



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Tesis Doctoral

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**“ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON EL VALOR PREDICTIVO
POSITIVO DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA), EN EL
DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA PROSTÁTICA”**

TESIS DOCTORAL

Dña. María del Carmen Flores Fraile

Directores:

Pr. Dr. Javier Flores Fraile

Pra. Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez

2020



VNiVERSiDAD
DSALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Tesis Doctoral



PROFESOR D. FRANCISCO LOZANO SÁNCHEZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

CERTIFICA:

Que la presente Memoria de Tesis Doctoral, elaborada por Doña **MARÍA DEL CARMEN FLORES FRAILE**, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, con el título **“ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON EL VALOR PREDICTIVO POSITIVO DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA), EN EL DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA PROSTÁTICA”**, realizada bajo la dirección de los profesores Dra. M. Fernanda Lorenzo Gómez y Dr. Javier Flores Fraile, reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador para poder optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste, expide y firma la presente certificación.

Fdo. Pr. Dr. Francisco Lozano Sánchez

Salamanca, a de de 2020.



*“Cuando las cosas van mal, no te
vayas con ellas”*

E.P.



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a mis directores la supervisión de esta tesis, por su dedicación y esfuerzo en mi aprendizaje, tanto profesional como personal; sin su trabajo no hubiese sido posible la ejecución de la misma.

A la Dra. Lorenzo; por permitirme formar parte de su equipo. Gracias por ayudarme y por inculcar en mi el interés por la investigación. También por su absoluta dedicación y consejo científico en la metodología de este estudio y por hacer realidad uno de mis mayores retos tanto a nivel profesional como personal.

Al Dr. Flores; por su apoyo incondicional, disponibilidad plena, ayuda constante, trabajo ímprobo y ánimo ininterrumpido. Porque estando él, todo sale hacia delante y de la mejor forma posible.

Al equipo de investigación GRUMUR, gracias a ellos he podido desarrollar con éxito este trabajo de investigación. Con su experiencia, y organización, hemos llevado a buen puerto este gran estudio.

A los pacientes que participaron en este estudio, por su amabilidad y colaboración altruista, sin ellos nada de esto hubiese sido posible.

A Daniel López Montañés, por las horas que hemos pasado juntos en el laboratorio, y por las que no quedan. Gracias por tu ayuda.

A Magaly Márquez, por su dedicación en el análisis de los datos, y por la disposición ofrecida.

Al Dr. Gil, por su contribución indispensable en este trabajo.

A Begoña, por el apoyo desde el primer momento en el que nos conocimos. Es para mí un ejemplo de trabajo y dedicación constante. Siempre serás un referente para mí.



A mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; porque creyeron en mi, y gracias a ellos hoy puedo ver alcanzada mi meta, ya que siempre estuvieron impulsándome en los momentos más difíciles de mi carrera, y porque el orgullo que sienten por mi, fue lo que me hizo llegar hasta el final.

A mi hermana Lucia, por todo lo vivido y todo lo que nos queda. Porque eres la siguiente pequeña.

A mi hermano Javier, mil palabras no bastarían para agradecerte tus meses de trabajo, tu apoyo, tu comprensión y tus consejos en los momentos difíciles. Muchos de mis logros te los debo a ti, entre los que se incluye este.

A mi familia, amigos y compañeros.



ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| I. INTRODUCCIÓN | 14 |
| 1.La próstata | 15 |
| 1.1.Modelos anatómicos de la próstata | 15 |
| 1.2.Relaciones anatómicas de la próstata | 20 |
| 1.3.Influencia hormonal en la próstata | 24 |
| 2. Hiperplasia benigna de próstata (HBP) | 25 |
| 2.1. Definición | 25 |
| 2.2. Epidemiología | 27 |
| 2.3. Fisiopatología y etiología | 28 |
| 2.4. Clínica | 29 |
| 2.5. Diagnóstico | 34 |
| 2.5.1. Evaluación inicial | 34 |
| 2.5.2. Estudios complementarios | 35 |
| 2.5.3. Diagnóstico diferencial de los STUI | 39 |
| 3. Patología prostática inflamatoria | 39 |
| 3.1. La infección del tracto urinario en el varón ITU | 39 |
| 3.2 Prostatitis | 40 |



| | |
|---|-----------|
| 3.2.1. Definición | 40 |
| 3.2.2. Etiología | 42 |
| 3.2.3. Diagnóstico según etiología | 42 |
| 4. Cáncer de próstata | 46 |
| 4.1. Historia natural del cáncer | 47 |
| 4.2. Epidemiología | 50 |
| 4.3. Etiología y factores de riesgo | 59 |
| 4.4. Diagnóstico | 71 |
| 4.4.1. Diagnóstico precoz | 71 |
| 4.4.2. Tacto rectal | 74 |
| 4.4.3. Antígeno prostático específico | 76 |
| 4.4.4. Otros marcadores séricos de Cáncer de próstata | 78 |
| 4.4.5. Biopsia prostática | 78 |
| 4.4.6. Resonancia magnética | 82 |
| 4.5. Pronóstico | 84 |
| 4.6. Tratamiento quirúrgico | 87 |
| 5. PSA. Antígeno prostático específico | 88 |
| 5.1. Contextualización en el cáncer de próstata | 88 |
| 5.2. Historia | 89 |



| | |
|---|------------|
| 5.3. Estructura molecular | 93 |
| 5.4. Porcentaje PSA libre. Cociente libre/total | 99 |
| 5.5. Velocidad y densidad | 101 |
| 5.6. PSA específico por edad | 103 |
| II.-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 105 |
| 1. Hipótesis | 106 |
| 2. Objetivos | 106 |
| III.-MATERIAL Y MÉTODO | 107 |
| 1. Estudio | 108 |
| 2. Materiales | 108 |
| 3. Método | 109 |
| 3.1. Selección muestral | 109 |
| 3.2. Diseño | 109 |
| 3.3. Grupos de estudio | 110 |
| 3.4. Variables estudiadas | 110 |
| 3.5. Consentimientos informados | 111 |
| 3.6. Análisis estadístico | 111 |
| 3.7. Conflicto de intereses | 112 |
| 3.8. Costes | 112 |



| | |
|--|------------|
| IV. RESULTADOS | 113 |
| 1. Edad | 114 |
| 2. IMC | 116 |
| 3. Velocidad PSA | 118 |
| 4. Índice PSA | 122 |
| 5. Diagnóstico urológico principal | 124 |
| 6. Condicionantes del suelo pelviano | 127 |
| 7. Diagnóstos secundarios | 131 |
| 8. Antecedentes quirúrgicos | 139 |
| 9. Tratamientos concomitantes | 142 |
| 10. Hábitos Tóxicos | 153 |
| 11. Escalamiento multidimensional y análisis vectorial | 157 |
| 12. Análisis clúster bietápico | 166 |
| V. DISCUSIÓN | 174 |
| 1. Variables antropométricas | 175 |
| 2. Velocidad PSA | 176 |
| 3. Índice PSA | 177 |
| 4. Diagnóstico urológico principal | 177 |
| 5. Diagnóstos secundarios | 178 |



| | |
|-------------------------------|------------|
| 6. Antecedentes quirúrgicos | 179 |
| 7. Tratamientos concomitantes | 180 |
| 8. Hábitos Tóxicos | 183 |
| 9. Análisis multivariante | 185 |
| VI.CONCLUSIONES | 191 |
| VII.BIBLIOGRAFÍA | 194 |
| VIII.ANEXOS | 219 |



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Tesis Doctoral

I. INTRODUCCIÓN





1. LA PRÓSTATA

1.1. Modelos anatómicos de la próstata

La próstata es un órgano glandular del aparato genitourinario masculino, localizada anterior al recto, debajo y a la salida de la vejiga urinaria. Es una glándula sexual accesoria que rodea a la uretra en la base de la vejiga y forma parte del sistema reproductivo del hombre [1, 2]. Posee el tamaño de una nuez, y tiene como función, junto a los testículos y las vesículas seminales, producir semen. Está atravesada por la uretra, que conecta la vejiga con el exterior a través del pene, y permite evacuar la orina. Produce secreciones, las cuales representan el principal compuesto (aproximadamente un 30%) del plasma seminal del eyaculado humano.

Su función principal es generar el fluido en el que permanecen los espermatozoides. La próstata contiene las células que logran que se forme el líquido seminal que protege y nutre a los espermatozoides. Esta glándula produce zinc, los antígenos específicos de la próstata, la espermina, magnesio, enzimas como las transglutaminasa o las fosfatasas ácidas, entre otras.

Una próstata sana tiene aproximadamente 3 cm de longitud, y pesa unos 20 gramos. Consta de una porción glandular que correspondería a 2/3 y una fibromuscular que sería 1/3 [1, 2].

La próstata y las vesículas seminales son los órganos sexuales secundarios más importantes en el varón. Su función principal es la secreción del líquido seminal, cuya utilidad primordial se centra en el transporte de los espermatozoides y la mejora de su supervivencia, facilitando con ello la fertilidad. El crecimiento y desarrollo de la próstata es dependiente del estímulo androgénico, fundamentalmente de la testosterona producida en los testículos [1].

Vamos a conocer más profundamente la anatomía de la próstata sana y normal, para posteriormente centrarnos y poder comprender mejor los cambios y alteraciones que sufre dicha glándula, y que puede desembocar en el tema que nos atañe, el cáncer de próstata [1].

Embriológicamente, la próstata tiene su origen en el seno urogenital en su trayecto pelviano, por debajo de la desembocadura de los conductos de Wolff. A partir del tercer mes y gracias al estímulo hormonal androgénico, las yemas epiteliales comienzan a separarse de la cara posterior del seno urogenital a un lado y a otro del veru montanum y se unen al mesénquima adyacente para formar la próstata, bien diferenciada e individualizada, visible y distinguible incluso ya a partir del cuarto mes [1].

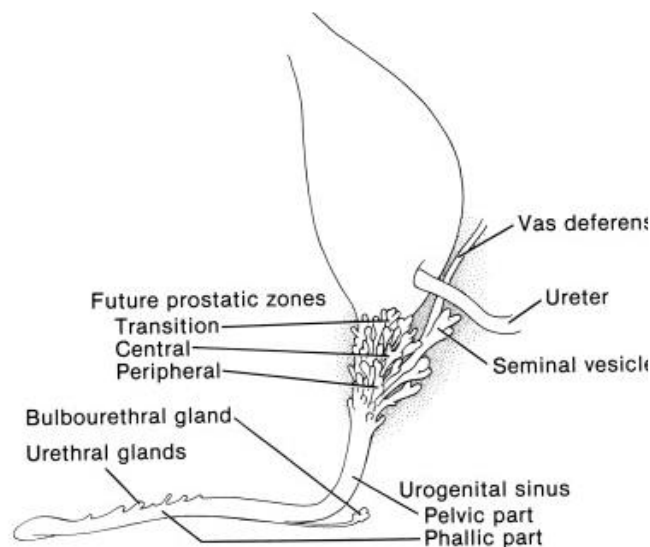


Figura 1. Desarrollo embrionario de la próstata. Tomado de Larsen WJ. Human embryology. New York: Churchill Livingstone; 1997 [3].

La primera descripción de la anatomía lobar de la próstata fue publicada por Lowsley en 1912, basándose en el estudio de glándulas embrionarias y fetales [4].



Posteriormente, un acercamiento de la anatomía de la próstata fue la realizada por Huggins y Webster en 1948, que añadían a la teoría de Lowsley, la existencia de un lóbulo posterior como el lugar de origen más frecuente del cáncer de próstata [5].

1.1.1 Modelo de Gil Vernet [6]

En 1953, basándose en cortes histológicos de próstatas de diversos individuos, de diferentes edades vitales (fetales, infantiles y adultas) Gil Vernet propone su modelo de la anatomía de la próstata, apuesta por la no homogeneidad de esta glándula. Este autor aboga por la división de la próstata en tres zonas, según el nivel de la desembocadura de los conductos glandulares en la uretra: próstata craneal (subdividida a su vez en dos lóbulos), próstata caudal e intermedia. Las glándulas intraesfintéricas de Albarrán están contenidas en el esfínter interno a lo largo de la porción superior de la uretra. Las glándulas extraesfintéricas se dividen en dos lóbulos laterales infraesfintéricos y en un lóbulo medio [6].

1.1.2 Modelo de McNeal [7, 8]

Posteriormente al trabajo de Gil Vernet, McNeal hace lo propio, y presenta su modelo de anatomía zonal de la próstata, el cual, es el que se ha aceptado internacionalmente en la actualidad como modelo de próstata estándar.

Su modelo anatómico queda dividido en cinco zonas:

- Zona Periférica.
- Zona Transicional.
- Zona Central.
- Estroma fibromuscular anterior.
- Zona de las glándulas periuretrales.



La división del modelo de McNeal se basa en la distinta apariencia citológica e histoquímica de cada una de las zonas glandulares.

Define también una uretra, que presenta una angulación de unos 35 grados en la mitad de ésta. Esta angulación divide la uretra en 2 porciones, proximal y distal, de unos 15 mm de longitud cada una, el *veru montanum* queda incluido en la uretra distal [7, 8].

Los modelos de Gil Vernet y este de McNeal no son del todo opuestos ni diferentes. Algunas zonas del modelo de Gil Vernet tienen su paralelismo con aspectos del modelo de McNeal [9].

Sea uno u otro, lo que se tiene claro, es que se considera al *veru montanum* como el centro de gravedad de la próstata; se erige como el vértice del ángulo (de unos 145º) formado por la uretra proximal, y la uretra distal [1].

Continuamos con el modelo de McNeal; éste realiza una subdivisión de la próstata en [7, 8]:

- Parte no glandular.
- Parte glandular.

La parte glandular representa un tercio de la glándula y está formada por el estroma fibromuscular, el cual está localizado en la parte anterior a la uretra prostática y es el lugar de inserción de las fibras musculares del esfínter estriado.

Los dos tercios restantes de la próstata se corresponden con la parte glandular que se localiza posterior y lateral a la uretra.



Por cada cinco unidades epiteliales existe una unidad estromal. Esta particular conformación tiene el objetivo de que el estroma debe comprimir el epitelio glandular en el momento de la eyaculación para secretar su contenido a la luz de la glándula.

La inervación de la próstata está íntimamente ligada a la inervación de la vejiga y de la uretra a partir de 3 vías nerviosas:

- La vía simpática a través de las raíces espinales de D10-L1.
- La vía parasimpática a partir de las raíces nerviosas sacras S2-S4.
- La inervación somática desde S2-S4 a través de los nervios pudendos [7, 8].

La principal inervación prostática llega vía simpática (adrenérgica), aunque la vía colinérgica (vía parasimpática) y las vías no adrenérgicas no colinérgicas también están implicadas [7, 8].

La principal función del epitelio prostático es la producción del líquido prostático constituido mayoritariamente por una glicoproteína (PSA), imprescindible para mantener el semen con el grado de viscosidad adecuado. Normalmente, sólo un mínimo porcentaje del PSA total producido (aproximadamente un 0.1%) es absorbido a través de las células basales y pasa a la sangre periférica [2, 10-12].

La próstata es un órgano andrógeno dependiente, lo cual quiere decir que las acciones de esta glándula, están mediadas por la interacción entre el receptor androgénico y los andrógenos que viajan por el torrente sanguíneo [12].

El receptor androgénico es miembro de una superfamilia de factores de transcripción nuclear dependiente de su ligando (andrógenos) que median la acción de hormonas esteroideas y tiroideas. Este receptor está situado en el cromosoma X [13, 14].

Consta de tres sectores diferentes:

- Sector para activación de respuestas gen-específicas, que controla la actividad transcripcional desde el núcleo.
- Otro sector para la unión específica del ADN.
- Y un último sector de unión hormono-específica a los andrógenos [13, 14].

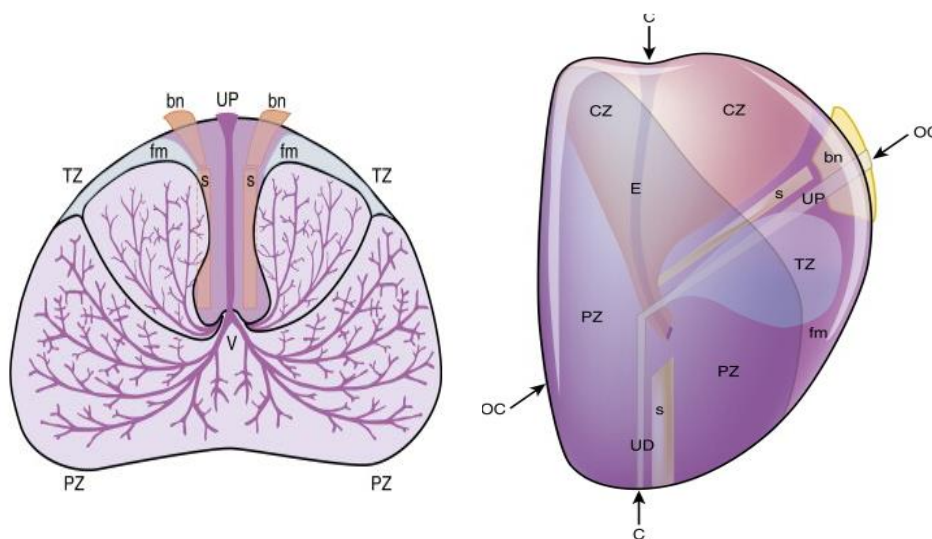


Figura 2. Topografía prostática.1. Corte sagital. Leyenda: UD: Uretra distal, UP:Uretra proximal, E: Conductos eyaculadores, bn: Cuello vesical, fm: Estroma fibromuscular anterior, s: Esfínter periprostático distal, CZ: Zona central, PZ: Zona periférica, TZ: Zona transicional. 2. Corte transversal. Leyenda: PZ: Zona periférica, TZ: Zona transicional, UP: Glándulas periuretrales, V: Verumontanum, s: Esfínter preprostático, bn: Cuello vesical [3,15].

1.2.Relaciones anatómicas de la próstata

La forma de la próstata se asemeja de algún modo a la de una pirámide cuya base se encuentra en contacto con el cuello vesical y su vértice, también denominado "ápex", lo hace con el esfínter uretral estriado. La superficie posterior de la misma es relativamente plana, ligeramente deprimida en su zona media, evidenciando el marcado carácter bilobulado de la glándula.



Esta superficie limita posteriormente con la situación de la ampolla rectal a través de una doble capa serosa denominada "fascia de Denonvilliers". Más lateralmente, la glándula descansa sobre las proyecciones anteriores del complejo muscular del elevador del ano conformadas por los vientres musculares de los músculos pubococcígeos, que junto a los vientres pubo-rectales e iliococcígeos se imbrican con los músculos obturadores internos sobre las paredes laterales de la pelvis a cada lado. Esta situación de "protección anatómica" en la pelvis menor del varón, proporcionada por la musculatura del complejo del elevador inferolateralmente y las estructuras óseas púbicas anterosuperiormente, hacen complejo el abordaje quirúrgico de la glándula [15].

El plexo prostático dorsal de Santorini se sustenta arquitecturalmente sobre la fascia periprostática, una capa derivada embriológicamente del mesodermo. Este plexo venoso descansa principalmente sobre el estroma fibromuscular anterior en la zona de la superficie prostática anterior, pero sus ramificaciones laterales pueden hacerlo sobre las facetas dorsales de la glándula, de forma más marcada en los casos de mayor volumen glandular [16]. La reflexión anterolateral de la fascia periprostática determina la fascia endopélvica o fascia pélvica lateral, separada por escasos milímetros del estrato más externo del tejido conjuntivo retroperitoneal. Esta última se continúa lateralmente cubriendo los vientres del pubococcígeo a ambos lados, para colocarse posteriormente sobre la superficie interna de los músculos obturadores internos, denominándose este nivel "fascia del obturador" [15].

Las glándulas bulbouretrales, glándulas de Cowper, se sitúan craneales a la situación de la membrana perineal, considerada como capa inferior del diafragma urogenital. Los vasos y los nervios pudendos pasan a través del conducto o canal de Alcock, manteniendo una posición ligeramente inferior y lateral con respecto a la ubicación del complejo esfinteriano estriado.

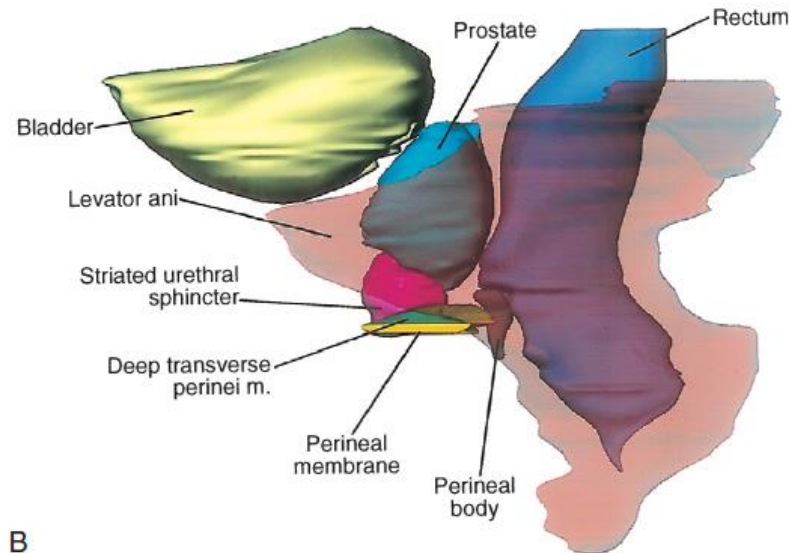


Figura 3. Relaciones topográficas de la próstata [3, 18].

1.2.1 Anatomía arterial y venosa prostática

Las venas de la próstata desembocan en el plexo de Santorini. Es necesario tener una comprensión completa de estas venas para evitar el sangrado excesivo y para asegurar un campo sin sangre en la exposición de la uretra membranosa y el vértice de la próstata. La vena dorsal profunda del pene se ubica debajo de la fascia Buck entre los cuerpos cavernosos y penetra en el diafragma urogenital, para dividirse en tres ramas principales: la rama superficial y los plexos venosos laterales derecho e izquierdo [17]

La rama superficial, que viaja entre los ligamentos puboprostáticos, es la vena localizada centralmente y que cubre el cuello de la vejiga y la próstata. Esta vena es fácilmente visualizada y de manera temprana en las operaciones retropúbicas y sus ramas se comunican a través de las ramas de la propia vejiga y de la fascia endopélvica. La rama superficial se encuentra fuera de la fascia prostática anterior.

El tronco común y plexos venosos laterales están cubiertos y ocultos por la fascia prostática y endopélvica. Los plexos venosos laterales atraviesan posterolateral y se comunican libremente con el pudendo, obturador y plexos vesicales. Cerca de los ligamentos pubo-prostáticos, pequeñas ramas del plexo lateral a menudo penetran en la musculatura de la pared lateral pélvica y se comunican con la vena pudenda interna. El plexo lateral interconecta con otros sistemas venosos para formar la vena vesical inferior, que desemboca en la vena ilíaca interna.

Con el complejo de venas y plexos anastomosados libremente, cualquier laceración de estas estructuras friables puede dar lugar a una considerable pérdida de sangre [17].

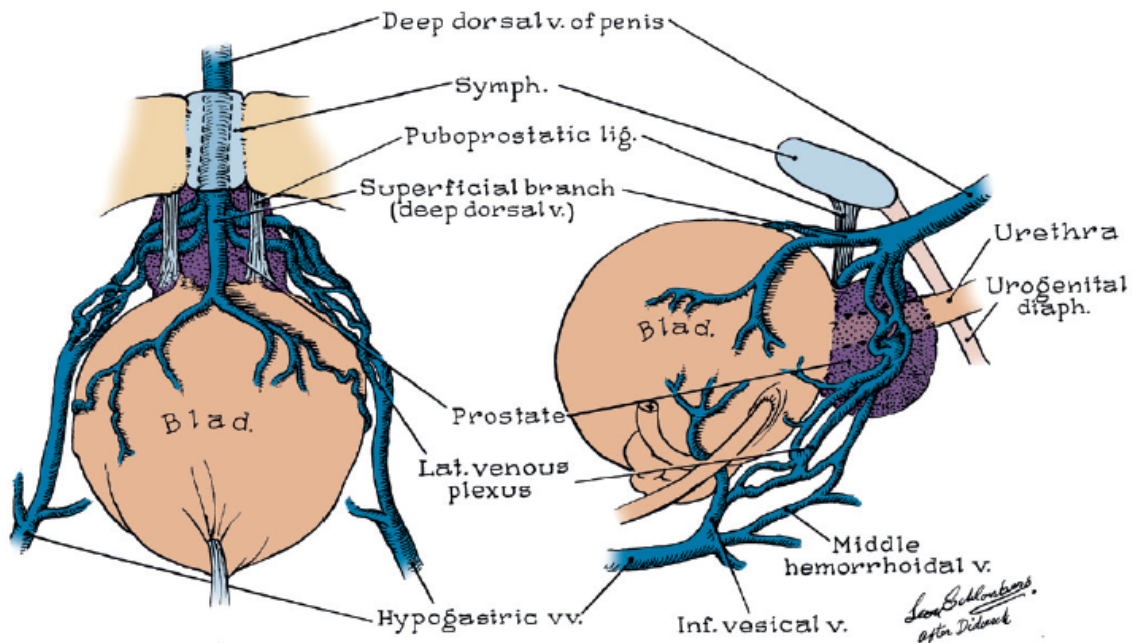


Figura 4. Abordaje anatómico en el manejo quirúrgico del plexo de Santorini [3].



1.3. Influencia hormonal en la próstata

Las hormonas regulan la influencia del estroma sobre el epitelio glandular [12].

La que tiene mayor importancia es la testosterona, y ejerce su acción por un mecanismo de difusión por la membrana; actúa sin canales específicos sobre el receptor androgénico; pero no actúa directamente, sino a través de su metabolito activo, la dihidrotestosterona (DHT) [13, 18].

Para la conversión de testosterona en DHT es necesaria la 5-alfa reductasa. Ésta es una isoenzima que se produce mayoritariamente en el estroma prostático y en menor cantidad en las células basales del epitelio [12].

Otras sustancias mediadoras, de segunda importancia, son los estrógenos. Y podemos encontrar dos tipos de receptores estrogénicos en la glándula prostática:

- Los receptores alfa: únicamente presentes en el estroma.
- Los receptores beta: en las células secretoras luminales del epitelio [13].

Los estrógenos pueden ser aromatizados a andrógenos en una reacción metabólica irreversible. Esta es parte de la génesis de la Hiperplasia Prostática Benigna (HBP), pero también lo será del Adenocarcinoma de próstata [12].

Y por último, el tercer grupo de mediadores son los factores de crecimiento, que necesitarán de receptores específicos. Los factores de crecimiento, intervienen en el efecto mitogénico de los andrógenos en el papel del crecimiento prostático. Estos factores son péptidos solubles que actúan en la próstata sana de forma autocrina (epitelial) que es la vía secundaria en el tejido normal prostático, pero que se convierte en la vía principal en el cáncer.



Y actuarán de forma paracrina (estromal que es la vía principal en el tejido normal), iniciando una compleja cascada de eventos (fosforilación, disociación de proteínas, dimerización o alteración de la transcripción a genes específicos....) [13, 18].

La próstata secreta varias proteínas como pueden ser: fosfatasa ácida, seminina, activador de plasminógeno y antígeno prostático específico (PSA) [2, 12].

El PSA es una serin-proteasa, cuya función fisiológica es disolver el semen coagulado, que se forma por acción de las proteínas de las vesículas seminales, a los pocos minutos de la eyaculación. Un aumento de su cantidad en la sangre acompaña frecuentemente a un crecimiento anormal de la glándula, por lo cual el PSA es el marcador más importante, hasta la fecha, para la detección del cáncer de próstata [2, 12].

El PSA también existe en el suero en forma libre (PSA libre) o unido a inhibidores de proteasas (principalmente α -1 antitripsina) [2, 10, 12].

2. HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA (HBP)

2.1 Definición

La HBP es una entidad sin definición exacta. El término HBP, estrictamente es un concepto histopatológico ya que describe el crecimiento benigno de la próstata por aumento del número de células. [19].

Podemos calificar a un cuadro de HBP cuando se cumplen 3 condiciones:

- 1.- Prostatismo: Síntomas obstructivos.
- 2.- Hiperplasia con aumento de volumen.
- 3.- Obstrucción del tracto urinario inferior.



Se considera HBP a un síndrome clínico que se caracteriza por un crecimiento benigno de la próstata que genera una obstrucción a la salida de la orina que se manifiesta clínicamente con una serie de síntomas que conocemos como síntomas del tracto urinario inferior (STUI) [20]. La edad avanzada y los andrógenos testiculares tienen una importancia fundamental [21].

Para producirse la HBP, la próstata crece desde la zona de transición primero como dos lóbulos, que rodean la uretra por encima del *verum montanum* pero al final el crecimiento es global. Histológicamente la HBP es un proceso hiperplásico verdadero, es decir, aumenta el número de células. El término hipertrofia es incorrecto. Hay un desequilibrio entre proliferación y apoptosis. Son factores favorecedores la edad y la presencia de andrógenos. Es curioso que al aumentar la edad disminuyen los andrógenos periféricos, pero la próstata preserva un nivel alto de dihidrotestosterona (DHT).

La DHT es un andrógeno activo. En la próstata proviene de la testosterona metabolizada por la enzima 5-alfa-reductasa. Hay varios tipos de 5-alfa-reductasa; el tipo 1 se encuentra presente, de forma predominante, en los tejidos extraprostáticos. Mientras que el tipo 2 se encuentra de forma más frecuente en la próstata. El aumento del volumen prostático es el factor estático o mecánico de la HBP [22]. Sin embargo también existe un factor dinámico en la fisiopatología de la HBP.

La próstata tiene innervación simpática y parasimpática, que la recibe a través de las fibras del plexo hipogástrico. La próstata es rica en receptores (Rs) α -adrenérgicos (α -1 y α -2). La activación de estos estimula a las células musculares lisas. Si se bloquean, se relajan las células musculares lisas prostáticas, lo cual facilita la salida de orina. Los pacientes con adenoma sintomático tienen más densidad de receptores α -adrenérgicos.

La HBP es una entidad caracterizada por una lesión estromal y epitelial de la glándula prostática [23].



Se cree que dicho cuadro se debe a un desequilibrio entre crecimiento y apoptosis celular, aunque el mecanismo de acción aún no es conocido totalmente [23].

Se ha observado que existen tres tipos de mecanismo que producen la sintomatología de esta patología; fenómenos estáticos (aumento de volumen), fenómenos dinámicos (alfa-1- receptores) y trastornos vesicales debidos a la obstrucción [23].

Así pues, para definir la HBP debemos tener en cuenta:

- *Histología:* Se produce una proliferación epitelial y estromal del tejido de la zona de transición [23].
- *Clínica:* Síntomas del tracto urinario inferior (STUI), evidenciando que en muchas ocasiones su intensidad no se corresponde con el grado de obstrucción [23].

En la actualidad no hay un consenso universalmente aceptado sobre la definición de la hiperplasia benigna de próstata (HBP), aunque desde un punto de vista conceptual puede definirse siguiendo criterios histopatológicos y/o valorando criterios de sintomatología, el volumen prostático y la obstrucción a la salida del flujo vesical.

2.2. Epidemiología.

La prevalencia varía según el país de estudio, sin embargo en todos se aprecia un aumento con la edad. La prevalencia general es de 12-25% para los síntomas moderados y del 2-6% para los graves [24].

En España se ha comunicado una prevalencia de 4.5% en la cuarta década y 8.7% a partir de la séptima década [23].



La HBP es un problema relacionado con el envejecimiento y su prevalencia histológica es de aproximadamente el 10% en los hombres de 30 a 40 años, del 20% en los 40 a 50, del 50 al 60 % en los de los 60 a 70 años, y del 80 al 90 % en los de más de 70 años, por lo que se puede concluir que el volumen prostático aumenta con la edad [25].

2.3. Fisiopatología y etiología.

Existen 2 teorías sobre la patogenia de la HBP:

- *Teoría hormonal:* En edades avanzadas se produce un aumento de la DHT en la próstata, este andrógeno procede de la testosterona, al ser metabolizada por la 5-alfa-reductasa. Existen 2 tipos de 5-alfa-reductasa: Tipo 1 que predomina en los tejidos extraprostáticos y la tipo 2 que predomina a nivel prostático. La DHT favorece la formación de factores de crecimiento involucrados en el crecimiento prostático [26]
- *Teoría estromal:* La HBP se produce por una alteración del equilibrio entre la proliferación de las células y la apoptosis de las mismas [23].

Secundariamente, la HBP acaba produciendo trastornos en la vejiga: el crecimiento de la próstata puede obstruir el flujo de orina de la vejiga, lo cual lleva a inestabilidad del músculo detrusor, con sensación de vaciado incompleto, infección del tracto urinario, retención aguda de orina (RAO). Si la obstrucción continúa, conduce a una disminución de la capacidad contráctil del músculo detrusor, lo cual lleva a un vaciado incompleto. Puede aparecer extrema dificultad para iniciar la micción, unida a un flujo urinario muy débil. Por lo tanto, para establecerse el cuadro de HBP, se tienen en cuenta 3 factores, enunciados por Hald en su modelo (figura 5): Sintomatología, tamaño prostático (volumen) y grado de obstrucción [27].

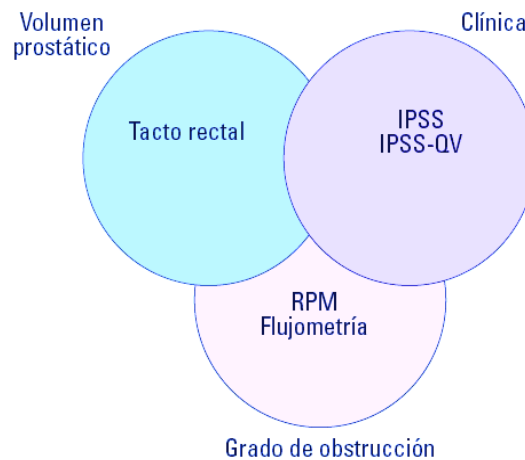


Figura 5. Diagrama de Hald RPM: Residuo postmiccional. IPSS: Índice internacional de síntomas prostáticos [27].

2.4. Clínica.

La forma de presentación puede variar de una persona a otra. La intensidad de los síntomas no se correlaciona con un aumento proporcional del volumen prostático. Al inicio los síntomas son mínimos, porque hay una hipertrofia compensadora del detrusor, después se desarrolla una vejiga de lucha. Posteriormente hay descompensación, con dilatación y adelgazamiento de la pared vesical, apareciendo trabéculas y divertículos, y acaba apareciendo hidronefrosis bilateral y simétrica que puede llevar a insuficiencia renal crónica en el 2-3% de las HBP.

Distinguimos 3 fases clínicas:

1ª fase: de compensación:

- Síntomas obstructivos escasos.
- Alargamiento del tiempo de micción.
- Disminución de la fuerza y calibre del chorro de la orina.
- Hipertrofia del detrusor.
- No residuo miccional.



2ª fase: sintomática.

- Polaquiuria nocturna.
- Polaquiuria diurna.
- Imperiosidad o urgencia.
- Goteo terminal.
- Infecciones urinarias.
- Litiasis.
- Hematuria.
- Divertículos vesicales.
- Residuo miccional.

3ª fase: de descompensación.

- Gran residuo vesical postmiccional.
- Distensión vesical completa.
- Diferentes repercusiones clínicas: Aumento de creatinina, disminución del parénquima renal.
- Retención aguda de orina: Ausencia de micción, dolor, palpación de globo vesical a nivel suprapúbico.
- Incontinencia urinaria por rebosamiento: incontinencia por micción por rebosamiento de la capacidad vesical máxima. Puede haber ureterohidronefrosis con repercusión sobre la función renal.

En 1993, para unificar criterios cualitativos de la calidad de la micción, se llegó a un consenso internacional para tener un sistema de puntuación sintomática de HBP, que se llamó IPSS, siglas de “International Prostate Symptom Score” (tabla 1) [28].



| | | |
|--|------------|--------------------------|
| 1. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar? | Pregunta 1 | Vaciado incompleto |
| 2. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las dos horas siguientes después de haber orinado? | Pregunta 2 | Frecuencia (Polaquiuria) |
| 3. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces? | Pregunta 3 | Intermitencia |
| 4. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar? | Pregunta 4 | Urgencia miccional |
| 5. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte? | Pregunta 5 | Flujo débil |
| 6. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar? | Pregunta 6 | Esfuerzo al orinar |
| 7. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana? | Pregunta 7 | Nocturia |
| 8. ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los siente ahora? | Pregunta 8 | Calidad de vida |

Tabla 1. IPSS.

El IPSS puede sobre o infravalorar el 40% de los casos reales de HBP. La prevalencia de HBP en hombres mayores de 50 años es del 40%.



En España se califica a un paciente de “prostático” cuando tiene un IPSS superior a 7, un flujo miccional máximo inferior a 15ml/s y un volumen prostático superior a 30cc [29]. La tabla 2 muestra la clasificación de la gravedad de los síntomas según el IPSS.

| Gravedad de los síntomas según el IPSS | |
|---|---------------------------|
| Puntuación 0-7 | Síntomas leves |
| Puntuación 8-19 | Síntomas moderados |
| Puntuación 20-35 | Síntomas graves |

Tabla 2. Clasificación de la gravedad de los síntomas según el IPSS.

El crecimiento de la glándula prostática provoca en la uretra un efecto obstructivo de mayor o menor grado, ocasionando alteraciones miccionales. A este conjunto de síntomas se le conoce comúnmente como “prostatismo o síndrome prostático”, si bien actualmente se tiende a sustituir estos términos por “síntomas del trato urinario inferior” (STUI). Bajo esta denominación se incluyen dos tipos de síntomas miccionales: obstructivos e irritativos. En muchos casos son síntomas que aumentan su frecuencia y gravedad según avanza la edad.

La asociación de estos síntomas no implica necesariamente una relación causal, aunque sea la causa más frecuente, de la obstrucción del tracto urinario inferior por el aumento de la glándula prostática. Es fundamental la realización de una minuciosa anamnesis para llegar a conseguir un diagnóstico precoz de la HBP [23].



Síntomas obstructivos o de alteración del vaciado:

- Disminución de la fuerza y calibre del chorro miccional.
- Dificultad en el inicio de la micción.
- Prensa abdominal.
- Chorro entrecortado (estranguria).
- Sensación de vaciado incompleto.
- Goteo terminal o postmiccional.

Síntomas irritativos o de alteración del llenado. Suelen deberse a una alteración en la dinámica vesical secundaria a la obstrucción del cuello que ocasiona contracciones involuntarias del detrusor:

- Polaquiuria.
- Nicturia.
- Urgencia o deseo miccional imperioso, con o sin incontinencia.
- Dolor en hipogastrio.
- Goteo terminal o postmiccional.

Los síntomas, el aumento de la glándula prostática y la obstrucción no son específicos de la HBP. Además, los cambios vesicales secundarios a la edad avanzada también desempeñan un papel importante en la fisiopatología de STUI [30].

En los últimos años, el vaciado incompleto ha pasado a formar parte de una tercera categoría y se incluye en un nuevo grupo: los síntomas postmiccionales, que incluyen la sensación de vaciado incompleto de la vejiga y el goteo postmiccional. El síntoma de llenado más frecuente es la nicturia y el de vaciado más frecuente es el goteo terminal [31].

Aunque el concepto de HBP engloba el agrandamiento de la próstata y el obstáculo mecánico al flujo miccional, no hay siempre relación directa entre el volumen de la hiperplasia y la intensidad de los síntomas.



Próstatas mayores de $40 \text{ cm}^3 \approx 40 \text{ g.}$ pueden no originar síntomas y otras menores pueden ser fuente de intensas molestias [32].

2.5. Diagnóstico.

El abordaje de un paciente con HBP y STUI comienza con una historia clínica detallada. El objetivo es identificar claramente las molestias urinarias del paciente, y excluir otras etiologías que pueden producir los mismos síntomas.

En pacientes con polaquiuria o poliuria los síntomas pueden deberse a enfermedades no neurológicas, como polidipsia, diabetes mellitus y diabetes insípida. Por su parte, la nicturia puede asociarse a factores distintos de la obstrucción prostática o HBP, como hiperactividad del detrusor, urgencia sensorial, patrones anómalos de ingesta de líquido, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia venosa o polidipsia. Los tratamientos concomitantes deben ser investigados, ya que algunas medicaciones influyen sobre la contractilidad del detrusor (por ejemplo anticolinérgicos) o aumentan la resistencia del tracto de salida vesical (por ejemplo α -agonistas) [32].

2.5.1. Evaluación inicial

La evaluación inicial debe realizarse en todos y cada uno de los pacientes que acudan al médico con STUI sugerentes de obstrucción prostática benigna.

Historia clínica:

Deberá realizarse una adecuada historia clínica enfocada hacia:

- Características y duración de los síntomas del aparato genitourinario.
- Intervenciones quirúrgicas previas, en especial las que puedan afectar al aparato genitourinario.
- Aspectos generales de salud, incluyendo la función sexual.
- Medicación que el paciente toma actualmente e idoneidad del paciente para una posible intervención quirúrgica.



Exploración física y tacto rectal de próstata (TR):

Debe realizarse una exploración física orientada, que valore:

- La zona hipogástrica, para descartar una sobredistensión vesical.
- El tono del esfínter anal.
- El reflejo bulbocavernoso.
- La función sensitiva y motora de las extremidades inferiores.

El TR permite determinar las características de la próstata: tamaño aproximado, forma, consistencia y anomalías que sugieran cáncer de próstata. Los parámetros a valorar en el tacto rectal son: sensibilidad, tamaño, consistencia, simetría o límites y movilidad. La clasificación del volumen prostático en grados en nuestro medio es: Grado I ~ 20-30 cc, grado II ~ 30-50 cc, grado III ~ 50-80 cc, grado IV ~ más de 80 cc.

El TR en los casos de HBP la próstata aparece aumentada de volumen, elástica, móvil, simétrica, bien delimitada, indolora. No debemos olvidar que el volumen no se relaciona con el grado de obstrucción que puede existir HBP con tacto normal.

2.5.2. Estudios complementarios

Análisis de orina:

La orina debe analizarse para determinar si el paciente tiene hematuria, proteinuria, piuria u otras alteraciones (cristales, glucosa, bilirrubina, cetonas, etc.). Puede usarse una tira reactiva, con o sin valoración de un sedimento de orina centrifugada. El cultivo y sedimento de orina orientan a la posible existencia de infección urinaria.

Valoración de la función renal:

La función renal se valora mediante la determinación de la creatinina sérica, para evaluar la repercusión de la obstrucción.



Antígeno prostático específico (PSA):

El PSA normal está por debajo de 4ng/ml. Si el paciente está en tratamiento con inhibidores de la 5 α -reductasa, el valor del análisis hay que multiplicarlo por dos, puesto que los inhibidores de la 5 α -reductasa disminuyen los valores del PSA en un 50% a partir del sexto mes de tratamiento.

El PSA fue descrito por primera vez como marcador de cáncer de próstata en 1985. Se trata de una serinoproteasa que se produce casi exclusivamente en las células del tejido prostático, cuya función principal es la licuefacción del líquido seminal. En condiciones normales, el PSA se detecta en sangre a niveles muy bajos, inferiores a 4 ng/ml y se eleva en plasma en respuesta a cualquier tipo de patología o alteración del tejido prostático.

La mayor parte del PSA es producido en el conducto glandular y una pequeña proporción pasa al suero por un mecanismo desconocido.

Realmente se trata de un marcador muy sensible de la presencia de enfermedad neoplásica de la glándula, pero no muy específico. Debemos tener siempre en cuenta en nuestra práctica diaria que el uso aislado del PSA, mediante obtención de un valor plasmático en un determinado momento, no permite distinguir la patología benigna prostática de la presencia de cáncer. Los niveles de PSA en condiciones normales, dependen en gran medida del rango de edad en el que se encuentra el paciente y del volumen de la glándula prostática, ambos datos también directamente relacionados de forma proporcional. Estudios recientes de prevención realizados en EEUU han permitido demostrar un riesgo acumulado a 7 años de ser diagnosticados de cáncer de próstata solo del 34% para aquellos varones con PSA entre 3 a 6 ng/ml y del 71 % para los que poseían valores por encima de 10 ng/ml. Sin embargo, aquellos pacientes con valores por debajo de 4 ng/ml tampoco se encuentran exentos del riesgo de padecer cáncer.

Se suele solicitar en todo varón mayor de 50 años con prostatismo ó mayor de 40 años si tiene antecedentes familiares de cáncer de próstata. Es un marcador de tejido prostático y no es específico del cáncer de próstata.



El valor varía según edad. Está aumentado en el cáncer de próstata, en la HBP, en la prostatitis y en el infarto prostático.

Cualquier trauma en la próstata, como puede ser la colocación de una sonda vesical o la realización de una biopsia de próstata, se relacionan con el incremento de PSA. El PSA no debe ser determinado por lo menos hasta 4 a 6 semanas después de cualquiera de estos procedimientos, para evitar la aparición de falsas elevaciones [33].

El cociente o índice PSA libre/PSA total es un dato importante: por encima de 0,2 (> 20%) sugiere HBP. Por debajo de 0,2 (< 20%) sugiere cáncer de próstata.

La velocidad de PSA es la rapidez con que aumenta el PSA. Por encima de 0,75 ng/ml/año sugiere cáncer de próstata.

Un PSA > 10 ng/ml obliga a considerar la realización de una biopsia guiada por ecografía. Si el PSA está entre 4 y 10ng/ml, hay que valorar el cociente PSA libre/total y la velocidad del PSA para conocer mejor el significado de la elevación.

Dada la incertidumbre que rodea la detección del cáncer de próstata, los médicos deben utilizar el criterio clínico para decidir que pacientes deberían someterse a una ecografía transrectal y a una biopsia prostática en respuesta a un valor determinado del PSA [34].

Ecografía:

Permite determinar; el volumen de la próstata (en la HBP estará aumentado a expensas del lóbulo medio), los límites de la cápsula, la presencia de ureterohidronefrosis, litiasis, divertículos.



Urografía intravenosa (UIV):

Permite determinar el retraso en la captación o excreción de contraste, vaciamiento vesical, impronta de la próstata en el suelo vesical (vejiga en “montera”), uréteres distales en “anzuelo”, ureterohidronefrosis bilateral y simétrica, presencia de divertículos, litiasis... (figura 6).



Figura 6. UIV: Vejiga de lucha: Impronta prostática y divertículo vesical.

Flujometría libre urinaria:

Se considera de perfil obstructivo cuando el flujo máximo está por debajo de 10ml/seg. En condiciones normales ha de ser superior a 15 ml/seg.

Cistoscopia:

Permite detectar divertículos, tumores, hematuria.

Biopsia prostática:

Se realiza sólo ante la sospecha de cáncer de próstata.



2.5.3. Diagnóstico diferencial en los STUI.

En varones de edad avanzada los STUI se suelen asociar a HBP, pero también puede deberse a una disfunción de la vejiga o a otras etiologías, como son: infección urinaria (sistemático de orina y cultivo), litiasis, cáncer de vejiga, cáncer próstata (PSA y TR), prostatitis crónica (clínica irritativa), hipertrofia del cuello vesical (pacientes jóvenes), estenosis de uretra (considerar los antecedentes de infección o traumatismo, realizar CUMS o uretrocistoscopia), uretritis, litiasis vesical (radiografía simple o ecografía), carcinoma de células transicionales vesical (citología de orina, ecografía), vejiga neurógena (realizar estudio urodinámico en casos de diabetes mellitus, lesión medular, enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular, etc).

3. PATOLOGÍA PROSTÁTICA INFLAMATORIA

3.1.La infección del tracto urinario (ITU) en el varón

En varones, la ITU se considera un indicador de anomalía urológica subyacente y obliga a una evaluación urológica. Ante un varón con fiebre, leucocituria y sin anormalidades en la vía urinaria se han de sospechar pielonefritis aguda y sobre todo, por su frecuencia, la prostatitis. La presencia de dolor prostático o en flanco renal posee una sensibilidad y especificidad muy baja para localizar la infección, por lo que la gammagrafía con leucocitos marcados parece ser una mejor herramienta. La localización topográfica es importante puesto que de ella dependerá la duración del tratamiento. Una ITU recurrente, con recurrencias en cortos intervalos de tiempo y por la misma cepa, sugiere un foco bacteriano, siendo el más frecuente la prostatitis crónica [35].

Las infecciones de próstata, epidídimo y testículos son infecciones frecuentes, que plantean dificultades tanto en su diagnóstico como en su tratamiento.

Los microorganismos infectantes suelen provenir del tracto urinario inferior infectado y por tanto suelen ser los causantes de las infecciones urinarias o las infecciones de transmisión sexual. Las orquitis suelen estar causadas por virus, que llegan por vía hematógica [36].

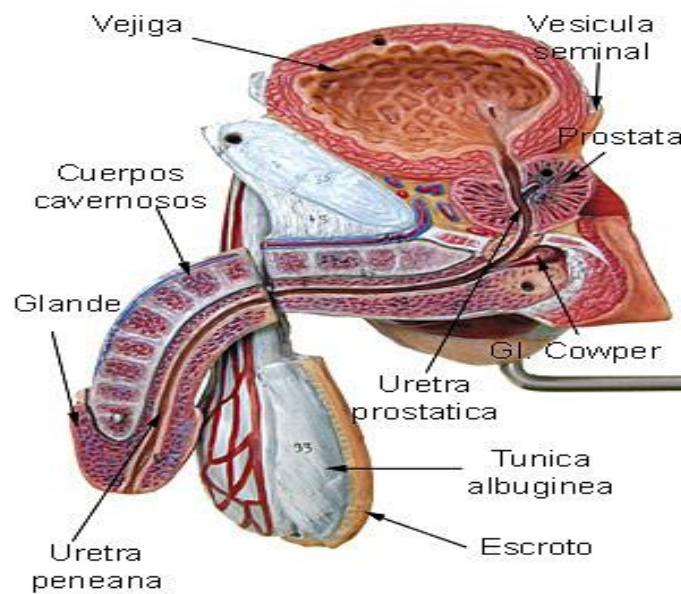


Figura 7. Uretra y genitales masculinos [37].

3.2. Prostatitis

3.2.1 Definición [38]

Consiste en la inflamación de la próstata. Es la enfermedad prostática más frecuente en varones menores de 50 años y la tercera (después de la hiperplasia benigna y del cáncer de próstata) en hombres mayores de esta edad [39]. Por edad, afecta a un 11% de varones menores de 50 años y a un 8,5% de los mayores de esa edad [40].



En 1995 los National Institutes of Health de EEUU propusieron una revisión de la clasificación de prostatitis de Stamey y Meares (1968) y Drach (1978), consistente en clasificarla en 4 categorías: Prostatitis bacteriana aguda, prostatitis bacteriana crónica, síndrome de dolor pélvico crónico y prostatitis inflamatoria asintomática. Sólo a las 2 primeras entidades se les reconoce una etiología infecciosa. En ausencia de factores predisponentes, sólo los E. coli con alto potencial virulento son capaces de causar una prostatitis.

Si se sospecha Neisseria gonorrhoeae o Chlamydia trachomatis puede obtenerse secreción uretral o un primer chorro de orina [35].

| Tipos de prostatitis [41] | |
|---|---|
| I.-Prostatitis bacteriana aguda | Infección aguda de la glándula prostática. |
| II.-Prostatitis bacteriana crónica (3 meses) | Infección prostática bacteriana crónica. |
| III.-Prostatitis abacteriana crónica-síndrome de dolor pelviano crónico (requiere 3 meses de molestias pelvianas sin infección demostrada). | IIIa- Inflamatoria: leucocitos en semen, secreción prostática por masaje y fracción final de orina. |
| | IIIb- No inflamatoria: sin leucocitos en semen, secreción prostática por masaje ni fracción final de orina. |
| IV.-Prostatitis inflamatoria asintomática | Con leucocitos en la biopsia, semen, secreción prostática por masaje y fracción final de orina. |

Tabla 3. Tipos de prostatitis [41]

Los tipos I y II se consideran de causa infecciosa. El tipo más frecuente es el tipo III (62%), seguido de los I/II (19%) y el IV (10%). Algunos autores consideran que el tipo III supone el 90-95% de todas las prostatitis [42].



3.2.2 Etiología [38]

La prostatitis aguda la producen las mismas bacterias que causan las infecciones del tracto urinario, la más frecuente es la *Escherichia coli*, que llega desde la uretra hasta el interior de los conductos prostáticos, probablemente por un reflujo de orina desde la uretra a la próstata [42].

No se conoce con exactitud la causa de la prostatitis crónica. Se barajan como principales teorías [42]:

- 1.-Reflujo de orina desde la uretra hacia la próstata por orinar a alta presión.
- 2.-Infección crónica: las bacterias llegan por la uretra (*Escherichia coli* en el 80% de los casos) llegan a la periferia de la próstata, a los acinos y se agrupan formando “biofilms”, quedándose resguardadas y protegidas incluso de los antibióticos.
- 3.-Alteración neuromuscular que produce el síndrome de dolor pélvico crónico (SDPC). Se relaciona con el estrés, la ansiedad o la tensión emocional. La alteración neuromuscular favorecería el reflujo de orina hacia la próstata.

Algunos factores de riesgo de prostatitis, como hacer ciclismo o la abstinencia sexual, no están científicamente demostrados [40, 42, 43].

3.2.3 Diagnóstico según su etiología [38]

3.2.3.1 Prostatitis bacteriana aguda

- 1.-El diagnóstico se basa en la clínica [42]: es un cuadro de inicio agudo, con escalofríos, fiebre en picos y malestar general; molestias urinarias, dolor en la próstata, periné, escroto, testículos, pene, vejiga urinaria o en la parte baja de la espalda (espontáneo o con la micción) [43, 44].



- 2.-Exploración física: No hacer masaje prostático por el riesgo de bacteriemia [45].
- 3.-Analítica de sangre: leucocitosis periférica, aumento de VSG y la proteína C reactiva. No determinar PSA hasta pasadas 4 semanas de tratamiento antibiótico [45].
- 4.-El análisis de orina con sistemático/sedimento o tira reactiva: nitritos, hematuria, leucocitos.
- 5.-Urinocultivo: coger la muestra antes del tratamiento antibiótico si es posible [45] (NE 2b GR B).
- 5.-Inicialmente no se recomiendan estudios de imagen [45]. Pero sí es aconsejable una ecografía si evoluciona a complicaciones.

Complicaciones: retención aguda de orina, abscesos prostáticos, orquiepididimitis, pielonefritis o la evolución a prostatitis crónica [42].

Tratamiento [42].

- 1.-Lo más precoz posible. Recoger orina para el urocultivo antes de tomar antibiótico [46].



Figura 8. Tratamiento inicial empírico antibiótico intramuscular o intravenoso.

- 2.-Se debe iniciar el tratamiento empírico combinado de:
 - a).-dosis altas de penicilina de amplio espectro, cefalosporinas de tercera generación o fluorquinolonas [47].
 - b).-Cualquiera de esos antimicrobianos se ha de combinar con un aminoglucósido [47, 48]



Continuar con tratamiento vía oral durante 4-6 semanas con fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino) [46]. Si están contraindicadas o en casos de alergia, se pueden utilizar los betalactámicos con/sin inhibidores de las betalactamasas, cefalosporinas de 3ª generación, aminoglucósidos o cotrimoxazol [45].

Si se sospecha *Neisseria gonorrhoeae*: tratamiento con ceftriaxona 1 g im o iv + ciprofloxacino 500 mg/12h vo durante 10 días. Si se sospecha *Chlamidia trachomatis*: tratamiento con doxiciclina 100 mg/12h durante 10 días [49].

3.-Reposo, hidratación, laxantes si presenta estreñimiento, analgésicos y/o antiinflamatorios no esteroideos (AINES), alfa-bloqueante si presenta dificultad miccional. Si hay retención urinaria, se ha de hacer un sondaje uretral inmediato con una sonda fina o de calibre reducido [45].

Precisa ingreso hospitalario si presenta retención urinaria, mal estado general, fiebre alta e indicios de sepsis, o no mejoría de los síntomas [45].

El absceso se diagnostica por ecografía transrectal o TAC. Para incisión y drenaje la RTU se considera la modalidad de elección [45], aunque según el tamaño puede ser tratado solo con antibióticos [50].

3.2.3.2 Prostatitis crónica [38]

Diagnóstico

El diagnóstico es difícil. Se basa en la historia clínica, la exploración física y el urocultivo [42].

La sintomatología puede ser muy variada y de una duración mínima de 3 meses [41]:

- Infertilidad por alteración del semen.
- Infecciones urinarias de repetición.
- Trastornos sexuales: disminución de la libido, pérdida de la erección, eyaculación dolorosa, eyaculación precoz, hemospermia e infertilidad (45%).

- Lo más frecuente es la existencia de dolor pelviano y síntomas urinarios como alteración de la micción (disuria), ganas urgentes de orinar y aumento del número de veces que necesita orinar tanto de día como de noche, micción dolorosa e incluso retención de orina. El examen físico tanto general como el tacto rectal es muy inespecífico [42].

Pruebas complementarias recomendadas [42]:

- 1.-Análítica sanguínea básica.
- 2.-PSA realizarlo después de un mes de tratamiento antibiótico. Si persisten niveles elevados, se aconseja la biopsia prostática [51].
- 3.-Sedimento de orina: puede haber piuria.
- 4.-El urocultivo fraccionado o test de Meares y Stamey: consiste en recoger la orina en diferentes frascos según sea del comienzo, chorro medio o final de la micción, y después del masaje prostático.

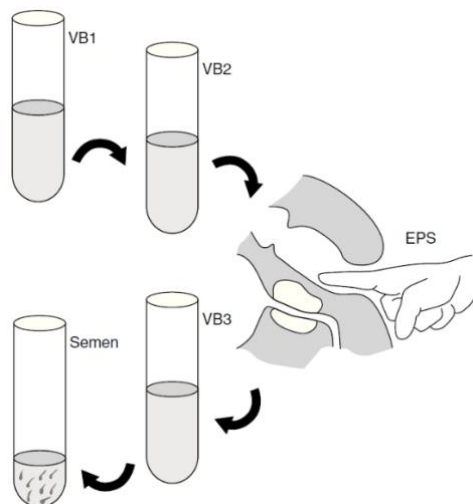


Figura 9. Urocultivo fraccionado o test de Meares y Stamey. Tomado de Jiménez Cruz y Broseta [52].



La positividad del cultivo de la secreción prostática o de orina después del masaje prostático es definitiva de infección prostática bacteriana, mientras que su negatividad puede representar un diagnóstico de prostatitis no bacteriana o, no tener significado diagnóstico [52].

Ecografía prostática transrectal no es necesaria para el diagnóstico aunque puede ser útil para el seguimiento [45].

Tratamiento

El tratamiento es difícil y multimodal.

Se recomienda empezar con una tanda de fluoroquinolonas por vía oral durante 4-6 semanas. Como alternativa, puede ser considerado el cotrimoxazol, doxiciclina, o la fosfomicina entre otros [42, 45].

En los casos refractarios se utiliza una terapia antimicrobiana durante un periodo de tiempo más largo, unido a eyaculaciones frecuentes [42, 51].

En algunos casos pueden aportar beneficio los alfa-bloqueantes [46], la fitoterapia con quercetina o polen de abeja [53], analgésicos, relajantes musculares, técnicas de biorretroalimentación y cambios en el estilo de vida [54, 55].

4. 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 [56].

Este se desarrolla en un 90% en la zona periférica, y otro 10% se desarrolla en la zona transicional y la zona central [57].



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 [56].

Datos recogidos de autopsias, aporta que entre el 30-40% de los hombres mayores de 50 años presentan evidencia histológica de la enfermedad y llegando aproximadamente hasta el 70% en los hombres mayores de 70 años [58]. Y según algunos autores, el 100% lo desarrollaría si viviera lo suficiente [59]

Cada vez hay más datos que apoyan que en el momento del diagnóstico, la mayoría de tumores prostáticos son multifocales y genéticamente heterogéneos [58]. Parece ser que los tumores bien diferenciados, órgano-confinados y de pequeño volumen, presentan baja agresividad y que por tanto no se beneficiarían de un diagnóstico precoz [60].

4.1. 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 sobre 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 [61].



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 [7, 62].

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)[63, 64].

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 [65].



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 [66].

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 [67].

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 [67-69].



4.2. 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 .

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 [70].

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

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 [71].

En la mayor parte de los países desarrollados el cáncer es la segunda causa principal de mortalidad por detrás de las enfermedades cardiovasculares [72]. 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 [73-75].



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 [76].

Algunos tipos de cáncer, como los de próstata, mama y colon, son más frecuentes en los países desarrollados [77]. Otros tipos de cáncer, como los de hígado, estómago y cuello uterino, son más frecuentes en los países en desarrollo.

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 [72, 77-79].

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 [65].

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% [13, 80, 81].



El cáncer de próstata, con exclusión del cáncer superficial de piel, es el tumor más frecuentemente diagnosticado en hombres americanos [82]. 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 [83].

Su incidencia aumenta alrededor de un 3% anualmente [84], 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% [85].

Las tendencias de la mortalidad por cáncer de próstata varían considerablemente de un país a otro en el mundo industrializado [86].

La mortalidad por cáncer prostático se ha reducido en Estados Unidos, Austria [87], 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 [88, 89].

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 [90].

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 [91, 92].



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 [91].

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 [90].

-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 [90].



-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 [90].

-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 [91, 92]. 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, (Resección transuretral...) con un aumento significativo del diagnóstico incidental de cáncer en estadio precoz[91, 92].

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 [93].

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 afro-americanos 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 [94].

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 Epididemiology and End Results (SEER) (1984-86) [91, 92]. Y el riesgo estimado de fallecer por cáncer se calculó en aproximadamente un 3 % [94].

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 [75].

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 [74, 95].



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 [96].

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 [97].

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% [98].

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% [99].

Prevalencia

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% [7].

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 [100, 101].

Estudios autopsicos 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 afro-americanos 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 [100, 101].

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 [102].



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 [7, 103, 104].

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) [105].

Autores como Epstein y Goto estiman un valor predictivo positivo de cáncer indolente del 95% y 75%, respectivamente [106, 107].

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) [108].

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 [105].

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.

4.3. 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 [109].

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 [110].

Los tres factores de riesgo más conocidos y con evidencia más que demostrada son [93]:

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

Vamos a detenernos brevemente en cada una 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 [110]. 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 [7, 93].

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 [111].

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 [112].

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 [113].



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 [114].

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 [115]. 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 [116].

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 [117].

La frecuencia de cánceres detectados en la necropsia es aproximadamente la misma en diferentes partes del mundo [76]. 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 Hawaii, California, su riesgo aumenta, aproximándose al de los varones estadounidenses [118, 119]. Esto entonces nos indica que hay factores exógenos que influyen en el riesgo de progresión desde el cáncer indolente o latente al cáncer clínico [118].



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 [118].

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... [120] los explicaremos a continuación.

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 [121]. 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 [122].

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 [123, 124].

-Ingesta elevada de productos ricos en selenio y la vitamina E, podrían prevenir el cáncer prostático por su capacidad antioxidante [125].

Tabaco

A pesar de haber realizado estudios, análisis, casos-contróles no se ha conseguido demostrar una asociación entre tabaco y cáncer prostático [126]. 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 [127].

En un estudio (sin significación estadística) realizado en pacientes tratados con braquiterapia se observa una tendencia a presentar peor control bioquímico en los pacientes fumadores [128].

Hipertrofia benigna de próstata

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 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 [18].

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 [18].

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 [129].



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 [130]. 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 [131].

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) [132].

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 [133].



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 patogenético implicado en la carcinogénesis prostática, igual que se ha visto en otros cánceres como el gástrico y el hepático, también de estirpe epitelial [134].

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 [111, 135].

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 [136].



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 [137, 138].

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 [139].

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 [140].

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 [110]:

- 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 [141].

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*) [142].

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*, *RB1*, *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 [143].

En un importante número de tumores prostáticos primarios se ha descrito la inactivación por mutación y delección del gen *KLF6* en 10p15 [144].

El cáncer de próstata hereditario es un concepto clínico que se define por la existencia de alguna de las siguientes situaciones [145]:

- 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 [146-148], aunque algunos autores señalan peor pronóstico asociado al CPH [149].

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 [150] 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. C 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 [151].

4.4. Diagnóstico del cáncer de próstata

4.4.1. Diagnóstico precoz

Podemos definir el diagnóstico precoz en determinada población como la evaluación de varones asintomáticos (población en riesgo, antecedentes, factores hereditarios o exógenos) [152-154].



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 [155-157].

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 [158]. 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 [159, 160].



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 [161]:

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 que edad debe iniciarse la detección precoz.
2. Cual 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:

1º La necesidad de limitar y restringir la indicación de biopsia prostática [162], 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.

2º Aumentar el rendimiento diagnóstico de la biopsia prostática mediante [162]:

-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.

4.4.2.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 [163]. Definiciones de la lesión palpada como “grande” “pequeña” “difuso” “focal” son difícilmente reproducibles en la práctica clínica [164].



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 [165, 166]. 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 [167].

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 [168]. 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) [168].

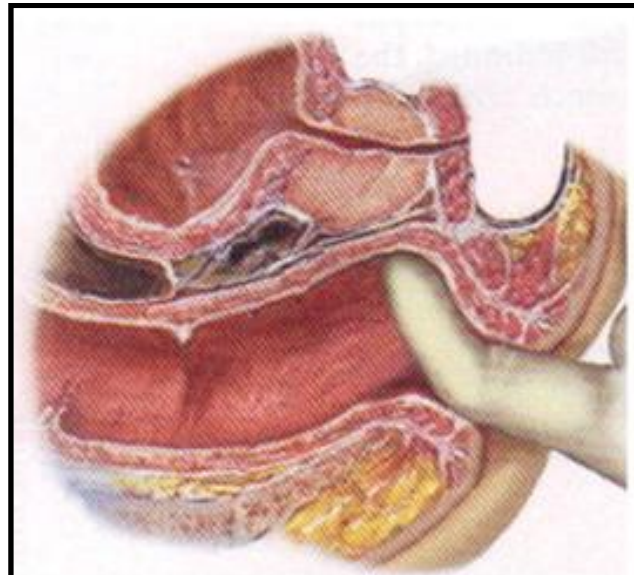


Figura 10. Tacto rectal. Evaluación de la cara posterior prostática, cuello vesical y vértice prostático [169].



Para Cooner, aproximadamente el 12% de los tumores de próstata detectables tienen cifras normales del PSA y un tacto rectal anormal [170]. En diferentes estudios de screening, se han encontrado alteraciones del TR en aproximadamente en un 15 %, [171] 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) [171].

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 [172].

Sin embargo, el screening realizado únicamente con tacto rectal, ha sido asociado con bajas tasas de detección [171]. 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 [171].

4.4.3.El antígeno prostático específico (PSA)

El uso de PSA como marcador sérico ha revolucionado el diagnóstico de PCa [173]. El antígeno prostático específico es un marcador del órgano, pero no específico del cáncer; por lo tanto, puede estar elevado en hipertrofia prostática benigna (BPH), prostatitis y otras condiciones no malignas. Como variable independiente, el PSA es un buen predictor de cáncer que cualquiera de los dos DRE o ecografía transrectal (TRUS) [174].



No hay estándares acordados definidos para medir el PSA [175]. Es un parámetro continuo, con niveles más altos; indicando mayor probabilidad de PCa. Muchos hombres pueden albergar PCa a pesar de tener un bajo nivel de PSA en suero [176].

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 [2, 12].

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 [177]. 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 [178].



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) [179].

El rango normal lo solemos delimitar arbitrariamente entre 0-4 ng/ml, pero no existen valores de referencia internacionales aceptados de forma generalizada [179].

4.4.4.Otros marcadores tumorales

Algunos nuevos biomarcadores son:

- La Kalicreína Humana glandular 2 (hK2).
- Interleukina-6, el TGF- β 1, alfa1 quimiotripsina [180].
- Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) [112].
- PCA3 (de reciente uso los últimos años por su sencilla determinación en orina).

4.4.5 .Biopsia prostática

Ante la sospecha clínica de cáncer de próstata basada en el tacto rectal y/o el nivel de PSA, se hace necesaria una confirmación histológica mediante la realización de la biopsia prostática. Es importante tener en cuenta que la biopsia es una técnica invasiva, que no está exenta de complicaciones y que no siempre nos va a permitir descartar la presencia de un cáncer. Por tanto, se hace imprescindible tener un nivel de sospecha elevado que justifique su realización.

En 1922 Barringer describió la biopsia prostática transperineal con aguja, siendo Ferguson en 1930 el que modificó esta técnica y utilizando una aguja del calibre 18, publicó una serie de biopsia prostática transperineal por aspiración, con obtención de tejido adecuado para el diagnóstico en más del 80% de los casos.



Young describió un abordaje vía transperineal vía abierta para la obtención de biopsias prostáticas en 1926. La primera biopsia prostática por vía transrectal fue descrita por Astraldi en el año 1937, y posteriormente se popularizó, sobre todo en la década de los años 50-60, mediante control digital [181]. Esta variante fue muy criticada por la posibilidad de desplazar el nódulo sospechoso con el propio tacto rectal y temida por la contaminación que se producía, en una época donde el arsenal antibiótico disponible era limitado. En 1960 Parry y Finelli describen la variante digito-dirigida de la biopsia transperineal, que aportaba mayor control y precisión de la dirección de la toma de biopsia [182].

La incorporación de la ecografía transrectal a partir de 1960 hace que la toma de muestras por vía transperineal se abandone progresivamente. Fueron Takahashi y Ouchi en 1963 los que utilizaron los ultrasonidos para evaluar la próstata via transrectal, aunque la pobre calidad de imagen en aquellos años, no permitió su uso clínico. Fue en 1967 cuando Watanabe describe la utilización clínica de la ultrasonografía transrectal para el estudio prostático, utilizando transductores de 3,5 Mhz que proporcionaban imágenes aun pobres pero con cierta utilidad clínica [183]. Estos, junto con los estudios realizados por Lee unos años más tarde, describen la técnica y analizan el papel de la ecografía transrectal en la toma de tejido prostático frente a la biopsia digitodirigida, observando una tasa de casos de Cancer de próstata no diagnosticados superior al 50% con ésta ultima técnica, frente a una tasa superior al 78% de diagnósticos utilizando los ultrasonidos como herramienta [184].

En 1968 Mc Neal describe su modelo zonal de la anatomía prostática que se correlaciona con los hallazgos anatómicos, ultrasonográficos y patológicos [102].



En los años sucesivos se añaden al diagnóstico de l cáncer de próstata la aparición del PSA y de sondas sonográficas transrectales de 7Mhz, que mostraban claramente la arquitectura prostática, con guias de punción diseñadas como complementos de las sondas endocavitarias. En 1989 Hodge et al, describen por primera vez la que ha sido la técnica de referencia para la biopsia de próstata durante años. Se trata de tomar sistemáticamente 3 cilindros de cada lóbulo, correspondiendo cada uno a una localización anatómica distinta (Apex. Medio y base, parasagitales todos) y añadiendo alguno extra de una zona hipoecogénica claramente visualizada. Con esta técnica por sextantes se consiguió incrementar en un 10% el número de cáncer de próstata diagnosticados frente a la toma de muestras dirigidas exclusivamente a areas hipoecogénicas [185].

Como resultado de este trabajo, se produjo un alejamiento desde el planteamiento de biopsias dirigidas a lesiones hacia un método de muestreo sistemático de la próstata que utilizaba la ecografía transrectal para dirigir la dirección de la aguja hacia diferentes zonas anatómicas de la glándula prostática. Este protocolo se convirtió en estándar durante muchos años, en los que además, la elevación de un PSA en presencia de tacto rectal normal se había convertido en una indicación principal para la biopsia prostática, atrayendo a una población con menos lesiones palpables o visibles mediante ultrasonidos.

Tipos de Biopsia transrectal

- Digito-dirigida: Actualmente en nuestro medio está en desuso, aunque nadie a demostrado que no sea válida.
- Ecodirigida



La ecografía convencional en escala de grises proporciona una adecuada delineación anatómica entre la próstata y los tejidos circundantes, grasa periprostática y plexos venosos. Los límites entre la zona de transición-central y la zona periférica son generalmente visibles y en ocasiones es posible distinguir las zonas anatómicas de la próstata del mismo modo que fueron descritas por Mc Neal [186].

Durante años la biopsia prostática por sextantes fue el gold standard para el diagnóstico de cáncer de próstata, sin embargo, el aumento del número de cilindros biópsicos a 8-12 aumenta significativamente, entre 31-43%, el porcentaje diagnóstico, especialmente si las muestras adicionales corresponden a las zonas más laterales de la próstata [187,188].

La ecografía convencional representa una guía indudable para la realización de la biopsia prostática cuando la lesión es visible por ultrasonografía. Algunas características ecográficas nos pueden hacer sospechar la presencia de malignidad tales como asimetría lobular o de las vesículas seminales. Las lesiones hipoecoicas han sido las más habitualmente asociadas a la presencia de cáncer, por lo que su visualización motiva a la obtención de uno o mas cilindros sobre estas lesiones. Sin embargo, entre un 35-40% de los cánceres son isoecoicos [189], sumado a que la prostatitis, hiperplasia benigna de próstata, zonas de atrofia o infartos prostáticos pueden también dar una imagen ecográfica muy similar a una lesión maligna. El cáncer esta presente en el 17-57% de lesiones hipoecoicas [190].

La sensibilidad de la biopsia sistemática en la detección del cáncer varía entre 44-90% con una especificidad entre 30-75%, es decir, mediante esta técnica no es posible distinguir alrededor de la mitad de los tumores.

El análisis "cilindro por cilindro" tras prostatectomía radical muestra una sensibilidad del 39-52%, especificidad 81-82%, valor predictivo positivo del 83-84% y negativo del 36-48% [191].



Tanto la sensibilidad como la especificidad aumentan discretamente cuando la biopsia sistemática se dirige también a los nódulos hipoecoicos; sin embargo la precisión de la biopsia sistemática y nódulo dirigida oscila entre 41-78% y los estudios se catalogan como de alta sensibilidad o alta especificidad dependiendo de las características de la población incluida.

La ecografía transrectal constituye un buen método para la valoración del volumen prostático y para la realización de la biopsia ecodirigida por la capacidad de detectar las zonas sospechosas, pero no se recomienda como test de cribaje inicial; esto es debido a que la ecografía transrectal presenta una sensibilidad para el diagnóstico del cáncer de próstata del 70-92%, una especificidad del 40-65% y un valor predictivo positivo (VPP) del 17-35%, lo que limita su utilidad para la detección precoz del cáncer de próstata [192].

4.4.6..Resonancia Magnética en próstata

El uso de la Resonancia magnética (RM) como herramienta diagnóstica en la detección del cáncer de próstata se publica por primera vez por Hrcak y cols en 1983 [193].

Desde entonces, la técnica ha mostrado constantes y numerosos avances, emergiendo la RMN multiparamétrica frente a cualquier otra modalidad de imagen, como la más poderosa e importante en la detección de imágenes compatibles con cáncer prostático [194]

Durante las últimas décadas, se ha producido un avance importante en cuanto al papel de los métodos de imagen en el cáncer de próstata, sobre todo con el desarrollo de nuevas técnicas de resonancia magnética (RM) que permiten localizar, estadificar y obtener información funcional del tumor [195].



La RM proporciona una imagen morfológica detallada de alta resolución (T2), que sirve de mapa y guía para dirigir la biopsia mediante ecografía transrectal; y de este modo incrementar de forma significativa la fiabilidad diagnóstica en detectar y localizar el cáncer [196]. Además de aportar información anatómica, la RM es capaz de aportar información metabólica mediante espectroscopía (RME), molecular con imagen en difusión (RMD) y de vascularización con secuencia dinámica tras administrar contraste endovenoso (RMC). La integración de las distintas secuencias en RM es lo que se conoce con el nombre de RM multiparamétrica (RMmp), considerándose en la actualidad la técnica de elección en el manejo del cáncer de próstata. La RMmp permite no sólo localizar la lesión sino que puede indicar el grado de diferenciación o agresividad del tumor [197].

La evolución tecnológica de la RM permite actualmente realizar un estudio completo con secuencia morfológica en T2 y siendo suficiente una o dos secuencias funcionales, especialmente la difusión (RMD) junto con la RMC o RME [198].

La posibilidad de poder incluir información funcional, en forma de biomarcadores de imagen de difusión, perfusión o espectroscopía, puede ser útil en la decisión de considerar un cáncer latente (Mullins et al. 2013). La posible decisión de considerar el seguimiento activo del paciente ante el resultado de tumor biológicamente latente, no agresivo, podría evitar el sobret ratamiento y la consiguiente morbilidad. La RM proporciona la mejor identificación de la anatomía prostática, permitiendo además valorar la imagen funcional de la próstata mediante técnicas como difusión (RMD), espectroscopía (RME) y perfusión con contraste dinámico (RMC). El examen de RM de próstata precisa de equipos de alto campo no inferior a 1,5T. Recientemente se están incorporando equipos de 3T ofreciendo una mejor relación señal/ruido. En función de las indicaciones clínicas y del equipo disponible, puede ser suficiente la utilización de bobina multicanal, no siendo necesaria la bobina endorectal.



Es necesario conocer la posibilidad de haberse realizado biopsia previa. En este caso es imprescindible demorar en 8-10 semanas la exploración de RM para evitar cambios de hemorragia glandulares o fibróticos periglandulares que puedan interferir en la correcta interpretación del estudio para el diagnóstico de cáncer [199]. Para la estadificación del cáncer de próstata en pacientes con biopsia previa hoy en día no es necesario demorar la exploración en más de 3-4 semanas. Un estudio de RM de próstata requiere valoración morfológica (T2) y funcional mediante RMD, RME o RMC, debiendo conocer las ventajas e inconvenientes en la aplicación de la RMmp, las cuales se citan en la siguiente tabla:

Combinación de la RM con Parámetros clínicos

Se ha demostrado recientemente la utilidad de combinar la información integrada en RM con parámetros clínicos como la ratio de PSA libre o densidad de PSA (relación entre el valor del PSA y el tamaño de la próstata) para así seleccionar mejor los pacientes candidatos a ser biopsiados [200], a diferencia de la indicación actual de biopsiar todos los pacientes con PSA > 4 ng/ml [201]. Es decir, seleccionar los pacientes con mayor riesgo clínico de presentar cáncer para realizar una exploración de RM funcional y así intentar biopsiar con mayor precisión a los pacientes que hayan presentado sospecha en RM funcional [202].

4.5.Pronóstico

Dado que el cáncer de próstata se va a manifestar clínicamente en casi el 10% de los varones mayores de 50 años es importante definir los grupos de pacientes con potencial peor evolución para adoptar conductas terapéuticas más intensivas, así como en los casos que se prevé un comportamiento indolente proponer estrategias conservadoras [203]



Si añadimos a la valoración de Gleason el estadio tumoral, usando la clasificación TNM, de la enfermedad, la certeza del pronóstico será aún mayor. Es importante resaltar que la estimación del grado de Gleason es mucho más exacta si proviene de una biopsia prostática [204].

El nivel de PSA en el momento del diagnóstico del cáncer de próstata es un dato clínico que puede relacionarse con diferentes factores desfavorables postquirúrgicos, como son la invasión de la cápsula prostática, el tamaño del tumor o márgenes quirúrgicos positivos. Tras la extirpación de la próstata quirúrgicamente, el PSA puede volver a aumentar después de desaparecer, fenómeno llamado progresión bioquímica, que puede significar que existe una recurrencia del cáncer [204].

En general, los pacientes que cumplen al menos dos de los siguientes criterios tienen una probabilidad de afectación ganglionar de un 40% [205]

- a. Estadio clínico T3
- b. Gleason grado 7 o más
- c. PSA > 20 ng/ml

También es posible identificar a los pacientes con un riesgo de afectación ganglionar menor del 1%, en los cuales no sería necesario una linfadenectomía previa [205]

| Estadio | Gleason 2-4 | Gleason 5-7 | Gleason 8-10 |
|---------|-------------|-------------|--------------|
| T1a | 0% | 0% | 0% |
| T1b | 0% | 26% | 43% |
| T2 | 18% | 27% | 43% |
| T3-T4 | 50% | 41% | 93% |

Tabla 4. Porcentaje de pacientes con metástasis linfáticas según el estadio y el grado de Gleason [205].



La afectación de ganglios linfáticos implica que un 80% de los pacientes desarrollarán metástasis a distancia en los 5 primeros años tras el diagnóstico [205] La supervivencia a los 5 años es de más del 90% para los estadios I, del 80% para los estadios II, del 48% para estadio III y del 21% para estadios IV [203]

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 [206]

Varios hallazgos clínicos, bioquímicos y patológicos han sido utilizados para predecir el pronóstico de pacientes con carcinoma de próstata [207]

- Estadio 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 pronóstica 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 [207].



4.6 Tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata

El tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata (CaP) consiste en la prostatectomía radical (PR), que consiste en la extirpación de toda la próstata entre la uretra y la vejiga, y la resección de ambas vesículas seminales, junto con el tejido circundante suficiente para obtener un margen negativo. A menudo, este procedimiento se acompaña de disección de los ganglios linfáticos pélvicos bilateral. En los hombres con CaP localizado y una esperanza de vida >10 años, el objetivo de la PR en cualquier enfoque debe ser la erradicación de la enfermedad, así como también la preservación de la continencia y la potencia siempre que sea posible [208].

Actualmente, la PR es el único tratamiento para el CaP localizado que muestra un beneficio en la supervivencia global y en la supervivencia cáncer específica, en comparación con el tratamiento conservador [209].

La experiencia quirúrgica ha disminuido las tasas de complicaciones de la PR y ha mejorado los resultados de curación del cáncer [210]. Si se realiza por un cirujano experimentado, la calidad de vida posterior del paciente debe ser satisfactoria. Las menores tasas de márgenes quirúrgicos positivos para los cirujanos con alto volumen de cirugías sugieren que la experiencia y la atención cuidadosa a los detalles quirúrgicos, ajustadas por las características del cáncer que está siendo tratado, pueden reducir las tasas de márgenes quirúrgicos positivos y mejorar el control del cáncer con la PR [211].

La prostatectomía radical retropúbica o abierta (PRA) y la prostatectomía perineal (PRP) se realizan a través de incisiones abiertas, y en los últimos años, la prostatectomía radical laparoscópica (PRL) y la prostatectomía laparoscópica asistida por robot (PRR) se han desarrollado, comprendiendo cirugía la mínimamente invasiva.



5.PSA: ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO

5.1 Contextualización del PSA en el Cáncer de próstata

Uno de los problemas con mayor incidencia en la población actual es el cáncer de próstata (PCa), el cual, se presenta en 1.1 millones de casos, 307,000 muertes relacionadas en 2012 en todo el mundo y con estadísticas de que 1 de cada 7 hombres serán diagnosticados con PCa durante su vida [212]

La probabilidad que tiene un hombre de presentarlo es de 17 % y su probabilidad de morir por esta causa es de 3 %.

El cáncer de próstata es también el tumor maligno más frecuente del varón mayor de 50 años: su incidencia y la mortalidad que ocasiona han aumentado dado que el promedio de vida del mexicano ha aumentado a 75 años, según un análisis de la población de 2008. El cáncer de próstata rara vez se diagnostica en hombres menores de 50 años de edad: solo en 2 % de los casos. La edad media al diagnóstico es de 68 años; 63 % es diagnosticado después de los 65 años de edad. A los 85 años de edad, el riesgo acumulado de cáncer de próstata clínicamente diagnosticado oscila entre 0.5 y 20 % en todo el mundo, aun cuando en necropsias se han identificado lesiones microscópicas en aproximadamente 30 % de los hombres en la cuarta década, en 50 % de los hombres en la sexta década y en más de 75 % de los hombres mayores de 85 años de edad [213].

PCa es el tipo de cáncer más frecuente en la población masculina mundial, ocupando el cuarto lugar en todos los tipos de cáncer en el mundo, y estando presente en la mayoría de los países [214]. Si bien, durante los últimos años, se ha experimentado una disminución relevante en la tasa de mortalidad de esta entidad clínica [215].



En cuanto a la tasa de supervivencia en PCa se estima que, aproximadamente el 98% de los hombres diagnosticados con PCa vivirán al menos cinco años más después de su diagnóstico inicial y 65-90% vivirán durante al menos 10 años más. Un hecho importante en el diagnóstico de PCa es la edad del paciente. Se estima que el 68% de todos los casos diagnosticados son hombres de 65 años o más [214]. Pero un estudio reciente sugiere que la carcinogénesis prostática se inicia mucho antes [216]. Uno de los aspectos clave para reducir significativamente el riesgo de mortalidad es la detección temprana y precisa de PCa.

Hoy en día, el antígeno prostático específico (PSA) es el marcador sérico más efectivo disponible para la detección clínica de PCa. Junto con el examen rectal digital, el análisis de sangre de PSA es una base para la detección de PCa, pero el diagnóstico definitivo se da después de la verificación histopatológica del adenocarcinoma y el examen de ultrasonido transrectal [217].

Sin embargo, el examen rectal digital está relacionado con la incomodidad del paciente, un riesgo de sangrado leve y, lo que es más importante, con poca sensibilidad (27,1%) y especificidad del 49,0% [218]. Con respecto a la detección de PSA en suero, la sensibilidad estimada de un corte de PSA de 4.0 ng mL⁻¹ fue del 21% para detectar cualquier PCa y del 51% para identificar cánceres de alto grado [219].

5.2 Historia del 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 [220].

Descubierto por Wang y cols en 1979, el PSA es una glucoproteína segregada casi exclusivamente por el epitelio de los acinos prostáticos [221].



Tiene actividad proteolítica y forma parte del grupo de las kalikreínas humanas [84]. Hasta 1991, el PSA era el único marcador órgano específico (con la posible excepción de la tiroglobulina) pero no así marcador de patología prostática [179, 221].

En la actualidad, anualmente se diagnostican más de 200 000 nuevos casos en Europa y en Estados Unidos, con lo que el cáncer de próstata constituye la primera neoplasia en el varón y la tercera causa de muerte en la Unión Americana. En 2004, en España fallecieron por dicha causa más de 5600 varones. La utilización intensiva del antígeno prostático específico ha permitido que la mayoría de los tumores sea de modalidad localizada y que más de 60 % sea detectado en estadio T1c.1 El nivel del antígeno prostático específico constituye una herramienta indispensable en el diagnóstico del cáncer de próstata que mejora sustancialmente la eficacia obtenida con el tacto rectal.

El PSA como biomarcador ha revolucionado el diagnóstico de PCa [173] y se identificó por primera vez en plasma seminal humano como γ -seminoproteína en 1969 [222]. El descubrimiento del antígeno prostático se consolidó con la purificación de la proteína del tejido prostático que se dio a conocer en 1979, si bien previamente, en 1971, un grupo japonés había descubierto la proteína en el líquido seminal y su utilización la relacionó como posible evidencia en los casos de violación [223].

El PSA (también conocido como calicreína humana 3 = hK3) es una glucoproteína de cadena sencilla de 28–32 kDa que pertenece a la familia de las proteínas de calicreína glandular humana definidas como serina proteasas [224].

El PSA circulante incluye pocas formas moleculares de PSA en el cuerpo humano; el PSA libre (fPSA), el PSA complejo (cPSA) se forma con proteínas plasmáticas, especialmente el inhibidor de la serina proteasa α 1-anticimotripsina (ACT) y el PSA inactivo. El PSA total (tPSA) se refiere a una cantidad total de PSA (fPSA + cPSA).



Además del cáncer de próstata, algunos estados benignos (no cancerosos) pueden causar que aumente la concentración del PSA en el hombre. Las afecciones benignas más comunes de próstata que causan que se eleve la concentración del PSA son la prostatitis (inflamación de la próstata) y la hiperplasia benigna de próstata (BPH) o agrandamiento de la próstata. No existe evidencia de que la prostatitis o que la hiperplasia benigna de la próstata causen cáncer, pero es posible que un hombre presente una o ambas afecciones y que tenga también cáncer de próstata [223].

Fisiológicamente, el PSA en suero está presente en el rango de 0 a 4 ng mL⁻¹ y con el desarrollo de PCa su nivel en suero aumenta [173]. Es bien sabido que se considera que el PSA no es un biomarcador suficientemente específico para la detección de PCa en la zona gris de diagnóstico (4–10 ng mL⁻¹), lo que complica la diferencia clara entre los casos benignos y malignos. Además, se encontró una correlación directa entre la edad de los hombres y su nivel de PSA en suero [225]. Los límites de concentración superior específicos de la edad para el PSA total en el suero de los hombres son 2.5 ng mL⁻¹ (40–49 años), 3.5 ng mL⁻¹ (50–59 años), 4.5 ng mL⁻¹ (60–69 años) y finalmente 5.5 ng mL⁻¹ para hombres de hasta 79 años (un aumento de aproximadamente 1 ng mL⁻¹ cada 10 años). Para la mejora de la sensibilidad, la mejora de la especificidad en la zona gris de diagnóstico de PSA y para la predicción de la agresividad tumoral y la morbilidad de PCa, se utiliza comúnmente la relación fPSA / tPSA [226].

El análisis del PSA fue originalmente aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas de EE. UU. (FDA) en 1986 para observar el avance del cáncer de próstata entre hombres que habían sido ya diagnosticados con la enfermedad. En 1994, la FDA aprobó el uso del análisis del PSA en combinación con el examen digital de recto (DRE) para examinar si hombres asintmáticos presentan cáncer de próstata.



Los hombres que presentan síntomas de la próstata usualmente se hacen el análisis del PSA (junto con el examen digital del recto) para ayudar a los médicos a determinar la naturaleza del problema.

La concentración del antígeno prostático específico es superior a 4 ng/mL en 25 a 50 % de los pacientes con hiperplasia benigna de la próstata. De tal forma, el principal inconveniente del antígeno prostático específico es su falta de especificidad, por lo que en los últimos años se han definido varias estrategias con la finalidad de resolver este problema [227].

A partir de la publicación del artículo “Purification of a human prostate specific antigen”¹ por parte de los médicos Wang, Valenzuela, Murphy y Chu, del Roswell Park Memorial Institute, en Buffalo, NY, el antígeno prostático específico se introdujo como marcador tumoral trascendental en el mundo de la urología y del cáncer prostático. Este descubrimiento cambiaría radicalmente el pronóstico de la curabilidad: tres de cada cuatro hombres diagnosticados con cáncer prostático tiene posibilidad de curarse [223].

Hasta cerca de 2008, algunos médicos y organizaciones profesionales recomendaban que los hombres se hicieran anualmente un análisis del PSA a partir de los 50 años de edad. Algunas organizaciones recomendaron que los hombres que presentaban mayor riesgo de cáncer de próstata, como los afroamericanos y los hombres con padre o hermano que tuviera cáncer de próstata, comenzaran a hacerse exámenes selectivos de detección de cáncer de próstata desde los 40 o 45 años de edad. Sin embargo, conforme se supo más acerca de los beneficios y los perjuicios de esos exámenes, algunas organizaciones comenzaron a advertir contra exámenes selectivos de detección rutinarios en la población.

La mayoría de las organizaciones recomiendan que los hombres que piensen hacerse el análisis del PSA que hablen primero de los riesgos y beneficios con sus doctores.



5.3 Estructura molecular

También llamado calicreína III, seminina, semeno-gelasa, el antígeno prostático específico es una glicoproteína con un peso de 34 kD, integrado por 237 aminoácidos, cuyo gen está activado en el cromosoma 19 del ADN de las células epiteliales de ductos y acinos prostáticos; en condiciones normales es secretado hacia el lumen de estas estructuras. El antígeno prostático específico total consta de dos fracciones: libre y compleja, susceptibles de ser cuantificadas en el suero de pacientes afectados por patologías tumorales de próstata, tanto benignas como malignas. Se considera que el nivel del antígeno prostático es alto cuando se encuentra por encima de los 4 ng/dL, con una sensibilidad que oscila entre 67.5 y 80 % y una especificidad de 60 a 80 % para el cáncer de próstata [228].

En lo referente al PSA, existen en múltiples isoformas moleculares [229]:

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

Entre 70 y 90 % del antígeno prostático específico se presenta de forma compleja (PSAc) ligado a la pro-teína α -1 antitripsina y una menor proporción, a la proteína α -1 antitripsina. El antígeno prostático específico libre (PSAI) constituye 10 a 30 % del antígeno prostático específico y es una forma generalmente inactiva que puede presentar varias isoformas. El antígeno prostático específico en la sangre periférica y el PSAI están presentes generalmente como formas inactivas.

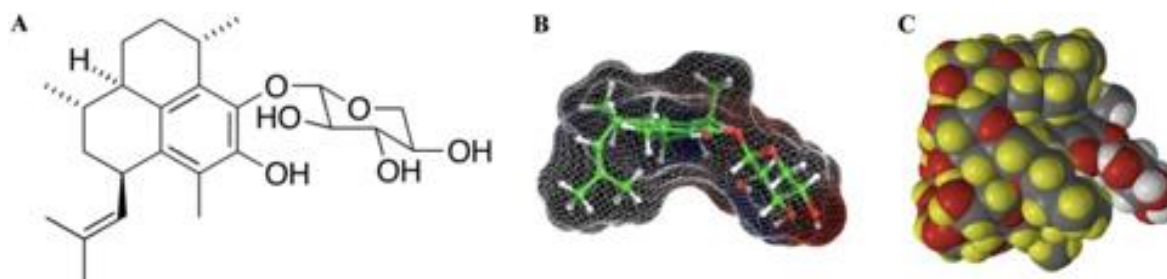


Figura 11. Estructura química de PSA.

(A) Pseudopectosina A (PsA), (B) Modelado molecular de PsA, (C) Hidroxipropil- β -ciclodextrina con PsA (HP β CD-PsA) [230].

Recientemente han sido descubiertas isoformas derivadas del PSA: bPSA, originaria de la porción benigna de la próstata (zona transicional), y la proPSA, relacionada con un tumor o zona periférica. De cualquier manera, la porción del antígeno prostático específico en sus diferentes formas puede interponerse o entremezclarse tanto en el tejido benigno como en el tumoral, si bien alguna pudiera ser más específica para identificar el cáncer.

La kaliceína III, es una glicoproteína de cadena simple con un peso molecular de 33.000 daltons y 237 aminoácidos que se comporta como una enzima proteolítica producida además de las células epiteliales (glandulares) de la próstata, en las glándulas perianales, parauretrales, sudoríparas, tiroideas, placenta, mama y endometrio, y también se encuentra en la leche materna. Su función primaria es la licuefacción del semen, antagonizando la acción de la semenogelina, también llamada "antígeno específico vehiculo-seminal", que es la proteína que produce la coagulación del semen para proteger los espermatozoides durante la eyaculación.



Debe entenderse que la función pro-teolítica es preferente sobre la de la semenogelina pero no exclusiva, por lo que el organismo toma todas las precauciones para controlar adecuadamente esta enzima destructora de proteínas [227-230].

El PSA alcanza una concentración en el compartimento seminal o luz de la glándula entre 0,5 a 5 mg/mL y es donde la proteasa ejerce su acción primaria, en el interior de la glándula sana tiene valores de 1 mg/mL y en el compartimento vascular apenas alcanza concentraciones de 0 a 4 ng/mL, cumpliendo sin embargo con su función como marcador tumoral al aumentar sus valores en presencia de cáncer, indicando que una mayor concentración pasa a través de la membrana basal rota hacia el compartimento vascular por acción de alguna noxa [231].

Puede decirse de una manera simplificada que el PSA se divide en dos formas básicas: activo e inactivo. La mayor parte del PSA es inactivo, bien sea porque es "preactivo" (pro- PSA o zimógeno de PSA), porque fue "usado" y sigue como un PSA libre, o porque está "unido a proteínas" como la alfa-2-macroglobulina (AMG) o la alfa-1-antiquimiotripsina (ACT) y es entonces un "PSA complejo" [228,232].

La forma no activa denominada pre-pro-PSA es una forma de seguridad que tiene una cadena de 22 aminoácidos adicionales a los 237 básicos del PSA activo y hasta el momento es imposible de medirla por cualquier método. El siguiente paso es el pro-PSA o zimógeno que tiene una cadena adicional de 7 aminoácidos y se considera una fracción de PSA libre. El PSA activo es efímero, hace su acción y el organismo lo inactiva de inmediato por el riesgo que implica cualquier enzima proteolítica, por lo tanto no es posible medirlo.

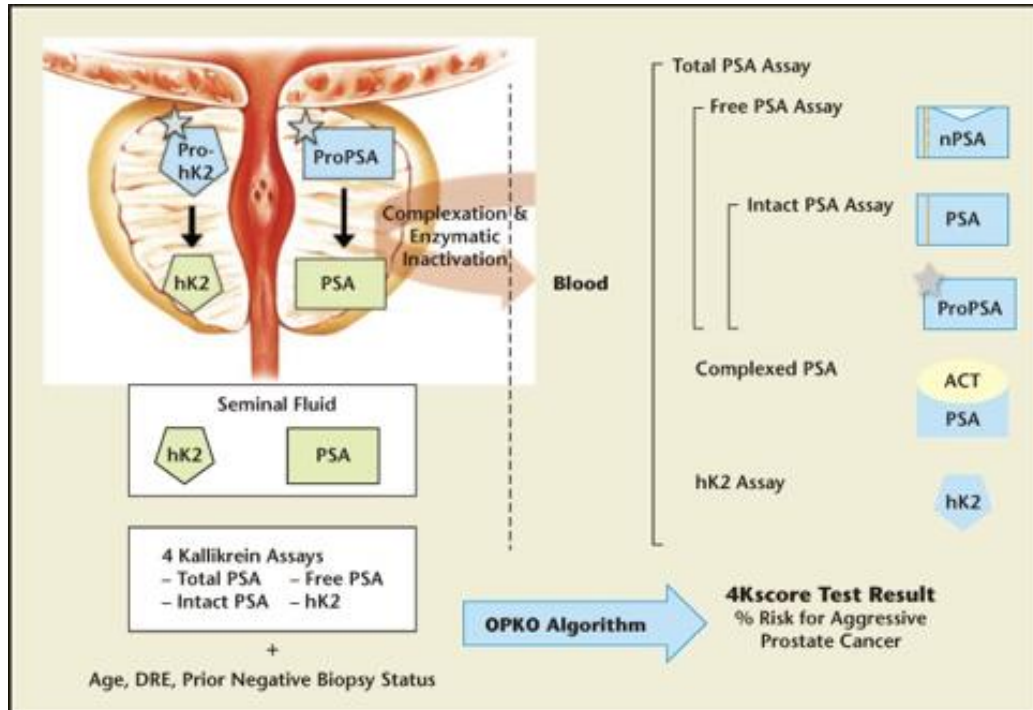


Figura 12. Las formas activas de antígeno prostático específico (PSA; calicreína-3 humana) y la calicreína-2 humana (hK2) se muestran en verde, las formas inactivas se muestran en azul [232].

Otra parte del PSA libre está constituido por el B-PSA que es inactivo con dos péptidos clivados (cortados) de lisina-lisina y lisina-serina en las posiciones 145 y 182 que lo hacen inactivo; no se le conoce función biológica a no ser que tenga alguna de manejo interno en la glándula; comprende al menos el 25% del PSA elevado de los pacientes que tienen biopsias negativas y por lo tanto es una fracción muy interesante hacia el futuro para descartar intentos de biopsia que serán negativos.



Finalmente el resto del PSA libre, está constituido por el PSA usado totalmente que es inactivo y que tiene una posición adicional clivada de arginina en la posición 85-86 para mayor seguridad en la inactivación. El paso de pro-PSA inactivo a PSA activo implica la acción de la kalicreína 2, la cual es una de sus principales funciones [231,238].

Otra forma entonces de dividir el PSA para su estudio es en complejo y libre. El PSA complejo o unido (50% a 95% del PSA total) siempre es inactivo puesto que la unión a las proteínas crea una proteasa que está inactivada. La mayor parte (70% a 90%) está unida a la proteína alfa-1-antiquimiotripsina (PSA-ACT) haciendo una unión covalente que es irreversible; un porcentaje variable está unido a la proteína alfa-2-macroglobulina (PSA-AMG) que es reversible, lo que quiere decir que el AEP puede desligarse y volver a ser activo. El PSA libre (5% a 50 %) que es proporcional al tamaño de la próstata, se divide como ya se vio antes en tres componentes: El pro-PSA (32%) que como zimógeno está listo a convertirse en PSA activo que es efímero. El B-PSA (28%) que ya está clivado en la secuencia de aminoácidos y es inactivo. El PSA usado (40%) que está doblemente clivado para inactivarlo [235-237, 239].

Las proteínas alfa-1-antiquimio-tripsina y alfa-2-macroglobulina son los mayores inhibidores de proteasas extracelulares que existen. Se conocen también como antiproteasas. Cada una tiene su vía específica: el complejo inactivo PSA-AMG se metaboliza en el hígado rápidamente con un tiempo medio de menos de 10 minutos, mientras el complejo PSA-ACT tiene un metabolismo lento en el riñón con un tiempo medio de 12 a 18 horas y un metabolismo de menos de 1 ng/mL/día. Una parte del PSA usado puede ser metabolizado directamente por el riñón sin estar unido a las antiproteasas [240-243].



El metabolismo del PSA en la próstata normal es el siguiente: el PSA se encuentra en el compartimento glandular como pro-PSA zimógeno, pero también deben encontrarse allí en cada momento pequeñas fracciones de PSA activo efímero que no se mide por ningún método y existen grandes cantidades de PSA inactivo libre que está listo para devolverse hasta el compartimento vascular para unirse a las proteínas alfa-1-antiqui-miotripsina o alfa-2-macroglobulina y ser metabolizado luego por el hígado o el riñón [238-244].

En la próstata cancerosa ocurren varios fenómenos: la glándula se convierte en autocrina, y se pierde la membrana basal y la capa de células estromales. Sólo queda la parte epitelial o glandular concentrada en su labor de producir PSA cuyo valor aumenta de manera dramática mientras la distorsión del tejido no arruina por completo la función de la glándula. Las diferentes formas de PSA comienzan a pasar en grandes cantidades al plasma donde las proteínas ligan el exceso haciendo aumentar los valores del PSA total. También pasan algunas cantidades de pro-PSA libre y PSA inactivo libre que deben ser igualmente metabolizados.

Debe entenderse que en adenocarcinoma el PSA libre aumenta en términos relativos aunque su porcentaje disminuya con respecto al PSA total. Eso se muestra mejor con un ejemplo: implica matemáticamente un mayor valor ser el 10% (valor anormal de PSA libre) en 50 ng de PSA total (lo que corresponde a 5 ng de libre), que ser el 25% (valor normal de PSA libre) de 2 ng de PSA total (lo que corresponde a 1 ng de libre). Sin embargo, es claro que ante la inundación de PSA proveniente de las barreras rotas en el cáncer, el sistema de proteasas y otras proteínas está ávido de ligar el exceso y el valor del PSA complejo aumenta mucho en el compartimento vascular alimentando el valor de PSA total. Un porcentaje del pro-PSA que se aumenta en cáncer puede salir directo a unirse a las macroglobulinas sin pasar por el resto del proceso y esto puede tener influencia en la forma como el porcentaje de PSA libre se comporta en la enfermedad tumoral [233].



Las células tumorales en el hueso son capaces de producir grandes cantidades de antígeno que tiene un poderoso efecto mitogénico sobre la proliferación de los osteoblastos que son los directamente correlacionados con las metástasis osteoblásticas del cáncer de próstata. El PSA tiene acciones endocrinas adicionales a nivel del hueso estimulando en especial el factor de crecimiento tumoral β (TGF- β) que también es un inductor positivo de las metástasis [234].

Los valores de PSA se mueven entre 0 y 4 ng/mL logrando una buena especificidad sin perder sensibilidad, sin embargo cuando aumenta la sensibilidad, baja la especificidad, y viceversa [246,252].

Existen varias formas de interpretar la potencia del PSA como marcador de cáncer. Se supone que por cada 1 de 5 biopsias evitadas, se deja de diagnosticar 5% de tumores que estaban presentes. Con un PSA entre 4 y 10 ng/mL el 75% de las biopsias serán negativas (90% de sensibilidad). El PSA libre agrega un 15% a un 25% de especificidad. Según datos de Partin para el año 2000, con 15 millones de pruebas de PSA realizadas en Estados Unidos, el 85% fueron normales y el 15% anormales. Se generaron entonces un millón de biopsias de las cuales una tercera parte son positivas (250.000 pacientes) [235].

Se buscan entre las fracciones disponibles diferentes combinaciones para mejorar la sensibilidad y especificidad del antígeno de próstata [236].

5.4 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 [237].

El PSA libre / total (f / t) debe usarse con precaución porque puede verse afectado negativamente por varios análisis preanalíticos y factores clínicos (p. ej., inestabilidad del PSA libre a 4 ° C y temperatura ambiente, características de ensayo variables y HBP concomitante en próstatas grandes) [238].

El cáncer de próstata se detectó en hombres con un PSA 4-10 ng / mL por biopsia en 56% de los hombres con f / t PSA <0.10, pero solo en 8% con f / t PSA > 0.25 ng / mL [239].

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 [240].

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 [241].



5.5 Velocidad y densidad del PSA

Velocidad 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 [242].

Carter y colaboradores investigaron el concepto de "velocidad del PSA", que representa el cambio en el PSA plasmático [243]

En un estudio único, basado en el banco de sangre del estudio Ingitudinal de Baltimore sobre el envejecimiento (Baltimore Longitudinal Study of Ageing, BLSA), demostraron que el cambio en los valores del PSA era un parámetro más útil que el propio valor absoluto para detectar el cáncer de próstata. Cuando se toma como valor límite un aumento de 0.75 ng/ml de PSA o más al año, la especificidad del test pasa a ser del 90% en comparación con el 60% si sólo se tiene en cuenta el valor absoluto. Por el contrario, la sensibilidad del test si se tiene en cuenta el cambio no es significativamente mejor que si sólo se tiene en cuenta el valor absoluto de la concentración del PSA. El número de enfermos con cáncer fué escaso (N = 20). La validez del cambio del PSA necesita, por tanto, una ulterior evaluación [243].

Existen dos métodos para medir la cinética del PSA:

- Velocidad del PSA (PSAV): aumento anual absoluto en el PSA sérico (ng / mL / año) [244].
- Tiempo de duplicación del PSA (PSA-DT): que mide el aumento exponencial del PSA sérico a lo largo del tiempo [245].



La velocidad del antígeno prostático específico y el PSA-DT pueden tener un papel pronóstico en el tratamiento de la PCa pero tienen limitaciones de uso diagnóstico debido al ruido de fondo (volumen total de la próstata y BPH), diferentes intervalos entre PSA determinaciones y aceleración / desaceleración de PSAV y PSA-DT a lo largo del tiempo [246].

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 PSA

La densidad del PSA es un concepto definido por Benson en 1992 [247]. Corresponde al cociente entre PSA y volumen prostático (que se determina calculando el tamaño de la glándula con ecografía transrectal)

Para investigar este concepto, Benson y colaboradores [248], definieron el parámetro "densidad del PSA".

La densidad del antígeno específico de la próstata es el cociente de la concentración sérica del antígeno por el volumen de la glándula prostática determinado por ultrasonografía. Los investigadores encontraron este parámetro útil para distinguir entre los enfermos con HBP de los pacientes con cáncer de próstata, especialmente cuando el valor del PSA sérico se encuentra entre 4.0 y 10.0 ng/ml y el examen digital rectal es negativo. Los sujetos con este valor moderado del PSA, que también muestran un valor de la densidad del PSA elevada muestran un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata. Los sujetos con los valores del PSA del mismo orden de magnitud pero con una baja densidad del PSA tienen pocas probabilidades de padecer una tumoración maligna en la próstata.



La densidad del PSA puede convertirse en una herramienta útil para el médico para decidir que enfermos con unos niveles intermedios del PSA deben ser sometidos a biopsia de próstata y cuales deben seguir sólo con la evaluación anual. Otros estudios están en curso. Hoy día, sin embargo, el Panel no es capaz de validar el valor predictivo de la densidad del PSA. Igual que en el caso de la velocidad del PSA, el densidad del PSA requiere ulteriores investigaciones antes de que pueda ser recomendado como test de diagnóstico.

5.6 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

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

Tabla 5. Dsitribución de los valores de PSA en función de la edad [243].

En un trabajo realizado por Carter [249] , 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 [250] si 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. Pero son muchos los estudios realizados a este respecto y que confirman el aumento en la media del PSA con la edad [84, 251-253].



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Tesis Doctoral

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





1.HIPÓTESIS

Podrían existir factores relacionados con el antígeno prostático específico (PSA) que ayudaran a precisar el diagnóstico de la patología prostática.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- 1.-Caracterizar la relación entre el PSA, la salud prostática y la edad, índice de masa corporal y el perfil clínico en varones sanos a priori.
- 2.-Determinar los tratamientos concomitantes y hábitos tóxicos que guardan relación con la patología prostática.
- 3.-Identificar la relación entre signos o síntomas inflamatorios prostáticos y la posibilidad de malignidad en la glándula.
- 4.-Establecer el comportamiento de la velocidad del PSA y el índice o cociente PSA libre/PSA total en varones sanos a priori.
- 5.-Averiguar qué variables tienen mayor peso en la salud en varones sanos interesados por su salud prostática.
- 6.-Determinar qué nivel de corte de PSA y qué característica del PSA se relaciona con más precisión con la presencia de adenocarcinoma prostático.



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Tesis Doctoral

III. MATERIAL Y MÉTODO





1. ESTUDIO

Se realiza un estudio prospectivo multicéntrico observacional. Se determinan los niveles de PSA, índice y velocidad de PSA en 2035 varones sanos a priori en los que se les ofrece un estudio de la salud prostática.

El protocolo de estudio 2019/0102-MLG-GRUMUR fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Ávila.

2. MATERIAL

1.1. Historiales clínicos

El material de estudio consistió en 2035 historiales clínicos de varones a los que se les realiza un estudio de salud prostática. Los varones fueron atendidos en los siguientes Centros de Salud de Atención Primaria del Área de Salud de Salamanca: Centro de Salud Periurbana Sur de Salamanca, Centro de Salud de Peñaranda (Salamanca), Centro de Salud Periurbana Norte de Salamanca, Centro de Salud de Ciudad Rodrigo (Salamanca), Centro de Salud de Pizarrales de Salamanca, Centro de Salud de Capuchinos de Salamanca, Centro de Salud Universidad Centro de Salamanca, Centro de Salud de Guijuelo (Salamanca), Centro de Salud de Alba de Tormes (Salamanca) y Centro de Salud María Auxiliadora de Béjar (Salamanca) y en relación con la asistencia especializada de Urología por parte de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez.

Es un estudio realizado por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontoestomatología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, con el apoyo de la Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León (APFIEQ-CyL). 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

La selección muestral se obtiene de los varones mayores de 47 años que están sanos a priori, y que después de conocer la existencia del estudio, a través de medios sanitarios y no sanitarios, deciden realizarse un estudio de salud prostática acudiendo a los Centros de Salud mencionados. En estos varones se les explica la posibilidad de realizarse dicho estudio, que implica la realización de una determinación de PSA y PSA libre.

Esta determinación aprovecha la externalización de dicha determinación de otro estudio de características similares de investigación diagnóstica de la salud prostática. El estudio de campo comienza el 29 de Febrero de 2019 y termina el 1 de Marzo de 2020.

El tamaño de la muestra fue calculado con el software Epidat 3.1 para comparar grupos investigados según la probabilidad de precisión de diagnósticos prostáticos en relación a las variables estudiadas, obteniendo un n mínimo por grupo de 500.

3.2. Diseño del estudio.

Se trata de un estudio multicéntrico prospectivo observacional de 2035 varones en los que se estudia el diagnóstico principal de su próstata (n=2035).

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 [254].

Posteriormente se realiza un análisis estadístico de estos datos, organizados en un documento Excel.



3.3. Grupos de estudio

GA: GRUPO A (n=518): varones con PSA sérico igual o superior a 2.01ng/ml.

GB: GRUPO B (n=775): varones con PSA sérico mayor o igual a 0.78ng/ml e inferior a 2.01ng/ml.

GC: GRUPO C (n=742): varones con PSA sérico inferior a 0.78ng/ml.

3.4 Variables estudiadas

Se analizaron las siguientes variables:

- 1.-Edad del paciente en años.
- 2.-PSA: en nanogramos por mililitro.
- 3.-Índice PSA libre/PSA total.
- 4.-Velocidad de PSA: en ng/ml al año.
- 5.-Sentido de la velocidad del PSA: aumento o disminución.
- 6.-Variables antropométricas: Peso y talla expresados como índice de masa corporal (IMC) según la fórmula.
- 7.-Diagnósticos secundarios.
- 8.-Antecedentes quirúrgicos.
- 9.-Tratamientos concomitantes.
- 10.-Diagnóstico de la salud prostática, distinguiendo 3 posibilidades, codificadas como:
 - (1).-hiperplasia benigna de próstata.
 - (2).-neoplasia intraepitelial prostática (PIN) o inflamación prostática infecciosa o no infecciosa.
 - (3).-adenocarcinoma prostático.

Se elabora un documento electrónico Excell de recogida de datos que contiene las variables estudiadas.



3.5. Consentimientos informados. Cuestiones éticas

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 específico para el estudio, 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, publicada en BOE número 159, de 04/07/2007, con referencia BOE-A-2007-12945, y última actualización del 02/06/2011 [255].

3.6. Análisis estadístico

El análisis se realizó mediante la calculadora estadística automática NSSS2006/GESS2007. Se analizan los resultados con estadística descriptiva, t de Student, Chi², test exacto de Fisher, ANOVA (con test de Scheffe's para muestras normales y Kruskal Wallis para otras distribuciones), estudios de correlación de Pearson y Spearman, análisis multivariante. Se aceptó una significación estadística para $p < 0,05$.



3.7 Conflicto de intereses

El estudio se lleva a cabo sin presentar conflicto de intereses: La investigadora principal y los investigadores colaboradores 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 [254] y Guía de la Asociación Europea de Urología.

3.8 Costes

Los gastos originados por el procesamiento de los datos y la logística fueron soportados por el Grupo de Investigación de Urología de la Profesora María Fernanda Lorenzo Gómez, tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontostomatología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, con vínculos con el Grupo de Investigación Multidisciplinar Urológico Renal (GRUMUR) del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) y apoyados por la Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León (APFIEQ-CyL).



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Tesis Doctoral

IV. RESULTADOS





1. Edad en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

La edad media fue 62,35 años, SD 8,12, mediana 61, rango 47-94 (figura 13).

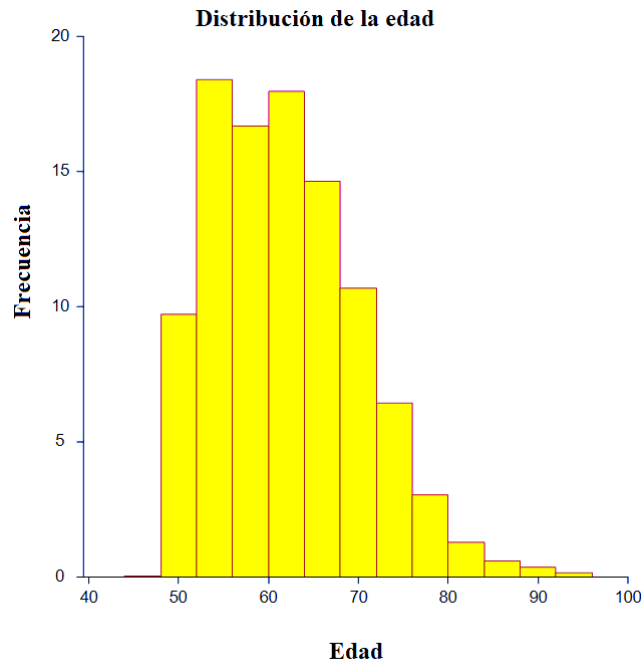


Figura 13. Distribución de la edad en la muestra general.

La tabla 6 y las figuras 14 y 15 muestran la edad en los grupos. Fue inferior en GC ($p=0,0001$).

| Grupo | Edad media | Sd | Mediana | Rango |
|-------|------------|------|---------|-------|
| GA | 65,80 | 8,24 | 65 | 50-94 |
| GB | 62,24 | 7,68 | 62 | 47-93 |
| GC | 60,07 | 7,66 | 58 | 49-94 |

Tabla 6. Edad en grupos GA, GB y GC.

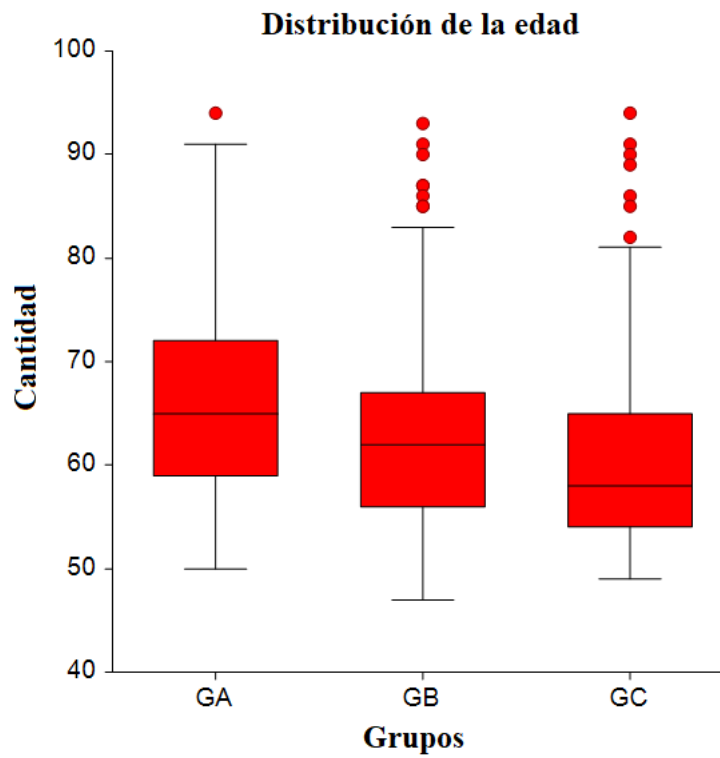


Figura 14. Distribución de la edad en grupos GA, GB y GC.

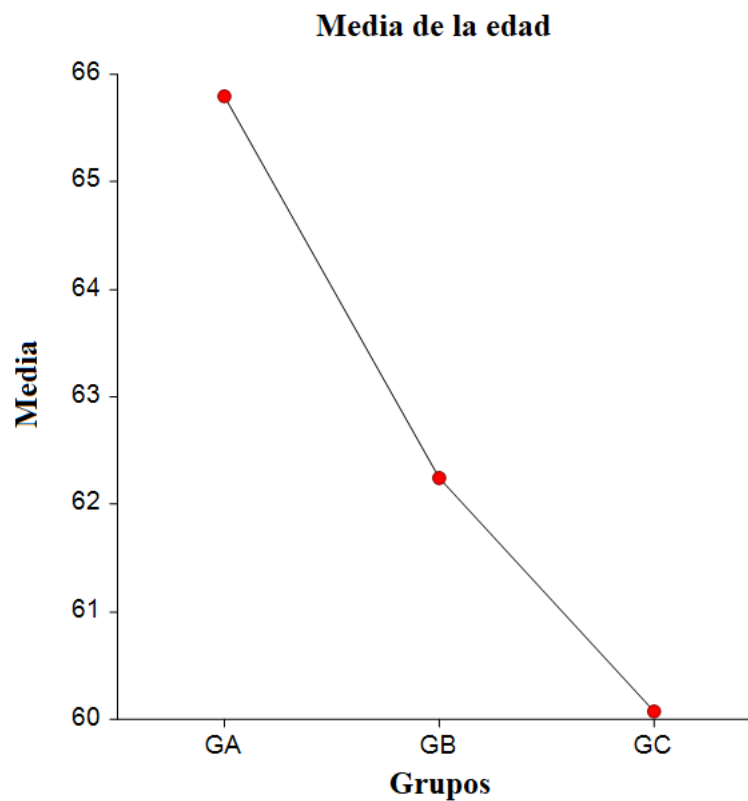


Figura 15. Media de la edad en grupos GA, GB y GC.



2.IMC en la muestra general y en grupos GA, GB y GC.

El IMC media fue 27,89 kg/m², SD 3,96, mediana 27,58, rango 18,56-57,13 (figura xxx).

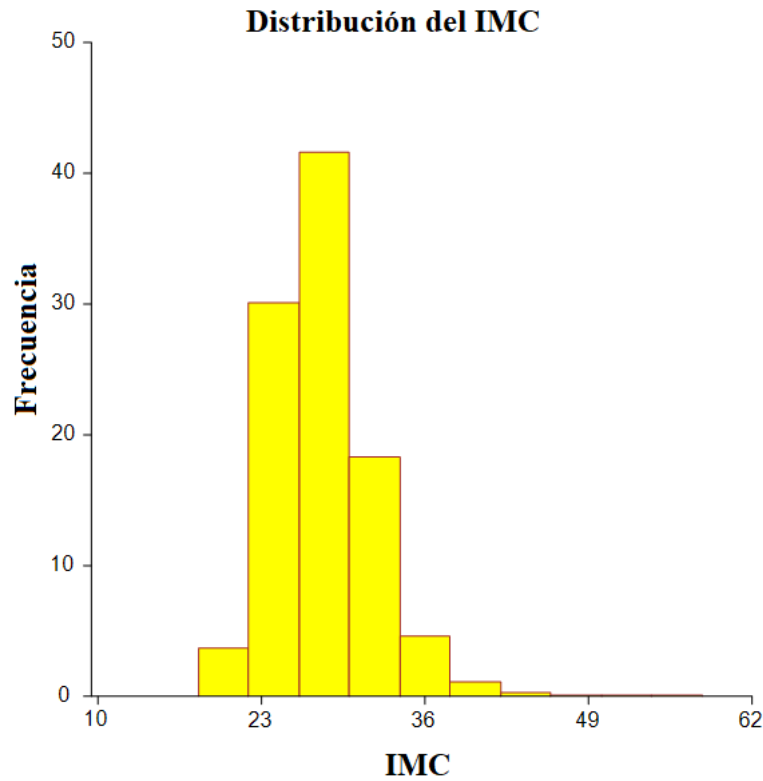


Figura 16. Distribución del IMC en la muestra general.

La tabla 7 y las figuras 17 y 18 muestran la edad en los grupos. No hubo diferencias ($p=0,07556$).

| Grupo | IMC media | Sd | Mediana | Rango |
|-------|-----------|------|---------|-------------|
| GA | 27,49 | 3,61 | 27,18 | 19,75-46,25 |
| GB | 27,93 | 4,19 | 27,68 | 18,56-57,13 |
| GC | 28,06 | 3,90 | 27,68 | 19,41-43,52 |

Tabla 7. IMC en grupos GA, GB y GC.

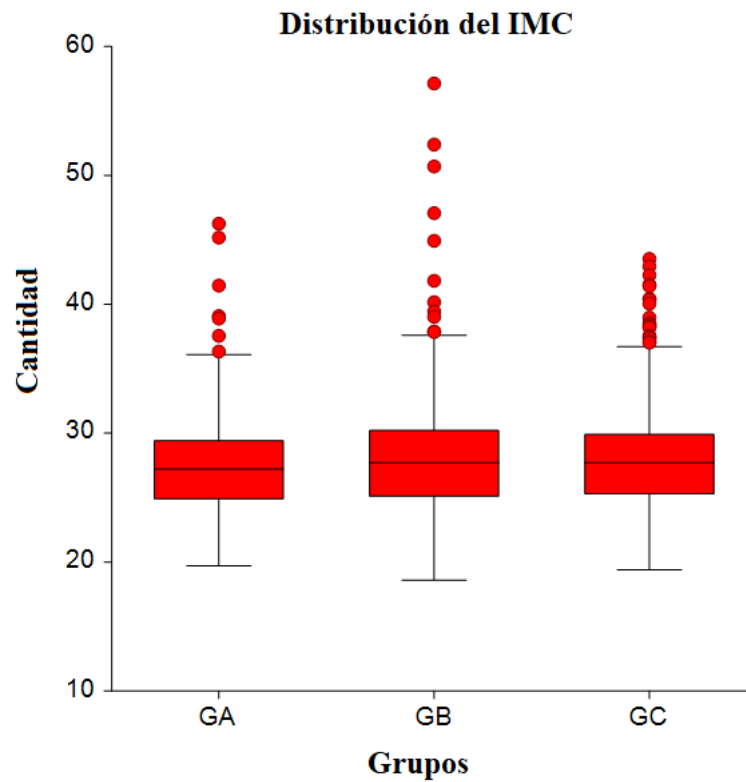


Figura 17. Distribución del IMC en grupos GA, GB y GC.

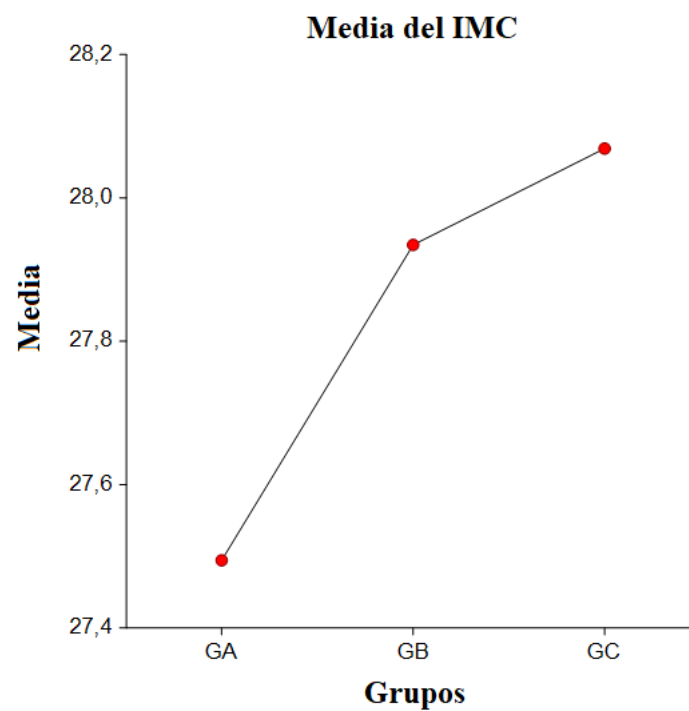


Figura 18. Media del IMC en grupos GA, GB y GC.



3.1. Velocidad PSA en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

La velocidad PSA media fue 0,69, SD 2,16, mediana 0,13, rango 0,001-34,46.

La tabla 8 y las figuras 19 y 20 muestran la velocidad PSA en los grupos. La velocidad PSA en el grupo fue inferior en el grupo C ($p=0,0001$).

| Grupo | Velocidad PSA media | Sd | Mediana | Rango |
|-------|---------------------|------|---------|--------------|
| GA | 1,56 | 3,53 | 0,36 | 0,0013-34,46 |
| GB | 0,37 | 1,02 | 0,11 | 0,001-17,88 |
| GC | 0,36 | 1,36 | 0,057 | 0,001-20,96 |

Tabla 8. Velocidad PSA en grupos GA, GB y GC

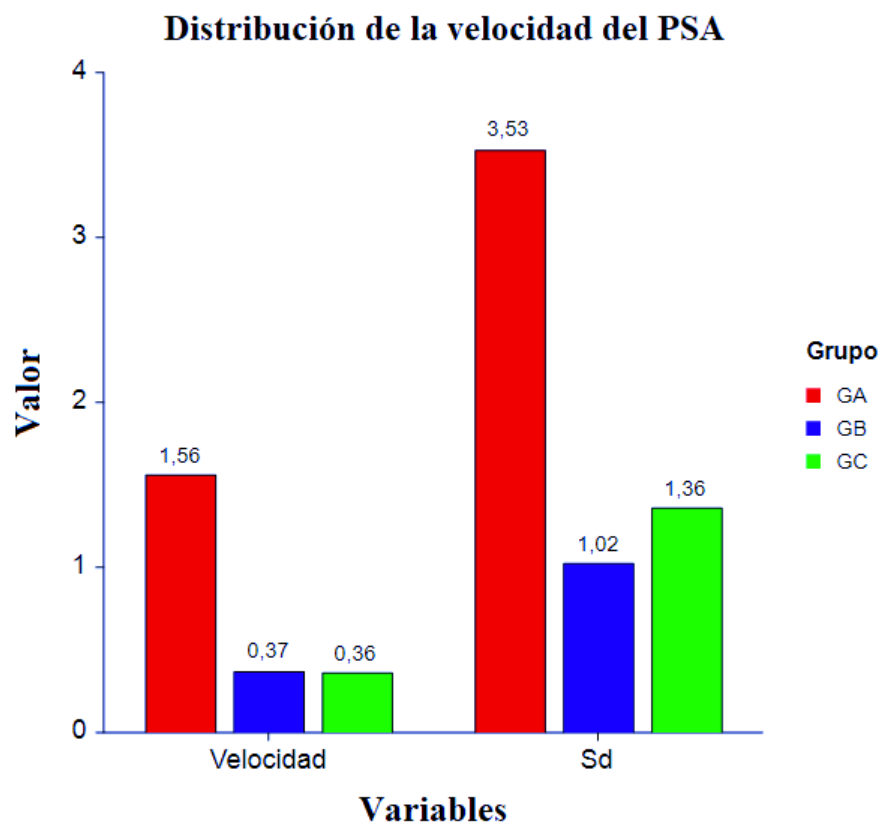


Figura 19. Distribución de la velocidad PSA en grupos GA, GB y GC.

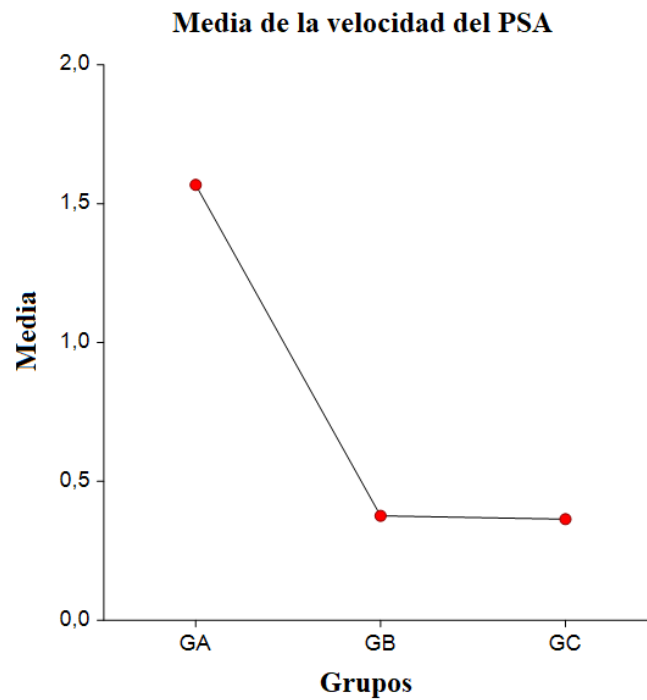


Figura 20. Media de la velocidad PSA en grupos GA, GB y GC.

3.2. Velocidad del PSA en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 9, muestra la distribución de la velocidad del PSA en los diferentes grupos de la muestra general.

| | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total |
|---------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Velocidad PSA | | | | |
| Positiva=1 | 305 | 355 | 239 | 899 |
| Negativa=2 | 136 | 262 | 340 | 738 |
| Total | 441 | 617 | 579 | 1637 |

Tabla 9. Distribución de la velocidad del PSA en los diferentes grupos de la muestra general.



La tabla 10, muestra la comparación de la velocidad del PSA en los diferentes grupos de la muestra general.

| Velocidad del PSA | | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total |
|-------------------|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| Positiva=1 | Recuento | 305 | 355 | 239 | 899 |
| | dentro de condición | 33,93% | 39,49% | 26,59% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | 69,16% | 57,54% | 41,28% | 54,92% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | 4,036 | 0,878 | -4,429 | |
| | | | | | |
| Negativa=2 | Recuento | 136 | 262 | 340 | 738 |
| | dentro de condición | 18,43% | 35,50% | 46,07% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | 30,84% | 42,46% | 58,72% | 45,08% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | -4,455 | -0,969 | 4,888 | |
| | | | | | |
| Total | Recuento | 441 | 617 | 579 | 1637 |
| | dentro de condición | 26,94% | 37,69% | 35,37% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Tabla 10. Comparación de la velocidad del PSA en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 81,353

p-valor: 0,00001

Interpretación: existe relación entre la velocidad del PSA y los grupos.

1.- de grupos:

| Velocidad del PSA | Grupo con mayor porcentaje |
|-------------------|----------------------------|
| Positiva=1 | A |
| Negativa=2 | C |

Tabla 11. Porcentaje de distribución de la velocidad del PSA en los grupos.



2.- porcentaje de la distribución de la velocidad del PSA:

La tabla 12, muestra el porcentaje de distribución de la velocidad del PSA en la muestra general.

| Velocidad del PSA | GA | GB | GC |
|-------------------|-------|-------|-------|
| Positiva | 69,16 | 57,54 | 41,28 |
| Negativa | 30,84 | 42,46 | 58,72 |

Tabla 12. Porcentaje de distribución de la velocidad del PSA en la muestra general.

La figura 21; muestra la distribución de la velocidad del PSA en la muestra general.

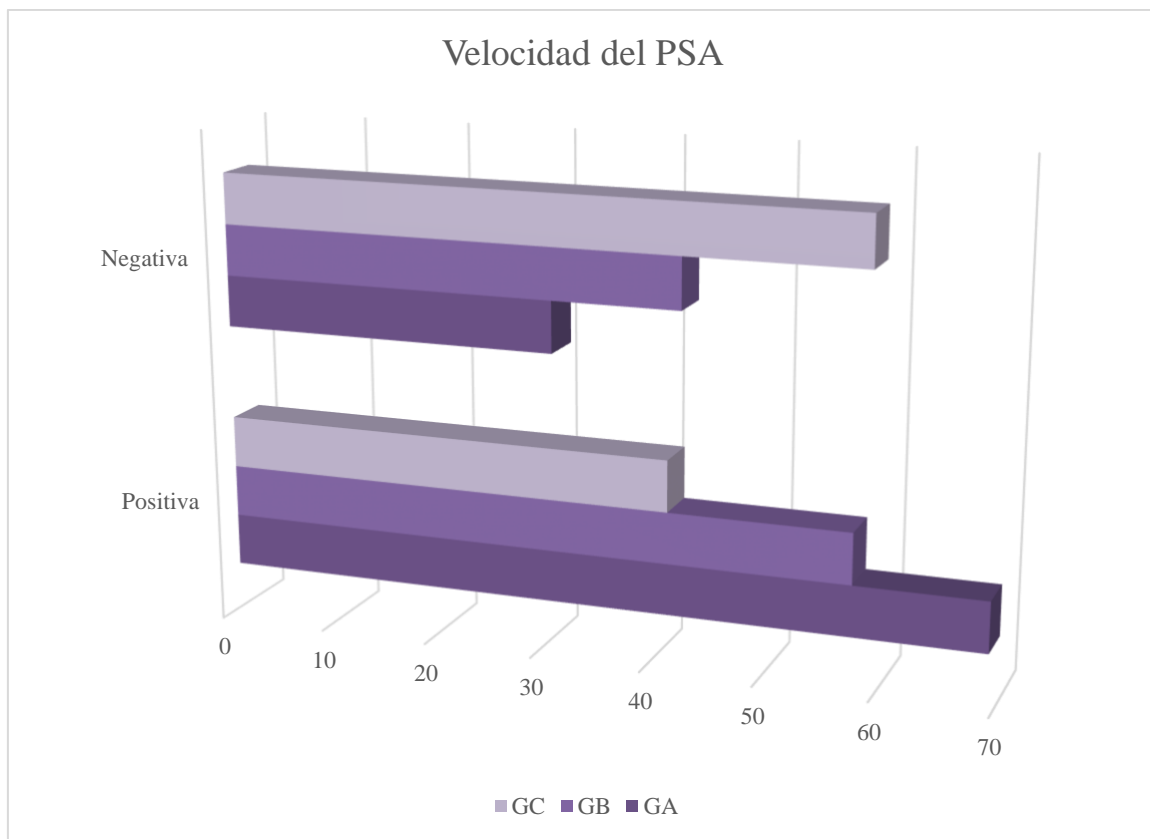


Figura 21. Distribución de la velocidad del PSA en la muestra general.



4.Índice del PSA en la muestra general y grupos GA, GB y GC.

La media del índice del PSA fue 27,39 u/L, SD 14,25, mediana 24,29, rango 3,7-115 (figura 22).

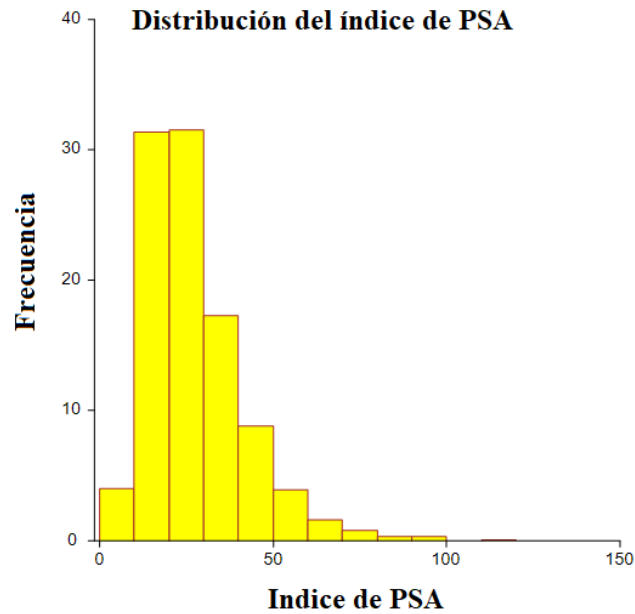


Figura 22. Distribución del índice del PSA en la muestra general.

La tabla 13 y las figuras 23 y 24 muestran el índice del PSA en los grupos. Fue inferior en el grupo A (p=0,0001).

| Grupo | Índice del PSA media | Sd | Mediana | Rango |
|-------|----------------------|-------|---------|------------|
| GA | 20,65 | 9,46 | 18,68 | 3,7-75,85 |
| GB | 26 | 11,93 | 23,55 | 6,02-75,78 |
| GC | 33,57 | 16,51 | 29,63 | 6,25-115 |

Tabla 13. Índice del PSA en GA y GB.

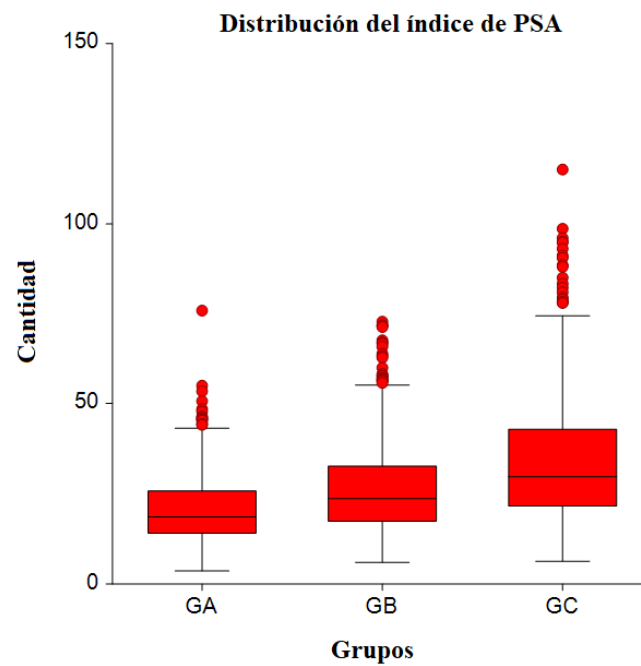


Figura 23. Distribución del índice del PSA en grupos GA, GB y GC.

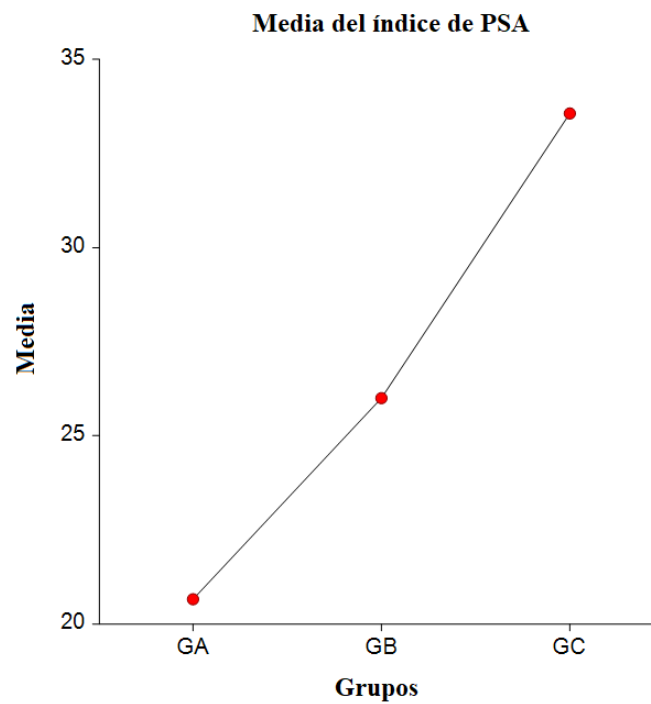


Figura 24. Media del índice del PSA en grupos GA, GB y GC.



5. Diagnostico urológico principal en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 14, muestra la distribución del diagnóstico urológico principal en los diferentes grupos de la muestra general.

| Diagnóstico urológico principal | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total |
|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| HBP=1 | 258 | 664 | 678 | 1600 |
| PIN ó Prostatitis=2 | 158 | 106 | 58 | 322 |
| Cáncer=3 | 102 | 5 | 6 | 113 |
| Total | 518 | 775 | 742 | 2035 |

Tabla 14. Distribución del diagnóstico urológico principal en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 15, muestra la comparación del diagnóstico urológico principal en los diferentes grupos de la muestra general.

| Diagnostico urológico principal | | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total |
|---------------------------------|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| HBP=1 | Recuento | 258 | 664 | 678 | 1600 |
| | dentro de condición | 16,13% | 41,50% | 42,38% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | 49,81% | 85,68% | 91,37% | 78,62% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | -7,397 | 2,214 | 3,917 | |
| PIN ó Prostatitis=2 | Recuento | 158 | 106 | 58 | 322 |
| | dentro de condición | 49,07% | 32,92% | 18,01% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | 30,50% | 13,68% | 7,82% | 15,82% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | 8,399 | -1,502 | -5,483 | |
| Cáncer=3 | Recuento | 102 | 5 | 6 | 113 |
| | dentro de condición | 90,27% | 4,42% | 5,31% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | 19,69% | 0,65% | 0,81% | 5,55% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | 13,655 | -5,798 | -5,484 | |
| Total | Recuento | 518 | 775 | 742 | 2035 |
| | dentro de condición | 25,45% | 38,08% | 36,46% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |

Tabla 15. Comparación del diagnóstico urológico principal en los diferentes grupos de la muestra general.



Chi cuadrado: 427,972

p-valor: 0,00001

Interpretación: existe relación entre el diagnóstico urológico principal y los grupos.

1.- de grupos:

| Diagnostico urológico principal | Grupo con mayor porcentaje |
|---------------------------------|----------------------------|
| HBP=1 | C |
| PIN ó Prostatitis=2 | A |
| Cáncer=3 | A |

Tabla 16. Porcentaje de distribución del diagnóstico urológico principal en grupos.

2.- porcentaje de la distribución del diagnóstico urológico principal:

La tabla 17, muestra el porcentaje de distribución del diagnóstico urológico principal en la muestra general.

| Diagnostico urológico principal | GA | GB | GC |
|---------------------------------|-------|-------|-------|
| HBP | 49,81 | 85,68 | 91,37 |
| PIN ó Prostatitis | 30,50 | 13,68 | 7,82 |
| Cáncer | 19,69 | 0,65 | 0,81 |

Tabla 17. Porcentaje de distribución del diagnóstico urológico principal en la muestra general.



La figura 25, uestra la distribución del diagnostico urológico principal en la muestra general.

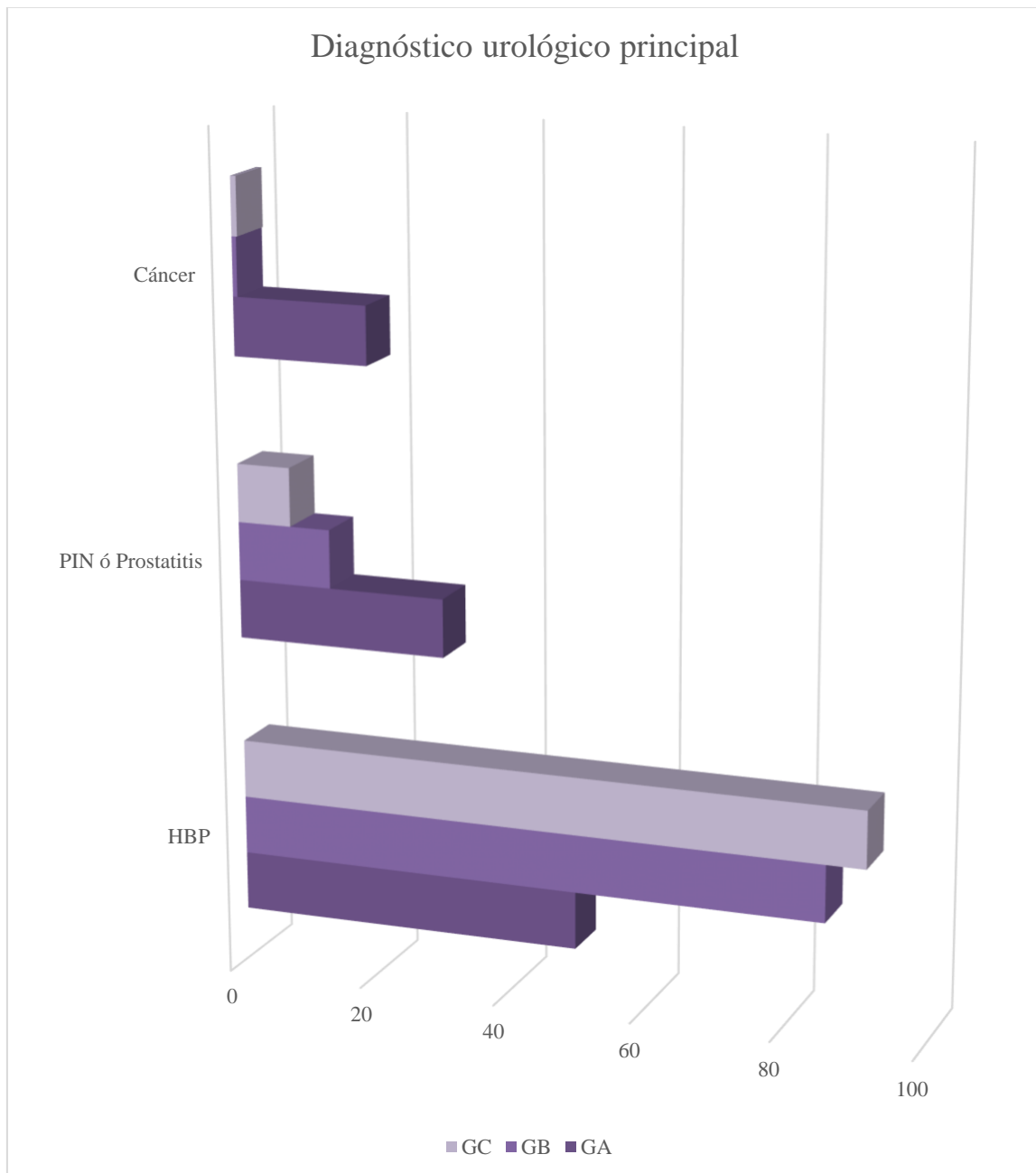


Figura 25. Distribución del diagnóstico urológico principal en la muestra general.



6. Condiciones del suelo pelviano en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 18, muestra la distribución de condiciones del suelo pelviano en los diferentes grupos de la muestra general.

| CONDICIONES de suelo pelviano | Codificación en números | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total |
|--|-------------------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Incontinencia urinaria | 1.1. | 1 | 3 | 1 | 5 |
| Incontinencia urinaria de esfuerzo | 1.1.1. | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Incontinencia urinaria mixta | 1.1.3. | 1 | 2 | 6 | 9 |
| DOLOR en aparato urinario inferior | 1.2. | 6 | 3 | 7 | 16 |
| Otras alteraciones miccionales | 1.3. | 30 | 40 | 42 | 112 |
| Otras alteraciones miccionales: estenosis de uretra/retención urinaria | 1.3.1. | 4 | 6 | 2 | 12 |
| Otras alteraciones miccionales: hematuria | 1.3.2. | 2 | 9 | 8 | 19 |
| Otras alteraciones miccionales: infecciones/ITU | 1.3.3. | 17 | 20 | 14 | 51 |
| Cistitis | 1.3.3.1 | 2 | 3 | 0 | 5 |
| Pielonefritis | 1.3.3.2 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| Enfermedad inflamatoria pélvica | 1.3.6 | 2 | 2 | 0 | 4 |
| Total | | 67 | 89 | 81 | 237 |

Tabla 18. Distribución de condiciones del suelo pelviano más frecuentes en los diferentes grupos de la muestra general.



| CONDICIONES de suelo pelviano | Codificación en números | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total |
|--|-------------------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Otras alteraciones miccionales | 1.3. | 30 | 40 | 42 | 112 |
| ITU | 1.3.3. | 17 | 20 | 14 | 51 |
| Hematuria | 1.3.2. | 2 | 9 | 8 | 19 |
| DOLOR en aparato urinario inferior | 1.2. | 6 | 3 | 7 | 16 |
| Estenosis de uretra/retención urinaria | 1.3.1. | 4 | 6 | 2 | 12 |
| Total | | 59 | 78 | 73 | 210 |

Tabla 19. Distribución de condiciones del suelo pelviano más frecuentes en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 20, muestra la comparación de condiciones del suelo pelviano en los diferentes grupos de la muestra general.

| CONDICIONES de suelo pelviano | | | Grupo | | | Total |
|--------------------------------|-------------------------------------|---|-----------|-----------|-----------|---------|
| | | | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | |
| Otras alteraciones miccionales | Recuento | | 30 | 40 | 42 | 112 |
| | % dentro de condición | 1 | 26,79% | 35,71% | 37,50% | 100,00% |
| | % dentro de Grupo | 1 | 50,85% | 51,28% | 57,53% | 53,33% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | | -0,261 | -0,248 | 0,491 | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| ITU | Recuento | | 17 | 20 | 14 | 51 |
| | % dentro de condición | 2 | 33,33% | 39,22% | 27,45% | 100,00% |



| | | | | | | |
|--|-------------------------------------|-------|---------|---------|---------|---------|
| | % dentro de Grupo | 2 | 28,81% | 25,64% | 19,18% | 24,29% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | | 0,706 | 0,243 | -0,886 | |
| | | | | | | |
| Hematuria | Recuento | | 2 | 9 | 8 | 19 |
| | % dentro de condición | 3 | 10,53% | 47,37% | 42,11% | 100,00% |
| | % dentro de Grupo | 3 | 3,39% | 11,54% | 10,96% | 9,05% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | | -1,445 | 0,731 | 0,543 | |
| | | | | | | |
| DOLOR en aparato urinario inferior | Recuento | | 6 | 3 | 7 | 16 |
| | % dentro de condición | 4 | 37,50% | 18,75% | 43,75% | 100,00% |
| | % dentro de Grupo | 4 | 10,17% | 3,85% | 9,59% | 7,62% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | | 0,710 | -1,207 | 0,610 | |
| | | | | | | |
| Estenosis de uretra/retención urinaria | Recuento | | 4 | 6 | 2 | 12 |
| | % dentro de condición | 5 | 33,33% | 50,00% | 16,67% | 100,00% |
| | % dentro de Grupo | 5 | 6,78% | 7,69% | 2,74% | 5,71% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | | 0,342 | 0,731 | -1,063 | |
| | | | | | | |
| Total | Recuento | | 59 | 78 | 73 | 210 |
| | % dentro de condición | Total | 28,10% | 37,14% | 34,76% | 100,00% |
| | % dentro de Grupo | Total | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Tabla 20. Comparación de condiciones del suelo pelviano en los diferentes grupos de la muestra general.



Chi cuadrado: 8,744

p-valor: 0,364

Interpretación: no existe relación entre las condiciones del suelo pelviano y los grupos.

1.-% de grupos:

| CONDICIONES de suelo pelviano | Grupo con mayor porcentaje |
|--|----------------------------|
| Otras alteraciones miccionales | C |
| ITU | A |
| Hematuria | B |
| DOLOR en aparato urinario inferior | A |
| Estenosis de uretra/retención urinaria | B |

Tabla 21. Porcentaje de distribución de condiciones del suelo pelviano en los diferentes grupos de la muestra general.

2.-% de condiciones del suelo pelviano más frecuentes en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 22 muestra el porcentaje de distribución de condiciones del suelo pelviano en los diferentes grupos de la muestra general.

| Condiciones de suelo pelviano | GA | GB | GC |
|--|-------|-------|-------|
| Otras alteraciones miccionales | 50,85 | 51,28 | 57,53 |
| ITU | 28,81 | 25,64 | 19,18 |
| Hematuria | 3,39 | 11,54 | 10,96 |
| DOLOR en aparato urinario inferior | 10,17 | 3,85 | 9,59 |
| Estenosis de uretra/retención urinaria | 6,78 | 7,69 | 2,74 |

Tabla 22. Porcentaje de distribución de condiciones del suelo pelviano en los diferentes grupos de la muestra general.



La figura 26, muestra la distribución de condiciones del suelo pelviano en los diferentes grupos de la muestra general.

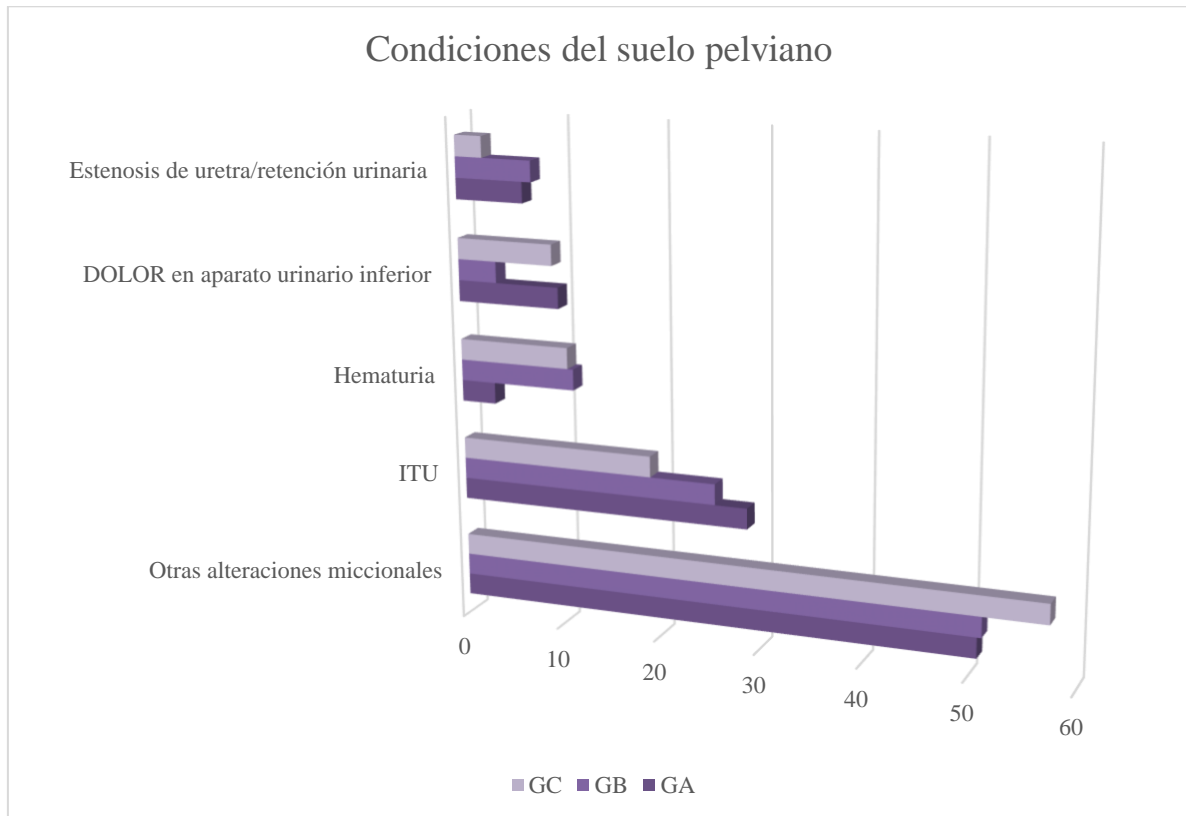


Figura 26. Distribución de condiciones del suelo pelviano en los diferentes grupos de la muestra general.

7. Diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 23, muestra la distribución de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.

| CONDICIONES MEDICAS | Codificación en números | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total |
|---------------------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Cáncer | 2.3. | 9 | 11 | 12 | 32 |
| Cáncer de páncreas | 2.3.2. | 1 | 1 | 0 | 2 |
| Cáncer de colon | 2.3.3. | 4 | 7 | 10 | 21 |
| Otros cánceres | 2.3.4. | 0 | 2 | 1 | 3 |
| Cardio-Circulatorio | 2.4. | | | | |



| | | | | | |
|---------------------------------|---------|-----|-----|-----|-----|
| HTA | 2.4.1. | 241 | 301 | 259 | 801 |
| Cardiopatía isquémica | 2.4.2. | 28 | 39 | 43 | 110 |
| Alteraciones del ritmo cardiaco | 2.4.3. | 30 | 42 | 44 | 116 |
| Diabetes | 2.5. | | | | |
| -Tipo 1 | 2.5.1. | 4 | 5 | 9 | 18 |
| -Tipo 2 | 2.5.2. | 63 | 124 | 117 | 304 |
| Metabólico | 2.6. | 65 | 93 | 84 | 242 |
| -Dislipemia | 2.6.1. | 242 | 340 | 323 | 905 |
| -Hipotiroidismo | 2.6.2. | 19 | 34 | 31 | 84 |
| Bocio simple | 2.6.3. | 2 | 2 | 0 | 4 |
| Colon irritable | 2.6.4. | 6 | 3 | 5 | 14 |
| Neurológica central | 2.7.1. | 30 | 30 | 40 | 100 |
| Neurológico periférico | 2.7.2. | 15 | 23 | 15 | 53 |
| -Radiculopatías | 2.7.3. | 0 | 2 | 2 | 4 |
| -Poliomielitis | 2.7.4. | 1 | 1 | 0 | 2 |
| Psiquiátrico | 2.9. | | | | |
| Ansiedad | 2.9.1. | 49 | 81 | 78 | 208 |
| Depresión | 2.9.2. | 28 | 44 | 47 | 119 |
| -Otros psiquiátricos | 2.9.3. | 6 | 9 | 9 | 24 |
| -Otros psiquiátricos | 2.9.4. | 5 | 0 | 2 | 7 |
| Respiratorio | 2.11. | 29 | 36 | 38 | 103 |
| REUMATOLOGICO | 2.12. | | | | |
| Artritis | 2.12.4. | 4 | 4 | 6 | 14 |
| Otros reumatológicos | | 3 | 6 | 10 | 19 |
| Traumatológico | 2.13. | 12 | 19 | 23 | 54 |
| -Algias | 2.13.1. | 83 | 154 | 148 | 385 |
| Poliartralgia | 2.13.1. | | | | |
| -algias cervical | 2.13.2. | 9 | 19 | 17 | 45 |



| | | | | | |
|---------------------------------------|----------|------|------|------|------|
| -algias dorsal | 2.13.3. | 3 | 3 | 5 | 11 |
| -algias extremidades superiores | 2.13.4. | 13 | 19 | 25 | 57 |
| -algias extremidades inferiores | 2.13.5. | 43 | 33 | 38 | 114 |
| - articulares | 2.13.6. | 14 | 12 | 8 | 34 |
| -artrosis | 2.13.7. | 14 | 32 | 40 | |
| -cervical | 2.13.8. | 9 | 8 | 10 | 27 |
| - otras | 2.13.11. | 9 | 10 | 12 | 31 |
| -movilidad de extremidades inferiores | 2.13.14. | 8 | 8 | 7 | 23 |
| - Hernia discal | 2.13.15. | 22 | 32 | 35 | 89 |
| - otras | 2.13.18. | 1 | 7 | 8 | 16 |
| ORL | 2.14. | 96 | 121 | 81 | 298 |
| VIH | 2.15. | 0 | 4 | 3 | 7 |
| VHC. | 2.17. | 1 | 4 | 6 | 11 |
| Otras enfermedades | 2.18. | 210 | 343 | 326 | 879 |
| Alergias | 2.19. | 65 | 89 | 96 | 250 |
| VHA | 2.20. | 1 | 4 | 3 | 8 |
| Oftalmológico | 2.21. | 62 | 79 | 79 | 220 |
| Ningún antecedente | 6. | 10 | 11 | 10 | 31 |
| Total | | 1683 | 2336 | 2223 | 6156 |

Tabla 23. Distribución de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.



La tabla 24. muestra la distribución de diagnósticos secundarios más frecuentes en los diferentes grupos de la muestra general.

| Condiciones medicas | Codificación en números | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total |
|---------------------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| HTA | 2.4.1. | 241 | 301 | 259 | 801 |
| Diabetes Tipo 2 | 2.5.2. | 63 | 124 | 117 | 304 |
| Metabólico | 2.6. | 65 | 93 | 84 | 242 |
| Dislipemia | 2.6.1. | 242 | 340 | 323 | 905 |
| Ansiedad | 2.9.1. | 49 | 81 | 78 | 208 |
| Depresión | 2.9.2. | 28 | 44 | 47 | 119 |
| Algias | 2.13.1. | 83 | 154 | 148 | 385 |
| ORL | 2.14. | 96 | 121 | 81 | 298 |
| Otras enfermedades | 2.18. | 210 | 343 | 326 | 879 |
| Alergias | 2.19. | 65 | 89 | 96 | 250 |
| Total | | 1142 | 1690 | 1559 | 4391 |

Tabla 24. Distribución de diagnósticos secundarios más frecuentes en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 25, muestra la comparación de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.

| Condiciones medicas | | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total |
|---------------------|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| HTA | Recuento | 241 | 301 | 259 | 801 |
| | % dentro de condición | 30,09% | 37,58% | 32,33% | 100,00% |
| | % dentro de Grupo | 21,10% | 17,81% | 16,61% | 18,24% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | 2,264 | -0,415 | -1,506 | |
| Diabetes Tipo 2 | Recuento | 63 | 124 | 117 | 304 |
| | % dentro de condición | 20,72% | 40,79% | 38,49% | 100,00% |
| | | | | | |



| | | | | | |
|------------|-------------------------------------|--------|--------|--------|---------|
| | % dentro de Grupo | 5,52% | 7,34% | 7,50% | 6,92% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | -1,807 | 0,647 | 0,873 | |
| | | | | | |
| Metabólico | Recuento | 65 | 93 | 84 | 242 |
| | % dentro de condición | 26,86% | 38,43% | 34,71% | 100,00% |
| | % dentro de Grupo | 5,69% | 5,50% | 5,39% | 5,51% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | 0,260 | -0,015 | -0,207 | |
| | | | | | |
| Dislipemia | Recuento | 242 | 340 | 323 | 905 |
| | % dentro de condición | 26,74% | 37,57% | 35,69% | 100,00% |
| | % dentro de Grupo | 21,19% | 20,12% | 20,72% | 20,61% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | 0,432 | -0,446 | 0,094 | |
| | | | | | |
| Ansiedad | Recuento | 49 | 81 | 78 | 208 |
| | % dentro de condición | 23,56% | 38,94% | 37,50% | 100,00% |
| | % dentro de Grupo | 4,29% | 4,79% | 5,00% | 4,74% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | -0,693 | 0,106 | 0,483 | |
| | | | | | |
| Depresión | Recuento | 28 | 44 | 47 | 119 |
| | % dentro de condición | 23,53% | 36,97% | 39,50% | 100,00% |
| | % dentro de Grupo | 2,45% | 2,60% | 3,01% | 2,71% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | -0,530 | -0,266 | 0,731 | |
| | | | | | |
| Algias | Recuento | 83 | 154 | 148 | 385 |



| | | | | | |
|--------------------|-------------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| | % dentro de condición | 21,56% | 40,00% | 38,44% | 100,00% |
| | % dentro de Grupo | 7,27% | 9,11% | 9,49% | 8,77% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | -1,712 | 0,478 | 0,967 | |
| | | | | | |
| ORL | Recuento | 96 | 121 | 81 | 298 |
| | % dentro de condición | 32,21% | 40,60% | 27,18% | 100,00% |
| | % dentro de Grupo | 8,41% | 7,16% | 5,20% | 6,79% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | 2,101 | 0,589 | -2,411 | |
| | | | | | |
| Otras enfermedades | Recuento | 210 | 343 | 326 | 879 |
| | % dentro de condición | 23,89% | 39,02% | 37,09% | 100,00% |
| | % dentro de Grupo | 18,39% | 20,30% | 20,91% | 20,02% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | -1,231 | 0,255 | 0,788 | |
| | | | | | |
| Alergias | Recuento | 65 | 89 | 96 | 250 |
| | % dentro de condición | 26,00% | 35,60% | 38,40% | 100,00% |
| | % dentro de Grupo | 5,69% | 5,27% | 6,16% | 5,69% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | -0,002 | -0,736 | 0,768 | |
| | | | | | |
| Total | Recuento | 1142 | 1690 | 1559 | 4391 |
| | % dentro de condición | 26,01% | 38,49% | 35,50% | 100,00% |
| | % dentro de Grupo | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% |

Tabla 25. Comparación de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.



Chi cuadrado: 32,127

p-valor: 0,0212

Interpretación: existe relación entre las patologías secundarias y los grupos.

1.% de grupos:

| Condiciones medicas | Grupo con mayor porcentaje |
|---------------------|----------------------------|
| HTA | A |
| Diabetes Tipo 2 | C |
| Metabólico | A |
| Dislipemia | A |
| Ansiedad | C |
| Depresión | C |
| Algias | C |
| ORL | A |
| Otras enfermedades | C |
| Alergias | C |

Tabla 26. Distribución de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.

2.% de diagnósticos secundarios más frecuentes en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 27, muestra el porcentaje de distribución de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.



| Condiciones medicas | GA | GB | GC |
|---------------------|-------|-------|-------|
| HTA | 21,10 | 17,81 | 16,61 |
| Diabetes Tipo 2 | 5,52 | 7,34 | 7,50 |
| Metabólico | 5,69 | 5,50 | 5,39 |
| Dislipemia | 21,19 | 20,12 | 20,72 |
| Ansiedad | 4,29 | 4,79 | 5,00 |
| Depresión | 2,45 | 2,60 | 3,01 |
| Algas | 7,27 | 9,11 | 9,49 |
| ORL | 8,41 | 7,16 | 5,20 |
| Otras enfermedades | 18,39 | 20,30 | 20,91 |
| Alergias | 5,69 | 5,27 | 6,16 |

Tabla 27. Porcentaje de distribución de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.

La figura 27, muestra la distribución de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.

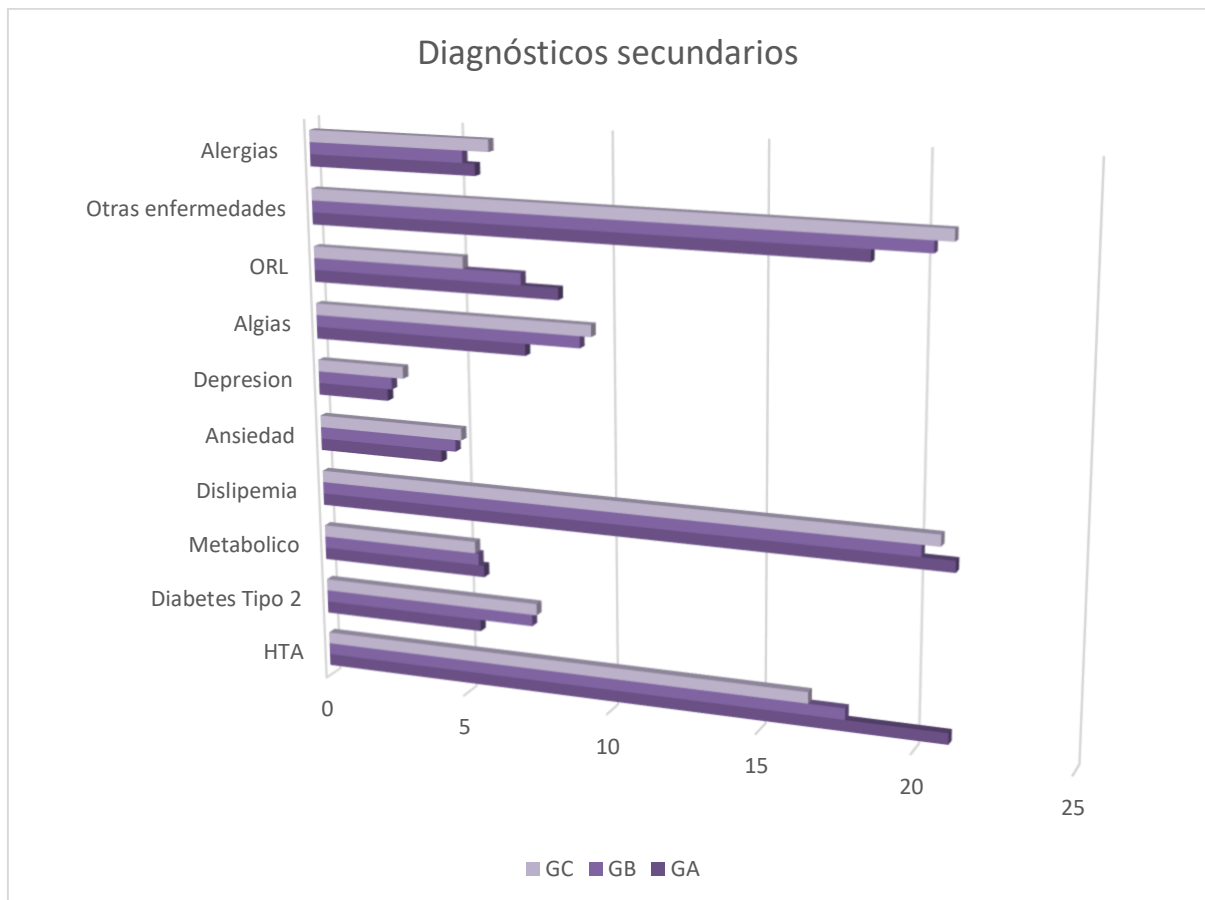


Figura 27. Distribución de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.



8. Antecedentes quirúrgicos en el grupo general y grupos.

La tabla 28 muestra la distribución de los antecedentes quirúrgicos en el grupo de pacientes del grupo general.

| Antecedentes quirúrgicos | 3. | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total | |
|--------------------------|-------|-----------|-----------|-----------|-------|------|
| Abdominal | 3.1. | 116 | 191 | 172 | 479 | 958 |
| Neurológico | 3.2. | 3 | 3 | 2 | 8 | 16 |
| Pelviano | 3.3. | 22 | 15 | 30 | 67 | 134 |
| Fistula perianal | 3.7. | 7 | 11 | 6 | 24 | 48 |
| Hemorroidectomía | 3.8. | 5 | 6 | 7 | 18 | 36 |
| Quiste pilonidal | 3.9. | 0 | 4 | 1 | 5 | 10 |
| Cirugía respiratoria | 3.12. | 11 | 15 | 19 | 45 | 90 |
| Otras Q | 3.13. | 139 | 208 | 209 | 556 | 1112 |
| Total | | 311 | 459 | 459 | 1229 | 2458 |

Tabla 28. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en el grupo general.

La tabla 29 muestra la distribución de los antecedentes quirúrgicos más frecuentes en el grupo de pacientes del grupo general:

| Antecedentes quirúrgicos | 3. | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total |
|--------------------------|-------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Abdominal | 3.1. | 116 | 191 | 172 | 479 |
| Pelviano | 3.3. | 22 | 15 | 30 | 67 |
| Cirugía respiratoria | 3.12. | 11 | 15 | 19 | 45 |
| Otras Q | 3.13. | 139 | 208 | 209 | 556 |
| Total | | 288 | 429 | 430 | 1147 |

Tabla 29. Distribución de los antecedentes quirúrgicos más frecuentes en el grupo general.



La tabla 30, muestra la comparación de antecedentes quirúrgicos en los diferentes grupos de la muestra general.

| Antecedentes quirúrgicos | | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total |
|--------------------------|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| Abdominal | Recuento | 116 | 191 | 172 | 479 |
| | % dentro de condición | 24,22% | 39,87% | 35,91% | 100,00% |
| | % dentro de Grupo | 40,28% | 44,52% | 40,00% | 41,76% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | -0,390 | 0,885 | -0,565 | |
| Pelviano | Recuento | 22 | 15 | 30 | 67 |
| | % dentro de condición | 32,84% | 22,39% | 44,78% | 100,00% |
| | % dentro de Grupo | 7,64% | 3,50% | 6,98% | 5,84% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | 1,262 | -2,009 | 0,974 | |
| Cirugía respiratoria | Recuento | 11 | 15 | 19 | 45 |
| | % dentro de condición | 24,44% | 33,33% | 42,22% | 100,00% |
| | % dentro de Grupo | 3,82% | 3,50% | 4,42% | 3,92% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | -0,089 | -0,446 | 0,519 | |
| Otras Q | Recuento | 139 | 208 | 209 | 556 |
| | % dentro de condición | 25,00% | 37,41% | 37,59% | 100,00% |
| | % dentro de Grupo | 48,26% | 48,48% | 48,60% | 48,47% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | -0,051 | 0,003 | 0,039 | |
| Total | Recuento | 288 | 429 | 430 | 1147 |
| | % dentro de condición | 25,11% | 37,40% | 37,49% | 100,00% |
| | % dentro de Grupo | 100,00% | 100,00% | | 100,00% |

Tabla 30. Comparación de antecedentes quirúrgicos en los diferentes grupos de la muestra general.



Chi cuadrado: 8,314

p-valor: 0,2160

Interpretación: No existe relación entre los antecedentes quirúrgicos y los grupos.

1.-% de grupos:

| Antecedentes quirúrgicos | Grupo con mayor porcentaje |
|--------------------------|----------------------------|
| Abdominal | B |
| Pelviano | A |
| Cirugía respiratorio | C |
| Otras Q | C |

Tabla 31. Distribución de antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

2.-% de los antecedentes quirúrgicos:

La tabla 32, muestra el porcentaje de distribución de antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

| Antecedentes quirúrgicos | GA | GB | GC |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| Abdominal | 40,28 | 44,52 | 40,00 |
| Pelviano | 7,64 | 3,50 | 6,98 |
| Cirugía respiratoria | 3,82 | 3,50 | 4,42 |
| Otras Q | 48,26 | 48,48 | 48,60 |

Tabla 32. Porcentaje de distribución de antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

La figura 28. Muestra la distribución de antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

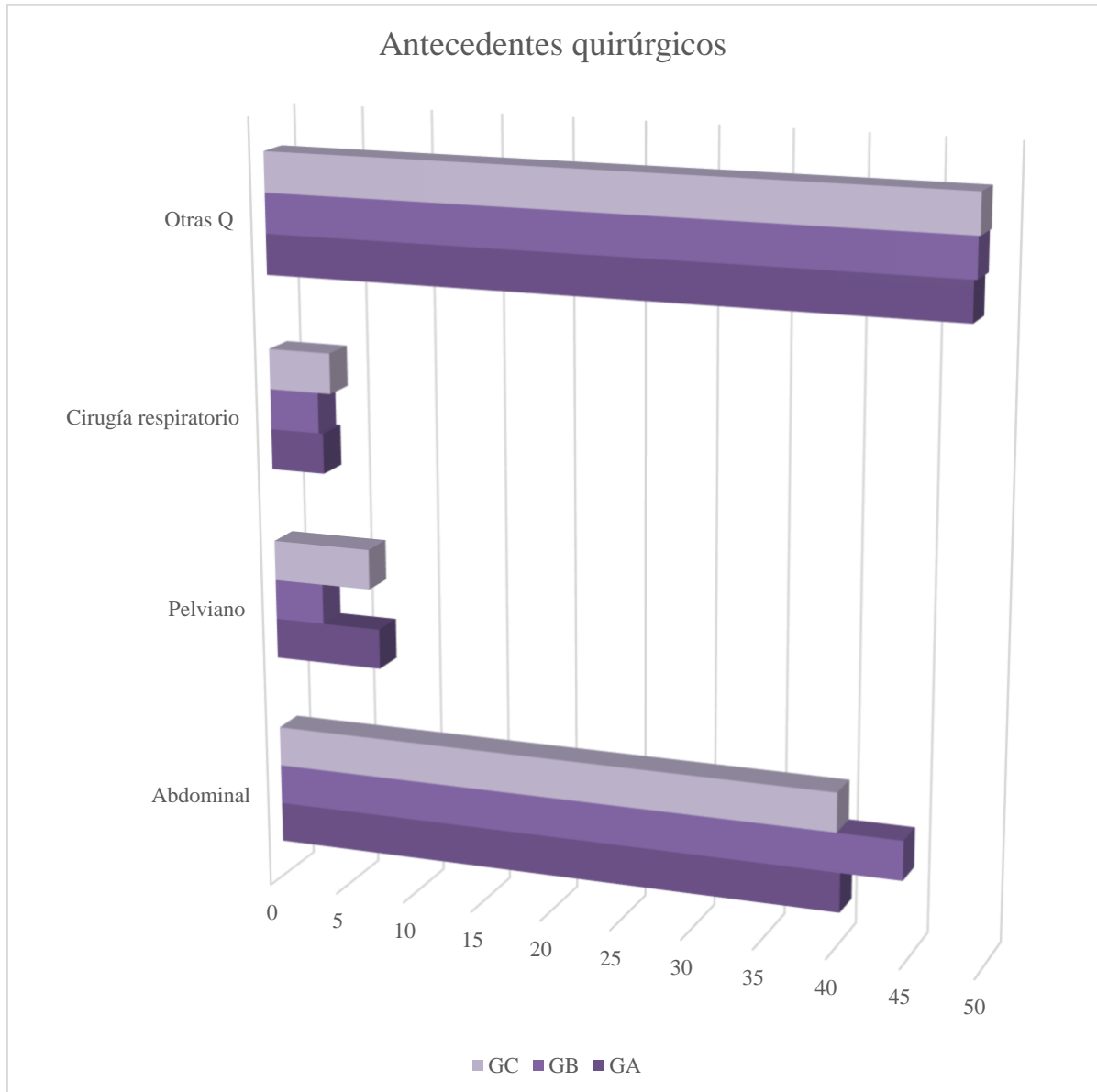


Figura 28. Distribución de antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

9. Tratamientos concomitantes en el grupo general.

La tabla 33, muestra la distribución de tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.



| Tratamientos | 4. | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total |
|---|---------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Diabetes | 4.1. | | | | |
| -Metformina | 4.2. | 51 | 85 | 66 | 202 |
| -Otros antidiabéticos orales (sitagliidina) | 4.3. | 15 | 27 | 29 | 71 |
| -Insulina | 4.4. | 11 | 22 | 25 | 58 |
| Analgésico | 4.5. | | | | |
| -Primer nivel | 4.6. | 66 | 86 | 96 | 248 |
| -Segundo nivel | 4.7. | 21 | 16 | 20 | 57 |
| -Tercer nivel | 4.8. | 11 | 14 | 12 | 37 |
| Broncodilatador | 4.9. | 9 | 7 | 6 | 22 |
| Colesterol-hipolipemiente | 4.11. | 178 | 231 | 231 | 640 |
| Hta | 4.12. | | | | |
| -Ara 2 | 4.13. | 92 | 109 | 82 | 283 |
| -Diurético | 4.14. | 56 | 66 | 62 | 184 |
| -IECA | 4.15. | 82 | 106 | 90 | 278 |
| Protector gástrico | 4.22. | 17 | 19 | 34 | 70 |
| -Almax o ranitidina | 4.23. | 5 | 3 | 2 | 10 |
| -Omeprazol | 4.24. | 84 | 92 | 87 | 263 |
| Psiquiatría | 4.25. | | | | |
| -Benzodiazepina | 4.26. | 41 | 47 | 55 | 143 |
| -Neuroléptico | 4.27. | 4 | 10 | 10 | 24 |
| Otros fármacos psiquiátricos | 4.28. | 11 | 22 | 25 | 58 |
| Respiratorio broncodilatador | 4.29. | 17 | 17 | 16 | 50 |
| | | | | | |
| Otros fármacos | 4.32. | 142 | 190 | 177 | 509 |
| Ácido acetilsalicílico | 4.42.1. | 19 | 27 | 20 | 66 |



| | | | | | |
|----------------------------------|-------|------|------|------|------|
| Antiinflamatorios tipo AINES | 4.43. | 5 | 12 | 12 | 29 |
| Otros antiinflamatorios: INH COX | 4.44. | 3 | 1 | 6 | 10 |
| No tiene | 4.52. | 26 | 56 | 55 | 137 |
| Total | | 1062 | 1351 | 1261 | 3674 |

Tabla 33. Distribución de la Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 34, muestra la distribución de tratamientos concomitantes más frecuentes en los diferentes grupos de la muestra general.

| Tratamientos | 4. | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total |
|---|-------|-----------|-----------|-----------|-------|
| -Metformina | 4.2. | 51 | 85 | 66 | 202 |
| -Otros antidiabéticos orales (sitagliidina) | 4.3. | 15 | 27 | 29 | 71 |
| -Insulina | 4.4. | 11 | 22 | 25 | 58 |
| -Primer nivel | 4.6. | 66 | 86 | 96 | 248 |
| -Segundo nivel | 4.7. | 21 | 16 | 20 | 57 |
| Colesterol-hipolipemiente | 4.11. | 178 | 231 | 231 | 640 |
| -Ara 2 | 4.13. | 92 | 109 | 82 | 283 |
| -Diurético | 4.14. | 56 | 66 | 62 | 184 |
| -IECA | 4.15. | 82 | 106 | 90 | 278 |
| -Alfa-bloqueante | 4.17. | 74 | 64 | 29 | 167 |
| Protector gástrico | 4.22. | 17 | 19 | 34 | 70 |
| -Omeprazol | 4.24. | 84 | 92 | 87 | 263 |
| -Benzodiazepina | 4.26. | 41 | 47 | 55 | 143 |



| | | | | | |
|------------------------------|---------|-----|------|------|------|
| Otros fármacos psiquiátricos | 4.28. | 11 | 22 | 25 | 58 |
| Otros fármacos | 4.32. | 142 | 190 | 177 | 509 |
| Ácido acetilsalicílico | 4.42.1. | 19 | 27 | 20 | 66 |
| No tiene | 4.52. | 26 | 56 | 55 | 137 |
| Total | | 986 | 1265 | 1183 | 3434 |

Tabla 34. Distribución de la Tratamientos concomitantes más frecuentes en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 35, muestra la comparación de tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.

| Tratamientos | | | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total |
|--|--|---|--------------|--------------|--------------|---------|
| -Metformina | Recuento | 1 | 51 | 85 | 66 | 202 |
| | dentro de condición | | 25,25% | 42,08% | 32,67% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | | 5,17% | 6,72% | 5,58% | 5,88% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | | 0,845 | 1,507 | 0,185 | |
| -Otros antidiabéticos orales (sitagliidina) | Recuento | 2 | 15 | 27 | 29 | 71 |
| | dentro de condición | | 21,13% | 38,03% | 40,85% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | | 1,52% | 2,13% | 2,45% | 2,07% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | | 1,423 | 0,027 | 0,843 | |
| -Insulina | Recuento | 3 | 11 | 22 | 25 | 58 |
| | dentro de condición | | 18,97% | 37,93% | 43,10% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | | 1,12% | 1,74% | 2,11% | 1,69% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | | 1,919 | 0,019 | 1,261 | |

Tabla 35. Comparación de Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.



La tabla 36, muestra la comparación de tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.

| Tratamientos | | | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total |
|---------------------------|-------------------------------------|---|--------------|--------------|--------------|---------|
| -Primer nivel | Recuento | 4 | 66 | 86 | 96 | 248 |
| | dentro de condición | | 26,61% | 34,68% | 38,71% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | | 6,69% | 6,80% | 8,11% | 7,22% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | | 0,381 | 0,314 | 1,306 | |
| | | | | | | |
| -Segundo nivel | Recuento | 5 | 21 | 16 | 20 | 57 |
| | dentro de condición | | 36,84% | 28,07% | 35,09% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | | 2,13% | 1,26% | 1,69% | 1,66% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | | 1,312 | 1,189 | 0,007 | |
| | | | | | | |
| Colesterol-hipolipemiente | Recuento | 6 | 178 | 231 | 231 | 640 |
| | dentro de condición | | 27,81% | 36,09% | 36,09% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | | 18,05% | 18,26% | 19,53% | 18,64% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | | 0,181 | 0,096 | 0,502 | |

Tabla 36. Comparación de Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.



La tabla 37, muestra la comparación de tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.

| Tratamientos | | | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total |
|--------------|-------------------------------------|---|--------------|--------------|--------------|---------|
| -Ara 2 | Recuento | 7 | 92 | 109 | 82 | 283 |
| | dentro de condición | | 32,51% | 38,52% | 28,98% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | | 9,33% | 8,62% | 6,93% | 8,24% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | | 1,420 | 0,216 | 2,462 | |
| -Diurético | Recuento | 8 | 56 | 66 | 62 | 184 |
| | dentro de condición | | 30,43% | 35,87% | 33,70% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | | 5,68% | 5,22% | 5,24% | 5,36% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | | 0,190 | 0,047 | 0,030 | |
| -IECA | Recuento | 9 | 82 | 106 | 90 | 278 |
| | dentro de condición | | 29,50% | 38,13% | 32,37% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | | 8,32% | 8,38% | 7,61% | 8,10% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | | 0,059 | 0,126 | 0,348 | |

Tabla 37. Comparación de Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.



La tabla 38, muestra la comparación de tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.

| Tratamientos | | | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total |
|----------------------|---|----|--------------|--------------|--------------|---------|
| -Alfa- bloqueante | Recuento | 10 | 74 | 64 | 29 | 167 |
| | dentro de condición | | 44,31% | 38,32% | 17,37% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | | 7,51% | 5,06% | 2,45% | 4,86% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | | 14,152 | 0,100 | 14,149 | |
| Ranitidina | Recuento | 11 | 17 | 19 | 34 | 70 |
| | dentro de condición | | 24,29% | 27,14% | 48,57% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | | 1,72% | 1,50% | 2,87% | 2,04% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | | 0,478 | 1,786 | 4,052 | |
| -Omeprazol | Recuento | 12 | 84 | 92 | 87 | 263 |
| | dentro de condición | | 31,94% | 34,98% | 33,08% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | | 8,52% | 7,27% | 7,35% | 7,66% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | | 0,953 | 0,246 | 0,143 | |

Tabla 38. Comparación de Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.



La tabla 39, muestra la comparación de tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.

| Tratamientos | | | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total |
|------------------------------|-------------------------------------|----|--------------|--------------|--------------|---------|
| Benzodiazepina | Recuento | 13 | 41 | 47 | 55 | 143 |
| | dentro de condición | | 28,67% | 32,87% | 38,46% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | | 4,16% | 3,72% | 4,65% | 4,16% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | | 0,000 | 0,612 | 0,668 | |
| Otros fármacos psiquiátricos | Recuento | 14 | 11 | 22 | 25 | 58 |
| | dentro de condición | | 18,97% | 37,93% | 43,10% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | | 1,12% | 1,74% | 2,11% | 1,69% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | | 1,919 | 0,019 | 1,261 | |
| Otros fármacos | Recuento | 15 | 142 | 190 | 177 | 509 |
| | dentro de condición | | 27,90% | 37,33% | 34,77% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | | 14,40% | 15,02% | 14,96% | 14,82% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | | 0,118 | 0,033 | 0,016 | |

Tabla 39. Comparación de Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.



La tabla 40, muestra la comparación de tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.

| Tratamientos | | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total |
|------------------------|-------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---------|
| Ácido acetilsalicílico | Recuento | 19 | 27 | 20 | 66 |
| | dentro de condición | 28,79% | 40,91% | 30,30% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | 1,93% | 2,13% | 1,69% | 1,92% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | 0,000 | 0,297 | 0,329 | |
| | | | | | |
| No tiene | Recuento | 26 | 56 | 55 | 137 |
| | dentro de condición | 18,98% | 40,88% | 40,15% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | 2,64% | 4,43% | 4,65% | 3,99% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | 4,522 | 0,607 | 1,290 | |
| | | | | | |
| Total | Recuento | 986 | 1265 | 1183 | 3434 |
| | dentro de condición | 28,71% | 36,84% | 34,45% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |

Tabla 40. Comparación de Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 65,966

p-valor: 0,0004

Interpretación: existe relación entre los tratamientos concomitantes y los grupos.



1.- de grupos:

| Tratamientos | Grupo con mayor porcentaje |
|---|----------------------------|
| -Metformina | B |
| -Otros antidiabéticos orales (sitagliidina) | C |
| -Insulina | C |
| -Primer nivel | C |
| -Segundo nivel | A |
| Colesterol-hipolipemiente | C |
| -Ara 2 | A |
| -Diurético | A |
| -IECA | B |
| -Alfa-bloqueante | A |
| -Ranitidina | C |
| -Omeprazol | A |
| -Benzodiazepina | C |
| Otros fármacos psiquiátricos | C |
| Otros fármacos | B |
| Ácido acetilsalicílico | B |
| No tiene | C |

Tabla 41. Distribución de tratamientos concomitantes en la muestra general.

2.- Porcentaje de la distribución de tratamientos concomitantes:

La tabla 42, muestra el porcentaje de distribución de tratamientos concomitantes en la muestra general.

| Tratamientos | GA | GB | GC |
|---|-------|-------|-------|
| -Metformina | 5,17 | 6,72 | 5,58 |
| -Otros antidiabéticos orales (sitagliidina) | 1,52 | 2,13 | 2,45 |
| -Insulina | 1,12 | 1,74 | 2,11 |
| -Primer nivel | 6,69 | 6,80 | 8,11 |
| -Segundo nivel | 2,13 | 1,26 | 1,69 |
| Colesterol-hipolipemiente | 18,05 | 18,26 | 19,53 |
| -Ara 2 | 9,33 | 8,62 | 6,93 |
| -Diurético | 5,68 | 5,22 | 5,24 |
| -IECA | 8,32 | 8,38 | 7,61 |
| -Alfa-bloqueante | 7,51 | 5,06 | 2,45 |
| -Ranitidina | 1,72 | 1,50 | 2,87 |
| -Omeprazol | 8,52 | 7,27 | 7,35 |
| -Benzodiazepina | 4,16 | 3,72 | 4,65 |
| Otros fármacos psiquiátricos | 1,12 | 1,74 | 2,11 |
| Otros fármacos | 14,40 | 15,02 | 14,96 |
| Ácido acetilsalicílico | 1,93 | 2,13 | 1,69 |
| No tiene | 2,64 | 4,43 | 4,65 |

Tabla 42. Porcentaje de distribución de tratamientos concomitantes en la muestra general.



La figura 29. Muestra la distribución de tratamientos concomitantes en la muestra general.

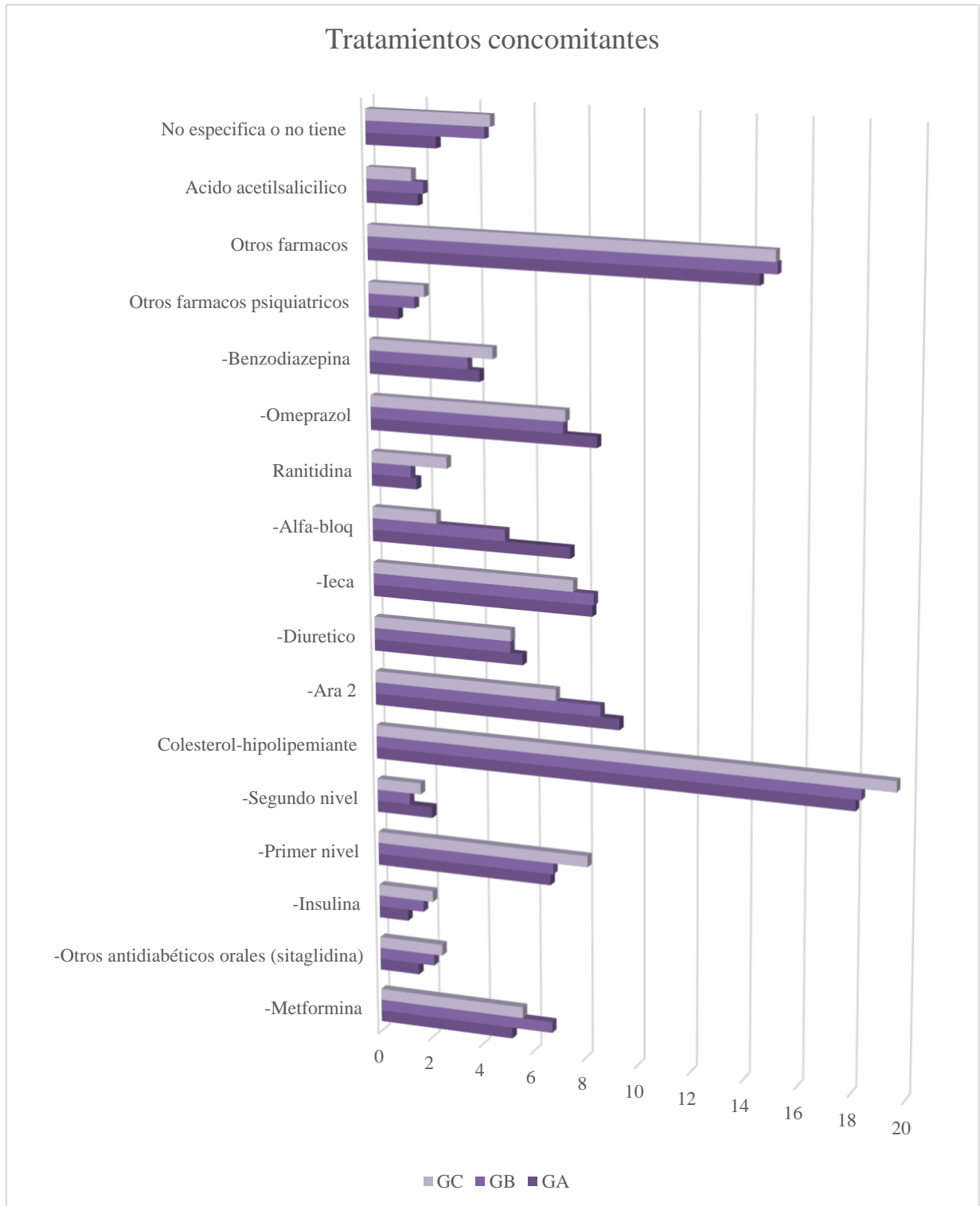


Figura 29. Distribución de tratamientos concomitantes en la muestra general.



10. Hábito tóxicos en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 43, muestra la distribución del hábito tóxico en los diferentes grupos de la muestra general.

| Tóxicos | 5. | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total |
|-------------------|------|-----------|-----------|-----------|-------|
| -Ninguno | 5.1. | 151 | 227 | 225 | 603 |
| Fumador-no consta | 5.2. | 31 | 33 | 35 | 99 |
| -No | 5.3. | 9 | 7 | 8 | 24 |
| -Activo cig/día | 5.4. | 66 | 116 | 118 | 300 |
| -Exfumador | 5.5. | 3 | 2 | 2 | 7 |
| Bebedor | 5.6. | 101 | 125 | 155 | 381 |
| Total | | 361 | 510 | 543 | 1414 |

Tabla 43. Distribución del hábito tóxico en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 44, muestra la comparación del hábito tóxico en los diferentes grupos de la muestra general.

| Tóxicos | | GA, n=518 | GB, n=775 | GC, n=742 | Total |
|-------------------|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| -Ninguno | Recuento | 151 | 227 | 225 | 603 |
| | dentro de condición | 25,04% | 37,65% | 37,31% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | 41,83% | 44,51% | 41,44% | 42,64% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | -0,238 | 0,645 | -0,431 | |
| Fumador-no consta | Recuento | 31 | 33 | 35 | 99 |
| | dentro de condición | 31,31% | 33,33% | 35,35% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | 8,59% | 6,47% | 6,45% | 7,00% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | 1,139 | -0,453 | -0,489 | |



| | | | | | |
|-----------------|-------------------------------------|--------|--------|--------|---------|
| -No | Recuento | 9 | 7 | 8 | 24 |
| | dentro de condición | 37,50% | 29,17% | 33,33% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | 2,49% | 1,37% | 1,47% | 1,70% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | 1,161 | -0,563 | -0,401 | |
| -Activo cig/día | Recuento | 66 | 116 | 118 | 300 |
| | dentro de condición | 22,00% | 38,67% | 39,33% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | 18,28% | 22,75% | 21,73% | 21,22% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | -1,210 | 0,749 | 0,260 | |
| -Exfumador | Recuento | 3 | 2 | 2 | 7 |
| | dentro de condición | 42,86% | 28,57% | 28,57% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | 0,83% | 0,39% | 0,37% | 0,50% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | 0,907 | -0,330 | -0,420 | |
| Bebedor | Recuento | 101 | 125 | 155 | 381 |
| | dentro de condición | 26,51% | 32,81% | 40,68% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | 27,98% | 24,51% | 28,55% | 26,94% |
| | Residuos corregidos: contribuciones | 0,378 | -1,059 | 0,718 | |
| Total | Recuento | 361 | 510 | 543 | 1414 |
| | dentro de condición | 25,53% | 36,07% | 38,40% | 100,00% |
| | dentro de Grupo | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |

Tabla 44. Comparación del hábito tóxico en los diferentes grupos de la muestra general.



Chi cuadrado: 9,208

p-valor: 0,512

Interpretación: existe relación entre el del hábito tóxico y los grupos.

1.- de grupos:

| Tóxicos | Grupo con mayor porcentaje |
|-------------------|----------------------------|
| -Ninguno | B |
| Fumador-no consta | A |
| -No | A |
| -Activo cig/día | B |
| -Exfumador | A |
| Bebedor | C |

Tabla 45. Porcentaje de distribución del hábito tóxico en la muestra general.

2.- de la distribución del del hábito tóxico:

La tabla 46, muestra el porcentaje de distribución del del hábito tóxico en la muestra general.

| Tóxicos | GA | GB | GC |
|-------------------|-------|-------|-------|
| -Ninguno | 41,83 | 44,51 | 41,44 |
| Fumador-no consta | 8,59 | 6,47 | 6,45 |
| -No | 2,49 | 1,37 | 1,47 |
| -Activo cig/día | 18,28 | 22,75 | 21,73 |
| -Exfumador | 0,83 | 0,39 | 0,37 |
| Bebedor | 27,98 | 24,51 | 28,55 |

Tabla 46. Porcentaje de distribución del hábito tóxico en la muestra general.



La figura 30. Muestra la distribución del hábito tóxico en la muestra general.

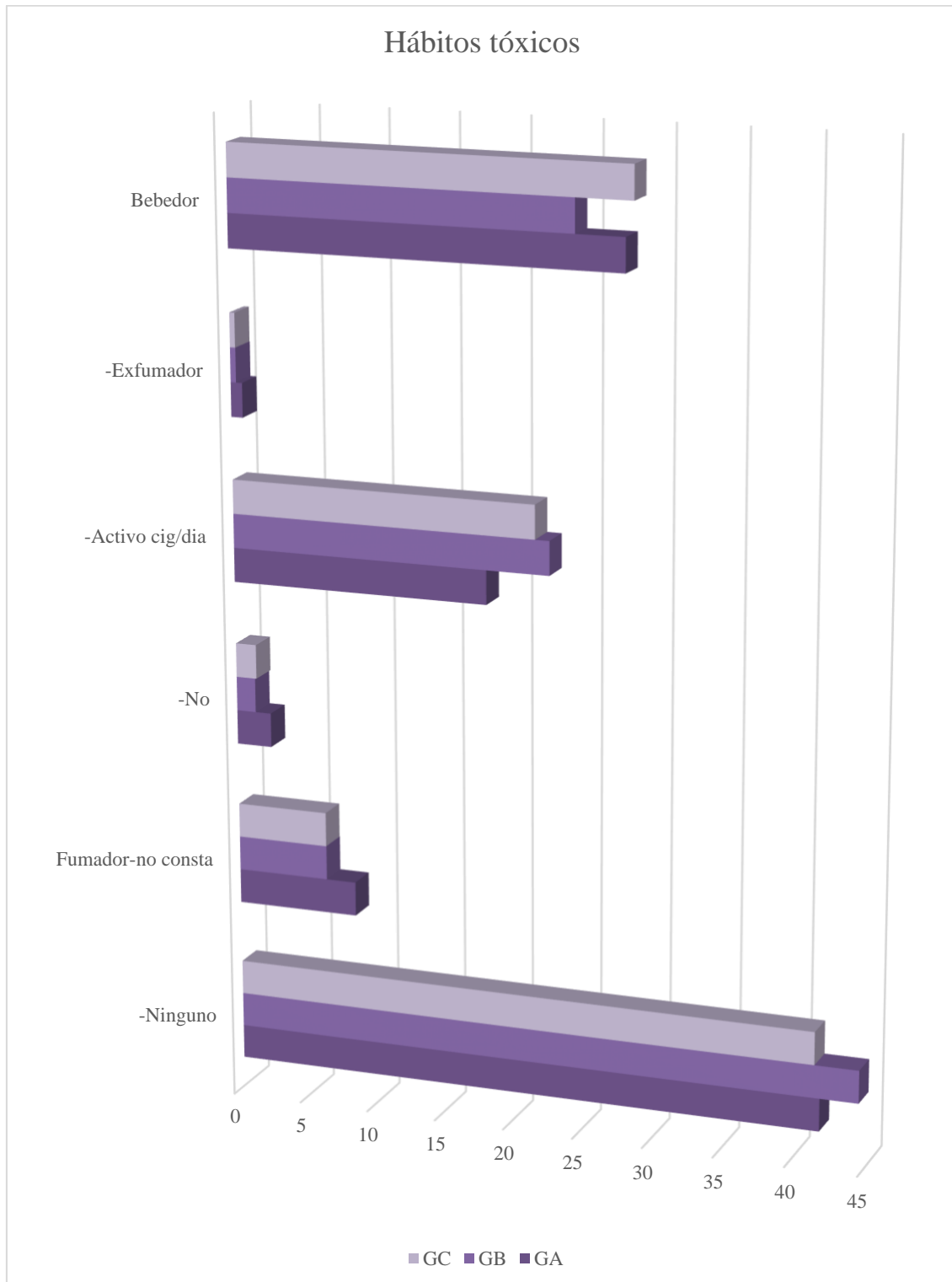


Figura 30. Distribución del hábito tóxico en la muestra general.



11. Escalamiento Multidimensional y Análisis Vectorial.

11.1. Escalamiento multidimensional con método no métrico *proximity scaling* (PROXSCAL): permite la representación espacial, en forma de mapa y figura las proximidades entre las variables y el análisis de la relación entre ellas.

| Medidas de estrés y de ajuste | |
|---|---------------------|
| Dimensionalidad: 2 | |
| Estrés bruto normalizado | ,00510 |
| Estrés-I | ,07143 ^f |
| Estrés-II | ,10679 ^f |
| S-Estrés | ,00971 ^g |
| Dispersión contada para <i>Dispersion Attenuation Factor</i> (D.A.F.) | ,99490 |
| Coefficiente de congruencia de Tucker | ,99745 |
| PROXSCAL minimiza el estrés bruto normalizado. | |
| f. Factor de escalamiento óptimo = 1,005. | |
| g. Factor de escalamiento óptimo = ,992. | |

Tabla 47. STRESS BRUTO normalizado de 0,5%.

La figura 31, muestra el número de dimensiones para representar a las variables, se observa que el codo ocurre en la dimensión tres; siendo el ajuste más adecuado para la representación.

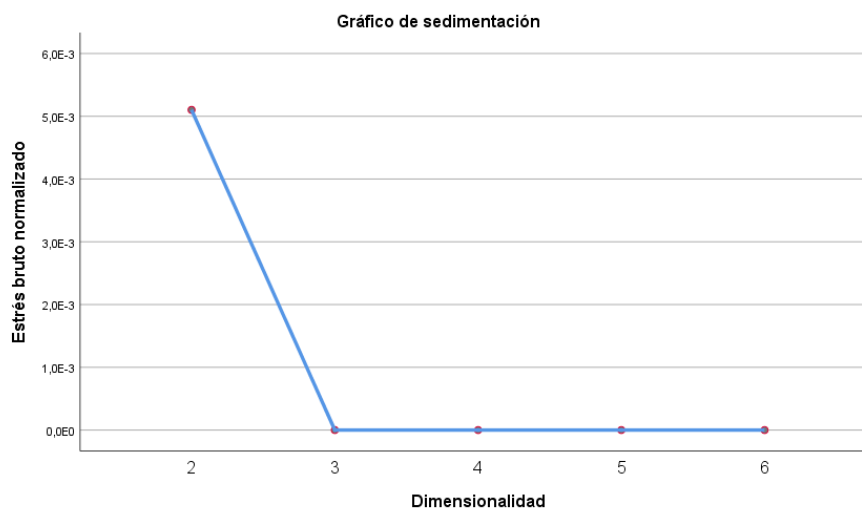


Figura 31. Número de dimensiones para representar a las variables.



La tabla 48, muestra las variables y sus distancias (coordenadas) dentro de cada dimensión, lo que determina la representación de cada variable en las dimensiones.

| Coordenadas finales | | | |
|--------------------------------|-----------|-------|-------|
| Dimensionalidad: 3 | | | |
| | Dimensión | | |
| | 1 | 2 | 3 |
| Edad | -1,522 | 1,252 | -,110 |
| IMC | ,326 | ,015 | -,083 |
| Indice PSA | ,229 | -,289 | -,141 |
| HBP | -1,932 | -,881 | -,342 |
| Prostatitis | 1,141 | ,663 | -,186 |
| Cáncer próstata | 1,136 | ,693 | -,197 |
| Velocidad PSA cuantitativa | 1,843 | -,783 | -,094 |
| Velocidad PSA positiva | 1,093 | -,309 | ,044 |
| Velocidad PSA negativa | 1,073 | -,685 | -,063 |
| Otras Alteraciones Miccionales | -,113 | -,041 | ,000 |
| ITU | ,093 | ,324 | ,185 |
| Algias | -,198 | -,191 | ,181 |
| ORL | ,080 | ,301 | ,245 |
| Otras Enfermedades | -,150 | -,106 | ,144 |
| Alergias | -,134 | -,079 | -,008 |
| HTA | -,008 | ,145 | ,098 |
| DM2 | -,210 | -,213 | ,215 |
| Metabólico | -,081 | ,016 | ,126 |
| DL | -,093 | -,006 | ,086 |
| Ansiedad | -,159 | -,122 | ,139 |
| Depresión | -,181 | -,163 | ,047 |
| Quirúrgico Abdominal | -,132 | -,074 | ,184 |
| Quirúrgico Respiratoria | -,198 | -,195 | -,119 |
| Otros Quirúrgico | -,139 | -,088 | ,073 |
| Quirúrgico Pélvico | -,107 | -,037 | -,599 |
| Metformina | -,081 | ,017 | ,290 |
| Otro antidiabéticos | -,231 | -,250 | ,088 |
| Insulina | -,287 | -,349 | ,077 |
| Analgesico1 | -,129 | -,070 | -,049 |



| | | | |
|------------------------|-------|-------|-------|
| Analgesico2 | ,058 | ,257 | -,322 |
| Hipolipemiente | -,082 | ,012 | ,021 |
| ARA2 | ,064 | ,273 | ,149 |
| Diurético | -,018 | ,126 | ,019 |
| IECA | -,017 | ,129 | ,121 |
| Alfa Bloqueantes | ,362 | ,800 | ,179 |
| Ranitidina | -,271 | -,326 | -,407 |
| IBP | ,010 | ,176 | -,017 |
| BZD | -,096 | -,014 | -,126 |
| Otro Tto psiquiátricos | -,287 | -,349 | ,077 |
| Otro Tto | -,066 | ,041 | ,079 |
| AAS | -,004 | ,153 | ,248 |
| Sin Tto | -,254 | -,289 | ,214 |
| No tóxicos | -,135 | -,081 | ,084 |
| Fumador | -,024 | ,114 | -,096 |
| No Fumador | ,087 | ,309 | -,268 |
| Fumador activo | -,201 | -,198 | ,121 |
| Exfumador | ,217 | ,539 | -,278 |
| Bebedor | -,152 | -,112 | -,136 |
| PSA | -,120 | -,054 | ,106 |

Tabla 48. Variables y sus distancias (coordenadas) dentro de cada dimensión.



La figura 32. Representa la distribución de las variables en la dimensión 1 y 2.

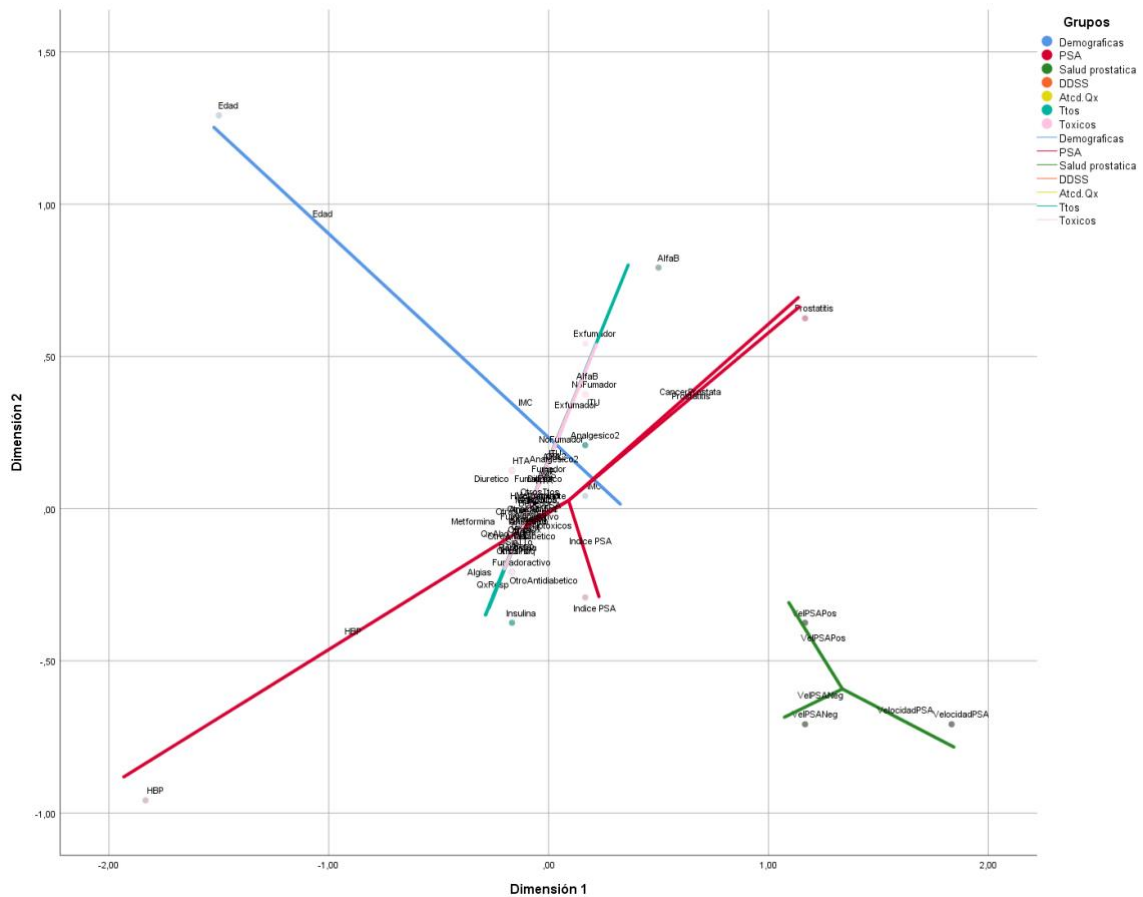


Figura 32. Distribución de las variables en la dimensión 1 y 2.

Se observa que en la dimensión 1 se representan mejor las variables en relación con la salud prostática: nivel de velocidad del PSA, velocidad del PSA positiva y negativa.

El índice de PSA se relaciona con la presencia de prostatitis, cancer de próstata e hiperplasia benigna de próstata. Los tratamientos concomitantes se relacionan con los antecedentes tóxicos fumador activo y exfumador. En la dimensión 2 se relacionan la edad y el IMC.



La figura 33. Representa la distribución de las variables en la dimensión 1 y 3.

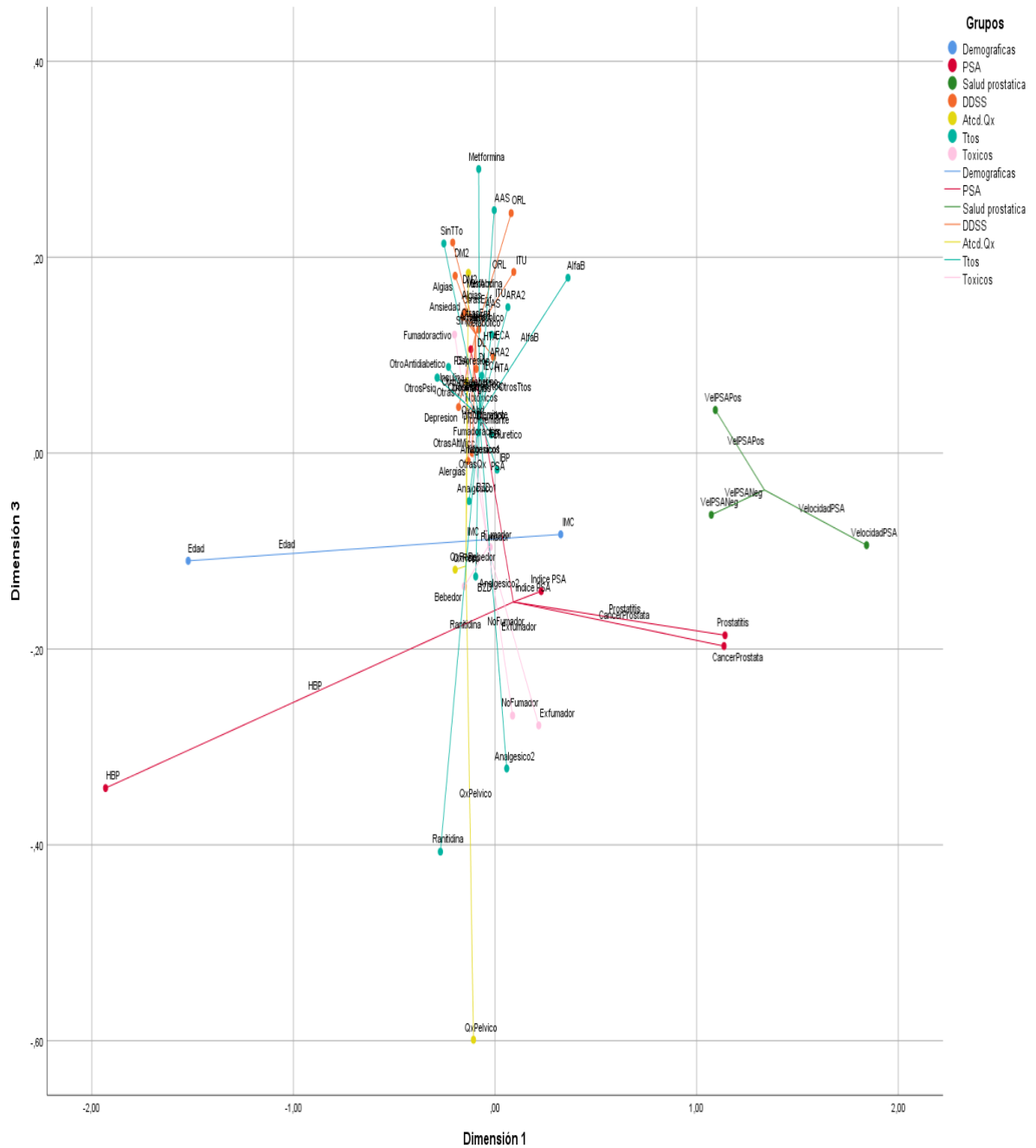


Figura 33. Distribución de las variables en la dimensión 1 y 3.

Se observa que en la dimensión 1 y 3 se representan mejor las variables en relación con los tratamientos concomitantes y los antecedentes patológicos.



La figura 34. Representa la distribución de las variables en la dimensión 2 y 3.

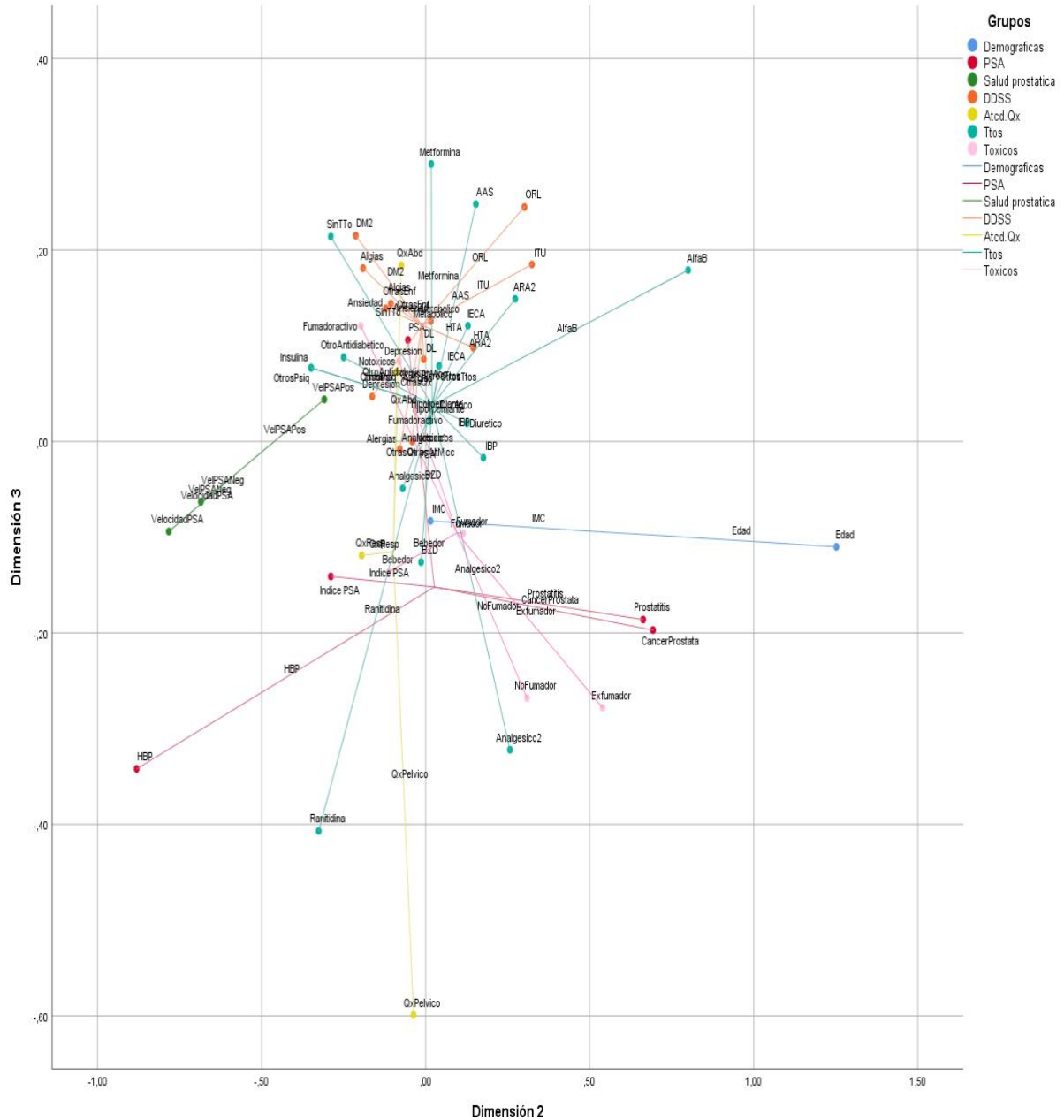


Figura 34. Distribución de las variables en la dimensión 2 y 3.

Se observa que en la dimensión 3 se representan mejor las variables en relación con la salud prostática: velocidad del PSA y dirección del PSA positiva y negativa . El índice de PSA se relaciona con la presencia de prostatitis, cancer de próstata e hiperplasia benigna de próstata.



En la dimensión 2 se observa la representación de los antecedentes patológicos, tratamientos concomitantes y los antecedentes tóxicos fumador activo y exfumador; además se mantiene la relación la edad y el IMC.

11.2. Modelo vectorial.

El objetivo de este modelo es representar las variables en los espacios o dimensiones investigadas, en la figura xxx., se observa la proyección de las variables y la correlación entre los valores de cada una y la proyección en las dimensiones del grupo B y C.

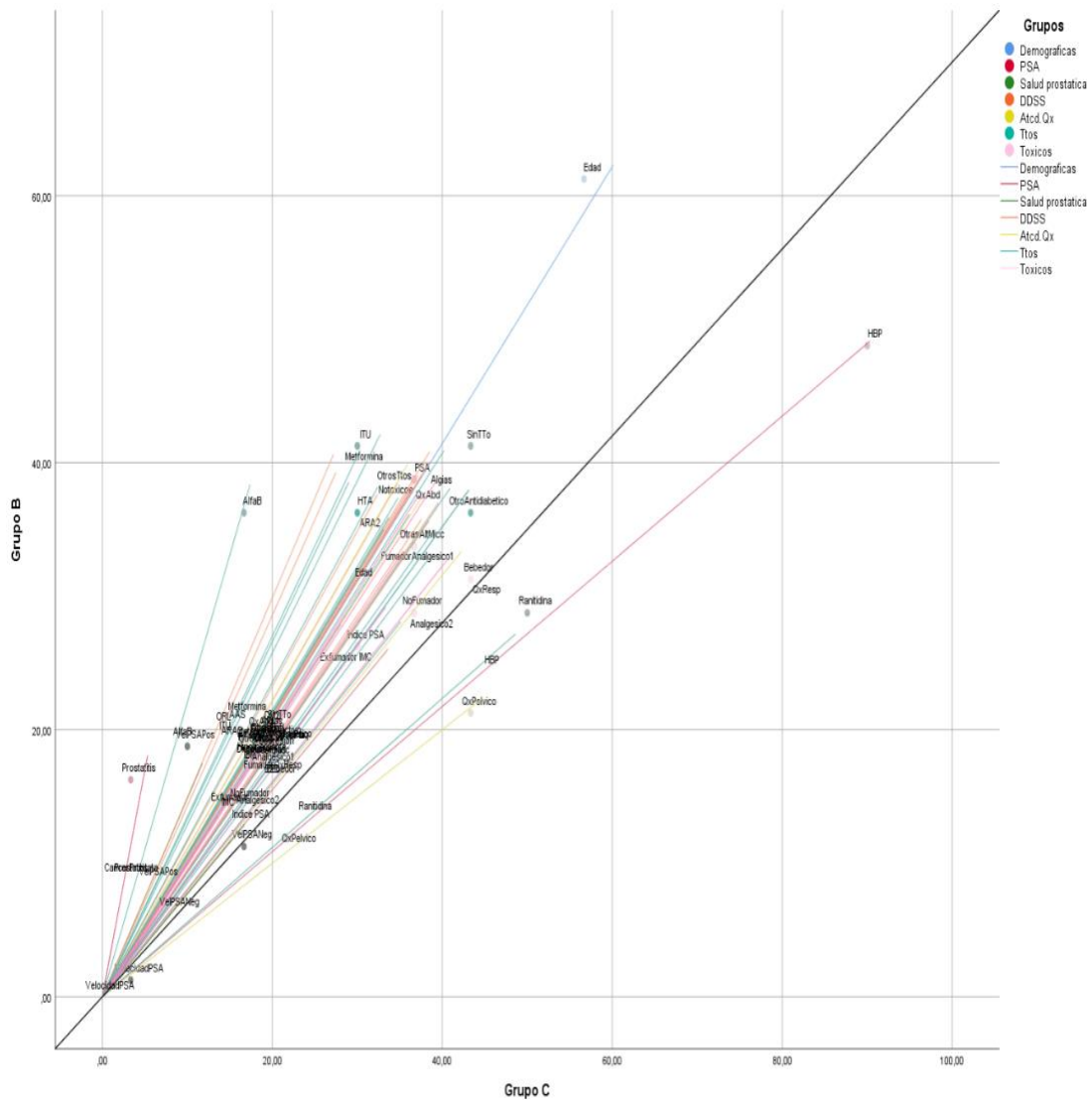


Figura 35. Proyección de las variables y la correlación entre los valores de cada una y la proyección en las dimensiones del grupo B y C.



Las variables con mayor peso y correlación en el grupo B son prostatitis y el tratamiento con alfa bloqueantes, la HTA y el tratamiento con ARA 2, ITU y metformina, la velocidad del PSA positiva también tiene mayor peso en este grupo. En el grupo C se relacionan las variables de HBP, antecedentes quirúrgicos pélvicos y el uso de ranitidina. En la figura 36, se observa la proyección de las variables y la correlación entre los valores de cada una y la proyección en las dimensiones del grupo A y C.

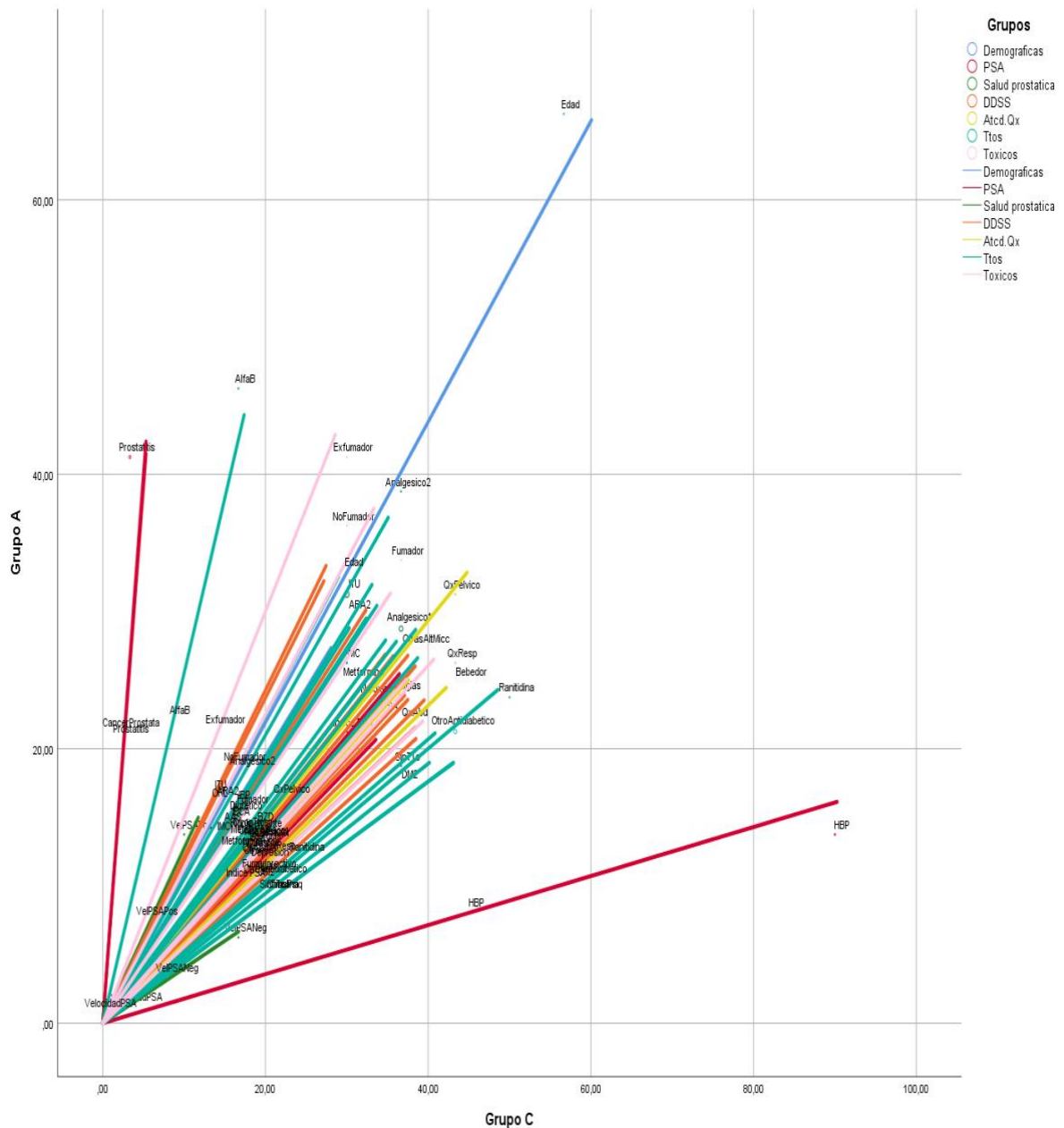


Figura 36. Proyección de las variables y la correlación entre los valores de cada una y la proyección en las dimensiones del grupo A y C.



Las variables con mayor peso y correlación en el grupo A son prostatitis, cancer de próstata, tratamiento con alfa bloqueantes y antecedentes de exfumador. En el grupo C se relacionan las variables de HBP, el antecedente de diabetes mellitus tipo 2, el uso de ranitidina y otros antidiabéticos orales.

La figura 37, se observa la proyección de las variables y la correlación entre los valores de cada una y la proyección en las dimensiones del grupo A y B.

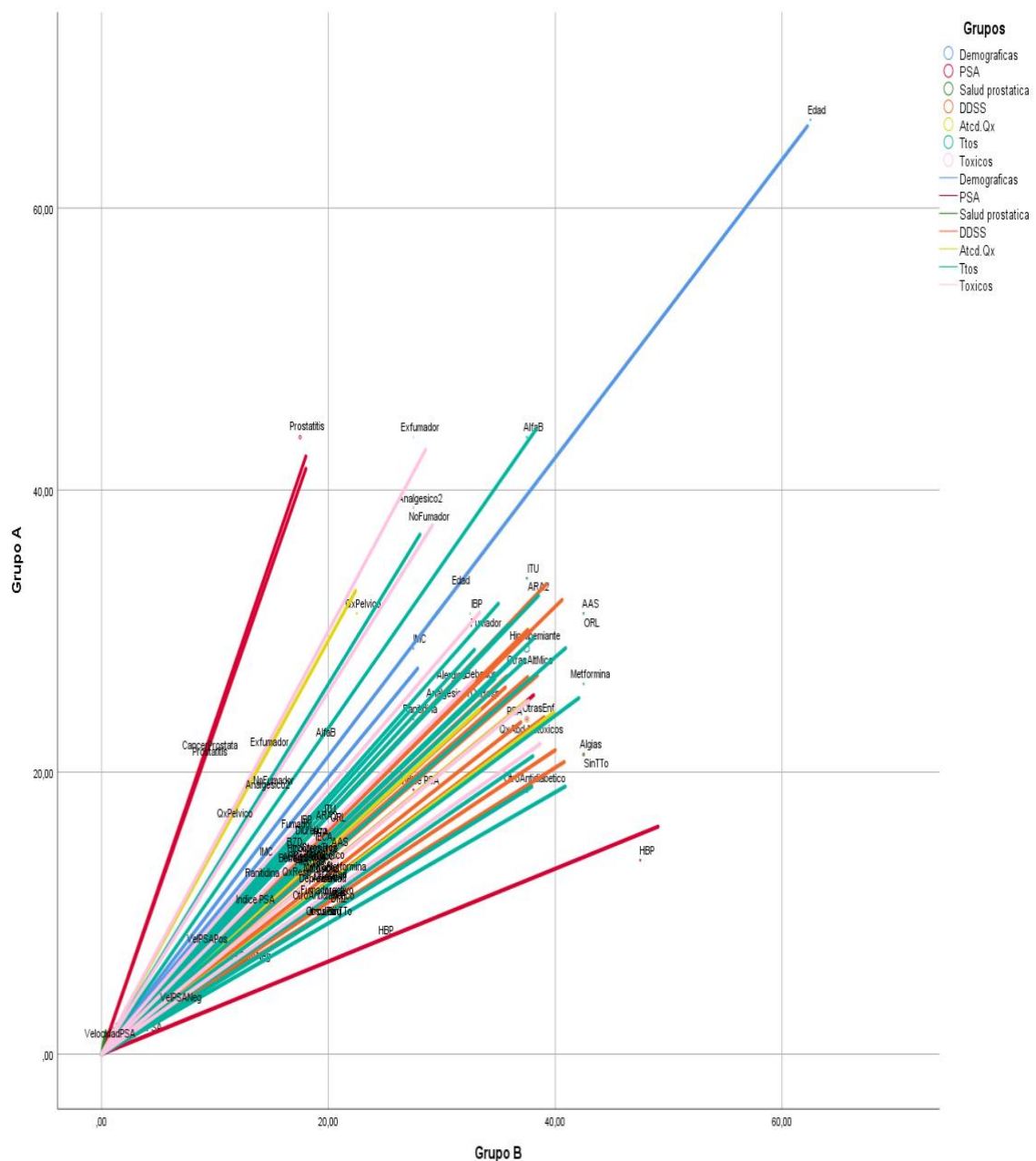


Figura 37. Proyección de las variables y la correlación entre los valores de cada una y la proyección en las dimensiones del grupo A y B.



Las variables con mayor peso y correlación en el grupo A son prostatitis, cáncer de próstata, tratamiento con alfa bloqueantes y antecedentes de exfumador. En el grupo B se relacionan las variables de HBP, los tratamientos concomitantes se correlacionan con sus respectivos antecedentes patológicos.

12.1. Análisis clúster bietápico en el grupo general: se observa las variables más importantes en la muestra general y como se clasifican en 3 clústeres.

El clúster que contiene mejor información y clasificación es el segundo, con un 41,4%, las figuras 38 y 39. muestran el porcentaje y distribución de los clústeres.

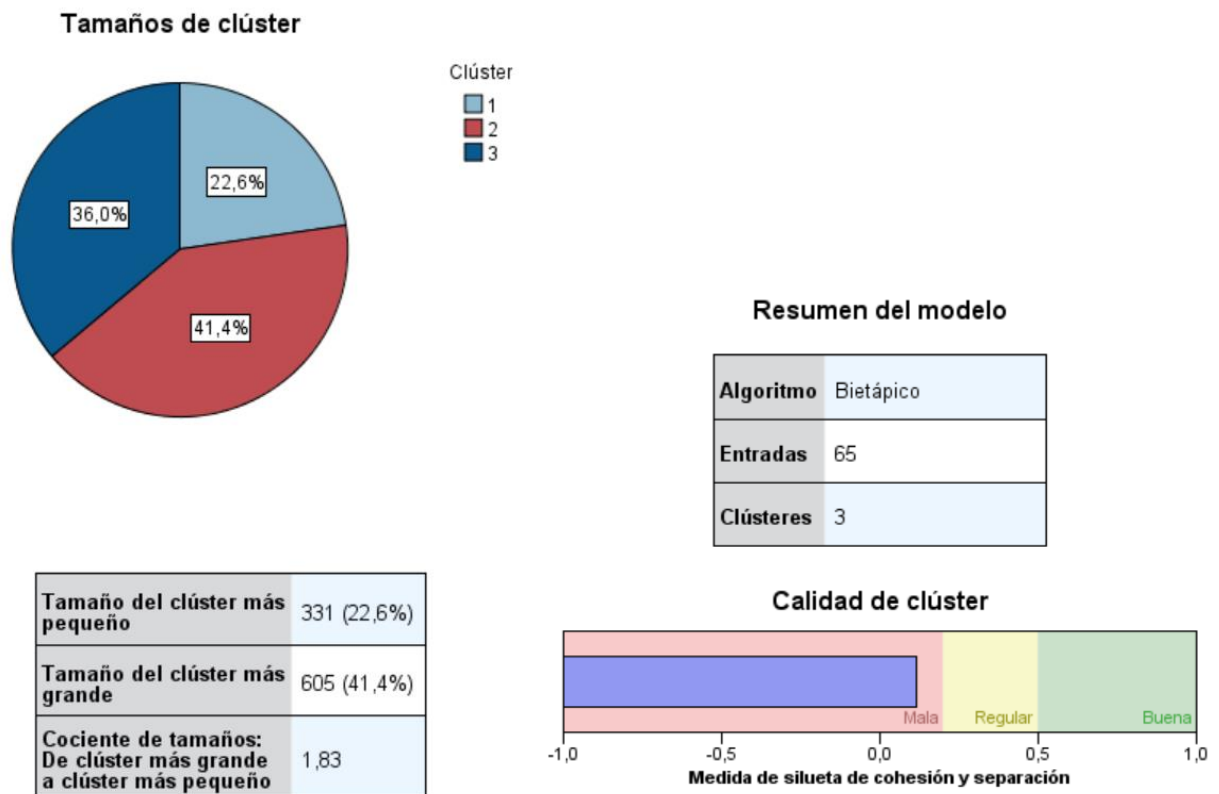


Figura 38 y 39. Análisis clúster bietápico general.



La figura 40, muestra las variables más importantes en los conglomerados siendo la HBP la más importante y la Diabetes mellitus tipo 2 la menos importante entre todas las variables estudiadas.

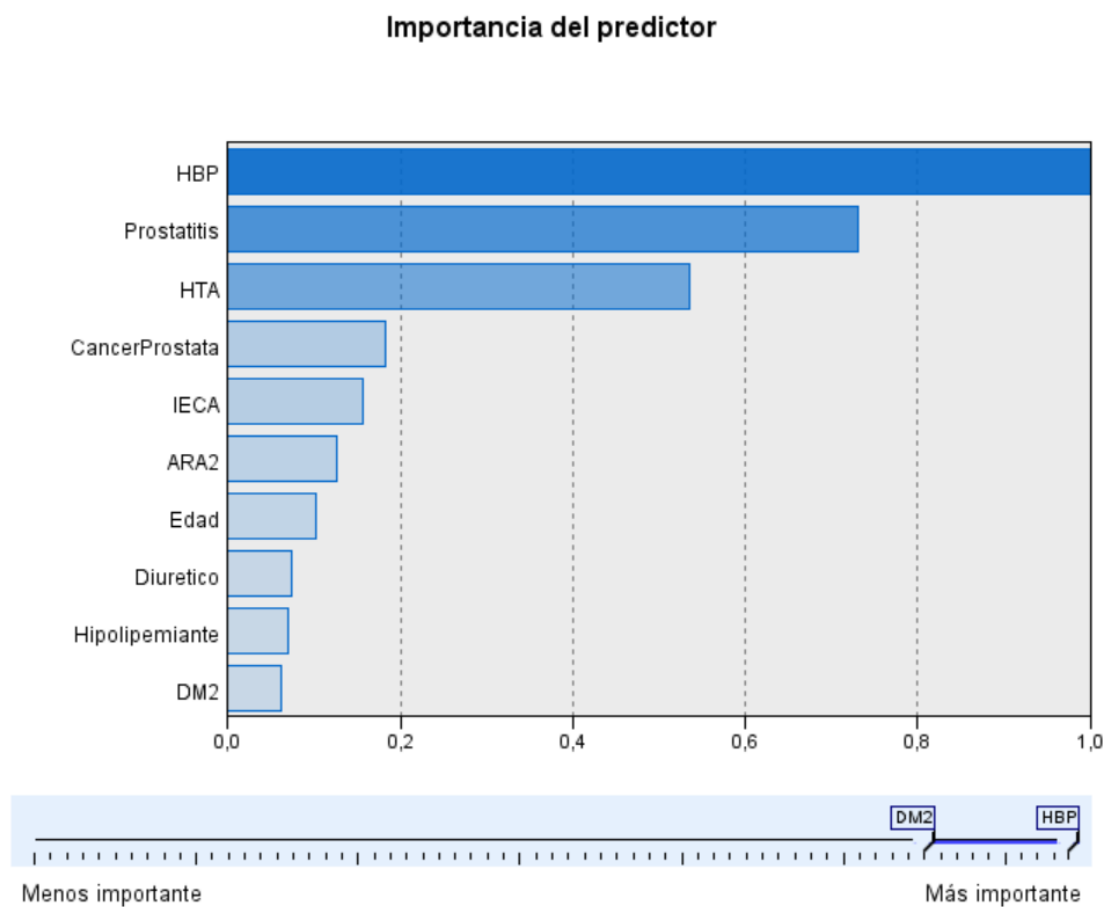


Figura 40. Variables más importantes muestra general.



12.2. Análisis clúster bietápico en el grupo A: se observa las variables más importantes en la muestra general y como se clasifican en 3 clústeres.

El clúster que contiene mejor información y clasificación es el tercero, con un 48,6%, las figuras 41 y 42, muestran el porcentaje y distribución de los clústeres.

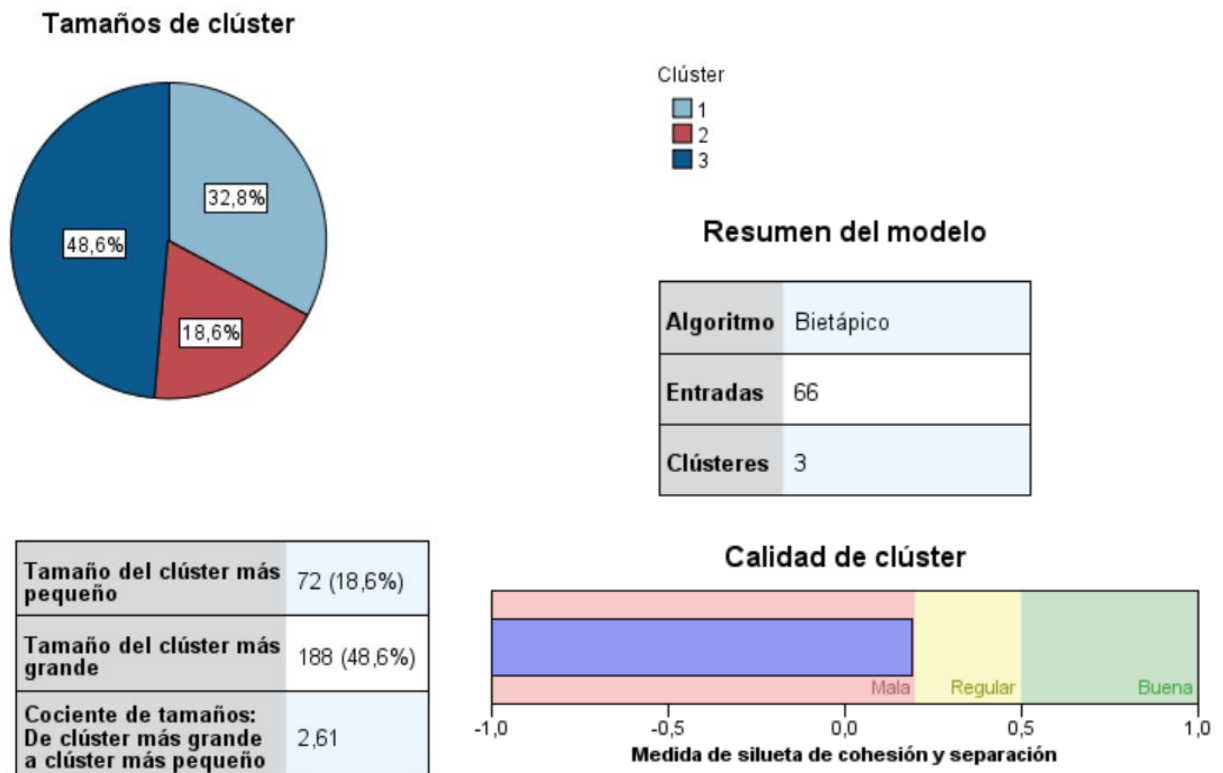


Figura 41 y 42. Análisis clúster bietápico grupo A.



La figura 43, muestra las variables más importantes en los conglomerados siendo la salud prostática la más importante y la terapia con alfa bloqueantes la menos importante entre todas las variables estudiadas.

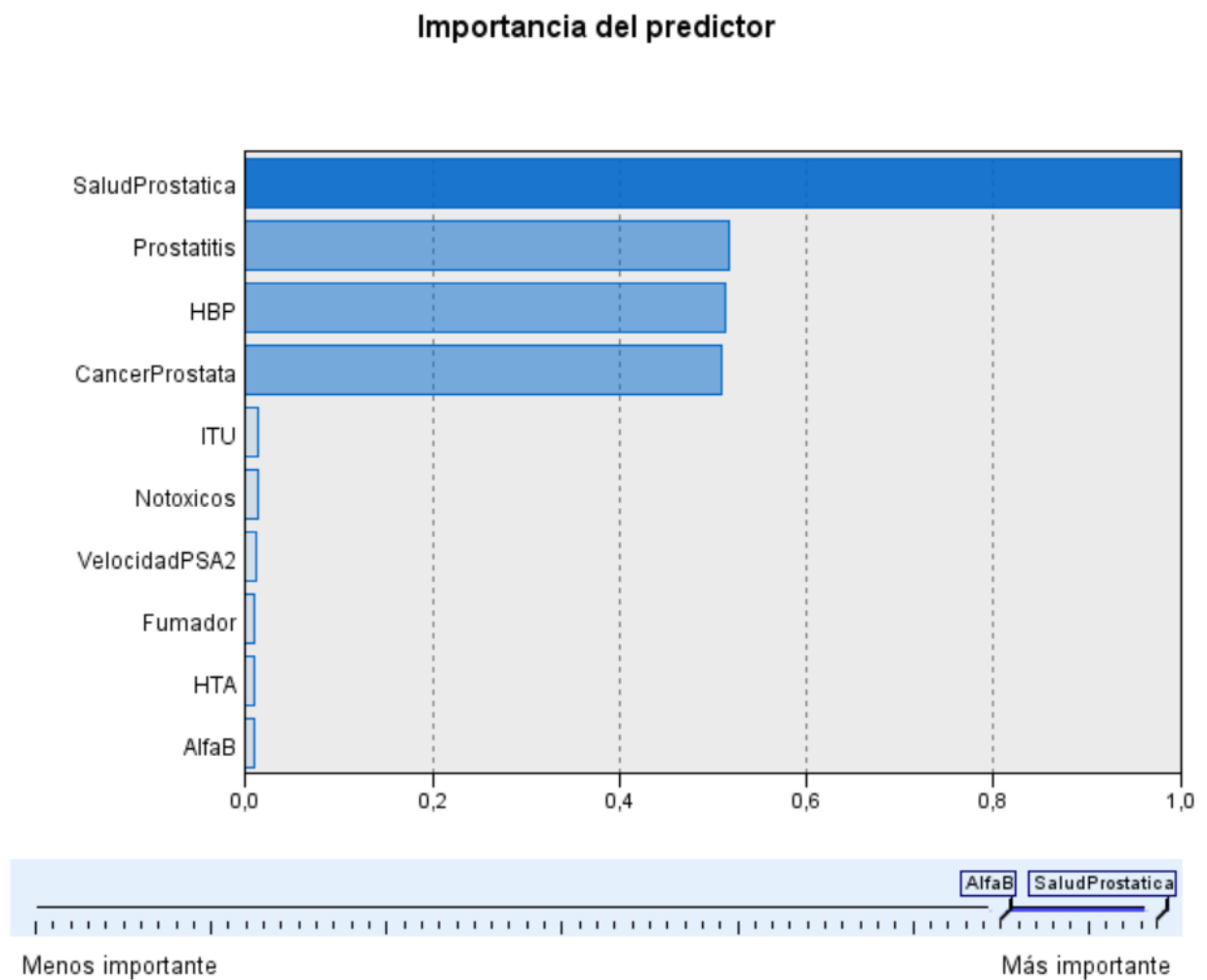


Figura 43. Variables más importantes grupo A.



12.3.Cluster Bietápico en el grupo B: se observa las variables más importantes en el estudio y como se clasifican en 3 clústeres.

El clúster que contiene mejor clasificación e información es el primero, con un 51,6%, las figuras 44 y 45, muestran el porcentaje y distribución de los clústeres.

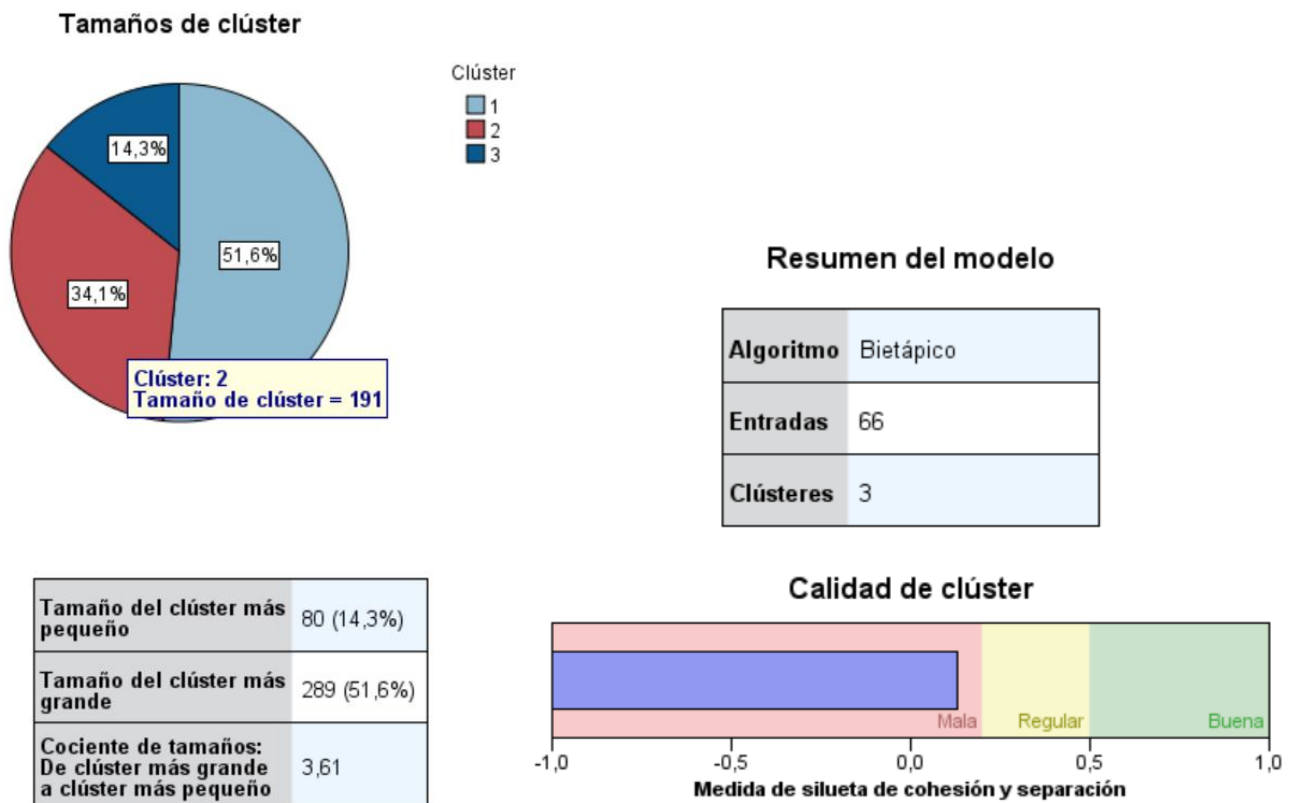


Figura 44 y 45. Análisis clúster bietápico grupo B.



La figura 46, muestra las variables más importantes en los conglomerados siendo la prostatitis la más importante y el tratamiento con ARA 2 el menos importante entre todas las variables estudiadas.

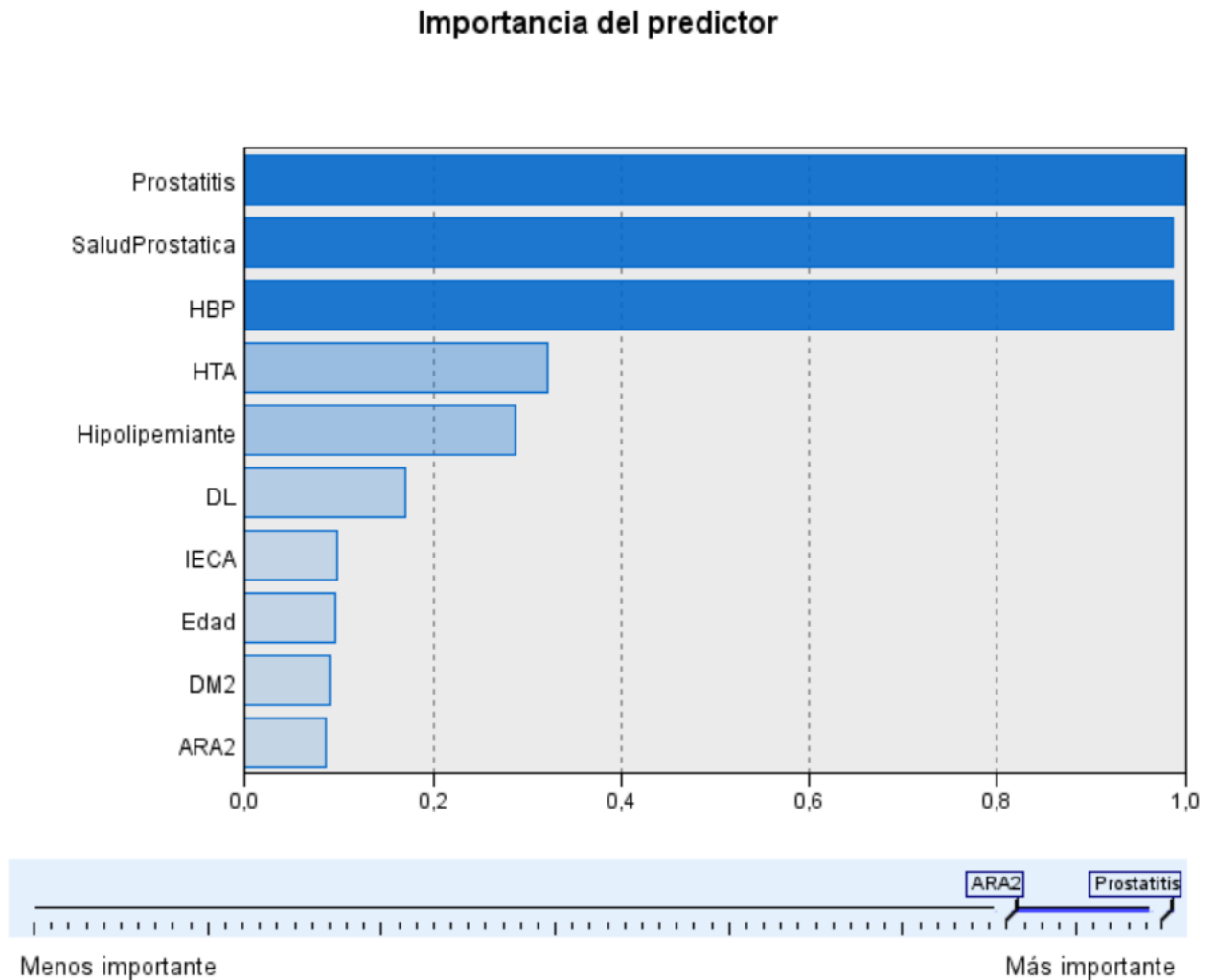


Figura 46. Variables más importantes en los conglomerados grupo B.



12.4.Cluster Bietápico en el grupo C: se observa las variables más importantes en el estudio y como se clasifican en 3 clústeres.

El clúster que contiene mejor clasificación e información es el segundo, con un 57%, las figuras 47 y 48, muestran el porcentaje de distribución de los clústeres.

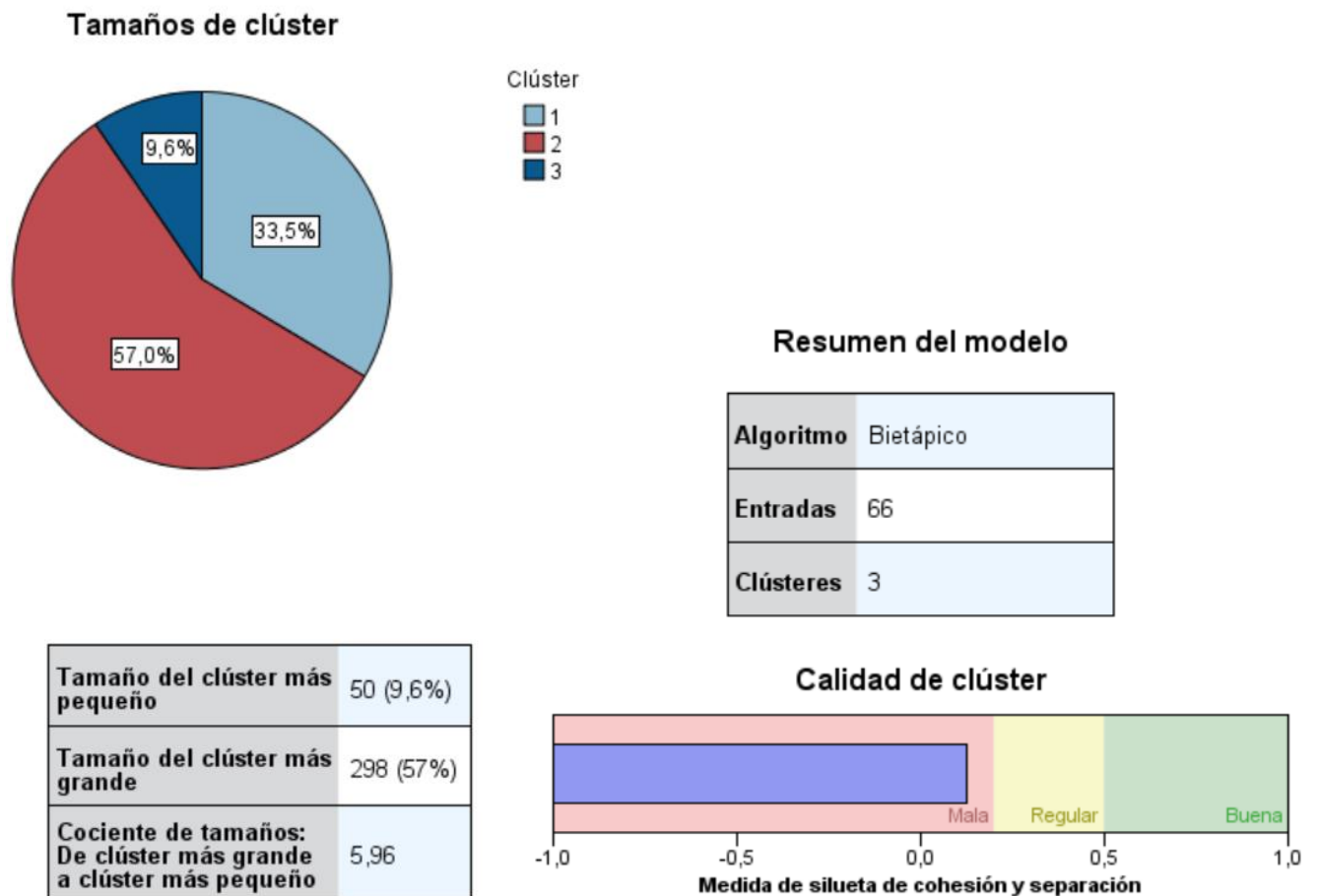


Figura 47 y 48. Análisis clúster bietápico grupo C.



La figura 49, muestra las variables más importantes en los conglomerados siendo la prostatitis la más importante y el tratamiento con metformina el menos importante entre todas las variables estudiadas.

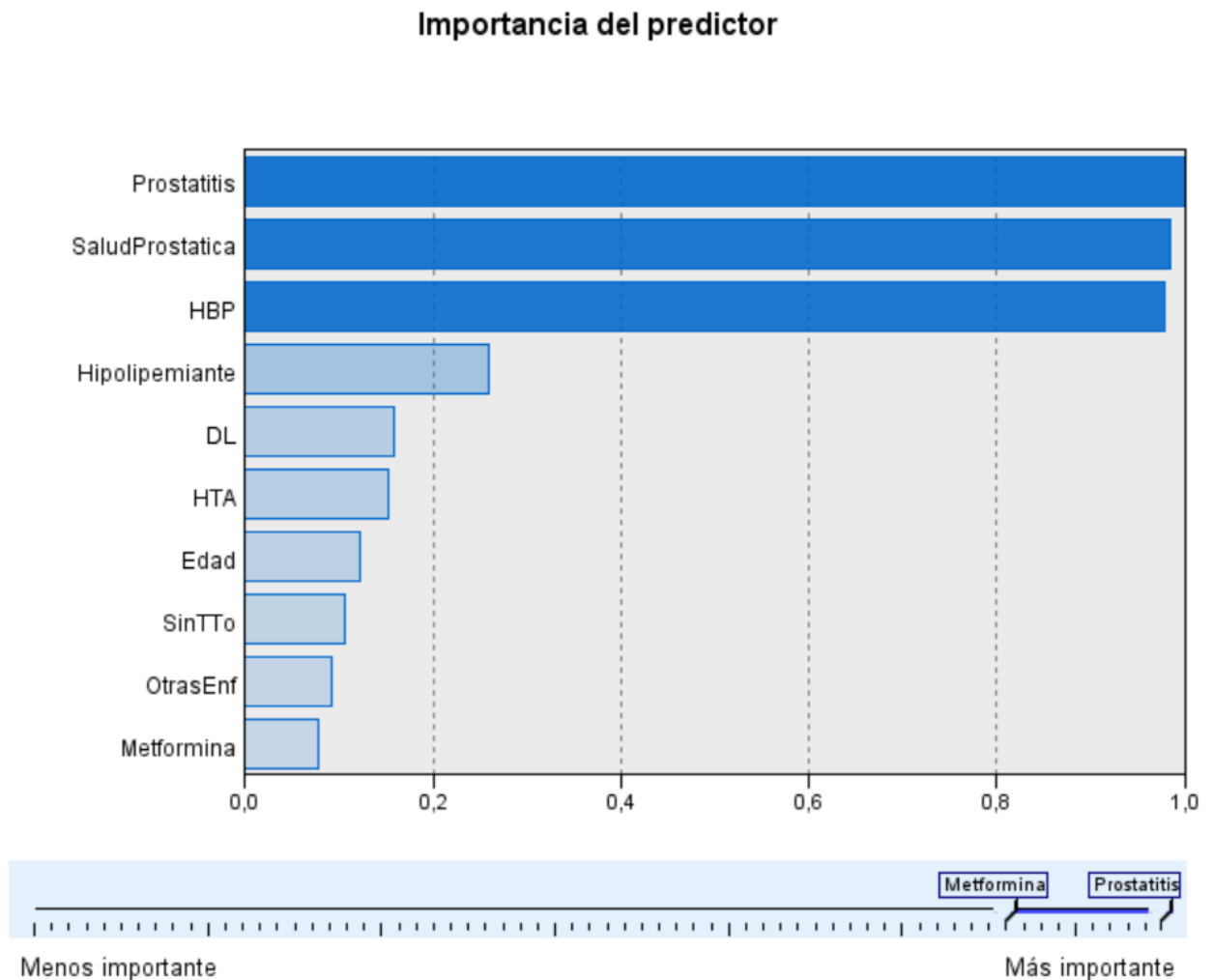


Figura 49. Variables más importantes en los conglomerados grupo C.

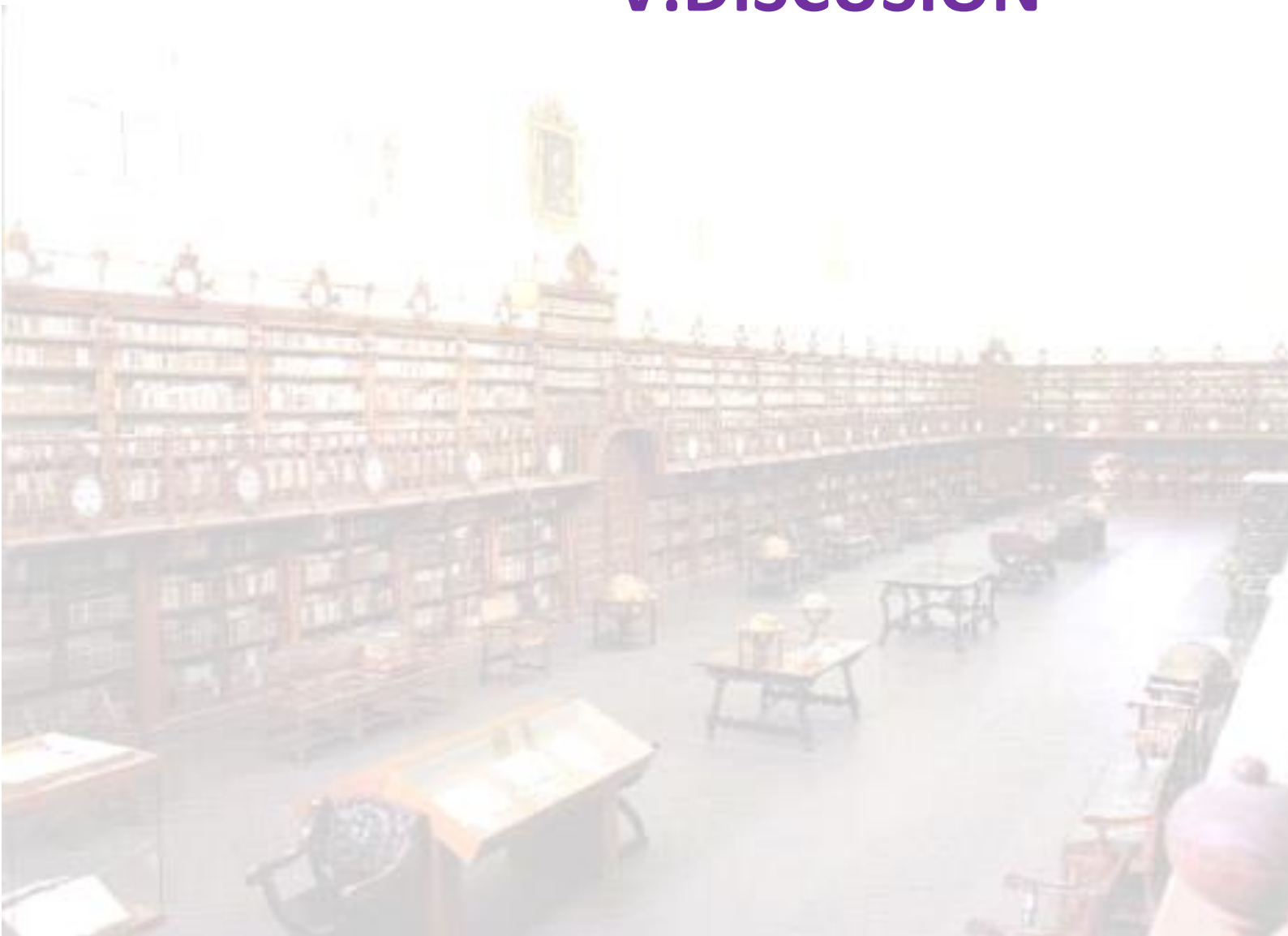


**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Tesis Doctoral

V.DISCUSIÓN





El análisis del PSA, se ha convertido en el marcador tumoral más útil en el diagnóstico y monitorización del cáncer de próstata. Permite un diagnóstico precoz de la enfermedad y en general se correlaciona bien con el estadio patológico. De todas formas, no debe olvidarse que un 20% de los cánceres de próstata poseen valores normales de PSA [205]. Un PSA sérico superior a 10 ng/ml es altamente sugestivo de cáncer, sobre todo con un tacto rectal sospechoso. Pero hay una zona de valores de PSA entre 4–10 ng/ml en la que se solapan los diagnósticos de patología prostática benigna y maligna [28].

La falta de especificidad en estos rangos se ha intentado solventar introduciendo la determinación de otros índices que pretenden aumentar la especificidad [205].

Además del cáncer de próstata, algunos estados benignos (no cancerosos) pueden causar que aumente la concentración del PSA en el hombre. Las afecciones benignas más comunes de próstata que causan que se eleve la concentración del PSA son la prostatitis (inflamación de la próstata) y la hiperplasia benigna de la próstata (BPH) o agrandamiento de la próstata. No existe evidencia de que la prostatitis o que la hiperplasia benigna de la próstata causen cáncer, pero es posible que un hombre presente una o ambas afecciones y que tenga también cáncer de próstata.

1. Variables antropométricas

En lo relativo a la edad, podemos observar que la edad inferior son 47 años; cabe destacar que este estudio estaba planteado para mayores de 50 años, pero se acepta un margen de +/- 3 años cuando el investigador tenía la sospecha de patología prostática.



La edad media fue 62,35 años, con una mediana de 61 años y un rango de 47-94, la edad fue inferior en el grupo GC.

El *Baltimore Longitudinal Study of Aging* estudió si la obesidad, la glucosa plasmática en ayunas y la diabetes se asociaban con la hipertrofia prostática. Este análisis, halló una correlación positiva entre el índice de masa corporal y el volumen de la próstata. El riesgo era mayor en hombres obesos [256].

El índice de masa corporal medio fue 27,89, la mediana 27,58 y el rango de 18,76 hasta 57,13 y no hubo diferencias en la distribución del índice de masa corporal entre los 3 grupos.

2.Velocidad del PSA

Es el incremento en la concentración de PSA en relación al tiempo. Incrementos superiores a 0,75 ng/ml/año o superiores al 20% de la concentración basal sugieren de cáncer de próstata. No es un método estándar [205]

Respecto a la velocidad de PSA, la velocidad media de PSA fue 0,69, con una mediana de 0,13 y un rango de 0,001 hasta 34,46. La velocidad de PSA fue inferior en GC y fue mayor en GA.

Es de gran relevancia es la dirección de la velocidad del PSA, el 54,92 % de individuos estudiados presentan una velocidad ascendente, mientras que el 45,08 % restante tienen una velocidad descendente. Sí hay diferencias en la velocidad de PSA entre los grupos, es más frecuente una velocidad positiva del 69,16% en GA, y 57,54% en GB; siendo más frecuente una velocidad negativa en el grupo GC representando un 58,72%.



En cuanto a la interpretación clínica de la velocidad de PSA, se determina que cuando tiene un valor superior del 0,75 ng/L/año en velocidad positiva; se asocia a cáncer de próstata, por lo tanto, nuestros resultados son coherentes; y que la velocidad positiva mayoritaria de nuestra muestra sea más frecuente en el grupo GA; siendo la velocidad negativa sea más frecuente en grupo GC, estando en concordancia con los estudios publicados en el ámbito científico.

3. Índice PSA

El índice de PSA presenta una media de 27,39% con una mediana de 24,29 y un rango de 3.7 a 115 y si hubo diferencias en el índice de PSA entre los grupos, es inferior en GA con un índice medio de 20,65 una media de 18,68 y un rango de 3,7 hasta 75,85; y superior en GC con un índice de 33,56%, 29,63 de mediana y un rango de 6,25 a 115.

Actualmente se considera que el índice por debajo de 15% está asociado a cáncer; y un índice por encima del 20- 25% está asociado a patología benigna, con lo cual los resultados de índices obtenidos en nuestro estudio son totalmente coherentes con la literatura existente hasta la fecha.

4. Diagnóstico urológico principal

En relación con la distribución del diagnóstico urológico principal, en la muestra general hubo una representación de 5,55% de pacientes con cáncer prostático, codificado como 3. Un 15,82% con diagnóstico codificado como 2, que puede ser neoplasia intraepitelial prostática (PIN) o prostatitis u otro tipo de inflamación del tracto urinario inferior, es decir, de la próstata. Y diagnóstico codificado como 1, correspondiente a hiperplasia benigna de próstata o próstata normal, representó un 78,62% de los casos.



Si hay diferencias en la distribución de este diagnóstico principal. El grupo GA presenta valores de PSA mayores o igual a 2,01 ng/ml, es decir presenta mayor número de pacientes con cáncer suponiendo un 19,69% del grupo. En este mismo grupo el 30,50% son PIN o prostatitis.

En el grupo GC los niveles de PSA son más bajos, presentando más diagnósticos correspondientes a HBP o normal; suponiendo el 91,79% del grupo GC.

En cuanto a la distribución de las condiciones del suelo pelviano, teniendo en cuenta que tenemos incontinencia urinaria, incontinencia de esfuerzo, mixta, dolor en el tracto urinario inferior, u otras alteraciones como pueden ser estenosis, retención urinaria, hematuria cistitis, pielonefritis o enfermedad inflamatoria pélvica, encontramos que no hay diferencias de distribución entre los 3 grupos con una $p=0,364$.

5. Diagnósticos secundarios

Con respecto a la distribución de diagnósticos secundarios en la muestra general podemos determinar que el 18,24% de pacientes tienen hipertensión arterial, 6,92% presentan diabetes mellitus tipo II, dislipemia en un 20,61%, , ansiedad 4,74% , trastorno metabólico distinto a dislipemia 5,51%, trastorno depresivo mayor 2,71%, algias 8,77%, trastorno otorrinolaringológico 6,79%, otras enfermedades o alteraciones 20,02% y alergias 5,69%.

Sí hay diferencias en la distribución de los diagnósticos secundarios entre los grupos ($p=0,0212$), en GB no hay ninguna prevalencia de los diagnósticos secundarios, sin embargo en GA hay más prevalencia de hipertensión arterial 21,10%, trastorno metabólico distinto a la dislipemia aislada 5,69%, dislipemia 21,19% y otorrinolaringológico 8,14%.



En GC es más frecuente la diabetes mellitus tipo II 7, 50%, ansiedad 5%, depresión mayor 3,01%, algias diversas 9,49%, otras enfermedades o alteraciones 20,91% y alergias 6,16%.

Se ha visto que la dislipemia podría ser un factor de riesgo, siendo un trastorno metabólico que se asocia con patología prostática, en este caso, nuestro estudio es totalmente coherente con la literatura, es decir que la dislipemia y el trastorno metabólico está asociado a la enfermedad prostática, siendo más frecuente en el grupo GA.

Sin embargo en el grupo GC existen alteraciones que no tienen nada que ver de manera directa con la próstata, como por ejemplo la ansiedad y la depresión u otras alteraciones que son totalmente ajenas. Llama la atención que los hombres que no tienen absolutamente nada que ver con la patología prostática orgánica tienen mas ansiedad, depresión.

También es destacable la presencia de diabetes, siendo más frecuente la diabetes tipo II en el grupo C, que presenta niveles de PSA más bajos.

Con estos resultados podemos determinar que al igual que en la literatura existente, la dislipemia y el trastorno metabólico son más frecuentes en GA. Encontrando como factor novedoso y controvertido que la diabetes mellitus tipo I, es mas frecuente en GC.

6. Antecedentes quirúrgicos

Respecto al análisis de los antecedentes quirúrgicos, se observa que hay gran variedad de intervenciones realizadas a los pacientes estudiados: cirugía abdominal, neurológica, pelviana, fistula perianal, hemorroidectomía, quiste piramidal, cirugía respiratoria y otras cirugías.



Dentro de las cirugías abdominales lo más frecuente es la colecistectomía, y dentro de la cirugía pelviana la más frecuente es la herniorrafia inguinal.

Tiene importante relación con la próstata la fístula perianal, encontrando 48 casos en la muestra general que son el 2,35%, hemorroidectomía 36 casos que son el 1,76% y quiste piramidal 10 casos que son el 0,49%. Se observa que, aunque en el grupo A es más frecuente la cirugía pelviana en el grupo B la cirugía abdominal y el grupo C la cirugía respiratoria u otro tipo de cirugías, no hay diferencia en la distribución de los antecedentes quirúrgicos, $p=0,21$. Los antecedentes quirúrgicos no tienen importancia en este estudio.

7. Tratamientos concomitantes

Realizamos el estudio de los tratamientos concomitantes, porque a veces las enfermedades tienen diferentes tratamientos que pueden tener interferencia con la salud prostática, y además es un análisis que resulta interesante por las posibles relaciones que podemos encontrar.

En GB observamos que no existía ninguna enfermedad predominante, sin embargo en los tratamientos concomitantes sí vamos a encontrar diferencias entre los grupos, inclusive la predominancia de algunos medicamentos en el grupo B.

En la muestra general se observa que consumen metformina el 5,88% de pacientes, otros antidiabéticos orales tipo sitagliptina un 2,07% de pacientes, insulina el 1,69% de pacientes, analgésicos de primer nivel el 7,2% de pacientes, y analgésicos de segundo nivel un 1,66% de pacientes.



El consumo de metformina y de otros antidiabéticos orales es coherente con la prevalencia de la diabetes en la población general, la cual se encuentra en torno al 6% de los hombres. Estas cifras de diabetes mellitus se han observado en la población general, no en enfermos, cuando se hacen estudios de población general en varones para investigar la prevalencia de vejiga hiperactiva o disfunción eréctil.

Llama la atención, que teniendo en cuenta que es población joven, el consumo de analgésicos de primer nivel, está en el 7,20 % de la muestra general; y el 1,66% de segundo nivel, siendo analgésicos más potentes.

Un dato para resaltar es la simvastatina, casi uno de cada cinco varones va a tomar un hipolipemiente, lo más frecuente es el tipo simvastatina, por hipercolesterolemia o por hipertrigliceridemia, lo que supone el 18,64% de la muestra general.

En cuanto a los medicamentos que se utilizan en este grupo de varones para la hipertensión arterial, encontramos que lo mas frecuente son los ARA-II en un 8,24%, seguido de los iECas 8,10% y de los diuréticos 5,36%. En los varones, sobre todo en edad fértil y con actividad sexual, es más frecuente aplicar ARA-II, porque tienen menos interferencia con la función sexual.

Respecto a los Alfa-bloqueantes un 4,86% de pacientes los consumen. Con bloqueantes, en este caso, nos referimos a alfa-bloqueantes que se utilizan para síntomas del tracto urinario inferior, tipo hiperplasia benigna de próstata. Los alfabloqueantes actúan inhibiendo el efecto de la noradrenalina liberada endógenamente en las células musculares lisas de la próstata, lo que produce una reducción del tono muscular y consecuentemente se reduce la obstrucción de la salida de la vejiga. En la próstata sobre todo se localiza los receptores adrenérgicos alfa del subtipo 1 A [257].



Se hizo una revisión sistemática llegando a la conclusión de que los alfabloqueantes no sólo no afectan a la libido sin que pueden tener un efecto beneficioso sobre la función eréctil, aunque a veces causan alteraciones en la eyaculación [258].

La ranitidina, prescrita como protector gástrico es consumida en un 2,04% de pacientes, es un medicamento que es muy importante tenerlo en cuenta, ya que se ha comprobado que aumenta la prolactina, provocando una disminución de testosterona, con lo cual estaría disminuido tanto el volumen de la próstata como los niveles de PSA.

Entre otros fármacos a destacar, se encuentra el omeprazol con una cifra muy alta del 7,66% de la muestra general, las benzodiazepinas en un 4,16% de la muestra general, y otros psicofármacos suponen el 1,69% de la muestra general. El 14,82%, consume aspirina o ácido acetilsalicílico.

Solo un 3,99% de los pacientes estudiados no toma medicación, creemos que esto dato está sesgado, debido a que hay pocos pacientes de esta muestra que tenga sanidad privada y todos están sujetos a descuentos, con lo cual creemos que hay un sesgo en el consumo de medicación porque es impresionante que en 2035 pacientes solo 3,99% no consuma absolutamente ningún medicamento.

Hay diferencias en la medicación concomitante entre los grupos, $p=0,0004$. Nos encontramos que en el grupo A, que tiene los valores más elevados de PSA, consumen más ARA-II (9,33%), más diuréticos (5,68%), más Alfa-bloqueantes (7,51%), mas analgésicos de segundo nivel (2,13%), y omeprazol (8,52%). Es muy interesante y coherente que consuman más Alfa-bloqueantes para los síntomas del tracto urinario inferior el 7,51% de estos pacientes, con el objetivo de mitigar los síntomas del tracto urinario inferior etiquetados como hiperplasia benigna de próstata.



Por otra parte, dentro de los tratamientos concomitantes encontramos que hay una prevalencia de consumo en el grupo B de metformina 6,72%, de otros fármacos, que muchas veces son medicina natural y ácido acetilsalicílico en un 2,13%, como método preventivo de eventos cardiovasculares de los pacientes de GB.

En el grupo C, es más prevalente el consumo de otros antidiabéticos orales distintos a la metformina, como la sitagliptina en un 2,45% de pacientes, insulina en el 2,11% de pacientes, analgésicos de primer nivel en un 8,11% de pacientes, hipolipemiantes tipo simvastatina en el 19,53% de pacientes. Este grupo presenta el mayor el consumo de ranitidina. En cuanto a al consumo de benzodiazepinas supone el 4,65% de pacientes y el 2,11% de otros antipsicóticos. También es coherente que es el grupo en el que más frecuentemente vemos pacientes que no toman absolutamente nada (4,75%).

8.Hábitos tóxicos

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 [259].

Un metaanálisis recientemente publicado aporta datos convincentes y estadísticamente significativos de la asociación causal entre la exposición al humo del tabaco y la mayor incidencia y mortalidad del cáncer prostático [260].

La asociación causal con el cáncer de próstata es admisible biológicamente porque las sustancias cancerígenas del humo del tabaco actúan por vía directa produciendo mutaciones en el DNA, y por vía indirecta generando alteraciones en el metabolismo hormonal [205].



En cuanto al análisis de los hábitos tóxicos, la presencia de ningún hábito tóxico en la muestra general es del 42,64% de pacientes, es decir, menos de la mitad de los pacientes no van a tener ningún hábito tóxico.

Fumador que no esté recogido o que no conste supone el 7% de la muestra, no fumador el 1,7%, fumador activo o gran fumador el 21,22%, exfumador el 0,5%. En cuanto al alcoholismo, encontramos catalogados como bebedor activo al 26,94% de los pacientes de estudio, teniendo en cuenta que aquí solamente se tipifica el bebedor patológico.

La gran mayoría de los estudios publicados hasta el día de hoy verifican una relación inversa entre el riesgo de HBP y el consumo de alcohol (Kristal and Arnold et al. 2008) siendo que los hombres que consumen más de 36 mg/día de alcohol tiene una disminución de 35% de riesgo de desarrollar HBP comparando a los no consumidores. Sin embargo en *Massachusstes Male Aging Study* no se observa esta asociación [261].

No hay diferencia en la distribución de los hábitos tóxicos entre grupos, $p=0,512$, aunque hay tendencias, siendo más frecuente que no haya ningún hábito tóxico o que sea fumador activo en el grupo B; mientras que en A hay tendencia a que sea fumador, que no conste que no sea fumador, o que sea exfumador; y en el grupo C que exista más tendencia a bebedor, bebedor patológico. Siendo esta distribución interesante pero no careciendo de significación estadística.

Algunos estudios sugieren un efecto protector del consumo de tabaco cuanto al desarrollo de HBP [262], mientras en otros no se verifica asociación o la asociación que existe es de perjuicio [263].



9. Análisis multivariante

Primeramente realizamos un análisis PROSCAL, el análisis PROSCAL es un análisis de evaluación de la muestra, escalamiento multidimensional por proximidades. En la tabla 47 nos encontramos que el modelo aplicado es perfecto, siendo absolutamente correcta la decisión que hemos tomado al elaborar los grupos para analizar la muestra, ya que se ajusta bien a las variables de cada dimensión, con un estrés bruto normalizado de 0, 5%. Como medida de dispersión usamos DAF, dispersión account Ford.

La tabla 48 muestra las variables y las coordenadas dentro de cada dimensión, lo que determina la representación de cada variable en las dimensiones, la dimensionalidad igual a 3 se traduce en la elección de tres dimensiones. En la figura 33, este análisis multivariante determina que la dimensión 1, representa mejor las variables en relación con la salud prostática, es decir, en la dimensión 1 este análisis multivariante va a seleccionar unas variables que van a representar y que van a estar más en relación con la salud prostática, como son el nivel de la velocidad de PSA, la velocidad de PSA sea positiva o negativa. En la figura 33, encontramos que la edad es el punto azul demográficas (Y EL IMC), el PSA bruto es el punto rojo y la salud prostática es el punto verde con 1, 2 y 3, es decir, uno sano, tres cáncer y dos intermedio. Estas tres líneas de colores se cortan, la edad en azul, en rojo el PSA bruto y verde la salud prostática, y así vemos cómo se relacionan.

Aquí encontramos que en la parte inferior izquierda la línea roja, es HBP y en las dos otras líneas son cáncer de próstata, prostatitis y se disgrega, en dos líneas en la parte derecha y hacia arriba, la parte derecha es cáncer de próstata y prostatitis. Esta representación es debida a que, todos los pacientes que han sido diagnosticados con esa patología están proyectados en esa zona, observando que en el lado derecho de la dimensión, se encuentra el cáncer de próstata y las prostatitis relacionado, ya que ambos se encuentran en un mismo eje.



De forma contraria, la hipertensión y la próstata se encuentra aislada hacia el otro lado, es decir, tiene relación con el índice PSA pero no tiene relación con el cáncer de próstata, ni con la prostatitis .

El cáncer de próstata si tiene una cierta tendencia a relacionarse con la prostatitis y con la infección, esto es una teoría etiopatogénica, porque el cáncer de próstata, quitando el 10% o aquellos casos hereditarios, del otro 90% se desconoce la etiopatogenia, pero en este estudio podemos determinar que la existencia de una cierta inflamación subyacente, se relaciona con el cáncer.

La línea azul representa la línea demográfica con la edad y el índice de masa corporal, HBP es hacia abajo, el punto inferior, el punto más cerca del eje x de la línea azul, es un índice de masa corporal más bajo y una edad más baja, no obstante estas proyecciones son las medias de todas las variables, es decir, que aunque podamos hacer una interpretación superficial de que un índice de masa corporal y una edad más baja tienden a estar en un nivel más bajo, lo cual le aproximaría a una HBP, esto es demasiado impreciso, puesto que estamos usando medias. Por otro lado, vemos como la edad más elevada en el lado izquierdo se desmarca un poco, eso quiere decir que la edad en sí misma en este estudio, no va vinculada al cáncer de próstata, que es algo que está demostrado científicamente, y que nosotros constatamos. En nuestro estudio la edad no es un factor relacionado sustancialmente con el cáncer, dato importante pues es un estudio en población sana.

Este hallazgo es coherente con algunas líneas gubernamentales que dicen que no hay que hacer un screening solo por la edad. Llegando a la conclusión, de que quizá el screening sí que hay que hacerlo en pacientes con síntomas inflamatorios o irritativos o referidos a la próstata.



La línea rosa tiene una gran importancia pues representa los tóxicos, encontramos que no fumador está arriba, ex fumador está arriba, fumador está casi en el centro, alcohol justo en el centro y fumador activo está abajo. Fumador activo en ningún momento se relaciona con cáncer de próstata, esto ratifica lo que ya está en la comunidad internacional, que el tabaquismo no tiene relación con la salud prostática a nivel de cáncer, y que el alcohol no tiene tampoco ninguna relación. Tabaco y alcohol no están relacionados, sin embargo, ex fumador o no fumador está más en la parte superior, es decir, que están relacionados con cáncer de próstata y con prostatitis.

En la figura 34, se muestra la velocidad de PSA. Hemos disgregado la velocidad de PSA, ya que es la variable que se ha encontrado más relacionada con la salud prostática, observando qué la velocidad negativa, está relacionada con próstata normal, ya que toma la misma dirección que en grupo A. Sin embargo la velocidad positiva la hemos encontrado en la misma línea de aumento de edad y de índice de masa corporal, estando en esa tendencia.

La velocidad del PSA en sí misma sigue un eje parecido, pero más horizontal que el índice PSA, la velocidad está más horizontalizada, pero como la velocidad de PSA en este momento no se discrimina en este gráfico si es positiva o negativa, lo que más nos va a significar es que la velocidad negativa está muy relacionada con salud prostática sana, y velocidad positiva está relacionada más que con patología prostática, con edad e índice de masa corporal. Aportación muy novedosa e importante en el conocimiento del PSA.

En este mismo gráfico también se puede observar como el índice del PSA es muy perpendicular, y que el índice sí tiene una relación, es decir PSA bajo, sería a bajo y PSA elevado sería arriba, distribuyéndose a la derecha que es PSA más bajo, que está relacionado con prostatitis y cáncer de próstata, y a la izquierda que es PSA más alto, está más relacionado con HBP.



Para observar el peso que tienen los tratamientos concomitantes, y los antecedentes patológicos, observamos la figura 35. Lo que vemos aquí es únicamente la ranitidina, la tenemos muy marcada, como ya sabíamos la ranitidina se destaca por producir un aumento de la prolactina y disminución del PSA. También se ve claramente como bebedor está en el centro, pero el alcohol no tiene nada que ver con la próstata. En resumen, esta figura es coherente con la gráfica anterior que no fumador o exfumador está más cerca de prostatitis y de cáncer de próstata y esto es lo único que se puede destacar, junto a la ranitidina.

La figura 35, muestra un análisis multivariante vectorial, el modelo vectorial representa las variables en espacios o dimensiones investigadas. Se observa la proyección de las variables y la correlación entre los valores de cada una. Podemos observar la correlación entre los valores entre los grupos B y C, las variables con mayor representación, y correlación en el grupo B son prostatitis, tratamiento con alfa-bloqueantes, la hipertensión arterial, tratamiento con ara-II, ITU, y metformina. Siendo la velocidad de PSA positiva de mayor proporción de este grupo. La comparativa de las variables entre B y C representa que evidentemente, el grupo B está determinado por la presencia de inflamación, de prostatitis; siendo estos pacientes sintomáticos, lo cual es de gran relevancia, con síntomas de inflamación, y presentan más tratamientos con alfa-bloqueantes, y tienen mayor tendencia a presentar ITU. También tiene mucha importancia la velocidad de PSA positiva en este grupo.

Sin embargo, en el grupo C resalta el consumo de ranitidina, es un hecho clave, puesto que la ranitidina va a tener circunstancia de afectación en el PSA y la testosterona, a través de la afectación de la prolactina. La comunidad científica sabe que los medicamentos que enmascaran el PSA, van a dar lugar a mayor riesgo de cáncer clínicamente significativo.



Por todo esto, especial atención merecen los pacientes que tomen ranitidina, famotidina o este tipo de protectores gástricos, porque pueden cubrir cánceres de próstata clínicamente significativos, con niveles de PSA bajísimos o inexistentes.

La figura 36 representa un análisis multivariante de correlación entre A y C. El grupo A, a pesar de ser patología benigna, HBP o próstata normal, las variables con mayor representación en el grupo A son; prostatitis, cáncer de próstata, tratamiento con alfa-bloqueantes y antecedentes de exfumador. En el grupo C se relacionan variables de HBP, antecedentes de diabetes mellitus tipo II, el uso de ranitidina y otros antidiabéticos orales. La figura 37 representa la proyección de variables de los grupos A y B. El grupo A presenta un PSA elevado, tiene relación con prostatitis, cáncer de próstata, alfa-bloqueantes y antecedentes de exfumador. En el grupo B resalta la HBP y tratamientos concomitantes. El grupo B se relaciona con variable HBP, y los tratamientos concomitantes se correlacionan con sus respectivos antecedentes patológicos.

Las figuras 38 y 39, muestran un análisis de clúster bietápico de dos etapas en el grupo general, se observa que las variables más importantes en la muestra general se clasifican en tres clúster; siendo el clúster que mejor clasificación presenta, el segundo, con un 41,4% de representación. Este clúster bietápico en el grupo general está analizando a la vez todas las variables e individuos. Identificamos tres clúster, el uno tiene una representación del 22,6%, el dos del 41,4% y el tres del 36%.

En la figura 40, se muestran las variables más importantes en los conglomerados, siendo la HBP la más importante y la diabetes mellitus tipo II la menos importante entre todas las estudiadas.

El análisis del cluster bietápico en el grupo A (figura 41 y 42), tiene más importancia el clúster tres con un 48,6% y la salud prostática. El grupo A es el grupo con el PSA más elevado, y se identifica claramente con la salud prostática.



Cuando el PSA esta por encima de 2 ng/ml, se relaciona a partes iguales con prostatitis, HBP y cáncer, por lo tanto el PSA no tenía que tener un nivel de corte en 4ng/ml, sino a partir de 2ng/ml. Ratificando este hecho con estudios que han indicado que algunos hombres con concentraciones del PSA menores de 4,0 ng/ml presentan cáncer de próstata, y que muchos hombres con concentraciones más altas no tienen la enfermedad [176].

En el cluster bieptápico del grupo B (figura 44 y 45), observamos que la prostatitis o la inflamación prostática, es lo que más identifica a este grupo. Esto ratifica que no deberíamos esperar a una concentración de 4ng/l de PSA para evaluar si existe algún problema en la próstata, sino que ya en niveles intermedios de PSA, entre 0,78 y 2,01 ng/ml; ya se identifica patología prostática y la prostatitis. La inflamación prostática, bien sea bacteriana o no bacteriana se identifica perfectamente.

Por último en el cluster bieptápico del grupo C (figura 47 y 48), cuando no existe PSA, lo que más peso tiene en la salud prostática es la prostatitis, por lo tanto la prostatitis se mueve en niveles de PSA por debajo de dos.



VI.CONCLUSIONES





1.-Aunque en edades más jóvenes se encontraron niveles más bajos de PSA, la edad no se relacionó con mayor probabilidad de adenocarcinoma prostático.

El índice de masa corporal no se relaciona con el nivel de PSA, aunque hay más trastornos metabólicos, incluida la dislipemia en varones con PSA más elevados. En los varones con PSA más bajos se encuentra más trastornos psicológicos y psiquiátricos.

2.-El consumo de antagonistas H2 tipo ranitidina, se asocia a niveles de PSA bajos pero vinculados a cánceres clínicamente relevantes. El consumo de alcohol se asocia a bajos niveles de PSA en próstatas sanas. El tabaco no se relaciona con patología maligna prostática.

3.-Los signos y síntomas inflamatorios prostáticos se relacionan con el diagnóstico de malignidad.

4.-En varones sanos mayores de 47 años, el rango de velocidad es amplio y la velocidad media elevada, cercana a la sospechosa de cáncer de 0.75 ng/ml al año. La velocidad media de PSA es de 0.69 ng/ml/año, con una mediana de 0.13 y rango de 0.001 a 34.46. En una muestra de 2035 varones sanos, con una edad media de 62.35 años, desviación estándar de 8.12, mediana de 61 años y rango de 47-94 años, en prácticamente la mitad (54.92%) aumenta el PSA y en el 45.08% disminuye. La dirección de la velocidad es más positiva en los niveles altos de PSA y más negativa en los niveles bajos.

5.-El índice o cociente PSA libre/PSA total promedio en varones sanos mayores de 47 años es de 27.39%, mediana 24.29 rango 3.7-115%. Es más bajo en niveles más altos de PSA y más alto en niveles bajos de PSA.



6.-El mayor peso en variables de salud en varones sanos mayores de 47 años interesados por su salud prostática, lo tiene la hiperplasia benigna de próstata, seguido de inflamación prostática, hipertensión arterial y cáncer de próstata.

El peso en variables de salud en varones sanos mayores de 47 años interesados por su salud prostática con PSA igual o superior a 2.01ng/ml, lo tienen por igual la inflamación prostática, la hiperplasia benigna de próstata y el cáncer de próstata. El peso en variables de salud en varones sanos mayores de 47 años interesados por su salud prostática con PSA inferior a 2.01ng/ml. lo tiene la inflamación prostática.

7.-En varones sanos mayores de 47 años, la prevalencia general de cáncer de próstata es de 5.55%. El punto de corte de PSA igual o superior a 2.01ng/ml detecta 19.69% de adenocarcinomas prostáticos, frente a solo PIN o prostatitis infecciosa o no, en el 3.50%. Este hallazgo contradice el punto de corte de más de 4 ng/ml.

La variable que más define el estado de salud prostática es la velocidad de PSA y su dirección. La velocidad negativa revela una próstata sana.



VII. BIBLIOGRAFÍA



VII. Bibliografía

1. Dana, A., et al., *Atlas de ecografía de la próstata*. . 2nd edition ed. 1995: Ed Masson.
2. Cofey, D., *¿Qué es la próstata y cuál es su función?* . Manual de Andrología de la Sociedad Americana de Andrología 1994.
3. Wein, A., et al., *Campbell-Walsh Urology*, ed. A. Wein, et al. 2012, Philadelphia: Saunders.
4. Lowsley, O., *The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder*. Am J Anat 1912. **13**: p. 299-349.
5. Huggins, C. and W. Webster, *Duality of human prostate in response to estrogen*. . J Urol 1948. **58**: p. 258-266.
6. Vernet, S.G., *Patología urogenital: Biología y Patología de la próstata*. . Vol. 1. 1953: Ed Paz-Montalvo.
7. Mcneal, J., *Regional morphology and pathology of the prostate*. . Am J Clin Pathol 1968. **49**: p. 347-357.
8. Mcneal, J., *Anatomy of the prostate: an historical survey of divergent reviews*. . Prostate 1980. **1**: p. 3-13.
9. Halpern, E., D. Cochlin, and B. Goldberg, *Imaging of the prostate*. . 1st edition ed. 2002: Ed Martin Dunitz.
10. Diamandis, E., *Prostate specific antigen: a cancer ighter and a valuable messenger?* . Clin Chem, 2000. **46(7)**: p. 896-900.
11. Abate-Shen, C. and M. Shen, *Molecular genetics of prostate cancer*. . Genes Dev 2000. **14**: p. 2410-2434.
12. Schalken, J. and L. van, *Cellular and molecular biology of the prostate: stem cell biology*. . Urology 2003. **62**: p. 11-20.



13. Moorthi, C., et al., *In-vitro cell based assay: a preferred anticancer drug screening techniques for the academic researchers*. J Pharmacy Res., 2011. **4**(3): p. 671-675.
14. Filella, X., et al., *Antígeno prostático específico y sus formas moleculares*. . Tratado de oncología urológica. , ed. L. Resel and J. Moreno. 2003, Barcelona: Sanidad y Ediciones S.L.
15. Jewett, H., J. Eggleston, and D. Yawn, *Radical prostatectomy in the management of carcinoma of the prostate: probable causes of some therapeutic failures*. . J Urol 1972. **107**: p. 1034.
16. Walsh, P. and J. Worthington, *Dr. Patrick Walsh's guide to surviving prostate cancer*. 2001, New York: Warner Books.
17. Reiner, W.G. and P.C. Walsh, *An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery*. The Journal of urology, 1979. **121**(2): p. 198-200.
18. Uribe, J., *Cáncer de próstata: ¿Por qué se produce el Cáncer de Próstata?* . Urología Colombiana, 2005. **xiv**(21): p. 19-32.
19. American-Urological-Association-and-Research, *Guideline on the manegament of benign prostate hyperplasia (BPH)*. 2010.
20. Bermúdez, F.B., et al., *Recomendaciones de buena práctica clínica en: Hiperplasia benigna de próstata. Abordaje por el médico de Atención Primaria*. . SEMERGEN 2007. **33**(10): p. 529-39.
21. Madersbacher, S., et al., *EAU 2004 Guidelines on Assessment, Therapy and Follow-Up of Men with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Obstruction (BPH Guidelines)EAU BPH guidelines*. 2004. **6**: p. 547-554.
22. Andriole, G.L., et al., *The effect of increasing doses of saw palmetto fruit extract on serum prostate specific antigen: analysis of the CAMUS randomized trial*. J Urol, 2013. **189**(2): p. 486-92.
23. Bastien, L., et al., *Hiperplasia benigna de la próstata*. EMC Urología 2012. **44**(1): p. 1-14.



24. Boyle, P., et al., *The prevalence of male urinary incontinence in four centres: the UREPIK study*. BJU Int, 2003. **92**(9): p. 943-7.
25. Bushman, W., *Hiperplasia prostática benigna y síntomas de las vías urinarias inferiores*. . Uro Clin N Am 2009. **36**(1): p. 406.
26. Alonso-Prieto, M., N. Perez-Romero, and A. Silmi-Moyano, *Hiperplasia benigna de próstata*. , in *Libro del Residente de Urología*., e. Castiñeiras J, Editor. 2007, ENE Publicidad: Madrid. p. 993-1011.
27. Hald, T., et al., *Anatomy and aetiology of micturition disorders in old people and the role in this pathology*, in *The International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)*. , Organization WH, Editor. 1991: Paris p. 21-27.
28. Barry, M.J., et al., *The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association*. J Urol, 1992. **148**(5): p. 1549-57; discussion 1564.
29. Rodríguez-Reina, G., et al., *Hiperplasia benigna de próstata*. . Medicine, 2011. **10**: p. 5628-41.
30. Salinas-Casado, J., C. Fernando-Pérez, and J. Moreno-Sierra, *Hiperplasia Benigna de Próstata. Epidemiología de la Hiperplasia Benigna de Próstata*., in *Guías Prácticas en Urología*. 2011: Madrid. p. 33-34.
31. Laguna, P., *Nuevos conceptos en la epidemiología y en patofisiología de los síntomas de tracto urinario inferior. Categorización de los síntomas urinarios*. , in *AMC Meeting*. . 2011: Amsterdam. p. 8.
32. Valle, M.B., A.T. García, and V.L. Muñoz, *Abordaje de la hiperplasia benigna de próstata: Actuación Atención Primaria-Especializada*. Medifam, 2003. **13**: p. 13-22.
33. Spiru-Barnoui, O., et al., *Uso y Abuso del PSA: Guía orientativa para Atención Primaria. PSA como herramienta de diagnóstico precoz*. . Cuadernos de Urología. , 2011. **59**(2): p. 15-16.



34. Denis, L., et al. *Recommendations of the International Scientific Committee: The evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic obstruction.* in *4th International Consultation on BPH.* 1998. Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd.
35. Nieto Huertos, A., *Infecciones urinarias inespecíficas.*, in *Nefrourología*, J.M.N.y.M.L. Gómez., Editor. 2013: Salamanca. p. 685-709.
36. Andreu, A., *Procedimientos en Microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.*, ed. E. Cercenado and R. Cantón. Vol. Vol 1. 2010, Madrid.
37. Bisono, N. *Aparato genital masculino.* Semiología Quirúrgica 2012.
38. Lorenzo-Gomez, M.-F., *Prostatitis*, A.E.d. Urología, Editor. 2018, Asociación Española de Urología. Oficina del Paciente. Coordinadora: Dra Carmen Gonzalez Enguita: Madrid, España.
39. Nieto-Huertos, A.-M., *Infecciones urinarias inespecíficas.*, in *Nefrourología* M.-F. Lorenzo-Gómez and J.-F. Macías-Núñez, Editors. 2013, CERVANTES – SALAMANCA. España Libros científicos-Salamanca, España. : Salamanca, España. . p. 685-709.
40. Rabanaque-Mallén, G., et al., *Infecciones del tracto urinario.*, in *Manual de Enfermedades Infecciosas en Atención Primaria*, Grupo-de-Trabajo-de-Enfermedades-Infecciosas-de-la-SEMFYC, Editor. 2017, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria: Madrid, España. p. 159-186.
41. Krieger, J.N., et al., *Nih consensus definition and classification of prostatitis.* JAMA, 1999. **282**(3): p. 236-237.
42. Broseta, E., *Clasificación, diagnóstico y manejo terapéutico de las prostatitis.* Las opiniones expresadas por los autores no reflejan necesariamente la posición oficial de la SEIMC., 2011: p. 105.



43. Gutierrez-Perez, M.-I. and M.-F. Lorenzo-Gomez, *Infecciones urinarias.*, in *MANEJO DE LA PATOLOGÍA UROLÓGICA EN ATENCIÓN PRIMARIA*, M. GUTIERREZ-PEREZ and J. AMÓN-SESMERO, Editors. 2013, MI Gutiérrez-Pérez: Valladolid. p. 47-105.
44. Gimeno-Argente, V., B.-R. E, and J. Jiménez-Cruz, *Prostatitis y dolor pelviano en el varón. Libro del Residente de Urología.* , in *Libro del Residente de Urología. Asociación Española de Urología*, Asociación-Española-de-Urología, Editor. 2007, Asociación-Española-de-Urología: Madrid, España.
45. Nickel, J.C., *Prostatitis*. Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada, 2011. **5**(5): p. 306-315.
46. Bonkat, G., et al., *EAU Guidelines on Urological Infections*. EAU Guidelines, 2018: p. 66.
47. Wagenlehner, F.M., et al., *Bacterial prostatitis*. World J Urol, 2013. **31**(4): p. 711-6.
48. Schneider, H., et al., *The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome--an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis*. Andrologia, 2003. **35**(5): p. 258-62.
49. Naval-Pulido, M., J. Dios-Diz, and M. Ortega-Marlasca, *Hiperplasia benigna de próstata.*, in *Documentos Clínicos SEMERGEN. Área Urología. 1ª Ed. Madrid: Edicomplet: 2008; p. 9-17* F. Brenes, Editor. 2009, Edicomplet: 2008: Madrid, España. p. 9-17.
50. Ludwig, M., et al., *Diagnosis and therapeutic management of 18 patients with prostatic abscess*. Urology, 1999. **53**(2): p. 340-5.
51. Laguna-Álvarez, E., A. Ramírez-Zambrana, and S. Asuar-Aydillo, *Infecciones urinarias no complicadas*, in *LIBRO DEL RESIDENTE UROLOGÍA* J. Castiñeiras and Asociación-Española-de-Urología, Editors. 2007, Asociación-Española-de-Urología: Madrid, España. p. 621-636.



52. Jiménez-Cruz, J.F. and E. Broseta-Rico, *Clasificación, etiología, diagnóstico y tratamiento de las prostatitis. Otros tipos de prostatitis*. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2005. **23**: p. 47-56.
53. Shoskes, D. and K. Manickam., *Herbal and complementary medicine in chronic prostatitis*. . World J Urol, 2003. **21**: p. 109-113.
54. Anderson, R.U., et al., *6-day intensive treatment protocol for refractory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome using myofascial release and paradoxical relaxation training*. J Urol, 2011. **185**(4): p. 1294-9.
55. Shoskes, D.A., et al., *Long-term results of multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome*. J Urol, 2003. **169**(4): p. 1406-10.
56. Gimeno, F. and L. Piñango, *Cáncer de Próstata-Diagnóstico precoz*. . 1994, Madrid: Schering-Plough S.A.
57. Wang, M., et al., *Purification of a human prostate specific antigen*. . Invest Urol 1979. **17**: p. 159-163.
58. Moorthi, C., et al., *In-vitro cell based assay: a preferred anticancer drug screening techniques for the academic researchers*. J Pharmacy Res, 2011. **4**(3): p. 671-675.
59. Schalken, J.A. and G. van Leenders, *Cellular and molecular biology of the prostate: stem cell biology*. Urology, 2003. **62**(5 Suppl 1): p. 11-20.
60. Arcila, J.F.U., *Cáncer de Próstata.¿ Por qué se produce el cáncer de próstata?. Aproximación a un modelo genético y molecular*. Revista Urología Colombiana, 2005. **14**(3): p. 25-38.
61. Chodak, G., R. Thisted, and G. Glenn, *Results of conservative management of clinically localized prostate cancer*. . N Engl J Med 1994. **330**: p. 242-248.
62. Albertsen, P., D. Fryback, and B. Storer, *Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer*. JAMA 1995. **274**: p. 626-631.
63. Lin, D. and P. Lange, *The epidemiology and natural history of prostate cancer*. Prostatic Diseases ed. H. Lepor. 2000: WB Saunders Company.



64. Stamey, T., et al., *Localized prostate cancer: Relationship of tumor volume to clinical significance for the treatment of prostate cancer.* . *Cancer*, 1993. **71**: p. 993-998.
65. Berenguer, A., A. Páez, and M. Luján, *Despistaje en carcinoma prostático.* . *Tratado de Oncología Urológica* Vol. 52. 2003.
66. Hanahan, D. and R. Weinberg, *Hallmarks of Cancer: The next generation.* *Cell*, 2011. **144**: p. 646-674.
67. Hanahan, D. and R. Weinberg, *The Hallmarks of Cancer.* . *Cell*, 2000. **100**: p. 57-70.
68. Hanahan, D. and J. Folkman, *Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis.* . *Cell*, 1996. **86**: p. 353-364.
69. Isaacs, W., A.D. Marzo, and W. Nelson, *Focus on prostate cancer.* . *Cancer Cell*, 2002. **2**: p. 113-116.
70. Ferlay, J., et al., *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.
71. Oliver, S., M. May, and D. Gunnell, *International trends in prostate-cancer mortality in the 'PSA-ERA'.* *Int J Cancer* 2001. **92**(6): p. 893-8.
72. Franks, L., *Latent carcinoma of the prostate.* . *J Pathol Bacteriol* 1954. **68**: p. 603.
73. Parkin, D., F. Bray, and S. Devesa, *Cancer burden in the year 2000: the global picture.* . *Eur J Cancer* 2001. **37**(Suppl 8): p. S4-66.
74. Silverguer, E., *Statistical and epidemiologic data on urologic cancer.* . *Cancer.* , 1987. **60**: p. 692.
75. Wynder, E., K. Mabuchi, and W.J. Whitmore, *Epidemiology of cancer of the prostate-cancer.* . 1971. **28**: p. 344-366.
76. Quinn, M. and P. Babb, *Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons.* . *BJU Int* 2002. **90**(2): p. 162-73.



77. Jemal, A., et al., *Cancer statistics*. . CA Cancer J Clin 2008. **58**(2): p. 71-9.
78. Parkin, D., P. Pisani, and J. Ferlay, *Estimates of worldwide incidence og eighteen mayor cancers in 1985*. . Int J Cancer. , 1993. **54**: p. 594-606.
79. Hsing, A. and S. Devesa, *Tends and patterns on prostate cancer: What do they suggest?* . Epidemiol Rev. , 2001. **23**: p. 3-13.
80. Jensen, M., et al., *Cancer in the European Community and its members states*. . Eur J Cancer. , 1990. **26**: p. 1167-1256.
81. Arrizabalaga, M. and M. Navarro, *ncidencia de los principales carcinomas urológicos en el área sanitaria VII de Madrid*. . LIX Congreso Nacional de Urología, ed. A.U. Españolas. Vol. 145. 1994, Madrid.
82. Altwein, S., *Screening of prostatic carcinoma: a critical analysis. lite problem of screening and early diagnosis*. . Munich, 1992: p. 19-21.
83. Cupp, M. and J. Oesterling, *Detecting Early Prostate Cancer: 1993*. ADA UPDATE SERIES, ed. A. Urological Association. Vol. XII. 1993, Houston, Texas.
84. Crawford, E. and E.D. Antoní, *PSA asa screening testforprostate cancer*. . Prostatic tumor makers., ed. U.G.o.N. America. Vol. 20. 1993, Philadelphia: Ed. W. B. Saunders Gompany.
85. Walsh, C., *Using Prostate-specific Antigen to diagnose prostate cancer: sailing in uncharted waíers*. Annals of Internal Medicine., 1993. **119**(9): p. 948-9.
86. Helgesen, F., et al., *Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988, evidence of increasing diagnosis of non-lethal tumours*. . J Natl Cancer Inst 1996. **88**(17): p. 1216-21.
87. Ilic, D., et al., *Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review*. . Cancer Causes Control 2007. **18**(3): p. 279-85.
88. Post, P., P. Kil, and J. Coebergh, *Trends in survival of prostate cancer in southeastern Netherlands 1971-1989*. . Int J Cancer 1999. **81**(4): p. 551-4.
89. Parnes, H., et al., *Prostate cancer chemoprevention agent development: The National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention*. J Urol. , 2004. **171**: p. 68-75.



90. Bartsch, G., 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): p. 417-24.
91. Ries, L., C. Kosary, and B. Hankey, *SEER cancer statistics review:1973-1995.* . Bethesda MD; National Cancer Institute., 1998.
92. Andriole, G., et al., *Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial.* . *N Engl J Med* 2009. **360**(13): p. 1310-9.
93. Grönberg, H., *Prostate cancer epidemiology.* . *The LANCET* 2003. **361**: p. 859-864.
94. Quinn, M., et al., *Cancer mortality trends in the EU and acceding countries up to 2015.* . *Ann Oncol.* , 2003. **14**: p. 1148-1152.
95. Hutchison, G., *Incidence and etiology of prostate cancer.* *Urology.* , 1981. **17**: p. 4-10.
96. Wilt, T., *Prostate cancer: Epidemiology and Screening.* . *Reviews in Urology.* , 2003. **5**(Suppl 6): p. 3-9.
97. Fernández, F.R., *Trabajo cooperativo de la VIII Regional de la Asociación Española de Urología. Registro de tumores urológicos.* Libro de resúmenes de comunicaciones LIX Congreso Nacional de Urología., ed. A.U. Españolas. Vol. 143. 1994.
98. Haas, O., I. Montie, and J. Pontes, *Estado actual en FE. UU. del screening del cáncer de próstata.* . *Eur Urol.*, 1994. **2**: p. 81-92.
99. Sempere, A., P. Pinzón, and G. Osma, *Registro Urooncológico de la serranía de Ronda.* Libro de resúmenes de comunicaciones LIX Congreso Nacional de Urología., ed. A.U. Españolas. Vol. 142.
100. Sakr, W., et al., *Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia.* . *Eur Urol.* , 1996. **30**: p. 138-144.
101. Sanchez-Chapado, M., et al., *Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in caucasian mediterranean men: An autopsy study.* . *Prostate.* , 2003.



102. McNeal, J.E., *Regional morphology and pathology of the prostate*. Am J Clin Pathol, 1968. **49**(3): p. 347-57.
103. McNeal, J., D. Bostwick, and R. Kindrachuk, *Patterns of progresion in prostate cancer*. . Lancet, 1968. **1**: p. 60-63.
104. Sauvain, J., et al., *Power doppler imaging and prostate cancer: optional or necessary technique?*. J Radiol, 2006. **87**: p. 1063-1072.
105. Epstein, J., et al., *Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostatecancer*. JAMA, 1994. **271**(5): p. 368-374.
106. Goto, Y., et al., *Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies*. . J Urol, 1996. **156**(3): p. 1059-1063.
107. Kattan, M., et al., *Counseling men with prostate cancer: A nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated confined tumors*. . J Urol, 2003. **170**: p. 1792-1797.
108. Gao, X., et al., *The ex-tent of biopsy involvement as an independent predictor of extraprostatic extension and sur-gical margin status in low risk prostate cancer: implications for treatment selection*. . J Urol, 2000. **164**(6): p. 1982-1986.
109. Alemán, A. and A. García, *Mortalidad por tumores malignos*. . 1st edition ed. Atlas de mortalidad por cáncer en la Comunidad Autónoma de Canarias (1982-1990). 1ª ed. S/C Tenerife: Dirección General de Salud Pública, 11-23, 1995. 1995, Tenerife: Dirección General de Salud Pública.
110. Barrett-Connor, E., C. Garland, and J. McPhillips, *A prospective population-based study of androstendione, estrogens and prostatic cancer*. . Cancer Res 1990. **50**: p. 169-173.
111. Kyprianou, N. and J. Isaacs, *Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration*. . Endocrinology 1988. **122**: p. 552.
112. Chan, J., M. Stampfer, and E. Giovannucci, *Plasma insuline-like growth factor I and prostate cancer risk: a prospective study*. . Science 1998. **279**: p. 563-566.



113. Zhang, Y., et al., *Bone mass and the risk of prostate cancer: the Framingham study*. Am J Med 2002. **113**: p. 734-739.
114. Ross, R., L. Bernstein, and H. Judd, *Serum testosterone levels in young black and white men*. . J Natl Cancer Inst 1986. **76**: p. 45.
115. Ross, R., L. Bernstein, and R. Lobo, *5-Alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among japanase and US white and black males*. . Lancet 1992. **339**: p. 387.
116. Roach, M., J. Lu, and M. Pilepich, *Race and survival of men treated for prostate cancer on radiation therapy oncology group phase III randomized trials*. . J Urol 2003. **169**: p. 245-50.
117. Breslow, N., et al., *Latent carcinoma of prostate at autopsyan seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France*. . Int J Cancer 1977. **20**(5): p. 680-8.
118. Kolonel, L., D. Altshuler, and B. Henderson, *The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk*. . Nat Rev Cancer 2004. **4**(7): p. 519-27.
119. Zaridze, D., P. Boyle, and M. Smans, *International trends in prostatic cancer*. Int J Cancer 1984. **33**(2): p. 223-30.
120. Calle, E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospective studied cohort of U.S. adults*. . N Engl J Med 2003. **348**: p. 1625-1638.
121. Chang, S., et al., *Leptine and prostate cancer*. . Prostate, 2001. **46**: p. 62-67.
122. Chen, L., et al., *Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato sauce-based entrees as a whole-food intervention*. . J Natl Cancer Inst 2001. **93**: p. 1872-1879.
123. Giovannucci, E., E. Rimm, and Y. Liu, *A prospective study of tomato products, licopene, and prostate cancer risk*. . J Natl Cancer Inst 2002. **94**: p. 391-8.
124. Giovanucci, E., *Selenium and risk of prostate cancer*. Lancet 1998. **352**: p. 755-756.
125. Fincham, S., et al., *Epidemiology of prostatic cancer: a case-control study*. . Prostate 1990. **17**: p. 189-206.



126. Hsing, A., J. McLaughlin, and L. Schuman, *Tobacco use and prostate cancer: 26-year follow-up of US veterans*. . Am J Epidemiol 1991. **133**: p. 437.
127. Merrick, G., W. Butler, and K. Wallner, *Effect of cigarette smoking on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy*. . Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004. **58**: p. 1056-62.
128. Dennis, L., C. Lynch, and J. Torner, *Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer*. . Urology 2002. **60**: p. 78-83.
129. Leitzmann, M., M. Stampfer, and J. Ma, *Aspirin use in relation to risk of prostate cancer*. . Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002. **11**: p. 1108-1111.
130. Hayes, R., L. Pottner, and H. Strickler, *Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer*. . Br J Cancer 2000. **82**: p. 718-725.
131. Epstein, J. and X. Yang, *Prostate biopsy interpretation*. . 2002: Lippincott Williams & Eilkins,.
132. Montironi, R., et al., *Morphological identification of the pattern of prostatic intraepithelial neoplasia and their importance*. . J Clin Pathol 2000. **53**: p. 655-665.
133. Marzo, A.D., M. Putzi, and W. Nelson, *New concepts unb the pathology of prostatic epithelial carcinogenesis*. . Urology 2001. **57**: p. 103-114.
134. kman, P., et al., *Environmental and genetic factors: a possible link with prostate cancer*. Br J Urol 1997. **79**: p. 35-41.
135. Leitzmann, M., et al., *Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer*. . JAMA 2004. **291**: p. 1578-1586.
136. Giovannucci, E., et al., *A restrospective cohort study of vasectomy and prostate of vasectomy and prostate cancer in US men*. . JAMA 1993. **269**: p. 878.
137. Hayes, R., L. Pattern, and R. Greenberg, *Vasectomy and prostate cancer in US blacks and white*. . Am J Epidemiol 1993. **137**: p. 263.
138. Elgharry, N., N. Schumaker, and M. Slattery, *Occupation cadmium exposure, and prostate cancer*. . Epidemiology 1990. **1**: p. 107-115.



139. Singh, D., P. Febbo, and K. Ross, *Gene expression correlates of clinical prostate cancer behavior*. . *Cancer Cell* 2002. **1**: p. 203-209.
140. Carter, B., T. Beaty, and G. Steinberg, *Mendelian inheritance of familial prostate cancer*. . *Proc Natl Acad Sci* 1992. **89**: p. 3367.
141. Smith, J., et al., *Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search*. . *Science* 1996. **274**: p. 1371.
142. Chesire, D., et al., *n vitro evidence for complex modes of nuclear beta-catenin signaling during prostate growth tumorigenesis*. . *Oncogene* 2002. **21**: p. 2679-2694.
143. Narla, G., et al., *KLF6, a candidate tumor suppressor gene mutated in prostate cancer*. . *Science* 2001. **294**: p. 2563-2566.
144. Carter, B., et al., *Hereditary prostate cancer: epidemiology and clinical features*. . *J Urol* 1993. **150**: p. 797.
145. Hanus, M., G. Zagars, and A. Pollack, *Familial prostate cancer: outcome following radiation therapy with or without adjuvant androgen ablation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. **43**: p. 379.
146. Bova, G., et al., *Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy*. . *J Urol* 1998. **160**: p. 660.
147. Gronberg, H., et al., *No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer*. . *Br J Urol* 1998. **82**: p. 564.
148. Kupelian, P., et al., *Familial prostate cancer: a different disease?* *J Urol* 1997. **158**: p. 2197.
149. Bratt, O., *Hereditary prostate cancer: clinical aspects*. . *J Urol* 2002. **168**(3): p. 906-13.
150. Thompson, I., P. Goodman, and C. Tangen, *The influence of finasteride on the development of prostate cancer*. . *N Engl J Med* 2003. **349**(3): p. 215-224.
151. Schmid, H.-P., et al., *Prevention of prostate cancer: more questions than data*. *Cancer Prevention*. . *Recent Results Cancer Res* 2007. **174**: p. 101-7.



152. Alexander, A.A., *To color Doppler image the prostate or not: that is the question.* Radiology, 1995. **195**(1): p. 11-3.
153. Frauscher, F., et al., *Detection of prostate cancer with a microbubble ultrasound contrast agent.* Lancet, 2001. **357**(9271): p. 1849-50.
154. Moskalik, A.P., et al., *Analysis of three-dimensional Doppler ultrasonographic quantitative measures for the discrimination of prostate cancer.* J Ultrasound Med, 2001. **20**(7): p. 713-22.
155. Alexander, A., *To color doppler image the prostate: that is the question.* . Radiology. , 1995. **195**(1): p. 11-13.
156. Frauscher, F., et al., *Detection of prostate cancer with microbubble ultrasound contrast agent.* . Lancet. , 2001. **357**(9271): p. 1849-1850.
157. Moskalik, A., et al., *Analysis of three-dimensional ultrasound doppler for the detection of prostate cancer.* . Urology. , 2001. **57**(6): p. 1128-1132.
158. Rifkin, M., G. Sudakoff, and A. Alexander, *Prostate: technics, results and potential aplications to color doppler US scanning.* . Radiology. , 1993. **186**(2): p. 509-513.
159. Loch, T., et al., *Improvment of transrectal ultrasound: artificial neural network (ANNA) in detection and staging of prostate carcinoma.* . Urol A. , 2000. **39**: p. 341-347.
160. Unal, D., et al., *Three-dimensional contrast-enhanced power doppler ultrasonography and conventional examination methods: the value of diagnostic predictors of prostate cancer.* . BJU. , 2000. **86**: p. 58-64.
161. Almagro, A.A., *Diagnóstico precoz de cáncer de próstata.* . Españolas., 1994. **18**: p. 541-547.
162. Chang, J., et al., *Prospective evaluation of lateral biopsies of teh peripheral zone for prostate cancer detection.* . J Urol. , 1998. **160**: p. 2111-2114.
163. Lange, D. and W. Bruce, *Les éléments du diagnostic précoce et du bilan d'extension du cancer prostatique.Résultats fonctionnels de l'intervention radicale.* . Ann Urol, 1990: p. 103-108.



164. Humphrey, P. and P. Walther, *Adenocarcinoma of the prostate: tissue prognosticators (part II)*. Am J Clin Pathol., 1993. **100**: p. 256-69.
165. Gerber, G. and G. Chodak, *Digital rectal examination in the early detection of prostate cancer*. . Urol Clin North Am., 1990. **17**: p. 739-745.
166. Partin, A., J. Yoo, and H. Carter, *The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer*. . J Urol, 1993. **150**: p. 110.
167. Yu, E. and W. Hahn, *Genetic alterations in prostate cancer*. . Clin Genitourin Cancer. , 2005. **3**: p. 220-229.
168. Richie, J., 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): p. 365-74.
169. Balkissoon, R., et al., *Lost in translation: unfolding medical students' misconceptions of how to perform a clinical digital rectal examination*. The American Journal of Surgery, 2009. **197**(4): p. 525-532.
170. Cooner, W., B. Mosley, and C.J. Rutherford, *Prostate cancer deteccion in a clinical urological practice with ultrasonography, digital rectal, examination and prostate speaqfic antigen*. . J Urol 1990. **143**: p. 1146-1154.
171. Andriole, G., *Screening for prostate cancer: The role of PSA, DRE, PSA velocity and PSA density* Libro curso Jornadas Actualización Urológicas. 1994, Hospital de Getafe. .
172. McNeal, I., R. Kindachuk, and F. Freiha, *Patterns of progression in prostate cancer*. . Lancet., 1986. **160**.
173. Stamey, T.A., et al., *Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate*. N Engl J Med, 1987. **317**(15): p. 909-16.
174. Catalona, W.J., et al., *Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men*. J Urol, 1994. **151**(5): p. 1283-90.



175. Semjonow, A., et al., *Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values*. Prostate Suppl, 1996. **7**: p. 3-16.
176. Thompson, I.M., et al., *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter*. N Engl J Med, 2004. **350**(22): p. 2239-46.
177. Nash, A. and I. Melezinek, *The role of prostate specific antigen measurement in the detection and management of prostate cancer*. . Endocr Relat Cancer., 2000. **7**(1): p. 37-51.
178. Greenlee, R., et al., *Cancer statistics 2000*. . CA Cancer J Clin. , 2000. **50**(1): p. 7-33.
179. Semjonow, A., et al., *Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values*. . Prostate Suppl 1996. **7**: p. 3-16.
180. Christensson, A., et al., *Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer*. . 1993. **150**(1): p. 100-105.
181. AsTRALDI, A., *Diagnosis of cancer of the prostate: biopsy by rectal route*. Urol. Cutan Rev., 1937. **41**: p. 421.
182. Parry, W.L. and J.F. Finelli, *Biopsy of prostate*. J Urol, 1960. **84**: p. 643-8.
183. Watanabe, H., et al., *[Diagnostic application of ultrasonotomography to the prostate]*. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi, 1968. **59**(4): p. 273-9.
184. Lee, F., S.T. Torp-Pedersen, and D.B. Siders, *The role of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer*. CA Cancer J Clin, 1989. **39**(6): p. 337-60.
185. Hodge, K.K., et al., *Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate*. J Urol, 1989. **142**(1): p. 71-4; discussion 74-5.
186. McNeal, J.E., *Regional morphology and pathology of the prostate*. American journal of clinical pathology, 1968. **49**(3): p. 347-357.



187. Naya, Y., et al., *A comparison of extended biopsy and sextant biopsy schemes for predicting the pathological stage of prostate cancer*. J Urol, 2004. **171**(6 Pt 1): p. 2203-8.
188. Gore, J.L., et al., *Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer*. J Urol, 2001. **165**(5): p. 1554-9.
189. Shinohara, K., T.M. Wheeler, and P.T. Scardino, *The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations*. J Urol, 1989. **142**(1): p. 76-82.
190. Engelbrecht, M.R., et al., *Prostate cancer staging using imaging*. BJU Int, 2000. **86 Suppl 1**: p. 123-34.
191. Heijmink, S.W., et al., *A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound-guided biopsies of prostate cancer*. Eur Radiol, 2006. **16**(4): p. 927-38.
192. Crawford, E. and D. Antoní, *PSA asa screening testforprostate cancer*. , in *Prostatic tumor makers*, U.G.o.N. America, Editor. 1993, Saunders Gompany: Philadelphia.
193. Hricak, H., et al., *Anatomy and pathology of the male pelvis by magnetic resonance imaging*. AJR Am J Roentgenol, 1983. **141**(6): p. 1101-10.
194. Marks, L., S. Young, and S. Natarajan, *MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy*. Curr Opin Urol, 2013. **23**(1): p. 43-50.
195. Jung, A.J. and A.C. Westphalen, *Imaging prostate cancer*. Radiol Clin North Am, 2012. **50**(6): p. 1043-59.
196. Hoeks, C.M., et al., *Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging*. Radiology, 2011. **261**(1): p. 46-66.
197. Chamie, K., et al., *The role of magnetic resonance imaging in delineating clinically significant prostate cancer*. Urology, 2014. **83**(2): p. 369-75.
198. de Rooij, M., et al., *Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis*. AJR Am J Roentgenol, 2014. **202**(2): p. 343-51.



199. Qayyum, A., et al., *Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging*. AJR Am J Roentgenol, 2004. **183**(4): p. 1079-83.
200. Kubota, Y., et al., *The potential role of prebiopsy magnetic resonance imaging combined with prostate-specific antigen density in the detection of prostate cancer*. Int J Urol, 2008. **15**(4): p. 322-6; discussion 327.
201. Vilanova, J.C., et al., *Usefulness of prebiopsy multifunctional and morphologic MRI combined with free-to-total prostate-specific antigen ratio in the detection of prostate cancer*. AJR Am J Roentgenol, 2011. **196**(6): p. W715-22.
202. Goel, M.C., *Re: Can magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy improve cancer detection in enlarged prostates?: A. Walton Diaz, A. N. Hoang, B. Turkbey, C. W. Hong, H. Truong, T. Sterling, S. Rais-bahrami, M. M. Siddiqui, L. Stamatakis, S. Vourganti, J. Nix, J. Logan, C. Harris, M. Weintraub, C. Chua, M. J. Merino, P. Choyke, B. J. Wood and P. A. Pinto J Urol 2013; 190: 2020-2025*. J Urol, 2015. **193**(4): p. 1444-6.
203. Carter, H., *Cáncer Próstata*, e.E. España, Editor. 2005.
204. López, M. and E. Barba, *Comprender el cáncer de próstata*. 4, 2010: p. 55-61.
205. Khadilkar, S.V. and N. Nadkarni, *Paraneoplastic Disorders of Lower Motor Neuron*.
206. Alemán, A. and A. García, *Mortalidad por tumores malignos.. ed. Atlas de mortalidad por cáncer en la Comunidad Autónoma de Canarias (1982-1990)*. 1ª ed. S/C Tenerife: Dirección General de Salud Pública, 1995: p. 11-23.
207. Grönberg, H., L. Damber, and J.E. Damber, *Familial prostate cancer in Sweden: a nationwide register cohort study*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 1996. **77**(1): p. 138-143.
208. Kyprianou, N. and J.T. Isaacs, *Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration*. Endocrinology, 1988. **122**(2): p. 552-62.
209. Leitzmann, M.F., et al., *Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer*. Jama, 2004. **291**(13): p. 1578-86.



210. Hayes, R.B., et al., *Vasectomy and prostate cancer in US blacks and whites*. Am J Epidemiol, 1993. **137**(3): p. 263-9.
211. Singh, D., et al., *Gene expression correlates of clinical prostate cancer behavior*. Cancer Cell, 2002. **1**(2): p. 203-9.
212. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012*. Eur J Cancer, 2013. **49**(6): p. 1374-403.
213. Denmeade, S.R. and J.T. Isaacs, *A history of prostate cancer treatment*. Nat Rev Cancer, 2002. **2**(5): p. 389-96.
214. Bray, F. and L.A. Kiemeny, *Epidemiology of prostate cancer in Europe: patterns, trends and determinants*, in *Management of Prostate Cancer*. 2017, Springer. p. 1-27.
215. Mokdad, A.H., et al., *Trends and Patterns of Disparities in Cancer Mortality Among US Counties, 1980-2014*. Jama, 2017. **317**(4): p. 388-406.
216. Miller, D.C., et al., *Prostate carcinoma presentation, diagnosis, and staging: an update form the National Cancer Data Base*. Cancer, 2003. **98**(6): p. 1169-78.
217. Mottet, N., et al., *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent*. Eur Urol, 2017. **71**(4): p. 618-629.
218. Parpart, S., et al., *Sensitivity and specificity in prostate cancer screening methods and strategies*. Journal of Young Investigators, 2007.
219. Wolf, A.M., et al., *American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010*. CA Cancer J Clin, 2010. **60**(2): p. 70-98.
220. Catalona, W., et al., *Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men*. J Urol 1994. **151**(5): p. 1283-90.
221. Schmidt, J., *Clinical diagnosis of prostate cancer*. Cancer, 1992: p. 221-224.



222. Hara, M., et al., [*Immuno-electrophoretic studies of the protein components in human seminal plasma (especially its specific component). (Forensic immunological study of body fluids and secretions. VI)*]. Nihon Hoigaku Zasshi, 1969. **23**(2): p. 117-22.
223. Wang, M.C., et al., *Purification of a human prostate specific antigen*. Invest Urol, 1979. **17**(2): p. 159-63.
224. Oesterling, J.E., *Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate*. J Urol, 1991. **145**(5): p. 907-23.
225. Oesterling, J.E., et al., *Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges*. Jama, 1993. **270**(7): p. 860-4.
226. Ito, K., et al., *Free/total PSA ratio is a powerful predictor of future prostate cancer morbidity in men with initial PSA levels of 4.1 to 10.0 ng/mL*. Urology, 2003. **61**(4): p. 760-4.
227. Hara, M., et al., [*Some physico-chemical characteristics of " -seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII*]. Nihon Hoigaku Zasshi, 1971. **25**(4): p. 322-4.
228. Alberto, B.-R., et al., *Litiasis coraliforme en duplicación ureteral completa*. Revista Mexicana de Urología, 2012. **72**(6): p. 301-306.
229. Mikolajczyk, S., et al., *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): p. 756-759.
230. Day, D.R., et al., *Cyclodextrin formulation of the marine natural product pseudopterosin A uncovers optimal pharmacodynamics in proliferation studies of human umbilical vein endothelial cells*. Mar Drugs, 2013. **11**(9): p. 3258-71.
231. Veltri, R., *Molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles*. Cambell-Walsh Urology, 2007: p. 2677-2726.



232. Punnen, S., N. Pavan, and D.J. Parekh, *Finding the Wolf in Sheep's Clothing: The 4Kscore Is a Novel Blood Test That Can Accurately Identify the Risk of Aggressive Prostate Cancer*. Rev Urol, 2015. **17**(1): p. 3-13.
233. Balk, S.P., Y.J. Ko, and G.J. Bubley, *Biology of prostate-specific antigen*. J Clin Oncol, 2003. **21**(2): p. 383-91.
234. Killian, C.S., et al., *Mitogenic response of osteoblast cells to prostate-specific antigen suggests an activation of latent TGF-beta and a proteolytic modulation of cell adhesion receptors*. Biochem Biophys Res Commun, 1993. **192**(2): p. 940-7.
235. Parkin, D.M., F.I. Bray, and S.S. Devesa, *Cancer burden in the year 2000. The global picture*. Eur J Cancer, 2001. **37 Suppl 8**: p. S4-66.
236. Canto, E.I., S.F. Shariat, and K.M. Slawin, *Molecular diagnosis of prostate cancer*. Curr Urol Rep, 2004. **5**(3): p. 203-11.
237. Carlson, G., C. Calvanese, and A. Partin, *An algorithm combining age, total prostate-specific antigen (PSA), and percent free PSA to predict prostate cancer: results on 4298 cases*. Urology 1998. **52**: p. 455.
238. Stephan, C., et al., *The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia*. Cancer, 1997. **79**(1): p. 104-9.
239. Catalona, W.J., et al., *Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial*. Jama, 1998. **279**(19): p. 1542-7.
240. Catalona, W., et al., *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*. J Urol, 2003. **170**(6 Pt 1): p. 2181-2185.
241. Sokoll, L., et al., *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): p. 274-276.



242. Schmid, H.-P., J. McNeal, and T. Stamey, *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): p. 2031-40.
243. Carter, H.B. and D.S. Coffey, *The prostate: an increasing medical problem.* Prostate, 1990. **16**(1): p. 39-48.
244. Carter, H.B., et al., *Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease.* Jama, 1992. **267**(16): p. 2215-20.
245. Schmid, H.P., J.E. McNeal, and T.A. Stamey, *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): p. 2031-40.
246. Boyd, C.N., *Re: Prostate specific antigen working group guidelines on prostate specific antigen doubling time: P. M. Arlen, F. Bianco, W. L. Dahut, A. D'Amico, W. D. Figg, s. J. Freedland, J. L. Gulley, P. W. Kantoff, M. W. Kattan, A. Lee, M. M. Regan and O. Sartor J Urol 2008; 179: 2181-2186.* J Urol, 2009. **181**(1): p. 411; author reply 411.
247. Benson, M., et al., *Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer.* J Urol. , 1992. **147**(3 Pt 2): p. 15-16.
248. Benson, M.C., et al., *Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer.* J Urol, 1992. **147**(3 Pt 2): p. 815-6.
249. Carter, H. and D. Coffey, *Tite prostate: An increasinsg medical problem.* Prostate 1990. **16**: p. 39.
250. Babaian, R., H. Miyashita, and R. Evans, *Tite distribution of prostate specific antigen in men without clinical or pathological evidence of prostate cancer: Relationship to gland volume andage.* J Urol 1992. **147**(837).



251. Collins, G., R. Lee, and G. McKelvie, *Relationship between prostate specific antigen, prostate volumen and age in the begining prostate.* . Br J Urol 1993. **71**: p. 445-450.
252. Dalkin, R., F. Abhmana, and P. Soutbwick, *Derivation of normal prostate specific antigen (PSA) level age.* . J Urol 1993. **149**: p. 413.
253. Oesterling, J., S. Jacobsen, and C. Chute, *Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges.* . JAMA 1993. **270**: p. 860.
254. Lorenzo-Gomez, M., *Sujetos participantes en la investigación. Garantías.* . Guía de buenas prácticas en investigación. C. d. I. d. C. A. U., 2015. **41-43**.
255. BOLETIN-OFICIAL-DEL-ESTADO, *Decreto 25/2010, de 17 de Junio, sobre precios públicos por actos asistenciales y servicios sanitarios prestados por la Gerencia Regional de Salud*, d. Publicado en Boletín Oficial de Castilla y León número 249 del Lunes, Editor. 2013.
256. Bushman, M.W., *Hiperplasia prostática benigna y síntomas de las vías urinarias inferiores. Etiología, epidemiología e historia natural.* Uro Clin N Am, 2009. **36**: p. 403-415.
257. Michel, M.C. and W. Vrydag, *α 1-, α 2- and β -adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate.* British journal of pharmacology, 2006. **147**(S2): p. S88-S119.
258. van Dijk, M.M., J.J. de la Rosette, and M.C. Michel, *Effects of α 1-adrenoceptor antagonists on male sexual function.* Drugs, 2006. **66**(3): p. 287-301.
259. De Marzo, A.M., et al., *Human prostate cancer precursors and pathobiology.* Urology, 2003. **62**(5 Suppl 1): p. 55-62.
260. Huncharek, M., et al., *Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies.* Am J Public Health, 2010. **100**(4): p. 693-701.



261. Meigs, J.B., et al., *Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men*. J Clin Epidemiol, 2001. **54**(9): p. 935-44.
262. Gass, R., *Benign prostatic hyperplasia: the opposite effects of alcohol and coffee intake*. BJU Int, 2002. **90**(7): p. 649-54.
263. Platz, E.A., et al., *Alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of benign prostatic hyperplasia*. Am J Epidemiol, 1999. **149**(2): p. 106-15.



VIII.ANEXOS



ANEXO 1

Abreviaturas utilizadas en el texto

| | |
|-------|---|
| AAS | Acido acetilsalicilico |
| ACT | Anticimotripsina |
| AND | Acido Desoxirribonucleico |
| AINES | Antinflamatorios no esteroideos |
| AMG | Alpha-2-macroglobulin |
| BHP | Hiperplasia benigna de próstata |
| BZD | Benzodicepina |
| CaP | Cáncer de Próstata |
| cPSA | PSA complejo |
| CPH | Células progenitoras hematopoyéticas |
| DAF | Dispersión account Ford. |
| DHT | Dehidrotestosterona |
| DL | Dislipemia |
| DM | Diabetes melliletus |
| DRE | Examen digital de recto |
| FDA | Administración de Alimentos y Drogas |
| fPSA | PSA libre |
| GA | Grupo A |
| GB | Grupo B |
| GC | Grupo C |
| GUMUR | Grupo de Investigación Multidisciplinar Urológico Renal |
| HBP | Hipertrofia benigna de próstata |
| HPC1 | Hereditary prostate cancer gene 1 |
| HTA | Hipertensión arterial |
| IBP | Inhibidores de la bomba de protones |



| | |
|---------|---|
| IBSAL | Investigación Biomédica de Salamanca |
| IECA | Inhibidor enzima convertidora de angitensina |
| IGF-I | Insuline-like Growth Factor I |
| IGF-II | Insuline-like Growth Factor II |
| IMC | Índice de Masa Corporal |
| INH COX | Inhibidores de cicloxigenasas |
| IPSS | International Prostate Symptom Score |
| ITU | Infección del Tracto Urinario Inferior |
| ORL | Otorrinolaringológico |
| PIA | Atrofia inflamatoria proliferativa |
| PIN | Prostatic intraepithelial neoplasia |
| PR | Prostatectomía Radical |
| PRA | Prostatectomía Radical abierta |
| PRP | Prostatectomía Radical perineal |
| PRL | Prostatectomía Radical laparoscópica |
| PRR | Prostatectomía Radical robot |
| PSA | Antígeno Prostático Específico |
| RAO | Retención aguda de orina |
| RM | Resonancia Magnética |
| RME | Resonancia Magnética espectroscopía |
| RMD | Resonancia Magnética difusión |
| RMC | Resonancia Magnética contraste endovenoso |
| RMmp | Resonancia Magnética multiparamétrica |
| RTU | Resección Transuretral |
| SEER | Surveillance en su Epididemiology and End Results |
| SDPC | Síndrome de dolor pélvico crónico |
| STUI | Síntomas del Tracto Urinario Inferior |
| TAC | Tumor-Ganglios-Metástasis |



| | |
|-------|--|
| TGF-B | Factor de crecimiento transformante beta |
| TNM | Tumor-Ganglios-Metástasis |
| tPSA | PSA total |
| TR | Tacto rectal |
| TRUS | Ecografía transrectal |
| VHA | Virus hepatitis A |
| VHC | Virus hepatitis C |
| VIH | Virus inmunodeficiencia humana |
| VPP | Valor Predictivo Positivo |
| VSG | Velocidad de Sedimentación Globular |



ANEXO 2

| ÍNDICE DE FIGURAS | |
|--|-----------|
| Figura 1. Desarrollo embriológico de la próstata. | 16 |
| Figura 2. Topografía prostática. | 20 |
| Figura 3. Relaciones topográficas de la próstata. | 22 |
| Figura 4. Abordaje anatómico en el manejo quirúrgico del plexo de Santorini. | 23 |
| Figura 5. Diagrama de Hald. | 29 |
| Figura 6. UIV: Vejiga de lucha: Impronta prostática y divertículo vesical. | 38 |
| Figura 7. Uretra y genitales masculino. | 40 |
| Figura 8. Tratamiento inicial empírico antibiótico intramuscular o intravenoso. | 43 |
| Figura 9. Urinocultivo fraccionado o test de Meares y Stamey. | 45 |
| Figura 10. Tacto rectal. Evaluación de la cara posterior prostática, cuello vesical y vértice prostático | 75 |



| | |
|--|------------|
| Figura 11. Estructura química del PSA. | 94 |
| Figura 12. Formas del antígeno PSA activas e inactivas.. | 96 |
| Figura 13. Distribución de la edad en la muestra general. | 114 |
| Figura 14. Distribución de la edad en grupos GA, GB y GC. | 115 |
| Figura 15. Media de la edad en grupos GA, GB y GC. | 115 |
| Figura 16. Distribución del IMC en la muestra general. | 116 |
| Figura 17. Distribución del IMC en grupos GA, GB y GC. | 117 |
| Figura 18. Media del IMC en grupos GA, GB y GC. | 117 |
| Figura 19. Distribución de la velocidad PSA en grupos GA, GB y GC. | 118 |
| Figura 20. Media de la velocidad PSA en grupos GA, GB y GC. | 119 |
| Figura 21. Distribución de la velocidad del PSA en la muestra general. | 121 |
| Figura 22. Distribución del índice del PSA en la muestra general. | 122 |



| | |
|---|-------------------|
| Figura 23. Distribución del índice del PSA en grupos GA, GB y GC. | <u>123</u> |
| Figura 24. Media del índice del PSA en grupos GA, GB y GC. | 123 |
| Figura 25. Distribución del diagnóstico urológico principal en la muestra general. | 126 |
| Figura 26. Distribución de condiciones del suelo pelviano en los diferentes grupos de la muestra general. | 131 |
| Figura 27. Distribución de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general. | 138 |
| Figura 28. Distribución de antecedentes quirúrgicos en la muestra general. | 142 |
| Figura 29. Distribución de tratamientos concomitantes en la muestra general. | 152 |
| Figura 30. Distribución del hábito tóxico en la muestra general. | 156 |
| Figura 31. Número de dimensiones para representar a las variables. | 157 |
| Figura 32. Distribución de las variables en la dimensión 1 y 2. | 160 |
| Figura 33. Distribución de las variables en la dimensión 1 y 3. | 161 |



| | |
|---|------------|
| Figura 34. Distribución de las variables en la dimensión 2 y 3. | 162 |
| Figura 35. Proyección de las variables y la correlación entre los valores de cada una y la proyección en las dimensiones del grupo B y C. | 163 |
| Figura 36. Proyección de las variables y la correlación entre los valores de cada una y la proyección en las dimensiones del grupo A y C. | 164 |
| Figura 37. Proyección de las variables y la correlación entre los valores de cada una y la proyección en las dimensiones del grupo A y B. | 165 |
| Figura 38. Análisis clúster bietápico general. | 166 |
| Figura 39. Análisis clúster bietápico general. | 166 |
| Figura 40. Variables más importantes muestra general. | 167 |
| Figura 41. Análisis clúster bietápico grupo A. | 168 |
| Figura 42. Análisis clúster bietápico grupo A. | 168 |
| Figura 43. Variables más importantes grupo A. | 169 |
| Figura 44. Análisis clúster bietápico grupo B. | 170 |
| Figura 45. Análisis clúster bietápico grupo B. | 170 |



| | |
|--|------------|
| | |
| Figura 46. Variables más importantes en los conglomerados grupo B. | 171 |
| Figura 47. Análisis clúster bietápico grupo C. | 172 |
| Figura 48. Análisis clúster bietápico grupo C. | 172 |
| Figura 49. Variables más importantes en los conglomerados grupo C. | 173 |



| ÍNDICE DE TABLAS | |
|--|------------|
| Tabla 1. IPSS. | 31 |
| Tabla 2. Clasificación de la gravedad de los síntomas según el IPSS. | 32 |
| Tabla 3. Tipos de prostatitis. | 41 |
| Tabla 4. Porcentaje de pacientes con metástasis linfáticas según el estadio y el grado de Gleason. | 85 |
| Tabla 5. Dsitribución de los valores de PSA en función de la edad. | 103 |
| Tabla 6. Edad en GA, GB, GC. | 114 |
| Tabla 7. IMC en grupos GA, GB y GC. | 116 |
| Tabla 8. Velocidad PSA en grupos GA, GB y GC. | 118 |
| Tabla 9. Distribución de la velocidad del PSA en los diferentes grupos de la muestra general. | 119 |
| Tabla 10. Comparación de la velocidad del PSA en los diferentes grupos de la muestra general. | 120 |
| Tabla 11. Porcentaje de distribución de la velocidad del PSA en los grupos. | 120 |
| Tabla 12. Porcentaje de distribución de la velocidad del PSA en la muestra general. | 121 |
| Tabla 13. Índice del PSA en GA y GB. | 122 |



| | |
|---|------------|
| Tabla 14. Distribución del diagnóstico urológico principal en los diferentes grupos de la muestra general. | 124 |
| Tabla 15. Comparación del diagnóstico urológico principal en los diferentes grupos de la muestra general. | 124 |
| Tabla 16. Porcentaje de distribución del diagnóstico urológico principal en grupos. | 125 |
| Tabla 17. Porcentaje de distribución del diagnóstico urológico principal en la muestra general. | 125 |
| Tabla 18. Distribución de condiciones del suelo pelviano más frecuentes en los diferentes grupos de la muestra general. | 127 |
| Tabla 19. Distribución de condiciones del suelo pelviano más frecuentes en los diferentes grupos de la muestra general. | 128 |
| Tabla 20. Comparación de condiciones del suelo pelviano en los diferentes grupos de la muestra general. | 128 |
| Tabla 21. Porcentaje de distribución de condiciones del suelo pelviano en los diferentes grupos de la muestra general. | 130 |
| Tabla 22. Porcentaje de distribución de condiciones del suelo pelviano en los diferentes grupos de la muestra general. | 130 |



| | |
|---|------------|
| Tabla 23. Distribución de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general. | 131 |
| Tabla 24. Distribución de diagnósticos secundarios más frecuentes en los diferentes grupos de la muestra general. | 134 |
| Tabla 25. Comparación de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general. | 134 |
| Tabla 26. Distribución de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general. | 137 |
| Tabla 27. Porcentaje de distribución de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general. | 138 |
| Tabla 28. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en el grupo general. | 139 |
| Tabla 29. Distribución de los antecedentes quirúrgicos más frecuentes en el grupo general. | 139 |
| Tabla 30. Comparación de antecedentes quirúrgicos en los diferentes grupos de la muestra general. | 140 |
| Tabla 31. Distribución de antecedentes quirúrgicos en la muestra general. | 141 |
| Tabla 32. Porcentaje de distribución de antecedentes quirúrgicos en la muestra general. | 141 |



| | |
|--|------------|
| Tabla 33. Distribución de la Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general. | 143 |
| Tabla 34. Distribución de la Tratamientos concomitantes más frecuentes en los diferentes grupos de la muestra general. | 144 |
| Tabla 35. Comparación de Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general. | 145 |
| Tabla 36. Comparación de Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general. | 146 |
| Tabla 37. Comparación de Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general. | 147 |
| Tabla 38. Comparación de Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general. | 148 |
| Tabla 39. Comparación de Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general. | 149 |
| Tabla 40. Comparación de Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general. | 150 |
| Tabla 41. Distribución de tratamientos concomitantes en la muestra general. | 151 |
| Tabla 42. Porcentaje de distribución de tratamientos concomitantes en la muestra general. | 151 |



| | |
|--|------------|
| | |
| Tabla 43. Distribución del hábito tóxico en los diferentes grupos de la muestra general. | 153 |
| Tabla 44. Comparación del hábito tóxico en los diferentes grupos de la muestra general. | 153 |
| Tabla 45. Porcentaje de distribución del hábito tóxico en la muestra general. | 155 |
| Tabla 46. Porcentaje de distribución del hábito tóxico en la muestra general. | 155 |
| Tabla 47. STRESS BRUTO normalizado de 0,5%. | 157 |
| Tabla 48. Variables y sus distancias (coordenadas) dentro de cada dimensión. | 158 |