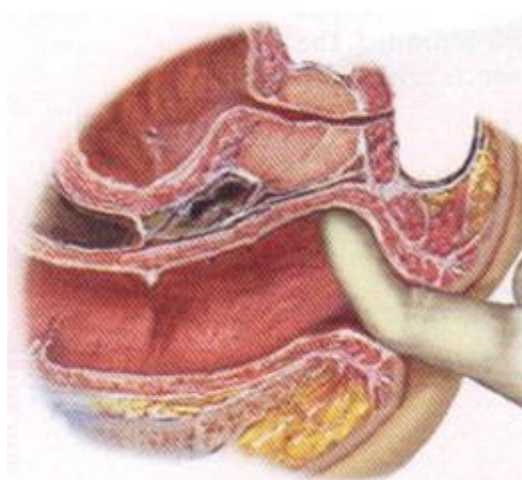


aún más en pacientes con bajos niveles de PSA.

Por ello, la determinación del estadio clínico con este procedimiento es inexacta, con lo que para el estadiaje no debe ser el único método utilizado (147).

La mayoría de los cánceres de próstata se localizan en la zona periférica de la glándula prostática, con lo que será posible su palpación mediante tacto rectal cuando su volumen sea mínimo de unos 2-3 cc (148). En cuanto nuestro TR indique algún grado de sospecha, o duda, será candidato e indicación absoluta de biopsia prostática.

De 100 tactos rectales, 18 cánceres de próstata serán diagnosticados gracias a un tacto rectal sospechoso (independiente del PSA) (148).



**Figura 1.** Tacto rectal. Evaluación de la cara posterior prostática, cuello vesical y vértice prostático. Tomado de Balkissoon (149).

Para Cooner, aproximadamente el 12% de los tumores de próstata detectables tienen cifras normales del PSA y un tacto rectal anormal (150). En diferentes estudios de screening, se han encontrado alteraciones del TR en aproximadamente en un 15 %, (151) detectando en ellos una tasa de cáncer de próstata alrededor del 10%.

El TR puede detectar pacientes con carcinomas prostáticos que pasarían inadvertidos si el PSA fuese usado como único método de detección (un 25% de los carcinomas de próstata diagnosticados) (151).

La simplicidad, bajo coste, y la ausencia de efectos adversos y la capacidad para detectar en algunas ocasiones carcinomas de próstata potencialmente curables ayudan a defender su utilización (152). Sin embargo, el screening realizado únicamente con tacto rectal, ha sido asociado con bajas tasas de detección (151). El porcentaje alcanzado con el tacto rectal es del 0.78 al 1.7%, inferior al alcanzado con el PSA o la ecografía transrectal. Esto unido a la poca detección de tumores curables (con gran número de falsos

positivos), y el cierto grado de incomodidad para el paciente causado por este examen, determinan que la utilización del TR como único método de screening no sea apropiado (151).

#### **2.4.3.-El antígeno prostático específico (PSA)**

El descubrimiento y posibilidad de determinar en sangre la concentración de PSA supuso y ha supuesto una revolución en el diagnóstico del Cáncer de Próstata (153).

Descubierto por Wang y cols en 1979, el PSA es una glucoproteína segregada casi exclusivamente por el epitelio de los acinos prostáticos (154). Tiene actividad proteolítica y forma parte del grupo de las kalikreínas humanas (67).

Hasta 1991, el PSA era el único marcador órgano específico (con la posible excepción de la tiroglobulina) pero no así marcador de patología prostática (154, 155).

La función del PSA es la licuefacción del semen tras la eyaculación, evita su coagulación y así permite liberar los espermatozoides para que migren en el tracto genital femenino.

Prácticamente es una proteína de síntesis exclusiva en la próstata y sólo una pequeñísima parte (< 0,1%) del PSA pasa a la circulación sanguínea, donde está unido a la antitripsina y a la alfa 2-macroglobulina (156, 157).

Los niveles de otras sustancias secretadas por la glándula prostática, por ejemplo, como la fosfatasa ácida sérica, no son casi nunca, tan sensibles como los niveles de PSA para un diagnóstico clínico determinado.

Una parte del PSA permanece libre o “no fijado”, es precisamente el PSA que pasa a la sangre el que se determina para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de próstata, en el que el nivel de PSA suele ser elevado como consecuencia de la rotura de la capa de células basales y de la membrana basal por las células neoplásicas (158). Ya que es producido casi exclusivamente por el tejido epitelial prostático, que se puede cuantificar en suero y que presenta una alta sensibilidad, se suele utilizar como test inicial en el diagnóstico del cáncer de próstata.

A diferencia del tacto rectal o la ecografía transrectal, es una prueba cuantitativa, reproducible, fácilmente tolerada y aceptada por el paciente, además es barata y nos reproduce resultados independientemente del observador, prueba objetiva.

El uso del PSA para la detección precoz del cáncer de próstata ha aumentado de un modo notable la incidencia de esta neoplasia, provocando una disminución del número

de pacientes con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y una disminución de la tasa de mortalidad por cáncer prostático (159).

El PSA tiene valor específico de tejido, no de patología. Como hemos dicho tiene una alta sensibilidad, pero al contrario es una prueba poco específica (influenciada por adenomas prostáticos, HBP y otras causas) (155).

El rango normal lo solemos delimitar arbitrariamente entre 0-4 ng/ml, pero no existen valores de referencia internacionales aceptados de forma generalizada (155).

### **Porcentaje de PSA libre. Cociente PSA libre / PSA total**

Indica qué cantidad de PSA circula libre comparado con el que está unido a proteínas.

Varios estudios afirman que el % de PSA libre es menor en pacientes con cáncer de próstata frente a aquellos con HBP.

Y otros, se han encargado de demostrar el beneficio potencial del PSA libre en cuanto a la reducción del número de biopsias innecesarias, hasta en un 20% con un punto de corte de PSA libre del 25%. Según la FDA, se puede considerar que el PSA libre es un arma útil en el diagnóstico y screening del cáncer de próstata en pacientes con PSA de 4-10 ng/mL.

Autores han visto que la probabilidad de cáncer de próstata ajustado a la edad es más efectivo cuando se usa el porcentaje de PSA libre y PSA total, que el PSA de forma aislada, incluso más efectivo en diferenciar de patología benigna (160).

### **Velocidad del PSA**

La velocidad del PSA es el cambio de valor del PSA conforme avanza el tiempo, y fue descrita por primera vez por Carter en 1992. Es un incremento anual absoluto medido en ng/ml/año (161).

Es un parámetro muy utilizado como seguimiento de los pacientes con sospecha clínica de cáncer de próstata más que como propio indicador para solicitar la biopsia.

Se usa como punto de corte la cifra de 0.75-1 ng/mL/año.

### **Densidad de PSA (PSAD)**

Concepto definido por Benson en 1992 (162). Corresponde al cociente entre PSA y volumen prostático (que se determina calculando el tamaño de la glándula con ecografía transrectal).

El estudio de Benson demostró que había una diferencia estadísticamente significativa en el PSAD en hombres con cáncer de próstata, frente aquellos con HBP, pero no ha continuado siendo demostrado en estudios posteriores (163).

### **PSA específico por edad**

Son intervalos creados con el fin de aumentar la sensibilidad en pacientes jóvenes y la sensibilidad en pacientes mayores, siempre con el mismo objetivo, evitar la realización de biopsias innecesarias. Es conocido que la medida del PSA es diferente con la edad, independiente de otros factores.

### **Rangos de edad-PSA (165)**

<b>EDAD (años)</b>	<b>PSA (ng/ml)</b>
40-49	2.5
50-59	3.5
60-69	4.5
70-79	6.5

En un trabajo realizado por Carter (164), en relación con cambios longitudinales en los valores del PSA en pacientes sin HBP o cáncer, no encontró diferencias significativas con la edad, sin embargo, Babaian (165) sí halló una relación significativa en la cifras del PSA en relación de la edad cuando se consideraba el volumen de la glándula.

Con el paso del tiempo, se producen muchos cambios microscópicos y macroscópicos que afectan a la concentración de PSA en el suero. Independiente del tamaño, otros factores que pueden alterar sus cifras son la existencia de prostatitis subclínicas, isquemia prostática o infarto.

Pero son muchos los estudios realizados a este respecto y que confirman el aumento en la media del PSA con la edad (67, 166-168).

### **Isoformas del PSA (158)**

En lo referente al PSA, existen en múltiples isoformas moleculares (169):

- BPSA (PSA relacionado con HBP)
- PSA inactivo y el proPSA, relacionados con el CaP

En 2003, un estudio en hombres con PSA de 2-10 ng/mL demostró que el % de proPSA calculado como el proPSA, dividido por el PSA libre, fue más específico en detectar cáncer de próstata que el PSA complejo o el PSA libre en solitario (170).

Otros autores demuestran que en pacientes con PSA 2,5-4 ng/mL, el %proPSA mejora al % de PSA libre en la detección del cáncer prostático y evita biopsias innecesarias (171).

### **Otros marcadores tumorales**

Algunos nuevos biomarcadores son:

- La Kalicreína Humana glandular 2 (hK2).
- Interleukina-6, el TGF- $\beta$ 1, alfa1 quimiotripsina (172).
- Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) (94).
- PCA3 (de reciente uso los últimos años por su sencilla determinación en orina).

#### **2.4.4.-Biopsia prostática**

En su comienzo la biopsia de próstata se realizaba a ciegas sobre las zonas sospechosas según el tacto rectal; autores como Rifkin, introducen en 1983 la biopsia de próstata ecodirigida como técnica diagnóstica en el cáncer de próstata (173).

Otros autores como Torp-Pedersen continuaron con el desarrollo de la biopsia ecodirigida, convirtiéndose, hoy en día, en elemento diagnóstico fundamental en la detección del cáncer de próstata (174).

## **Biopsia estándar**

La necesidad de una biopsia de próstata (10 o 12 cilindros) ha de determinarse en función de la concentración de PSA, un tacto rectal sospechoso o ambos. También debe tenerse en cuenta la edad del paciente, enfermedades concomitantes (índice ASA e Índice de comorbilidad de Charlson) y las consecuencias terapéuticas.

El primer valor elevado de PSA no debería conllevar una biopsia inmediata. El valor de PSA debe repetirse tras varias semanas en condiciones óptimas: sin eyaculación previa ni manipulación (sondas, cistoscopia o resección transuretral, y sin infección urinaria) en el mismo laboratorio, utilizando los mismos métodos (grado de comprobación científica: 2a) (175, 176).

## **Biopsias de repetición**

Las indicaciones de las biopsias de repetición son:

- -Elevación del PSA o PSA persistente, y tacto rectal sospechoso.
- -Proliferación microacinar atípica (ASAP).

El momento óptimo para repetir la biopsia es muy controvertido, depende del resultado histológico de la biopsia basal y de una sospecha persistente de cáncer de próstata (PSA alto o elevación importante, tacto rectal sospechoso, antecedentes familiares). Cuanto mas tarde se practique la biopsia de repetición, mayor es la tasa de detección (177).

## **Limitaciones de la biopsia prostática**

Las limitaciones de la biopsia prostática pasan por la incapacidad de diagnosticar un cáncer prostático en primeras biopsias, siendo necesario llevar a cabo biopsias de repetición (incluso con un gran número de cilindros), y sobre todo en esas situaciones dónde el PSA continúa subiendo y la biopsia previa es negativa.

Esto es entendible, ya que no es posible mapear toda la glándula, siendo necesarios elementos de imagen como el power doppler y/o el contraste sonográfico que permiten

incluir cilindros de las zonas sospechosas y reducir el número total de cilindros de la biopsia aleatoria estándar, cuestiones que se mencionaran al explicar estos métodos diagnósticos de imagen.

## **2.5.-Pronóstico**

La base para determinar los factores pronósticos es el conocimiento y comprensión de la historia natural de la enfermedad y cómo diversos factores influyen en su progresión (178).

Dado que hemos intentado un acercamiento al entendimiento de estos datos en los apartados previos, vamos a intentar delimitar esos factores pronósticos que es lo que nos atañe en este apartado.

En el día a día de la práctica clínica, se ve cómo hay diferencias importantes en la eficacia del tratamiento en pacientes con cáncer de próstata. Diferentes pacientes reaccionan de forma distinta a un mismo tratamiento. Por ello, se debe individualizar el tratamiento a cada enfermo, no un tratamiento es a una enfermedad.

Para conseguir esto lo primero y fundamental es estratificar los diferentes factores que influyen en el mismo.

Se necesitan factores que puedan predecir la progresión y supervivencia en el momento del diagnóstico.

Varios hallazgos clínicos, bioquímicos y patológicos han sido utilizados para predecir el pronóstico de pacientes con carcinoma de próstata (179-181):

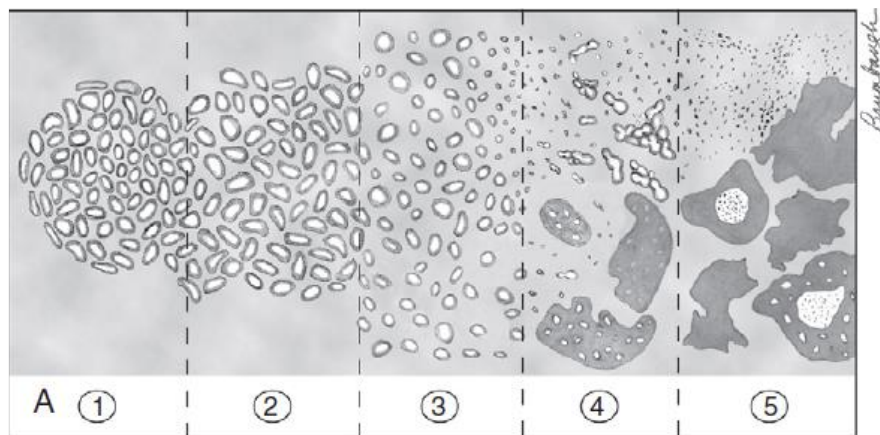
- Estadío clínico y patológico.
- Grado histológico.
- Morfología nuclear y nucleolar.
- Volumen tumoral.
- Receptores de hormonas esteroideas.
- Niveles de fosfatasas ácidas y alcalinas.

Se usa la combinación de dichos factores, formando grupos de riesgo que permite obtener información pronostica más exacta que con cada uno de ellos de modo individual. Estos factores nos aportan valiosos datos para poder estimar la calidad de vida así como el pronóstico.

Son factores de riesgo individuales:

- El estadio clínico.
- El grado de Gleason.
- Niveles de PSA previos al tratamiento.

Pero a pesar de múltiples estudios y conocimiento de estos factores, hasta la fecha, no se ha demostrado consistentemente la utilidad de estas variables (180, 182).



**Figura 2.** Gleason score (183).

### **3.-Prostatectomía radical: Tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata**

#### **3.1.-Reseña histórica**

Cuando Albarrán y Motz (184), describen por primera vez las glándulas periuretrales incluidas en el espesor de las fibras longitudinales del músculo liso de la pared uretral entre veromontanum y el cuello vesical, junto a la descripción lobular de la próstata que popularizó Lowsley (185), la división cráneo caudal propuesta por Gil-Vernet (186), basada en criterios morfológicos, funcionales, embriológicos e incluso histológicos, y por último, la división topográfica zonal propuesta por McNeal (45), han sido hitos trascendentales en el conocimiento anatómico de la próstata.

La primera prostatectomía radical perineal fue llevada a cabo por Hugh Hampton Young en 1904. El inicio de la técnica quirúrgica en sí, se debe primero a la descripción



del acceso retroperitoneal para la prostatectomía realizado por Millin en 1947, y la enorme propagación en este momento para la prostatectomía radical retropúbica (PRR) se debe a las aportación anatómo-quirúrgicas de Patrick Walsh (187), realizadas en la década de los 80, por las cuales hemos podido lograr los resultados oncológicos y funcionales que tenemos actualmente en el tratamiento del CaP.

La primera prostatectomía radical laparoscópica fue publicada por Schuessler en 1992. A pesar de tener la colaboración de grandes laparoscopistas como Clayman y Kavoussi, la experiencia no convenció a los autores y en 1997 publicaron su pequeña casuística desaconsejando la técnica por no ofrecer ventajas sobre la cirugía convencional. En este periodo de tiempo sólo se publican dos trabajos sobre el tema: una experiencia en animales (188) y un caso clínico exitoso comunicado por Raboy (189). En 1998 Guillonnet y cols. (190) publican su experiencia preliminar en 28 casos.

A partir de entonces la técnica se generalizó y varios hospitales europeos la comenzaron a realizar sistemáticamente, de tal forma que en el congreso de la AUA del 2001, se presentó un trabajo multicéntrico con 1.228 pacientes operados entre enero de 1998 y noviembre de 2000 (191). La técnica ha tenido una difusión rápida y amplia por América, Europa y el resto del mundo, ya existen varios hospitales en el globo que han presentado sus experiencias.

### **3.2.-Indicaciones de la prostatectomía radical**

#### **3.2.1.-Cáncer de próstata localizado de bajo riesgo**

El cáncer de próstata localizado de bajo riesgo (cT1, T2a, Gleason 2-6 y PSA < 10 ng / mL), según las recomendaciones de la Guía Europea de Urología debe manejarse de la manera que sigue:

#### **Estadio T1a - T1b**

Estadio T1a se define como un hallazgo histológico incidental de cáncer en < 5 % del tejido prostático resecaado [resección transuretral de la próstata (RTUP) o adenomectomía abierta]. Estadio T1b se define como > Cáncer de 5 %. Las series publicadas han demostrado un estadio pT0 en 4-21 % y un estadio órgano-confinado etapa en 47-85 % de los pacientes con RP posteriores (192).

### **Estadio T1c y T2a**

El tumor clínicamente inaparente identificado mediante biopsia con aguja a causa de un PSA elevado (cT1c) se ha convertido en el tipo más frecuente del CaP. En un paciente individual, es difícil diferenciar entre clínicamente insignificantes y aquel CaP que amenaza la vida. La mayoría de los informes, sin embargo, el estrés de que los tumores cT1c son en su mayoría significativos y no deben dejarse sin tratar, ya que hasta 30 % de los tumores cT1c son localmente avanzados en el análisis histopatológico final (193).

### **3.2.2.-Cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio**

El cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio (cT2b - T2c o Gleason = 7 o antígeno prostático específico 10-20 ng / mL) debe manejarse de la manera que se describe a continuación.

La prostatectomía radical es uno de los tratamientos estándares recomendados para pacientes con CaP de riesgo intermedio y una esperanza de vida > 10 años (194). El pronóstico es excelente cuando el tumor está confinado a la próstata, basándose en el examen patológico (195, 196). Una política de WW se ha propuesto para algunos pacientes con tumores localizados de riesgo intermedio (197). Sin embargo, cuando el tumor es palpable o visible en las imágenes y clínicamente confinado a la próstata, la progresión de la enfermedad se puede esperar en la mayoría de los supervivientes a largo plazo.

La mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad sin tratamiento T2 ha sido reportado como 6-10 años. El estadio T2b-T2c confinado a la próstata, pero con más de la mitad de un lóbulo o ambos lóbulos, progresará en > 70 % de los pacientes dentro de los 5 años (198). Estos datos han sido confirmados por un gran ECA que incluyó pacientes con CaP mayoría T2 y compara PR y WW. Los resultados mostraron una reducción significativa en la mortalidad específica de la enfermedad a favor de PR (199).

Un LDa se debe realizar en CaP localizado y riesgo intermedio, si el riesgo estimado de ganglios linfáticos positivos supera el 5 % (200). En todos los demás casos, LDa se puede omitir, lo que significa aceptar un bajo riesgo de perder linfáticos positivos. LD limitada ya no debería llevarse a cabo, ya que esto pasa por alto por lo menos la mitad de los ganglios involucrados.

### **3.2.3.-Cáncer de próstata de alto riesgo y localmente avanzado**

El CaP de alto riesgo y localmente avanzado (cT3a o Gleason 8-10 o prostático PSA > 20 ng / mL) ha de manejarse como se describe a continuación:

El uso generalizado de la prueba de PSA ha llevado a una importante descenso de estadio y el grado del CaP, con un > 90 % de los hombres actualmente diagnosticados con enfermedad clínicamente localizada (201). A pesar de las tendencias al CaP de bajo riesgo, 20 a 35 % de los pacientes con CaP recién diagnosticado todavía se clasifica como de alto riesgo , sobre la base de cualquier cifra de PSA > 20 ng / mL, Gleason > 8 , o un estadio clínico avanzado (202).

#### **Cáncer de próstata localmente avanzado: cT3a**

El estadio T3a se define como cáncer que se ha perforado la cápsula de la próstata. En el pasado, CaP localmente avanzado se observó en aproximadamente el 40 % de todos los tumores diagnosticados clínicamente. Esta cifra es menor en la actualidad, aunque su manejo sigue siendo controvertido. El tratamiento quirúrgico del estadio clínico T3 tradicionalmente se ha desalentado (203), sobre todo porque los pacientes tienen un mayor riesgo de márgenes quirúrgicos positivos y metástasis ganglionares y / o recidiva a distancia (204, 205).

#### **Cáncer de próstata ISUP 4-5**

Aunque la mayoría de los tumores poco diferenciados se extienden fuera de la próstata, la incidencia de la enfermedad limitada al órgano es de 26-31%. Los pacientes con tumores de alto grado confinados a la próstata en el examen histopatológico todavía tienen un buen pronóstico después de la PR. Además, un tercio de los pacientes con una puntuación de Gleason de la biopsia > 8, de hecho, van a tener una puntuación Gleason < 7 en la pieza quirúrgica con mejores características pronósticas.

El valor de PSA y porcentaje de biopsias de próstata positivas pueden ayudar a seleccionar a los hombres con CaP de alto grado que tienen más probabilidades de beneficiarse de la PR (206).

#### **Cáncer de próstata con el PSA > 20 ng / mL**

Yossepowitch et al. han informado de los resultados de la PR como monoterapia en los hombres con PSA > 20 ng/ml, en una cohorte de tumores sobre todo clínicamente

órgano-confinados, y se encontró una tasa de recaída del PSA del 44% y el 53% a los 5 y 10 años, respectivamente (207).

La LDe se debe realizar en todos los casos de alto riesgo , debido a que el riesgo estimado de ganglios positivos es 15 a 40 % (200). LN limitada ya no debería llevarse a cabo, ya que no alcanza al menos la mitad de los ganglios afectados.

### **3.2.4.-Complicaciones de la prostatectomía radical**

Con la introducción de las técnicas mínimamente invasivas para el tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata se esperaba conseguir una reducción en la morbilidad y permitir una recuperación postoperatoria más rápida.

Se han publicado muchos estudios en los que se comparan los resultados de la cirugía mínimamente invasiva con los de la cirugía abierta centrándose principalmente en las pérdidas de sangre durante la cirugía, los días de hospitalización, la continencia urianria, la disfunción eréctil y otros indicadores de calidad de vida (208). En términos oncológicos se ha demostrado que las tres técnicas tienen resultados similares (209). con ventajas en términos de dolor posoperatorio, días de hospitalización y sangrado intraoperatorio para las técnicas mínimamente invasivas (210). Es importante destacar que las ventajas publicadas de las técnicas mínimamente invasivas se suelen alcanzar con un elevado número de intervenciones y esas diferencias llegan a desaparecer cuando las las diferentes técnicas son realizadas por cirujanos altamente experimentados (209).

#### **Complicaciones precoces**

Suelen ser secundarias a lesiones intraoperatorias que en ocasiones pasan inadvertidas, dificultad técnica o escasa experiencia del cirujano. Encontramos el sangrado intraoperatorio, lesiones de órganos vecinos, fugas urinarias o fistulas, infecciones del tracto urinario, linfoceles y problemas de las heridas quirúrgicas.

#### **Complicaciones tardías**

Las complicaciones tardías más frecuentes y que producen un mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes sometidos a prostatectomía radical son la disfunción eréctil (DE) y sobre todo la incontinencia urinaria. Las tasas de DE tras la prostatectomía varían en los estudios entre un 14-90% (211). Los resultados de un estudio prospectivo no aleatorizado publicados en 2015 demuestran que, a los 12 meses de la intervención, las tasas de continencia alcanzadas con la cirugía robótica y la cirugía abierta son

similares con una OR: 1.08 (95% CI: 0.87-1.34) sin embargo las tasas de disfunción eréctil fueron menores con la cirugía robótica siendo estas diferencias estadísticamente significativas (212). La tasa de complicaciones tardías es mayor en pacientes de edad avanzada.

#### **4.-Interrelación de la patología psiquiátrica con el pronóstico del cáncer de próstata tratado mediante prostatectomía radical.**

Se ha descrito en la literatura una estrecha relación entre la patología psiquiátrica y la patología oncológica, no obstante, también se ha observado una escasa red de investigación conjunta entre la comunidad oncológica y la comunidad de salud mental (213).

En un estudio del año 2013, se evaluaron 1463 artículos publicados entre 2001 y 2011, en los que se describía o analizaba la interrelación entre el cáncer y la salud mental. Estos artículos, que ponían el foco en ambas patologías, suponían el 0'26% de la investigación oncológica y el 0'51% de la investigación en salud mental, según los resultados del estudio, concluyendo los autores que la intersección entre ambos tipos de enfermedad recibía escasa atención en cada campo de investigación. Del total de artículos revisados en dicho trabajo, observaron que más del 80% analizaban el impacto del cáncer en la salud mental, y un 5% analizaban el estrés postraumático en los cuidadores de los pacientes con cáncer. No obstante, señalan que solo en uno de los artículos se evaluó el impacto de los trastornos mentales en la patología oncológica e hicieron énfasis en la falta de estudios que evalúen las consecuencias de la patología psiquiátrica en la evolución del cáncer. De las patologías oncológicas, la más frecuente fue el cáncer de mama, y de las patologías psiquiátricas la más frecuente fue la depresión (214).

Concretamente, con respecto a la patología oncológica prostática, otro artículo del 2013 ya señalaba que había una escasez de investigación en torno a la ansiedad específica del cáncer como posible factor pronóstico en la supervivencia del cáncer de próstata (215).

En un estudio del 2019, en el que se hace una revisión de la depresión y el cáncer de próstata, los autores concluyen que, aunque está ampliamente estudiado el impacto del cáncer en la salud mental y cómo puede ser un factor para desarrollar depresión y otros trastornos psiquiátricos, hay una falta de investigación en cómo los trastornos en salud mental afectan al cáncer y su evolución (216).

En otro estudio más reciente, del 2021, en el que evalúan la efectividad de intervenciones psicológicas en la depresión y ansiedad en pacientes con cáncer de próstata, también señalan la importancia y la necesidad de futuras investigaciones que evalúen el impacto de la salud mental en la progresión y supervivencia a largo plazo del cáncer (217).

A continuación, recogeremos en el presente texto la bibliografía encontrada en la que se ha estudiado la relación de los trastornos mentales con el pronóstico del cáncer.

En un estudio publicado en 1969, se encontró que los pacientes con un primer diagnóstico de trastorno del estado de ánimo, trastorno ansioso o trastorno por uso de sustancia, tras el diagnóstico de una patología oncológica, podría aumentar el riesgo de mortalidad cáncer-específica, en comparación con aquellos pacientes con un diagnóstico psiquiátrico previo (218).

En cuanto al impacto de la depresión en la evolución del cáncer de próstata, dos estudios encontraron mayor riesgo de mortalidad (219) y menor propensión a llegar hasta el tratamiento final y una peor supervivencia (220) en pacientes con cáncer de próstata localizado si tenían depresión. Otro estudio observó que la presencia de depresión predijo mayor disfunción sexual y urinaria tras el tratamiento del cáncer de próstata (221).

Con respecto a la relación de la ansiedad con la evolución del cáncer de próstata, un estudio en 2009 reportó que la presencia de ansiedad específica de cáncer (CSA) predijo una introducción más precoz de terapia de deprivación androgénica en pacientes con recidivas tras el tratamiento inicial del cáncer de próstata localizado (222), mientras que otro estudio más reciente observó que la presencia de CSA no tuvo repercusión en la evolución clínico-terapéutica del cáncer prostático (223). No encontramos en la literatura estudios que evaluaran la presencia de un trastorno de ansiedad diagnosticado con anterioridad al proceso oncológico y su impacto en el cáncer de próstata.

En un estudio del 2020, se hipotetizó que la presencia de una escasa calidad del sueño repercutiría en una mayor agresividad del tumor prostático, no obstante, los resultados de esta asociación en una muestra de más de cinco mil pacientes fueron inconsistentes (224)

En los últimos años se han publicado tres estudios evaluando el impacto del trastorno mental grave, en el que se incluyen los trastornos psicóticos como la esquizofrenia, en el pronóstico del cáncer y del cáncer de próstata. Un estudio reveló que los pacientes con trastorno mental grave recibieron un diagnóstico de cáncer adecuado en menor proporción con respecto a aquellos sin trastorno mental grave, y que ello repercutió

en una peor supervivencia al cáncer (225). Otro estudio observó que aquellos pacientes con trastorno mental grave eran menos propensos a recibir el tratamiento definitivo para el cáncer de próstata y tuvieron peor supervivencia a cinco años tras el diagnóstico (226). Otro estudio más reciente encontró que los pacientes con un trastorno mental grave eran menos propensos a recibir uno de los cuatro tipos más comunes de screening oncológico: mama, cérvix, colon y próstata (227). Un estudio observó que los pacientes con trastorno psiquiátrico mayor no tuvieron peores resultados clínicos tras la radioterapia para el cáncer de próstata (228).

En cuanto al impacto de los trastornos por uso de sustancias, un meta-análisis encontró que el consumo de tabaco incrementó de forma significativa la mortalidad cáncer de próstata – específica, así como las recurrencias del mismo (229). Otro estudio que evaluó el impacto del consumo de alcohol posterior al diagnóstico de cáncer de próstata, observó que este consumo patológico aumentó la mortalidad cáncer de próstata – específica, aunque señala que futuras investigaciones para confirmar esta relación son necesarias (230).

Así, observamos cómo el impacto de los trastornos psiquiátricos en la evolución del cáncer de próstata es un campo de investigación aun poco estudiado y en el que, según la escasa bibliografía encontrada a este respecto y la conclusión de diversos autores, es necesario llevar a cabo más trabajos de investigación (214), (215), (216), (217).





## **II.-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **1.-HIPÓTESIS**

La patología psiquiátrica podría tener un impacto en el pronóstico y la supervivencia de los varones con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical.

## **2.-OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

1.-Evaluar la prevalencia de la patología psiquiátrica previamente al tratamiento de cáncer de próstata mediante prostatectomía radical.

2.-Identificar la influencia de los diagnósticos psiquiátricos en la supervivencia en pacientes con cáncer de próstata tratados mediante prostatectomía radical.

3.-Averiguar la relación de los diagnósticos psiquiátricos con la necesidad de tratamientos coadyuvantes después de la prostatectomía radical.

4.-Establecer la asociación de los diagnósticos psiquiátricos con la probabilidad de que aparezcan STUI o IUE moderada-severa después de la prostatectomía radical.

5.-Conocer cuál patología psiquiátrica es más prevalente y cuál se relaciona con la supervivencia en hombres con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical.



### **III.-MATERIAL Y MÉTODO**



## **1.-Generalidades**

Se realiza un estudio multicéntrico observacional de carácter retrospectivo. Se revisaron historiales clínicos de 1078 varones intervenidos mediante prostatectomía radical (PR) por cáncer de próstata órgano-confinado.

El Protocolo de Investigación con Código CAAV/2019/22 fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario Nuestra Señora de Sonsoles de Ávila.

Los pacientes fueron atendidos en el Hospital Universitario de Salamanca (37007 Salamanca, España), Hospital Universitario Virgen del Castañar (37700 Béjar. Salamanca, España), Hospital General Santísima Trinidad (37007 Salamanca, España), Hospital Universitario Nuestra Señora de Sonsoles de Ávila (05004 Ávila, España).

A partir de la información contenida en los historiales clínicos, se elaboraron los cuadernos de recogida de datos. Se elabora un documento electrónico Excell de recogida de datos que contiene las variables estudiadas. Los datos son analizados con un paquete estadístico SPSS v25.

## **2. Instalaciones**

Es un estudio realizado por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontostomatología con vínculos con APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León) a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

La recolección de datos se lleva a cabo sobre la documentación clínica del Grupo de Investigación.

El Grupo de Investigación tiene su sede en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, Avda. Alfonso X El Sabio s/n. 37007 Salamanca.

## **3.Método**

### **3.1.Selección muestral**

Se estudió una muestra de 1078 varones intervenidos mediante prostatectomía radical (PR) por cáncer de próstata órgano-confinado atendidos en el Hospital Universitario de Salamanca (37007 Salamanca, España), Hospital Universitario Virgen del Castañar (37700 Béjar. Salamanca, España), Hospital General Santísima Trinidad

(37007 Salamanca, España), Hospital Universitario Nuestra Señora de Sonsoles de Ávila (05004 Ávila, España).

El material de estudio consiste en los historiales clínicos de la muestra de pacientes intervenidos mediante prostatectomía radical por cáncer de próstata órgano-confinado en los centros asistenciales mencionados tomando como referencia la fecha de 1 de junio de 2018 y seleccionando secuencialmente de forma sucesiva, exhaustiva y retrospectiva a todos los pacientes intervenidos hasta el 1 de junio de 2006. La fecha de 1 de junio 2018 se decide para evaluar el control evolutivo mínimo superior a tres años posteriores al tratamiento para minimizar los sesgos de la evaluación de la supervivencia

### **3.2. Diseño**

Se trata de un estudio multicéntrico retrospectivo observacional de los historiales clínicos de 1078 varones intervenidos mediante prostatectomía radical (PR) por cáncer de próstata órgano-confinado.

### **3.3. Grupos de estudio**

Se identifican grupos de estudio según la presencia de patología psiquiátrica o no previa a la PR:

-Grupo GP: pacientes con patología psiquiátrica previa a la PR.

-Grupo GNP: pacientes sin patología psiquiátrica o “no patología psiquiátrica” previa a la PR.

### **3.4. Variables estudiadas**

1-Edad del paciente.

2-VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS: Peso y talla expresados como índice de masa corporal (IMC) según la fórmula:

$$IMC = \frac{\text{peso}(kg)}{\text{altura}^2(m)}$$

3.-Tiempo de seguimiento en días después de la PR.

4.-Antígeno prostático específico (PSA).

5.-Volumen prostático (en cc).

6.-Grado de agresividad histológica medido por el score Gleason.



7.-Abordaje quirúrgico para la prostatectomía: abierta retropúbica; laparoscópica o asistida por robot.

8.-Linfadenectomía en el procedimiento de PR.

9-TNM

Para el análisis del estadio del cáncer de próstata, se siguió la clasificación TNM (Tumor-Ganglios-Metástasis) de 2009 del cáncer de próstata (tabla 1) (231).

**T - Tumor primario**

TX - No se puede evaluar el tumor primario

T0 - Ausencia de datos de tumor primario

T1 - Tumor clínicamente inaparente no palpable, ni visible en las pruebas de imagen

T1a - El tumor es un hallazgo histológico fortuito en el 5 % o menos del tejido reseado

T1b - El tumor es un hallazgo histológico fortuito en más del 5 % del tejido reseado

T1c - Tumor identificado en una biopsia por punción

T2 - Tumor limitado a la próstata

T2a - El tumor afecta al 50% de un lóbulo o menos

T2b - El tumor afecta a más del 50% de un lóbulo, pero no a los dos lóbulos

T2c - El tumor afecta a los dos lóbulos

T3 - El tumor se extiende a través de la cápsula prostática

T3a - Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscópica del cuello de la vejiga

T3b - El tumor invade una o ambas vesículas seminales

T4 El tumor esta fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis

El pTNM se codificó según la tabla 1 para favorecer el análisis estadístico.

CÓDIGO	pTNM
1	T1a
2	T1b
3	T1c
4	T2a
5	T2b
6	T3a
7	T3b

Tabla 1. Codificación de la clasificación TNM para análisis estadístico.pTNM: clasificación TNM (Tumor-Ganglios-Metástasis) del cáncer de próstata.

10.-Presencia de complicaciones después de la PR.

Se consideraron complicaciones después de la prostatectomía: fístula urinaria prolongada (pero que no exigió reintervención); linfocelos (que sí precisaron re-intervención diferida a los 3 meses); infección de la herida quirúrgica; sangrado postoperatorio (que exigió transfusión, pero no reintervención), dehiscencia de herida quirúrgica (que requirió reparación diferida a los 3 meses).

11.-Evaluación del estado de salud mediante la escala ASA (American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification) (232).

12.-Presencia de síntomas del tracto urinario inferior (STUI) después de la PR.

13.-Incontinencia urinaria de esfuerzo (IU) después de la PR.

14.-Radioterapia (RT) después de la PR.

15.-Hormonoterapia (HT) después de la PR.

16.-Efectos secundarios de la RT y de la HT.

Como efectos secundarios de la RT y de la HT se evaluaron la fatiga, la disfunción eréctil y alteraciones cognitivas atribuidas a esos tratamientos.

17.-Enfermedades concomitantes.

18.-Antecedentes quirúrgicos.

19.-Tratamientos concomitantes.

20.-Supervivencia cáncer específica.

#### **4.Análisis estadístico**

Se analizaron los resultados con estadística descriptiva, t de Student, Chi2, test exacto de Fisher, análisis de la varianza ANOVA (con test de Scheffe's para muestras normales y Kruskal Wallis para otras distribuciones), estudios de correlación de Pearson y Spearman, análisis multivariante. El análisis multivariante utilizado fue de regresión logística. El análisis se realizó mediante la calculadora estadística automática SPSS v25. Se aceptó una significación estadística para  $p < 0,05$ .

#### **5.Cuestiones éticas**

Los profesionales colaboradores rellenan un cuaderno de recogida de datos por paciente.

En dicho cuaderno no constan datos personales o que puedan permitir el reconocimiento del sujeto, respetando la legislación vigente sobre la protección de datos de carácter personal. Todas las personas que intervienen en la investigación cumplen las

normas y legislación vigente de buena práctica clínica (233). Todas los pacientes atendidos por los especialistas que colaboran en con el Grupo de Investigación a nivel científico, en régimen de asistencia sanitaria pública o privada/concertada, al incluir a un paciente en la base de datos, firman el consentimiento informado para que se pueda usar la información clínica relativa a su proceso con fines estrictamente científicos y de investigación y siempre respetando el carácter confidencial de dicha información, Legislación específica por Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad y Consumo y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Las garantías, derechos y circunstancias concernientes a todo lo relacionado con los sujetos participantes en la presente investigación, cumplen los requisitos recogidos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica en España, que es una Ley consolidada cuya última actualización data de 2 de junio de 2011 (234).

Consentimientos informados de los pacientes (Real Decreto 651/93): por el diseño del estudio, no procede recabar el consentimiento informado por parte de los pacientes.

### **Conflicto de intereses**

El estudio se lleva a cabo sin presentar conflicto de intereses: Los investigadores no fueron incentivados. No se realizaron tratamientos adicionales, pruebas adicionales o gastos adicionales a los ordinarios del proceso presentado por los pacientes según los estándares de Guías de Buena Práctica Clínica (233) y Guía de la Asociación Europea de Urología (235).

### **CEIM**

El Protocolo de Investigación con Código CAAV/2019/22 fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario Nuestra Señora de Sonsoles de Ávila.

### **6.-Costes**

Los gastos originados por el procesamiento de los datos y la logística fueron soportados por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontología con vínculos con APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla

y León) a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

## **IV.RESULTADOS**



RESULTADOS

1. Edad en la muestra general y grupos GP y GNP

La edad media fue 63,42 años, SD 5,63, mediana 64, rango 45-73 (figura 3).

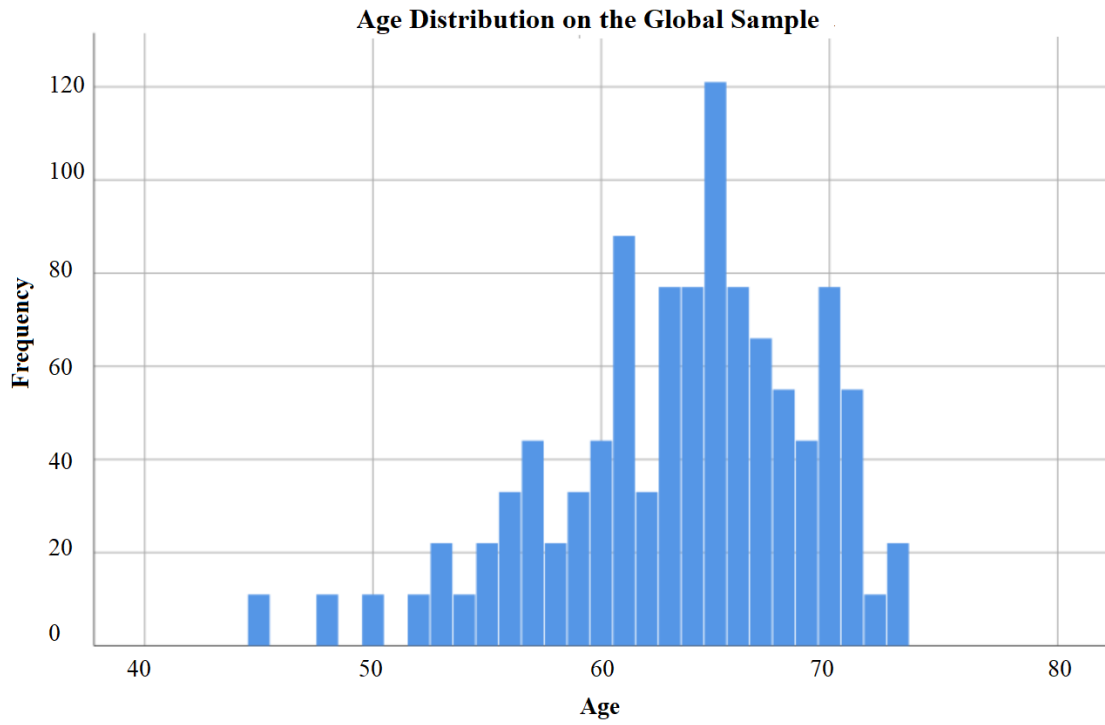


Figura 3. Distribución de la edad en la totalidad de los individuos.

La tabla 2 y las figuras 4 y 5 muestran la edad en los grupos, la edad fue inferior en el grupo GP ( $p=0,0006$ ) (prueba estadística U de Mann-Whitney).

Group	Age, mean	SD	Median	Range
GP	62.42	5.193	64.00	48-72
GNP	64.03	5.815	65.00	45-73

Tabla 2. Edad en GP y GNP.

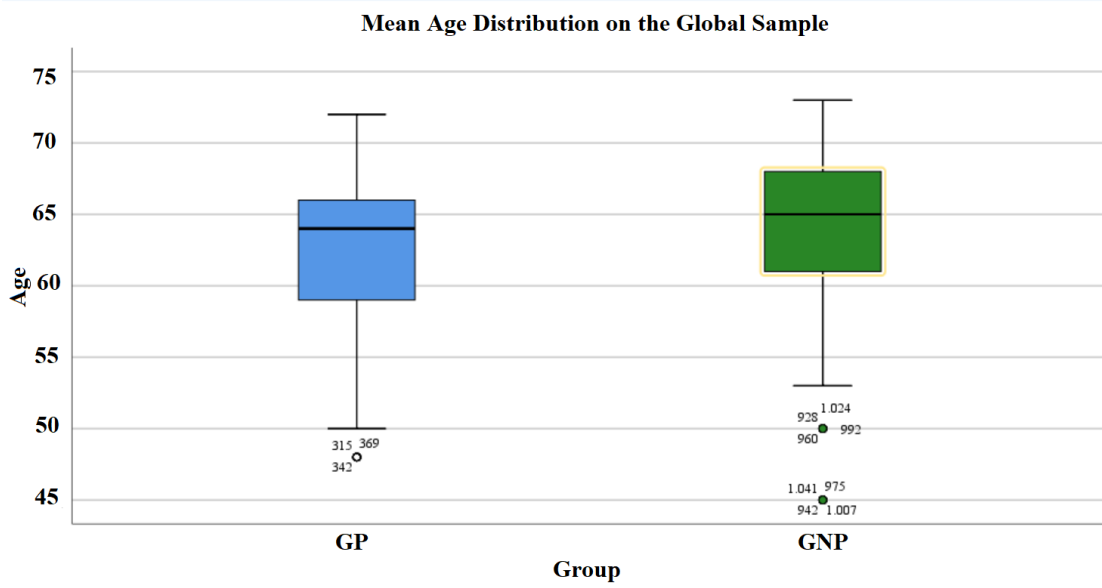


Figura 4. Media de la edad.

2. Edad del cirujano en la muestra general y grupos GP y GNP.

La edad del cirujano media fue 39,29 años, SD 10,568, mediana 37,00, rango 29-65 (figura 5).

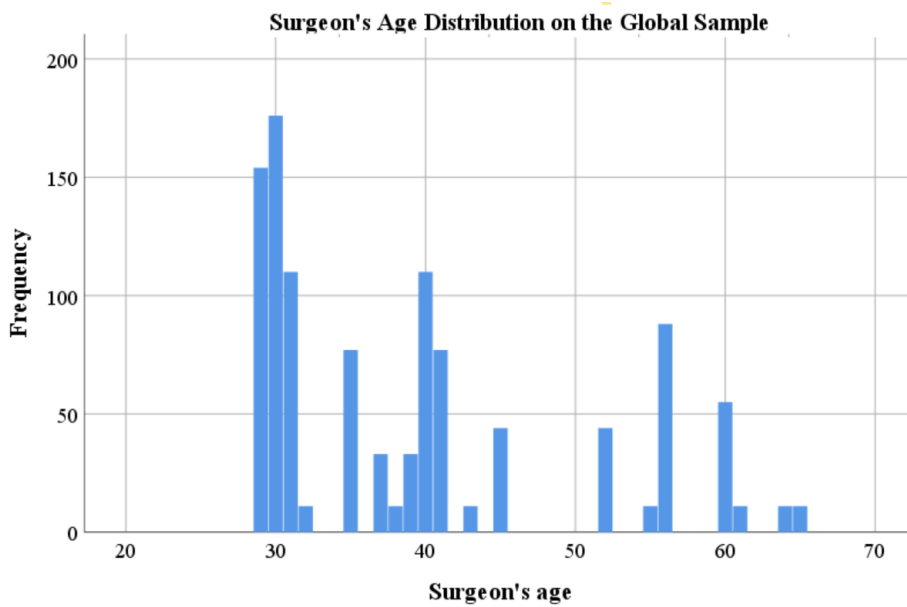


Figura 5. Distribución de la edad del cirujano en la totalidad de los individuos.



RESULTADOS

La tabla 3 y la figura 6 muestran la edad del cirujano en los grupos, la edad del cirujano fue inferior en el grupo GP ( $p=0,0016$ ) (prueba estadística U de Mann-Whitney).

Group	Surgeon's Age, mean	SD	Median	Range
GP	37.14	10.913	31.00	29-64
GNP	40.60	10.137	40.00	29-65

Tabla 3. Edad del cirujano en GP y GNP.

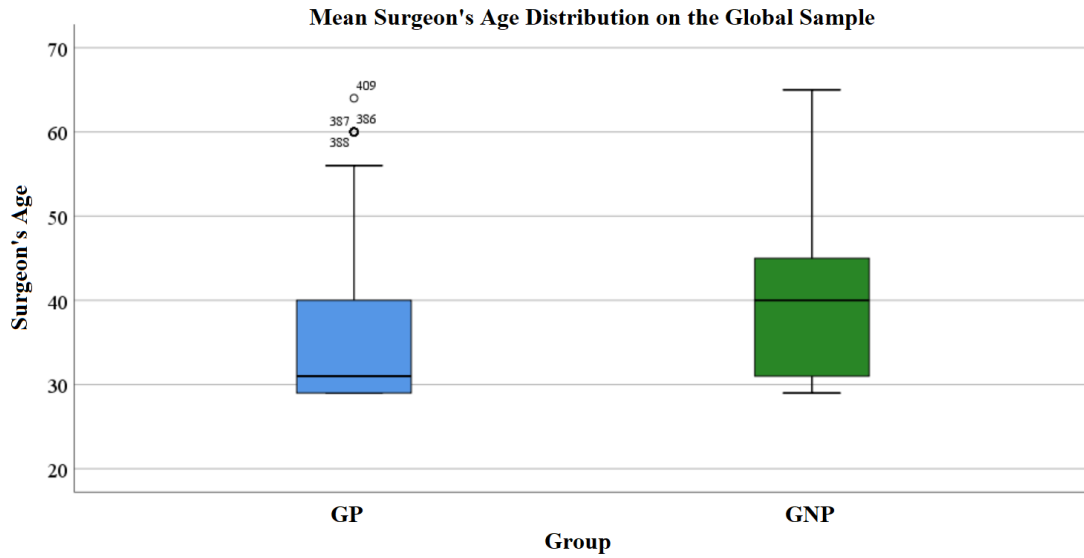


Figura 6. Media de la edad del cirujano.

3.-Índice de Masa Corporal en la muestra general y grupos GP y GNP.

En el IMC la media fue 27,36 kg/m<sup>2</sup>, SD 4,19, mediana 27,65, rango 19,60-46,48 (figura 7).

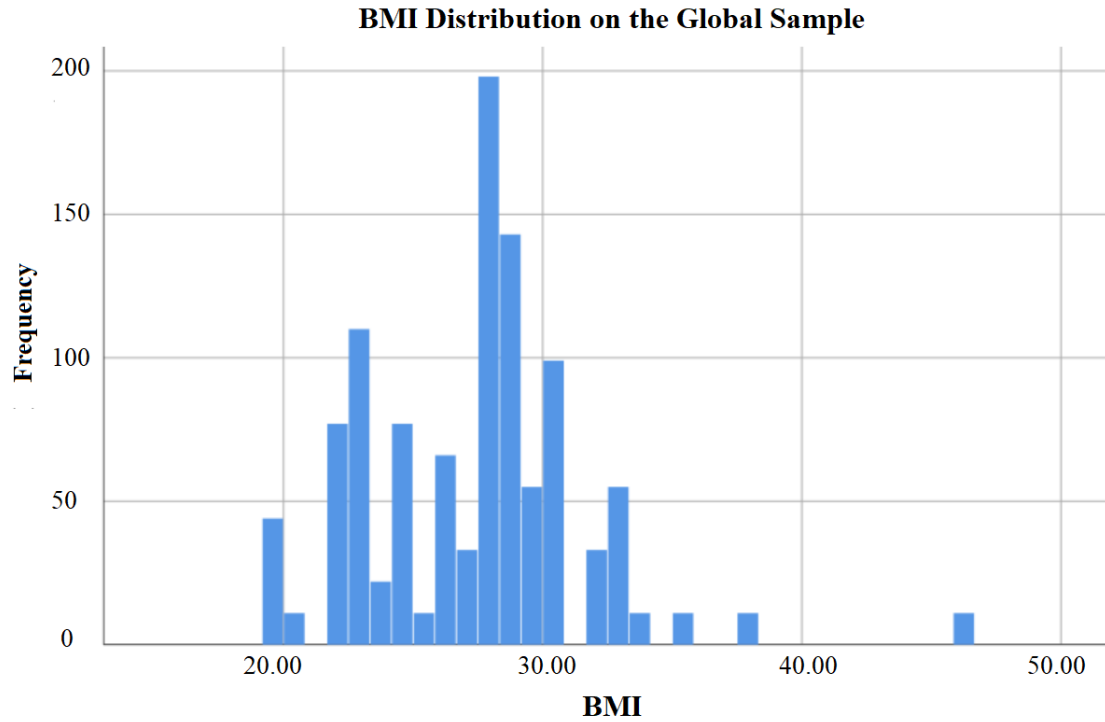


Figura 7. Distribución del Índice de Masa Corporal (IMC) en la muestra general.

La tabla 4 y la figura 8 muestran el IMC en los grupos. No hubo diferencias ( $p=0,096$ ) (prueba estadística U de Mann-Whitney).

Group	BMI, mean	SD	Median	Range
GP		4.01	28.00	19.60-46.48
GNP	27.31	4.30	27.50	19.60-46.48

Tabla 4. Índice de Masa Corporal (IMC) en GP y GNP.

## RESULTADOS

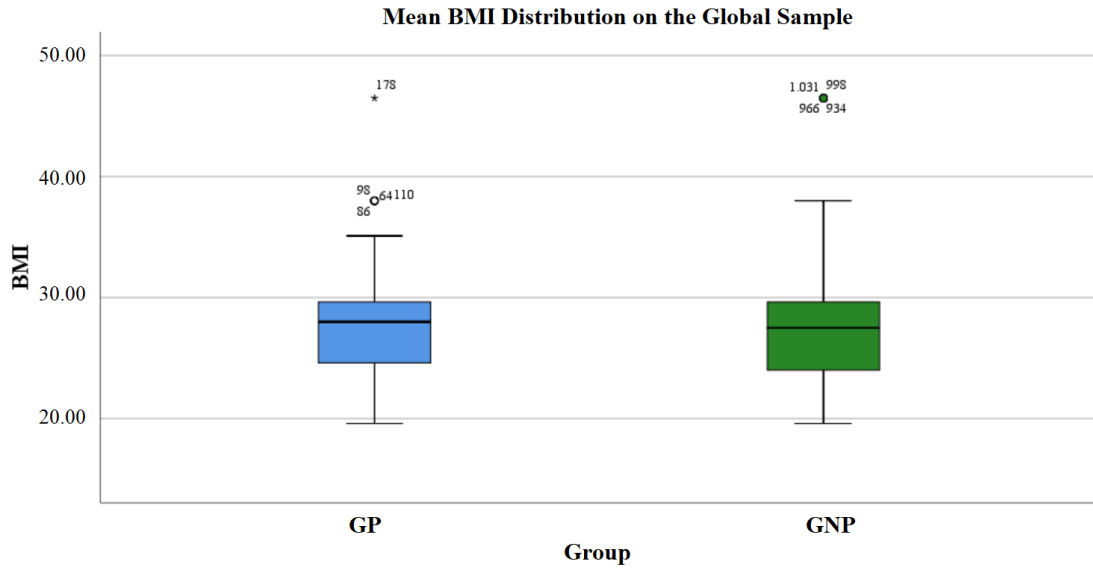


Figura 8. Media del Índice de Masa Corporal (IMC)

4.-Tiempo de seguimiento en días en la muestra general y grupos GP y GNP.

La media del tiempo de seguimiento fue 2460,87 días, SD 579.23, mediana 2190.00, rango 1095,00-4380,00 (figura 9).

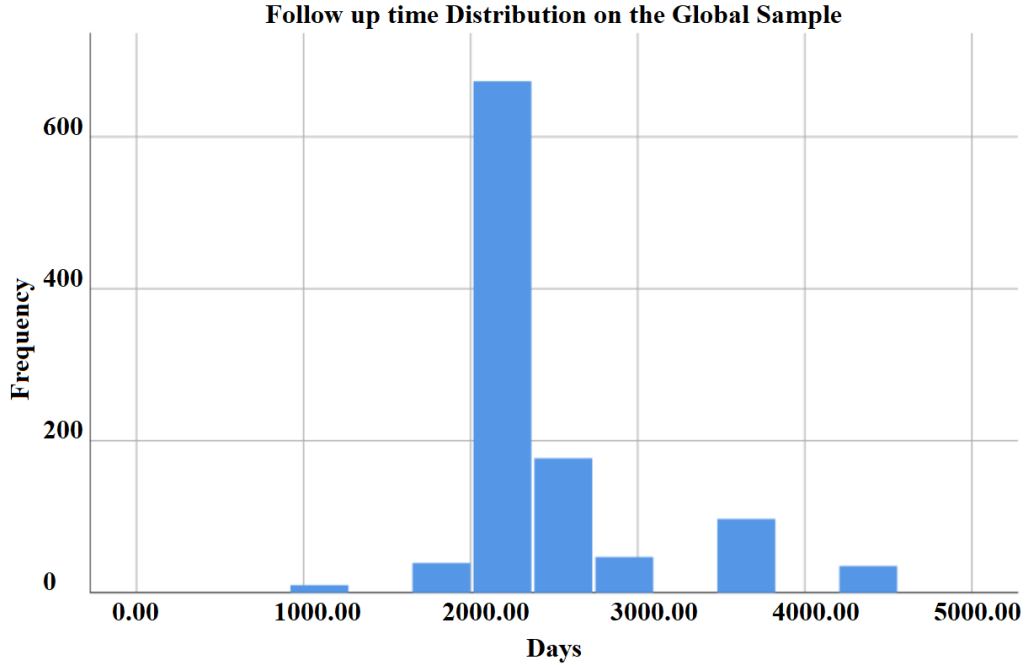


Figura 9. Distribución del tiempo de seguimiento en la muestra general.

La tabla 5 y la figura 10 muestran el tiempo de seguimiento en los grupos, el tiempo fue inferior en el grupo GP ( $p=0,0012$ ) (prueba estadística U de Mann-Whitney).

Group	Days, mean	SD	Median	Range
GP	2280.13	400.84	2190.00	1095.00-3650.00
GNP	2571.36	640.76	2190.00	2190.00-4380.00

Tabla 5. Tiempo de seguimiento en GP y GNP.

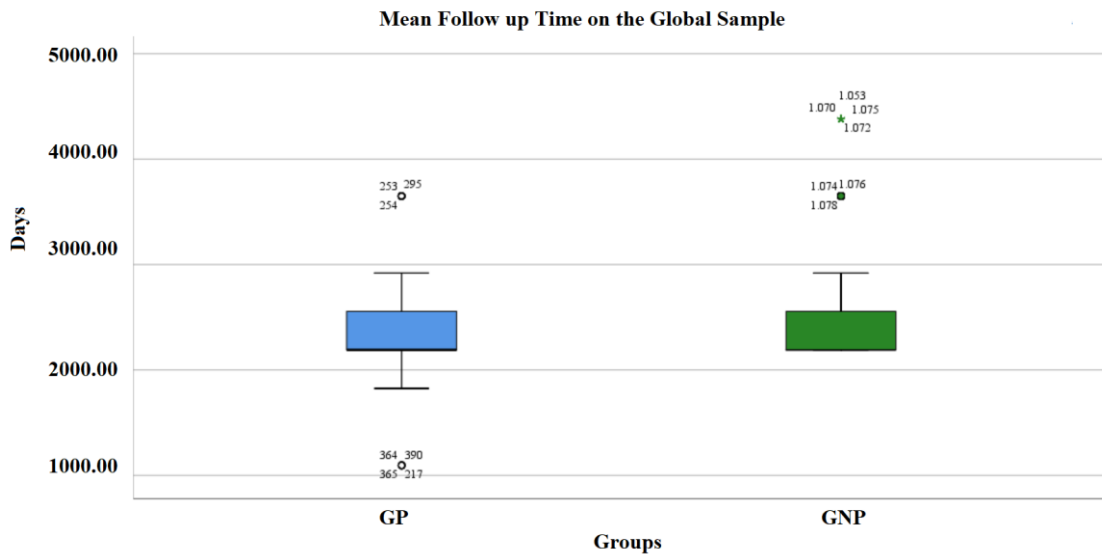


Figura 10. Media del tiempo de seguimiento.

5.-Antígeno prostático total en la muestra general y grupos GP y GNP.

La media en el PSA total fue 8,87 ng/ml, SD 3,62, mediana 7,60, rango 5,00-18,80 (figura 11).

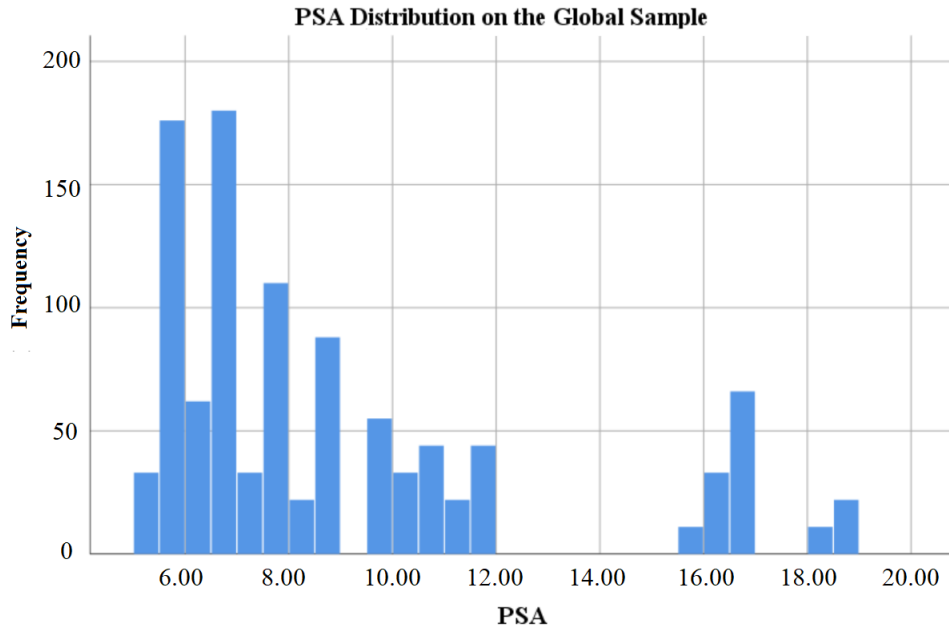


Figura 11. Distribución del PSA en la muestra general.

La tabla 6 y la figura 12 muestran el PSA en los grupos, el PSA fue inferior en el grupo GNP ( $p=0,0067$ ) (prueba estadística U de Mann-Whitney).

Group	PSA, mean	SD	Median	Range
GP	9.78	3.61	8.96	5.00-18.80
GNP	8.31	3.52	6.95	5.00-18.80

Tabla 6. PSA en GP y GNP.

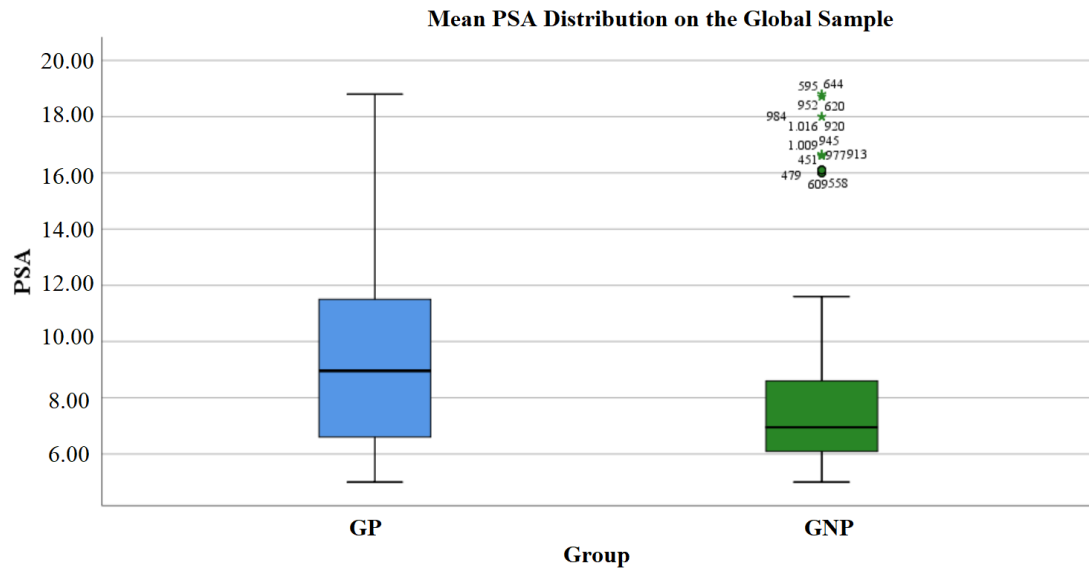


Figura 12. Media del PSA.

6.-Volumen prostático en la muestra general y grupos GP y GNP.

En el volumen prostático la media fue 39,86 cc, SD 18,31, mediana 34,75, rango 15,00-88 (figura 13).

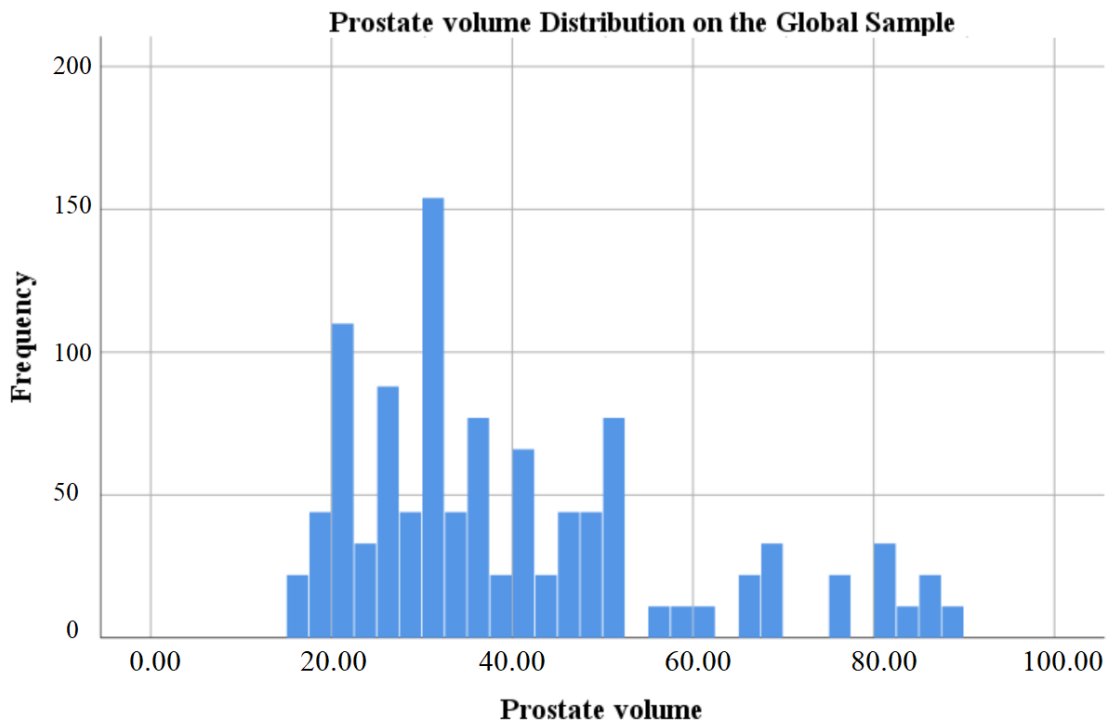


Figura 13. Distribución del volumen prostático en la muestra general.

RESULTADOS

La tabla 7 y la figura 14 muestran el volumen prostático en los grupos. No hubo diferencias entre los grupos ( $p=0,343$ ) (prueba estadística U de Mann-Whitney).

Group	Prostate volume, mean	SD	Median	Range
GP	39.40	18.48	32.00	15.00-88.00
GNP	40.15	18.21	35.50	15.00-88.00

Tabla 7. Volumen prostático en GP y GNP.

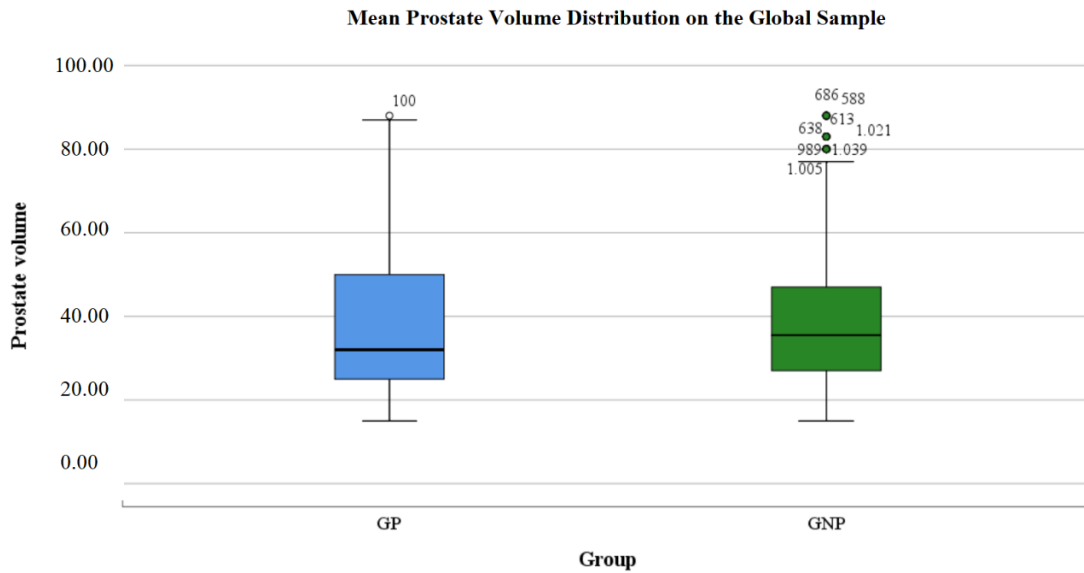


Figura 14. Media del volumen prostático

7.-Gleason en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 8 muestra la distribución del Gleason en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Gleason	GP, n=409		GNP, n=669		Total	
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent
Gleason 5	27	6.60	40	5.98	67	6.22
Gleason 6	173	42.30	276	41.26	449	41.65
Gleason 7	189	46.21	315	47.09	504	46.75
Gleason 8	15	3.67	29	4.33	44	4.08
Gleason 9	5	1.22	9	1.35	14	1.30
Total	409	100.00	669	100.00	1078	100.00

Tabla 8. distribución del Gleason en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 9 muestra la comparación del Gleason en el grupo de pacientes en grupos GP y GNP.

Gleason	GP, n=409		GNP, n=669		p-value
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	
Gleason 5	27	6.60	40	5.98	0.6977
Gleason 6	173	42.30	276	41.26	0.7505
Gleason 7	189	46.21	315	47.09	0.8015
Gleason 8	15	3.67	29	4.33	0.6373
Gleason 9	5	1.22	9	1.35	1.0000
Total	409	100,00	669	100,00	

Tabla 9. comparación del Gleason en el grupo de pacientes en grupos GP y GNP.



RESULTADOS

La figura 15 muestra el porcentaje de distribución del Gleason en el grupo de pacientes en grupos GP y GNP.

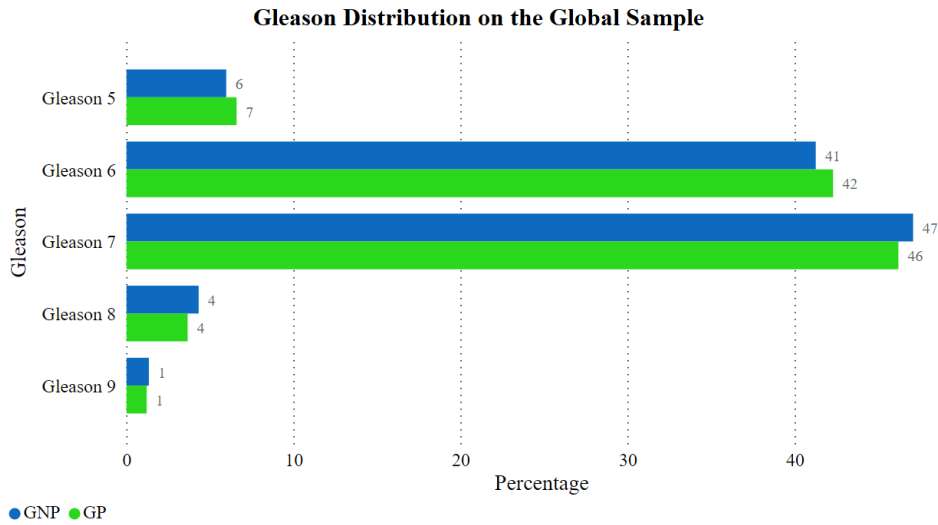


Figura 15. Porcentaje de distribución del Gleason en el grupo de pacientes en grupos GP y GNP.

8. Tipos de prostatectomía.

La tabla 10. Muestra la distribución de los tipos de prostatectomía en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Prostatectomy	GP, n=409		GNP, n=669		Total	
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent
Retropubic	294	71.88	355	53.06	649	60.20
Laparoscopic	114	27.87	282	42.15	396	36.73
Robotic	1	0.24	32	4.78	33	3.06
Total	409	100.00	669	100.00	1078	100.00

Tabla 10. Distribución de los tipos de prostatectomía en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 11 muestra la comparación entre los tipos de prostatectomía en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Prostatectomy	GP, n=409		GNP, n=669		Total	
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	p-value
Retropubic	294	71.88	355	53.06	649	0.0001
Laparoscopic	114	27.87	282	42.15	396	0.0001
Robotic	1	0.24	32	4.78	33	0.0001
Total	409	100.00	669	100.00	1078	

Tabla 11. Comparación entre los tipos de prostatectomía en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La figura 16 muestra el porcentaje de distribución de los tipos de prostatectomía en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

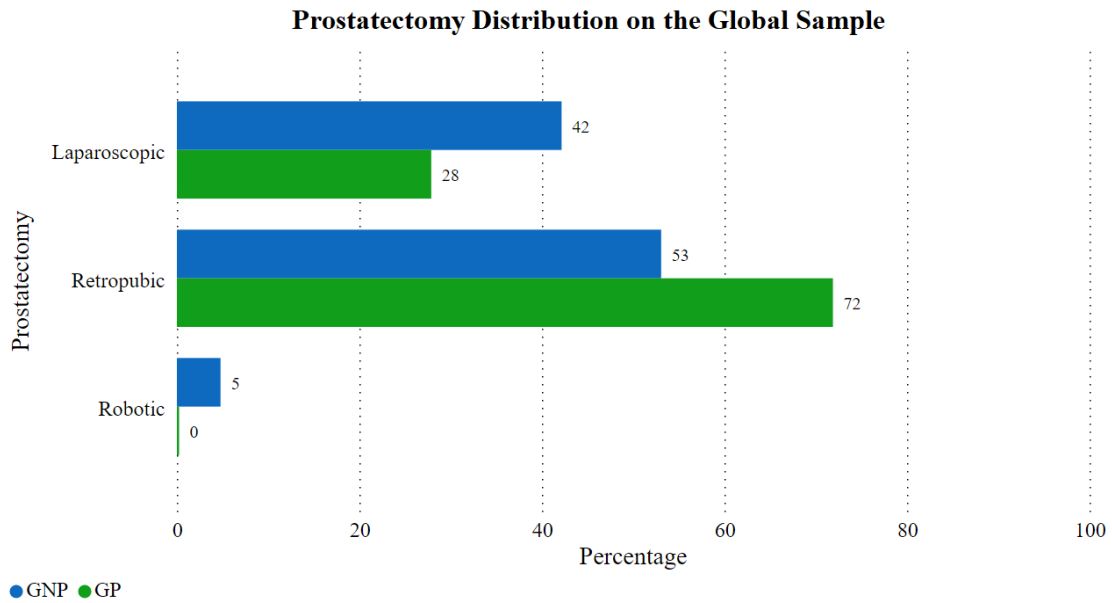


Figura 16. Porcentaje de distribución de los tipos de prostatectomía en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

RESULTADOS

9.Linfadenectomía en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 12. Muestra la distribución de la linfadenectomía en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

<b>Lymphadenectomy</b>	<b>GP, n=409</b>		<b>GNP, n=669</b>		<b>Total</b>	
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent
No	197	48.17	485	72.50	682	63.27
Yes	212	51.83	184	27.50	396	36.73
Total	409	100	669	100	1078	100.00

Tabla 12. Distribución de la linfadenectomía en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 13 muestra la comparación entre la linfadenectomía en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

<b>Lymphadenectomy</b>	<b>GP, n=409</b>		<b>GNP, n=669</b>		<b>Total</b>		p-value
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent	
No	197	48.17	485	72.50	682	63.27	0.0001
Yes	212	51.83	184	27.50	396	36.73	0.0001
Total	409	100	669	100	1078	100.00	

Tabla 13. Comparación entre la linfadenectomía en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La figura 17 muestra el porcentaje de la linfadenectomía en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

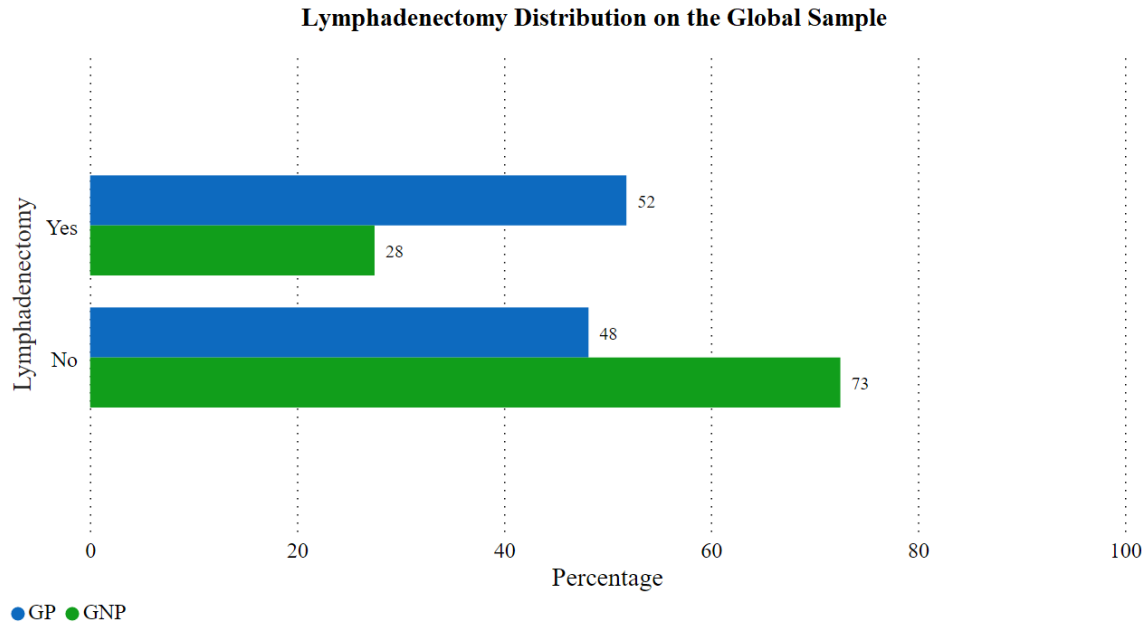


Figura 17. Porcentaje de distribución de la linfadenectomía en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

10. Presencia de Nódulo linfático en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 14 muestra la distribución de la presencia de nódulo linfático en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Lymph node	GP, n=409		GNP, n=669		Total	
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent
Negative	389	95.11	612	91.48	1001	92.86
Positive	20	4.89	57	8.52	77	7.14
Total	409	100	669	100	1078	100.00

Tabla 14. Distribución de la presencia de nódulo linfático en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

RESULTADOS

La tabla 15 muestra la comparación entre de la presencia de nódulo linfático en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Lymph node	GP, n=409		GNP, n=669		Total		p-value
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent	
Negative	389	95.11	612	91.48	1001	92.86	0.0279
Positive	20	4.89	57	8.52	77	7.14	0.0279
Total	409	100	669	100	1078	100.00	

Tabla 15. comparación entre de la presencia de nódulo linfático en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La figura 18 muestra el porcentaje de la presencia de nódulo linfático en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

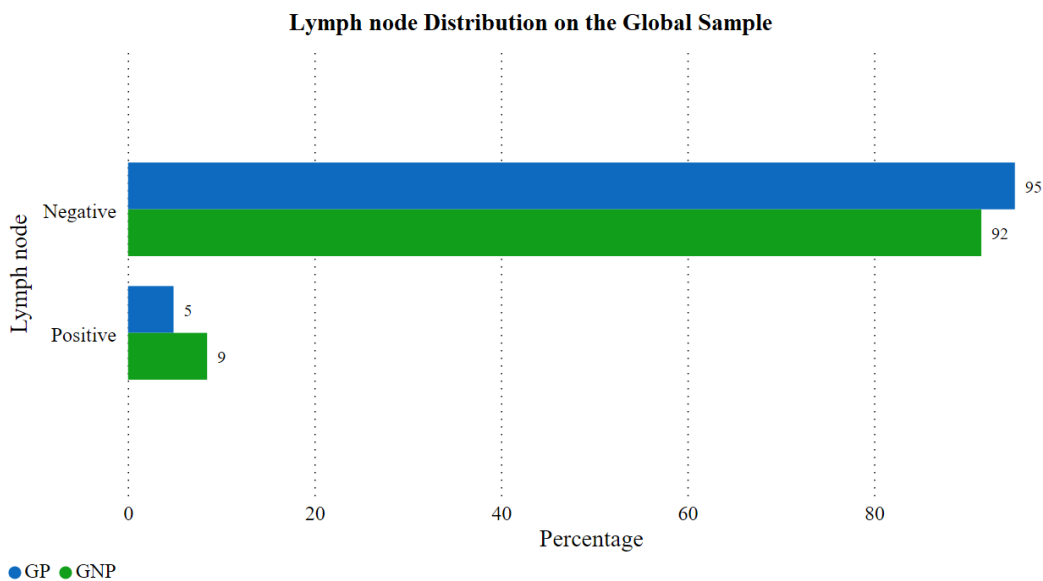


Figura 18. Porcentaje de distribución de la presencia de nódulo linfático en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

11. Complicaciones después de la prostatectomía en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 16 muestra la distribución de las complicaciones después de la prostatectomía en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Complications after prostatectomy	GP, n=409		GNP, n=669		Total	
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent
No	355	86.80	569	85.05	924	85.71
Si	54	13.20	100	14.95	154	14.29
Total	409	100	669	100	1078	100.00

Tabla 16. distribución de las complicaciones después de la prostatectomía en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 17 muestra la comparación de las complicaciones después de la prostatectomía en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Complications after prostatectomy	GP, n=409		GNP, n=669		Total		p-value
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent	
No	355	86.80	569	85.05	924	85.71	0.4733
Si	54	13.20	100	14.95	154	14.29	0.4733
Total	409	100	669	100	1078	100.00	

Tabla 17. comparación de las complicaciones después de la prostatectomía en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

## RESULTADOS

La figura 19 muestra el porcentaje de la presencia de complicaciones después de la prostatectomía en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

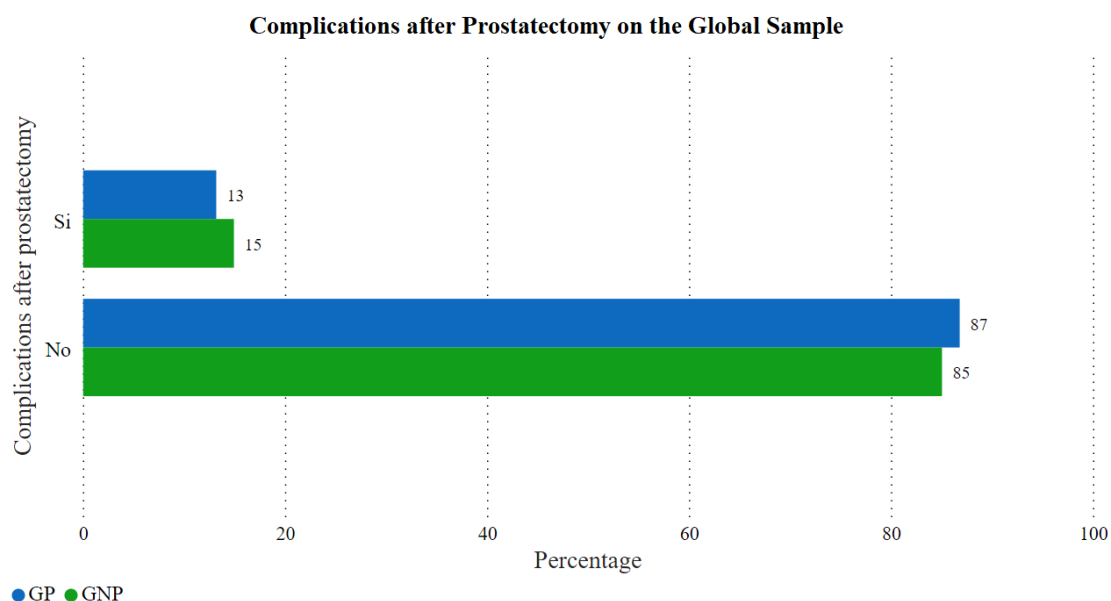


Figura 19. Porcentaje de la presencia de complicaciones después de la prostatectomía en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

### 12. Escala ASA en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 18 muestra la distribución de la escala ASA en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

ASA scale	GP, n=409		GNP, n=669		Total	
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent
I	54	13.20	78	11.66	132	12.24
II	284	69.44	508	75.93	792	73.47
III	71	17.36	83	12.41	154	14.29
Total	409	100.00	669	100	1078	100.00

Tabla 18. Distribución de la escala ASA en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 19 muestra la comparación entre la escala ASA en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

ASA scale	GP, n=409		GNP, n=669		Total		p-value
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent	
I	54	13.20	78	11.66	132	12.24	0.5028
II	284	69.44	508	75.93	792	73.47	0.0228
III	71	17.36	83	12.41	154	14.29	0.0252
Total	409	100.00	669	100	1078	100.00	

Tabla 19. Comparación de la escala ASA en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La figura 20 muestra el porcentaje de la escala ASA en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

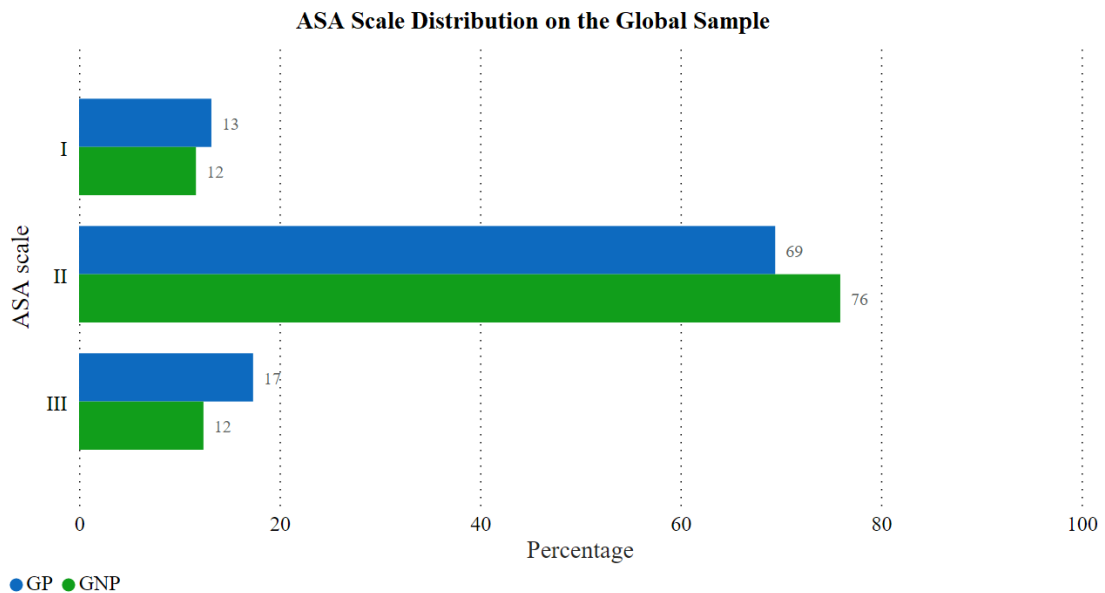


Figura 20. Porcentaje de distribución de la escala ASA en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.



RESULTADOS

13. Estadio T en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 20 muestra la distribución del estadio tumoral en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Tumoral stage	GP, n=409		GNP, n=669		Total	
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent
T1a	23	5.62	109	16.29	132	12.24
T1b	38	9.29	83	12.41	121	11.22
T1c	118	28.85	344	51.42	462	42.86
T2a	96	23.47	69	10.31	165	15.31
T2b	68	16.63	42	6.28	110	10.20
T3a	11	2.69	0	0.00	11	1.02
T3b	1	0.24	21	3.14	22	2.04
T4	54	13.20	1	0.15	55	5.10
Total	409	100	669	100	1078	100

Tabla 20. Distribución del estadio tumoral en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 21 muestra la comparación del estadio tumoral en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Tumoral stage	GP, n=409		GNP, n=669		Total		p-value
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent	
T1a	23	5.62	109	16.29	132	12.24	0.0001
T1b	38	9.29	83	12.41	121	11.22	0.1357
T1c	118	28.85	344	51.42	462	42.86	0.0001
T2a	96	23.47	69	10.31	165	15.31	0.0001
T2b	68	16.63	42	6.28	110	10.20	0.0001
T3a	11	2.69	0	0.00	11	1.02	1.0000
T3b	1	0.24	21	3.14	22	2.04	0.0005
T4	54	13.20	1	0.15	55	5.10	0.0001
Total	409	100	669	100	1078	100	

Tabla 21. comparación del estadio tumoral en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La figura 21 muestra el porcentaje del estadio tumoral en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

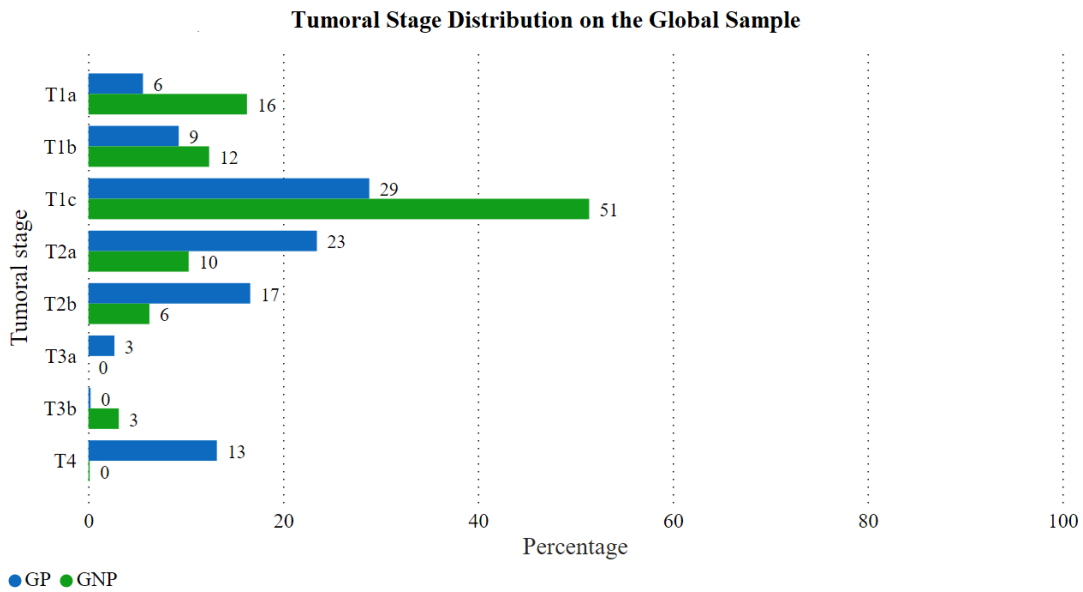


Figura 21. Porcentaje de distribución del estadio tumoral en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

RESULTADOS

14. Síntomas del tracto urinario en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 22 muestra la distribución de los síntomas del tracto urinario en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Urinary tract symptoms	GP, n=409		GNP, n=669		Total	
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent
No	273	66.75	486	72.65	759	70.41
Si	136	33.25	183	27.35	319	29.59
Total	409	100	669	100	1078	100

Tabla 22. Distribución de los síntomas del tracto urinario en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 23 muestra la comparación de los síntomas del tracto urinario en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Urinary tract symptoms	GP, n=409		GNP, n=669		Total		p-value
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent	
No	273	66.75	486	72.65	759	70.41	0.0461
Si	136	33.25	183	27.35	319	29.59	0.0461
Total	409	100	669	100	1078	100	

Tabla 23. comparación de los síntomas del tracto urinario en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La figura 22 muestra el porcentaje de los síntomas del tracto urinario en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

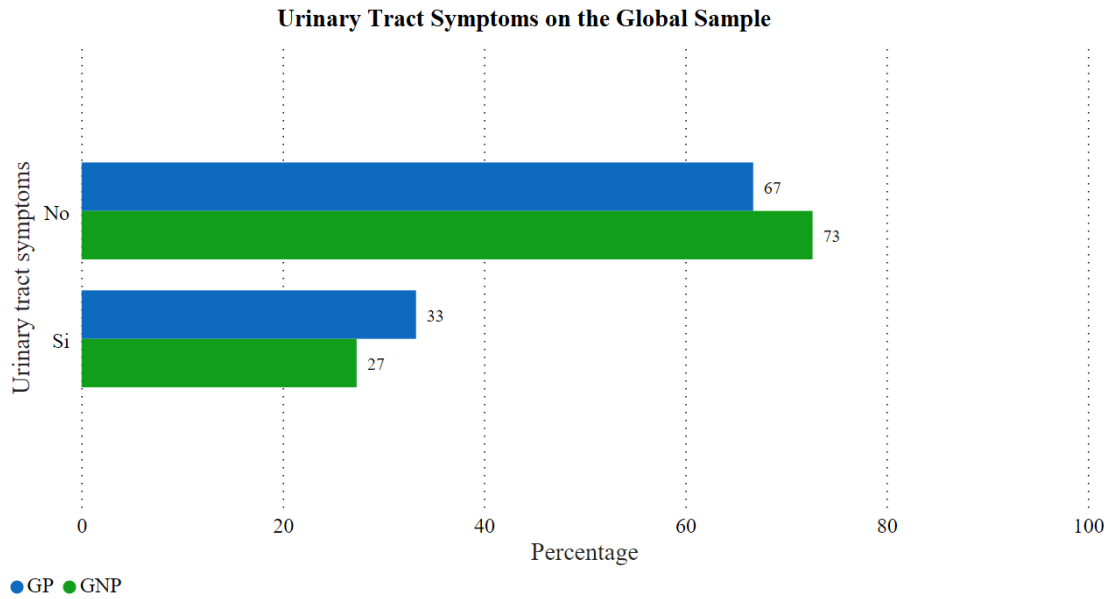


Figura 22. Porcentaje de distribución de los síntomas del tracto urinario en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

15. Incontinencia urinaria en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 24 muestra la distribución de los tipos de incontinencia urinaria en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Urinary incontinence	GP, n=409		GNP, n=669		Total	
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent
No	190	46.45	416	62.18	606	56.22
Mild	143	34.96	249	37.22	392	36.36
Moderate	55	13.45	3	0.45	58	5.38
Severe	21	5.13	1	0.15	22	2.04
Total	409	100	669	100	1078	100.00

Tabla 24. Distribución de los tipos de incontinencia urinaria en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

RESULTADOS

La tabla 25 muestra la comparación entre los tipos de incontinencia urinaria en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Urinary incontinence	GP, n=409		GNP, n=669		Total		p-value
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent	
No	190	46.45	416	62.18	606	56.22	0.0001
Mild	143	34.96	249	37.22	392	36.36	0.4733
Moderate	55	13.45	3	0.45	58	5.38	0.0001
Severe	21	5.13	1	0.15	22	2.04	0.0001
Total	409	100	669	100	1078	100.00	

Tabla 25. comparación entre los tipos de incontinencia urinaria en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La figura 23 muestra el porcentaje de los tipos de incontinencia urinaria en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

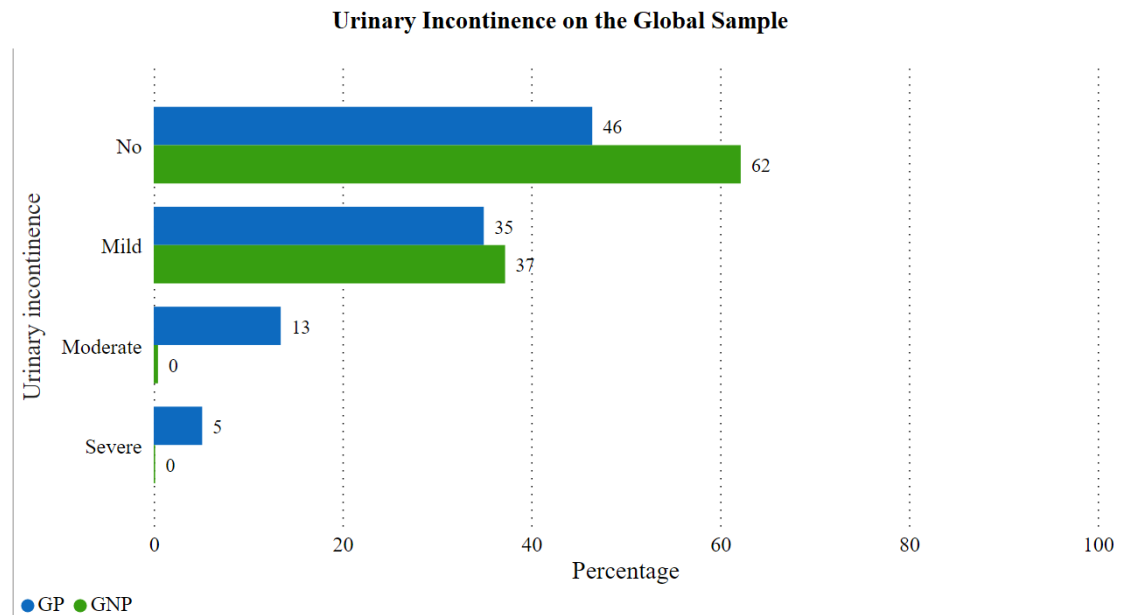


Figura 23. Porcentaje de distribución de los tipos de incontinencia urinaria en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

16. Radioterapia en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 26 muestra la distribución de la radioterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Radiotherapy	GP, n=409		GNP, n=669		Total	
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent
No	173	42.30	605	90.43	778	72.17
Si	236	57.70	64	9.57	300	27.83
Total	409	100	669	100	1078	100.00

Tabla 26. Distribución de la radioterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 27 muestra la comparación de la radioterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Radiotherapy	GP, n=409		GNP, n=669		Total		p-value
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent	
No	173	42.30	605	90.43	778	72.17	0.0001
Si	236	57.70	64	9.57	300	27.83	0.0001
Total	409	100	669	100	1078	100.00	

Tabla 27. Comparación de la radioterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

## RESULTADOS

La figura 24 muestra el porcentaje de la radioterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

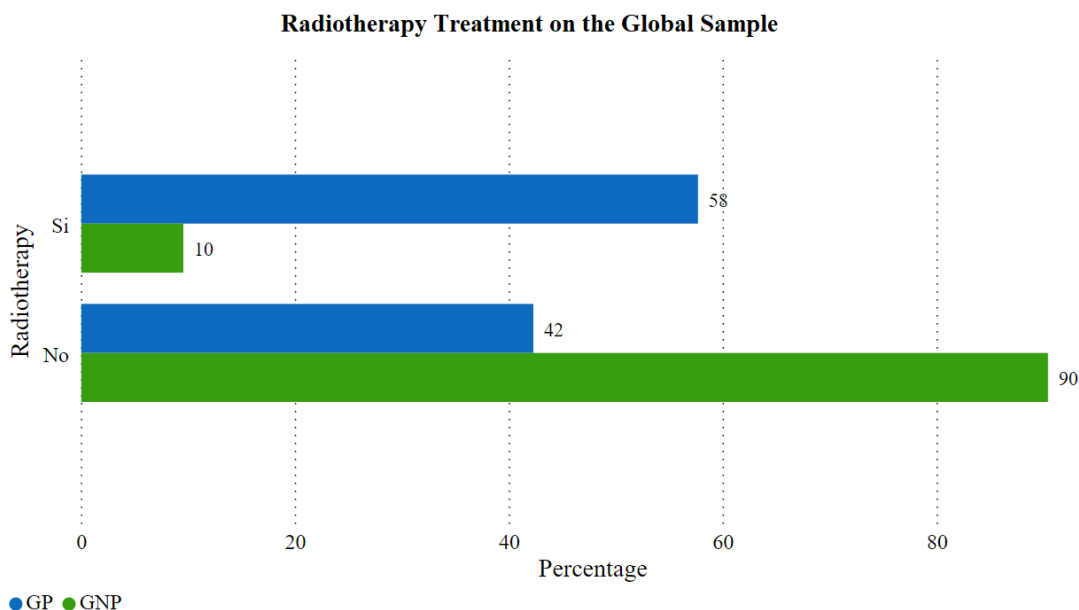


Figura 24. Porcentaje de distribución de la radioterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

### 17. Hormonoterapia en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 28 muestra la distribución de la hormonoterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Hormonotherapy	GP, n=409		GNP, n=669		Total	
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent
No	182	44.50	644	96.26	826	76.62
Si	227	55.50	25	3.74	252	23.38
Total	409	100	669	100	1078	100.00

Tabla 28. Distribución de la hormonoterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 29 muestra la comparación entre la hormonoterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Hormonoterapia	GP, n=409		GNP, n=669		Total		p-value
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
No	182	44.50	644	96.26	826	76.62	0.0001
Si	227	55.50	25	3.74	252	23.38	0.0001
Total	409	100	669	100	1078	100.00	

Tabla 29. Comparación entre de la hormonoterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La figura 25 muestra el porcentaje de la hormonoterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

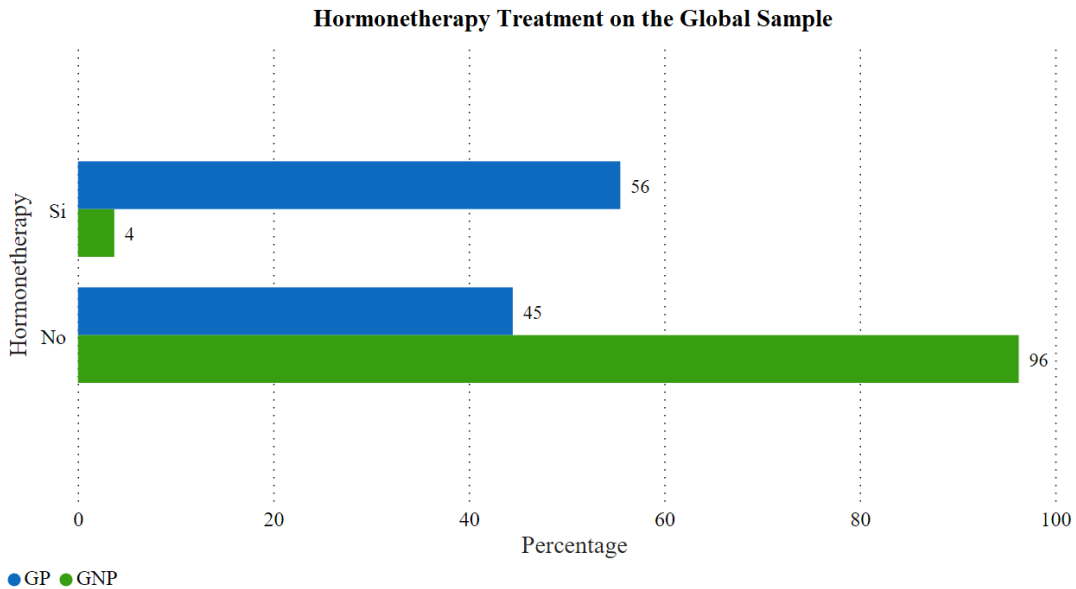


Figura 25. Porcentaje de distribución de la hormonoterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.



RESULTADOS

18.Efectos secundarios en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 30 muestra la distribución de los efectos secundarios en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Global Side Effects	GP, n=409		GNP, n=669		Total	
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent
Fatigue	98	23.96	38	5.68	136	12.62
Erectile dysfunction	29	7.09	6	0.90	35	3.25
Cognitive problems	15	3.67	5	0.75	20	1.86

Tabla 30. Distribución de los efectos secundarios en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 30 muestra la comparación entre los efectos secundarios en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Global Side Effects	GP, n=409		GNP, n=669		Total		p-value
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent	
Fatigue	98	23.96	38	5.68	136	12.62	0.0001
Erectile dysfunction	29	7.09	6	0.90	35	3.25	0.0001
Cognitive problems	15	3.67	5	0.75	20	1.86	0.0008

Tabla 30. comparación entre los efectos secundarios en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La figura 26 muestra el porcentaje de los efectos secundarios en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

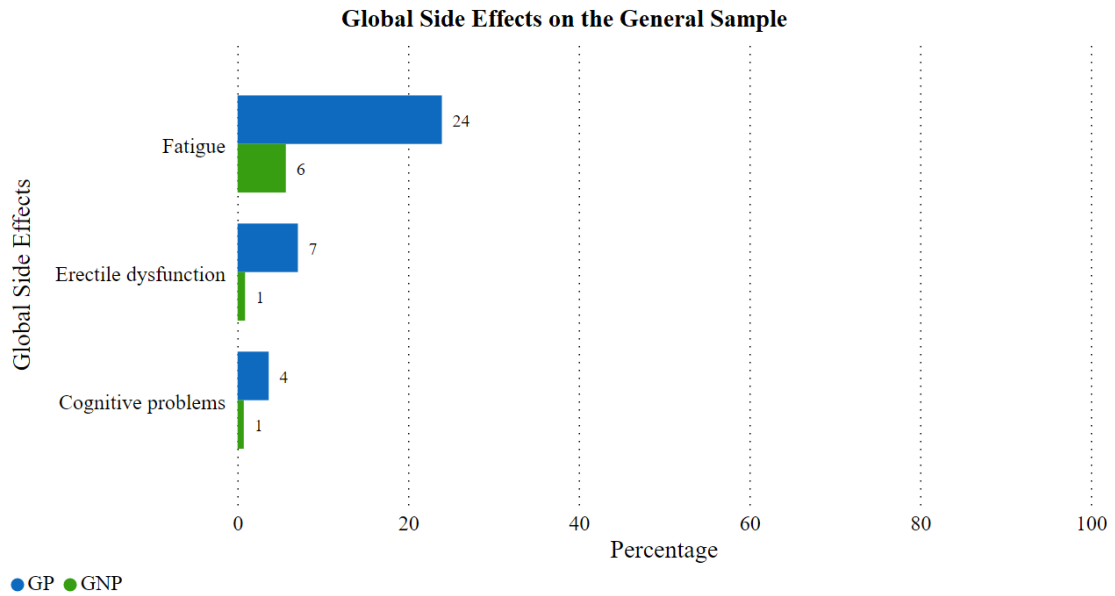


Figura 26. Porcentaje de distribución de los efectos secundarios en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

19.Efectos secundarios de la radioterapia en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 31 muestra la distribución de los efectos secundarios de la radioterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Side Effects of Radiotherapy	GP, n=409		GNP, n=669		Total	
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent
Fatigue	96	23.47	38	5.68	134	12.43
Erectile dysfunction	10	2.44	5	0.75	15	1.39
Cognitive problems	1	0.24	5	0.75	6	0.56

Tabla 31. Distribución de los efectos secundarios de la radioterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

## RESULTADOS

La tabla 32 muestra la comparación entre los efectos secundarios de la radioterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Side Effects of Radiotherapy	GP, n=409		GNP, n=669		Total		p-value
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent	
Fatigue	96	23.47	38	5.68	134	12.43	0.0001
Erectile dysfunction	10	2.44	5	0.75	15	1.39	0.0298
Cognitive problems	1	0.24	5	0.75	6	0.56	0.4173

Tabla 32 comparación entre los efectos secundarios de la radioterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La figura 27 muestra el porcentaje de los efectos secundarios de la radioterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

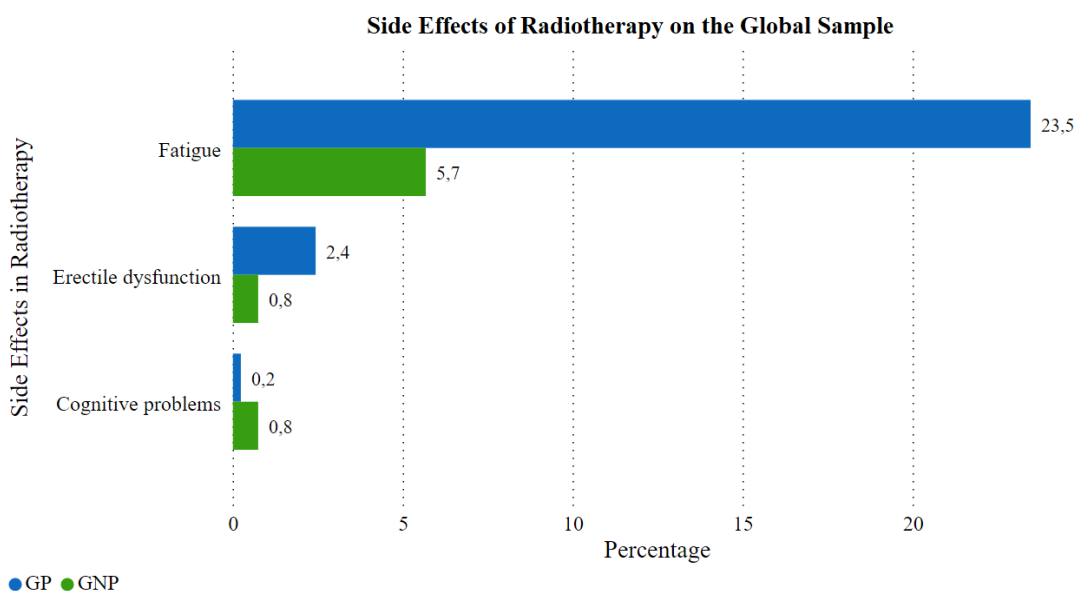


Figura 27. Porcentaje de distribución de los efectos secundarios de la radioterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

20.Efectos secundarios de la hormonoterapia en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 33 muestra la distribución de los efectos secundarios de la hormonoterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Side Effects of the Hormonotherapy	GP, n=409		GNP, n=669		Total	
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent
Fatigue	57	13.94	13	1.94	70	6.49
Erectile dysfunction	21	5.13	5	0.75	26	2.41
Cognitive problems	15	3.67	5	0.75	20	1.86

Tabla 33. Distribución de los efectos secundarios de la hormonoterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 34 muestra la comparación entre los efectos secundarios de la hormonoterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Side Effects of the Hormonotherapy	GP, n=409		GNP, n=669		Total		p-value
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent	
Fatigue	57	13.94	13	1.94	70	6.49	0.0001
Erectile dysfunction	21	5.13	5	0.75	26	2.41	0.0001
Cognitive problems	15	3.67	5	0.75	20	1.86	0.0008

Tabla 34. Comparación entre los efectos secundarios de la hormonoterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

## RESULTADOS

La figura 28 muestra el porcentaje de los efectos secundarios de la hormonoterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

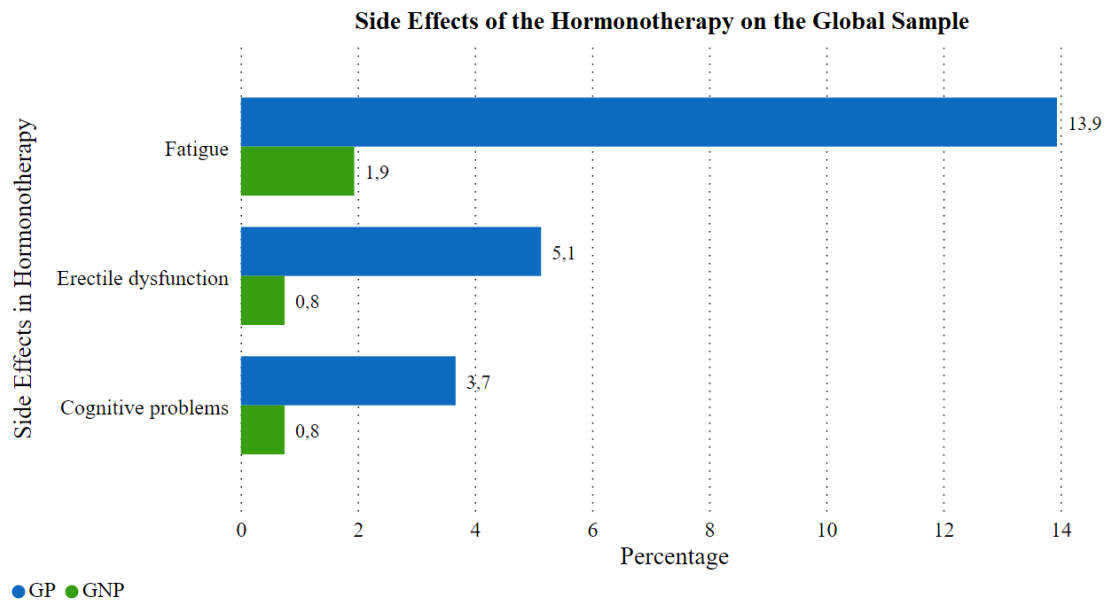


Figura 28. Porcentaje de distribución de los efectos secundarios de la hormonoterapia en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

21. Condiciones médicas en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 35 muestra la distribución de las condiciones médicas en la muestra general y grupos GP y GNP.

Background history		GP, n=409		GNP, n=669		Total	
		Frequen cy	Perce nt	Frequen cy	Perce nt	Frequen cy	Perce nt
Ischemic heart disease	2.1.3.	13	3.18	9	1.35	22	2.04
HT	2.1.4.	175	42.79	277	41.41	452	41.93
Arrhythmia	2.1.5	26	6.36	26	3.89	52	4.82
Gastritis	2.2.2.	23	5.62	10	1.49	33	3.06
Irritable_bowel_syndrome	2.2.3.	6	1.47	4	0.60	10	0.93
Diabetes type 2	2.3.2. 1.	31	7.58	12	1.79	43	3.99
Dyslipidemia	2.3.3.	68	16.63	121	18.09	189	17.53
Hypercholesterolemia	2.3.4.	9	2.20	56	8.37	65	6.03
Obesity	2.3.5.	11	2.69	22	3.29	33	3.06
Respiratory	2.4.	40	9.78	32	4.78	72	6.68
None	3.	74	18.09	190	28.40	264	24.49

Tabla 35. Distribución de las condiciones médicas en la muestra general y grupos GP y GNP.

RESULTADOS

La tabla 36 muestra la comparación de las condiciones médicas en la muestra general y grupos GP y GNP.

Background history		GP, n=409		GNP, n=669		Total		p-value
		Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent	
Ischemic heart disease	2.1.3.	13	3.18	9	1.35	22	2.04	0.0462
HT	2.1.4.	175	42.79	277	41.41	452	41.93	0.6568
Arrhythmia	2.1.5	26	6.36	26	3.89	52	4.82	0.0784
Gastritis	2.2.2.	23	5.62	10	1.49	33	3.06	0.0001
Irritable_bowel_syndrome	2.2.3.	6	1.47	4	0.60	10	0.93	0.1922
Diabetes type 2	2.3.2.1.	31	7.58	12	1.79	43	3.99	0.0001
Dyslipidemia	2.3.3.	68	16.63	121	18.09	189	17.53	0.5642
Hypercholesterolemia	2.3.4.	9	2.20	56	8.37	65	6.03	0.0001
Obesity	2.3.5.	11	2.69	22	3.29	33	3.06	0.7162
Respiratory	2.4.	40	9.78	32	4.78	72	6.68	0.0023
None	3.	74	18.09	190	28.40	264	24.49	0.0001

Tabla 36. Comparacion entre Las condiciones médicas en la muestra general y grupos GP y GNP.

La figura 29 muestra el porcentaje de las condiciones médicas en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

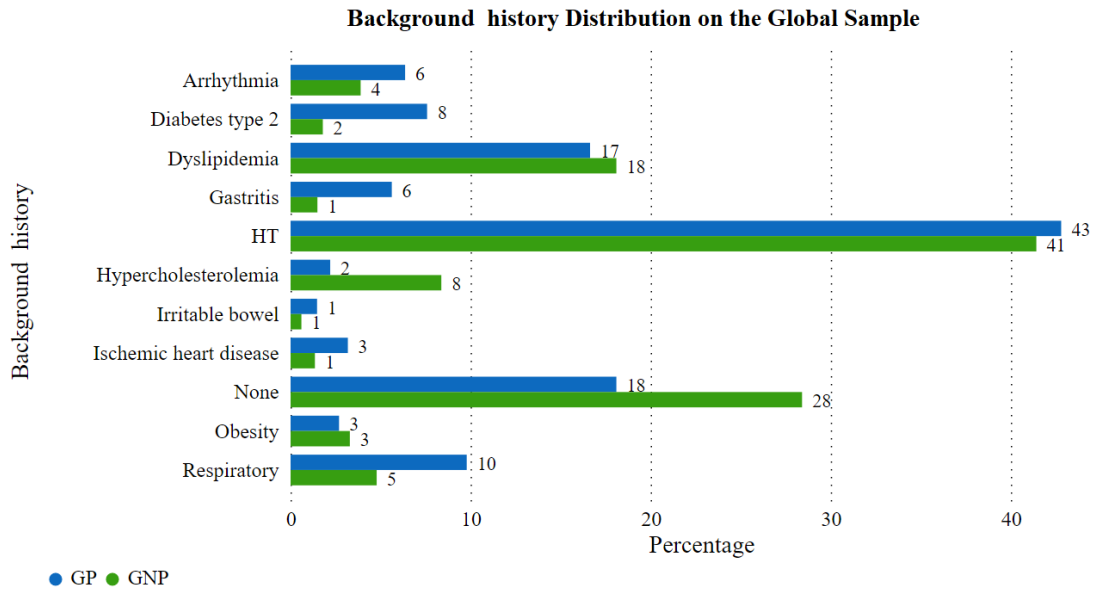


Figura 29. Porcentaje de distribución de las condiciones médicas en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

22. Condiciones médicas psiquiátricas en el grupo GP.

La tabla 37 muestra la distribución de las condiciones médicas psiquiátricas en el grupo GP

Psychiatric Background history		GP, n=409	
		Frequency	Percent
Anxiety	4.1	267	65.28
Depression	4.2	198	48.41
Insomnia	4.3	36	8.80
Smoker	4.4	113	27.63
Alcoholic	4.5	10	2.44
Psychosis	4.6	26	6.36

Tabla 37. Distribución de las condiciones médicas psiquiátricas en el grupo GP



RESULTADOS

La tabla 38 muestra la comparación de las condiciones médicas psiquiátricas en el grupo GP.

Psychiatric Background history	Group GP	Frecuency	Percent	Psychiatric Background history	Frecuency	Percent	p-value
Anxiety	4.1	267	65.28	Depression	198	48.41	0.0001
Anxiety	4.1	267	65.28	Insomnia	36	8.8	0.0001
Anxiety	4.1	267	65.28	Smoker	113	27.63	0.0001
Anxiety	4.1	267	65.28	Alcoholic	10	2.44	0.0001
Anxiety	4.1	267	65.28	Psychosis	26	6.36	0.0001
Depression	4.2	198	48.41	Insomnia	36	8.8	0.0001
Depression	4.2	198	48.41	Smoker	113	27.63	0.0001
Depression	4.2	198	48.41	Alcoholic	10	2.44	0.0001
Depression	4.2	198	48.41	Psychosis	26	6.36	0.0001
Insomnia	4.3	36	8.8	Smoker	113	27.63	0.0001
Insomnia	4.3	36	8.8	Alcoholic	10	2.44	0.0001
Insomnia	4.3	36	8.8	Psychosis	26	6.36	0.2342
Smoker	4.4	113	27.63	Alcoholic	10	2.44	0.0001
Smoker	4.4	113	27.63	Psychosis	26	6.36	0.0001
Alcoholic	4.5	10	2.44	Psychosis	26	6.36	0.0096

Tabla 38. Comparacion entre las condiciones médicas psiquiátricas en el grupo GP.

La figura 30 muestra el porcentaje de las condiciones médicas psiquiátricas en el grupo GP

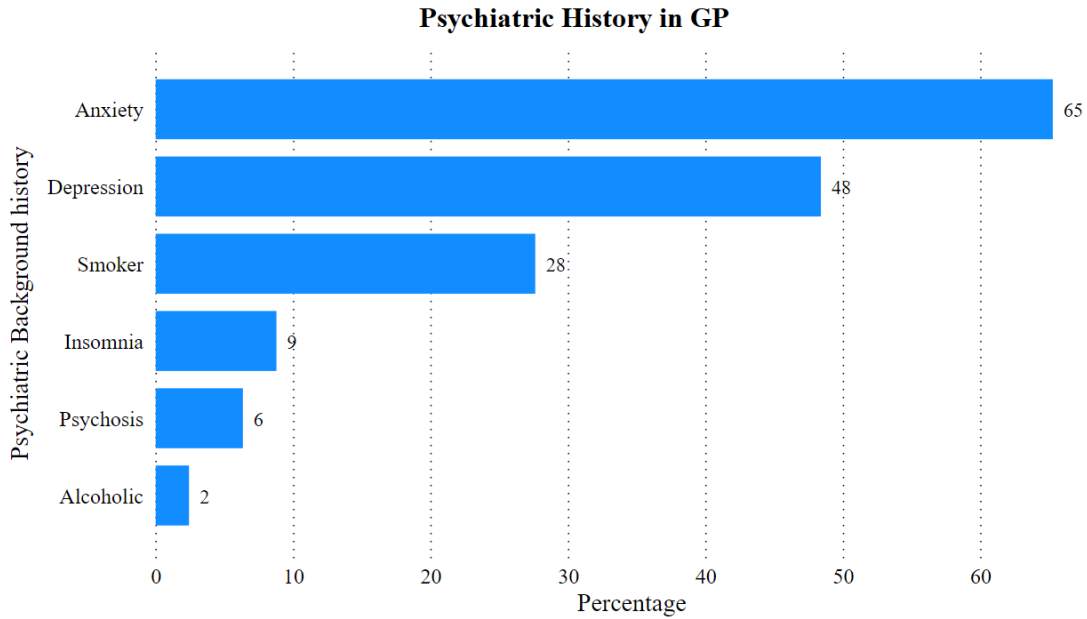


Figura 30. Porcentaje de distribución de las condiciones médicas psiquiátricas en el grupo GP

23. Antecedentes quirúrgicos en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 39 muestra la distribución de los antecedentes quirúrgicos en la muestra general y grupos GP y GNP.

Surgical background		GP, n=409		GNP, n=669		Total	
		Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent
Abdominal surgical	5.1	100	24.45	122	18.24	222	20.59
Pelvic surgical	5.2	20	4.89	34	5.08	54	5.01

Tabla 39. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en la muestra general y grupos GP y GNP.

RESULTADOS

La tabla 40 muestra la comparación de los antecedentes quirurgicos en la muestra general y grupos GP y GNP.

Surgical background		GP, n=409		GNP, n=669		Total		p-value
		Frecuency	Perce nt	Frecuency	Perce nt	Frecuency	Perce nt	
Abdominal surgical	5.1	100	24.45	122	18.24	222	20.59	0.0161
Pelvic surgical	5.2	20	4.89	34	5.08	54	5.01	1.0000

Tabla 40. Comparacion entre los antecedentes quirúrgicos en la muestra general y grupos GP y GNP.

Figura 31 muestra el porcentaje de los antecedentes quirúrgicos en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

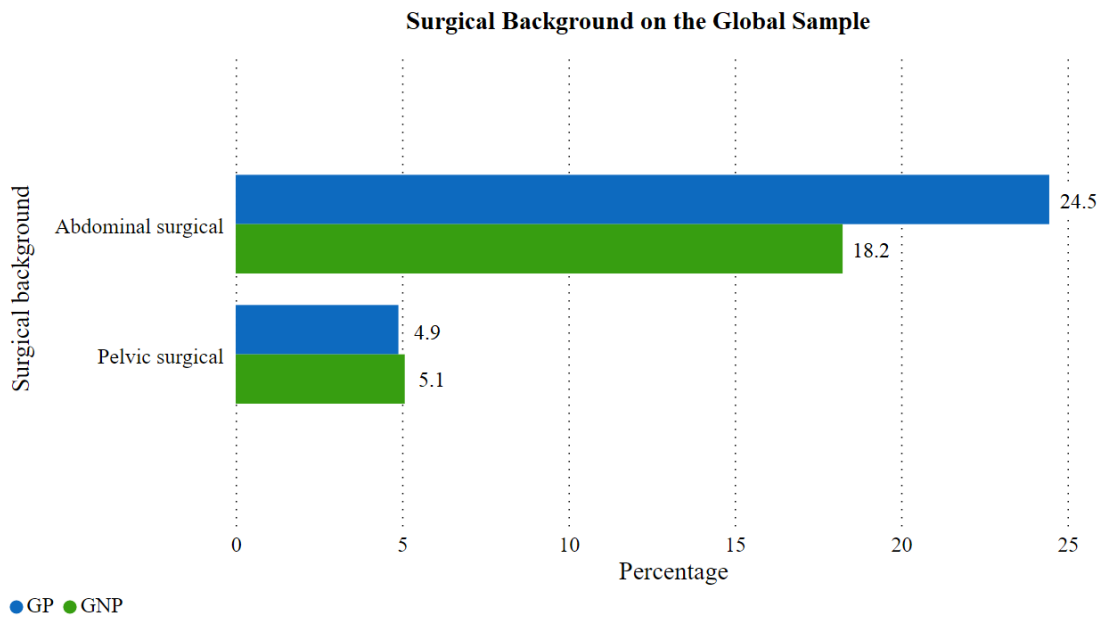


Figura 31. Porcentaje de distribución de los antecedentes quirúrgicos en el grupo de pacientes en la muestra general y grupos GP y GNP.

24.Tratamientos concomitantes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 41 muestra la distribución de los tratamientos concomitantes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Concomitant s treatments		GP, n=409		GNP, n=669		Total	
		Frequenc y	Perce nt	Frequenc y	Perce nt	Frequenc y	Perce nt
AIIRAs	6.1	95	23.23	148	22.12	243	22.54
ACE inhibitor	6.2	80	19.56	129	19.28	209	19.39
Diuretic	6.3	58	14.18	64	9.57	122	11.32
Hypolipemian t	6.4	77	18.83	177	26.46	254	23.56
Metformin	6.5	31	7.58	12	1.79	43	3.99
Other Antidiabetic	6.6	20	4.89	9	1.35	29	2.69
Insulin	6.7	10	2.44	8	1.20	18	1.67
Alpha blocker	6.8	88	21.52	118	17.64	206	19.11
Phytotherapy	6.9	8	1.96	8	1.20	16	1.48
Finasteride	6.1 0	18	4.40	16	2.39	34	3.15
Mirabegron	6.1 1	0	0.00	4	0.60	4	0.37
Solifenacin	6.1 2	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Ranitidina	6.1 3	18	4.40	36	5.38	54	5.01
Omeprazole	6.1 4	74	18.09	86	12.86	160	14.84
First step analgesic	6.1 5	58	14.18	74	11.06	132	12.24
Second step analgesic	6.1 6	20	4.89	38	5.68	58	5.38
Third step analgesic	6.1 7	0	0.00	12	1.79	12	1.11

RESULTADOS

Bronchodilator	6.18	40	9.78	34	5.08	74	6.86
Acetylsalicylic acid	6.19	14	3.42	22	3.29	36	3.34
Acenocoumarol	6.20	0	0.00	10	1.49	10	0.93
Other treatments	6.21	96	23.47	156	23.32	252	23.38

Tabla 41. Distribución de los tratamientos concomitantes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La tabla 42 muestra la comparación de los tratamientos concomitantes en la muestra general y grupos GP y GNP.

Concomitants treatments		GP, n=409		GNP, n=669		Total		p-value
		Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent	
AIRAs	6.1	95	23.23	148	22.12	243	22.54	0.707
ACE inhibitor	6.2	80	19.56	129	19.28	209	19.39	0.936
Diuretic	6.3	58	14.18	64	9.57	122	11.32	0.022
Hypolipemiant	6.4	77	18.83	177	26.46	254	23.56	0.004
Metformin	6.5	31	7.58	12	1.79	43	3.99	0.0001
Other Antidiabetic	6.6	20	4.89	9	1.35	29	2.69	0.0007
Insulin	6.7	10	2.44	8	1.20	18	1.67	0.1432
Alpha blocker	6.8	88	21.52	118	17.64	206	19.11	0.1293
Phytotherapy	6.9	8	1.96	8	1.20	16	1.48	0.3140
Finasteride	6.10	18	4.40	16	2.39	34	3.15	0.0739
Mirabegron	6.11	0	0.00	4	0.60	4	0.37	1.0000
Solifenacin	6.12	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1.0000
Ranitidina	6.13	18	4.40	36	5.38	54	5.01	0.5654

Omeprazole	6.1 4	74	18.0 9	86	12.8 6	160	14.8 4	0.02 16
First step analgesic	6.1 5	58	14.1 8	74	11.0 6	132	12.2 4	0.15 07
Second step analgesic	6.1 6	20	4.89	38	5.68	58	5.38	0.67 68
Third step analgesic	6.1 7	0	0.00	12	1.79	12	1.11	1.00 00
Bronchodilator	6.1 8	40	9.78	34	5.08	74	6.86	0.00 41
Acetylsalicylic acid	6.1 9	14	3.42	22	3.29	36	3.34	1.00 00
Acenocoumarol	6.2 0	0	0.00	10	1.49	10	0.93	1.00 00
Other treatments	6.2 1	96	23.4 7	156	23.3 2	252	23.3 8	1.00 00

Tabla 42. Comparacion entre los tratamientos concomitantes en la muestra general y grupos GP y GNP.

La figura 32 muestra el porcentaje de los tratamientos concomitantes en la muestra general y grupos GP y GNP.

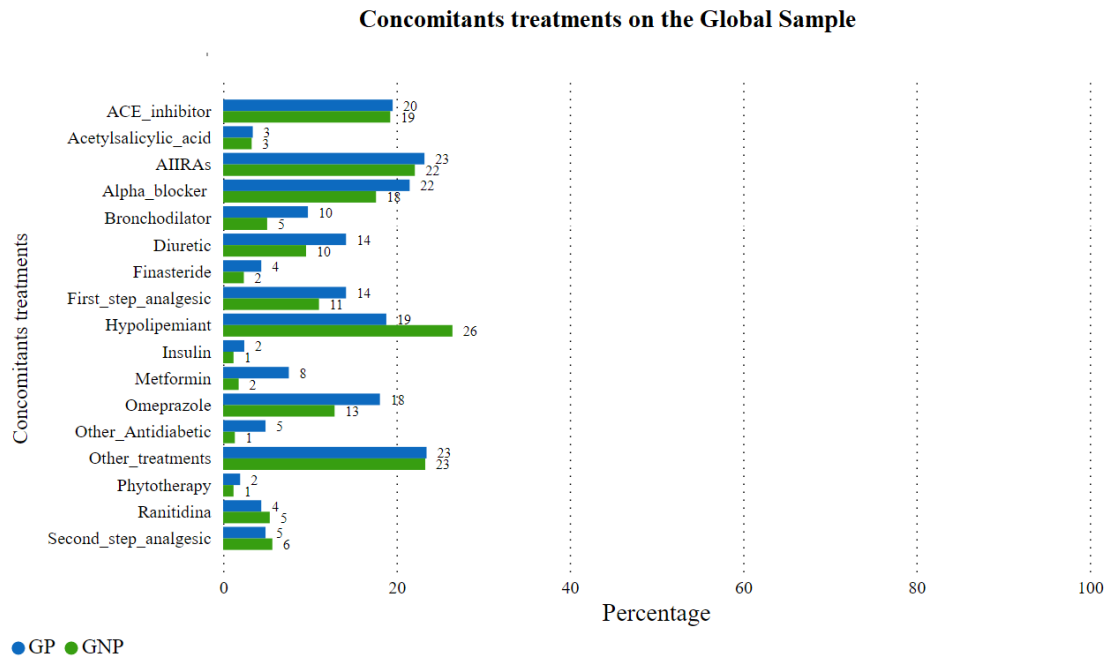


Figura 32. Porcentaje de distribución de los tratamientos concomitantes en la muestra general y grupos GP y GNP.

RESULTADOS

25.Tratamientos Psiquiátricos en el grupo GP.

La tabla 43 muestra la distribución de los tratamientos psiquiátricos en el grupo GP.

Psychiatric treatment		<b>GP, n=409</b>	
		Frequency	Percent
Benzodiazepine	7.1	260	63.57
Neuroleptic	7.2	26	6.36
Paroxetine	7.3	198	48.41
Other psych treatment	7.4	31	7.58

Tabla 43. Distribución de los tratamientos psiquiátricos en el grupo GP.

La tabla 44 muestra la comparación de los tratamientos psiquiátricos en el grupo GP.

Psychiatric treatment		<b>GP, n=409</b>		<b>GP, n=409</b>			
		Frequency	Percent	Frequency		Percent	p-value
Benzodiazepine	7.1	260	63.57	Neuroleptic	26	6.36	0.0001
Benzodiazepine	7.1	260	63.57	Paroxetine	198	48.41	0.0001
Benzodiazepine	7.1	260	63.57	Other psych treatment	31	7.58	0.0001
Neuroleptic	7.2	26	6.36	Paroxetine	198	48.41	0.0001
Neuroleptic	7.2	26	6.36	Other psych treatment	31	7.58	0.5831
Paroxetine	7.3	198	48.41	Other psych treatment	31	7.58	0.0001

Tabla 44. Comparacion entre los tratamientos psiquiátricos en el grupo GP.

La figura 33 muestra el porcentaje de los tratamientos psiquiátricos en el grupo GP.

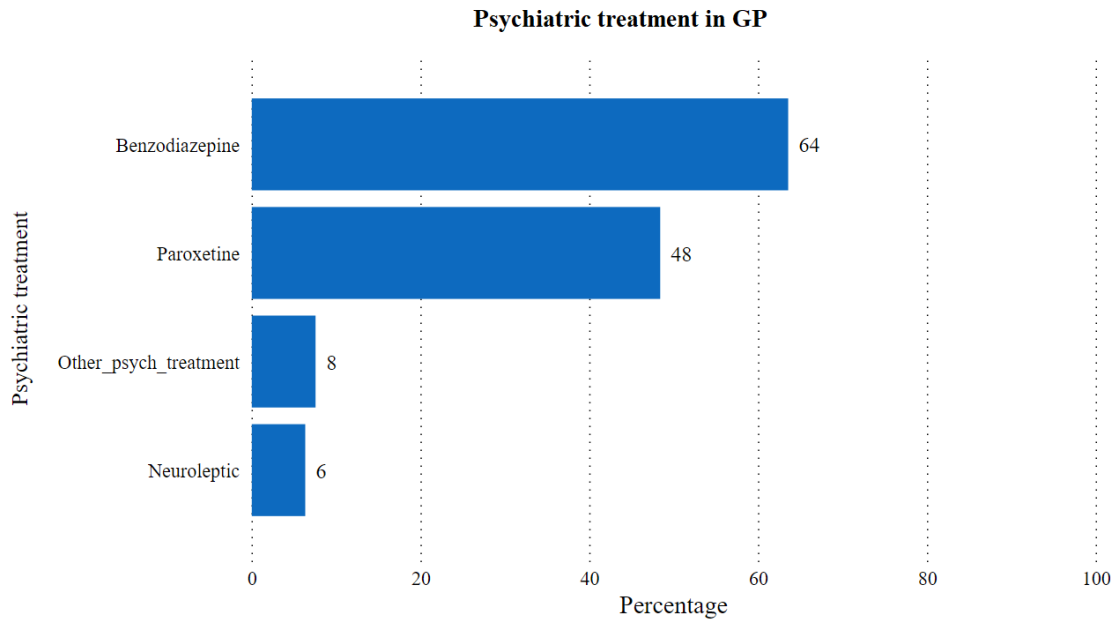


Figura 33. Porcentaje de distribución de los tratamientos psiquiátricos en el grupo GP.

26. Curvas de supervivencia entre los grupos GP y GNP.

La tabla 45 muestra la distribución de la supervivencia entre los grupos GP y GNP. En el grupo GP la tasa de supervivencia fue del 92,22%, en el grupo GNP la tasa de supervivencia fue del 98,80%, el número de exitus fue inferior en el grupo GNP (p=0,036).

Case Processing Summary, Kaplan-Meier				
Group	Total N	N of Events (Exitus)	Censored	
			N	Percent
GP	409	40	369	90.22%
GNP	669	8	661	98.80%
Overall	1078	48	1030	95.5%

Tabla 45. Distribución de la supervivencia entre los grupos GP y GNP.



RESULTADOS

La tabla 46 muestra la media de días de supervivencia en los grupos GP y GNP. en el grupo GP el evento (exitus) se presenta a los 3448,75 días y en el grupo GNP el evento (exitus) se presenta a los 4339,00 días (p= 0,0031).

Group	Mean Distribution				p-value
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		
			Lower Bound	Upper Bound	
GP	3448.758	32.837	3384.397	3513.119	0.0031
GNP	4339.009	15.289	4309.043	4368.976	
Overall	4241.099	20.951	4200.035	4282.162	

Tabla 46. Distribución de la media de días de supervivencia en los grupos GP y GNP.

La figura 34 muestra la distribución de la supervivencia entre los grupos GP y GNP.

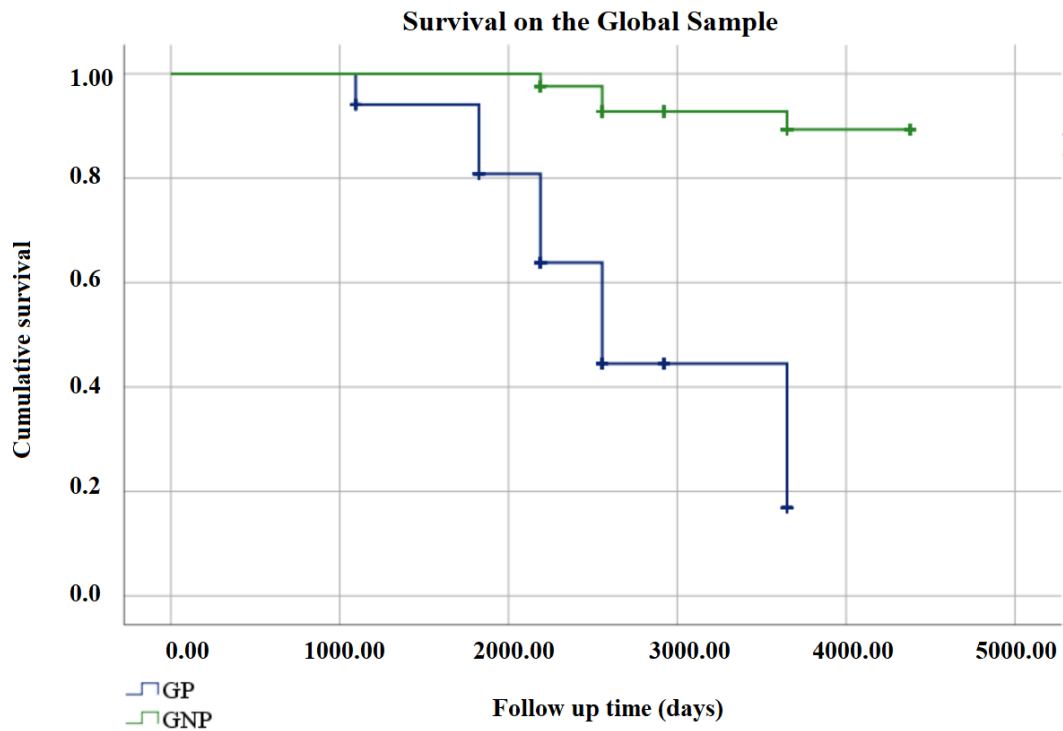


Figura 34. Distribución de la supervivencia entre los grupos GP y GNP.

27. Curvas de supervivencia entre las patologías psiquiátricas del grupo GP.

La tabla 47 muestra la distribución de la supervivencia entre las patologías psiquiátricas del grupo GP. En el grupo de ansiedad, la tasa de supervivencia fue del 91,07%, en el grupo depresión, la tasa de supervivencia fue del 87,50%, en el grupo insomnio, la tasa de supervivencia fue del 91,67%, en el grupo fumadores, la tasa de supervivencia fue del 87,61%, en el grupo alcohólicos, la tasa de supervivencia fue del 100,00%, en el grupo psicosis, la tasa de supervivencia fue del 96,15%.

El número de exitus fue inferior en el grupo de alcohólicos, con una tasa de supervivencia del 100,00% (p=0,0001), seguido del grupo de psicosis con una tasa de supervivencia del 96,15% (p=0,0001), la menor tasa de supervivencia (con mayores exitus) corresponde al grupo con depresión con 12,50% de exitus y 87,50% de supervivencia (p=0,0001).

Survival Cases						
		Exitus		Survival		p-value
Psychiatric	Total	N	Percent	N	Percent	
Anxiety	168	15	8.93	153	91.07	0.0001
Depression	56	7	12.50	49	87.50	0.0001
Insomnia	36	3	8.33	33	91.67	0.0001
Smoker	113	14	12.39	99	87.61	0.0001
Alcoholic	10	0	0.00	10	100.00	0.0001
Psychosis	26	1	3.85	25	96.15	0.0001
Overall	409	40	9.78	369	90.22	0.0001

Tabla 47. Distribución de la supervivencia entre las patologías psiquiátricas del grupo GP. Nota: el número total de cada patología psiquiátrica difiere de la tabla Condiciones médicas psiquiátricas en el grupo GP debido a que para la supervivencia solo se tomo en cuenta el primer diagnóstico psiquiátrico (un paciente puede tener más de un diagnóstico).

RESULTADOS

La tabla 48 muestra la media y mediana de días de supervivencia entre las patologías psiquiátricas del grupo GP. en el grupo ansiedad, el evento (exitus) se presenta a los 2349,30, en el grupo depresión, el evento (exitus) se presenta a los 2376,88 días, en el grupo insomnio, el evento (exitus) se presenta a los 2248,58 días, en el grupo fumadores, el evento (exitus) se presenta a los 2340,51 días, en el grupo alcohólico, el evento (exitus) se presenta a los 2299,50 días, en el grupo psicosis, el evento (exitus) se presenta a los 2484,19 días ( $p= 0,5120$ ). El exitus en la muestra general se presenta a los 2347,95 días.

Means and Medians for Survival Time in the Psychiatric Disease									
Psychiatric	Mean <sup>a</sup>				Median				P-value
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound	
Anxiety	2349.307	32.953	2284.720	2413.895	2190.000	22.330	2146.232	2233.768	0.5120
Depression	2376.887	60.607	2258.098	2495.676	2190.000	35.939	2119.560	2260.440	
Insomnia	2248.585	50.449	2149.705	2347.465	2190.000	42.596	2106.512	2273.488	
Smoker	2340.516	43.145	2255.952	2425.079	2190.000	24.604	2141.775	2238.225	
Alcoholic	2299.500	55.755	2190.221	2408.779	2190.000	.	.	.	
Psychosis	2484.197	93.902	2300.150	2668.245	2190.000	106.928	1980.420	2399.580	
Overall	2347.955	21.019	2306.757	2389.152	2190.000	13.934	2162.690	2217.310	

Tabla 48. Distribución de la media de días de supervivencia entre las patologías psiquiátricas del grupo GP.

La figura 35. Muestra la distribución de la supervivencia entre las patologías psiquiátricas del grupo GP.

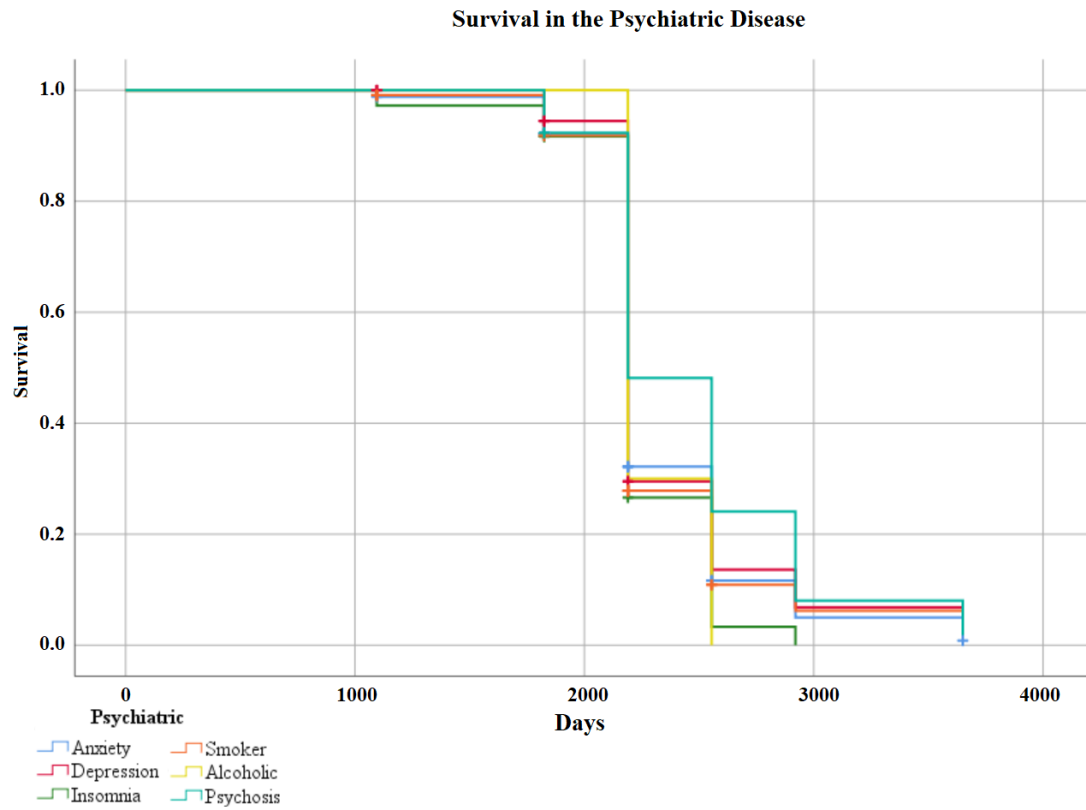


Figura 35. Distribución de la supervivencia entre las patologías psiquiátricas del grupo GP.

## 28. ANÁLISIS MULTIVARIANTE, REGRESIÓN LOGÍSTICA

### 28.1. Regresión logística entre los grupos GP y GNP

Se realiza la regresión logística para demostrar la relación entre los grupos GP y GNP y las covariables que influyen como predictores en los grupos de estudio.

La tabla 49 muestra la prueba de ómnibus significativa ( $p=0,0025$ ) es decir que las covariables independientes influyen en la evolución de los pacientes con prostatectomía y la presencia de patología psiquiátrica, la  $r$  cuadrada ( $R^2=1349.47$ ) indica la porción de la varianza explicativa en el modelo de regresión y la clasificación de los individuos en los grupos GP y GNP, se observa las covariables predicen el % de los que pertenecen al grupo GP y el % de los que pertenecen al grupo GNP, las variables pueden predecir % del total de la muestra.

		GP	GNP		Chi-square	Nagelkerke R Square	Omnibus test p-value
Groups	GP	393	2	99.5	1349.47	0.991	0.0025
	GNP	1	635	99.8			
	Overall Percentage			99.7			

Tabla 49. Prueba de ómnibus.

\*Casos no incluidos en el análisis 47, 4,4%

La tabla 50 muestra el RR de las variables estudiadas al 95% del intervalo de confianza.

Variables	B (coefficient )	Wald	p-value	RR	95% C.I.	
					Lower	Upper
Age	0.051	1.052	0.0007	20.283	1.029	1.075
BMI	-0.006	0.994	0.667	0.185	0.965	1.023
PSA	-0.110	0.896	0.00059	38.331	0.865	0.928
Prostate volume	0.002	1.002	0.516	0.422	0.995	1.009
Gleason	0.060	1.062	0.485	0.487	0.897	1.257
Prostatectomy	0.829	2.292	0.00039	43.638	1.792	2.931
Lymphadenectomy	-1.043	0.353	0.0022	62.870	0.272	0.456
Lymph node	0.594	0.027	4.920	1.812	1.072	3.062
Complications after prostatectomy	0.144	0.630	0.427	1.155	0.809	1.650
ASA scale	-0.129	1.112	0.292	0.879	0.692	1.117
Tumoral Stage	-0.492	109.686	0.00011	0.612	0.558	0.671
Urinary tract symptoms	-0.280	4.226	0.040	0.756	0.579	0.987

RESULTADOS

Urinary incontinence	-0.862	74.106	0.0007 4	0.422	0.347	0.514
Radiotherapy	-2.557	239.514	0.0005 0	0.078	0.056	0.107
Hormonotherapy	-3.470	233.988	0.0008 0	0.031	0.020	0.049
Side effects						
Fatigue	-1.655	66.280	0.0003 9	0.191	0.128	0.285
Erectile dysfunction	-2.132	22.144	0.0003	0.119	0.049	0.288
Cognitive problems	-1.621	9.701	0.002	0.198	0.071	0.548
Background history						
Ischemic heart disease	-0.879	4.018	0.045	0.415	0.176	0.981
HT	-0.057	0.199	0.655	0.945	0.737	1.212
Gastritis	-1.368	12.676	0.0003 7	0.255	0.120	0.541
Diabetes type 2	-1.502	18.835	0.0001 4	0.223	0.113	0.439
Dyslipidemia	0.102	0.374	0.541	1.107	0.799	1.535
Hypercholesterolemia	1.401	14.752	0.0001 2	4.060	1.986	8.300
Obesity	0.207	0.306	0.580	1.230	0.590	2.564

None	0.585	14.368	0.0001 5	1.796	1.327	2.430
Survival	2.192	31.167	0.0002 3	8.957	4.148	19.33 8
Follow up time days	0.001	54.156	0.0001 8	1.001	1.001	1.001
<b>Psychiatric Background history</b>						
Anxiety	7.147	50.451	0.0001 2	69,673	76,71 1	122,6 5
Depression	22,356	0.00006 1	0,993	5,711	2,988	5,811
Insomnia	-21,787	0,00001 1	0,997	0,0003 4	-	-
Smoker	22,018	0,00003 4	0,995	4,284	1,384	4,379
Alcoholic	0,727	2,313	0,128	2,070	0,810	5,290
Psychosis	21,760	0,00000 8	0,997	7,193	5,195	7,376

Tabla 50. RR, p-valor e Intervalo de confianza al 95% de las variables independientes que contribuyen a la posibilidad de presentar patología psiquiátrica.

**Se observa que las siguientes variables son factores protectores:**

-A menor estadio tumoral, los pacientes tienen 0.612 mayores posibilidades de no presentar patología psiquiátrica y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía (p=0.00011).



## RESULTADOS

-A menor presencia de síntomas del tracto urinario, los pacientes tienen 0.756 mayores posibilidades de no presentar patología psiquiátrica y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0.040$ ).

-A menor presencia de incontinencia urinaria, los pacientes tienen 0.422 mayores posibilidades de no presentar patología psiquiátrica y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0.00074$ ).

-A menor tratamiento con radioterapia, los pacientes tienen 0.078 mayores posibilidades de no presentar patología psiquiátrica y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0.00050$ ).

-A menor tratamiento con hormonoterapia, los pacientes tienen 0.031 mayores posibilidades de no presentar patología psiquiátrica y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0.00080$ ).

-A menor presencia de fatiga, los pacientes tienen 0.191 mayores posibilidades de no presentar patología psiquiátrica y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0.00039$ ).

-A menor presencia de disfunción eréctil, los pacientes tienen 0.119 mayores posibilidades de no presentar patología psiquiátrica y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0.0003$ ).

-A menor presencia de deterioro cognitivo, los pacientes tienen 0.198 mayores posibilidades de no presentar patología psiquiátrica y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0.002$ ).

-A menor presencia de patología cardíaca isquémica, los pacientes tienen 0.415 mayores posibilidades de no presentar patología psiquiátrica y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0.045$ ).

-A menor presencia de gastritis, los pacientes tienen 0.255 mayores posibilidades de no presentar patología psiquiátrica y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0.00037$ ).

-A menor presencia de diabetes tipo 2, los pacientes tienen 0.223 mayores posibilidades de no presentar patología psiquiátrica y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0.00014$ ).

**En el análisis se observa que la siguiente variable contribuyen como factor de riesgo:**

-A mayor edad, los pacientes tienen 20,283 mayores posibilidades de presentar patología psiquiátrica y tener una peor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0.0007$ ).

-A mayor niveles de PSA, los pacientes tienen 38,331 mayores posibilidades de presentar patología psiquiátrica y tener una peor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0.0059$ ).

-A mayor presencia de prostatectomía abierta, los pacientes tienen 43,638 mayores posibilidades de presentar patología psiquiátrica y tener una peor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0.00039$ ).

-A mayor presencia de exitus, los pacientes tienen 8,957 mayores posibilidades de presentar patología psiquiátrica y tener una peor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0.00023$ ).

-A mayor presencia de ansiedad, los pacientes tienen 69,673 mayores posibilidades de presentar una peor evolución posterior a la prostatectomía (0.00012)

Existen variables que son factores de riesgo o protector, pero no significativos: volumen prostático, Gleason, presencia de nódulo linfático, complicaciones quirúrgicas de la prostatectomía, escala ASA, dislipidemia, obesidad, depresión, insomnio, hábito tabáquico, alcoholismo y psicosis.

RESULTADOS

La figura 36 muestra la distribución del Riesgo Relativo con los intervalos de confianza al 95%, en la relación de las covariables y la patología psiquiátrica.

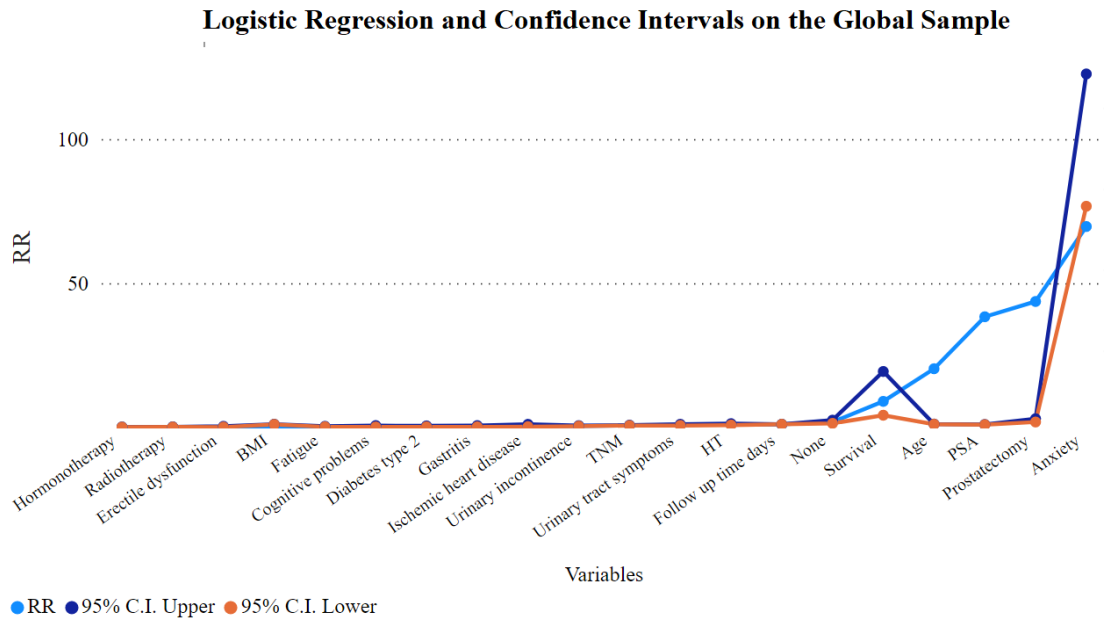


Figura 36. Distribución del Riesgo Relativo con los intervalos de confianza al 95%, en la relación de las covariables y la patología psiquiátrica.

La figura 37 muestra la distribución del Riesgo Relativo en la relación de las covariables y la patología psiquiátrica.

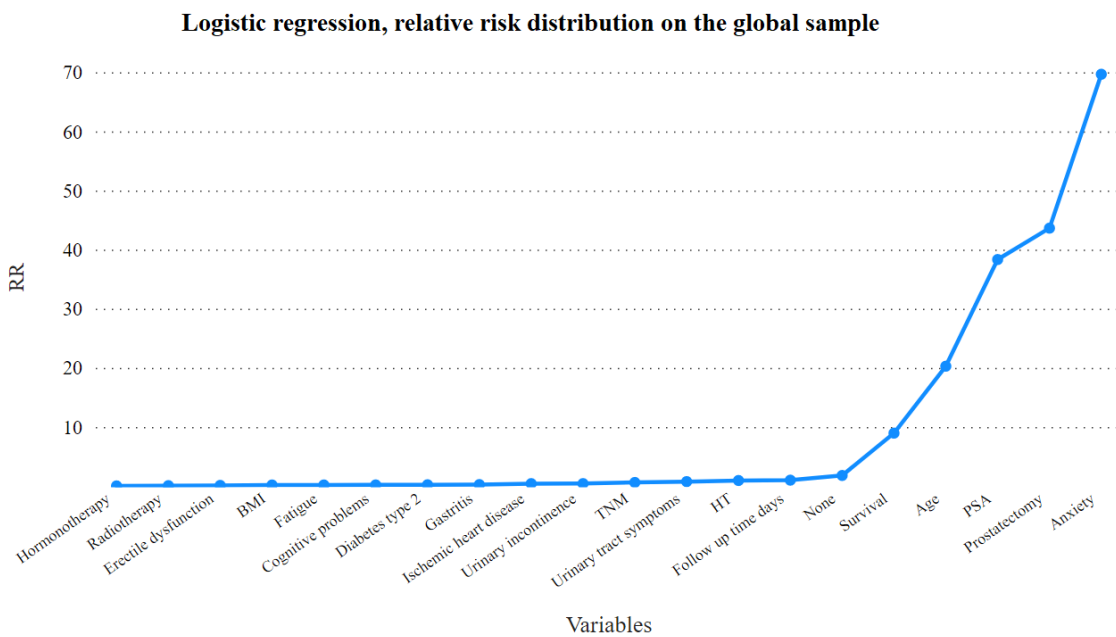


Figura 37. Distribución del Riesgo Relativo en la relación de las covariables y la patología psiquiátrica.

28.2.Regresion logística entre los diferentes diagnósticos del grupo GP

28.2.1.Ansiedad.

Se realiza la regresión logística para demostrar la relación entre la ansiedad y las covariables que influyen como predictores.

La tabla 51 muestra la prueba de ómnibus significativa ( $p=0,00032$ ) es decir que las covariables independientes influyen en la evolución de los pacientes con prostatectomía y la presencia de ansiedad, la r cuadrada ( $R^2=192,587433$ ) indica la porción de la varianza explicativa en el modelo de regresión y la clasificación de los individuos entre los que tienen un diagnóstico de ansiedad y los que no la presentan, se observa que las covariables predicen el 82,94% de los que pertenecen al grupo de ansiedad y el 72,26 % de los que pertenecen a otro diagnostico psiquiátrico, las variables pueden predecir 79,24 % del total de la muestra.

	Anxiety (no)	Anxiety (yes)		Chi-square	Nagelkerke R Square	Omnibus test p-value
Anxiety (no)	99	38	72.26	192.587433	0,5322	0.00032
Anxiety (yes)	44	214	82.94			
Overall Percentage			79.24			

Tabla 51. Prueba de ómnibus en ansiedad.

\*Casos no incluidos en el análisis 14 (3,42%)

RESULTADOS

La tabla 52 muestra el RR de las variables estudiadas al 95% del intervalo de confianza.

Variables	B	Wald	Sig.	RR	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Age	0.143	2.221	0.136	1.153	0.956	1.392
BMI	-0.005	0.007	0.934	0.995	0.885	1.119
PSA	-0.026	0.061	0.804	0.974	0.794	1.196
Prostate volume	-0.037	4.881	0.027	0.963	0.932	0.996
Gleason						
Gleason 1	0.696	0.230	0.632	2.006	0.117	34.538
Gleason 2	-1.620	1.675	0.196	0.198	0.017	2.301
Gleason 3	-1.442	1.324	0.250	0.237	0.020	2.756
Gleason 4	-0.125	0.007	0.933	0.882	0.048	16.320
Lymphadenectomy	0.059	0.007	0.932	1.060	0.276	4.078
Margins positive	-1.395	2.960	0.085	0.248	0.051	1.214
Lymph node positive	0.325	0.061	0.804	1.384	0.105	18.166
Complications after prostatectomy	-0.048	0.003	0.959	0.953	0.154	5.884
ASA scale I	0.258	0.060	0.806	1.295	0.165	10.160
ASA scale II	-0.054	0.002	0.960	0.947	0.114	7.906
TNM						
Tumoral Stage T1b	6.789	3.150	0.076	887.677	0.493	1599297.376
Tumoral Stage T1c	1.384	0.670	0.413	3.992	0.145	109.728

Tumoral Stage T2a	1.954	1.190	0.275	7.057	0.211	236.080
Tumoral Stage T2b	0.065	0.003	0.960	1.067	0.087	13.040
Tumoral Stage T3a	-0.396	0.084	0.772	0.673	0.046	9.838
Tumoral Stage T3b	-1.340	.357	0.550	0.262	0.003	21.282
Urinary tract symptoms	3.317	6.044	0.014	27.580	1.959	388.211
Urinary incontinence						
Mild urinary incontinence	-0.106	0.018	0.893	0.900	0.193	4.199
Moderate urinary incontinence	-0.330	0.171	0.679	0.719	0.150	3.437
Severe urinary incontinence	0.169	0.038	0.845	1.184	0.218	6.426
Radiotherapy	0.018	0.0005	0.984	1.018	0.183	5.667
Hormonotherapy	2.350	9.594	0.002	10.483	2.370	46.368
Side effects						
Fatigue	-0.286	0.522	0.470	0.751	0.345	1.633
Erectile dysfunction	-0.872	1.326	0.250	0.418	0.095	1.844
Cognitive problems	1.026	0.935	0.334	2.791	0.349	22.351
Background history						
Ischemic heart disease	-1.493	0.726	0.394	0.225	0.007	6.975
HT	-1.025	1.122	0.289	0.359	0.054	2.390
Arrhythmia	1.108	2.983	0.084	3.028	0.861	10.643
Gastritis	-0.130	0.007	0.932	0.878	0.043	17.893

RESULTADOS

Irritable bowel syndrome	-1.711	1.317	0.251	0.181	0.010	3.358
Diabetes type 2	-2.531	1.931	0.165	0.080	0.002	2.826
Dyslipidemia	-0.078	0.009	0.926	0.925	0.178	4.803
Hypercholesterolemia	7.573	5.633	0.018	45.181	3.740	1011574.427
Obesity	-0.920	0.314	0.575	0.398	0.016	9.955
Respiratory	-0.800	2.448	0.118	0.449	0.165	1.224
None	2.430	2.595	0.107	11.364	0.591	218.654
Abdominal surgical	-0.069	0.039	0.843	0.933	0.472	1.845
Pelvic surgical	0.557	0.731	0.393	1.745	0.487	6.250
Survival	0.924	2.029	0.154	2.521	0.706	8.994
Follow up time days	0.001	5.881	0.015	1.001	1.000	1.002

Tabla 52 se puede observar el RR, p-valor e Intervalo de confianza al 95% de las variables independientes que contribuyen a la posibilidad de presentar ansiedad.

**Se puede observar que las siguientes variables son factores protectores:**

-A menor volumen prostático, los pacientes tienen 0,963 mayores posibilidades de no presentar ansiedad y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía (p=,027).

**En el análisis se observa que la siguiente variable contribuyen como factor de riesgo:**

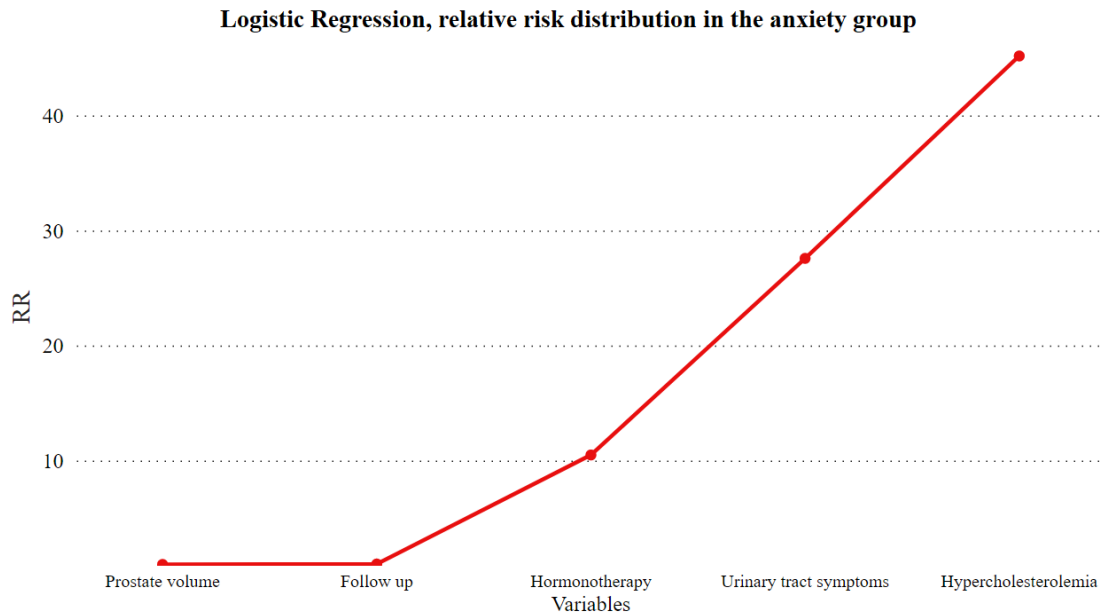
-A mayor presencia de síntomas del tracto urinario, los pacientes tienen 27,580 mayores posibilidades de presentar ansiedad y tener una peor evolución posterior a la prostatectomía (p=0.014).

-A mayor presencia de tratamiento con hormonoterapia, los pacientes tienen 10,483 mayores posibilidades de presentar ansiedad y tener una peor evolución posterior a la prostatectomía (p=0.002).

-A mayor presencia de hipercolesterolemia, los pacientes tienen 45,181 mayores posibilidades de presentar ansiedad y tener una peor evolución posterior a la prostatectomía (p=0.018).

-A mayor tiempo de seguimiento, los pacientes tienen 1,001 mayores posibilidades de presentar ansiedad y tener una peor evolución posterior a la prostatectomía (p=0,015).

La figura 38 muestra la distribución del Riesgo Relativo en la relación de las covariables y la ansiedad.





28.2.2. Depresión.

Se realiza la regresión logística para demostrar la relación entre la depresión y las covariables que influyen como predictores.

La tabla 53 muestra la prueba de ómnibus significativa ( $p=0,0029$ ) es decir que las covariables independientes influyen en la evolución de los pacientes con prostatectomía y la presencia de depresión, la r cuadrada ( $R^2=333,390$ ) indica la porción de la varianza explicativa en el modelo de regresión y la clasificación de los individuos entre los que tienen un diagnóstico de depresión y los que no la presentan, se observa que las covariables predicen el 94,14% de los que pertenecen al grupo de depresión y el 87,43% de los que pertenecen a otro diagnóstico psiquiátrico, las variables pueden predecir 90,63 % del total de la muestra.

	Depression (no)	Depression (yes)	%	Chi- square	Nagelkerke R Square	Omnibus test p-value
Depression (no)	181	26	87.43	333.390	0.760	0.0029
Depression (yes)	11	177	94.14			
Overall Percentage			90.63			

Tabla 53. Prueba de ómnibus en depresión.

\*Casos no incluidos en el análisis 14 (3,42%)

La tabla 54 muestra el RR de las variables estudiadas al 95% del intervalo de confianza.

Variables	B	Wald	Sig.	RR	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Age	-0.104	1.220	0.269	0.901	0.748	1.084
BMI	0.065	0.609	0.435	1.067	0.907	1.255
PSA	-0.234	3.558	0.059	0.791	0.620	1.009
Prostate volume	0.036	2.606	0.106	1.036	0.992	1.082
Gleason 1	2.064	2.097	0.148	7.876	0.482	128.695
Gleason 2	2.039	2.660	0.103	7.682	0.663	89.022
Gleason 3	2.234	3.214	0.073	9.340	0.812	107.452
Gleason 4	0.802	0.278	0.598	2.229	0.113	43.947
Lymphadenectomy	-0.346	0.128	0.720	0.707	0.106	4.700
Margins positive	1.246	1.954	0.162	3.475	0.606	19.927
Lymph node positive	-1.461	0.048	0.827	0.232	0.000	10.146
Complications after prostatectomy	-1.872	2.254	0.133	0.154	0.013	1.771
ASA scale I	-0.506	0.158	0.691	0.603	0.050	7.326
ASA scale II	-2.010	2.457	0.117	0.134	0.011	1.654
Tumoral Stage T1b	0.602	0.088	0.767	1.826	0.034	98.262
Tumoral Stage T1c	1.322	0.541	0.462	3.752	0.111	127.251
Tumoral Stage T2a	2.417	2.348	0.125	11.207	0.509	246.577
Tumoral Stage T2b	1.344	0.903	0.342	3.833	0.240	61.303
Tumoral Stage T3a	2.832	2.776	0.096	16.983	0.607	475.293

RESULTADOS

Tumoral Stage T3b	-1.237	0.182	0.670	0.290	0.001	85.227
Tumoral Stage T4	-13.010	0.000	1.000	0.000	0.000	.
Urinary tract symptoms	-1.832	1.763	0.184	0.160	0.011	2.392
Mild urinary incontinence	-0.535	0.141	0.707	0.585	0.036	9.539
Moderate urinary incontinence	-0.685	0.225	0.635	0.504	0.030	8.520
Severe urinary incontinence	-1.350	0.820	0.365	0.259	0.014	4.814
Radiotherapy	-3.830	8.160	0.004	0.022	0.002	0.301
Hormonotherapy	-4.943	24.027	0.0009	0.007	0.001	0.051
Fatigue	0.332	0.389	0.533	1.394	0.491	3.959
Erectile dysfunction	0.799	0.667	0.414	2.223	0.327	15.109
Cognitive problems	-2.370	4.115	0.043	0.093	0.009	0.923
Ischemic heart disease	0.443	0.043	0.836	1.558	0.023	103.519
HT	3.567	5.354	0.021	35.410	1.726	726.547
Arrhythmia	-1.701	4.372	0.037	0.182	0.037	0.899
Gastritis	0.497	0.031	0.860	1.643	0.006	416.309
Irritable bowel syndrome	1.203	0.867	0.352	3.330	0.265	41.896
Diabetes type 2	-0.959	0.432	0.511	0.383	0.022	6.693

Dyslipidemia	0.993	0.732	0.392	2.700	0.278	26.251
Obesity	-1.395	0.556	0.456	0.248	0.006	9.705
Respiratory	0.472	0.600	0.439	1.603	0.486	5.288
None	1.003	0.410	0.522	2.725	0.127	58.555
Abdominal surgical	0.693	2.188	0.139	1.999	0.798	5.004
Pelvic surgical	2.084	6.754	0.009	8.036	1.669	38.687
Survival(alive)	1.268	2.545	0.111	3.554	0.748	16.878
Follow up time days	-0.001	2.192	0.139	0.999	0.998	1.000

Tabla 54. RR, p-valor e Intervalo de confianza al 95% de las variables independientes que contribuyen a la posibilidad de presentar depresión.

**Se puede observar que las siguientes variables son factores protectores:**

-A menor tratamiento con radioterapia, los pacientes tienen 0,022 mayores posibilidades de no presentar depresión y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía (p=0,004).

-A menor tratamiento con hormonoterapia, los pacientes tienen 0,007 mayores posibilidades de no presentar depresión y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía (p=0,0009).

-A menor presencia de problemas cognitivos, los pacientes tienen 0,093 mayores posibilidades de no presentar depresión y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía (p=0,043).

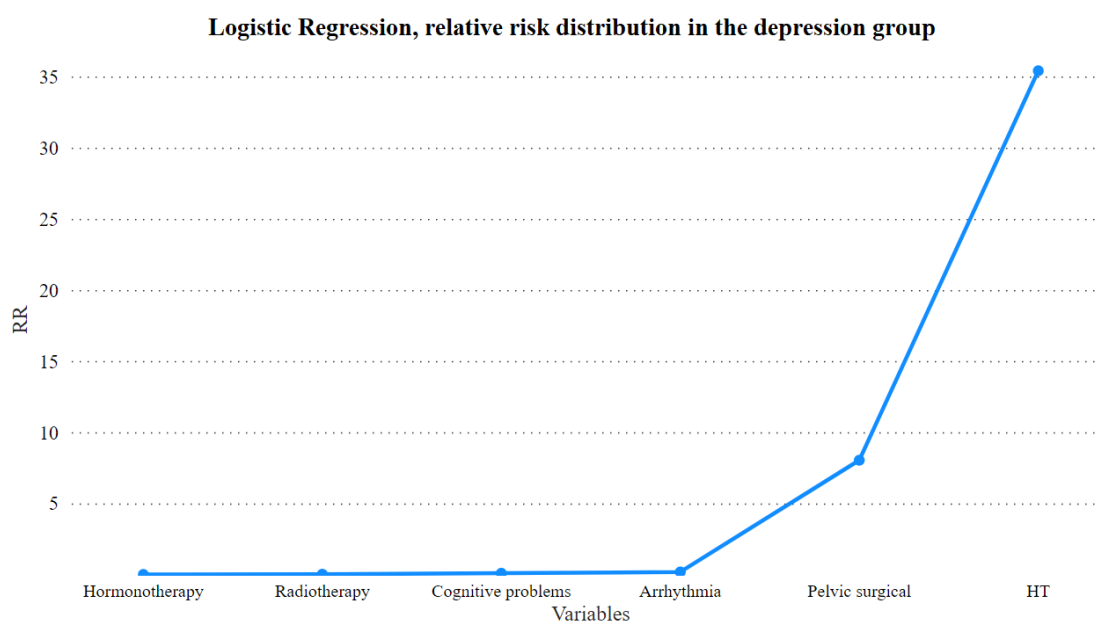
-A menor presencia de arritmias, los pacientes tienen 0,182 mayores posibilidades de no presentar depresión y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía (p=0,037).

**En el análisis se observa que la siguiente variable contribuyen como factor de riesgo:**

-A mayor presencia de HT, los pacientes tienen 35,410 mayores posibilidades de presentar depresión y tener una peor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0.021$ ).

-A mayor presencia de antecedentes de cirugía pélvica, los pacientes tienen 8,036 mayores posibilidades de presentar depresión y tener una peor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0.009$ ).

La figura 39 muestra la distribución del Riesgo Relativo en la relación de las covariables y la depresión.



### 28.2.3. Insomnio

Se realiza la regresión logística para demostrar la relación entre el insomnio y las covariables que influyen como predictores.

La tabla 55 muestra la prueba de ómnibus significativa ( $p=0,013$ ) es decir que las covariables independientes influyen en la evolución de los pacientes con prostatectomía y la presencia de insomnio, la r cuadrada ( $R^2=72,422$ ) indica la porción de la varianza explicativa en el modelo de regresión y la clasificación de los individuos entre los que tienen un diagnóstico de insomnio y los que no la presentan, se observa que las covariables predicen el 77,77% de los que pertenecen al grupo de insomnio y el 99,16%

de los que pertenecen a otro diagnóstico psiquiátrico, las variables pueden predecir 92,15% del total de la muestra.

	Insomnia (no)	Insomnia (yes)	%	Chi- square	Nagelkerke R Square	Omnibus test p-value
Insomnia (no)	356	3	99.16	72.422	0.367	0.013
Insomnia (yes)	8	28	77.77			
Overall Percentage			92.15			

Tabla 55. Prueba de ómnibus en insomnio.

\*Casos no incluidos en el análisis 14 (3,42%)

La tabla 56 muestra el RR de las variables estudiadas al 95% del intervalo de confianza.

Variables	B	Wald	Sig.	RR	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Age	0.099	1.323	0.250	1.104	0.933	1.308
BMI	0.009	0.009	0.924	1.009	0.845	1.204
PSA	0.118	1.250	0.264	1.125	0.915	1.384
Prostate volume	0.008	0.182	0.669	1.008	0.970	1.048
Gleason 1	- 1.315	1.020	0.313	0.269	0.021	3.444
Gleason 2	- 2.144	3.108	0.078	0.117	0.011	1.271
Gleason 3	- 1.737	2.068	0.150	0.176	0.017	1.878
Lymphadenectomy	- 1.558	1.720	0.190	0.211	0.021	2.161
Margins positive	0.861	1.154	0.283	2.365	0.492	11.375

RESULTADOS

Lymph node positive	- 0.781	0.115	0.735	0.458	0.005	41.903
Complications after prostatectomy	- 1.361	1.643	0.200	0.256	0.032	2.054
ASA scale I	- 0.283	0.029	0.865	0.753	0.029	19.724
ASA scale II	0.441	0.120	0.729	1.554	0.128	18.869
Tumoral Stage T1b	- 1.547	0.323	0.570	0.213	0.001	44.141
Tumoral Stage T1c	0.097	0.002	0.967	1.101	0.011	109.353
Tumoral Stage T2a	1.429	0.819	0.365	4.174	0.189	92.189
Tumoral Stage T2b	0.287	0.028	0.867	1.333	0.047	38.102
Tumoral Stage T3a	- 1.497	0.628	0.428	0.224	0.006	9.081
Urinary tract symptoms	1.352	1.743	0.187	3.866	0.519	28.773
Mild urinary incontinence	1.004	0.622	0.430	2.729	0.225	33.114
Moderate urinary incontinence	0.952	0.569	0.451	2.591	0.218	30.721
Severe urinary incontinence	- 0.860	0.464	0.496	0.423	0.036	5.027
Radiotherapy	1.248	1.188	0.276	3.482	0.369	32.820
Hormonotherapy	- 0.102	0.008	0.928	0.903	0.099	8.217
Fatigue	0.023	0.002	0.967	1.023	0.350	2.994
Cognitive problems	- 2.552	1.185	0.276	0.078	0.001	7.709
HT	- 2.610	3.150	0.076	0.074	0.004	1.313
Arrhythmia	- 0.695	1.138	0.286	0.499	0.139	1.789
Gastritis	- 4.687	4.259	0.039	0.009	0.000	.790
Diabetes type 2	- 0.687	0.228	0.633	0.503	0.030	8.419
Dyslipidemia	- 0.623	0.199	0.655	0.536	0.035	8.255
Hypercholesterolemia	1.212	0.246	0.620	3.361	0.028	403.474
None	- 0.975	0.338	0.561	0.377	0.014	10.116
Abdominal surgical	1.428	5.334	0.021	4.170	1.241	14.011
Survival (alive)	- 0.315	.124	0.725	0.730	0.126	4.227

Follow up time days	- 0.001	3.080	0.079	0.999	0.998	1.000
---------------------	------------	-------	-------	-------	-------	-------

Tabla 56. RR, p-valor e Intervalo de confianza al 95% de las variables independientes que contribuyen a la posibilidad de presentar insomnio.

Se puede **observar que las siguientes variables son factores protectores:**

-A menor presencia de gastritis, los pacientes tienen 0,009 mayores posibilidades de no presentar insomnio y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía (p=0,039).

-A menor días de seguimiento, los pacientes tienen 0,999 mayores posibilidades de no presentar insomnio y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía (p=0,079).

**En el análisis se observa que la siguiente variable contribuyen como factor de riesgo:**

-A mayor presencia de antecedentes de cirugía abdominal, los pacientes tienen 4,17 mayores posibilidades de presentar insomnio y tener una peor evolución posterior a la prostatectomía (p=0.021).

La figura 40 muestra la distribución del Riesgo Relativo en la relación de las covariables y el insomnio.

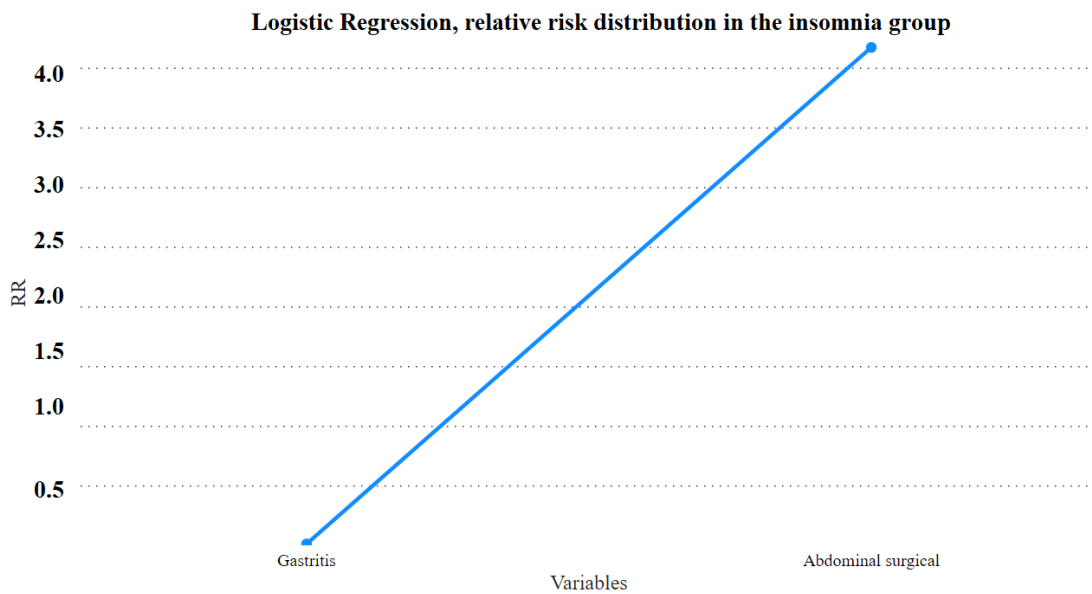


Figura 40. Distribución del Riesgo Relativo en la relación de las covariables y el insomnio.



RESULTADOS

28.2.4.Hábito tabáquico activo.

Se realiza la regresión logística para demostrar la relación entre el hábito tabáquico y las covariables que influyen como predictores.

La tabla 57 muestra la prueba de ómnibus significativa ( $p=0,0005$ ) es decir que las covariables independientes influyen en la evolución de los pacientes con prostatectomía y la presencia de hábito tabáquico, la r cuadrada ( $R^2=111,955$ ) indica la porción de la varianza explicativa en el modelo de regresión y la clasificación de los individuos entre los que tienen un diagnóstico de hábito tabáquico y los que no la presentan, se observa que las covariables predicen el 42,72% de los que pertenecen al grupo de hábito tabáquico y el 92,28% de los que pertenecen a otro diagnóstico psiquiátrico, las variables pueden predecir 78,48% del total de la muestra.

	Smoker (no)	Smoker (yes)	%	Chi- square	Nagelkerke R Square	Omnibus test p-value
Smoker (no)	263	22	92.28	111.955	0.356	0.0005
Smoker (yes)	63	47	42.72			
Overall Percentage			78.48			

Tabla 57. Prueba de ómnibus en hábito tabáquico activo.

\*Casos no incluidos en el análisis 14 (3,42%)

La tabla 58 muestra el RR de las variables estudiadas al 95% del intervalo de confianza.

Variables	B	Wald	Sig.	RR	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Age	0.041	0.595	0.441	1.042	0.939	1.155
BMI	-0.019	0.158	0.691	0.981	0.894	1.077
PSA	-0.076	1.533	0.216	0.927	0.822	1.045
Prostate volume	0.026	4.570	0.033	1.026	1.002	1.051

Lymphadenectomy	0.271	0.286	0.593	1.311	0.486	3.540
Margins positive	-0.757	2.256	0.133	0.469	0.175	1.260
Lymph node positive	-0.814	0.788	0.375	0.443	0.073	2.672
Complications after prostatectomy	0.032	0.002	0.966	1.033	0.239	4.465
ASA scale I	1.237	2.673	0.102	3.446	0.782	15.186
ASA scale II	1.044	2.759	0.097	2.841	0.829	9.740
Tumoral Stage T1b	0.113	0.015	0.904	1.120	0.178	7.050
Tumoral Stage T1c	-2.330	5.088	0.024	0.097	0.013	0.737
Tumoral Stage T2a	-1.196	2.798	0.094	0.302	0.074	1.228
Tumoral Stage T2b	-1.350	3.071	0.080	0.259	0.057	1.173
Tumoral Stage T3a	-2.507	7.168	0.007	0.082	0.013	0.511
Tumoral Stage T3b	-3.598	3.534	0.060	0.027	0.001	1.166
Urinary tract symptoms	0.828	1.735	0.188	2.288	0.668	7.841
Mild urinary incontinence	0.950	1.792	0.181	2.585	0.643	10.386
Moderate urinary incontinence	0.654	0.808	0.369	1.924	0.462	8.014
Severe urinary incontinence	1.064	2.250	0.134	2.899	0.722	11.646

RESULTADOS

Radiotherapy	0.371	0.350	0.554	1.450	0.423	4.965
Hormonotherapy	0.264	0.204	0.651	1.302	0.415	4.083
Fatigue	-0.205	0.289	0.591	0.815	0.385	1.722
Erectile dysfunction	1.155	2.805	0.094	3.175	0.821	12.273
Cognitive problems	0.265	0.086	0.770	1.303	0.221	7.676
Ischemic heart disease	-1.079	0.822	0.365	0.340	0.033	3.507
HT	-0.388	0.258	0.611	0.678	0.152	3.027
Arrhythmia	1.028	1.707	0.191	2.795	0.598	13.064
Gastritis	-0.868	0.412	0.521	0.420	0.030	5.939
Diabetes type 2	1.052	1.466	0.226	2.864	0.521	15.733
Dyslipidemia	1.144	2.695	0.101	3.140	0.801	12.304
Hypercholesterolemia	3.070	2.592	0.107	21.536	0.513	903.804
Obesity	-0.520	0.160	0.690	0.595	0.046	7.617
Respiratory	-2.400	27.309	0.00017	0.091	0.037	0.223
None	-0.233	0.070	0.791	0.792	0.141	4.440
Abdominal surgical	0.063	0.037	0.848	1.065	0.558	2.033
Pelvic surgical	-1.353	6.230	0.013	0.259	0.089	0.748
Survival	0.264	0.271	0.603	1.302	0.483	3.510
Follow up time days	0.000	0.886	0.347	1.000	0.999	1.000

Tabla 58. RR, p-valor e Intervalo de confianza al 95% de las variables independientes que contribuyen a la posibilidad de presentar hábito tabáquico.

**Se puede observar que las siguientes variables son factores protectores:**

-A menor estadio tumoral T1c, los pacientes tienen 0,097 mayores posibilidades de no presentar hábito tabáquico y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0,024$ ).

-A menor estadio tumoral T3a, los pacientes tienen 0,082 mayores posibilidades de no presentar hábito tabáquico y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0,007$ ).

-A menor presencia de patología respiratoria, los pacientes tienen 0,091 mayores posibilidades de no presentar hábito tabáquico y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0,00017$ ).

-A menor presencia de antecedentes de cirugía pélvica, los pacientes tienen 0,259 mayores posibilidades de no presentar hábito tabáquico y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0,013$ ).

**En el análisis no se observan factores de riesgo significativos.**

La figura 41 muestra la distribución del Riesgo Relativo en la relación de las covariables y la hábito tabáquico.

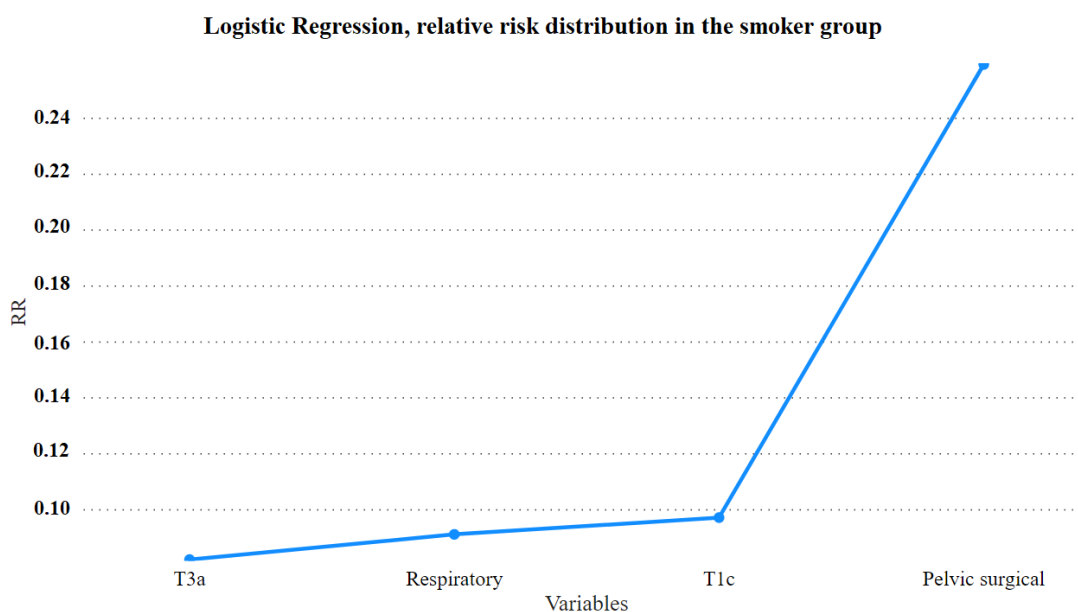


Figura 41. Distribución del Riesgo Relativo en la relación de las covariables y la hábito tabáquico.

#### 28.2.5. Alcoholismo.

Se realiza la regresión logística para demostrar la relación entre el alcoholismo y las covariables que influyen como predictores.

La tabla 59 muestra la prueba de ómnibus no es significativa ( $p=0,0280$ ) es decir que las covariables independientes no influyen en la evolución de los pacientes con prostatectomía y la presencia de alcoholismo, la r cuadrada ( $R^2=53,24$ ) indica la porción de la varianza explicativa en el modelo de regresión y la clasificación de los individuos entre los que tienen un diagnóstico de alcoholismo y los que no la presentan, se observa que las covariables predicen el 33,33 % de los que pertenecen al grupo de alcoholismo y el 100 % de los que pertenecen a otro diagnostico psiquiátrico, las variables pueden predecir 98,48 % del total de la muestra.

	Alcoholic (no)	Alcoholic (yes)	%	Chi- square	Nagelkerke R Square	Omnibus test p-value
Alcoholic (no)	386	0	100.00	53.243	0.645	0.280
Alcoholic (yes)	6	3	33.33			
Overall Percentage			98.48			

Tabla 59. Prueba de ómnibus en alcoholismo.

\*Casos no incluidos en el análisis 14 (3,42%)

La tabla 60 muestra el RR de las variables estudiadas al 95% del intervalo de confianza.

	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Mild urinary incontinence	-0.680	0.125	0.723	0.507	0.012	21.887
Moderate urinary incontinence	-0.145	0.005	0.942	0.865	0.017	43.488
Fatigue	2.142	2.593	0.107	8.517	0.628	115.472
Abdominal surgical	-1.491	1.104	0.293	0.225	0.014	3.633
Follow up time days	-0.002	0.734	0.392	0.998	0.994	1.002

Tabla 60. RR, p-valor e Intervalo de confianza al 95% de las variables independientes que contribuyen a la posibilidad de presentar alcoholismo,

Se puede **observar que no existen variables significativas como factor protector o de riesgo en el grupo de alcohólicos.**

RESULTADOS

28.2.6.Psicosis

Se realiza la regresión logística para demostrar la relación entre la psicosis y las covariables que influyen como predictores.

La tabla 61 muestra la prueba de ómnibus significativa ( $p=0,0057$ ) es decir que las covariables independientes influyen en la evolución de los pacientes con prostatectomía y la presencia de psicosis, la r cuadrada ( $R^2=45,509$ ) indica la porción de la varianza explicativa en el modelo de regresión y la clasificación de los individuos entre los que tienen un diagnóstico de psicosis y los que no la presentan, se observa que las covariables predicen el 96% de los que pertenecen al grupo de psicosis y el 99,72% de los que pertenecen a otro diagnóstico psiquiátrico, las variables pueden predecir 93,67% del total de la muestra.

	Psychosis (no)	Psychosis (yes)	%	Chi- square	Nagelkerke R Square	Omnibus test p-value
Psychosis (no)	369	1	99.72	45.509	0.289	0.0057
Psychosis (yes)	1	24	96.0			
Overall Percentage			93.67			

Tabla 61. Prueba de ómnibus en psicosis.

\*Casos no incluidos en el análisis 14 (3,42%)

La tabla 62 muestra el RR de las variables estudiadas al 95% del intervalo de confianza.

	B	Wald	Sig.	RR	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
Age	-0.042	0.173	0.678	0.959	0.785	1.170
BMI	0.051	0.250	0.617	1.052	0.862	1.283
PSA	-0.042	0.117	0.732	0.959	0.755	1.219
Prostate volume	-0.008	0.096	0.757	0.992	0.944	1.043
Lymphadenectomy	1.203	2.360	0.124	3.331	0.718	15.457
Margins positive	0.262	0.048	0.827	1.299	0.124	13.597
Complications after prostatectomy	0.679	0.184	0.668	1.971	0.089	43.839
ASA scale I	-0.351	0.050	0.823	0.704	0.033	15.088
ASA scale II	-0.059	0.002	0.961	0.943	0.089	10.037
Tumoral stage T1b	3.865	1.909	0.167	47.691	0.198	114.559
Tumoral stage T1c	6.025	5.142	0.023	413.666	2.265	755.685
Tumoral stage T2a	5.127	4.916	0.027	168.574	1.813	15675.263
Tumoral stage T2b	5.328	4.907	0.027	205.981	1.848	229.634
Tumoral stage T3a	6.576	7.663	0.006	717.780	6.822	755.028
Tumoral stage T3b	5.421	2.244	0.134	226.080	0.188	272.815
Urinary tract symptoms	-1.429	1.262	0.261	0.239	0.020	2.900
Mild urinary incontinence	-1.383	1.309	0.253	0.251	0.023	2.680
Moderate urinary incontinence	-1.168	0.900	0.343	0.311	0.028	3.473
Severe urinary incontinence	-2.815	3.328	0.068	0.060	0.003	1.233
Radiotherapy	-1.258	0.887	0.346	0.284	0.021	3.897
Hormonotherapy	-0.397	0.122	0.726	0.672	0.073	6.212
Fatigue	-0.317	0.268	0.605	0.728	0.219	2.421
Erectile dysfunction	-3.793	5.225	0.022	0.023	0.001	0.582



RESULTADOS

Cognitive problems	- 3.231	1.966	0.161	0.040	0.000	3.617
Ischemic heart disease	- 1.203	0.263	0.608	0.300	0.003	29.789
HT	2.663	2.501	0.114	14.343	0.529	389.243
Arrhythmia	- 1.616	4.252	0.039	0.199	0.043	0.923
Gastritis	1.644	0.403	0.525	5.173	0.032	824.505
Diabetes type 2	0.080	0.003	0.955	1.083	0.068	17.249
Dyslipidemia	0.697	0.236	0.627	2.008	0.121	33.395
Respiratory	- 0.785	0.980	0.322	0.456	0.096	2.157
None	1.626	0.769	0.380	5.084	0.134	192.424
Abdominal surgical	- 0.832	2.281	0.131	0.435	0.148	1.281
Survival (Alive)	- 0.766	0.358	0.550	0.465	0.038	5.712
Follow up time days	0.000	0.414	0.520	1.000	0.999	1.002

Tabla 62. RR, p-valor e Intervalo de confianza al 95% de las variables independientes que contribuyen a la posibilidad de presentar psicosis.

**Se puede observar que las siguientes variables son factores protectores:**

-A menor presencia de disfunción eréctil, los pacientes tienen 0,023 mayores posibilidades de no presentar psicosis y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía (p=0,022).

-A menor presencia de arritmias, los pacientes tienen 0,199 mayores posibilidades de no presentar psicosis y tener una mejor evolución posterior a la prostatectomía (p=0,039).

**En el análisis se observa que la siguiente variable contribuyen como factor de riesgo:**

-A mayor presencia de estadios tumorales T1c, los pacientes tienen 413,66 mayores posibilidades de presentar psicosis y tener una peor evolución posterior a la prostatectomía (p=0.023).

-A mayor presencia de estadios tumorales T2a, los pacientes tienen 168,57 mayores posibilidades de presentar psicosis y tener una peor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0.027$ ).

-A mayor presencia de estadios tumorales T2b, los pacientes tienen 205,981 mayores posibilidades de presentar psicosis y tener una peor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0.027$ ).

-A mayor presencia de estadios tumorales T3a, los pacientes tienen 717,78 mayores posibilidades de presentar psicosis y tener una peor evolución posterior a la prostatectomía ( $p=0.006$ ).

La figura 42 muestra la distribución del Riesgo Relativo en la relación de las covariables y la psicosis.

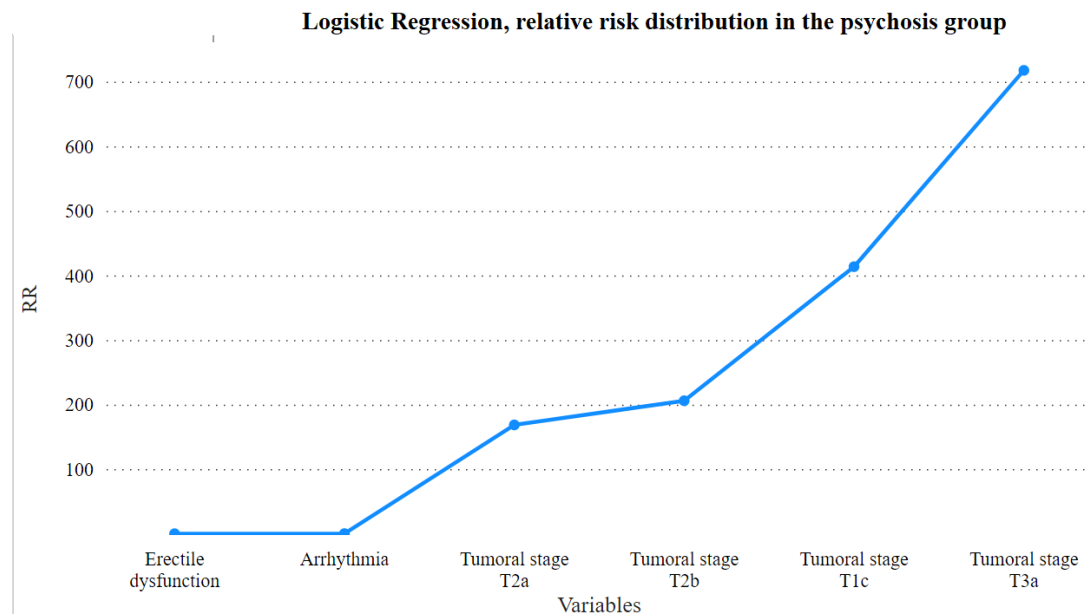


Figura 42. Distribución del Riesgo Relativo en la relación de las covariables y la psicosis.

## **V. DISCUSIÓN**



En este trabajo se ha analizado una muestra de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata intervenidos mediante prostatectomía radical y la presencia en estos pacientes de patología psiquiátrica, valorando el impacto de la misma en la evolución tras la cirugía.

El cáncer de próstata (CAP) es la patología oncológica más prevalente en los varones en los países desarrollados (236).

En España, el 7'2% de los varones y el 7'8% de los varones mayores de 65 años presentan alguna enfermedad mental (237), no obstante, y aunque se tratan de trastornos con una elevada prevalencia en la población general, se ha encontrado en la literatura científica que la frecuencia de los trastornos mentales en pacientes oncológicos es mayor que la descrita en población general, habiéndose descrito prevalencias del 39'4% en estos pacientes (226).

Estos datos se asemejan a los obtenidos en nuestro estudio, con una prevalencia de pacientes diagnosticados de algún trastorno mental del 37'94% en pacientes con CAP.

En el cáncer próstata, se han descrito una prevalencia de depresión del 8'54% (219), (216) y una prevalencia del 1'1% de trastorno mental grave (psicosis o afectivo bipolar) en pacientes con cáncer de próstata no metastásico (238).

Sin embargo, no hemos encontrado en la literatura publicada hasta el momento datos sobre la prevalencia del conjunto de las distintas patologías en salud mental en dichos pacientes, como los que presentamos en nuestro estudio.

Dada esta elevada asociación entre la presencia del CAP y los trastornos en salud mental, hemos revisado en la literatura de qué manera se relacionan entre sí, y los hemos comparado con nuestros resultados.

En primer lugar, revisamos en esta discusión el impacto del cáncer de próstata sobre la salud mental, mediante las prevalencias publicadas en la bibliografía de los trastornos mentales en el CAP, comparándolo con nuestros resultados.

Tras esto, revisaremos los pocos artículos que evalúan el impacto de la salud mental en la evolución del CAP junto con los resultados obtenidos en nuestro estudio, habiendo sido este uno de los objetivos principales de este trabajo.

De un lado, se ha observado que la ansiedad específica de cáncer (CSA) es la reacción a nivel psicológico más común tras un diagnóstico de cáncer de próstata (215), coincidiendo con los resultados obtenidos en nuestro estudio en el que los trastornos ansiosos fueron los más frecuentes de entre los trastornos mentales del grupo de pacientes psiquiátricos en nuestra serie.

Dada la frecuencia de sintomatología ansiosa en el paciente con cáncer de próstata, se emplea el término de “ansiedad relacionada con el cáncer de próstata” (PCRA), para definir este tipo de ansiedad específica que afecta alrededor del 10% de los mismos y que repercute negativamente en su calidad de vida (238).

En nuestro estudio, el 24’76% de los pacientes con CAP tuvieron un trastorno de ansiedad diagnosticado.

Por otro lado, se ha descrito una prevalencia de depresión del 8’54% en pacientes con CAP (239), así como un elevado porcentaje de supervivientes del cáncer prostático que tienen síntomas depresivos pero que no reciben un diagnóstico y un tratamiento para la misma (240).

En la serie general de pacientes con CAP de nuestro estudio la prevalencia de depresión fue del 18’36%.

También se ha estudiado como algunos eventos adversos que aparecen tras la prostatectomía, como la disfunción eréctil, se asocian de forma independiente con el desarrollo de una depresión en estos pacientes (241), mientras otros estudios apuntan a que otras complicaciones de esta cirugía, como la incontinencia urinaria, tiene un mayor impacto a nivel psicológico que la disfunción sexual (242).

A nivel de las opciones terapéuticas posibles, también han sido estudiadas en la medida en que repercuten en la aparición de síntomas mentales, habiéndose observado cómo la radioterapia se asocia a un mayor estrés psicológico tras el primer mes, mientras que la cirugía se asoció a una mayor estabilidad a nivel psicológico (220), aunque otros estudios apuntan a que tanto una como otra alternativa terapéutica fueron bien toleradas en términos de salud mental, e incidieron en las complicaciones como la causa del agravamiento psíquico (242).

Como hemos podido observar, hay numerosas publicaciones en la literatura que evalúan el impacto que tiene el cáncer de próstata en la salud mental, no obstante, es mucho menor la existencia de estudios que examinen el impacto en el sentido contrario, esto es, cómo la salud mental afecta a la evolución del cáncer de próstata (216), habiendo sido este uno de los objetivos principales de nuestro estudio.

Algunos estudios apuntan a la depresión como un factor asociado a mayor mortalidad en cáncer de próstata localizado (219) y a peor supervivencia global en relación a una menor probabilidad de recibir el tratamiento final para el cáncer (220), coincidiendo esto con los resultados de nuestra muestra en la que la depresión fue el trastorno mental que se asoció a una mayor mortalidad cáncer específica.

Otro estudio, que evalúa la ansiedad específica de cáncer (CSA) y su impacto en la evolución clínica y terapéutica en pacientes con cáncer de próstata en seguimiento activo, señala que esta ansiedad no influyó en la progresión de la patología oncológica ni en la decisión de tratamiento (223), al contrario que los resultados de nuestro estudio, donde los trastornos de ansiedad se asociaron a una menor supervivencia.

En cuanto al impacto del trastorno mental grave (como psicosis o trastorno afectivo bipolar) en la evolución del cáncer prostático, hemos encontrado resultados que difieren en la literatura: algunas publicaciones señalan que la supervivencia a cinco años en pacientes con cáncer de próstata no metastásico es menor en pacientes con diagnóstico de un trastorno mental grave (226), lo que iría en consonancia con los resultados de nuestro estudio donde los pacientes con diagnóstico de trastorno psicótico tienen una mayor mortalidad que los pacientes sin diagnóstico de patología psiquiátrica.

Sin embargo, otros estudios en la literatura describen que la presencia de un trastorno psiquiátrico grave no se asocia con peores resultados en una muestra de pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con radioterapia (228).

Con respecto a los trastornos por uso de sustancias, nuestro estudio se ha centrado en los dos más prevalentes en la sociedad: el tabaquismo y el enolismo crónicos.

El tabaquismo ha sido asociado en la literatura con un mayor riesgo de mortalidad, así como un mayor riesgo de mortalidad cáncer de próstata-específica y de recurrencias del tumor (229), asemejándose los resultados de nuestro estudio sobre el tabaco a lo descrito en la literatura.

Por otro lado, aunque el alcohol es un carcinógeno del grupo 1 y se ha establecido como un factor de riesgo para distintos tipos de cáncer y para una mayor mortalidad en los mismos, la asociación de este consumo patológico y el cáncer de próstata se ha descrito como no consistente (230).

En un estudio de cohortes publicado en 2018 (230), los resultados muestran que el consumo de alcohol eleva la mortalidad cáncer de próstata -específica, mientras que en nuestro estudio el alcoholismo no influyó en la supervivencia del cáncer de próstata de estos pacientes.

En cuanto al insomnio, si bien se han descrito prevalencias del 18% en pacientes con CAP (243), mayores que las obtenidas en nuestro estudio del 3%, no se ha evaluado cómo este síntoma repercute en la evolución del CAP. En nuestro estudio, se ha observado que la presencia de insomnio se asocia a una peor supervivencia.

Tras nuestra revisión de la literatura hasta la fecha, hay estudios, como hemos señalado, que evalúan el impacto de ciertos trastornos mentales por separado en la evolución y pronóstico del cáncer de próstata, aunque la cantidad de estos estudios es limitada y los resultados que revelan son, en algunos casos, contradictorios. Por otro lado, no hemos encontrado estudios que examinen cómo los trastornos en salud mental, en su conjunto, afectan a esta supervivencia, o que comparen las diferencias de este impacto entre los distintos trastornos de salud mental.

En este sentido, este trabajo podría tratarse de uno de los primeros en mostrar cómo los pacientes con CAP que son sometidos a la prostatectomía radical y que tienen una patología psiquiátrica diagnosticada, tienen una mayor mortalidad, así como un menor tiempo de supervivencia que aquellos pacientes que no presentan trastorno mental.

Además, en este trabajo hemos podido observar que la patología psiquiátrica no solo comporta un peor pronóstico en términos de supervivencia, sino en cuanto a las complicaciones que pueden aparecer en la evolución tras la cirugía, así como con respecto a la necesidad de administrar un tratamiento coadyuvante.

Por un lado, en este trabajo hemos observado una mayor presencia de complicaciones tras la intervención quirúrgica en los pacientes con un diagnóstico de patología psiquiátrica, como la disfunción eréctil, los síntomas del tracto urinario inferior, la incontinencia urinaria (moderada y severa), la fatiga y los problemas cognitivos.

Como hemos observado en la literatura, se ha descrito que, a su vez, la aparición de estas complicaciones, especialmente los síntomas urinarios y la disfunción sexual, comportan un elevado impacto en la salud mental de los pacientes (240), (241), y podría agravar la psicopatología de los pacientes ya diagnosticados de un trastorno mental.

De otro lado, también hemos encontrado en este trabajo que la presencia de un trastorno psiquiátrico conlleva un mayor riesgo de requerir intervención mediante radioterapia u hormonoterapia tras la prostatectomía.

Este mayor riesgo, junto al de un estadiaje TMN mayor en el CAP en pacientes con patología psiquiátrica, podría indicar que los pacientes con un trastorno mental recibirían un diagnóstico del CAP más tardío.

En la literatura revisada a este respecto, hemos encontrado que lo que se ha estudiado es el impacto de la radioterapia a nivel de salud mental, con resultados contradictorios, como ya se han comentado antes (241, 242).



No obstante, no hemos encontrado artículos acerca de cómo los trastornos psiquiátricos repercuten en la necesidad de estos tratamientos coadyuvantes, como los que mostramos en nuestro estudio.

En cuanto a la necesidad de tratamiento psicofarmacológico, encontramos en este trabajo que tanto el uso de benzodiazepinas como el de fármacos antidepresivos es mayor con respecto al de la población general.

Así, según la Encuesta Nacional de Salud de 2017 en España, se encuentra que la medicación tranquilizante, hipnótica o relajante (entre la que se incluye las benzodiazepinas) la consume el 15'41% de los varones de más de 65 años en España (244) mientras que en nuestra muestra general de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata el uso de estos fármacos asciende al 24'11% de estos pacientes.

Los medicamentos antidepresivos son utilizados en el 4'77% de los varones de más de 65 años en España (244), mientras que observamos en nuestro estudio que se encuentran pautados en el 18'36% de los pacientes con cáncer de próstata.

Destaca, en nuestra serie de pacientes, el frecuente uso de paroxetina con respecto a otros antidepresivos. Esto podría deberse al efecto anticolinérgico de este fármaco, mayor que los otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que podría resultar beneficioso en la incontinencia urinaria. No obstante, no hay estudios que evalúen esto, si bien podría suponer una potencial línea de investigación.

Encontramos, por lo tanto, que hay una relación entre los trastornos mentales y el cáncer de próstata que ha sido ampliamente estudiada en cómo el CAP afecta a la salud mental. En este sentido, se ha realizado un especial énfasis en la necesidad de ofrecer un abordaje integral en la salud mental de estos pacientes, tanto a nivel psicoterapéutico, mediante, por ejemplo, terapia cognitiva basada en Mindfulness (245), como mediante un tratamiento psicofarmacológico que, sin embargo, en muchas ocasiones no reciben por un infradiagnostico de este problema (246).

Tras analizar los resultados de nuestro estudio y la literatura publicada a este respecto, se puede inferir que los problemas de salud mental en esta población no son solo consecuencia del impacto del propio cáncer, sino que pueden ser también un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones en la evolución del mismo, así como un factor de mal pronóstico y de peor supervivencia.

Desde esta perspectiva, el énfasis en la detección y el abordaje de los trastornos mentales en los pacientes con cáncer de próstata podría ser aun mayor, dado que la

mejoría de la salud mental de estos pacientes no supondría solo un fin en sí mismo, sino también un posible objetivo terapéutico del propio cáncer de próstata.

## **VI. CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

- 1.-Un 37.94% de varones que se tratan de cáncer de próstata mediante prostatectomía radical, presentan algún diagnóstico psiquiátrico previamente al tratamiento del tumor.
- 2.-Los varones con diagnóstico psiquiátrico que se tratan de cáncer de próstata mediante prostatectomía radical presentan mayor mortalidad y más precoz que los varones sin patología psiquiátrica.
- 3.-Los varones con diagnóstico psiquiátrico que se tratan de cáncer de próstata mediante prostatectomía radical presentan mayor probabilidad de necesitar tratamiento coadyuvante con radioterapia u hormonoterapia después de la cirugía respecto a los varones sin patología psiquiátrica. Posiblemente este dato podría ser reflejo de un diagnóstico más tardío.
- 4.-Los varones con diagnóstico psiquiátrico que se tratan de cáncer de próstata mediante prostatectomía radical presentan mayor probabilidad de desarrollar STUI e IUE moderada-severa después de la cirugía frente a los varones sin patología psiquiátrica.
- 5.-La patología psiquiátrica tiene alto impacto en los resultados de supervivencia y pronóstico en hombres con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical.
- 6.-En hombres con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical, la ansiedad es la patología psiquiátrica más prevalente; el alcoholismo no influye en la supervivencia, mientras que la depresión se asocia a mayor mortalidad cáncer específica.



## **VII. ANEXOS**





**ANEXO 1****Abreviaturas utilizadas en el texto**

ADN	Acido Desoxirribonucleico
ASA	Sociedad Americana de Anestesiología
ASAP	Proliferación microacinar atípica
AUA	Asociación Americana de Urología
CaP	Cáncer de Próstata
CNI	Compresión Neumática Intermitente
DHT	Dehidrotestosterona
DM	Diabetes Mellitus
EAU	European Urology Association
ETR	Ecografía transrectal convencional
FDG	18-Fluordesoxiglucosa
GPC	Guías de Práctica Clínica
Gy	Greys
HBP	Hipertrofia benigna de próstata
HIFU	High-intensity focused ultrasound
IMC	Índice de Masa Corporal
IPSS	International Prostate Symptom Score
ITU	Infección del Tracto Urinario Inferior
LDA	Linfadenectomía Pélvica Ampliada
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCA3	Prostate Cancer Antigen 3
PET	Tomografía por emisión de positrones
PIN	Prostatic intraepithelial neoplasia
PR	Prostatectomía Radical
PSA	Antígeno Prostático Específico
PSAD	Densidad de PSA
RAO	Retención aguda de orina
RM	Resonancia Magnética
RT	Radioterapia

RTC-3D	Radioterapia conformacional tridimensional
RTGI	Radioterapia guiada por imagen
RTMI	Radioterapia de intensidad modulada
RTUP	Resección Transuretral de Próstata
SBRT	Radioterapia corporal esterotáctica
SD	Desviación Estándar
	National Cancer Institute Surveillance en su Epidemiology and End
SEER	Results
SNS	Sistema Nacional de Salud
STUI	Síntomas del Tracto Urinario Inferior
TC	Tomografía computarizada
TNM	Tumor-Nódulo-Metástasis
TR	Tacto rectal

## **VIII.-BIBLIOGRAFÍA**



1. Clark LA, Cuthbert B, Lewis-Fernández R, Narrow WE, Reed GM. Three Approaches to Understanding and Classifying Mental Disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). *Psychological science in the public interest : a journal of the American Psychological Society*. 2017;18(2):72-145.
2. Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. The DSM-5: Classification and criteria changes. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2013;12(2):92-8.
3. Pierre JM. The borders of mental disorder in psychiatry and the DSM: past, present, and future. *Journal of psychiatric practice*. 2010;16(6):375-86.
4. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(6):617-27.
5. American-Psychiatric-Association. DSM-5® Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. 5 ed. America.-Psychiatric-Association, editor. Arlington. Vancouver. USA: Editorial Médica Panamericana; 2014.
6. Chand S, Marwaha R. Treasure Island. StatPearls 2021.
7. American-Psychiatric-Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). Editorial Médica Panamericana. 5ª ed. Madrid 2014.
8. Griffin J. In: Walker H, Hall W, Hurst J, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Boston 1990.
9. Stein DJ, Scott KM, de Jonge P, Kessler RC. Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2017;19(2):127-36.
10. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2015;17(3):327-35.
11. Lemogne C, Hoertel N, Airagnes G, Limosin F. [Prognosis of anxiety disorders]. *La Revue du praticien*. 2019;69(9):979-80.
12. Maloof Rivera MJ. Trastorno afectivo bipolar: una mirada a fondo. 2020.
13. Wada M, Oe S, Maeda M, Seki J, Ohashi Z. [Case of diabetes mellitus with porphyrinuria]. *Nihon Rinsho*. 1967;25(2):287-90.
14. Alladin A. The power of belief and expectancy in understanding and management of depression. *The American journal of clinical hypnosis*. 2013;55(3):249-71.
15. Lichtenberg P. A definition and analysis of depression. *AMA archives of neurology and psychiatry*. 1957;77(5):519-27.
16. Vallejo Ruiloba J, Bulbena Vilarrasa A, Menchón Magriña JM. *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría*: Elsevier; 2011.
17. Smith K. Mental health: a world of depression. *Nature*. 2014;515(7526):181.
18. Hirschfeld RM. Depression epidemiology and its treatment evolution. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(10):e29.
19. Sjöberg L, Karlsson B, Atti AR, Skoog I, Fratiglioni L, Wang HX. Prevalence of depression: Comparisons of different depression definitions in population-based samples of older adults. *Journal of affective disorders*. 2017;221:123-31.
20. Hyde JS, Mezulis AH. Gender Differences in Depression: Biological, Affective, Cognitive, and Sociocultural Factors. *Harvard review of psychiatry*. 2020;28(1):4-13.
21. Kiss E, Baji I, Kellner A, Mayer L, Kapornai K. [Long-term follow-up of childhood-onset depression - comorbidity, suicidal behavior and prognosis in adulthood]. *Psychiatria Hungarica : A Magyar Pszichiatriai Tarsasag tudományos folyoirata*. 2020;35(1):58-67.

22. de Psiquiatría AE. Manual del Residente en Psiquiatría. Editorial Grupo ENE Life Publicidad. 2009.
23. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine.* 2007;3(5 Suppl):S7-10.
24. Gaillard J-M. El insomnio: Siglo XXI; 2004.
25. Cao XL, Wang SB, Zhong BL, Zhang L, Ungvari GS, Ng CH, et al. The prevalence of insomnia in the general population in China: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(2):e0170772.
26. Kaczor M, Skalski M. Prevalence and consequences of insomnia in pediatric population. *Psychiatria polska.* 2016;50(3):555-69.
27. Stahl SM. *Psicofarmacología esencial de Stahl. Guía del prescriptor.* 2010;5:185-9.
28. Bobes J, Casas M, Gutiérrez M. Manual de Trastornos adictivos 2ª Edición. España: Enfoque Editorial, SC (SF); 2010.
29. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *Journal of consulting and clinical psychology.* 1983;51(3):390.
30. Casas M, Gutiérrez M, San L. *Psicopatología y alcoholismo.* Neurociencias Ee, editor. Barcelona: CITRAN; 1994. 558 p.
31. Echeburúa O. Abuso de alcohol. Guía práctica para el tratamiento. Síntesis, editor. Bilbao2001. 258 p.
32. Echeburúa-Odrizola E. Abuso de alcohol. Guía práctica para el tratamiento. 1 ed. Madrid, España: Síntesis; 2001.
33. Pascual F, Serecigni J, Pereiro C, Bobes J. Alcoholismo. Guía de intervención en el trastorno por consumo de alcohol. Madrid: Socidrogalcohol; 2013.
34. DiClemente CC, Hughes SO. Stages of change profiles in outpatient alcoholism treatment. *Journal of substance abuse.* 1990;2(2):217-35.
35. Moreno-Chinchilla A. Tratamientos psiquiátricos. Ediveramérica DL, editor. Madrid : 2013. 245 p.
36. Molina V. La psicosis. Ideas sobre la locura. . Nueva EB, editor. Madrid: DIALNET; 2012.
37. Rafael-Segarra E. Abordaje Integral de las Fases Iniciales de las Psicosis. Medica E, editor. Madrid: Panamericana; 2020. 552 p.
38. CULLBERG J. PSICOSIS. Una perspectiva integradora. española Iale, editor. Kultur, Suecia.2007. 441 p.
39. Novella E, Huertas R. El síndrome de Kraepelin-Bleuler-Schneider y la conciencia moderna: Una aproximación a la historia de la esquizofrenia. *Clínica y salud.* 2010;21(3):205-19.
40. Jaspers K. *Psicopatología General.* Alemania: Fondo De Cultura Económica; 1913.
41. Gimeno F, Piñango L. Cáncer de Próstata-Diagnóstico precoz. . Madrid: Schering-Plough S.A.; 1994.
42. Wang M, Valenzuela L, Murphy G, Chu T. Purification of a human prostate specific antigen. . *Invest Urol* 1979;17:159-63.
43. Chodak G, Thisted R, Glenn G. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. . *The New England journal of medicine.* 1994;330:242-8.
44. Albertsen P, Fryback D, Storer B. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *Jama.* 1995;274:626-31.

45. Mcneal J. Regional morphology and pathology of the prostate. . *Am J Clin Pathol* 1968;49:347-57.
46. Lin D, Lange P. The epidemiology and natural history of prostate cancer. Lepor H, editor: WB Saunders Company; 2000.
47. Stamey T, Freiha F, McNeal J, Redwine E, Whittemore A, Schmid H. Localized prostate cancer: Relationship of tumor volume to clinical significance for the treatment of prostate cancer. . *Cancer*. 1993;71:993-8.
48. Berenguer A, Páez A, Luján M. Despiñaje en carcinoma prostático. 2003.
49. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of Cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144:646-74.
50. Hanahan D, Weinberg R. The Hallmarks of Cancer. . *Cell*. 2000;100:57-70.
51. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. . *Cell*. 1996;86:353-64.
52. Isaacs W, Marzo AD, Nelson W. Focus on prostate cancer. . *Cancer cell*. 2002;2:113-6.
53. Oliver S, May M, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality in the 'PSA-ERA'. *International journal of cancer*. 2001;92(6):893-8.
54. Franks L. Latent carcinoma of the prostate. . *J Pathol Bacteriol* 1954;68:603.
55. Parkin D, Bray F, Devesa S. Cancer burden in the year 2000: the global picture. . *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2001;37(Suppl 8):S4-66.
56. Silverguer E. Statistical and epidemiologic data on urologic cancer. . *Cancer* 1987;60:692.
57. Wynder E, Mabuchi K, Whitmore WJ. Epidemiology of cancer of the prostate-cancer. . 1971;28:344-66.
58. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. . *BJU Int* 2002;90(2):162-73.
59. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics. . *CA: a cancer journal for clinicians*. 2008;58(2):71-9.
60. Parkin D, Pisani P, Ferlay J. Estimates of worldwide incidence og eighteen mayor cancers in 1985. . *Int J Cancer* 1993;54:594-606.
61. Hsing A, Devesa S. Tends and patterns on prostate cancer: What do they suggest? . *Epidemiol Rev* 2001;23:3-13.
62. Jensen M, Esteve J, Meller H, Renard H. Cancer in the European Community and its members states. . *Eur J Cancer* 1990;26:1167-256.
63. Moorthi C, Kathiresan K, Krishnan K, Manavalan R. In-vitro cell based assay: a preferred anticancer drug screening techniques for the academic researchers. *J Pharmacy Res*. 2011;4(3):671-5.
64. Arrizabalaga M, Navarro M. ncidencia de los principales carcinomas urológicos en el área sanitaria VII de Madrid. . *Españolas AU*, editor. Madrid1994.
65. Altwein S. Screening of prostatic carcinoma: a critical analysis. lite problem of screening and early diagnosis. . *Munich*. 1992:19-21.
66. Cupp M, Oesterling J. Detecting Early Prostate Cancer: 1993. *UrologicalAssociation A*, editor. Houston,Texas.1993.
67. Crawford E, Antoní ED. PSA asa screening testforprostate cancer. . *America. UGoN*, editor. Philadelphia: Ed. W. B. Saunders Gompany; 1993.
68. Walsh C. Using Prostate-specific Antigen to diagnose prostate cancer: sailing in uncharted wafers. *Annals of Internal Medicine*. 1993;119(9):948-9.

69. Helgesen F, Holmberg L, Johansson J, Bergstrom R, Adami H. Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988, evidence of increasing diagnosis of non-lethal tumours. . *Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(17):1216-21.
70. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. . *Cancer causes & control : CCC*. 2007;18(3):279-85.
71. Post P, Kil P, Coebergh J. Trends in survival of prostate cancer in southeastern Netherlands 1971-1989. . *International journal of cancer*. 1999;81(4):551-4.
72. Parnes H, House M, Kagan J, Kausal D, Lieberman R. Prostate cancer chemoprevention agent development: The National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention. *J Urol* 2004;171:68-75.
73. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D, et al. Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. . *Urology*. 2001;58(3):417-24.
74. Ries L, Kosary C, Hankey B. SEER cancer statistics review:1973-1995. . Bethesda MD; National Cancer Institute. 1998.
75. Andriole G, Crawford E, Grubb Rr, Buys S, Chia D, Church T, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. . *The New England journal of medicine*. 2009;360(13):1310-9.
76. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. . *The LANCET* 2003;361:859-64.
77. Quinn M, D'Onofrio A, Moller B, Black R, Martinez-García C, Moller H. Cancer mortality trends in the EU and acceding countries up to 2015. . *Ann Oncol* 2003;14:1148-52.
78. Hutchison G. Incidence and etiology of prostate cancer. *Urology* 1981;17:4-10.
79. Wilt T. Prostate cancer: Epidemiology and Screening. . *Reviews in Urology* 2003;5(Suppl 6):3-9.
80. Fernández FR. Trabajo cooperativo de la VIII Regional de la Asociación Española de Urología. Registro de tumores urológicos. Españolas AU, editor1994.
81. Haas O, Montie I, Pontes J. Estado actual en FE. UU. del screening del cáncer de próstata . *Eur Urol*. 1994;2:81-92.
82. Sempere A, Pinzón P, Osma G. Registro Urooncológicode la serranía de Ronda. Españolas. AU, editor.
83. Sakr W, Grignon D, Haas G, Heilbrum L, Pontes J, Crissman J. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. . *Eur Urol* 1996;30:138-44.
84. Sanchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A. Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in caucasian mediterranean men: An autopsy study. . *Prostate* 2003.
85. McNeal J, Bostwick D, Kindrachuk R. Patterns of progresion in prostate cancer. . *Lancet (London, England)*. 1968;1:60-3.
86. Sauvain J, Palascak P, Nader N, Gomez W, Bloqueau P, Bregon J. Power doppler imaging and prostate cancer: optional or necessary technique? . *J Radiol*. 2006;87:1063-72.
87. Epstein J, Walsh P, Carmichael M, Brendler C. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostatecancer. *Jama*. 1994;271(5):368-74.
88. Goto Y, Ohori M, Arakawa A, Kattan M, Wheeler T, Scardino P. Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies. . *The Journal of urology*. 1996;156(3):1059-63.



89. Kattan M, Eastham J, Wheeler T, Maru N, Scardino P, Erbers-Dobler A. Counseling men with prostate cancer: A nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated confined tumors. . *The Journal of urology*. 2003;170:1792-7.
90. Gao X, Mohideen N, Flanigan R, Waters W, Wojcik E, Leman C. The extent of biopsy involvement as an independent predictor of extraprostatic extension and surgical margin status in low risk prostate cancer: implications for treatment selection. . *The Journal of urology*. 2000;164(6):1982-6.
91. Alemán A, García A. Mortalidad por tumores malignos. . 1st edition ed. Tenerife: Dirección General de Salud Pública; 1995.
92. Barrett-Connor E, Garland C, McPhillips J. A prospective population-based study of androstendione, estrogens and prostatic cancer. . *Cancer research*. 1990;50:169-73.
93. Kyprianou N, Isaacs J. Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration. . *Endocrinology* 1988;122:552.
94. Chan J, Stampfer M, Giovannucci E. Plasma insulin-like growth factor I and prostate cancer risk: a prospective study. . *Science*. 1998;279:563-6.
95. Zhang Y, Kiel D, Ellison R, Schatzkin J, Dorgan B, Kreger L, et al. Bone mass and the risk of prostate cancer: the Framingham study. *Am J Med* 2002;113:734-9.
96. Ross R, Bernstein L, Judd H. Serum testosterone levels in young black and white men. . *Journal of the National Cancer Institute*. 1986;76:45.
97. Ross R, Bernstein L, Lobo R. 5-Alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. . *Lancet (London, England)*. 1992;339:387.
98. Roach M, Lu J, Pilepich M. Race and survival of men treated for prostate cancer on radiation therapy oncology group phase III randomized trials. . *The Journal of urology*. 2003;169:245-50.
99. Breslow N, Chan C, Dhom G, Drury R, Franks L, Gellei B, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. *The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France*. . *International journal of cancer*. 1977;20(5):680-8.
100. Kolonel L, Altshuler D, Henderson B. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. . *Nature reviews Cancer*. 2004;4(7):519-27.
101. Zaridze D, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *International journal of cancer*. 1984;33(2):223-30.
102. Calle E, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, Thun M. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospective studied cohort of U.S. adults. . *The New England journal of medicine*. 2003;348:1625-38.
103. Chang S, Huersting S, Contois J, Strom S, Yamamura Y, Babaian R, et al. Leptine and prostate cancer. . *The Prostate*. 2001;46:62-7.
104. Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, Shrif R, Ghosh L, Breemen Rv, et al. Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato sauce-based entrees as a whole-food intervention. . *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93:1872-9.
105. Giovannucci E, Rimm E, Liu Y. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. . *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94:391-8.
106. Giovannucci E. Selenium and risk of prostate cancer. *Lancet (London, England)*. 1998;352:755-6.
107. Fincham S, Hill G, Hanson J, Wijayasinghe C. Epidemiology of prostatic cancer: a case-control study. . *The Prostate*. 1990;17:189-206.
108. Hsing A, McLaughlin J, Schuman L. Tobacco use and prostate cancer: 26-year follow-up of US veterans. . *American journal of epidemiology*. 1991;133:437.

109. Merrick G, Butler W, Wallner K. Effect of cigarette smoking on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. . *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;58:1056-62.
110. Dennis L, Lynch C, Torner J. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. . *Urology*. 2002;60:78-83.
111. Uribe J. Cáncer de próstata: ¿Por qué se produce el Cáncer de Próstata? . *Urología Colombiana*. 2005;xiv(21):19-32.
112. Leitzmann M, Stampfer M, Ma J. Aspirin use in relation to risk of prostate cancer. . *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2002;11:1108-11.
113. Hayes R, Pottern L, Strickler H. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. . *British journal of cancer*. 2000;82:718-25.
114. Epstein J, Yang X. Prostate biopsy interpretation. : Lippincott Williams & Eilkins,; 2002.
115. Montironi R, Mazzucchelli R, Algaba F, Lopez-Bertran A. Morphological identification of the pattern of prostatic intraepithelial neoplasia and their importance. . *J Clin Pathol* 2000;53:655-65.
116. Marzo AD, Putzi M, Nelson W. New concepts unb the pathology of prostatic epithelial carcinogenesis. . *Urology*. 2001;57:103-14.
117. kman P, Pan Y, Li C, Dich J. Environmental and genetic factors: a possible link with prostate cancer. *British journal of urology*. 1997;79:35-41.
118. Leitzmann M, Platz E, Stampfer M, Willett W, Giovannucci E. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. . *Jama*. 2004;291:1578-86.
119. Giovannucci E, Tosteson T, Speizer F, Ascherio A, Vessey M, Colditz G. A restrospective cohort study of vasectomy and prostate of vasectomy and prostate cancer in US men. . *Jama*. 1993;269:878.
120. Hayes R, Pattern L, Greenberg R. Vasectomy and prostate cancer in US blacks and white. . *American journal of epidemiology*. 1993;137:263.
121. Elgharry N, Schumaker N, Slattery M. Occupation cadmium exposure, and prostate cancer. . *Epidemiology* 1990;1:107-15.
122. Singh D, Febbo P, Ross K. Gene expression correlates of clinical prostate caner behavior. . *Cancer cell*. 2002;1:203-9.
123. Carter B, Beaty T, Steinberg G. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. . *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:3367.
124. Smith J, Freije D, Carpten J, Grönberg H, Xu J, Isaacs S. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested bay a genome-wide search. . *Science (New York, NY)*. 1996;274:1371.
125. Chesire D, Ewing C, Gage W, I WI. n vitro evidence for complex modes of nuclear beta-catenin signaling during prostate growth tumorigenesis. . *Oncogene* 2002;21:2679-94.
126. Narla G, Heath K, Reeves H, Li D, Giono L, Kimmelman A, et al. KLF6, a candidate tumor supressor gene mutated in prostate cancer. . *Science (New York, NY)*. 2001;294:2563-6.
127. Carter B, Bova G, Beaty T, Steinberg G, Childs B, Isaacs W. Hereditary prostate cancer: epidemiolog and clinical features. . *The Journal of urology*. 1993;150:797.
128. Hanus M, Zagars G, Pollack A. Familial prostate cancer: outcome following radiation therapy with or without adjuvant androgen ablation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43:379.

129. Bova G, Partin A, Isaacs S, Carter B, Beaty T, Isaacs W. Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. . *The Journal of urology*. 1998;160:660.
130. Gronberg H, Damber L, Tavelin B, Damber J. No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer. . *British journal of urology*. 1998;82:564.
131. Kupelian P, Klein E, Witte J, Kupelian V, Suh J. Familial prostate cancer: a different disease? *The Journal of urology*. 1997;158:2197.
132. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. . *The Journal of urology*. 2002;168(3):906-13.
133. Thompson I, Goodman P, Tangen C. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. . *The New England journal of medicine*. 2003;349(3):215-24.
134. Schmid H-P, Engeler D, Pummer K, Schmitz-Drager B. Prevention of prostate cancer: more questions than data. *Cancer Prevention*. . *Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2007;174:101-7.
135. Frauscher F, Klauser A, Halpern E, Horninger W, Bartsch G. Detection of prostate cancer with microbubble ultrasound contrast agent. . *Lancet* 2001;357(9271):1849-50.
136. Moskalik A, Carson P, Rubin J, Bree R, Fowles J, Rubin M. Analysis of three-dimensional ultrasound doppler for the detection of prostate cancer. . *Urology* 2001;57(6):1128-32.
137. Alexander A. To color doppler image the prostate: that is the question. . *Radiology* 1995;195(1):11-3.
138. Rifkin M, Sudakoff G, Alexander A. Prostate: technics, results and potential applications to color doppler US scanning. . *Radiology* 1993;186(2):509-13.
139. Loch T, Leuschner I, Genberg C, Weichert-Jacobsen K, Kupperts F, Retz M. Improvement of transrectal ultrasound: artificial neural network (ANNA) in detection and staging of prostate carcinoma. . *Urol A* 2000;39:341-7.
140. Unal D, Sedelaar J, Aarnink R, Leenders Gv, Wijkstra H, Rosette Jdl. Three-dimensional contrast-enhanced power doppler ultrasonography and conventional examination methods: the value of diagnostic predictors of prostate cancer. . *BJU* 2000;86:58-64.
141. Almagro AA. Diagnóstico precoz de cáncer de próstata. . *Españolas*. 1994;18:541-7.
142. Chang J, Shinohara K, Bhargava V, Presti J. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. . *J Urol* 1998;160:2111-4.
143. Lange D, Bruce W. Les éléments du diagnostic précoce et du bilan d'extension du cancer prostatique. Résultats fonctionnels de l'intervention radicale. . *Ann Urol*. 1990:103-8.
144. Humphrey P, Walther P. Adenocarcinoma of the prostate: tissue prognosticators (part II). *Am J Clin Pathol*. 1993;100:256-69.
145. Gerber G, Chodak G. Digital rectal examination in the early detection of prostate cancer. . *Urol Clin North Am*. 1990;17:739-45.
146. Partin A, Yoo J, Carter H. The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. . *The Journal of urology*. 1993;150:110.
147. Yu E, Hahn W. Genetic alterations in prostate cancer. . *Clin Genitourin Cancer* 2005;3:220-9.

148. Richie J, Catalona W, Ahmann F, Hudson M, Scardino P, Flanigan R, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. . *Urology*. 1993;42(4):365-74.
149. Balkissoon R, Blossfield K, Salud L, Ford D, Pugh C. Lost in translation: unfolding medical students' misconceptions of how to perform a clinical digital rectal examination. *The American Journal of Surgery*. 2009;197(4):525-32.
150. Cooner W, Mosley B, Rutherford CJ. Prostate cancer deteccion in a clinical urological practice with ultrasonography, digital rectal, examination and prostate speqfic antigen. . *The Journal of urology*. 1990;143:1146-54.
151. Andriole G. Screening for prostate cancer: The role of PSA, DRE,PSA velocity and PSA density Hospital de Getafe. 1994.
152. McNeal I, Kindachuk R, Freiha F. Patterns of progression in prostate cancer. . *Lancet*. 1986;160.
153. Catalona W, Richie J, Ahmann F, Hudson M, Scardino P, Flanigan R, 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. . *The Journal of urology*. 1994;151(5):1283-90.
154. Schmidt J. Clinical diagnosis of prostate cancer. . *Cancer*. 1992:221-4.
155. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. . *Prostate Suppl* 1996;7:3-16.
156. Cofey D. ¿Qué es la próstata y cuál es su función? 1994.
157. Schalken J, van L. Cellular and molecular biology of the prostate: stem cell biology. . *Urology*. 2003;62:11-20.
158. Nash A, Melezinek I. The role of prostate specific antigen measurement in the detection and management of prostate cancer. . *Endocr Relat Cancer*. 2000;7(1):37-51.
159. Greenlee R, Murray T, Boldens S, Wingo P. Cancer statistics 2000. . *CA Cancer J Clin* 2000;50(1):7-33.
160. Carlson G, Calvanese C, Partin A. An algorithm combining age, total prostate-specific antigen (PSA), and percent free PSA to predict prostate cancer: results on 4298 cases. . *Urology*. 1998;52:455.
161. Schmid H-P, McNeal J, Stamey T. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. . *Cancer*. 1993;71(6):2031-40.
162. Benson M, Whang I, Pantuck A, Ring K, Kaplan S, Olsson C. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):15-6.
163. Ohori M, Dunn J, Scardino P. Is prostate-specific antigen density more useful than prostate-specific antigen levels in the diagnosis of prostate cancer?. . *Urology* 1995;46(5):666-71.
164. Carter H, Coffey D. Tite prostate: An increasinsg medical problem. *The Prostate*. 1990;16:39.
165. Babaian R, Miyashita H, Evans R. Tite distribution of prostate specific antigen in men without clinical or pathological evidence of prostate cancer: Relationship to gland volume andage. *The Journal of urology*. 1992;147(837).
166. Collins G, Lee R, McKelvie G. Relationship between prostate specific antígen, prostate volumen and age in the begining prostate. . *British journal of urology*. 1993;71:445-50.
167. Dalkin R, Abhmana F, Southwick P. Derivation of normal prostate specific antigen (PSA) level age. . *The Journal of urology*. 1993;149:413.

168. Oesterling J, Jacobsen S, Chute C. Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. . *Jama*. 1993;270:860.
169. Mikolajczyk S, Millar L, Wang T, Rittenhouse H, Marks L, Song W. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. . *Cancer Res* 2000;60(3):756-9.
170. Catalona W, Bartsch G, Rittenhouse H, Evans C, Linton H, Amir Khan A. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. . *The Journal of urology*. 2003;170(6 Pt 1):2181-5.
171. Sokoll L, Chan D, Mikolajczyk S, Rittenhouse H, Evans C, Linton H. Proenzyme psa for the early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0 ng/ml total psa range: preliminary analysis. . *Urology* 2003;61(2):274-6.
172. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlén U, Matikainen M, Cockett A. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. . 1993;150(1):100-5.
173. Rifkin M, Kurt A, Goldberg B. Prostate biopsy utilizing transrectal ultrasound guidance: diagnosis of nonpalpable cancers. . *J Ultrasound Med* 1983;2(4):165-7.
174. Torp-Pedersen L, Lee F, Siders D. The role of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. . *CA Cancer J Clin* 1989;39(6):337-60.
175. Eastham J, Riedel E, Scardino P, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. . *Jama*. 2003;289(20):2695-700.
176. Stephan C, Klaas M, Muller C, Schnorr D, Loening S, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. . *Clin Chem* 2006;52(1):59-64.
177. Epstein J, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. . *The Journal of urology*. 2006;175(3 Pt 1 ):820-34.
178. Voogt HD, Suci S. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer: results from 2 European Organization for Research on Treatment of Cancer Trials. . *The Journal of urology*. 1989;141:883.
179. Gleason D, Mellinger G. The VACURG. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma combining histological grading and clinical staging. . *The Journal of urology*. 1974;111:58-64.
180. Nativ O, Myers R. Nuclear deoxyribonucleic acid ploidy and serum prostate specific antigen in operable prostatic adenocarcinoma. . *The Journal of urology*. 1990;303-5.
181. Trachtenberg J, Walsh P. Correlation of prostatic nuclear androgen receptor content with duration of response and survival following hormonal therapy in advanced prostatic cancer. *J. Urol*. 1982;127:466-71.
182. Mukamel E, deKernion J. Significance of histological prognostic indicators in patients with carcinoma of the prostate. . *British journal of urology*. 1990;65:46-50.
183. Allsbrook-Jr W, Mangold K, Johnson M. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: urologic pathologists. *Hum Patho*. 2001;32:74-80.
184. Albarran J, Motz B. Contribution a l'etude de l'anatomie macroscopique de la próstata hiper-trophié. . *Ann Des Mal Des Org Urin* 1902;20:769-817.
185. Lowsley O. Development of the prostate gland with reference to the development of the other structures at the Neck of the Urinary Bladder. . *AmJAnat* 1912;13:299-349.

186. Vernet SG. Patología urogenital: Biología y Patología de la próstata. : Ed Paz-Montalvo; 1953.
187. Walsh P. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. . J Urol 1998;160:2418-24.
188. Price D, Chari R, Neighbors J. Laparoscopic radical prostatectomy in the canine model. . J Laparoscopic Surgery 1996;6:405-12.
189. Raboy A, Ferzli G, Albert P. Initial experience with extraperitoneal endoscopic radical retropubic prostatectomy. . Urology. 1997;50:849-53.
190. Guillonneau B, Cathelineau X, Barret E. Prostatectomie radicale coelioscopique. Première evaluation après 28 interventions. . Presse medicale (Paris, France : 1983). 1998;27:1570-5.
191. Sulser T, Guillonneau B, Vallancien G. Complications and initial experience with 1228 laparoscopic radical prostatectomies at 6 european centers (abstract). . The Journal of urology. 2001;165:150.
192. Capitanio U, Scattoni V, Freschi M. Radical prostatectomy for incidental (stage T1a-T1b) prostate cancer: analysis of predictors for residual disease and biochemical recurrence. . European urology. 2008;54(1):118-25.
193. Elgamal A, Poppel HV, Voorde Wvd. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens-a different view. . The Journal of urology. 1997;157(1):244-50.
194. Schroder F, Ouden DVd, Davidson P. The role of surgery in the cure of prostatic carcinoma. . Eur Urol Update Series 1992;1:18-23.
195. Gibbons R. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term surgical results and current morbidity. . NCI Monogr <sup>[SEP]</sup>1988;7:123-6.
196. Pound C, Partin A, Epstein J. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. . Urol Clin North Am <sup>[SEP]</sup>1997;24(2):395-406.
197. Johansson J, Andersson S. Deferred treatment in localized prostatic cancer. . Acta Oncol 1991;30(2):221-3.
198. Gravervsen P, Nielsen K, Gasser T. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. . Urology. 1990;36(6):493-8.
199. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. . The New England journal of medicine. 2011;364(18):1708-17.
200. Briganti A, Larcher A, Abdollah F. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. . European urology. 2012;61(3):480-7.
201. Makarov D, Trock B, Humphreys E. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. . Urology. 2007;69(6):1095-101.
202. Shao Y, Demissie K, Shih W. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. J. Natl Cancer Inst 2009;101(18):1280-3.
203. Hodgson D, Warde P, Gospodarowicz M. The management of locally advanced prostate cancer. . Urologic oncology. 1998;4:3-12.
204. Fallon B, Williams R. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. . The Urologic clinics of North America. 1990;17(4):853-66.

205. Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono A. Management of locally advanced prostate cancer: a European Consensus. . *Int J Clin Pract* 2003;57(3):187-94.
206. Poppel HV, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. . *European urology*. 2008;53(2):253-9.
207. Yossepowitch O, Eggener S, Bianco FJ. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. . *The Journal of urology*. 2007;178(2):493-9.
208. Basiri A, de la Rosette JJ, Tabatabaei S, Woo HH, Laguna MP, Shemshaki H. Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? 2018;36(4):609-21.
209. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *European urology*. 2012;62(1):1-15.
210. Trinh QD, Sammon J, Sun M, Ravi P, Ghani KR, Bianchi M, et al. Perioperative outcomes of robot-assisted radical prostatectomy compared with open radical prostatectomy: results from the nationwide inpatient sample. *European urology*. 2012;61(4):679-85.
211. Tal R, Alphs HH, Krebs P, Nelson CJ, Mulhall JP. Erectile function recovery rate after radical prostatectomy: a meta-analysis. *J Sex Med*. 2009;6(9):2538-46.
212. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdóttir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *European urology*. 2015;68(2):216-25.
213. Naylor C, Parsonage M, McDaid D, Knapp M, Fossey M, Galea A. Long-term conditions and mental health: the cost of co-morbidities. Fund TKs, editor. London: The King's Fund and Centre for Mental Health 2012; 2012.
214. Purushotham A, Bains S, Lewison G, Szmukler G, Sullivan R. Cancer and mental health--a clinical and research unmet need. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(9):2274-8.
215. Tavlarides AM, Ames SC, Diehl NN, Joseph RW, Castle EP, Thiel DD, et al. Evaluation of the association of prostate cancer-specific anxiety with sexual function, depression and cancer aggressiveness in men 1 year following surgical treatment for localized prostate cancer. *Psycho-oncology*. 2013;22(6):1328-35.
216. Fervaha G, Izzard JP, Tripp DA, Rajan S, Leong DP, Siemens DR. Depression and prostate cancer: A focused review for the clinician. *Urologic oncology*. 2019;37(4):282-8.
217. Mundle R, Afenya E, Agarwal N. The effectiveness of psychological intervention for depression, anxiety, and distress in prostate cancer: a systematic review of literature. 2021;24(3):674-87.
218. Zhu J, Fang F, Sjölander A, Fall K, Adami HO, Valdimarsdóttir U. First-onset mental disorders after cancer diagnosis and cancer-specific mortality: a nationwide cohort study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(8):1964-9.
219. Hollenbeck BK. Commentary on "the burden of depression in prostate cancer." Jayadevappa R, Malkowicz SB, Chhatre S, Johnson JC, Gallo JJ, Department of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA.: *Psychooncology* 2012;21(12):1338-45. [Epub 2011 Aug 12]. doi: 10.1002/pon.2032. *Urologic oncology*. 2014;32(7):1089-90.

220. Prasad SM, Eggener SE, Lipsitz SR, Irwin MR, Ganz PA, Hu JC. Effect of depression on diagnosis, treatment, and mortality of men with clinically localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(23):2471-8.
221. Mohamed NE, Bovbjerg DH, Montgomery GH, Hall SJ, Diefenbach MA. Pretreatment depressive symptoms and treatment modality predict post-treatment disease-specific quality of life among patients with localized prostate cancer. *Urologic oncology*. 2012;30(6):804-12.
222. Dale W, Hemmerich J, Bylow K, Mohile S, Mullaney M, Stadler WM. Patient anxiety about prostate cancer independently predicts early initiation of androgen deprivation therapy for biochemical cancer recurrence in older men: a prospective cohort study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(10):1557-63.
223. Naha U, Freedland SJ, Abern MR, Moreira DM. The association of cancer-specific anxiety with disease aggressiveness in men on active surveillance of prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2021;24(2):335-40.
224. Wiggins EK, Oyekunle T, Howard LE, Markt SC, Mucci LA, Bliwise DL, et al. Sleep quality and prostate cancer aggressiveness: Results from the REDUCE trial. 2020;80(15):1304-13.
225. Grassi L, Riba M. Cancer and severe mental illness: Bi-directional problems and potential solutions. *Psycho-oncology*. 2020;29(10):1445-51.
226. Fried DA, Sadeghi-Nejad H, Gu D, Zhou S, He W, Giordano SH, et al. Impact of serious mental illness on the treatment and mortality of older patients with locoregional high-grade (nonmetastatic) prostate cancer: retrospective cohort analysis of 49 985 SEER-Medicare patients diagnosed between 2006 and 2013. *Cancer Med*. 2019;8(5):2612-22.
227. Murphy KA, Stone EM, Presskreischer R, McGinty EE, Daumit GL, Pollack CE. Cancer Screening Among Adults With and Without Serious Mental Illness: A Mixed Methods Study. *Med Care*. 2021;59(4):327-33.
228. Safdieh JJ, Schwartz D, Rineer J, Weiner JP, Wong A, Schreiber D. Does the Presence of a Major Psychiatric Disorder Affect Tolerance and Outcomes in Men With Prostate Cancer Receiving Radiation Therapy? *American journal of men's health*. 2017;11(1):5-12.
229. Darcey E, Boyle T. Tobacco smoking and survival after a prostate cancer diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews*. 2018;70:30-40.
230. Farris MS, Courneya KS, Kopciuk KA, McGregor SE, Friedenreich CM. Post-diagnosis alcohol intake and prostate cancer survival: A population-based cohort study. 2018;143(2):253-62.
231. Sobin L, Gospodariwicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. 7th edition ed. *Cancer*. UIUA, editor: Wiley-Blackwell; 2009.
232. Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth*. 1996 Aug;77(2):217-22.
233. Lorenzo-Gómez M-F. Sujetos participantes en la investigación. Garantías. . In: Comisión-de-Investigación-del-Complejo-Asistencial-Universitario-de-Salamanca©, editor. *Guía de buenas prácticas en investigación*. 1. Salamanca. España: Comisión de Investigación del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca©; 2015. p. 41-53.
234. Agencia-Estatal-Boletín-Oficial-del-Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. *Boletín Oficial del Estado [Internet]*. 2014.



235. Mottet N, Cornford P, van-den-Bergh RCN, Briers E, De-Santis M, Fanti S, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology Guidelines. 2020;Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020.
236. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. GLOBOCAN 2008 v2. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. Cited 28 Sep 2013. Lung cancer incidence and mortality. 2012.
237. Kuhnt S, Brähler E, Faller H, Härter M, Keller M, Schulz H, et al. Twelve-Month and Lifetime Prevalence of Mental Disorders in Cancer Patients. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2016;85(5):289-96.
238. Erim DO, Bennett AV, Gaynes BN, Basak RS, Usinger D, Chen RC. Associations between prostate cancer-related anxiety and health-related quality of life. *Cancer Med*. 2020;9(12):4467-73.
239. Rice SM, Oliffe JL, Kelly MT, Cormie P, Chambers S, Ogrodniczuk JS, et al. Depression and Prostate Cancer: Examining Comorbidity and Male-Specific Symptoms. *American journal of men's health*. 2018;12(6):1864-72.
240. Nelson CJ, Mulhall JP, Roth AJ. The association between erectile dysfunction and depressive symptoms in men treated for prostate cancer. *J Sex Med*. 2011;8(2):560-6.
241. Maggi M, Gentilucci A, Salciccia S, Gatto A, Gentile V, Colarieti A, et al. Psychological impact of different primary treatments for prostate cancer: A critical analysis. 2019;51(1):e13157.
242. Sciarra A, Gentilucci A, Salciccia S, Von Heland M, Ricciuti GP, Marzio V, et al. Psychological and functional effect of different primary treatments for prostate cancer: A comparative prospective analysis. *Urologic oncology*. 2018;36(7):340.e7-.e21.
243. Savard J, Simard S, Hervouet S, Ivers H, Lacombe L, Fradet Y. Insomnia in men treated with radical prostatectomy for prostate cancer. *Psycho-oncology*. 2005;14(2):147-56.
244. Ministerio-de-Sanidad-Consumo-y-Bienestar-Social. Encuesta Nacional de Salud ENSE. Serie informes monográficos #1 . In: Ministerio de Sanidad CyBS, editor. Madrid2017.
245. Nissen ER, O'Connor M. Internet-delivered mindfulness-based cognitive therapy for anxiety and depression in cancer survivors: A randomized controlled trial. 2020;29(1):68-75.
246. Erim DO, Bensen JT, Mohler JL, Fontham ETH, Song L, Farnan L, et al. Patterns and predictors of self-reported clinical diagnosis and treatment for depression in prostate cancer survivors. *Cancer Med*. 2019;8(8):3648-58.