



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**LA PRÓSTATA: ESTRUCTURA, FUNCIÓN Y PATOLOGÍA
ASOCIADA MÁS FRECUENTE**

Prostate: structure, function and most frequent
pathology associated

Autor: Andrea Gutiérrez Camus

Director: Juan Carlos Villegas Sordo

Santander, Junio 2016

RESUMEN

La próstata es considerada la glándula sexual accesoria más grande del varón, siendo el sitio de origen de varias enfermedades muy prevalentes en el hombre, y que además limitan la calidad de vida de los pacientes de forma muy importante. Este trabajo ha sido realizado mediante la revisión de la literatura actual disponible sobre la próstata. Está compuesto, inicialmente, por una breve descripción de su desarrollo, de sus características anatómicas e histológicas principales, así como un resumen de su fisiología; pasando, posteriormente, a la exposición de forma más exhaustiva de su principal patología. Dentro de esta, se relatan las causas más frecuentes de consulta urológica en el varón que son la hiperplasia benigna de próstata, el cáncer de próstata y las prostatitis. Asimismo, dentro de cada una de ellas se realiza una exposición de su epidemiología, fisiopatología y etiopatogenia, histología, clínica, diagnóstico y opciones terapéuticas, tanto médicas como quirúrgicas.

Palabras clave: próstata, hiperplasia benigna de próstata, cáncer de próstata, prostatitis.

ABSTRACT

The human prostate is the largest male accessory gland, being the site of origin of several highly prevalent diseases in men, and also limit the quality of life of patients very significantly. This dissertation has been done by reviewing the current literature available of the prostate. It is composed, initially, by a brief description of its development, its main anatomical and histological features, and a summary of its physiology; subsequently moving on to a thorough description of its main pathology. Within this, the most common causes of male urological consultation, like benign prostatic hyperplasia, prostate cancer and prostatitis, are described. Also, within each, an exposition is given on its epidemiology, pathophysiology and pathogenesis, histology, clinical, diagnostic and therapeutic options, both medical and surgical.

Keywords: prostate, benign prostatic hyperplasia, prostate cancer, prostatitis.

ÍNDICE

I. DESARROLLO DE LA PRÓSTATA	1
II. RECUERDO ANATÓMICO	1
III. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS	6
IV. FISIOLÓGÍA PROSTÁTICA	9
V. PATOLOGÍA DE LA PRÓSTATA	11
1. Hiperplasia benigna de próstata (HBP).....	11
1.1. Concepto	11
1.2. Epidemiología.....	12
1.2.1. Factores de riesgo epidemiológicos	12
1.3. Fisiopatología y etiopatogenia	14
1.4. Histología.....	15
1.5. Clínica	16
1.6. Diagnóstico.....	17
1.7. Tratamiento médico.....	22
1.7.1. Expectante	22
1.7.2. Médico	22
1.8. Tratamiento quirúrgico	25
2. Cáncer de próstata (CP)	27
2.1. Concepto	27
2.2. Epidemiología.....	27
2.2.1. Factores de riesgo epidemiológicos	28
2.3. Fisiopatología y etiopatogenia	29
2.4. Histología.....	30
2.4.1. Inmunohistoquímica.....	32
2.4.2. Sistema de graduación de Gleason	33

2. 5. Clínica	34
2.6. Diagnóstico.....	34
2.6.1. Diagnóstico de extensión	36
2. 7. Tratamiento.....	37
2.7.1. Opciones terapéuticas.....	37
2.7.2. Tratamiento por estadios ^[34,39,42,69,70]	42
2.8. Seguimiento y pronóstico	43
2. 9. Prevención y cribado	44
3. Prostatitis	45
3.1. Concepto	45
3. 2. Epidemiología y patogenia	45
3. 3. Clínica	46
3. 4. Diagnóstico	46
3. 5. Tratamiento.....	47
VI. ANEXOS	49
VII. BIBLIOGRAFÍA	56

I. DESARROLLO DE LA PRÓSTATA

Durante el tercer mes de gestación, la próstata se desarrolla a partir de invaginaciones epiteliales del seno urogenital posterior, requiriendo la presencia de 5α -dihidrotestosterona sintetizada a partir de la testosterona fetal, por la acción de la 5α -reductasa. La deficiencia de este enzima hace que la próstata sea rudimentaria o indetectable y que se presenten anomalías severas en los genitales externos, aunque el epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales sean normales^[2].

En el periodo prepuberal, la constitución permanece similar; sin embargo, es en el comienzo de la pubertad cuando empieza a someterse a cambios morfológicos, llegando al peso promedio adulto (20 gramos) a los 20-30 años de edad^[2].

Después la glándula se mantiene estable hasta los 45-50 años. A partir de esta edad comienza un periodo de involución que conduce a la atrofia, posiblemente por la disminución de la testosterona. Asimismo, en este periodo también aparecen los trastornos prostáticos más comunes (hiperplasia benigna o cáncer)

II. RECUERDO ANATÓMICO

Clásicamente, la próstata ha sido descrita como una castaña^[10] o una nuez^[1], tanto por su forma como por su tamaño. Se encuentra localizada en la parte caudal del compartimento anterior del espacio infraperitoneal, encerrada en una celda fibrovascular (celda prostática), a través del cual establece relaciones con estructuras vecinas^[10].

Se dispone por encima del diafragma urogenital, por debajo de la vejiga, por detrás de la sínfisis del pubis (separada de ella por un espacio conectivo ocupado por la parte anterior del plexo prostático^[10]) y por delante del recto^[1], lo que permite su examen mediante el tacto rectal^[1]. Entre la próstata y el recto se extiende la fascia de Denonvillier, siguiéndole hacia el lateral y detrás el músculo elevador del ano, que limita exteriormente con la fosa isquioanal^[11] (*figuras 1 y 2*)

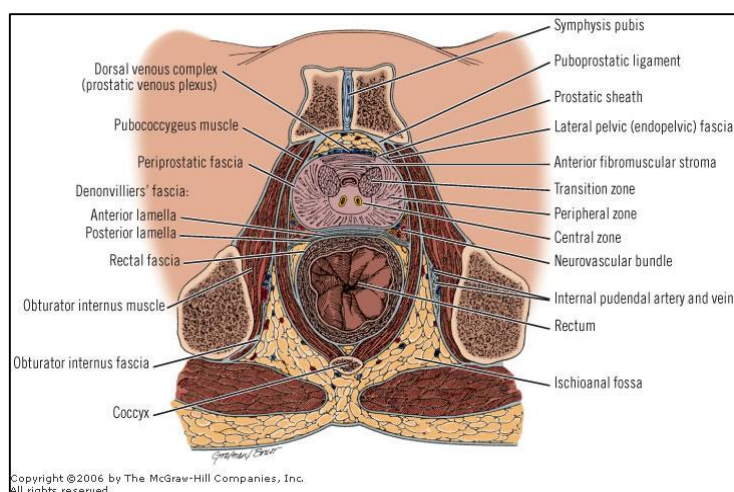


Figura 1. Corte transversal de la pelvis masculina a la altura de la próstata. El dibujo expone la situación de la próstata inmediatamente detrás de la sínfisis del pubis y por delante del recto, separándose por la fascia de Denonvillier.

Disponible en: <http://ueu.co/es/accesssurgery-print-25/>

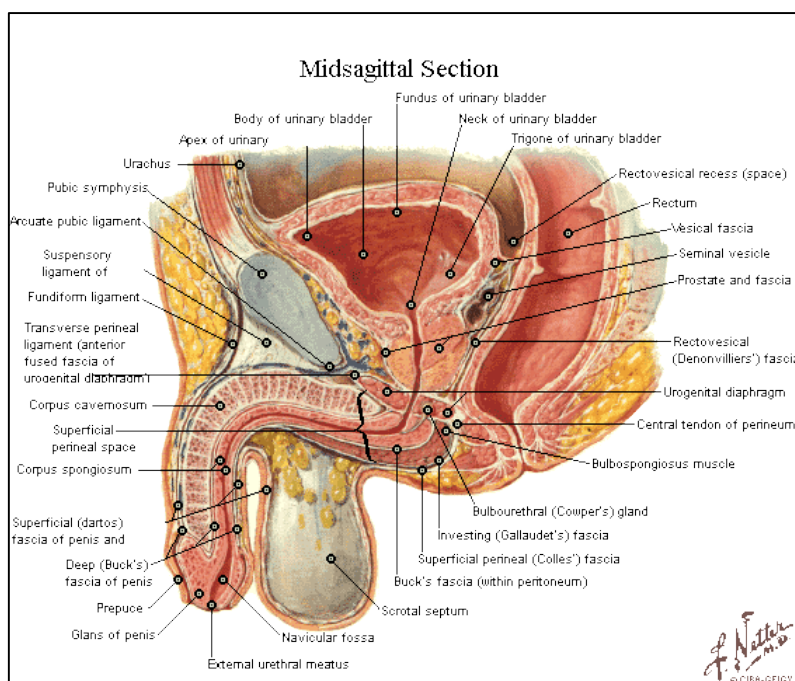


Figura 2. Corte sagital de la pelvis masculina. En el dibujo se puede observar la disposición de la próstata en el compartimento infraperitoneal, así como nula relación con el peritoneo, el cual se dirige desde la vejiga urinaria hacia el recto formando el fondo de saco rectovesical, sin contactar con la próstata. También se exponen las relaciones superiores e inferiores de la próstata con la vejiga y el diafragma urogenital, respectivamente.

Disponible en: <http://www.ub.edu.ar/catedras/exactas/anatomia/imagenes/urinario005.gif>

La próstata es la glándula sexual accesoria más grande del sistema genital masculino^[1]. Mide unos 2 x 3 x 4 cm de espesor, largo y ancho, y pesa alrededor de 20 gramos^[8]. Está compuesta de una base, un vértice y cuatro caras (anterior, posterior y dos laterales)^[10].

La base se encuentra dividida en dos sectores: anterior y posterior^[10]. El primero se encuentra fuertemente adherido al cuello de la vejiga^[1], y la uretra prostática, rodeada por el esfínter liso^[10,4], lo atraviesa cerca de la cara anterior de la próstata^[1]. Este esfínter preprostático (esfínter uretral interno) tiene como función principal mantener cerrada la uretra proximal durante la eyaculación^[3]. El daño del mismo mediante la resección transuretral de la próstata (RTUP) o el tratamiento con α -bloqueantes puede causar eyaculación retrógrada^[1].

El sector posterior de la base es más estrecho y se relaciona con la porción caudal de las vesículas seminales y de las ampollas del deferente, que se juntan para formar el conducto eyaculador, que lo atraviesa^[10] (figuras 2 y 3). Asimismo, la glándula se encuentra atravesada por una tercera estructura, el utrículo prostático: tubo en forma de fondo de saco que nace en el centro del colículo seminal (verumontanum) y se dirige hacia atrás entre los conductos eyaculadores (resto embriológico del conducto paramesonefrótico)^[10].

El vértice descansa en la cara superior del diafragma urogenital, contacta con la cara medial del músculo elevador del ano^[2] y es atravesado por la salida de la uretra^[10] (figura 3).

Distalmente al ápex prostático se localiza el esfínter uretral distal o externo, compuesto de fibras musculares lisas dispuestas en forma de herradura de caballo. El daño de este

esfínter durante la RTUP, o más frecuentemente durante la prostatectomía radical, provoca incontinencia urinaria^[1,4].

La cara posterior descrita clásicamente como un corazón de naipes franceses con la punta hacia abajo^[10], es aplanada y descansa sobre la pared anterior del recto^[1]; esta cara es la examinada mediante el tacto rectal^[2], cuya consistencia normal a la palpación debe ser firme y elástica^[10].

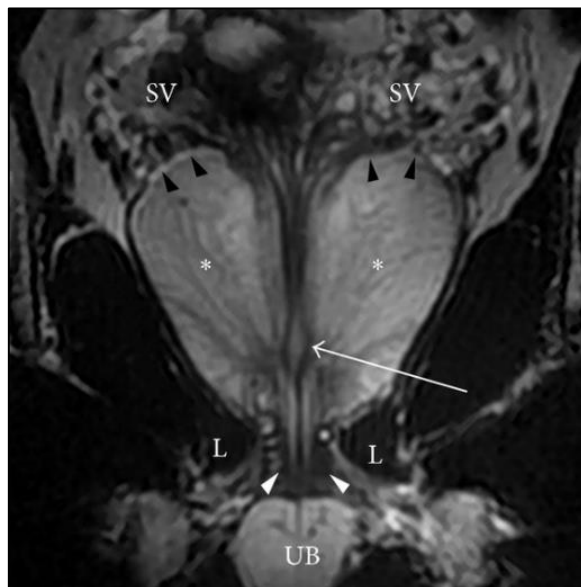


Figura 3. Resonancia magnética: corte coronal a la altura de la próstata. En el vértice, la uretra distal aparece rodeada de una señal de intensidad baja que se corresponde con el esfínter uretral externo (*puntas de flechas blancas*), que se extiende hacia abajo hasta el bulbo uretral (UB) y está abrazado por la parte inferomedial del músculo elevador del ano (L). Además, en la mitad glandular, los conductos eyaculadores se unen a la uretra prostática en verumontanum, dando una imagen de alta intensidad (*flecha*). También se ve en este plano el ángulo de la vesícula seminal-prostática (*puntas de flechas negras*).

Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/728539/>

Las caras inferolaterales son convexas e inclinadas hacia abajo^[10]. Se apoyan en la fascia del elevador del ano por encima del diafragma urogenital^[1].

Por último, la cara anterior, redondeada, está orientada hacia la sínfisis del pubis^[10] y se forma mediante la unión, por delante de la uretra, de las dos caras inferolaterales^[1].

La próstata puede ser dividida en lóbulos o en zonas. Las estructuras que atraviesan la glándula (uretra prostática, conductos eyaculadores y utrículo) la dividen en cuatro lóbulos: medio, laterales e itsmo. El lóbulo medio es la porción que queda detrás de la uretra y por encima de los conductos eyaculadores. Los laterales quedan a los lados de la uretra y por debajo de los eyaculadores, y al unirse por delante la de uretra forman el itsmo^[10].

En la clínica tiene mayor interés la división en cuatro zonas: central (CZ), transicional (TZ), periférica (PZ) y estroma fibromuscular anterior^[2].

La zona periférica se extiende desde la base hasta el ápex a lo largo de la pared posterior y rodea la uretra distal. La zona central está localizada en la base de la próstata, entre la zona periférica y de transición, tiene forma de cono, rodea los conductos eyaculadores y su vértice se encuentra a la altura del verumontanum (por donde los conductos

eyaculadores penetran en la uretra). La zona de transición consta de dos pequeños lóbulos que rodean la uretra prostática proximal justo por encima del verumontanum^[2].

El estroma fibromuscular anterior forma la convexidad de la cara anterior externa y carece de tejido glandular, ya que solamente está formado por tejido conjuntivo denso con fibras musculares. La mitad apical de esta área es rica en músculo estriado que se integra en la glándula y en el músculo del diafragma pélvico. Al extenderse lateral y posteriormente, se adelgaza para formar la cápsula fibrosa que rodea la glándula. Además está separado de la sínfisis pubiana mediante el plexo venoso de Santorini (drenaje de las venas dorsales del pene), algunos ligamentos y tejido fibroadiposo^[2] (figura 4).

Aunque el término cápsula está extensamente introducido en la literatura, no hay un consenso sobre la presencia de una verdadera cápsula^[2].

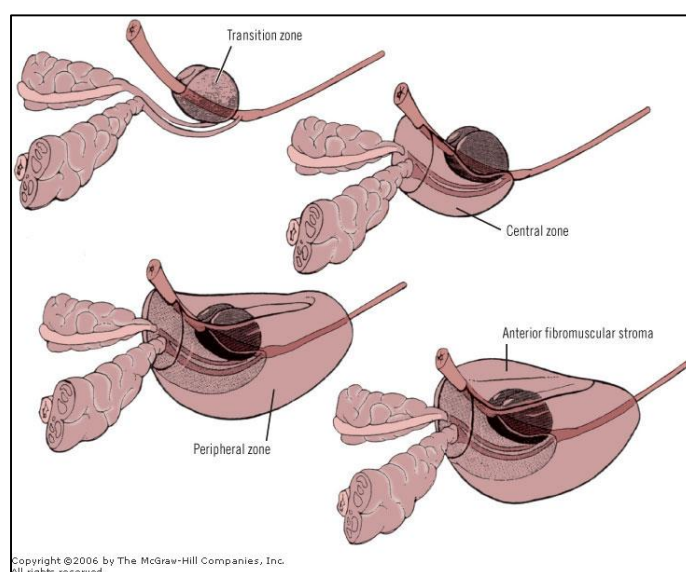


Figura 4. Anatomía zonal de la próstata. La zona de transición rodea la uretra proximal. La zona central rodea a los conductos eyaculatorios bajo la base de la vejiga. La zona periférica constituye el grueso apical, posterior y lateral de la próstata. El estroma fibromuscular anterior se extiende desde el cuello de la vejiga al esfínter uretral estriado.

Disponible en: <http://ueu.co/es/accesssurgery-print-25/>

Estas zonas tienen diferente origen embriológico: la periférica deriva del seno urogenital, al igual que la de transición; sin embargo, la central lo hace del conducto de Wolff (tabla 1).

La vascularización arterial de la glándula depende de las ramas prostáticas de la arteria vesical inferior, las cuales se anastomosan muy frecuentemente con ramas de la rectal media. Las venas, voluminosas y de pared fina, drenan en el plexo prostático y en el plexo vesical inferior, del que parten las venas vesicales a la vena iliaca interna. El plexo prostático rodea la glándula por fuera de la cápsula y es muy abundante entre el pubis y la próstata. Debe señalarse que este plexo se comunica con los plexos perivertebrales^[10], lo que sugiere una explicación para las metástasis del cáncer de próstata a la columna vertebral^[44]. Los vasos linfáticos drenan predominantemente en los ganglios iliacos internos^[1] (figuras 5 y 6).

Tabla 1. Características de las zonas de la próstata

	Zona central (CZ)	Zona transicional (TZ)	Zona periférica (PZ)
Volumen en la próstata normal (%)	25	5	70
Origen embriológico propuesto	Conducto de Wolff	Seno urogenital(*)	Seno urogenital(*)
Epitelio	Complejo, glándulas poligonales grandes	Simple, glándulas redondeadas pequeñas	Simple, glándulas redondeadas pequeñas
Estroma	Compacto	Compacto	Libre (suelto)
Origen de adenocarcinoma prostático (%)	5	25	70
Hiperplasia benigna de próstata (%)	-	100	-

Tabla modificada de: Lee et al ^[1]

(*)A pesar de la misma procedencia embriológica de las TZ y PZ, el origen de cáncer en TZ es menor debido a que su estroma es principalmente fibromuscular, predominando en él la hiperplasia benigna de próstata (enfermedad de este tipo de estroma)^[2].

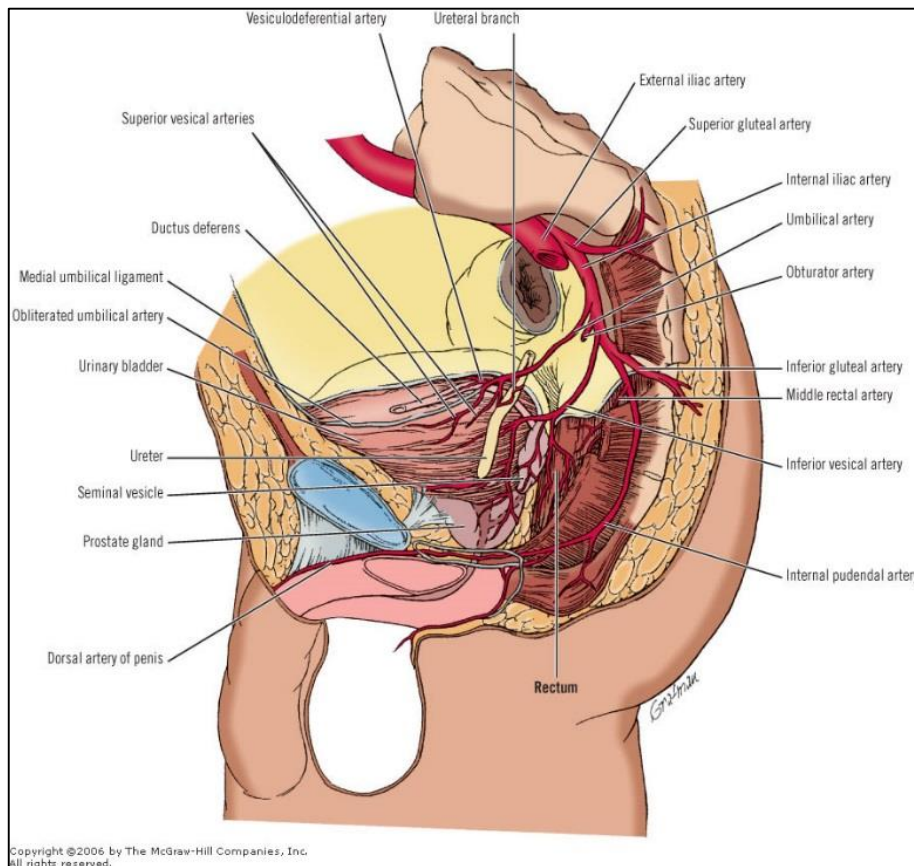


Figura 5. Irrigación arterial de la próstata. Disponible en: <http://ueu.co/es/accesssurgery-print-25/>

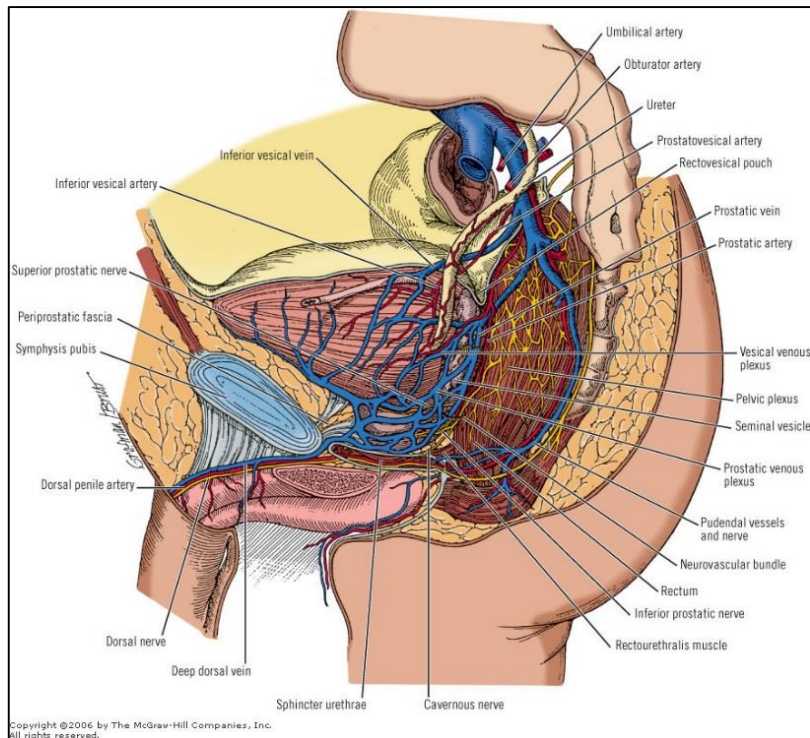


Figura 6. Drenaje venoso de la próstata- Disponible en: <http://ueu.co/es/accesssurgery-print-25/>

III. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Desde el punto de vista histológico, la próstata se compone de unas 40-50 glándulas tubuloalveolares^[8], que vacían su contenido en la uretra prostática^[9] a ambos lados del colículo seminal^[8], a través de unos 20 conductos excretores largos independientes^[8,9]. Las glándulas están incluidas en un estroma compuesto en su mayor parte por células musculares lisas^[8], mezcladas con tejido conjuntivo denso^[7]. La musculatura forma una masa muy densa alrededor de la uretra. Por encima de la capa muscular se localiza la cápsula, que a pesar de su delgadez, se caracteriza por su gran fortaleza y sus características similares al estroma^[8].

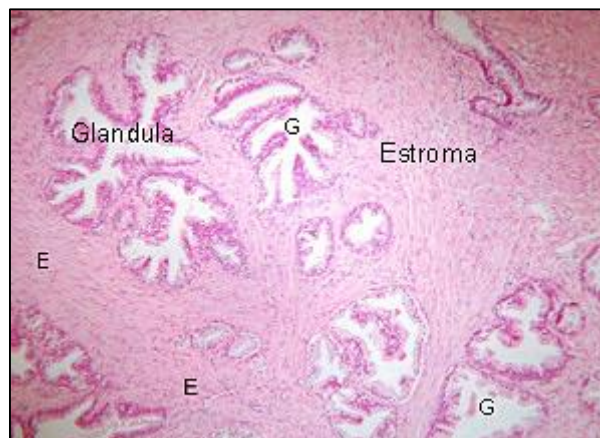


Figura 7. Próstata humana. Hematoxilina-eosina (4x). Obsérvese la ramificación de las glándulas dentro del tejido conjuntivo fibroso (estroma) que caracteriza a la glándula. A veces casi presentando un patrón papilar^[7].

Disponible en: <http://www.unioviado.es/morfologia/asignatu/biologia/embriologia/Library/Pract01.htm#12>

Los alveólos tienen un tamaño muy variable, y una forma muy irregular, ya que la lámina propia, constituida por tejido conectivo, forma evaginaciones a hacia la luz^[8] (*figura 7*). El epitelio glandular por lo general es simple cilíndrico, pero puede haber parcelas de epitelio simple cúbico, simple plano y a veces pseudoestratificado^[6]. El tipo principal de célula epitelial es una célula secretora cilíndrica alta, con núcleo prominente, basal y redondeado y citoplasma claro. El citoplasma contiene retículo endoplasmático rugoso, lisosomas^[5] que contienen fosfatasa ácida y abundantes gránulos de secreción^[8]. También existe una escasa población de células basales pequeñas aplanadas en la base de la glándula, en contacto con la membrana basal, que se consideran células madre^[7] (*figura 8*).

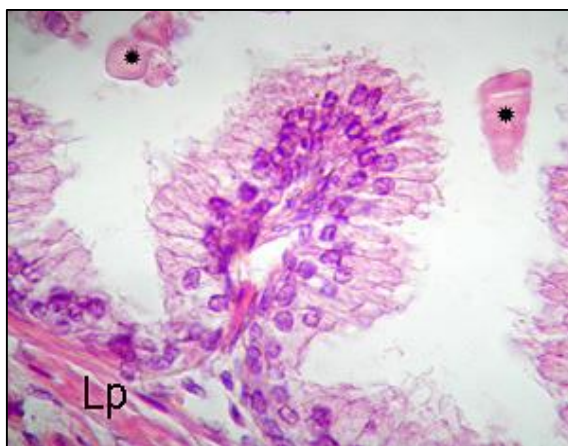


Figura 8. Detalle del epitelio de próstata. Hematoxilina-eosina (40x). Epitelio distribuido en dos alturas celulares: apical de células secretoras cilíndricas y basal de células de reserva aplanadas, por debajo de las cuales se sitúa la lámina propia (LP). En el lumen pueden observarse cuerpos amiláceos (asterisco).

Disponible en: <http://www.unioviado.es/morfologia/asignatu/biologia/embriologia/Library/Pract01.htm#12>

El epitelio de los conductos excretores es cilíndrico simple, y se transforma en epitelio de transición cerca de la desembocadura en la uretra^[8].

Los alveólos de las glándulas prostáticas, en especial los de las personas mayores, con frecuencia contienen concreciones prostáticas (cuerpos amiláceos) de formas y tamaños diversos, a menudo de hasta 2 mm de diámetro (*figuras 8 y 9*). En los cortes aparecen como cuerpos formados por laminillas concéntricas y se cree que son el producto de la precipitación del material de secreción alrededor de fragmentos celulares. Estos cuerpos pueden sufrir una calcificación parcial^[6] o total, y entonces se denominan cálculos o concreciones. Los cuerpos amiláceos pueden aparecer en el esperma^[8].

El epitelio descansa sobre una delgada lámina propia que se continúa con el estroma circundante^[8].

Por la histología y la clínica se distinguen tres zonas concéntricas que rodean en parte la porción prostática de la uretra: zona de transición, zona central y zona periférica^[7] (*figura 10*).

La zona de transición contiene las glándulas mucosas (las más cortas^[5]) que se extienden hacia el interior del tejido conectivo y la musculatura que rodea la uretra, y sólo se encuentran en la parte superior del colículo seminal. Constituye el 5% del tejido glandular prostático.

La zona central contiene las glándulas submucosas^[8], cuyo tamaño y localización son intermedios, y quedan en la región dispuesta entre las glándulas mucosas y las principales^[5]. Constituye el 25% del tejido glandular.

Por último, la zona periférica constituye el 70% del tejido glandular^[6] y contiene las glándulas principales^[8], que son las más externas^[5], cuyos conductos excretores transcurren hacia atrás, a la desembocadura junto con el colículo seminal de la uretra^[8].

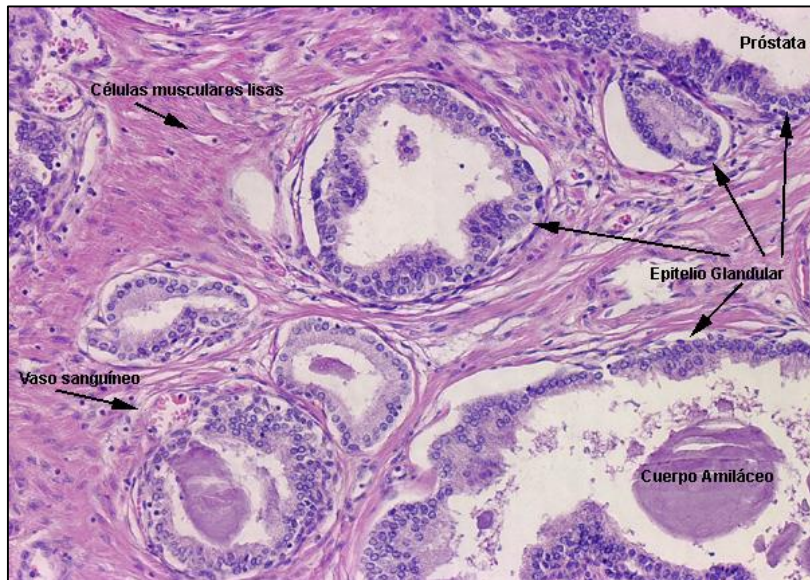


Figura 9. Parénquima prostático. Esta microfotografía muestra diversas glándulas prostáticas que poseen un epitelio cilíndrico glandular. Entre ellas se sitúan el tejido muscular liso y numerosos vasos sanguíneos. El cuerpo amiláceo contiene almidón.

Disponible en: <http://biotic.wikifoundry.com/page/%C3%93rganos+Internos+del+Aparato+Reproductor+Masculino>

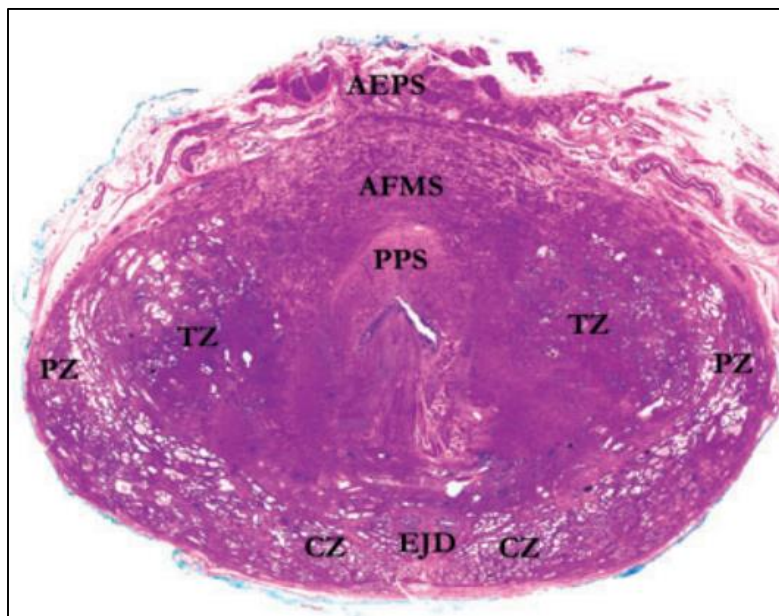


Figura 10. Base de la próstata (imagen a pequeño aumento). La uretra ocupa una posición central y está rodeada por el estroma fibroso. No existe una clara delimitación anatómica entre las distintas zonas de la próstata. Unos tabiques fibrosos parciales dividen la glándula en lobulillos. El esfínter preprostático (PPS) se visualiza como un área pálida que rodea la uretra proximal. La zona de transición (TZ) rodea la primera parte de la uretra prostática, muestra unos acinos pequeños y está cubierta anteriormente por el estroma fibromuscular anterior (AFMS), que se fusiona con los haces de músculo liso del espacio extraprostático anterior (AEPS). La zona central (CZ) se sitúa por detrás de la zona de transición y rodea los conductos eyaculadores, que se dirigen a su desembocadura en la uretra prostática (EJD). La zona periférica (PZ) constituye el volumen principal de la glándula. Los conductos de la zona periférica desembocan en los pliegues posterolaterales de la uretra, a cada lado del verumontanum (cresta uretral)^[3,7].

Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22212083>

IV. FISIOLÓGÍA PROSTÁTICA

La función principal de la próstata es la secreción del líquido prostático que, junto a las secreciones de las vesículas seminales y los espermatozoides del conducto deferente, constituye el semen^[46] (tabla 2).

Tabla 2. Composición del semen

Componente	Función	Fuente
Espermatozoides	Gametos	Túbulos seminíferos
Moco	Lubricante	Glándulas bulbouretrales
Agua	Proporciona un medio líquido	Todas las glándulas accesorias
Amortiguadores	Neutraliza el ambiente ácido de la vagina	Próstata , glándulas bulbouretrales
Nutrientes: fructosa, ácido cítrico, vitamina C, carnitina	Nutre los espermatozoides	Vesículas seminales, próstata , epidídimo
Enzimas	Coagula el semen en la vagina, luego licua el coágulo	Vesículas seminales y próstata
Cinc	Desconocida; posible asociación con la fertilidad	Desconocida
Prostaglandinas	Contracción del músculo liso; puede contribuir al transporte de los espermatozoides	Vesículas seminales

Modificada de: Silverthorn (página 836; cuadro 26-3)^[45]

El líquido producido por la glándula prostática representa aproximadamente el 30% del semen, al que confiere un aspecto lechoso, mientras que el líquido de las vesículas seminales y el de las glándulas mucosas, le dan una consistencia mucoide^[46].

La cápsula de la próstata se contrae en paralelo con las contracciones del conducto deferente^[46], emitiendo la secreción prostática en la primera porción del eyaculado^[8]. Esto puede ser explicado mediante la inervación de la próstata y del resto de glándulas accesorias por fibras procedentes del plexo prostático, el cual conduce fibras simpáticas y parasimpáticas. Las primeras producen la contracción de la fibra lisa de estas glándulas durante la emisión y eyaculación del semen, así como un efecto vasoconstrictor. Por otro lado, las parasimpáticas ejercen un papel secretor y, posiblemente, vasodilatador^[10].

Se trata de un líquido alcalino rico en cinc (también en citrato, calcio y fosfato^[46]), que neutraliza el contenido ácido vaginal, aporta nutrientes y transporta el espermatozoide a la vez que hace el semen más líquido^[9].

El carácter ligeramente alcalino de este líquido podría ser importante para el éxito de la fecundación del óvulo, pues el líquido del conducto deferente es relativamente ácido lo que inhibe la fertilidad de los espermatozoides. Además, las secreciones vaginales de la mujer son ácidas (pH de 3.5 a 4) y los espermatozoides no alcanzan una motilidad óptima hasta un pH de 6 a 6.5^[46]. Aunque el conocimiento de las funciones normales de la secreción prostática permanece en el campo hipotético^[8], se conoce que concentraciones de zinc por debajo de un nivel determinado se asocian con infertilidad masculina^[45], ya que éste estabiliza la cromatina muy condensada en las cabezas de los espermatozoides^[8].

Los productos proteicos más destacados que contiene la secreción prostática son la fosfatasa ácida específica de la próstata, el antígeno prostático específico (PSA), la amilasa y la profibrinolisisina^[9]. Así como una enzima de coagulación^[46].

La fosfatasa ácida prostática es una enzima de 100 kDa, que regula la proliferación celular y el metabolismo del epitelio glandular de la próstata. Se utiliza como un marcador alternativo del PSA en los tumores de la próstata, porque en pacientes con metástasis de cáncer prostático se detectan concentraciones séricas elevadas^[6].

El PSA es una serín proteasa de 33kDa^[6], cuya función fisiológica es mantener fluido el eyaculado^[8]. Es uno de los marcadores tumorales de mayor importancia clínica, dado que el PSA se libera predominantemente en la secreción prostática y sólo una cantidad muy reducida (4 ng/mL aproximadamente) circula en la sangre en condiciones normales^[6].

Una proteína coagulante del líquido prostático hace que el fibrinógeno del líquido de la vesícula seminal forme un débil coágulo de fibrina que mantiene el semen en las regiones profundas de la vagina, donde está situado el cuello uterino. El coágulo se disuelve durante los 15 a 30 minutos siguientes, debido a la lisis por la fibrinolisisina formada a partir de la profibrinolisisina prostática, dando a los espermatozoides mayor movilidad^[46].

La secreción prostática también contiene IgA y una elevada concentración de poliaminas, con efecto bacteriostático, al igual que el zinc^[8].

Además de las funciones descritas, la próstata posee otras menos relevantes, como servir de sostén a la base vesical y aportar resistencia a la uretra en el papel de la continencia en la micción.

Por otro lado, debe tenerse en cuenta la influencia de los andrógenos dentro del crecimiento y desarrollo de la próstata. El epitelio glandular se encuentra bajo la influencia de las hormonas sexuales, como la testosterona (producida mayoritariamente por las células intersticiales de Leydig en el testículo^[46]) y los andrógenos suprarrenales^[6] (<5%^[46]). En la próstata, estos son convertidos en dihidrotestosterona (DHT) por la acción de la 5 α -reductasa presente en las células estromales prostáticas, pero no en las epiteliales^[9]. La DHT es unas treinta veces más potente que la testosterona^[6].

La DHT se une al receptor de andrógenos (AR) cuya función primaria consiste en la estimulación o inhibición directa de la transcripción génica específica. La DHT estimula la proliferación del epitelio prostático normal, así como del enfermo (hiperplasia benigna de próstata y cáncer de próstata dependiente de andrógenos)^[6] (figura 11).

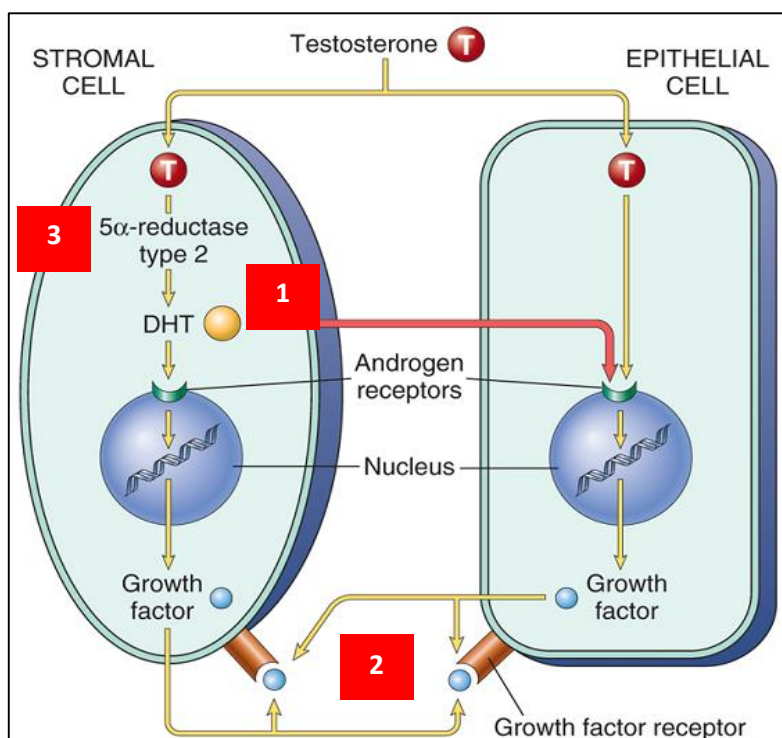


Figura 11. Interacción entre las células epiteliales y el estroma prostático^[9]. Como las células estromales prostáticas, pero no las epiteliales, contienen la enzima 5α-reductasa, se convierten en la principal fuente de DHT para las células epiteliales prostáticas adyacentes. 1. La DHT se comporta como una sustancia paracrina sobre las células epiteliales prostáticas. 2. La DHT estimula la producción de factores de crecimiento mitógenos para estimular la proliferación de las células epiteliales y estromales. 3. El tratamiento con inhibidores de la 5α-reductasa reduce la producción de DHT, la síntesis de factores del crecimiento mitógenos, y el tamaño de la hiperplasia nodular y el grado de obstrucción urinaria.

Disponible en: <http://patologiabciclo2013.blogspot.com.es/2013/09/vias-urinarias-inferiores-y-aparato.html>

Por último, se debe tener en cuenta que los estrógenos segregados por los testículos actúan sinérgicamente con los andrógenos y que la prolactina potencia la acción de los andrógenos sobre las células prostáticas^[47,48].

V. PATOLOGÍA DE LA PRÓSTATA

1. Hiperplasia benigna de próstata (HBP)

1.1. Concepto

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es definida como la proliferación del músculo liso y de las células epiteliales en la zona transicional de la próstata, causando un incremento de la glándula que, a menudo, da como resultado síntomas del tracto urinario inferior (LUTS)^[23].

En la definición de la HBP es necesario considerar tres componentes: el incremento del tamaño de la glándula, producido por una hipertrofia del estroma y de las células epiteliales de la glándula prostática, la confirmación de la obstrucción al flujo urinario y

la presencia de síntomas miccionales obstructivos/irritativos del tracto urinario inferior^[26] (figura 12)

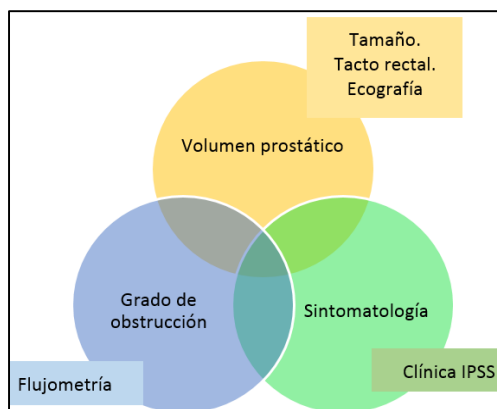


Figura 12. Definición de HBP. Modificado de: actualización. Hiperplasia benigna de próstata^[12]

1.2. Epidemiología

La HBP es el tumor benigno más frecuente del varón^[13]. La hiperplasia comienza a desarrollarse a los 30 años, y aumenta lentamente con la edad hasta llegar a un pico del 90% en hombres alrededor de los 80 años^[14]. La presencia de síntomas atribuibles a la HBP es de un 14% en la cuarta década hasta el 44% de los pacientes a partir de los 70 años^[42,43].

Sobre los 60 años de edad, el 50% han sido diagnosticados de HBP, y el 75% sobre los 70 años presentan uno o más síntomas atribuibles a la hiperplasia. A los 85 años, el 90% de los hombres presentan síntomas^[23].

La relación entre HBP y edad es similar en estudios de autopsias de varios países, incluyendo las diferencias raciales; sin embargo, la HBP con importancia clínica sí presenta diferentes resultados según los países considerados^[12].

La incidencia regional de la HBP es difícil de valorar, ya que se utilizan diferentes criterios de evaluación. En Estados Unidos las razas blanca y negra tienen una incidencia equivalente, pero el desarrollo de síntomas es precoz en la raza negra. Los asiáticos presentan una prevalencia clínica LUTS/HBP muy baja (11% en la octava década) respecto a la raza blanca. Estas diferencias podrían estar influidas por factores raciales, genéticos y dietéticos, ya que no se reproducen en comunidades asiáticas en América^[12].

La HBP y los LUTS están asociados con graves morbilidades médicas, aumento del riesgo de caídas, depresión, disminución de la calidad de vida relacionada con la salud y grandes costes anuales^[16].

1.2.1. Factores de riesgo epidemiológicos

Se reconocen varios factores de riesgo para el desarrollo de HBP y LUTS, los cuales podrían ser agrupados dentro de cinco grandes grupos: edad, genética, hormonas sexuales esteroideas, estilos de vida modificables e inflamación^[16] (figura 13).

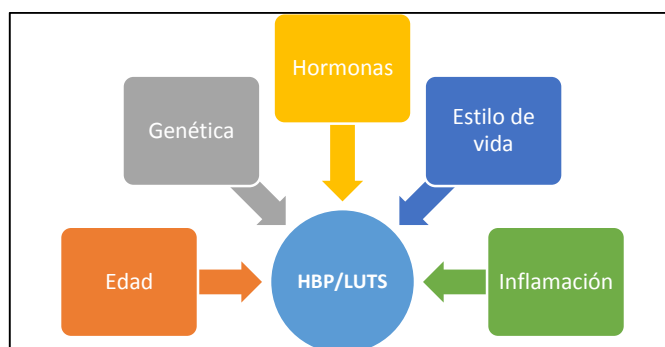


Figura 13. Principales categorías de factores de riesgo epidemiológicos para HBP/LUTS. Modificado de: Parsons JK^[16]

La edad, como se ha comentado anteriormente, se asocia con un aumento del tamaño prostático relacionado con la HBP^[15].

La historia familiar es considerada un factor de riesgo para el desarrollo de HBP^[21]. Este posible papel de los factores genéticos se evaluó en un estudio de casos y controles, cuyos participantes eran hombres menores de 64 años que se habían sometido a prostatectomía para la HBP, observándose que los familiares y los hermanos de los casos tenían un riesgo cuatro ($p=0,0003$) y seis veces mayor ($p=0,0089$), respectivamente, de desarrollar HBP que requiriese tratamiento quirúrgico, en comparación con los familiares del grupo control^[49]. Estos resultados, y los de otros estudios, han sugerido un papel de herencia mendeliana autosómica dominante^[49,50], proponiéndose como candidatos los polimorfismos genéticos en el receptor de andrógenos y en el gen SRD5A2 que codifica para la enzima 5 α -reductasa^[15].

Este patrón hereditario propuesto es más probable (50%) en pacientes que precisan tratamiento quirúrgico antes de los 60 años, mientras que el riesgo de presentarlo baja hasta el 9% en el grupo que precisa cirugía más allá de los 70 años. También se ha de tener en cuenta que la HBP hereditaria se caracteriza por desarrollar volúmenes prostáticos elevados (medio:82,7 mL), mientras que en la esporádica el volumen medio es bastante inferior (55,5 mL)^[12].

Diversos estudios han explorado la asociación de los niveles de hormonas sexuales endógenas con la HBP y los LUTS^[16]. Al menos siete estudios observacionales no han objetivado asociaciones, y cinco han informado de relaciones inversas entre la testosterona en suero (total, biodisponible o libre) y HBP o LUTS^[51]. Estas observaciones implican que concentraciones elevadas de testosterona en suero no promueven la HBP^[16]. Sin embargo, varios estudios han observado un aumento del riesgo de HBP con el aumento de las concentraciones séricas de DHT y sus metabolitos. En un estudio prospectivo reciente de los hombres de una comunidad, se observó que en los que tenían niveles más altos de DHT aumentaba casi tres veces el riesgo posterior de HBP, en comparación con los de niveles más bajos^[51].

Por otro lado, no hay un patrón claro establecido sobre la relación con los estrógenos, ya que estudios previos han propuesto asociaciones positivas, negativas y nulas^[16]. Aunque si se ha encontrado disminuida la incidencia de HBP en pacientes con cirrosis hepática^[21], en los que según *Cetinkaya et al.*, se debe a la disminución de los niveles de testosterona en suero total y libre, y como causa secundaria, al aumento de la relación estradiol/testosterona libre, lo que indica un predominio de estrógenos^[52].

Un avance notable en la epidemiología de la enfermedad fue el reconocimiento de que los factores modificables del estilo de vida influyen sustancialmente en la historia natural^[16].

En el estudio de Massachusetts, se observó un riesgo aumentado de HBP asociado a los niveles elevados de PSA libre, la enfermedad coronaria y el uso de β -bloqueantes^[53]. La reducción del riesgo se asoció con fumar de 1 a 20 cigarrillos diarios y con niveles mayores de actividad física. Sin embargo, el riesgo no se alteraba por la ingesta calórica total, la actividad sexual, el consumo de alcohol, el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura, la proporción cintura/cadera y la presión arterial diastólica^[53].

Sin embargo, estos datos no son del todo claros ya que, por ejemplo, en el estudio longitudinal de Baltimore, cada incremento de 1 kg/m² en el IMC se correspondía con 0.41 mL de incremento en el volumen prostático^[54]. *Parsons JK.*, concluye que la obesidad y la diabetes incrementan potencialmente el riesgo de hiperplasia y LUTS^[55]. También se ha visto que el consumo moderado de alcohol parece tener un efecto protector^[55]; y un meta-análisis, de diecinueve estudios publicados, dilucidó hasta un 35% menos de probabilidad de HBP entre los hombres que bebían, pero un mayor riesgo de LUTS^[56]. Asimismo, aunque varios estudios apoyan la existencia de un efecto protector del tabaco, otros exponen que no modifica el riesgo o incluso que lo incrementa^[55].

Por último, la inflamación se considera íntimamente relacionada con el desarrollo de HBP según la mayoría de estudios observacionales; aunque sus mecanismos no están del todo esclarecidos^[16]. En un estudio longitudinal se constató que la prostatitis se asociaba un riesgo incrementado de HBP^[57]. También se ha observado que el tratamiento diario con antiinflamatorios no esteroideos previene o retrasa el desarrollo de la enfermedad y sus síntomas^[58], aunque su eficacia a largo plazo, su seguridad y su capacidad para prevenir complicaciones se desconocen.

1.3. Fisiopatología y etiopatogenia

Los mecanismos por los que la HBP puede ocasionar obstrucción son de dos tipos: estático, debido a la obstrucción mecánica sobre el cuello vesical que produce el crecimiento de la próstata; y dinámico, debido al aumento y disfunción en el tono muscular que de forma reactiva se produce en el músculo liso prostático y vesical mediado por receptores α 1 adrenérgicos^[12].

Las modificaciones de la adaptación vesical a la obstrucción del flujo se manifiestan en tres fases escalonadas: inicial, en la que el crecimiento de la glándula produce algo de obstrucción al flujo sin apenas implicación de la vejiga en los síntomas; progresión, en la que el detrusor tiende a compensar mediante una hipertrofia; y final, en la que el detrusor pierde el tono y genera un gran residuo postmiccional e incontinencia paradójica^[12].

La existencia de una funcionalidad testicular normal durante la pubertad constituye un elemento permisivo imprescindible para un posterior desarrollo de esta enfermedad en el adulto^[12]. Además, para su génesis se necesitan otros tres factores determinantes:

edad adulta, presencia de andrógenos después de la pubertad y la localización en la zona transicional^[12].

Inicialmente se propuso un desbalance entre los andrógenos y los estrógenos circulantes a partir de una determinada edad como desencadenante. Posteriormente, se propuso que podría ser debido a interacciones entre el epitelio y el estroma prostático. Se ha demostrado que los factores de crecimiento EGF y FGF y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) inducen la proliferación y diferenciación del parénquima; sin embargo, el TGF inhibe el crecimiento^[16].

En el epitelio sano, el complejo de transcripción DHT- α -reductasa induce la síntesis de los factores de crecimiento (*figura 11*). Una alteración de interacción dinámica entre estroma y epitelio puede ser la responsable del inicio del desarrollo de nódulos hiperplásicos^[16].

La función relativa de andrógenos y estrógenos todavía no se entiende con exactitud, aunque sí se sabe que la castración antes de la pubertad evita la HBP, pero no origina atrofia cuando la enfermedad ya está establecida. Por lo que se puede concluir que se requieren andrógenos para el inicio de la HBP, pero no para su mantenimiento.

En la próstata normal existe un equilibrio entre factores estimuladores e inhibidores, pero en la HBP este equilibrio se rompe, dominando el EGF y el FGF sobre el TGF.

1.4. Histología

La HBP se desarrolla principalmente en la zona de transición o periuretral de la próstata. Los nódulos hiperplásicos están compuestos principalmente de estroma, y en menor grado de células epiteliales. La aplicación de técnicas estereológicas pone de manifiesto un aumento de cuatro veces el componente estromal y de dos veces el glandular^[60] (*figura 14*).

Se diferencian cinco tipos histológicos basados en sus características histológicas: a) estromal (fibroso o fibrovascular); b) fibromuscular; c) muscular (leiomioma); d) fibroadenoma y e) fibromioadenoma^[12]. Pueden encontrarse lesiones asociadas como infartos prostáticos, focos de prostatitis, cálculos prostáticos, etc^[12].

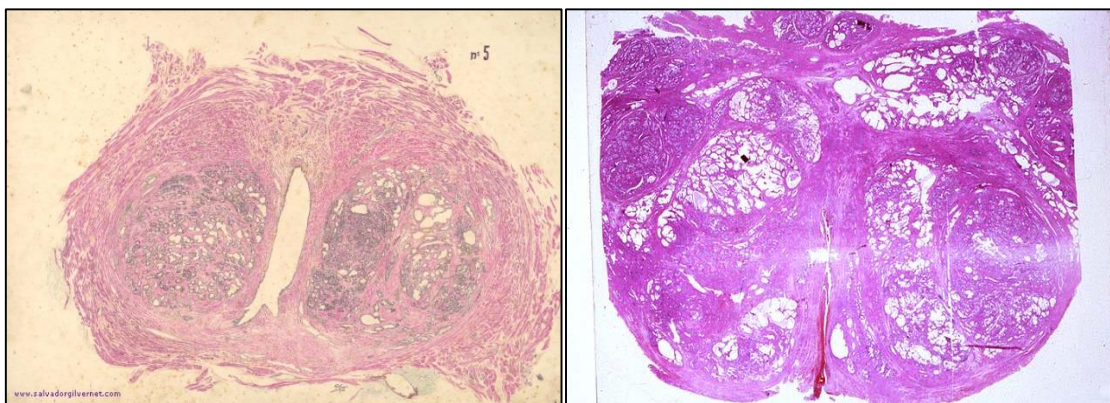


Figura 14. Cortes panorámicos transversales de hiperplasia benigna prostática. Se constituye por numerosos nódulos con hiperplasia de glándulas y del estroma, lo que ocasiona una acentuada estenosis de la uretra prostática. Disponible en: <http://pililopezsanti.blogspot.com.es/>; http://escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/tercero/anatomiaopatologica/imagenes_ap/fotos888-893/888.jpg

1.5. Clínica

Los síntomas de la HBP se tienden a englobar dentro del término LUTS. Se distinguen dos tipos de síntomas del tracto urinario inferior (LUTS): los de la fase de llenado (irritativos^[13]) y los de la fase de vaciado o miccionales (obstructivos^[13])^[42] (*tabla 3*). Estos síntomas no están solo causados por la presencia física de obstrucción al flujo urinario, sino también por la respuesta del detrusor a esta obstrucción mediante la interacción dinámica entre la vejiga, el cuello de la vejiga, la próstata, la uretra y el sistema nervioso central. Es por eso que debe ser utilizado el término LUTS, y no el de prostatismo, ya que este término incluye un amplio espectro de etiologías^[19].

<i>Tabla 3. Síntomas del tracto urinario inferior (LUTS)</i>	
OBSTRUCTIVOS	IRRITATIVOS
Retardo en el inicio miccional	Polaquiuria
Disminución de la fuerza y calibre del chorro	Dolor suprapúbico
Chorro intermitente	Urgencia miccional
Goteo posmiccional	Incontinencia urinaria
Sensación de vaciamiento incompleto	Aumento de la frecuencia nocturna
Escozor miccional	

Modificada de: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-hiperplasia-benigna-prostata-una-afeccion-13115306>^[13]

Los síntomas miccionales son los siguientes^[17]:

- ✚ Dificultad para iniciar la micción, lo que muestra el tiempo requerido por el músculo detrusor para superar la resistencia de salida. También se puede producir por una débil contracción del mismo.
- ✚ Síntomas de flujo urinario lento (chorro fino) y de aumento del esfuerzo para vaciar la vejiga, que pueden desarrollarse de forma insidiosa, por lo que el paciente no se da cuenta del decremento en el flujo. Una velocidad de flujo de menos de 10 mL/s es sugestiva de obstrucción, pero también puede ser causada por un detrusor débil.
- ✚ Sensación de vaciado incompleto de la vejiga, lo que indica que ésta no puede vaciarse por sí misma completamente, causando residuo posmiccional.
- ✚ Goteo posmiccional, relacionado con la debilidad asociada a la edad del músculo bulbo-esponjoso, que ayuda a vaciar la uretra.
- ✚ Micción prolongada, que se observa cuando se obstruye la salida ya que la reducción de la velocidad del flujo produce un incremento en el tiempo de vaciado.

Por otro lado, los síntomas de llenado son los que se exponen a continuación^[17, 42]:

- ✚ Frecuencia miccional diurna elevada (polaquiuria)

- ✚ Nicturia, que puede afectar en gran medida a la calidad de vida del paciente. También es común en la enfermedad cardiovascular, en la hipertensión y en el tratamiento con diuréticos.
- ✚ Urgencia urinaria, que se define como el deseo repentino e irresistible de orinar. Suele darse en hombres que también presentan nicturia y polaquiuria, y puede ser causada por HBP o hiperactividad idiopática del detrusor.
- ✚ Incontinencia urinaria, que se corresponde a la pérdida involuntaria de orina acompañada de urgencia. Es causada por la hiperactividad del detrusor, que puede ser idiopática o asociada con obstrucción de la salida.

Aunque los síntomas de vaciado son los más frecuentes, los síntomas de llenado son considerados los más molestos por los pacientes y los que más interfieren en las actividades de su vida diaria^[61] (figura 15).

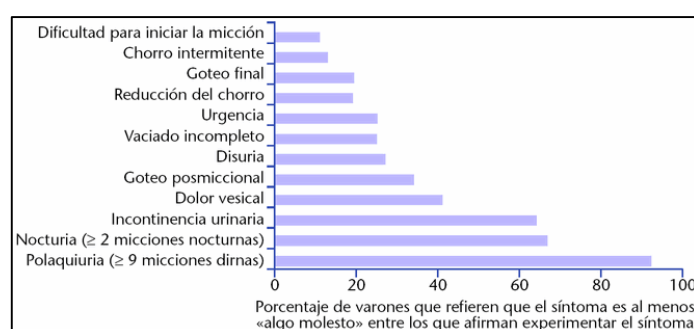


Figura 15. Los síntomas de llenado son percibidos como los más molestos por los pacientes.

Disponible en: <http://www.elsevier.es/ct-revista-offarm-4-articulo-sintomas-del-tracto-urinario-inferior-13082899>

Además, se pueden presentar una serie de complicaciones derivadas de la hiperplasia benigna de próstata^[25]:

- ✚ Retención urinaria aguda relacionada con la próstata. Se puede precipitar por eventos como cirugías, cateterismos, medicación o anestesia. Los principales factores de riesgo son la edad, el PSA elevado y el volumen prostático aumentado^[14].
- ✚ Portador de sonda urinaria
- ✚ Insuficiencia renal relacionada con la próstata
- ✚ Hematuria relacionada con la próstata
- ✚ Infección del tracto urinario
- ✚ Litiasis vejiga urinaria. Los estudios de autopsias revelan que los cálculos de vejiga son más comunes en hombres con HBP que en los controles^[14].
- ✚ Incontinencia^[14]. Puede ocurrir por rebosamiento o por sobredistensión de la vejiga, también debido a la hiperactividad del detrusor o como parte del proceso de envejecimiento^[14].
- ✚ Disfunción eréctil^[14]

1.6. Diagnóstico

Se debe tener en cuenta, como se ha demostrado en estudios recientes^[62], que los LUTS a menudo no están relacionados con la próstata. La disfunción vesical puede ser la causa de los mismos, incluyendo la hiperactividad y la hipoactividad del detrusor/vejiga, así como otras anomalías estructurales o funcionales del tracto urinario. Además, muchas

enfermedades no urológicas también contribuyen a los LUTS, especialmente a la nicturia (figura 16; tabla 4).



Figura 16. Causas de síntomas del tracto urinario inferior. Se deberían incluir en el diagnóstico diferencial las siguientes causas: cáncer de próstata, estenosis uretral, cáncer de vejiga, infección del tracto urinario, prostatitis, cálculos en la vejiga, cirugía (vejiga, próstata, espalda), enfermedades neurológicas (por ejemplo, esclerosis múltiple), fallo cardíaco, apnea del sueño, tratamientos farmacológicos (por ejemplo, diuréticos), inflamación prostática, fimosis (tensión del prepucio), etc^[24].

Disponible en: <http://madridurologia.blogspot.com.es/2015/08/stui-mu-comments-que-esconde-este.html>

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la hiperplasia benigna de próstata

Enfermedades neurológicas	Parkinson, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple
Enfermedades neoplásicas	Cáncer vejiga, próstata
Enfermedades inflamatorias o infecciosas	Litiasis urinaria, infecciones del tracto urinario, cistitis intersticial
Enfermedades endocrinológicas	Diabetes mal controlada
Fármacos	Diuréticos, anticolinérgicos, antidepresivos

Modificada de: Bobé-Armant F et al. Actualización en hiperplasia benigna de próstata^[25]

En la actualidad se suelen seguir, para el diagnóstico, las directrices de la guía de la Asociación Europea de Urología^[42]. En el *anexo 1* se muestran los niveles de evidencia (LE) y los grados de recomendación (GR) propuestos por la *EAU Guidelines 2015* para cada método diagnóstico.

Se considera fundamental realizar una historia clínica que recoja detalladamente los antecedentes clínicos, la sintomatología, la medicación habitual, las intervenciones quirúrgicas^[12], el estilo de vida, los factores emocionales y psicológicos, y la disfunción sexual, entre otros^[63]. Dentro de la exploración física general se debe incluir el tacto rectal para evaluar el volumen prostático (aunque no es fácil estimar el volumen correcto^[63]) y excluir el cáncer de próstata localmente avanzado^[12]; y también se debe prestar especial interés en el área suprapúbica, en los genitales externos, en el periné y

en los miembros inferiores^[63]. Se deben identificar, si se presentan, la secreción uretral, la estenosis del meato, la fimosis y el cáncer de pene^[63].

Asimismo, se recomienda la utilización del *International Prostate Symptom Score* (IPSS; *anexo 2*) para cuantificar la sintomatología y su repercusión sobre la calidad de vida^[12, 25, 63]. Existen otros test como el *International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ-MLUTS)* y el *Danish Prostate Symptom Score (DAN-PSS)*, que también pueden ser utilizados.

En la *EAU Guidelines*, se recoge como grado de recomendación B el solicitar al paciente una gráfica de frecuencia y volumen, en la que apunte el volumen miccional y el tiempo que tarda en realizar la misma. Esto lo deberá hacer al menos durante tres días y de ello se pueden obtener parámetros como la frecuencia miccional diurna y nocturna, el volumen total expulsado, la fracción de orina producida durante la noche (NPi) y el volumen de cada micción^[63].

Dentro de las pruebas complementarias, se debe solicitar un elemental y sedimento de orina para excluir la presencia de infección^[23], microhematuria y diabetes mellitus^[63]. La analítica básica de sangre debe llevar asociada la determinación de creatinina^[26], para la evaluación de la función renal.

A pesar de la determinación generalizada del PSA, los pacientes con LUTS no tienen mayor riesgo de cáncer de próstata^[25]. Según la *EAU Guidelines 2015*, el PSA solo debe ser solicitado si el diagnóstico de cáncer de próstata cambiase el manejo del paciente o si el PSA ayudase en la toma de decisiones ante los pacientes con riesgo de progresión de la HBP^[63] (*figura 17*), ya que se ha demostrado que es un predictor significativamente bueno de la progresión clínica^[64].

Recommendation	LE	GR
PSA measurement should be performed only if a diagnosis of PCa will change the management or if PSA can assist in decision-making in patients at risk of progression of BPE.	1b	A

BPE = benign prostate enlargement; PCa = prostate cancer; PSA = prostate-specific antigen.

Figura 17. Recomendaciones sobre cuándo solicitar el PSA

Disponible en: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-Neurogenic-Male-LUTS-Guidelines-2015-v2.pdf>

A pesar de estas evidencias, se encuentra en la literatura una disparidad importante de criterios según la guía o artículo revisado^[25].

La flujometría urinaria, en la evaluación inicial de los LUTS, puede llevarse a cabo, y debe hacerse antes de cualquier tratamiento^[63]. Consiste en una prueba urodinámica no invasiva, que cuantifica el volumen y la duración del flujo miccional, valorando el grado de obstrucción^[25]. Es la exploración más básica y sencilla^[26], que mide el volumen de orina, el tiempo de vaciado, el flujo máximo y la morfología de la curva. El flujo máximo se considera normal cuando es > 15 mL/s, dudoso si está entre 10-15 mL/s y obstructivo < 10 mL/s^[25]. Entre los signos clásicos de la HBP se encuentran la reducción de la velocidad del flujo y el aplanamiento de la curva de flujo (*figura 18*). Las limitaciones de esta prueba son la imposibilidad de diferenciar entre alteración del detrusor y obstrucción, no poder localizar la causa de la obstrucción y poder estar interferida por las características del paciente^[25].

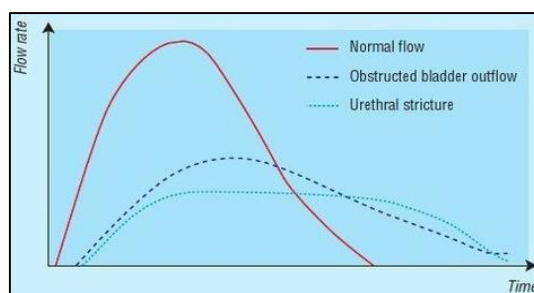


Figura 18. Patrones típicos de flujometría urinaria.

Disponible en: <http://3.imimg.com/data3/OF/GO/MY-16559167/urine-flow-testing-machine-500x500.jpg>

Posteriormente, se realiza una medición (mediante ecografía o cateterismo) de la orina residual que queda en la vejiga tras la micción. Los volúmenes por encima de 50 cc se consideran de importancia, ya que constituyen alrededor de un tercio del volumen vesical normal.

Hoy en día es un hecho que la evaluación rutinaria radiológica de todos los enfermos con HBP no está justificada ni tiene ningún impacto en la evolución clínica^[26]. Las pruebas de imagen del tracto urinario superior en un paciente con LUTS se deben realizar si el volumen residual es elevado, si presenta hematuria o si tiene historia de urolitiasis^[63]. Cuando se considera tratamiento médico para la sintomatología, la imagen de la próstata debe ser realizada si ayuda a la elección del medicamento apropiado; sin embargo, si se considera tratamiento quirúrgico, se recomienda realizarla^[63]. Se pueden realizar varias pruebas de imagen (tomografía computarizada, resonancia magnética, etc.), aunque la próstata se considera la ecografía^[12] (transrectal o transabdominal^[63]; figura 19), ya que permite no solo la medición del volumen prostático, vesical y de orina residual, sino también descartar patologías vesicales y del tracto urinario superior asociadas^[26].

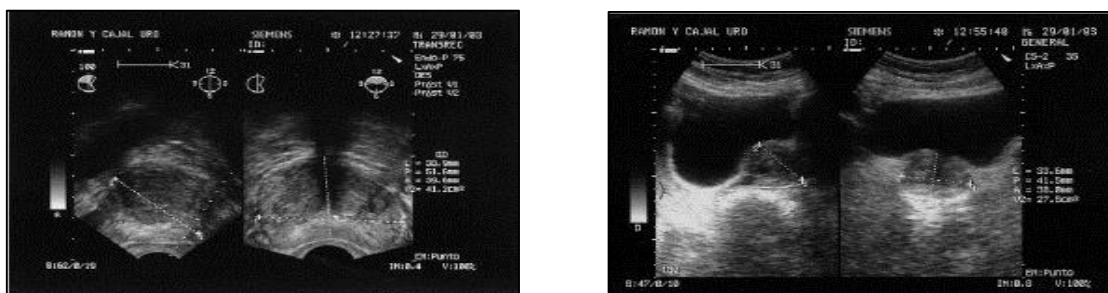


Figura 19. Ecografía transrectal (izquierda): sección longitudinal (izquierda) y transversal (derecha). Ecografía abdominal (derecha): sección longitudinal (izquierda) y transversal (derecha). HBP medidas anteroposterior (L), transversal (P) y longitudinal (A). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06142006000400005^[18]

La uretroscopia, que consiste en la visualización de la uretra y la vejiga^[26], debe ser realizada en hombres con LUTS con sospecha de patología vesical o uretral y/o antes de terapias quirúrgicas mínimamente invasivas si los resultados van a cambiar el tratamiento. Por último, se ha de tener en cuenta que la urografía intravenosa y la urodinamia invasiva pueden ser utilizadas en ciertas situaciones clínicas, ya que constituyen un elemento de alto valor diagnóstico^[12] (figura 20).

PFS should be performed only in individual patients for specific indications prior to surgery or when evaluation of the underlying pathophysiology of LUTS is warranted.	3	B
PFS should be performed in men who have had previous unsuccessful (invasive) treatment for LUTS.	3	B
When considering surgery, PFS may be used for patients who cannot void > 150 mL.	3	C
When considering surgery in men with bothersome, predominantly voiding LUTS, PFS may be performed in men with a PVR > 300 mL.	3	C
When considering surgery in men with bothersome, predominantly voiding LUTS, PFS may be performed in men aged > 80 years.	3	C
When considering surgery in men with bothersome, predominantly voiding LUTS, PFS should be performed in men aged < 50 years.	3	B

Figura 20. Recomendaciones de la EAU Guidelines 2015 para el uso de la urodinamia invasiva (cistometría y estudio de flujo-presión).

Disponible en: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-Neurogenic-Male-LUTS-Guidelines-2015-v2.pdf>

Como resumen, el algoritmo expuesto a continuación es el diseñado por la EAU Guidelines 2015 para el diagnóstico de un paciente que presenta LUTS^[63] (figura 21):

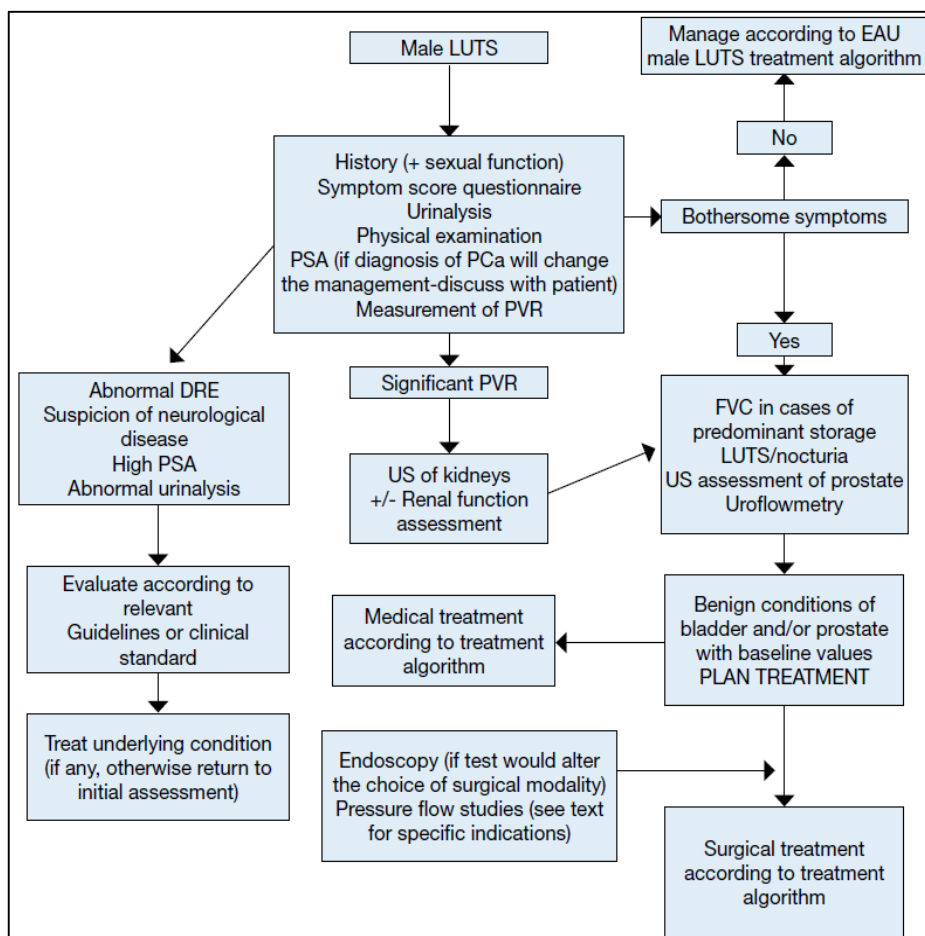


Figura 21. Algoritmo de evaluación de los LUTS en hombres ≥ 40 años. DRE: tacto rectal; FVC: gráfica de frecuencia y volumen; LUTS: síntomas del tracto urinario inferior; PCa: cáncer prostático; PSA: antígeno prostático específico; PVR: residuo posmiccional; US: ecografía (ultrasonido).

Disponible en: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-Neurogenic-Male-LUTS-Guidelines-2015-v2.pdf>

1.7. Tratamiento médico

La HBO es una enfermedad benigna con una historia natural muy variable, cuyos síntomas varían dependiendo de numerosos factores como el estado general del paciente, el estado de la vejiga, el tamaño de la próstata o la obstrucción que provoque.

Hoy en día, disponemos de un gran arsenal terapéutico tanto médico como quirúrgico para adaptarnos a casi todas las situaciones^[26]. El paciente debe ser informado de todas las opciones de tratamiento aplicables a su condición clínica, así como de los riesgos y beneficios de cada una^[22].

1.7.1. Expectante

El tratamiento expectante es adecuado para los LUTS leves-moderados sin complicaciones. Incluye la educación, los consejos sobre el estilo de vida y el seguimiento periódico^[63].

A los pacientes que no están muy molestos por sus síntomas urinarios, se les puede aconsejar ajustar su estilo de vida produciendo un efecto beneficioso sobre la calidad de vida. La reducción de la ingesta de líquidos o de bebidas como el alcohol y el café a veces es suficiente para controlar los síntomas^[20]. El intento de estas medidas se suele utilizar como primera opción terapéutica no invasiva, y generalmente es preferido por el paciente^[15].

1.7.2. Médico

Existen cinco grupos farmacológicos que pueden ser utilizados^[25]:

- ✚ Fitoterapia: grupo heterogéneo de mecanismos de acción poco definidos. Su uso es controvertido. El principio activo más estudiado es la *Serenoa Repens*^[25].
 - En el estudio realizado por *Stephen Bent MD. et al.*, se informó, tras un año de seguimiento, que no había diferencias significativas entre el grupo placebo y el de *Saw Palmetto*, en cuanto a tamaño prostático, residuo posmiccional, calidad de vida o concentraciones séricas de PSA^[65]. Sin embargo, en una revisión llevada a cabo por *Tacklind J.*, con estudios más recientes, se concluye que la *Serenoa Repens* no es más efectiva que el placebo para el tratamiento de los síntomas urinarios de la HBP^[66].
- ✚ Bloqueadores de los receptores α_1 -adrenérgicos
- ✚ Inhibidores de la 5- α -reductasa
- ✚ Antimuscarínicos
- ✚ Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa

En la siguiente tabla (*tabla 5*) se resumen los grupos farmacológicos junto con su correspondiente mecanismo de acción, su eficacia y sus efectos adversos^[12,14,25,26]; también pueden ser observados estos ítems en la *figura 22*:

Tabla 5. Fármacos utilizados en la HBP

Grupo farmacológico	Mecanismo de acción	Efectos	Efectos adversos
<p>Bloqueadores de los receptores α-adrenérgicos</p> <p><u>No uroselectivos</u>: Doxazosina, Terazosina</p> <p><u>Uroselectivos</u> (menos efectos CV): Alfuzosina, Tamsulosina</p>	Bloqueo sobre los receptores α -adrenérgicos en la musculatura lisa de la vejiga y en el tejido prostático ocasionando una relajación glandular que favorece el flujo urinario	<p>El inicio de acción aparece a las 2-4 semanas.</p> <p>No modifican el volumen prostático ni alteran la historia natural de la enfermedad.</p> <p>Mejoran el factor dinámico de la obstrucción.</p>	Mareo (5-15%), hipotensión ortostática (2-5%), astenia (4-8%), somnolencia (2%), cefalea (2%), disfunción eréctil (2-4%), disminución de la libido (2-4%), alteraciones en la eyaculación en general (10-20%) y eyaculación retrógrada en particular (1-5%)
<p>Inhibidores de la 5-α-reductasa</p> <p><u>Finasterida</u>: reduce del 20% del volumen prostático a los 4 años</p> <p><u>Dutasterida</u>: inhibidor selectivo de la 5-α-reductasa</p>	Inhiben la conversión de la testosterona a DHT a nivel celular, mediante el bloqueo de la enzima 5- α -reductasa	<p>La mejoría clínica y del flujo urinario no empieza antes del sexto mes de tratamiento.</p> <p>Reduce los niveles de PSA cerca del 50% a los 6 meses de tratamiento (multiplicar por dos la cifra de PSA para obtener el valor real)</p>	<p>Incrementa el cáncer de próstata de alto grado (informar al paciente y obtener PSA basal para el control)</p> <p>Disfunción eréctil (5-7%), disminución de la libido (3%), reducción del volumen eyaculado o trastornos de la eyaculación (1,5-2%) y ginecomastia (1,3-3%)</p>
Antimuscarínicos	Inhiben de forma competitiva los receptores muscarínicos M_2 y M_3	<p>Se utilizan para los síntomas de tipo irritativo.</p> <p>Eliminan la urgencia urinaria en el 30% de los casos y mejoran la clínica en el 50% de los pacientes.</p>	<p>Boca seca, estreñimiento y retención aguda de orina.</p> <p>No se deben administrar en pacientes con alto riesgo de obstrucción, volúmenes residuales altos y/o factores de progresión elevados.</p>
Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa	Inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5, enzima que actúa específicamente sobre el cGMP	Relajación de la musculatura lisa de la próstata y de la vejiga que favorece una apertura del cuello vesical consiguiendo un mejor vaciado. Se ha propuesto también un \uparrow de la perfusión.	Cefaleas (16%), sofocos (10%), dispepsia (7%), congestión nasal (4%), infección del tracto urinario (3%), alteraciones de la visión (3%), diarrea (3%), mareos (2%) y rash (2%)

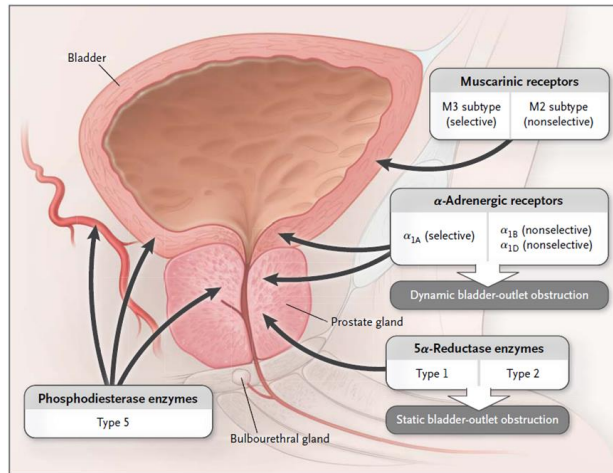


Figura 22. Grupos farmacológicos utilizados en la hiperplasia benigna de próstata junto a su lugar de acción. Disponible en: <https://mleon.files.wordpress.com/2012/08/imagen11.png>

En la EAU Guidelines 2015 proponen el algoritmo de tratamiento que se observa en la figura 23. Ante un hombre con síntomas moderados es apropiado una actitud expectante (LE 1b; GR A), y siempre se deben ofrecer consejos sobre el estilo de vida antes de tratar o junto con el tratamiento (LE 1b; GR A).

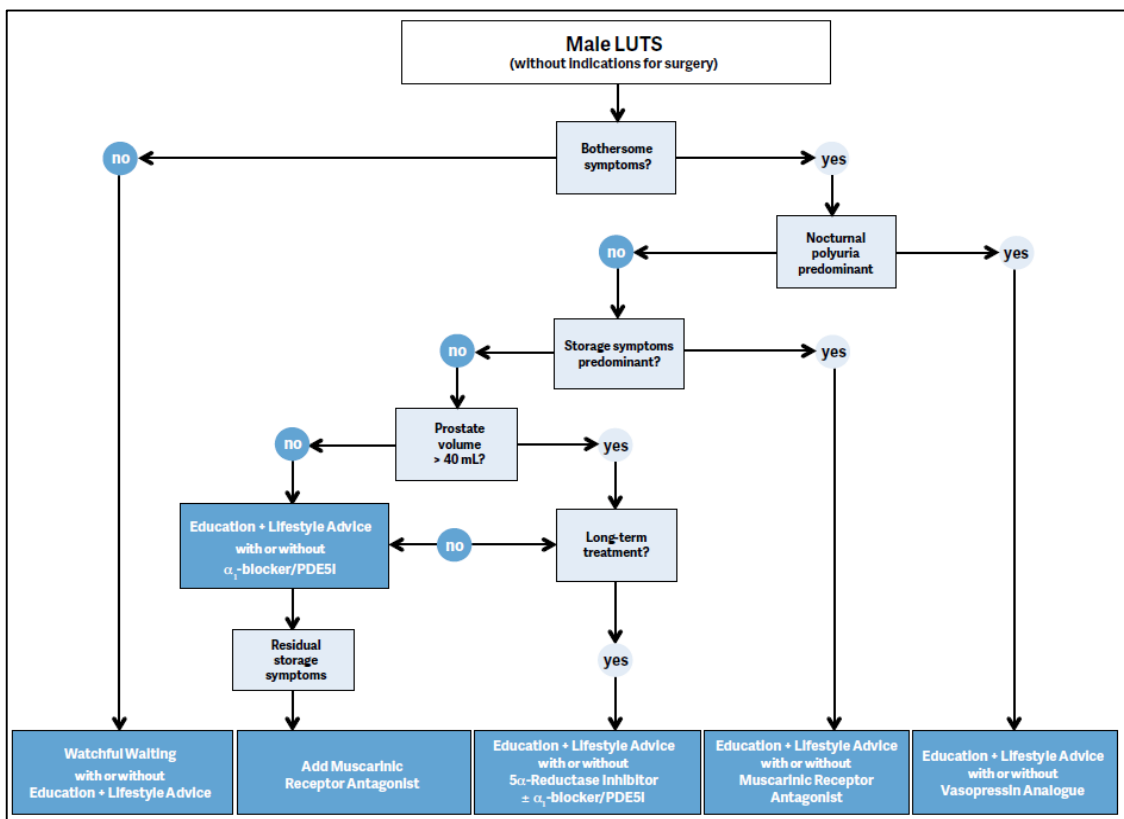


Figura 23. Algoritmo de tratamiento de los LUTS utilizando opciones de tratamiento médico y/o conservador. Disponible en: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-Neurogenic-Male-LUTS-Guidelines-2015-v2.pdf>

Los bloqueadores α_1 -adrenérgicos se pueden ofrecer a hombres con LUTS de moderados a severos (LE 1a; GR A); sin embargo, los inhibidores de la 5- α -reductasa se deben ofrecer a hombres en el mismo rango sintomático pero que además tengan un agrandamiento de la próstata >40 mL (LE 1b; GR A)^[63]. Estos últimos pueden prevenir la

progresión de la enfermedad respecto a la retención urinaria aguda y a la necesidad de cirugía (LE 1b; GR A)^[63].

Los antagonistas de los receptores muscarínicos pueden ser utilizados en hombres con LUTS de moderados a severos, cuya sintomatología principal sea de llenado (LE 1b; GR B)^[63]. Los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa reducen los síntomas de llenado y de vaciado en los hombres con o sin disfunción eréctil (LE 1a; GR A)^[63], aunque solo Tadalafil está aceptado para el tratamiento de los LUTS en Europa. Asimismo, el análogo de la vasopresina se puede utilizar para el tratamiento de la nicturia (LE 1b; GR A)^[63].

En los últimos años han salido combinaciones de fármacos como Tamsulosina y Dutasterida o Tamsulosina y Solifenacina (antagonista de los receptores muscarínicos) que permiten un tratamiento más cómodo de ciertos enfermos. Esto favorece la adherencia al tratamiento y mejora la calidad de vida^[26]. Combinaciones de tratamiento de un bloqueador α_1 -adrenérgico con un inhibidor de la 5- α -reductasa debe ser ofrecido a hombres con LUTS molestos de moderados a severos, próstata aumentada y flujo máximo reducido, es decir, pacientes propensos a desarrollar progresión de la enfermedad (LE 1; GR A)^[63]. Por otro lado, la combinación de un bloqueador α_1 -adrenérgico con un antagonista muscarínico se puede usar en pacientes con el mismo grado de síntomas anterior si el alivio de los síntomas de llenado ha sido insuficiente con cualquier fármaco en monoterapia (LE 1b; GR B)^[63].

1.8. Tratamiento quirúrgico

El abordaje quirúrgico de la HBP implica la eliminación de tejido prostático o incisión en la próstata o cuello vesicoprostático, que modifique de algún modo el volumen prostático, su morfología o su relación con el mecanismo de la micción^[12].

Los criterios establecidos de tratamiento quirúrgico de la hiperplasia benigna de próstata se exponen en la *tabla 6*.

Tabla 6. Criterios de tratamiento quirúrgico de la HBP^[12,25,63]

-	Obstrucción de vías urinarias ($Q_{\text{máx}} < 10 \text{ mL/s}$)
-	Complicaciones derivadas de la obstrucción <ul style="list-style-type: none"> ○ Retención aguda de orina ○ Retención crónica de orina (residuo posmiccional importante + sintomatología) ○ Hematuria y/o infecciones de orina repetidas ○ Divertículos o litiasis vesicales ○ Insuficiencia renal por hidronefrosis secundaria a obstrucción
-	Resistencia al tratamiento (criterio relativo según <i>EAU Guidelines</i> ^[63])

La elección de la técnica quirúrgica depende del tamaño de la próstata, las comorbilidades, la operabilidad y la voluntad del paciente de aceptar los efectos secundarios asociados a la cirugía. En la *figura 25* se expone el tratamiento quirúrgico propuesto por la *EAU Guidelines 2015* de acuerdo con el perfil del paciente. En el *anexo 3* se resumen las diferentes técnicas quirúrgicas disponibles.

La resección transuretral prostática (RTUP) es la técnica quirúrgica estándar utilizada para los hombres con tamaños prostáticos entre 30-80 mL y con síntomas moderados-severos secundarios a la hipertrofia prostática. Este tratamiento proporciona tasas de mejoría, tanto subjetivas como objetivas, superiores a los tratamientos médicos o mínimamente invasivos^[63]; aunque la morbilidad (18%) y la mortalidad (0,2%) son superiores a las del tratamiento médico^[26] (figura 24). Para los hombres con tamaños prostáticos menores de 30 mL, sin lóbulo medio, y con síntomas moderados-severos, el tratamiento quirúrgico de elección sería la incisión transuretral prostática (TUIP). Sin embargo, si el tamaño prostático es mayor de 80 mL, las primeras opciones serían la enucleación transuretral con Holmium láser o la prostatectomía abierta.

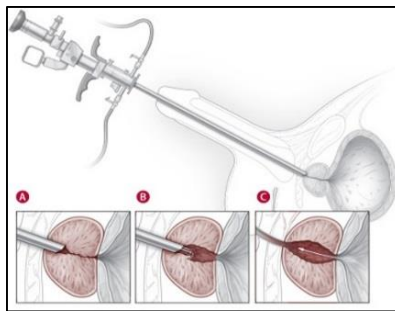


Figura 24. Resección transuretral prostática (RTUP).

Disponible en: <http://www.aryanhospital.in/transurethral-resection-of-the-prostate.php>

Si por el contrario el paciente es de riesgo alto y supera el balance beneficio/riesgo de la anestesia, las opciones quirúrgicas que se le pueden ofrecer son técnicas mínimamente invasivas, como la ablación tisular por aguja (TUNA), la termoterapia transuretral (TUMT) o la colocación de un stent. En cambio, si el paciente si puede someterse a la anestesia, pero no se le puede retirar la terapia anticoagulante o antiagregante, las opciones que se le deben ofrecer son la vaporización o enucleación por láser^[63].

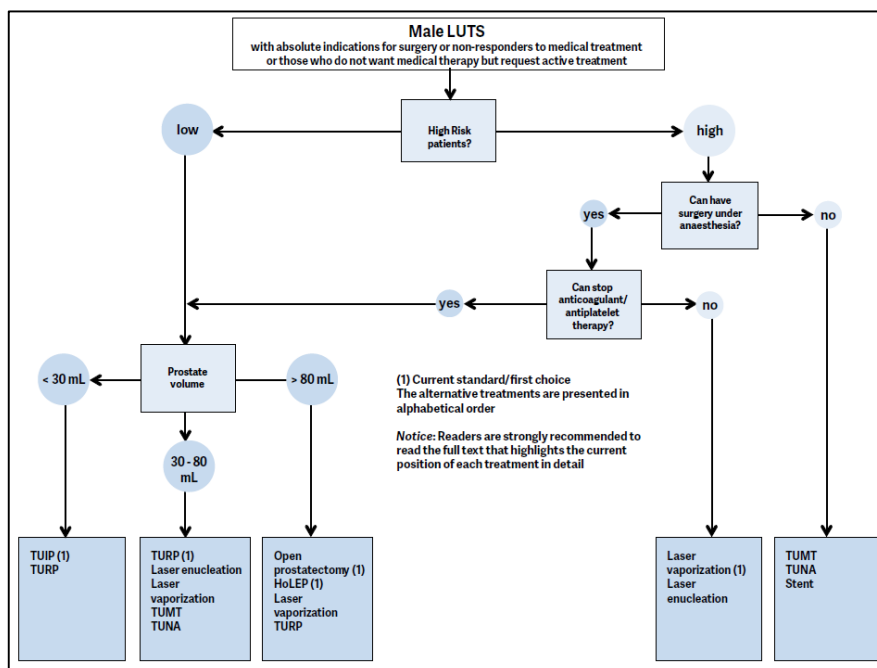


Figura 25. Algoritmo de tratamiento de los LUTS refractarios a tratamiento médico/conservador o en los casos de indicación quirúrgica.

Disponible en: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-Neurogenic-Male-LUTS-Guidelines-2015-v2.pdf>

2. Cáncer de próstata (CP)

2.1. Concepto

El cáncer de próstata es un tumor maligno no cutáneo debido a la multiplicación incontrolada de células, generalmente glandulares, por lo que se denomina adenocarcinoma (95 %). A pesar de que la mayoría sean de este tipo, también puede haber otros como: sarcomas, carcinomas de células pequeñas, tumores neuroendocrinos y carcinomas de células transicionales^[33].

2.2. Epidemiología

El cáncer de próstata (CP) se considera uno de los principales problemas médicos en la población masculina. Es característico de varones adultos, ya que más del 70% de los casos son diagnosticados a partir de los 65 años^[34]. En los países industrializados supone un 15% de los cánceres en hombres, probablemente porque se trata de poblaciones más envejecidas que las de los países en vías de desarrollo^[34].

Es, a nivel mundial, el segundo cáncer más comúnmente diagnosticado (tras el cáncer de pulmón), y representa la quinta causa de muerte por cáncer en varones (6,6% del total de las defunciones)^[66]. En Europa, el cáncer de próstata es la neoplasia maligna sólida no cutánea más comúnmente diagnosticada y la segunda causa de muerte por cáncer en varones ^[34, 35].

En España la mortalidad por cáncer de próstata experimentó un ligero aumento en el periodo 1951 – 1970; desde entonces hasta mediados de los 80 se estabilizó y continuó estable hasta mediados de los 90, donde comenzó a descender tanto en el ámbito nacional como en las comunidades autónomas^[66] (figura 26). En el 2013, causó el 9% de las muertes por cáncer en varones en España^[66], ocupando el tercer lugar por detrás del cáncer de pulmón (26%^[66]) y del cáncer colorrectal^[34] (10%^[66]).

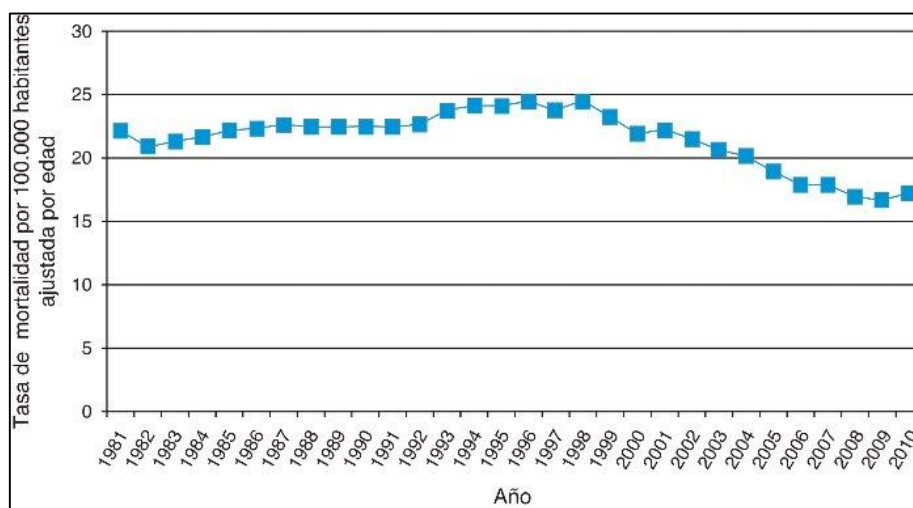


Figura 26. Evolución de la tasa de mortalidad ajustada por edad por cáncer de próstata en España.

Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-actas-urologicas-espanolas-292-articulo-analogos-hormona-liberadora-gonadotropinas-cancer-90196206>

La incidencia del CP es mayor en el norte de Europa y en EEUU (en especial, afroamericanos), y menor en Asia^[42].

2.2.1. Factores de riesgo epidemiológicos

Se han identificado varios factores de riesgo que se exponen a continuación, aunque los más aceptados son la edad, la etnia y la historia familiar^[42], y posiblemente los factores dietéticos.

La edad es el factor predeterminante más fuerte para el desarrollo de cáncer de próstata^[33] (figura 27). Raramente se diagnostican a una edad inferior a los 40 años^[34], ya que la probabilidad de desarrollo a esta edad es de 1 cada 10.000^[35]; sin embargo, en el rango de edad entre 60-79 años, es aproximadamente de 1 cada 8 hombres^[36].

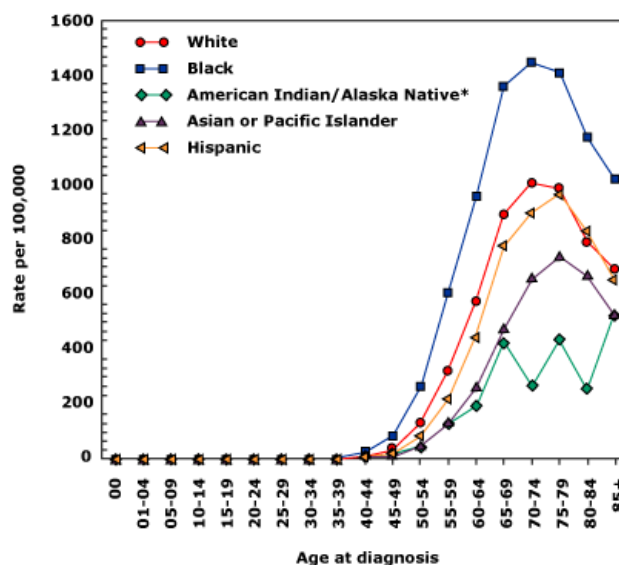


Figura 27. Tasas de incidencia por edad y raza para el cáncer de próstata.

Disponible: http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F55572&topicKey=ONC%2F6938&rank=1~150&source=see_link&search=c%C3%A1ncer+de+pr%C3%B3stata+epidemiologia

Los varones negros norteamericanos poseen una de las mayores incidencias de CP del mundo^[34], además son diagnosticados a una edad más temprana^[34] y tienen mayores niveles de PSA, peor Glasgow y estadios más avanzados al diagnóstico^[67,68]. El riesgo es 1,8 veces mayor que en la población blanca^[34]. Las incidencias más bajas se dan en los hombres chinos^[69].

Los varones con un hermano o padre diagnosticados de CP a los 50 años de edad duplican el riesgo. En aquellos con dos o más familiares de primer grado afectados se multiplica por 7-8 el riesgo de padecer dicha enfermedad. Alrededor de un 9% presentan un caso verdaderamente hereditario, caracterizado por tres o más familiares afectados o, al menos, 2 que han desarrollado una enfermedad de inicio temprano, antes de los 55 años^[34,36]. Esta forma hereditaria empieza 6-7 años antes que la esporádica, y ningún gen ha sido identificado^[69].

La cantidad de grasa ingerida en la dieta parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de próstata. Los estudios han demostrado una pequeña pero significativa asociación entre la obesidad y este tipo de cáncer^[69]. También el alto consumo de carne roja, la baja ingesta de vegetales y pescado, la resistencia periférica a la insulina y el elevado índice de masa corporal van asociadas a un incremento del riesgo^[34]. Por otro lado, un meta-análisis realizado en 2001 con 235 estudios, que incluyó más de 117.000

casos no logró identificar una relación consistente entre el consumo de alcohol y el cáncer de próstata^[72]; sin embargo, *Gong Z. et al* concluyeron que el consumo excesivo (≥ 50 gramos/día) y regular (≥ 4 bebidas/día en ≥ 5 días a la semana) de alcohol se asocian con un mayor riesgo de cáncer de próstata de alto grado, y el consumo menor no lo asociaron a ningún riesgo^[73]. En cuanto al tabaco, algunos estudios han demostrado una asociación entre este hábito y el desarrollo de cáncer de próstata, así como su peor pronóstico una vez establecido el diagnóstico^[69,74], por lo que es importante instar a los pacientes fumadores a que abandonen el hábito.

Aunque hay pruebas de que el CP tiene un fuerte componente genético, la identificación de genes específicos es aún bastante desconocida. Mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 contribuyen al desarrollo de ciertos tipos de cáncer de próstata^[69]. En particular, las mutaciones BRCA2 están asociadas a una puntuación de Gleason mayor, una rápida progresión y una menor supervivencia^[71]. También se ha localizado una región del cromosoma 8q24 confiere un fuerte riesgo de desarrollar CP esporádico^[34].

Se debe conocer que la vasectomía previa y la hiperplasia benigna de próstata no aumentan el riesgo. Sin embargo, la neoplasia intraepitelial prostática, sobre todo de alto grado, es reconocida como una lesión premaligna, por lo que su detección en la biopsia aumenta el riesgo de que aparezca un tumor^[70].

Por último se han descrito diferencias en la actividad de la 5-alfa-reductasa en función de los grupos raciales, sugiriendo mayor actividad de la enzima y, por tanto, mayor riesgo de CP en individuos de raza negra. Asimismo existen ciertas sustancias con carácter protector como el selenio, polifenoles del té verde, isoflavonas de soja, licopeno y vitaminas A, D y E^[34].

2.3. Fisiopatología y etiopatogenia

El CP es una entidad heterogénea donde coexisten casos de enfermedad indolente y sin repercusión clínica, hasta una enfermedad de fenotipo virulento que causa la muerte con rapidez^[70]. Se sugiere que la acumulación de alteraciones genéticas facilita la transformación de células sanas a neoplasia prostática intraepitelial, y posteriormente a neoplasia invasiva^[34].

Estas alteraciones genéticas afectan al receptor de andrógenos (RA)^[34]. En la próstata normal, DHT estimula la función de la célula epitelial prostática, promoviendo el crecimiento epitelial e inhibiendo la muerte celular^[37]. Por tanto, se trata de una glándula hormono sensible, y los tumores de próstata también comienzan siéndolo, pero durante la progresión de la enfermedad se hacen resistentes al influjo de andrógenos (andrógeno independientes^[37]), aunque la expresión de RA se mantiene en todas las fases de la enfermedad^[34]. Las alteraciones biológicas que actúan en el desarrollo clínico del *cáncer de próstata resistente a la privación androgénica* no están bien definidas, pero la amplificación del receptor de andrógenos, que es una alteración frecuente en estos enfermos, posiblemente permite que el cáncer sea más sensible a concentraciones bajas de andrógenos u otros ligandos de este receptor^[70] (*figura 28*).

En modelos tumorales pueden existir las siguientes alteraciones^[34,37]:

- ✚ Mutaciones en el gen RA (10-20% de los pacientes), sobretodo en hormonorresistentes y metastásicos, que pueden ser estimulados por hormonas diferentes e incluso por los propios fármacos empleados en el tratamiento^[40].
- ✚ Sobreexpresión de RA, lo que permite la proliferación a pesar de niveles bajos de andrógenos ^[70, 34].
- ✚ Inhibición de la degradación del receptor. La progresión del CP se basa también en la activación de oncogenes que, tras mutarse, adquieren la función de acelerar el crecimiento celular y la proliferación (C-Myc, Beta catenina, HER2 o Ras) o de facilitar la división celular anormal (MKP-1, Bcl2 o telomerasa). También la mutación o silenciamiento de los genes supresores del cáncer produce un crecimiento celular y una proliferación descontrolada (*PTEN*, *MX11*, *GSTP*, *p53*, *TGB-beta1*, *Rb*, etc.)^[34].
- ✚ Otros mecanismos: síntesis de andrógenos intratumorales (activación continua de RA) y activación cruzada con citocinas y factores de crecimiento^[34].

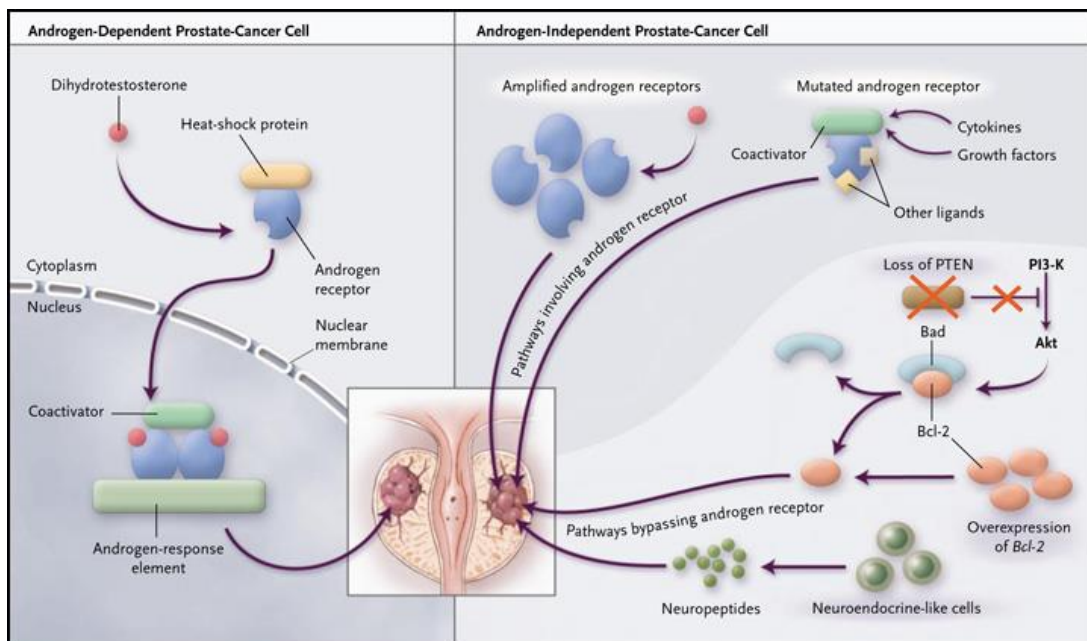


Figura 28. Mecanismos de resistencia a la castración en el cáncer de próstata. Durante la progresión dependiente de andrógenos las células del CP dependen principalmente del receptor de andrógenos para el crecimiento y la supervivencia; sin embargo, durante la progresión independiente de los andrógenos, el CP se basa en diversas rutas celulares, algunas que implican el RA y otras sin pasar por el mismo. Disponible en: [http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(10\)00301-5/fulltext/testosterone-measurement-in-patients-with-prostate-cancer](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(10)00301-5/fulltext/testosterone-measurement-in-patients-with-prostate-cancer)

2. 4. Histología

El cáncer prostático es multifocal, y alrededor del 70% se localiza en la zona periférica de la glándula (figura 29). También puede darse en la zona de transición (20%) o en la zona central (10%)^[33].

La gran mayoría de los cánceres de próstata se corresponde con adenocarcinomas (alrededor del 95%)^[34], siendo la mayor parte de ellos acinares, ya que los ductales son menos comunes^[69]. Si bien existen otros tipos descritos como atrófico, pseudohiperplásico, coloide, oncocítico y sarcomatoide^[34].

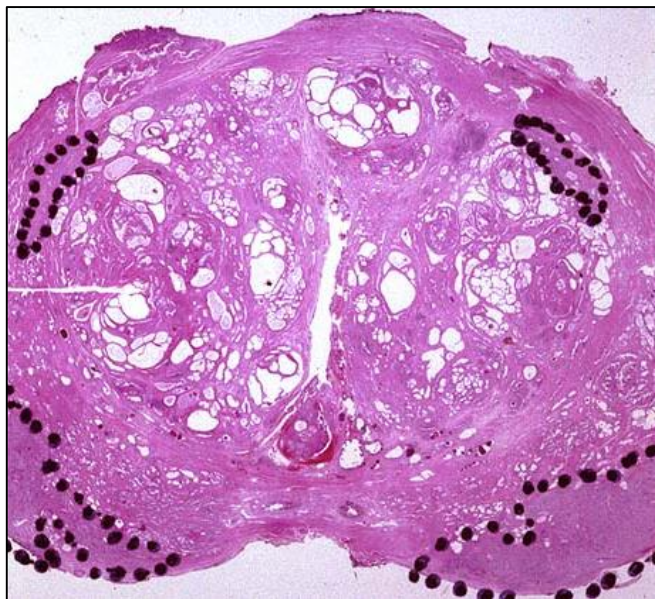


Figura 29. Corte histológico panorámico (HE), transversal de la próstata, donde se ha señalado las zonas correspondientes a un adenocarcinoma; en este caso multifocal y de zona periférica de la próstata..

Disponible en: http://escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/tercero/anatomiaopatologica/imagenes_ap/fotos888-893/893.jpg

Las células características del adenocarcinoma de próstata presentan núcleos agrandados hiper cromáticos, con nucléolos prominentes y abundante citoplasma^[69]. La capa de células basales está ausente en el cáncer de próstata^[69], pero presente en las glándulas normales y en la hiperplasia benigna de próstata^[33] (figura 30). También tienden a acumular material de secreción proteináceo llamado cristaloides^[34] (figura 31).

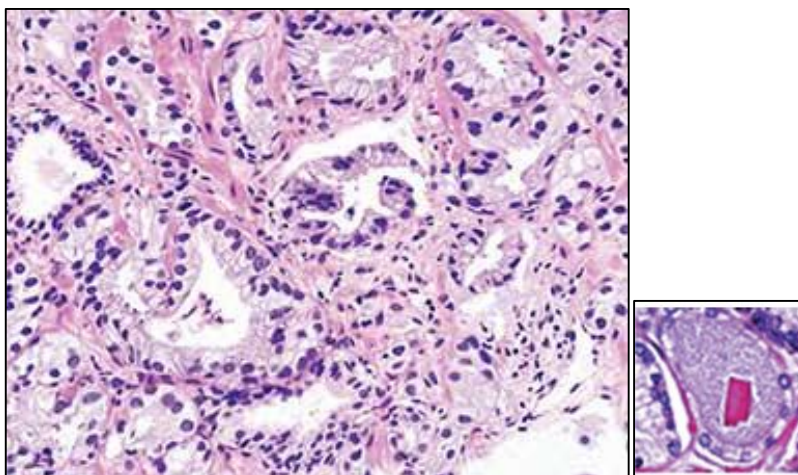


Figura 30 (izquierda). Corte histológico de adenocarcinoma prostático. Disponible en: <http://www.galenusrevista.com/Crioterapia-en-cancer-prostatico-y.html>. Figura 31 (derecha). Cristaloides. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/aue/v31n9/v31n9a09.pdf>

El adenocarcinoma de próstata está compuesto por glándulas de tamaño intermedio o pequeño con tendencia a la agrupación irregular, creciendo entre glándulas grandes benignas. A medida que se pierde la diferenciación, el tamaño de las glándulas se reduce, pudiendo fusionarse entre sí y adoptando forma de cordón^[34] (figura 32). La detección de invasión extracapsular o perineural son criterios de mayor agresividad y malignidad^[34].

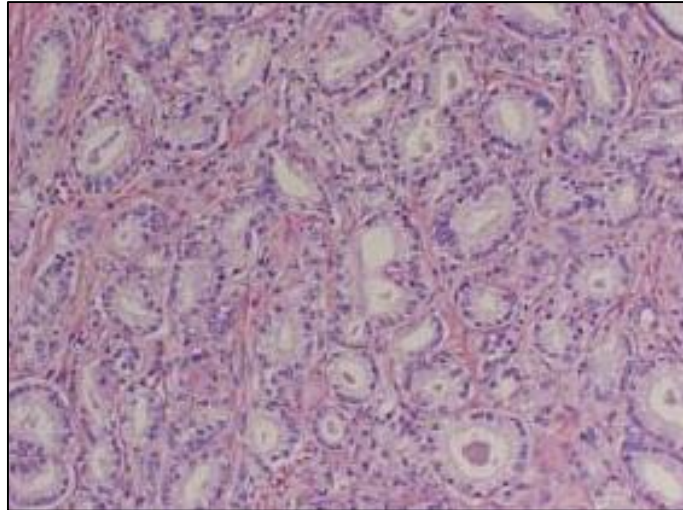


Figura 32. Adenocarcinoma en una biopsia de próstata realizada durante el seguimiento a un paciente con tumor de próstata incidental (100x). Se evidencia glándulas pequeñas con una única capa de células epiteliales y que se sitúan muy próximas, de forma irregular y que en ocasiones se fusionan.

Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0004-06142006000100005&script=sci_arttext#f1

La neoplasia prostática intraepitelial se considera un precursor de cáncer de próstata. Las células presentan las mismas características que las del cáncer de próstata, pero la capa de células basales se encuentra presente^[33]. Se puede clasificar en bajo y alto grado, y si se constata este último, se recomienda repetir biopsias pasados unos meses, pues el porcentaje de casos que llegan a ser adenocarcinomas alcanza el 30%^[34].

2.4.1. Inmunohistoquímica

Se utiliza para diferenciar las lesiones complejas. La determinación más usada es el marcador PSA, que está expresado en la mayoría de los adenocarcinomas salvo en algunos de alto grado. También se pueden usar marcadores de células basales (p63 y 34betaE12), que son proteínas cuya expresión se pierde en modelos tumorales y se utiliza como uno de los principales criterios diagnósticos de malignidad (*figura 33*).

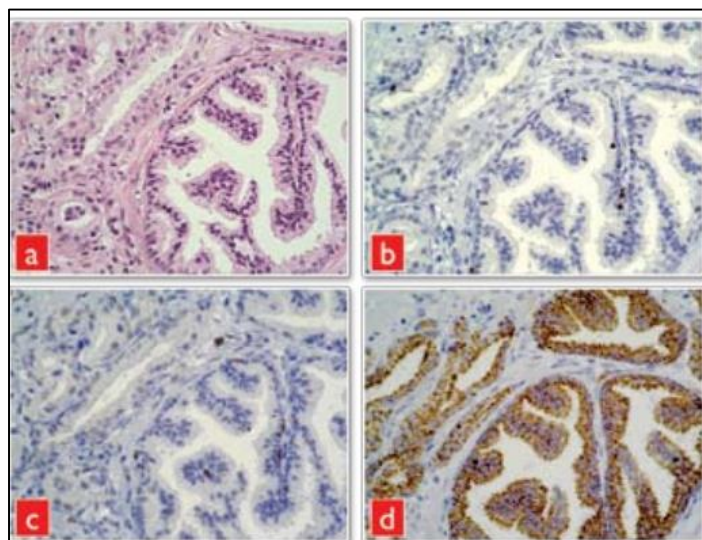


Figura 33. a) Tinción con H-E, 40x, PIN de alto grado y foco microscópico de adenocarcinoma. **b)** IHQ con anti-p63, 40 x, muestra presencia de células basales en el PIN y ausencia en el adenocarcinoma. **c)** IHQ, anti-34betaE12, 40x, presencia de células basales en el PIN. **d)** IHQ con anti-P504S, 40x, intensa positividad del citoplasma en ambas lesiones. Disponible en: <http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1220679965.pdf>

2.4.2. Sistema de graduación de Gleason

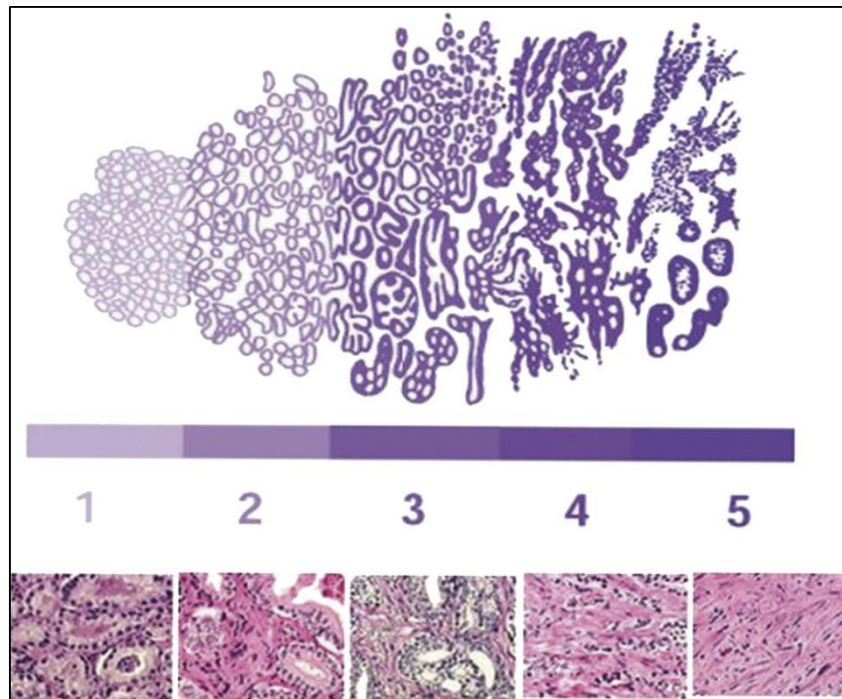


Figura 34. Diagrama esquemático del sistema de clasificación de Gleason.. Arriba están los dibujos originales de Gleason de cada grado y por debajo se encuentran las imágenes histológicas correspondientes a cada grado.

Disponible: https://www.google.es/search?q=gleason+grading+system&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiXk_yS7fzLAhUDM5oKHcUjIBmcQ_AUIBygB&biw=805&bih=715#imgrc=cLb1vXgci29zeM%3a

El cáncer de próstata se clasifica utilizando el sistema de Gleason (*figura 34*), que se basa en la apariencia microscópica de la arquitectura glandular de la próstata^[69]. Primero se da una clasificación entre 1 y 5 al patrón más dominante, y después al segundo patrón más prevalente^[36]. Los grados se suman para obtener la puntuación de Gleason, que va de 2 a 10^[36]. Se consideran de mal pronóstico a partir de 7 y de buen pronóstico los menores^[34].

El grado indica el progreso de la diferenciación glandular, es decir, el grado 1 indica tumores bien diferenciados, mientras que el 5 es un tumor pobremente diferenciado (*tabla 7*). La puntuación de Gleason da una idea sobre el pronóstico y la progresión del tumor^[69].

Tabla 7. Grado de diferenciación. Patrones microscópicos. Correlación con grado histológico

Patrón 1: Microglándulas adosadas entre ellas, bien delimitadas con bordes limpios

Patrón 2: Microglándulas con escaso estroma en el medio y borde periférico moderadamente perdido

Patrón 3: Microglándulas con abundante estroma al medio, con mala delimitación periférica (patrón cribiforme, sin necrosis y papilar)

Patrón 4: Glándulas con tendencia a la difuminación de la estructura glandular

Patrón 5: Patrón sólido, con ocasionales glándulas (patrón comedocarcinoma células en anillo de sello)

Modificado de: Actualización en cáncer de próstata ^[34]

2. 5. Clínica

En estadios iniciales la enfermedad suele ser asintomática^[34]. Los síntomas urinarios obstructivos suelen reflejar una enfermedad localmente avanzada, que ha crecido en el cuello de la vejiga o la uretra, aunque no pueden ser diferenciados de los provocados por la hipertrofia prostática benigna^[70]. Solo el 15% de los pacientes comenzarán con síntomas como hematuria, hemospermia o dolor óseo como indicadores de enfermedad avanzada y/o metastásica^[34].

El cáncer de próstata que afecta a los ganglios pélvicos regionales puede ser causa de edemas en las extremidades inferiores o de dolor en la región pélvica o perineal. Las metástasis óseas pueden ser causa de fracturas patológicas o compresión medular. Aunque las metástasis viscerales son raras, algunos enfermos las desarrollan en pulmón, hígado, pleura, peritoneo y sistema nervioso central en fases avanzadas o cuando fracasa el tratamiento^[70].

2.6. Diagnóstico

Ante la sospecha diagnóstica, debe realizarse tacto rectal, determinación de valores de PSA y ecografía transrectal con biopsias múltiples^[42].

Como la mayor parte de los tumores prostáticos se localizan en la zona periférica de la próstata, son detectables mediante tacto rectal cuando su diámetro es mayor de 0,2 centímetros^[34]. Esta evaluación es parte esencial de la exploración urológica, la cual permite evaluar el tamaño de la glándula y sus posibles nódulos^[69]. La presencia de un nódulo palpable o asimetría con induración es una indicación de biopsia, aun con niveles normales de PSA.

Muchos casos de CP se descubren mediante la medición rutinaria de PSA en suero. El PSA es una glicoproteína que solamente se produce en las células prostáticas^[33]. Su concentración puede estar elevada en el CP, así como en la HBP y las prostatitis, y transitoriamente tras una biopsia prostática y en la retención aguda de orina^[69]. También se puede elevar por la eyaculación, el tacto rectal o el infarto prostático^[34]. Por lo tanto, es una prueba sensible pero no específica de cáncer^[36]. Usando un umbral de PSA de 4 ng/mL se pueden detectar el 70-80% de los tumores, aunque la precisión es mucho mayor si se emplean umbrales específicos de edad (*figura 34*)^[70].

Edad	PSA (ng/ml)
40-49	0-2,5
50-59	0-3,5
60-69	0-4,5
70-79	0-6,5

Figura 34. Rango normal del antígeno prostático en función de la edad.

Disponible en: <http://www.elsevier.es/en-revista-actas-urológicas-espanolas-292-artículo-criterios-derivación-hiperplasia-benigna-prostata-13147875>

Entre el 65% y el 90% del PSA circula ligado a proteínas, mientras que el resto constituye el PSA libre (no ligado), este último es mayor en casos de HBP y menor en CP^[42]. La determinación de esta fracción libre permite distinguir el cáncer de próstata de procesos

benignos; en pacientes con una concentración de PSA de 4-10 ng/mL, el porcentaje de PSA libre es un factor pronóstico independiente del cáncer de próstata, y un valor del punto de corte del PSA libre inferior al 25% permite detectar el 95% de los cánceres, al tiempo que evita un 20% de las biopsias innecesarias^[70].

La velocidad de PSA es el incremento de la concentración de PSA en el tiempo. Un incremento anual de 0,75 ng/mL o superior se ha relacionado con la presencia de CP, en especial en aquellos que elevan su PSA por encima de 4 ng/mL^[34]. Otra medida disponible es el PSA-densidad (en relación con el volumen de la próstata)^[42].

En este algoritmo (*figura 35*) se puede observar cómo acercarse al diagnóstico de cáncer de próstata mediante el PSA y el PSA libre:

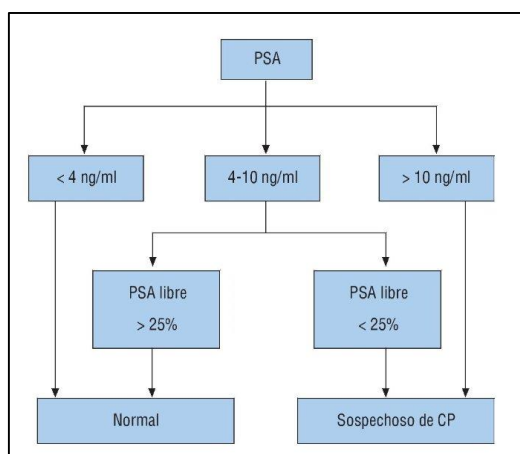


Figura 35. Interpretación de los valores del antígeno prostático específico.

Disponible en: <http://www.fmc.es/es/como-se-maneja-un-antigeno/articulo/90167922/#.VwaqofmLSM8>

La ecografía transrectal (ETR) prostática tiene una baja sensibilidad y especificidad en lo que se refiere a la identificación de lesiones sospechosas y a la estadificación del CP. La mayor parte de las lesiones hipoeoicas no son tumores y un 50% de los tumores palpables inferiores a 1 cm de diámetro no son visibles por ETR^[34]. Se pueden hacer biopsias con la ecografía transrectal, bajo anestesia local tomando entre 10-12 cilindros^[69] de las zonas más posteriores y laterales de la zona periférica y de las zonas sospechosas. Solo está indicada su realización cuando vaya a influir en el tratamiento del paciente^[34]. La necesidad de realizar una primera biopsia de próstata ha de determinarse en función de la concentración sérica de PSA y/o tacto rectal sospechoso^[34]. La biopsias transperineales estandarizadas y dirigidas por RM se pueden utilizar cuando la biopsia con ETR es negativa y la sospecha clínica es alta^[33].

En el estudio de extensión se pueden realizar las siguientes pruebas: tomografía computarizada (TC) pélvica, resonancia magnética con o sin sonda endorrectal, gammagrafía ósea, radiografía de tórax y la tomografía por emisión de positrones integrada con tomografía computarizada con fluorodeoxiglucosa^[36].

El TC pélvico define mal las características intraprostáticas, por lo que debe ser reservado para los casos con alta sospecha de afectación ganglionar. Asimismo, la radiografía de tórax es útil en casos de alto riesgo de enfermedad metastásica extraósea^[34].

El papel de la resonancia magnética está evolucionando y se recomienda antes del tratamiento. Esta prueba nos da información acerca de la extensión local y de la implicación de los ganglios, que es importante si están previstas la prostatectomía radical o la radioterapia^[33].

La gammagrafía ósea se recomienda para pacientes sintomáticos y asintomáticos con enfermedad local que tenga alto riesgo de metástasis óseas^[69]. Sigue siendo el método más sensible para valorar dicho tipo de metástasis^[34] (figura 36). Por otro lado, el uso del PET se está incrementando para la detección de metástasis^[69].



Figura 36. Gammagrafía ósea con metástasis osteoblásticas de cáncer de próstata. Se aprecian metástasis óseas localizadas fundamentalmente en pelvis, así como dos focos en columna (D12 y L1). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-medicina-nuclear-e-125-articulo-tratamiento-del-dolor-oseo-metastasisco-13079280>

2.6.1. Diagnóstico de extensión

El diagnóstico de extensión se basa en la clasificación TNM (figura 37). Posteriormente, se clasifica por estadios según el TNM y el Gleason (figura 38)

T - Primary tumour	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Clinically inapparent tumour not palpable or visible by imaging
T1a	Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumour incidental histological finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumour identified by needle biopsy (e.g. because of elevated prostate-specific antigen (PSA) level)
T2	Tumour confined within the prostate ¹
T2a	Tumour involves one half of one lobe or less
T2b	Tumour involves more than half of one lobe, but not both lobes
T2c	Tumour involves both lobes
T3	Tumour extends through the prostatic capsule ²
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral) including microscopic bladder neck involvement
T3b	Tumour invades seminal vesicle(s)
T4	Tumour is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall
N - Regional lymph nodes ³	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis ⁴
M - Distant metastasis ⁵	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Non-regional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s)

Figura 37. Clasificación TNM del cáncer de próstata. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>

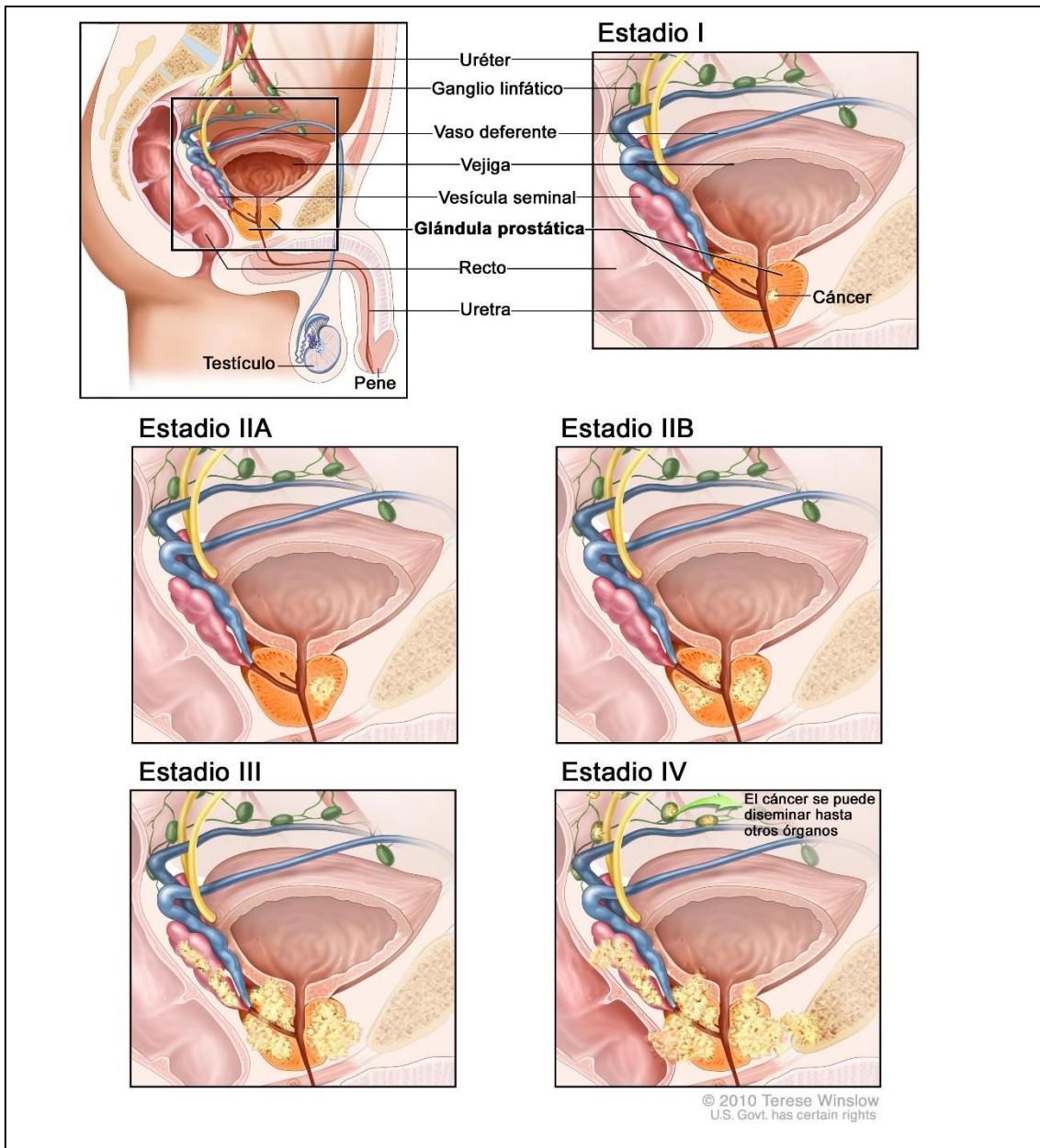


Figura 38. Agrupación por estadios del cáncer de próstata. Disponible en: <http://www.cancer.gov/images/cdr/live/CDR457829.jpg>

2. 7. Tratamiento

2.7.1. Opciones terapéuticas

Dentro de las opciones de tratamiento expectante nos encontramos con la vigilancia activa y con la espera vigilante^[33]. El primero se ha convertido en una alternativa a la terapia curativa para el cáncer de próstata que es poco probable que sea biológicamente o clínicamente significativo^[41]. Tiene como objetivo retrasar y/o evitar los efectos adversos de la cirugía o la radioterapia, que causarán síntomas durante toda la vida del paciente^[41]. Su intención sí es curativa^[39], por lo que se trata de posponer el tratamiento radical y de implantar un seguimiento con medición regular de PSA, y en algunos centros con resonancia magnética, biopsias y/o tacto rectal^[69]. El intervalo de seguimiento todavía es desconocido^[39]. Los criterios que marcan el bajo riesgo de progresión de la enfermedad se pueden observar en la figura 39^[39].

Active surveillance is an option in patients with the lowest risk of cancer progression: > 10 yrs life expectancy, cT1/2, PSA \leq 10 ng/mL, biopsy Gleason score \leq 6, \leq 2 positive biopsies, minimal biopsy core involvement (\leq 50% cancer per biopsy).

Figura 39. Criterios que indican que el cáncer tiene bajo riesgo de progresión (según la EAU Guidelines). Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>

Por el contrario, la espera vigilante se reserva para pacientes que no son candidatos para el tratamiento radical, no tiene una intención curativa^[39], y se centra en el control de la enfermedad y en el manejo sintomático. Se utilizaría tratamiento no curativo (generalmente, terapia de deprivación androgénica) si los síntomas o la enfermedad progresan^[39, 69] (figura 40).

	Active surveillance	Watchful waiting
Treatment intent	Curative	Palliative
Follow-up	Predefined schedule	Patient-specific
Assessment/markers used	DRE, PSA, re-biopsy, optional MRI	Not predefined
Life expectancy	> 10 years	< 10 years
Aim	Minimise treatment-related toxicity without compromising survival	Minimise treatment-related toxicity
Comments	Only for a subgroup of low-risk patients	Can apply to patients with all stages

Figura 40. Definiciones de vigilancia activa y de espera vigilante. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>

Por otro lado se dispone de un gran arsenal terapéutico, tanto médico (hormonoterapia, quimioterapia, radioterapia, etc.) como quirúrgico (prostatectomía, castración quirúrgica).

La prostatectomía radical debe ser ofrecida a pacientes con una esperanza de vida superior a los 10 años^[38]. Con ella se puede eliminar toda la glándula prostática, por lo que se reduce el riesgo de recurrencia de la enfermedad. Las vesículas seminales se eliminan con la glándula y, en líneas generales, se realiza una linfadenectomía íleo-obturatriz, ya que es el territorio de diseminación linfática más común^[69]. La linfadenectomía no está indicada en pacientes con CP de bajo riesgo^[39]. La cirugía de preservación nerviosa se puede intentar en pacientes con bajo riesgo de enfermedad extracapsular (T1c, GS<7 y PSA<10 ng/mL). Se estima que en 3-4 semanas las concentraciones séricas de PSA desaparecen, por lo que cualquier detección posterior se interpreta como una recidiva bioquímica^[34]. En un ensayo prospectivo y aleatorizado se ha comprobado que reduce la tasa de muerte por cáncer de próstata comparándolo con la espera vigilante (9,6% versus 14,9%, respectivamente)^[75]. Entre los efectos adversos se encuentran principalmente la disfunción eréctil (hasta en el 50% de los pacientes) y la incontinencia de esfuerzo (2-3% de los pacientes)^[69].

En cuanto a la radioterapia, la técnica actual de elección es la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), ya que permite administrar una dosis más homogénea en el volumen de radiación y disminuir la toxicidad sobre órganos vecinos^[34] (figura 41); aún así, se pueden producir efectos adversos como proctitis, sangrado rectal, incontinencia y hematuria^[69]. Se recomiendan entre 70 y 80 Gy, y en los pacientes de riesgo intermedio

y alto se aconseja la combinación con hormonoterapia. La elección de cirugía o radioterapia depende de la edad, enfermedades concomitantes, riesgo quirúrgico y preferencia del paciente^[34]. En pacientes seleccionados, la radioterapia puede ofrecer una supervivencia a 15 años similar a la observada tras la prostatectomía radical^[36]. *The ProtecT trial* es el único ensayo aleatorizado en fase 3, que incluyendo a 1643 hombres con cáncer de próstata localizado, compara la vigilancia activa, la prostatectomía radical y la radioterapia, pero sus resultados aún no están disponibles^[76] (localizador: [NCT02044172](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02044172)).

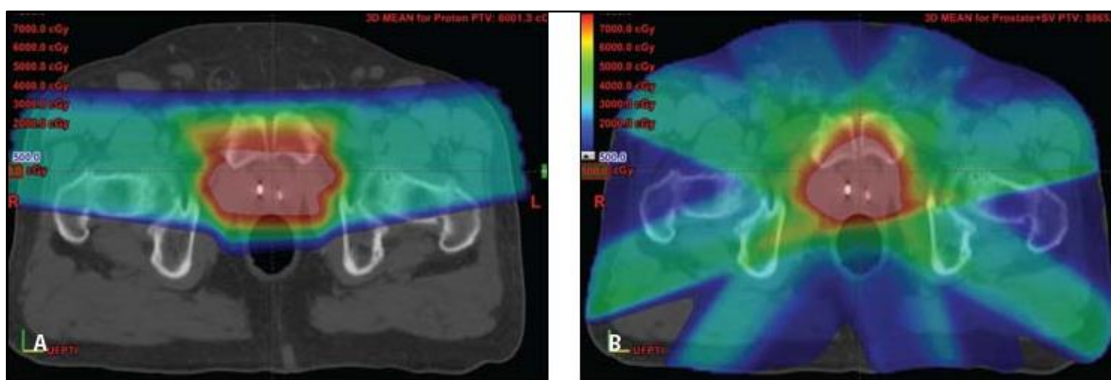


Figura 41. Comparación entre la distribución de la dosis de radiación que se consigue con terapia de protones (A) y con IMRT (B). Se puede observar como la dosis de radiación de la IMRT está diseñada para adaptarse a la forma tridimensional del tumor, reduciendo al máximo la exposición a la radiación de los tejidos circundantes.

Disponible en: <http://www.cancernetwork.com/oncology-journal/proton-therapy-prostate-cancer>

Otra opción sería la braquiterapia transperineal de baja dosis, que consiste en la introducción de semillas radioactivas directamente en la próstata^[69]. Es una técnica segura y eficiente que puede ser aplicada a los pacientes con estadio localizado de bajo riesgo^[34]. Se puede combinar con radioterapia externa en pacientes considerados de alto riesgo de recurrencia. El control tumoral a largo plazo, estudiado en varias series, parece ser equivalente a la prostatectomía y a la radioterapia^[69].

Se pueden ofrecer otras técnicas como la crioterapia (congelación controlada de la próstata mediante aplicación de nitrógeno líquido o gas argón^[42]) y la técnica HIFU (tratamiento con ultrasonidos de alta intensidad^[42]) a pacientes que no son candidatos ni para la radioterapia ni para la cirugía. La falta de eficacia a largo plazo en comparación con las opciones estándar, tiene que ser planteada al paciente^[39].

Dentro del tratamiento médico, está la hormonoterapia. Como se ha mencionado anteriormente, el carcinoma prostático está compuesto por una población heterogénea de células androgenodependientes y androgenoindependientes. La supresión hormonal frena el crecimiento de las primeras, pero no afecta a las androgenoindependientes. La secreción de testosterona está regulada por la hormona LHRH hipotalámica, la cual, a su vez, estimula la secreción hipofisaria de LH y FSH. La LH actúa sobre las células de Leydig promoviendo la secreción de testosterona. La testosterona se transforma en DHT en las células prostáticas. Se consideran niveles de castración cuando la concentración de testosterona sérica es inferior a 50 ng/dL. La deprivación androgénica puede realizarse a dos niveles diferentes^[34]: mediante la supresión de la secreción de andrógenos testiculares (castración) y mediante la inhibición de la acción de los andrógenos circulantes a nivel de sus receptores en las células prostáticas (antiandrogénos)^[34].

Para producir la castración se puede hacer con agonistas LHRH de liberación retardada (Leuprorelina acetato, Triptorelina, Goserelina acetato, Buserelina acetato)^[34], que se administran como una inyección depot cada tres meses^[69]. Actúan mediante la sobreestimulación de los receptores de LHRH, y a través de la retroalimentación negativa, detienen la liberación de LH en la hipófisis^[36]. A los 2-3 días de su administración, se produce una elevación transitoria de los niveles de testosterona (*flare-up*), que se neutraliza con la administración conjunta de un antiandrógeno (iniciarlo una semana antes y mantenerlo durante dos semanas en total)^[34]. La elevación transitoria de los andrógenos puede empeorar el cuadro clínico, principalmente si existe compromiso medular por metástasis óseas^[69]. Los agonistas de LHRH (Abarelix, Degarelix) no producen este efecto pero tienen otros efectos secundarios mediados por la histamina y está en estudio su eficacia a largo plazo^[34,69].

Tienen una alta tasa de respuesta y dan una progresión lenta, pero no erradican la enfermedad de forma permanente^[69]. Los niveles de castración se consiguen en 2-4 semanas^[34]. Los efectos adversos incluyen sofocos, sudores y disminución de la libido^[36]. También es común que se produzca una reducción de la masa ósea y muscular, incrementando el riesgo de fracturas patológicas, por lo que los hombres con riesgo de osteoporosis deben ser cuidadosamente controlados o tratados con bifosfonatos si fuese necesario. Asimismo, son comunes el aumento de peso y los trastornos metabólicos como diabetes, hiperlipidemia y riesgo de enfermedad cardiovascular, por lo que se debe instar a los pacientes a que hagan ejercicio regular y dieta^[69].

Por otro lado, como los antiandrógenos lo que hacen es bloquear los receptores prostáticos, no tienen un efecto tan severo como los LHRH en la función sexual ni en la libido, ya que los niveles de testosterona están mantenidos. Este grupo de fármacos retardan la progresión, pero no curan el cáncer de próstata^[69]. Pueden ser esteroideos (Acetato de ciproterona) o no esteroideos (Flutamida, Bicalutamida). Estos últimos no suprimen la síntesis de testosterona, por lo que se preserva la actividad sexual y la densidad mineral ósea; sin embargo, el Acetato de ciproterona tiene un efecto progestágeno que disminuye los pulsos de LH^[34].

Cuando los pacientes, por el motivo que sea, no se adhieren a la terapia hormonal, se puede recurrir a la opción quirúrgica de castración que es la orquidectomía bilateral^[34,69]. Consiste en extirpar ambos testículos para que no se produzca la testosterona. Los principales efectos adversos son los sofocos, la pérdida de la libido y la impotencia. El 90% de los hombres responde a este tratamiento.

En un estudio reciente (*STAMPEDE*)^[77] se ha comprobado que la adición de la quimioterapia con Docetaxel a la privación de andrógenos mejora la media de supervivencia global en pacientes con cáncer de próstata avanzado recién diagnosticado. En el subgrupo de pacientes con metástasis, el beneficio fue aún mayor, con una mejoría en la mediana de supervivencia global de 22 meses (65 meses versus 43 meses). En la enfermedad progresiva resistente a la castración, el Docetaxel más la prednisona ha demostrado disminuir el PSA y mejorar los síntomas, la calidad de vida y la supervivencia^[42]. La utilización de quimioterapia es cambiante en la práctica clínica, pero actualmente se recomienda considerarla como parte del tratamiento inicial en todos los pacientes recién diagnosticados de enfermedad metastásica^[69].

A pesar de las respuestas iniciales, muchos de los pacientes con tratamiento hormonal presentan progresión de la enfermedad, denominándose esta etapa como cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC)^[34]. Se debe de hacer un re-estadiaje para ver si el cáncer se ha diseminado. El tratamiento de esta fase está en constante cambio, y se han demostrado opciones terapéuticas que pueden beneficiar a los pacientes las siguientes^[69]:

- ✚ Inhibidores orales de andrógenos: Abiraterona (inhibidor de la biosíntesis de andrógenos) y enzalutamida (inhibidor del receptor de andrógenos de mayor afinidad^[69]).
 - *Ryan et al.*, han concluido que la Abiraterona mejora significativamente la supervivencia en el CRPC metastásico tras quimioterapia^[78].
 - *Scher et al.*, han demostrado que la Enzalutamida también prolonga la supervivencia en el cáncer metastásico resistente a la castración, tras quimioterapia^[79] (figura 42).

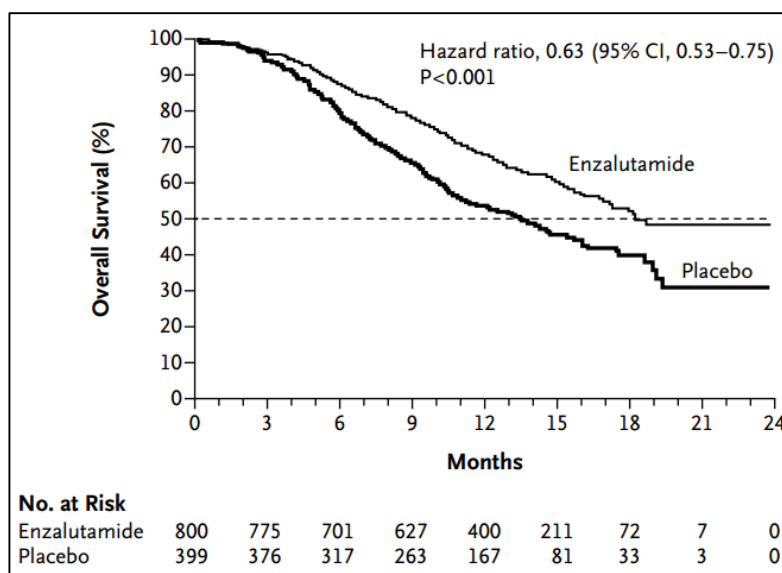


Figura 42. Enzalutamida mejora de forma significativa la supervivencia global en comparación con el placebo. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1207506>

- ✚ Quimioterapia: Docetaxel ha demostrado mejorar la supervivencia en grupos de pacientes seleccionados^[69].
- ✚ Terapias dirigidas al hueso: Bifosfonatos (ácido zolendróico; no si aclaramiento de creatinina < 30 mL/minuto^[34]), anticuerpos monoclonales frente a RANK-L (Denosumab^[34]) y radioisótopos^[69]. En los dos primeros se deben coadministrar suplementos de calcio y vitamina D^[34].
- ✚ Radioterapia paliativa: En caso de compresión medular o dolor por metástasis óseas puede conseguir el control local de la enfermedad^[34].

Por último, se espera que cuando exista una mejor comprensión de la biología del cáncer de próstata, se pueda seleccionar individualmente a los pacientes para aportarles un tratamiento que maximice la eficacia y minimice los efectos adversos^[69].

2.7.2. Tratamiento por estadios^[34,39,42,69,70]

Cuando la extensión del cáncer es limitada al órgano y de bajo riesgo (en general T1 o T2, Gleason < 7, PSA < 10 ng/mL) se presentan las siguientes opciones terapéuticas:

- ✚ Vigilancia activa (*figura 39*) en pacientes con bajo riesgo de progresión.
- ✚ Espera vigilante en sujetos no aptos para un tratamiento radical.
- ✚ Prostatectomía radical en hombres con esperanza de vida mayor de 10 años.
- ✚ Radioterapia en pacientes con esperanza de vida menor de 10 años, que rechazan la operación o que está contraindicada la misma.
- ✚ Braquiterapia en enfermos que carecen de una resección transuretral prostática previa, con un volumen prostático < 50 mL y con un buen IPSS (grado de recomendación A).
- ✚ Crioterapia, HIFU.

Si la extensión es también limitada pero su riesgo es intermedio (T2, Gleason = 7, PSA = 10-20 ng/mL) las opciones son las presentadas a continuación:

- ✚ Vigilancia activa deja de ser una opción (grado de recomendación A)
- ✚ Espera vigilante en sujetos no aptos para un tratamiento radical, con una esperanza de vida corta.
- ✚ Prostatectomía radical en hombres con esperanza de vida mayor de 10 años. Se debe realizar linfadenectomía extendida si el riesgo de ganglios positivos es mayor del 5% (grado de recomendación B); sin embargo, no se debe realizar linfadenectomía parcial (grado de recomendación A)
- ✚ Radioterapia con una dosis total de 76-78 Gy en combinación con una tanda corta de privación androgénica (4-6 meses)

Si por el contrario el riesgo es alto (T3, Gleason > 7, PSA > 20 ng/mL) se deben de considerar:

- ✚ Espera vigilante en los mismos supuestos explicados anteriormente
- ✚ Prostatectomía radical con linfadenectomía extendida (grado de recomendación A) y radioterapia adyuvante si se precisa.
- ✚ Radioterapia con una dosis total de 76-78 Gy en combinación con una tanda larga de privación androgénica (2-3 años).
- ✚ Supresión androgénica en monoterapia reservada para pacientes que no quieren o no pueden recibir ningún tipo de tratamiento local y con una enfermedad (asintomática o sintomática) que haya doblado el PSA en menos de 12 meses, con un PSA > 50 ng/mL y un tumor pobremente diferenciado.

A los pacientes con afectación ganglionar (N1) se les puede ofrecer radioterapia pélvica en combinación con una tanda larga de privación androgénica. Si se ha realizado linfadenectomía extensa, el tratamiento de elección es la privación androgénica adyuvante (grado de recomendación A); aunque también se puede hacer un manejo expectante si ≤ 2 ganglios tienen afectación microscópica, el PSA es < 0.1 ng/mL y carece de extensión extraganglionar (grado de recomendación B).

Si la enfermedad ya es metastásica (M1) las opciones se reducen a la espera vigilante en pacientes M1 asintomáticos (grado de recomendación B) y a la supresión androgénica ya sea médica o quirúrgica (grado de recomendación A). El tratamiento combinado con agonistas LHRH y antiandrogénos no esteroideos está recomendado (grado de recomendación A)

Por último, los pacientes que terminan desarrollando un cáncer resistente a la castración, deben ser tratados de forma multidisciplinar con las opciones mencionadas en el apartado 7.1. La *EAU Guidelines* propone el siguiente algoritmo terapéutico para el cáncer prostático metastásico resistente a la castración, ya que no hay una estrategia definitiva consolidada (*figura 43*):

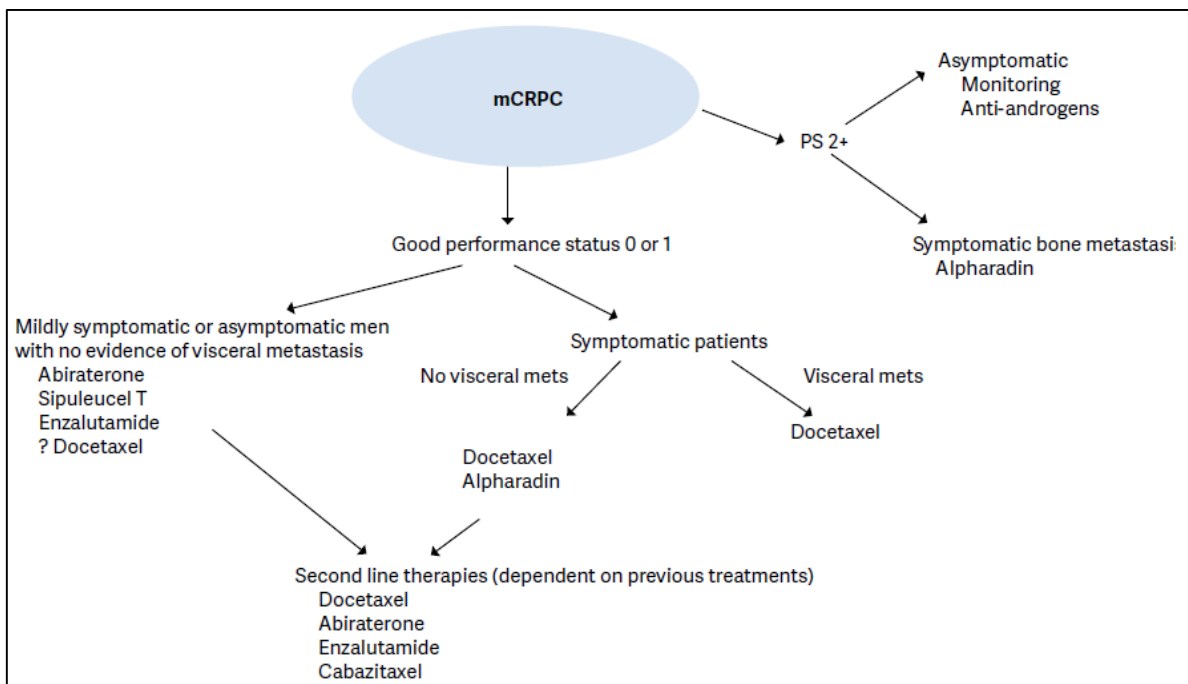


Figura 43. Opciones terapéuticas potenciales tras la progresión del PSA después de la terapia hormonal inicial. mCRPC: cáncer prostático metastásico resistente a la castración. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>

2.8. Seguimiento y pronóstico

El seguimiento tras un tratamiento curativo se debe realizar mediante anamnesis y mediciones de PSA periódicas. Primero a los 3, 6 y 12 meses tras el tratamiento; y después cada 6 meses hasta los 3 años. Posteriormente se realiza anualmente^[39]. Después de una prostatectomía radical el PSA deber ser indetectable (<0,1 ng/mL), por lo que una elevación del PSA > 0,2 ng/mL indica una recidiva de la enfermedad. Después de la radioterapia, la elevación del PSA > 2 ng/mL sobre el valor nadir, es un signo de recurrencia^[39].

Si por el contrario, el tratamiento realizado ha sido hormonal, los pacientes deben ser evaluados 3 y 6 meses después de iniciar el tratamiento con medición del PSA y testosterona en suero, tacto rectal y evaluación sintomática y de efectos adversos.

La tasa de supervivencia del cáncer de próstata localizado bien diferenciado a los 10 años es superior al 90%, mientras que de un tumor pobremente diferenciado es del 60% o menos. Este cáncer es uno de los pocos que es fácilmente curable si se detecta a

tiempo. La enfermedad metastásica sigue siendo incurable y letal para la mayoría de los pacientes^[69].

2. 9. Prevención y cribado

No existe una prueba absoluta de que el cribado mediante el PSA reduzca la mortalidad por cáncer de próstata^[34].

Hoy en día, *American Cancer Society*, *American Urological Association (AUA)* y *American College of Physicians* se posicionan en contra del screening en pacientes con una expectativa de vida menor de 10 años, ya que el beneficio en la mortalidad debido al cribado se estima que ocurre unos 10 años después del screening inicial^[38]. La *EAU Guidelines* propone lo siguiente el cuanto al cribado (*figura 44*):

	LE	GR
An individualised risk-adapted strategy for early detection might be offered to a well-informed man with a good performance status and at least 10-15 years of life expectancy.	3	B
Early PSA testing should be offered to men at elevated risk for PCa. Risk groups are: <ul style="list-style-type: none"> men over 50 years of age men over 45 years of age and a family history of PCa African-Americans men with a PSA level of > 1 ng/mL at 40 years of age men with a PSA level of > 2 ng/mL at 60 years of age 	2b	A
A risk-adapted strategy might be considered (based on initial PSA level), which may be every 2 years for those initially at risk, or postponed up to 8 years in those not at risk.	3	C
The age at which early diagnosis of PCa should be stopped is influenced by life expectancy and performance status; men who have < 15-year life expectancy are unlikely to benefit based on the PIVOT and the ERSPC trials.	3	A

Figura 44. Indicaciones del cribado de cáncer de próstata

Las ventajas y desventajas del cribado se presentan en la siguiente tabla (*tabla 8*)^[69]:

Tabla 8. Ventajas y desventajas del screening poblacional	
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> - Detección temprana de la enfermedad - Consiguiente descenso en la mortalidad por enfermedad avanzada 	<ul style="list-style-type: none"> - El número de falsos positivos, ya que el aumento de PSA puede deberse a otras causas. - El número de falsos negativos, porque el PSA en suero puede estar normal a pesar de tener cáncer. - Identificación y tratamiento de enfermedad clínicamente irrelevante. - Efectos adversos del tratamiento, especialmente incontinencia e impotencia. - Costes.

Adaptado de: Swallow et al. ^[33]

3. Prostatitis

3.1. Concepto

El término prostatitis se refiere a la inflamación de la glándula prostática^[42]. Es una de las infecciones urológicas más comunes en los hombres adultos, y recientemente los *National Institutes of Health (NIH)* la han dividido en 4 categorías (*tabla 9*)^[28,30].

Tabla 9. Definición y clasificación de las prostatitis según los NIH

Tipo	Características
I. Prostatitis bacteriana aguda (2-5%)	Infección aguda de la próstata caracterizada por síntomas locales y sistémicos (disuria, aumento de la frecuencia, dolor, fiebre, malestar, escalofríos). Patógenos identificados. Responde a antibióticos.
II. Prostatitis bacteriana crónica (2-5%)	Infección crónica de la próstata caracterizada por disuria episódica, aumento de la frecuencia y dolor. No síntomas sistémicos. Patógenos identificados. Responde a antibióticos. Asintomática entre infecciones.
III. Prostatitis crónica no bacteriana o síndrome de dolor pélvico	Infección no demostrable. Causa síntomas locales (dolor pélvico, síntomas urinarios, disfunción en la eyaculación). Patógeno no identificado. Tratamiento sin éxito. <u>A. Inflamatorio:</u> glóbulos blancos en semen, secreción prostática exprimida o en orina obtenida tras masaje prostático <u>B. No inflamatorio:</u> no glóbulos blancos en fluidos
IV. Prostatitis inflamatoria asintomática	No síntomas subjetivos. Glóbulos blancos en secreción prostática exprimida o en tejido prostático obtenido de forma incidental en el estudio de otra patología.

Modificado de: Ramakrishnan K et al.^[28]

3. 2. Epidemiología y patogenia

La prostatitis es uno de los diagnósticos urológicos más comunes en el hombre menor de 50 años, y se encuentra en el tercer puesto, tras la HBP y el cáncer de próstata, en los mayores de 50 años^[31].

En la patogenia de las prostatitis se debe diferenciar entre la prostatitis aguda y el resto de las afecciones crónicas. En la primera se produce una infección aguda generalmente por uropatógenos habituales y por vía retrógrada, que dejada a su evolución natural puede provocar complicaciones mayores tanto a nivel sistémico (sepsis) como local (absceso). La etiopatogenia de las prostatitis crónicas, sin embargo, no ha sido aún aclarada, por lo que se manejan diferentes teorías^[26].

La prostatitis bacteriana, tanto aguda como crónica, suele deberse a la infección por bacilos gramnegativos (BGN)^[42], en particular por *Escherichia coli*^[29], seguido en orden de frecuencia por *Klebsiella*, *Proteus* y *Pseudomonas*. También puede producirse por

grampositivos como *Enterococcus*^[29]. En hombres sexualmente activos menores de 35 años y en pacientes con prácticas sexuales de riesgo se debe considerar también la *Neisseria gonorrhoeae* y la *Chlamydia trachomatis*^[29].

En la prostatitis aguda los microorganismos invaden el parénquima prostático; sin embargo, en la crónica se localizan en la luz de los acinos y a partir de ahí originan infección recurrente de la vía urinaria^[42].

Entre las teorías que tratan de explicar las prostatitis crónicas se encuentran las siguientes^[26]:

- ✚ Teoría infecciosa.
- ✚ Teoría de la agresión química por reflujo acinar: una disfunción miccional eventual secundaria a estenosis uretral u obstrucción del cuello vesical provocaría un aumento de presión en la uretra prostática que facilitaría el paso de orina a los ductos y acinos prostáticos, cuyos componentes crean una respuesta inflamatoria.
- ✚ Teoría obstructiva: patologías productoras de uropatía obstructiva inferior provocan un aumento de la presión intrauretral que podría ser el origen de las molestias.
- ✚ Teoría autoinmunitaria: síntesis local de inmunoglobulinas específicas frente a los gérmenes causantes de la infección como mecanismo defensivo (hipersensibilidad tipo IV retardada).
- ✚ Teoría de la disfunción neuromuscular: el síndrome doloroso pelviano no inflamatorio (IIIB) se produciría por disfunciones neuromusculares a nivel de los músculos del suelo perineal.

3. 3. Clínica

La prostatitis aguda bacteriana cursa con fiebre, escalofríos y malestar general. Puede acompañarse de síndrome miccional irritativo, síntomas de obstrucción uretral y dolor o molestias en la región pélvica o suprapúbica^[26,28]. Por el contrario, la crónica bacteriana se manifiesta por el desarrollo de infecciones recurrentes de la vía urinaria producidas por el mismo microorganismo^[42]. Entre los episodios de infección urinaria, el paciente puede estar asintomático o presentar molestias imprecisas en la pelvis^[28].

El síndrome de dolor pélvico crónico se observa con mayor frecuencia en adultos jóvenes. Cursa con molestias o dolor en la región perineal que puede irradiarse. También puede existir síndrome miccional irritativo u obstructivo, hematospermia o molestias con la eyaculación. Suele cursar de forma episódica y recurrente, y se asocia con personalidades hipocondriacas, depresión o ansiedad^[26].

Por último, la prostatitis inflamatoria asintomática no presenta síntomas subjetivos y es descubierta cuando se realizan estudios por otras causas^[28].

3. 4. Diagnóstico

Tras la anamnesis y la exploración (en la que se debe incluir un tacto rectal), en las prostatitis bacterianas agudas (I), se debe realizar un hemograma para establecer la

gravedad de la infección y un hemocultivo para establecer el diagnóstico etiológico, que permita posteriormente hacer un tratamiento dirigido. Al tratarse de una infección de orina, se deben tomar muestras para realizar un sedimento^[29], en el que se observarán leucocitos y nitritos, y un cultivo, para aislar el germen causante. Los métodos de imagen se reservan para las complicaciones asociadas. Se debe tener en cuenta que esta patología eleva el PSA, que tarda meses en volver a sus valores iniciales^[26].

El diagnóstico de la prostatitis crónica bacteriana (II), en líneas generales, se basa en la historia clínica (infecciones del tracto urinario recurrentes), exploración física con tacto rectal, urocultivo, valoración del líquido prostático (>10 leucocitos/campo) y cultivo del mismo (suele ser positivo)^[29]. Existe una prueba de referencia en el diagnóstico de la localización de la infección que es la prueba de Meares-Stamey (*figura 45*), en la que se evalúa la citología y el cultivo de la orina del primer tercio de la micción, del segundo tercio, la secreción postmasaje prostático y la orina postmasaje^[29]. El diagnóstico de prostatitis bacteriana exige recuentos significativamente superiores en la secreción prostática, orina postmasaje o semana en comparación con los cultivos de las fracciones inicial o media de la micción.

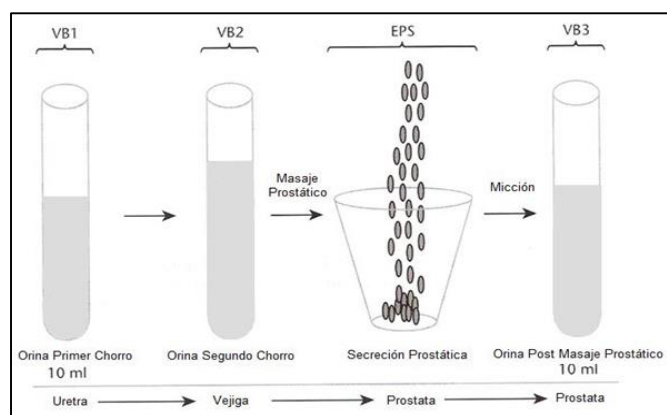


Figura 45. Prueba de Meares-Stamey. Se obtienen varias muestras de orina, en la primera se recoge la primera parte de la micción y la segunda toma se realiza de la mitad del flujo miccional; estas dos muestras representan la uretra y la vejiga respectivamente. Tras esto se realiza un masaje prostático y se exprimirá la uretra dando la secreción prostática (EPS). Por último, se recoge una muestra de orina (VB3). Disponible en: http://www.basesmedicina.cl/nefrologia/12_14_b_uretritis/contenidos_INTERIOR.htm

Al diagnóstico de sospecha del síndrome pélvico doloroso (III) se llega a través de la historia clínica y se diferencia según tengan (A) o no (B) inflamación prostática, definida por la presencia de leucocitos en el semen, en la secreción prostática o en la orina obtenida tras el masaje prostático. El urocultivo es repetidamente negativo. Se puede recurrir a la ecografía, flujometría, estudio urodinámico o citología de orina, con el objetivo de excluir otras patologías^[42].

Por último, al diagnóstico de la prostatitis asintomática (IV) se llega a través del análisis del semen o de la biopsia prostática, generalmente de forma incidental^[29].

3. 5. Tratamiento

La prostatitis aguda (I) es un cuadro infeccioso grave que precisa tratamiento antibiótico intravenoso contra bacterias gramnegativas de forma urgente^[26]. Los antibióticos más utilizados son las fluoroquinolonas, las cefalosporinas de segunda y tercera generación (Ceftriaxona o Cefotaxima^[42]), las sulfamidas y el Cotrimoxazol. Se recomienda

mantener el tratamiento de 4 a 6 semanas^[29]. En caso de persistencia de fiebre a pesar de la administración de un antibiótico apropiado, debe descartarse la existencia de un absceso, mediante la práctica de una ecografía o un TC^[29]. Este absceso se puede drenar mediante punción transrectal guiada por ecografía^[42].

El tratamiento de la prostatitis crónica es difícil, al igual que su diagnóstico, ya que los antibióticos deben alcanzar por completo el interior de la glándula. Se utilizan los mismos antibióticos expuestos anteriormente, pero los ciclos son de 6-12 semanas con control microbiológico posterior y seguimiento cada tres meses hasta completar un año^[26]. También se puede considerar la inyección intraprostática del antimicrobiano, pero es una terapia escasamente utilizada^[26].

En la prostatitis tipo III están indicados ciclos de antimicrobianos de modo empírico durante 4-6 semanas^[29] con recomendación de eyaculaciones recientes^[26,32]. Se pueden utilizar bloqueadores α , inhibidores de la 5- α -reductasa, antiinflamatorios^[29] y anticolinérgicos para el manejo sintomático^[26]. Todos ellos han demostrado en asociación con los antibióticos que mejoran los síntomas miccionales y la calidad de vida^[26]. Se han utilizado otros tratamientos con resultados poco consistentes (*figura 46*).

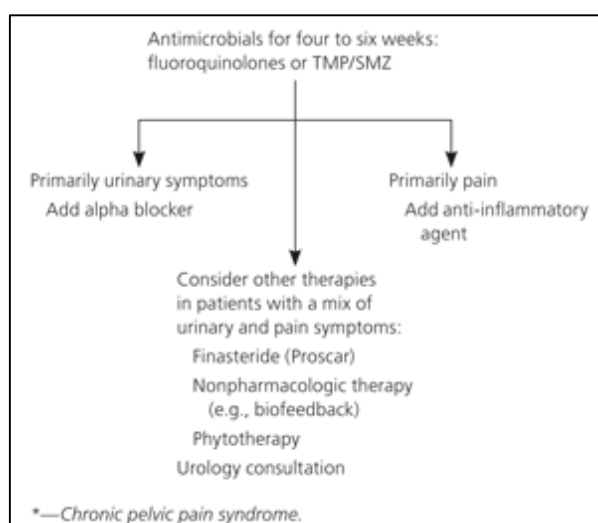


Figura 46. Algoritmo terapéutico para pacientes recientemente diagnosticados de prostatitis tipo III- Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/2010/0815/p397.html>

En la categoría IV o prostatitis asintomática inflamatoria no se recomienda tratamiento alguno, sino el de la razón primaria por la que se requirió evaluación urológica.

Por último, en el *anexo 4* se presenta una figura y una tabla resumen de todas las características principales de las prostatitis.

VI. ANEXOS

Anexo 1. Niveles de evidencia (LE) y los grados de recomendación (GR) propuestos por la EAU Guidelines 2015 para cada método diagnóstico.

Recommendations for the diagnostic evaluation of male LUTS	LE	GR		
A medical history must always be taken from men with LUTS.	4	A*	When considering medical treatment for male LUTS, imaging of the prostate (either by TRUS or transabdominal US) should be performed if it assists the choice of the appropriate drug.	3 B
A validated symptom score questionnaire with QoL question(s) should be used for the routine assessment of male LUTS in all patients and should be applied for re-evaluation of LUTS during treatment.	3	B	When considering surgical treatment, imaging of the prostate (either by TRUS or transabdominal US) should be performed.	3 B
Micturition FVCs or bladder diaries should be used to assess male LUTS with a prominent storage component or nocturia.	3	B	Urethrocytostcopy should be performed in men with LUTS to exclude suspected bladder or urethral pathology and/or prior to minimally invasive/ surgical therapies if the findings may change treatment.	3 B
FVCs should be performed for the duration of at least 3 days.	2b	B	PFS should be performed only in individual patients for specific indications prior to surgery or when evaluation of the underlying pathophysiology of LUTS is warranted.	3 B
Physical examination including DRE should be a routine part of the assessment of male LUTS.	3	B	PFS should be performed in men who have had previous unsuccessful (invasive) treatment for LUTS.	3 B
Urinalysis (by dipstick or urinary sediment) must be used in the assessment of male LUTS.	3	A*	When considering surgery, PFS may be used for patients who cannot void > 150 mL.	3 C
PSA measurement should be performed only if a diagnosis of PCa will change the management or if PSA can assist in decision-making in patients at risk of progression of BPE.	1b	A	When considering surgery in men with bothersome, predominantly voiding LUTS, PFS may be performed in men with a PVR > 300 mL.	3 C
Renal function assessment must be performed if renal impairment is suspected, based on history and clinical examination or in the presence of hydronephrosis or when considering surgical treatment for male LUTS.	3	A*	When considering surgery in men with bothersome, predominantly voiding LUTS, PFS may be performed in men aged > 80 years.	3 C
Measurement of PVR in male LUTS should be a routine part of the assessment.	3	B	When considering surgery in men with bothersome, predominantly voiding LUTS, PFS should be performed in men aged < 50 years.	3 B
Uroflowmetry in the initial assessment of male LUTS may be performed and should be performed prior to any treatment.	2b	B		
Imaging of the upper urinary tract (with US) in men with LUTS should be performed in patients with a large PVR, haematuria or a history of urolithiasis.	3	B		

*Upgraded based on Panel consensus.
 BPE = benign prostatic enlargement; DRE = digital-rectal examination; FVC = frequency volume chart; LUTS = lower urinary tract symptoms; PCa = prostate cancer; PFS = pressure flow studies; PSA = prostate specific antigen; PVR = post-void residual; QoL = quality of life; TRUS = transrectal ultrasound; US = ultrasound.

Disponible en: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-Neurogenic-Male-LUTS-Guidelines-2015-v2.pdf>

Anexo 2. IPSS (puntuación internacional de los síntomas prostáticos). Valora la frecuencia de aparición de los síntomas, así como la repercusión sobre la calidad de vida, parte que puede condicionar, la necesidad o no de tratamiento. Se valora como 0-7 puntos: síntomas leves; 8-19: moderados; 20-35: severos. Afectación de la calidad de vida: 0-2 puntos: leve; 3-4: moderada, 5-6: severa^[25].

	Ninguna	Menos de 1 vez de cada 5	Menos de la mitad de veces	Aproximadamente la mitad de veces	Más de la mitad de veces	Casi siempre	
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?	O. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	
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?	O. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	
3.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	O. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	
4.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	O. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	
5.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte?	O. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	
6.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar?	O. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4.D	5.D	
	Ninguna	1vez	2veces	3veces	4veces	5o más veces	
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?	O. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	
PUNTUACIÓN IPSS TOTAL:							
	Encantado	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal
8.- ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los siente ahora?	O. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	6. <input type="checkbox"/>

Disponible en: <http://www.aeu.es/PDF/IPSS.pdf>

Anexo 3. Técnicas quirúrgicas disponibles para la hiperplasia prostática así como su grado de evidencia y de recomendación. Figuras disponibles en: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-Neurogenic-Male-LUTS-Guidelines-2015-v2.pdf>

1. Resección transuretral (RTUP) e incisión transuretral (TUIP) de la próstata

La RTUP elimina el tejido de la zona de transición de la glándula^[63], respetando la pseudocápsula prostática, y extendiéndose craneocaudalmente desde el cuello vesicoprostático al veru montanum^[12]. La TUIP implica una incisión profunda en el tejido prostático realizada desde el cuello vesicoprostático hasta el veru montanum, profundizando hasta la pseudocápsula prostática^[12]. Esta técnica puede sustituir a la RTUP en casos seleccionados, especialmente en próstatas <30 ml sin lóbulo medio^[63].

Recommendations	LE	GR
M-TURP is the current surgical standard procedure for men with prostate sizes of 30-80 mL and bothersome moderate-to-severe LUTS secondary of BPO. M-TURP provides subjective and objective improvement rates superior to medical or minimally invasive treatments.	1a	A
The morbidity of M-TURP is higher than for drugs or other minimally invasive procedures.	1a	A
B-TURP achieves short- and mid-term results comparable with M-TURP.	1a	A
B-TURP has a more favourable peri-operative safety profile compared with M-TURP.	1a	A
TUIP is the surgical therapy of choice for men with prostate sizes <30 mL, without a middle lobe, and bothersome moderate-to-severe LUTS secondary to BPO.	1a	A

BPO = benign prostatic obstruction; B-TURP = bipolar TURP; LUTS = lower urinary tract symptoms; M-TURP = monopolar TURP; TUIP = transurethral incision of the prostate; TURP = transurethral resection of the prostate.

2. Prostatectomía abierta

Fue la técnica inicial de tratamiento quirúrgico de la HBP hasta la generalización de la RTUP^[12]. Se procede a realizar una incisión suprapúbica^[12], y los adenomas obstructivos son enucleados ayudándose del dedo índice^[63].

Recommendations	LE	GR
OP or holmium laser enucleation are the first choice of surgical treatment in men with prostate sizes > 80 mL and bothersome moderate-to-severe LUTS secondary to BPO needing surgical treatment.	1b	A
OP is the most invasive surgical method with significant morbidity.	1b	A

BPO = benign prostatic obstruction; LUTS = lower urinary tract symptoms; OP = open prostatectomy.

3. Termoterapia transuretral (TUMT)

Utilizando los principios de la hipertermia consigue temperaturas hísticas entre 45º y 55º a través de la génesis de microondas en el tejido prostático por vía transuretral^[12]. El calor también puede provocar la apoptosis y la denervación de α -receptores, disminuyendo así el tono del músculo liso de la uretra prostática^[63].

Recommendations	LE	GR
TUMT achieves symptom improvement comparable with TURP, but TUMT is associated with decreased morbidity and lower flow improvements.	1a	A
Durability is in favour of TURP, which has lower re-treatment rates compared to TUMT.	1a	A

TUMT = transurethral microwave therapy; TURP = transurethral resection of the prostate.

4. Ablación tisular transuretral por aguja (TUNA)

Utiliza la radiofrecuencia de bajo nivel (4 a -15 W) mediante agujas^[12]. Esto resulta en la reducción del volumen prostático y de la obstrucción prostática benigna^[63]. Puede

realizarse bajo anestesia intrauretral y sedación ligera, consiguiendo una buena tolerancia^[12].

Recommendations	LE	GR
TUNA™ achieves symptom improvement comparable with TURP, but TUNA™ is associated with decreased morbidity and lower flow improvements.	1a	A
Durability is in favour of TURP with lower re-treatment rates compared to TUNA™.	1a	A

TUNA™ = transurethral needle ablation; TURP = transurethral resection of the prostate.

5. Técnicas basadas en láser

- ✚ **Resección y/o enucleación por Holmium láser:** la coagulación y la necrosis de los tejidos con este láser se limita a 3-4 mm, lo que es suficiente para obtener una hemostasia adecuada. La resección (HoLPR) o la enucleación (HoLEP) proporcionada por este método, da como resultados un alivio de la obstrucción por HBP y de los LUTS
- ✚ **Vaporización por láser 532 nm (Greenlight):** con esta longitud de onda se produce una absorción máxima de energía por parte de la hemoglobina, produciéndose la vaporización con ablación del tejido adenomatoso de forma inmediata^[12,63]. Su principal ventaja es la casi ausencia de sangrado^[12].
- ✚ **Vaporización por láser diodo:** se comercializa para la vaporización y la enucleación. Sin embargo, solo unos pocos han sido evaluados en ensayos clínicos^[63].
- ✚ **Láser de tulio: itrio-aluminio-granate (Tm: YAG).** Las diferentes aplicaciones de este tipo de láser son la vaporización (ThuVaP), la vaporesección (ThuVaRP) y la enucleación (ThuVEP/ThuLEP: técnicas de enucleación similares)^[63].

Recommendations	LE	GR
HoLEP and 532-nm laser vaporisation of the prostate are alternatives to TURP in men with moderate-to-severe LUTS due to BPO leading to immediate, objective, and subjective improvements comparable with TURP.	1a	A
The intermediate-term functional results of 532-nm laser vaporisation of the prostate are comparable with TURP.	1b	A
The long-term functional results of HoLEP are comparable with TURP/open prostatectomy.	1b	A
Diode laser operations lead to short-term objective and subjective improvement.	1b	B
ThuVaRP is an alternative to TURP for small- and medium-size prostates.	1b	A
ThuVEP leads to short-term objective and subjective improvement.	3	C
With regard to intra-operative safety and haemostatic properties, diode and thulium lasers appear to be safe.	3	C
With regard to intra-operative safety, 532-nm laser vaporisation is superior to TURP.	1b	A
532-nm laser vaporisation should be considered in patients receiving anticoagulant medication or with a high cardiovascular risk.	3	B

BPO = benign prostatic obstruction; HoLEP = holmium laser enucleation; LUTS = lower urinary tract symptoms; TURP = transurethral resection of the prostate; ThuVaRP = Tm:YAG vaporesection; ThuVEP = Tm:YAG vapoenucleation.

6. Stents prostáticos

El uso de endoprótesis fue evaluado como alternativa a un catéter permanente, pero también se ha evaluado como una opción de tratamiento primario en pacientes no aptos para la cirugía^[63].

Recommendation	LE	GR
Prostatic stents are an alternative to catheterisation for men unfit for surgery.	3	C

7. Inyecciones intraprostáticas

- ✚ **De etanol.** Se inyecta en el parénquima prostático etanol líquido (95-98%) o gel de etanol. No hay consenso sobre el número o el volumen de las inyecciones. La mayoría de los pacientes necesitan después un catéter permanente^[63].

Recommendation	LE	GR
Intraprostatic ethanol injections for men with moderate-to-severe LUTS secondary to BPO are still experimental and should be performed only in clinical trials.	3	C

BPO = benign prostatic obstruction; LUTS = lower urinary tract symptoms.

- ✚ **De toxina botulínica.** La toxina botulínica A reduce los LUTS por la inducción de apoptosis en las células epiteliales prostáticas, causando atrofia y reducción del tamaño.

Recommendation	LE	GR
Intraprostatic BTX injections for men with bothersome moderate-to-severe LUTS secondary to BPO or men in urinary retention are still experimental and should be performed only in clinical trials.	3	C

BPO = benign prostatic obstruction; BTX = botulinum toxin ; LUTS = lower urinary tract symptoms.

8. Prostatectomía simple mínimamente invasiva (MISP)

Este término incluye la prostatectomía laparoscópica sencilla (LSP) y la prostatectomía sencilla asistida por robot (RASP).

Recommendation	LE	GR
MISP seems to be feasible in men with prostate sizes > 80 mL needing surgical treatment. Since more data are required, MISP remains under evaluation.	3	C

MISP = minimal invasive simple prostatectomy.

9. Elevación de la uretra prostática (PUL)

Representa un enfoque mínimamente invasivo con anestesia local o general. Da como resultados una abertura de la uretra prostática.

Recommendation	LE	GR
Prostatic urethral lift (Urolift™) leads to short-term objective and subjective improvement. RCTs with longer follow-up are needed to confirm these initial promising results	1b	B

RCT = randomised controlled trial.

Anexo 4. Figura y tabla resumen de las prostatitis. Disponibles en: <http://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/prostatitis> y <http://www.aafp.org/afp/2010/0815/p397.html>

Prostatitis

Es la inflamación de la próstata y comprende un amplio espectro de síntomas inespecíficos del tracto genitourinario inferior.

SINTOMAS
Si éstos se presentan durante más de tres meses, se trataría de una prostatitis crónica.

- Dolor pélvico
- Dificultad para orinar
- Chorro débil al orinar
- Retención de orina
- Impetuosidad
- Micciones frecuentes
- Dolor al orinar

Síntomas específicos de la prostatitis aguda

- Fiebre
- Malestar general
- Dolor al orinar
- Dolor perineal
- Impetuosidad

CAUSAS
Se han planteado diversas teorías sobre los motivos que desencadenan la sintomatología de la prostatitis.

A Teoría obstructiva
Estrechamiento de la uretra y del cuello de la vejiga o alteraciones en la pared de la vejiga.
PROVOCA:
• Dolor perineal o genital
• Síntomas irritativos

B Teoría de flujo intraductal
Parte de la orina se filtra al interior de la glándula prostática.
PROVOCA:
• Inflamación (prostatitis abacteriana)
• Infección

C Teoría autoinmune
Reacción del sistema inmunitario provocada por los propios gérmenes o la orina.
PROVOCA:
• Inflamación

D Distinción neuromuscular
El estrés, la ansiedad y la tensión emocional podrían somatizarse y provocar que los músculos del suelo pélvico se debiliten.
PROVOCA:
• Dolor pélvico

E Teoría venosa
Hemorroides varicosas... la alteración del retorno venoso sería la responsable de la prostatitis.
PROVOCA:
• Prostatitis crónica

F Teoría infecciosa
La uretra podría ser puerta de entrada de los gérmenes a la próstata. También podría producirse por vía sanguínea.
PROVOCA:
• Infección

DIAGNÓSTICO
El tacto rectal sirve para el diagnóstico de infecciones agudas.

Cultivo fraccionado
Es el método más utilizado.

- 1 Orina inicial
- 2 Orina media
- 3 Orina tras la realización de un masaje prostático

Estudio microbiológico

Resultados

- ✓ **Positivo** hay infección, prostatitis bacteriana.
- ✗ **Negativo** no hay infección, prostatitis no bacteriana.

Exografía
Se pueden apreciar cambios físicos, como el aumento del tamaño de la próstata.
➤ **Cultivo de semen**

Estudio bioquímico
Se estudia la presencia en sangre del antígeno prostático en altas cantidades. Indica prostatitis aguda.

TIPOS DE PROSTATITIS Y TRATAMIENTOS

CATEGORÍA I
Prostatitis bacteriana aguda

CATEGORÍA II
Prostatitis bacteriana crónica

CATEGORÍA III
Prostatitis abacteriana crónica/ síndrome de dolor pélvico crónico

CATEGORÍA IV
Prostatitis asintomática

Síntomas
- Infección aguda de la glándula prostática
- Tratamiento
- Antibióticos por vía intravenosa entre 14 días y 4 semanas

Síntomas
- Infección urinaria recurrente
- Infección crónica prostática
- Tratamiento
- Antibióticos por vía intravenosa entre 6 y 12 semanas

Síntomas
- Dolor perineal o pélvico
- Síndrome de micciones o secuelas sin infección demostrada
- Puede presentar inflamación o no
- Tratamiento
- Con inflamación: Alfa-bloqueantes, antiinflamatorios o termoterapia
- Sin inflamación: se usan analgésicos, físicos o cambios en el estilo de vida

Síntomas
- Evidencia de inflamación en biopsia y semen
- Síntomas de orina post-masaje en ausencia de síntomas
- Tratamiento
- Solo se recomienda si el antígeno prostático está elevado o hay problemas de fertilidad

TYPE OF SYNDROME	DIFFERENTIAL DIAGNOSIS	SYMPTOMS	PHYSICAL EXAMINATION	DIAGNOSTIC TESTS	THERAPY
I. Acute bacterial prostatitis	Acute cystitis, prostatic abscess	Urinary: straining, urgency, dysuria, hesitancy, frequency, obstruction, irritation Systemic: fever, malaise, arthralgia, myalgia, intense suprapubic pain, mildly to acutely ill appearance, chills, nausea, emesis, and signs of sepsis (tachycardia and hypotension)	Tender, boggy, enlarged prostate on digital rectal examination; distended bladder; prostatic massage contraindicated	Urine culture, postvoid residual	Antimicrobial therapy Hospitalization for severe cases of prostatic infection
II. Chronic bacterial prostatitis	Benign prostatic hyperplasia, stones or foreign body within the urinary tract, bladder cancer, prostatic abscess, enterovesical fistula	Irritative voiding symptoms; testicular, low back, or perineal pain; recurrent urinary tract infection; urethritis; epididymitis; distal penile pain	Prostatic massage; prostate can be normal, tender, or boggy on digital rectal examination	2-glass pre- and post-prostatic massage test, postvoid residual	Antimicrobial therapy
III. Chronic pelvic pain syndrome	Benign prostatic hyperplasia, voiding dysfunction, bladder or prostate cancer, prostatic or müllerian duct remnants, interstitial cystitis, radiation cystitis, eosinophilic cystitis, chronic proliferative cystitis, neuropathic pain, ejaculatory duct obstruction	Symptoms of chronic pelvic pain and possible voiding symptoms	Abdominal and digital rectal examination to exclude underlying pathology; no tenderness to diffuse tenderness; findings variable	National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index,* 2-glass pre- and post-prostatic massage test	Multimodal: combination pharmacologic and nonpharmacologic
A. Inflammatory					
B. Noninflammatory					
IV. Asymptomatic prostatitis	—	No symptoms; incidental finding during evaluation for other conditions (i.e., infertility or elevated prostate-specific antigen level)	No disease-specific abnormalities	Semen analysis, prostate biopsy	No specific therapy required; treatment depends on underlying conditions and reasons for initial evaluation

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of prostate anatomy, histology and pathology. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2011; 40 (3): 565-575.
2. Bhavsar A, Verma S. Anatomic imaging of the prostate. *BioMed Res Int*. 2014; 728539.
3. Fine SW, Reuter VE. Anatomy of the prostate revisited: implications for prostate biopsy and zonal origins of prostate cancer. *Histopathology*. 2012; 60 (1): 142-152.
4. Selman SH. The McNeal prostate: a review. *Urology*. 2011; 78 (6): 1224-1228.
5. Gartner LP, Hiatt JL. Histología básica + StudentConsult. Primera edición. Barcelona: Elsevier España; 2011.
6. Ross Michael H, Paulina W. Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular. Sexta edición. Buenos Aires – Argentina: Médica Panamericana; 2012.
7. Young B, Woodford P, O'Dowd G. Wheater. Histología funcional: texto y atlas en color. Sexta edición. Barcelona: Elsevier España; 2014.
8. Geneser FH. Histología. Tercera edición. España, Madrid: Médica Panamericana; 2001.
9. Kierszenbaum AL, Tres L. Histología y biología celular: introducción a la anatomía patológica. Tercera edición. Barcelona: Elsevier España; 2012.
10. García-Porrero JA, Hurlé JM. Anatomía humana. Primera edición. Madrid: McGraw Hill – Interamericana de España; 2005.
11. Gilroy AM, MacPherson BR, Ross LM, Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus: atlas de anatomía (tomo 2). Segunda edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
12. Reina GR, Alba DV, Martínez-Salamanca JI, Rodríguez JC. Hiperplasia benigna de próstata. *Medicine*. 2011; 10 (83): 5628-5641.
13. Fernández M, Pereira I. Hiperplasia benigna de próstata: una afección de elevada prevalencia en el paciente de edad avanzada. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2008; 43 (1): 44-51.
14. Thiruchelvam N. Benign prostatic hyperplasia. *Surgery (Oxford)*. 2014; 32 (6): 314-322.
15. McNicholas T, Swallow D. Benign prostatic hyperplasia. *Surgery (Oxford)*. 2011; 29 (6): 282-286.
16. Parsons JK. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms: epidemiology and risk factors. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2010; 5 (4): 212-218.
17. Thorpe A, Neal D. Benign prostatic hyperplasia. *Lancet*. 2003; 361 (9366): 1359-1367.
18. García Navas R, Sanz Mayayo E, Arias Fúnez F, Rodríguez-Patrón R, Mayayo Dehesa T. Diagnóstico y seguimiento de la hipertrofia prostática benigna mediante ecografía. *Arch Esp Urol*. 2006; 59 (4): 353-360.
19. Dias JS. Benign prostatic hyperplasia: clinical manifestations and evaluation. *Tech Vasc Interventional Rad*. 2012; 15 (4): 265-269.
20. Pinheiro LC, Pisco JM. Treatment of benign prostatic hyperplasia. *Tech Vasc Interventional Rad*. 2012; 15 (4): 256-260.
21. Ziada A, Rosenblum M, Crawford ED. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Urology*. 1999; 53 (3): 1-6.

22. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. Update on AUA guideline on the management of benign hyperplasia. *J Urol*. 2011; 185 (5): 1793-1803.
23. Priest R, Garzotto M, Kaufman J. Benign prostatic hyperplasia: a brief overview of pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Tech Vasc Interventional Rad*. 2012; 15 (4): 261-264.
24. Busuttil-Leaver R. Benign prostatic hiperplasia. *Practice Nurse*. 2008; 36 (6): 19-23.
25. Armant FB, Arasanz ME, Muñoz GT. Actualización en hiperplasia benigna de próstata. *FMC*. 2014; 21 (5): 261-271.
26. Medina JS, Reina GR, Alba DV, de Salamanca JM, Vela IC, Rodríguez JC. Patología prostática no tumoral. Hiperplasia prostática benigna. Prostatitis. *Medicine*. 2015; 11 (83): 4939-4949.
27. García-Vazquez E, Hernández A, Herrero JA, Gómez J. Protocolo diagnóstico y terapéutico de las prostatitis. *Medicine*. 2010; 10 (57): 3933-3935.
28. Ramakrishnan K, Salinas RC. Prostatitis: acute and chronic. *Prim Care Clin Office Pract*. 2010; 37 (3): 547-563.
29. Sharp VJ, Takacs EB, Powell CR. Prostatitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2010; 82 (4): 397-406.
30. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund TEJ, Cai T, Çek M, Köves B, et al. Guidelines on urological infections. *EAU Guidelines*. 2015. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/?type=archive>
31. Touma NJ, Nickel JC. Prostatitis and chronic pelvic pain syndrome in men. *Med Clin N Am*. 2011; 95 (1): 75-86.
32. Strauss AC, Dimitrakov JD. New treatments for chronic prostatitis/chronic pelvic pain síndrome. *Nat Rev Urol*. 2010; 7 (3): 127-135.
33. Swallow T, Chowdhury S, Kirby RS. Cancer of the prostate gland. *Medicine*. 2011; 40 (1): 10-13.
34. Martínez BMA, Poveda MD, Encinas MS, Villaverde RM. Actualización en cáncer de próstata. *Medicine*. 2013; 11 (26): 1578-1587.
35. Attard G, Parker C, Eeles RA, Schröder F, Tomlins SA, Tannock I, et al. Prostate cancer. *Lancet*. 2015; 387 (10013): 70-82.
36. Swallow T, Kirby RS. Cancer of the prostate gland. *Surgery (Oxford)*. 2008; 26 (5): 213-217.
37. Crawford ED. Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. *Urology*. 2009; 73 (5): S4-S10
38. Roussel B, Ouellet GM, Mohile SG, Dale W. Prostate cáncer in elderly men: screening, active surveillance, and definitive therapy. *Clin Geriatr Med*. 2015; 31 (4): 615-629.
39. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, et al. Guidelines on prostate cáncer. *EAU Guidelines*. 2015. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
40. Ratliff TL. Mutation of the androgen receptor causes oncogenic transformation of the prostate. *J Urol*. 2005; 174 (3): 1149-1153.
41. Lund L, Svolgaard N, Poulsen MH. Prostate cancer: a review of active surveillance. *Res Rep Urol*. 2014; 6: 107-112.

42. Farreras R, Rozman C. Medicina interna. Decimoséptima edición. Barcelona: Elsevier España; 2012
43. Kasper D, Fauci A, Longo D, Loscalzo J, Hauser S, Jameson J. Harrison principios de medicina interna. Decimooctava edición. México DF: McGraw-Hill Interamericana; 2012.
44. Nathoo N, Caris EC, Wiener JA, Mendel E. History of the vertebral venous plexus and the significant contributions of Breschet and Batson. *Neurosurgery*. 2011; 69 (5): 1007-1014.
45. Silverthorn DU. Fisiología humana. Cuarta edición. Argentina: Editorial Médica panamericana; 2008.
46. Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. Decimosegunda edición. Barcelona: Elsevier España; 2011
47. Goffin V, Hoang DT, Bogorad RL, Nevalainen MT. Prolactin regulation of the prostate gland: a female player in a male game. *Nature rev*. 2011; 8 (11): 597-607.
48. Damiano JS, Wasserman E. Molecular pathways: blockade of the PRLR signaling pathway as a novel antihormonal approach for the treatment of breast and prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2013; 19 (7): 1644-1650.
49. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, Childs B, Walsh PC. Genetic susceptibility of benign prostatic hiperplasia. *J Urol*. 1994; 152 (1): 115-119.
50. Perason JD, Lei HH, Beaty TH, Wiley KE, Isaacs SD, Isaacs WN, Walsh PC, et al. Familial aggregation of bothersome benign prostatic hiperplasia symptoms. *Urology*. 2003; 61 (4): 781-785.
51. Parsons JK, Palazzi-Churas K, Bergstrom J, Barrett-Connor E. Prospective study of serum dihydrotestosterone and subsequent risk of benign hiperplasia in community dwelling men: the Rancho Bernardo Study. *J Urol*. 2010; 184 (3): 1040-1044.
52. Cetinkaya M, Cetinkaya H, Ulusoy E, Baz S, Memis A, Yasa H, et al. Effect of postnecrotic and alcoholic hepatic cirrhosis on development of benign prostatic hiperplasia. *The Prostate*. 1998; 36(2): 80-84.
53. Meigs JB, Mohr B, Barry MJ, Collins MM, McKinlay JB. Risk factors for clinical benign prostatic hiperplasia in a community-based population of healthy aging men. *J Clin Epidemiol*. 2001; 54 (9): 935-944.
54. Parsons JK, Carter HB, Partin AW, Windham BG, Metter EJ, Ferrucci L, et al. Metabolic factors associated with benign prostatic hiperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (7): 2562-2568.
55. Parsons JK. Modifiable risk factors for benign prostatic hiperplasia and lower urinary tract symptoms: new approaches to old problems. *J Urol*. 2007; 178 (2): 395-401.
56. Parsons JK, Im R. Alcohol consumption is associated with a decreased risk of benign prostatic hiperplasia. *J Urol*. 2009; 182 (4): 1463-1468.
57. Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Girman CJ, Lieber MM, Jacobsen SJ. Longitudinal association between prostatitis and development of benign prostatic hiperplasia. *Urology*. 2008; 71 (3): 475-479.
58. Sauver JLS, Jacobson DJ, McGree ME, Lieber MM, Jacobsen SJ. Protective association between nonsteroidal antiinflammatory drug use and measures of benign prostatic hiperplasia. *Am J Epidemiol*. 2006; 164 (8): 760-768.

59. Kahokehr A, Vather R, Nixon A, Hill AG. Non-steroidal antiinflammatory drugs for lower urinary tract symptoms in benign prostatic hiperplasia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU international*. 2013; 111 (2): 304-311.
60. Rohr HP, Bartsch G. Human benign prostatic hiperplasia: a stromal disease? New perspectives by quantitative morphology. *Urology*. 1980; 16 (6): 625-633.
61. Carretero Colomer M. Síntomas del tacto urinario inferior: nuevas perspectivas en el tratamiento farmacológico de la HBP. *Offarm: Farmacia y Sociedad*. 2005; 24 (11): 118-122.
62. Chapple CR, Wein AJ, Abrams P, Dmochowski RR, Giuliano F, Kaplan SA, et al. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. *Eur Urol*. 2008; 54 (3): 563-569.
63. Gravas S, Bachmann A, Bach T, Drake M, Gacci M, Gratzke C, Madersbacher S, Mamoulakis C, Tikkinen KAO. Guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). *EAU Guidelines*. 2015. Disponible en: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-Neurogenic-Male-LUTS-Guidelines-2015-v2.pdf>
64. Djavan B, Fong YK, Harik M, Milani S, Reissigl A, Chaudry A, et al. Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. *Urology*. 2004; 64 (6): 1144-1148.
65. Bent S, Kane C, Shinohara K, Nauhaus J, Hudes E, Goldberg H, et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2006; 354 (6): 557-566.
66. Cayuela A, Cayuela L, Ruiz-Romero MV, Rodríguez-Domínguez S, Lendínez-Cano G, Bachiller-Burgos J. ¿Ha dejado de disminuir la mortalidad por cáncer de próstata en España?. *Actas Urol Esp*. 2015; 39 (10): 612-619.
67. Hoffman RM, Gilliland FD, Eley JW, Harlan LC, Stephenson RA, Stanford JL, et al. Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93 (5): 388-395.
68. Cross CK, Shultz D, Malkowicz SB, Huang WC, Whittington R, Tomaszewski JE, et al. Impact of race on prostate-specific antigen outcome after radical prostatectomy for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol*. 2002; 20 (12): 2869-2868.
69. Lavery A, Kirby RS, Chowdhury S. Prostate cancer. *Medicine*. 2015; 44 (1): 47-51
70. Schafer AI, Goldman L. Tratado de medicina interna Cecil y Goldman. Vigesimocuarta edición. Barcelona: Elsevier España; 2013
71. Tryggvadóttir L, Vidarsdóttir L, Thorgeirsson T, Jonasson JG, Ólafsdóttir EJ, Ólafsdóttir GH, et al. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99 (12): 929-935.
72. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer*. 2001; 85 (11): 1700-1705.
73. Gong Z, Kristal AR, Schenk JM, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM. Alcohol consumption, finasteride, and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer*. 2009; 115 (16): 3661-3669.
74. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA*. 2011; 305 (24): 2548-2555.

75. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364 (8): 1708-1717.
76. Lane JA, Donovan JL, Davis M, Walsh E, Dedman D, Down L, et al. Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localised prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15 (10): 1109-1118.
77. James N, Mason M, Sydes MR. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: first overall survival results from STAMPEDE (NTC00268476). *J Clin Oncol*. 2015; 33.
78. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg C, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16 (2): 152-160.
79. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012; 367 (13): 1187-1197.