

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**FACTORES QUE INFLUYEN EN LA  
VIGILANCIA DE LA SALUD PROSTÁTICA  
EN NUESTRO MEDIO**

**D. José Lorenzo Bravo Grande**

**TESIS DOCTORAL**

**Febrero de 2015**



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

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “Factores que influyen en la vigilancia de la salud prostática en nuestro medio”, realizada por D. José Lorenzo Bravo Grande, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 16 de febrero de 2015.

Fdo. Prof. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez.



DRA. DÑA. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA ASOCIADA DE UROLOGÍA, ACREDITADA PROFESORA CONTRATADO DOCTOR, DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA, DR. D. JOAQUÍN FRANCISCO LÓPEZ MARCOS, PROFESOR CONTRATADO DOCTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICAN:

Que D. José Lorenzo Bravo Grande ha realizado bajo sudirección el trabajo titulado “Factores que influyen en la vigilancia de la salud prostática en nuestro medio”, considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca.

Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el presente certificado, en Salamanca a 16 de febrero de 2015.

Fdo. Prof. Dra. Dña. M.F. Lorenzo Gómez    Fdo. Prof. Dr. D. J.F. López Marcos.



A Soledad, por su paciencia, ayuda y comprensión,  
que han hecho posible éste difícil reto para mi.





## AGRADECIMIENTOS

Deseo dejar constancia de mi agradecimiento a todos los profesionales que han hecho posible este trabajo.

A mis Directores, la Dra. Lorenzo Gómez y el Dr. López Marcos, por su dedicación y esfuerzo en mi aprendizaje, tanto profesional como personal.

A todo el Departamento de Cirugía, a su Director Prof. Dr. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, por permitirme desarrollar este trabajo, y en especial a la Dra. Lorenzo Gómez por inculcarme mi interés por la investigación y por su absoluta dedicación y consejo científico en la metodología de este estudio y por hacer realidad uno de mis mayores retos tanto a nivel profesional como personal.

A todos los colaboradores del Grupo de Investigación Multidisciplinar del Departamento de Cirugía, que con su apoyo y colaboración han contribuido a que culmine este proyecto.

Al Dr. D. Angel Gil, por su inestimable apoyo, comprensión e infinita paciencia, que ha hecho realidad, en la sombra más eficaz posible, el desarrollo de esta tesis.



## ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN	<b>15</b>
1.La próstata	<b>19</b>
1.1.Enfermedades benignas de la próstata	<b>22</b>
1.1.1.Hiperplasia benigna de próstata	<b>22</b>
1.1.1.1.Definición	<b>22</b>
1.1.1.2.Epidemiología	<b>23</b>
1.1.1.3.Etiología y factores de riesgo	<b>23</b>
1.1.1.3.1.Factores de riesgo laborales	<b>28</b>
1.1.1.4.Diagnóstico	<b>41</b>
1.1.1.5.Tratamiento	<b>45</b>
1.1.1.6.Seguimiento	<b>66</b>
1.1.2.Prostatitis aguda y crónica	<b>67</b>
1.2.Cáncer de próstata	<b>69</b>
1.2.1.Historia natural	<b>71</b>
1.2.2.Epidemiología	<b>73</b>
1.2.3.Etiología y factores de riesgo	<b>77</b>
1.2.4.Diagnóstico	<b>88</b>
1.2.5.Pronóstico	<b>96</b>
2.Vigilancia de la Salud	<b>104</b>
2.1.Concepto	<b>104</b>
2.2.Legislación	<b>105</b>
2.3.Vigilancia de la salud prostática	<b>110</b>

2.3.1.Vigilancia de la HBP	<b>110</b>
2.3.2.Vigilancia del cáncer de próstata	<b>111</b>
II.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	<b>119</b>
III.MATERIAL Y MÉTODO	<b>123</b>
1.Generalidades	<b>125</b>
2.Instalaciones	<b>125</b>
3.Método	<b>126</b>
3.1.Selección muestral	<b>126</b>
3.2.Diseño del estudio	<b>126</b>
3.3.Grupos de estudio	<b>127</b>
3.4.Variables estudiadas	<b>127</b>
4.Consentimientos informados	<b>129</b>
5.Análisis estadístico	<b>129</b>
6.Conflicto de intereses	<b>129</b>
IV.RESULTADOS	<b>131</b>
1. Edad	<b>133</b>
2. Estilo de vida	<b>136</b>
2.1.Hábitos alimenticios	<b>136</b>
2.2.Hábitos de ejercicio físico	<b>137</b>
2.3.Estado civil	<b>139</b>
2.4.Número de hijos	<b>141</b>
2.5.Nivel de estudios	<b>142</b>
3.Estatus laboral	<b>143</b>

3.1.Horario laboral	<b>150</b>
4.Estado clínico: sano o con patologías	<b>153</b>
4.1.Diagnósticos secundarios	<b>154</b>
4.2.Hábitos tóxicos	<b>158</b>
4.2.1.Consumo de alcohol	<b>158</b>
4.2.2.Consumo de cigarrillos	<b>164</b>
4.3.Antecedentes familiares	<b>170</b>
4.4.Antecedentes quirúrgicos	<b>170</b>
5.Exploración	<b>170</b>
5.1.Exploración física	<b>170</b>
5.1.1.Variables antropométricas	<b>170</b>
5.1.2.Tacto rectal	<b>173</b>
5.2.Exploraciones complementarias	<b>173</b>
5.2.1.Serología: VHB	<b>173</b>
5.2.2.PSA	<b>176</b>
6.Centro asistencial y profesional que atiende	<b>183</b>
V.DISCUSIÓN	<b>185</b>
1.Hiperplasia benigna de próstata	<b>187</b>
1.1.Definición	<b>187</b>
1.2.Epidemiología	<b>187</b>
1.3.Factores de riesgo	<b>188</b>

1.4.Diagnóstico	<b>198</b>
1.5.Tratamiento	<b>200</b>
2.Prostatitis	<b>206</b>
3.Cáncer de próstata	<b>207</b>
3.1.Epidemiología	<b>207</b>
3.2.Etiología y factores de riesgo	<b>209</b>
3.3.Diagnóstico	<b>214</b>
3.4.Clasificación por estadios	<b>220</b>
3.5.Prevencción secundaria	<b>221</b>
3.6.Pronóstico	<b>221</b>
4.Vigilancia de la salud	<b>222</b>
4.1.Legislación	<b>222</b>
4.2.Vigilancia de la salud prostática	<b>222</b>
4.2.1.Vigilancia de la hiperplasia benigna de próstata	<b>223</b>
4.2.2.Vigilancia del cáncer de próstata	<b>223</b>
VI.CONCLUSIONES	<b>227</b>
VII.BIBLIOGRAFÍA	<b>231</b>
VIII.ANEXOS	<b>257</b>
Anexo 1. Abreviaturas utilizadas en el texto	<b>259</b>
Anexo 2. Leyenda de figuras	<b>263</b>
Anexo 3. Leyenda de tablas	<b>265</b>
Anexo 4. Cuadernos de recogida de datos	<b>267</b>

## **I. INTRODUCCIÓN**





Actualmente el cáncer de próstata se ha convertido en el cáncer más frecuente en el varón, desbancando al cáncer de pulmón que hasta éste momento tenía el primer puesto[1, 2, 3].

Parece justificado centrar la atención en el cáncer de próstata debido a este aumento en diagnósticos del mismo, tanto es así, que debemos buscar aquellas actitudes de prevención que puedan ayudar a disminuir este tipo de diagnósticos. La prevención de cualquier enfermedad no se puede entender sin la comprensión de todos los aspectos que influyen en éste órgano. Por ello en éste trabajo se han descrito los conceptos anatomopatológicos de las tres entidades patológicas más frecuentes relacionadas con la próstata como son las prostatitis agudas y crónicas, la hipertrofia benigna de próstata, y el propio cáncer de próstata.

No se puede hablar de prevención tanto a nivel de población general como de población laboral sin conocer el significado de la Vigilancia de la Salud, de tal forma que éste término empleado sobre todo para la población trabajadora, no obstante, podría aplicarse su uso al resto de población no trabajadora.

La Vigilancia de la Salud Prostática en general conlleva una serie de actitudes ante todo centradas en la fase subclínica, cuando aún no se han manifestado el cáncer, pero pueden existir signos que adecuadamente buscados, mediante los exámenes de salud pertinentes, pueden arrojar datos relevantes que apoyen de forma fundada y objetiva, el inicio de pruebas diagnósticas no cruentas que nos pongan en camino para determinar con precisión la existencia o no de esta patología.

Las determinaciones analíticas como puedan ser los niveles de PSA, aunque no han demostrado ser de un valor predictivo positivo, apoyadas con otras pruebas diagnósticas como son el tacto rectal sistemático y la ecografía prostática, pueden ofrecernos una dimensión diagnóstica que minimice los riesgos de una biopsia.

No podemos obviar el realizar un análisis de todos los factores que pueden estar influyendo en el desarrollo del cáncer de próstata en nuestro medio como son el envejecimiento, los niveles de hormonas esteroideas, los fenómenos inflamatorios de la próstata, la predisposición genética, situaciones ligadas al síndrome metabólico, raza y contexto socioeconómico, obesidad, diabetes mellitus e hiperinsulinemia, enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial, dieta y actividad física, tabaco, alcohol, factores de riesgo ligados al ambiente laboral, factores biológicos, factores físicos, factores

emocionales y estrés laboral, factores de exposición química (cadmio, herbicidas, pesticidas), radiaciones electromagnéticas.

Cada uno de esos factores anteriormente enumerados pueden tener relación más o menos directa con el desarrollo de esta patología.

Desde el punto de vista, tanto de la Medicina de Familia como de la Medicina del Trabajo, dado que ambas actúan como detección precoz de esta patología, deben tener una atención especial por parte de la Urología a la hora de trabajar coordinadamente, estableciendo los pertinentes protocolos de detección de esta patología. Ésto que está bastante desarrollado en la Medicina de Familia dedicada a la atención primaria de salud, no lo está tanto en la Medicina del Trabajo.

Si bien estamos hablando de una patología que se puede desarrollar desde la cercanía a los 50 años, también puede superar la edad laboral ampliamente, por lo tanto la Medicina del Trabajo tendrá su aplicación práctica mediante los adecuados exámenes de salud de los trabajadores dentro del contexto de la Vigilancia de la Salud, para posteriormente, llegada la edad de jubilación, tener un seguimiento por parte de la Atención Primaria, que también debe hacerse cargo de aquellos varones que no han tenido una actividad laboral.

## 1. LA PRÓSTATA

### Descripción

La próstata es un órgano glandular del aparato genitourinario masculino, localizada enfrente del recto, debajo y a la salida de la vejiga urinaria.

Es una glándula sexual accesoria que rodea a la uretra en la base de la vejiga y forma parte del sistema reproductivo del hombre [4, 5].

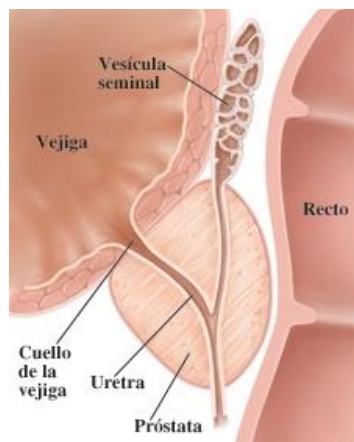


Figura 1. Anatomía del tracto genital masculino[6].

Produce secreciones, las cuales representan el principal compuesto (aproximadamente un 30%) del plasma seminal del eyaculado humano.

Una próstata sana tiene aproximadamente 3cm de longitud, y pesa unos 20gramos.

La próstata y las vesículas seminales son los órganos sexuales secundarios más importantes en el varón. Su función principal es la secreción del líquido seminal, cuya utilidad primordial se centra en el transporte de los espermatozoides y la mejora de su supervivencia, facilitando con ello la fertilidad.

El crecimiento y desarrollo de la próstata es dependiente del estímulo androgénico, fundamentalmente de la testosterona producida en los testículos [5].

Embriológicamente, la próstata tiene su origen en el seno urogenital en su trayecto pelviano, por debajo de la desembocadura de los conductos de Wolff. A partir del tercer mes y gracias al estímulo hormonal androgénico, las yemas epiteliales comienzan a

separarse de la cara posterior del seno urogenital a un lado y a otro del veru montanum y se unen al mesénquima adyacente para formar la próstata, bien diferenciada e individualizada, visible y distinguible incluso ya a partir del cuarto mes [4].

En la próstata sana:

- La Zona Periférica representa el 70% de la glándula y se corresponde con el parénquima prostático. Forma la parte posterior, lateral y apical de la glándula prostática, llegando por la parte anterior hasta fusionarse con el estroma fibromuscular anterior.

- La Zona Transicional se sitúa de forma simétrica a un lado y otro de la uretra y representa el 5% de la glándula. En casos de HBP esta zona puede llegar a ocupar hasta el 90% de la próstata.

- La Zona Central es única, media; es la base de la glándula prostática. Se encuentra enclavada entre la zona periférica y la cara posterior de la uretra.

Conforma el 25% del total del parénquima prostático [4].

Las vesículas seminales y la ampolla de los conductos deferentes penetran en la zona central por su parte cefálica, uniéndose en su interior para formar los conductos eyaculadores que recorrerán toda la zona central hasta desembocar en el veru montanum.

- El estroma fibromuscular anterior constituye aproximadamente el 33% del volumen total de la próstata. Es una zona no glandular que forma la superficie anterior de la próstata.

En su porción cefálica se une con las fibras musculares del cuello vesical, mientras que en su porción distal lo hace con las fibras del esfínter uretral externo [4].

- Cápsula prostática: es un tejido fibromuscular que varía entre los 0,5-2mm.

En realidad no es una verdadera cápsula epitelial, ya que es continuación y/o condensación del tejido fibromuscular de la zona glandular. Se la denomina cápsula, por que realiza la función de una como tal, ya que es una barrera que evita la extensión extraprostática de probables futuros procesos malignos.

Este tejido fibromuscular, rodea los conductos eyaculadores y se va haciendo mucho más fina, hasta casi desaparecer en el ángulo prostatoseminal y en el ápex prostático, siendo casualmente en estos dos puntos, los principales lugares de desarrollo extraprostático de las neoplasias de próstata [7].

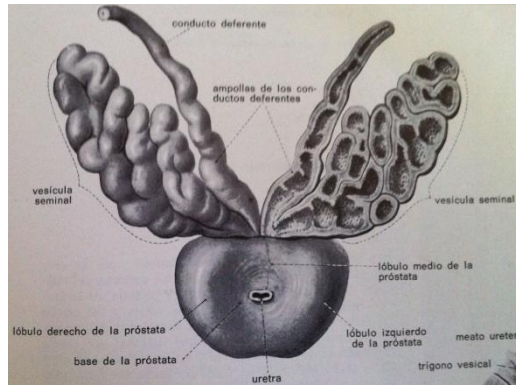


Figura 2. Próstata con las vesículas seminales[8].

La glándula prostática está compuesta por dos unidades [9]:

Una unidad epitelial o glandular, y la unidad estromal que contiene el estroma, las terminaciones nerviosas, los vasos sanguíneos y las células del sistema inmune.

En el epitelio prostático se pueden distinguir varios tipos celulares, determinados según sus características morfológicas, su función y su relevancia para la carcinogénesis [9].

Entre ellas, las células epiteliales secretorias y las secretorias lumbinales que corresponden al 90%. Son de aspecto cilíndrico, y son células totalmente diferenciadas. Es un tipo celular andrógeno-dependiente. Produce proteínas secretoras como el PSA y expresa el receptor de andrógenos [10].

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

## 1.2. Patología prostática

La frecuencia de las alteraciones benignas y malignas de la próstata aumenta con el envejecimiento [13]. Las necropsias de varones en el octavo decenio de vida indican la presencia de cambios hiperplásicos en más del 90% de los casos y alteraciones cancerosas en más del 70% [13]. La alta prevalencia de estas enfermedades en la población anciana, que tiene otras causas de morbilidad y mortalidad, obliga a plantear el diagnóstico y tratamiento en conformidad con los riesgos, lo cual puede lograrse si estas enfermedades se consideran como una sucesión de estadios [13].

### 1.1. Enfermedades benignas de la próstata

#### 1.1.1. Hiperplasia benigna de la próstata

##### 1.1.1.1. Definición:

La hiperplasia benigna de próstata (HBP), representa el tumor benigno más frecuente en el varón mayor de 50 años y es una patología habitual en la práctica clínica extra-hospitalaria [14].

La hiperplasia benigna de la próstata se define histológicamente [15]. El tamaño de la glándula prostática aumenta y determina una obstrucción del flujo urinario que origina unos síntomas del tracto urinario inferior [15].

Diversos estudios realizados hasta la fecha han demostrado que la HBP es una enfermedad de carácter progresivo y con riesgo variable entre unos y otros pacientes [16]. Los factores clínicos predictivos de progresión de la HBP no están todavía definitivamente esclarecidos, pero se han relacionado preferentemente con el volumen prostático y los niveles plasmáticos del antígeno específico prostático (PSA) en el momento del diagnóstico inicial y con el empeoramiento de la de puntuación de síntomas respecto a las cifras basales. Por otro lado, también entre los criterios de progresión se han referido la reducción del flujo urinario máximo y la disminución de la calidad de vida relacionada con los síntomas de HBP a lo largo del tiempo [16],[17].

La HBP se caracteriza histológicamente por el crecimiento progresivo de la glándula prostática debido a un proceso proliferativo no maligno que incluye tanto elementos epiteliales como estromales. El proceso de hiperplasia es multifocal y muestra una histología abigarrada con una proporción variable de nódulos estromales y de hiperplasia glandular [13].

### 1.1.1.2.Epidemiología

Cuando se interpreta la prevalencia y la incidencia de la HBP, en estudios de necropsias, los resultados son muy distintos de los derivados de la evaluación clínica, esto debido a que ni todos los hombres portadores de HBP presentan síntomas y, también, por entre los enfermos portadores de síntomas urinarios inferiores ni siempre la HBP es responsable [18]. Por todo esto, la información obtenida a partir de estudios basados en la comunidad tienen mayor rigor y credibilidad que los basados en los enfermos admitidos en el hospital.

Los estudios clásicos de Barry obtenidos en necropsias, relacionaron la HBP con la edad, se observó que ningún hombre de edad inferior a treinta años tenía HBP histológica. La prevalencia aumentaba con la edad, con un pico máximo de 88% a los ochenta años de edad [18].

Lytton en otro estudio evaluó hombres para exámenes médicos habiendo encontrado un incremento palpable del volumen de la próstata en 20% en la sexta década, y de 43% en la ochava década [19].

Estos datos, y otros estudios epidemiológicos posteriores confirman la prevalencia del incremento del volumen con la edad. Puede concluirse entonces que la HBP es común en los hombres por encima de los cincuenta años, volviéndose sintomática en 50-70% en la mayoría de las series [19].

### 1.1.1.3.Etiología y factores de riesgo

A pesar del gran impacto de la HBP en salud pública, la etiopatogenia de esta patología permanece desconocida en algunos puntos [20]. Sin embargo, los modelos etiológicos han evolucionado considerablemente en los últimos años. Se considera el envejecimiento como el mecanismo central, pero hay muchos otros que parecen estar relacionados en el desarrollo y progresión de la HBP [20]. Estudios recientes verifican cinco grandes categorías de factores de riesgo para HBP: edad, componente genética, niveles de hormonas esteroideas, inflamación y hábitos de vida (factores de riesgo modificables) [20].

### 1).Envejecimiento

Según Williams et al. el aumento del volumen total de la próstata está relacionado con la edad, con pico máximo a los 56-65 años y posteriormente decrece, sin embargo se verificó que la tasa continuaba a ser más alta que en los hombres con menos de 55 años [21].

Bosch et al. observaron que el volumen de la próstata estaba simplemente relacionado con la edad, constatándose el aumento del volumen total y de la zona de transición de la próstata de 2,2% y 3,5% al año, respectivamente. Se desarrolló un modelo que puede ser utilizado para estimar el tiempo necesario para un hombre tener determinado volumen de próstata [22].

### 2).Hormonas esteroideas

Los resultados obtenidos son consistentes con otros estudios realizados anteriormente, al analizar las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de DHT, a los cuales se han asociado una relación directa con la HBP [23].

Un estudio ha verificado que niveles elevados de estradiol estaban asociados al aumento del volumen de la próstata en hombres con niveles de testosterona biodisponible por encima de lo normal [24]. Rohrmann et al. reportaron que elevados niveles de estradiol y de relación estradiol/testosterona están relacionados al incremento del riesgo de LUTS, pero al revés, Kristal et al. han verificado que los niveles de estradiol reducen el riesgo de HBP [23].

### 3).Inflamación

Un análisis de 3942 piezas con diagnóstico histológico de HBP se constató infiltrado inflamatorio predominantemente crónico en 43% de esas piezas, se observó aumento de la inflamación con el volumen de la próstata y la edad [25].

En el área de inflamación de la glándula se detecta sobreexpresión de Bcl-2 [26].



#### 4).Predisposición genética

La componente genética ha sido avaliada en una análisis de hombres menores de 64 años sometidos a prostatectomía total o radical por HBP [27]. Los familiares de primer grado tuvieron un riesgo 4 veces mayor de cirugía por HBP respecto a los familiares de hombres sin HBP, mientras los hermanos de esos enfermos tuvieron un riesgo de ocho veces más[27].

#### 5).Síndrome metabólico

Ozden et al. observaron que hombres con HBP y Síndrome metabólico tenían significativamente mayor peso corporal, mayor índice de masa corporal, niveles de glucosa, triglicéridos y PSA más elevados respecto a hombres con HBP pero sin síndrome metabólico, siendo que las tasas anuales de crecimiento del volumen total y de la zona de transición de la próstata han sido significativamente mayores en los hombres con HBP y Síndrome metabólico comparativamente a los hombres con HBP pero sin síndrome metabólico [28].

#### 6).Raza y contexto socioeconómico

Los estudios que comparan a hombres hispanicos con hombres caucasicos, han constatado un aumento del 60% en la prevalencia de LUTS en los hombres hispanicos [29]. Cuanto al riesgo de cirugía por HBP, uno de los estudios no ha observado asociación sin embargo otro ha verificado un aumento no significativo en los hombres hispanicos [29].

Dos estudios observaron que hombres de descendencia asiática tenían menor riesgo de HBP comparativamente a la raza caucasicana, sin embargo Platz et al. han verificado que el riesgo de LUTS era semejante al de hombres caucasicos [30].

#### 7).Obesidad

Estudios recientes que relacionan la obesidad con la HBP podrían reflejar el mayor cociente estrógenos/testosterona en los tejidos periféricos [31].

Esta asociación entre obesidad y HBP ha sido confirmada con otros estudios.

Hammersten y Hogstedt observaron en 1999 que el crecimiento prostático se correlacionaba con el IMC, y Giovannucci et al. hallaron en 1994 que la obesidad se asociaba a un mayor riesgo de cirugía por HBP [31]. Uno de los mecanismos propuestos por los cuales la obesidad podría favorecer la hiperplasia es la mayor aromatización periférica de la testosterona, con el consiguiente aumento del cociente estrógenos/testosterona [31].

Otro posible mecanismo es la asociación de la obesidad con la inflamación y el estrés oxidativo, factores que se han relacionado con la HBP [31].

#### 8).Diabetes mellitus e hiperinsulinemia

Dados recientes reportan la relación positiva del volumen de la próstata y los niveles de glucosa en ayunas. En hombres no diabéticos y con niveles normales de testosterona, el nivel de glucosa en ayunas fue considerado un factor de riesgo independiente para la HBP [32].

En el *Rancho Bernardo Study*, hombres con diabetes mellitus y niveles de colesterol LDL elevados tenían 4 veces más probabilidad de desarrollar HBP que aquellos con niveles bajos de colesterol LDL [33].

Respecto a la hiperinsulinemia varios estudios apuntan que elevados niveles de insulina están significativamente asociados al aumento de riesgo de HBP [34],[35],[28]. Hombres con elevada tasa anual de crecimiento de la próstata tenían disminución de la acción de la insulina en la captación de la glucosa comparativamente con hombres con baja tasa anual de crecimiento prostático. Además tenían mayor prevalencia de riesgo cardiovascular comparativamente a los hombres con baja tasa anual de crecimiento de la próstata. Se ha demostrado una correlación positiva entre la tasa de crecimiento del volumen de la próstata, volumen total de la próstata y niveles de insulina en ayunas [35]. El estudio realizado por Hammarsten et al. comparte las mismas conclusiones [34]. La tasa de crecimiento del volumen total y de la zona de transición de la próstata ha sido significativamente relacionado con los niveles de insulina [28].

## 9). Enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial

Weisman et al. han observado que la frecuencia de enfermedad cardiovascular era de 28% en hombres con HBP comparativamente al 9% en hombres sin HBP [36].

En *Massachussets Male Aging Study* no hubo relación estadística significativa entre la TA y la clínica de HBP [37].

## 10). Dieta y actividad física

En el estudio NHANES III elevadas concentraciones de vitamina E, licopeno y selenio disminuyeron el riesgo de LUTS [38]. Al revés, el consumo de suplementos antioxidantes no ha sido asociado a disminución del riesgo de HBP [39].

Se ha relacionado el elevado consumo de ácidos grasos poliinsaturados con el aumento de riesgo de HBP [40], por el contrario Bravi et al. observaron que el riesgo de HBP disminuya con el consumo de ácidos grasos poliinsaturados [41].

## 11). Tabaco

Entre los estudios que apoyan al efecto protector del tabaco, estos relatan que los consumidores de más de 20 cigarrillos al día tenían mitad del riesgo de HBP al compararlos con los no fumadores [42].

Al revés, en el *Health Professionals Follow-up Study* hombres que fumaban más de 35 cigarrillos al día tenían un riesgo aumentado para HBP [43].

En la mayoría de los estudios que relacionan el hábito tabáquico con el riesgo de desarrollar LUTS se verifica que hay una relación directa, incluso en algunos se explicita que el riesgo aumentaría para el doble [44], [45],[46].

## 12).Alcohol

El estudio PLCO analizó la asociación entre HPB y los tipos de alcohol donde se observó una relación inversa con el consumo de cerveza y licores, pero esta relación no se ha verificado en los consumidores de vino [28].

En el estudio NHANES III hombres que consumían diariamente una cantidad moderada de alcohol tuvieron 40% menos de riesgo de LUTS [46].

### 1.1.1.3.1. Factores de riesgo laborales

#### Factores de riesgo laborales

*“Se entenderá como riesgo laboral la posibilidad de que un trabajador sufra un determinado daño derivado del trabajo. Para calificar un riesgo desde el punto de vista de su gravedad, se valorarán conjuntamente la probabilidad de que se produzca y la severidad del mismo.”*

*(Art.4.2ª Ley de Prevención de Riesgos Laborales)*

Un factor de riesgo laboral no es más que una condición de trabajo que causa un daño a la salud del trabajador [47], [48]. Esta relación causal es de naturaleza probabilística y multicausal, en el sentido de que no siempre que un trabajador esté expuesto (en contacto) con un factor de riesgo se produce el daño [47]. A veces, cuando la magnitud del factor de riesgo es muy elevada, éste se convierte en causa suficiente y produce un daño inmediato. Sin embargo, la exposición mantenida a dosis bajas de un determinado factor de riesgo puede o no producir daños manifiestos, en función de otros factores influyentes en la aparición del daño [47], [48].

### 1.Biológicos

Los agentes biológicos tienen unos condicionantes que los diferencian claramente de los demás factores de riesgo potencialmente presentes en el ámbito laboral, son, en su gran mayoría, seres vivos. Esta condición les permite reproducirse y les hace vulnerables

frente a factores externos como son la presencia de algunos compuestos químicos, la sequedad, la temperatura y las radiaciones [48].

Se puede decir que son ubicuos, el hombre convive con una serie de ellos de forma natural y puede ser portador de otros, que van a ocasionarle infecciones, o puede reaccionar frente a aquellos capaces de producirle reacciones alérgicas o tóxicas [48].

1.1.Virus: se pueden considerar como las partículas vivas más elementales, constituidas por un ácido nucleico y una cubierta proteica. Como característica fundamental se puede indicar que se reproducen únicamente dentro de las células de los organismos que parasitan, considerándose como parásitos intracelulares obligados [49],[50].

Pueden actuar a través de cualquiera de las vías de penetración posibles. En muchos casos, pueden utilizar más de una, aunque siempre existirá una vía principal:

- por vía respiratoria: Influenza, arnavirus, cytomegalovirus,...
- por contacto: herpesvirus
- por ingestión: virus hepatitis A, poliovirus
- por vía parental: VHB, VHC, VIH.

1.2.Bacterias: son organismos unicelulares más complejos que los virus. Para su desarrollo necesitan un aporte de nutrientes así como unas determinadas condiciones físicas del medio [49], [50]. Algunos tipos de bacterias tienen la capacidad de desarrollar formas de resistencia a las condiciones adversas del medio, que pueden sobrevivir durante largos períodos, manteniendo su capacidad infectiva intacto [49], [50]. Como los virus, pueden actuar por cualquiera de las posibles vías de penetración al organismo:

- por vía respiratoria: legionelosis, tuberculosis, meningitis, neumonía
- por contacto: estreptococos, estafilococos, lepra
- por ingestión: tétanos, salmonelosis, brucelosis, cólera
- por vía parenteral: picadura de artrópodos, mordedura de alimañas

1.3.Protozoos: son organismos unicelulares, con un nivel de organización más compleja que los anteriores.La mayoría son de vida libre, aunque existen formas parásitas que afectan a los vertebrados. En algunos casos, necesitan varios hospedadores para completar su ciclo de vida.La transmisión de un hospedador a otro se realiza a

través de vectores, generalmente insectos, o bien por la ingestión de agua o alimentos contaminados por las heces de los animales parasitados, o bien por ingestión de carne infectada. Además pueden causar infecciones por contacto con las mucosas [49, 50].

1.4.Helminths: es el otro gran grupo de endoparásitos incluidos en la lista de agentes propuesta por el RD 664/1997 (258). Son gusanos endoparásitos de animales, que se caracterizan por poseer un ciclo vital complejo, que se suele desarrollar en diferentes huéspedes. La transmisión de un huésped a otro puede realizarse a través de diferentes vectores. La principal vía de penetración que utilizan es la digestiva, por ingestión de materias contaminadas por las heces de los animales parasitados, o bien por la ingestión de carne de estos animales [49], [50].

1.5.Hongos: son organismos unicelulares o pluricelulares que obtienen su alimento de la materia orgánica muerta o bien, actuando como parásitos, se alimentan a partir de huéspedes vivos. Fisiológicamente poseen más capacidad que otros microorganismos para adaptarse a unas condiciones severas en el medio en el que se desarrollan. Generan formas de resistencia, esporas, con función reproductora, que son producidas en gran número, y cuya principal acción sobre el organismo es la aparición de trastornos de tipo alérgico. También puede ejercer efectos tóxicos a través de la producción de micotoxinas. Sus principales vías de penetración son la respiratoria y dérmica [49], [50].

Atendiendo al grado de riesgo que representan para los trabajadores expuestos, el Real Decreto 664/1997 clasifica los agentes biológicos en cuatro grupos [51]:

- Grupo de riesgo 1: agente biológico que resulte poco probable que cause enfermedad en el hombre;
- Grupo de riesgo 2: agente patógeno que puede causar una enfermedad en el hombre y puede suponer un peligro para los trabajadores; es poco probable que se propague a la colectividad; existen generalmente profilaxis o tratamiento eficaces;
- Grupo de riesgo 3: agente patógeno que puede causar una enfermedad grave en el hombre y presenta un serio peligro para los trabajadores; existe el riesgo de

que se propague a la colectividad; existen generalmente profilaxis o tratamientos eficaces;

- Grupo de riesgo 4: agente patógeno que puede causar una enfermedad grave en el hombre y presenta un serio peligro para los trabajadores; existen muchas probabilidades de que se propague a la colectividad; no existen generalmente profilaxis o tratamientos eficaces.

## 2.Físicos

Son los factores de riesgo derivados de las condiciones de trabajo.

El riesgo ambiental se define como la probabilidad de daños a una comunidad o grupo humano en un lugar dado, debido a las amenazas propias del ambiente y a la vulnerabilidad de los elementos expuestos.

En todo lugar de trabajo existe un ambiente físico que rodea a las personas trabajando, entre el ambiente y las personas se produce una interacción que puede causar daño si se sobrepasan determinados niveles de equilibrio normal[52]. Los procesos de trabajo, en general, además producen una modificación del ambiente, muchas veces aumentando factores de riesgo[52]. Existe legislación especial que determina lo que en higiene del trabajo se denomina “límites permisibles” [52].

### 2.1.Ruido

Es todo el sonido no deseado, molesto, inútil y peligroso para la salud [53]. Las dos características del ruido son el nivel que está en relación con la presión y la frecuencia que se refiere a los sonidos graves o agudos [53]. La normativa que regula actualmente el ruido es el RD 286/2006 de 11 de Marzo.

Según este decreto, los valores límites del ruido son [54]:

Valores límite de exposición	87 dB	140 dB
Valores superiores de exposición que dan lugar a una acción	85 dB	137 dB
Valores inferiores de exposición que dan lugar a una acción	80 dB	135 dB

Tabla 1. Valores límite de exposición al ruido

Los efectos auditivos que pueden ser causados por el ruido son dolor, pérdida de audición, disminución de la agudeza auditiva temporal o permanente. Sin embargo, el ruido puede también producir efectos no auditivos como interferencia en el sueño, en la comunicación, estrés, fatiga, alteración del equilibrio, entre otros [54, 55].

## 2.2. Iluminación

El tema de la iluminación está regulado también por el Real Decreto 486/1997 de 14 de Abril, por el que se establecen las disposiciones mínimas de seguridad y salud en los lugares de trabajo [56].

La iluminación es un factor ambiental importante a tener en cuenta para favorecer un buen clima de trabajo. De acuerdo con el Anexo IV de este Real Decreto hay que considerar dos aspectos a la hora de proceder a la iluminación de un lugar de trabajo [56]:

- los riesgos para la seguridad y salud de los trabajadores dependientes de las condiciones de visibilidad.
- las exigencias visuales de las tareas desarrolladas.

Una de las consecuencias de una mala iluminación es la fatiga visual de los trabajadores, definida como un empeoramiento de la visión de carácter reversible producida por un gran esfuerzo visual.

El anexo IV del Real Decreto 486/1997 establece los factores que la provocan [56]:

- nivel de iluminación deficiente del punto de trabajo
- reflejos en la pantalla
- falta de nitidez en los caracteres de la pantalla
- efectos de los contrastes fuertes sobre la retina
- falta de calidad en la presentación de la información en la pantalla



- disposición de las luces
- mala distribución de la iluminación
- deslumbramientos directos tanto por luz solar como artificial
- utilización de sistemas de luz que perjudiquen los contrastes.

Hay condiciones para que se produzca un confort visual que deben basarse en que siempre que se apossible, los lugares de trabajo tendrán una iluminación natural que deberá complementarse con una iluminación artificial cuando la primera, por si sola, no garantice las condiciones de visibilidad adecuadas [55, 57]. En tales casos, se utilizará preferentemente la iluminación artificial general, complementada a su vez con una localizada cuando en zonas concretas se requieran niveles de iluminación elevados [55].

Según el Anexo IV, los niveles mínimos de iluminación de los lugares de trabajo son los establecidos en la siguiente tabla[58]:

Zonas donde se ejecuten tareas con:	Nivel mínimo de iluminación (lux):
1º. Bajas exigencias visuales	100
2º. Exigencias visuales moderadas	200
3º. Exigencias visuales altas	500
4º. Exigencias visuales muy altas	1.000
5º. Áreas o locales de uso ocasional	50
6º. Áreas o locales de uso habitual	100
7º. Vías de circulación de uso ocasional	25
8º. Vías de circulación de uso habitual	50

Tabla 2. Niveles mínimos de iluminación

### 2.3. Temperatura

El Real decreto 486/1997 en su Anexo III establece que las condiciones ambientales de los lugares de trabajo no deben constituir una fuente de incomodidad o molestia para los trabajadores [58].

Así, la temperatura de los locales donde se realicen trabajos sedentarios propios de oficinas o similares debe estar comprendida entre 17 y 27°C [58]. Como trabajos sedentarios también se incluyen el manejo de herramientas de baja potencia, el trabajo en banco de herramientas y similares [58]. La temperatura de los locales donde se realicen trabajos ligeros estará comprendida entre 14 y 25°C [58].

En los lugares de trabajo al aire libre y en los locales de trabajo que, por la actividad desarrollada, no puedan quedar cerrados, deberán tomarse medidas para que los trabajadores puedan protegerse, en la medida de lo posible, de las inclemencias del tiempo [55, 58].

Esta normativa afecta además de a las oficinas o talleres, a los pasillos, escaleras, servicios higiénicos, locales de descanso, locales de primeros auxilios, comedores y cualquier local en el que el personal deba permanecer o al que pueda acceder con motivo de su trabajo [58].

- La exposición al frío se considerará peligrosa cuando la temperatura del cuerpo es tan baja que se llegan a padecer temblores y alteraciones graves.
- La exposición al calor puede dar lugar a pérdidas de conocimiento, mareos, vértigos, trastornos circulatorios y cardíacos.

El disconfort térmico es causado por el frío o el calor, por exceso o falta de aire acondicionado en verano y de calefacción en invierno. Los tres aspectos que influyen fundamentalmente en la sensación de confort térmico son las condiciones ambientales, la actividad física y el tipo de vestido[55, 58].

Las medidas que se adopten para evitar que se tenga que trabajar en condiciones no adecuadas de temperatura deben ajustarse a las establecidas en el artículo 15 de la Ley de Prevención de Riesgos Laborales, entre las que se destacan [58]:

- combatir los riesgos en su origen
- tener en cuenta la evolución de la técnica
- adoptar medidas que antepongan la protección colectiva a la individual.

## 2.4.Radiaciones

La radiación consiste en la propagación de energía en forma de ondas electromagnéticas a través del vacío o de un medio material [59].

Se distingue entre:

- Radiaciones ionizantes: son las que producen los rayos x. Según el grado de exposición, las radiaciones ionizantes pueden causar efectos negativos para la salud, dependiendo si la exposición es a corto o largo plazo [59]. A corto plazo pueden producir quemaduras o vómitos mientras que a largo plazo pueden provocar cáncer, abortos o alteraciones genéticas.

Las radiaciones ionizantes producen dos tipos de efectos [59, 60]: a. Estocásticos o probabilísticos: ocurren al azar y su efecto puede aparecer independientemente de la dosis recibida. Al estar basados en probabilidades, la posibilidad de aparición del efecto aumenta con el incremento de la dosis. No tienen dosis umbral, sigue un modelo lineal de riesgo (por muy baja que sea la dosis, ya supone un riesgo, el cual se incrementa al aumentar la dosis). La gravedad no depende de la dosis y, una vez producidos, son siempre graves. Tienen un periodo de incubación largo (años), con efectos tardíos. b. Deterministas o dependientes de la dosis: aquellos para los cuales es necesario un nivel umbral y, una vez producidos, su gravedad se incrementa con la dosis. Están directamente relacionados con la cantidad de radiación recibida, con lo que el efecto es más severo cuanto mayor sea la dosis (quemaduras hasta letalidad). El período de incubación de estos efectos es corto. Se establece una relación clara entre la exposición y el efecto. Ocasiona Síndrome agudo de irradiación y efectos somáticos.

- Radiaciones no ionizantes: son las producidas por las radiaciones ultravioletas o los rayos láser (media frecuencia) y las producidas por las microondas o las rayos infrarojos (baja frecuencia) [59]. Según su frecuencia, las radiaciones no ionizantes, pueden producir, entre otros efectos, conjuntivitis, quemaduras, lesiones en la retina y cataratas [59].

Los campos electromagnéticos son una creciente preocupación social por los posibles efectos sobre la salud de la exposición a campos electromagnéticos de baja intensidad en el hogar y trabajo [61].El Proyecto Internacional sobre Campos Electromagnéticos

(OMS 1996) [61], propone observancia rigurosa de las normas de seguridad nacionales e internacionales existentes, medidas de protección sencillas, consulta a las autoridades locales y la población sobre la ubicación de nuevas fuentes, información y comunicación de aspectos relativos a la salud [61].

Entre las medidas preventivas que se pueden empear están:

- utilizar blindajes durante el tiempo de exposición
- efectuar controles periódicos
- utilizar el EPI correspondiente
- señalar el lugar de exposición.

## 2.5.Vibraciones

El Real Decreto 1311/2005, de 4 de Noviembre, regula la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores frente a los riesgos derivados o que puedan derivarse de la exposición a vibraciones mecánicas [62].

Las vibraciones son movimientos alternativos o de vaivén de las partículas de un medio elástico a ambos lados de la posición de equilibrio. El ser humano está expuesto a la vibración del contacto con sólidos vibrantes o por interceptación de ondas sonoras [62].

Los efectos son principalmente mecánicos, pero también térmicos y rara vez químicos.

Según el Artículo 2 de el arriba citado decreto de 4 de Noviembre, las vibraciones las podemos dividir en[62]:

- vibración transmitida al sistema mano-brazo
- vibración transmitida al cuerpo entero

Son producidas por las máquinas que llevan motor y afectan al cuerpo del trabajador. Por ejemplo, el síndrome de los dedos blancos, producido normalmente por máquinas que producen vibración sobre todo sobre el brazo y la mano, haciendo que la circulación no llegue a los dedos. Este es producido, por ejemplo, en la utilización de martillos neumáticos.

Según el RD 1311/2005, de 4 de noviembre, los efectos que se producen al sufrir una vibración en el cuerpo dependen de la frecuencia[62].

Tipos de vibración	Efectos de la vibración
Vibración transmitida al sistema mano-brazo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trastornos del sistema nervioso</li> <li>- Mareos, vómitos</li> <li>- Riesgos para la salud y la seguridad de los trabajadores, en particular: problemas vasculares, de huesos y articulaciones, nerviosos o musculares</li> </ul>
Vibración transmitida al cuerpo entero	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Riesgos para la salud y seguridad de los trabajadores, en particular: lumbalgias y lesiones de la columna vertebral</li> </ul>

Tabla 3. Tipos de vibraciones

### 3.Emocionales / Estrés Laboral

Para ello existen diversas razones, una es de índole política y consiste en la actualización de las respectivas reglamentaciones y programas de actuación en salud laboral, instando a los sistemas sanitarios a la ejecución de medidas de fomento de la salud y permitiendo un trabajo en equipo más intenso [63]. Otra razón surge de la concienciación creciente de que el estrés laboral origina costes secundarios que son evitables y que el fomento de la salud, mediante la adecuada configuración de los puestos de trabajo, puede constituir una considerable ventaja, para los países que lo aplican, en la creciente competencia globalizadora [63].

La relevancia del estrés sobre la salud es una constatación creciente, como lo es el aumento del estrés laboral en general[64]. Una consecuencia de ello ha sido el incremento del burnout o desgaste profesional [64]. Las consecuencias del síndrome son amplias e importantes y afectan a la salud mental, a la salud física, a la calidad de vida y a la eficacia profesional [64]. Esta situación plantea la necesidad de desarrollar programas de prevención e intervención que ayuden a controlar y paliar tales efectos siguiendo las propuestas de la Unión Europea [64].

Como consecuencia conjunta de todo ello, se ha producido un aumento de la tasa del desgaste profesional o síndrome de burnout [64].

Si bien no existe una definición unánimemente aceptada del desgaste profesional o burnout, sí existe consenso en considerarlo una respuesta al estrés laboral crónico con connotaciones negativas debido a que implica consecuencias nocivas para el individuo y para la organización que lo padecen [64].

Entre las diversas conceptualizaciones, una de las más utilizadas y operativas ha sido la de Maslach y Jackson [65],[66] que caracteriza al síndrome por: 1) agotamiento emocional o pérdida de recursos emocionales para enfrentarse al trabajo, 2) despersonalización o desarrollo de actitudes negativas, de insensibilidad y de cinismo hacia los receptores del servicio prestado y 3) falta de realización personal, o tendencia a evaluar el propio trabajo de forma negativa, con sentimientos y apreciaciones de baja autoestima profesional [65].

Los diversos enfoques teóricos mencionan cuatro ámbitos en los que se enmarcan las posibles consecuencias sintomatológicas del burnout: emocionales, cognitivas, conductuales y sociales [67] la extensión de los síntomas incluidos deja patente el alcance de las consecuencias del desgaste profesional y pone de manifiesto sus amplias repercusiones sobre el funcionamiento global de la persona y del organismo .

Existe un gran número de factores de riesgo que pueden causar estrés; entre ellos se identifican a los relacionados con el contenido de trabajo, el grado de responsabilidad, el conflicto y la ambigüedad de rol, los contactos sociales y el clima de la organización, el contacto con pacientes, la carga de trabajo, la necesidad de mantenimiento y desarrollo de una cualificación profesional, los horarios irregulares, la violencia hacia el profesional , el ambiente físico en el que se realiza el trabajo, no tener oportunidad de exponer la quejas e inseguridad en el empleo [68,69].

Al observar la incidencia de las enfermedades derivadas del estrés, es evidente la asociación entre algunas profesiones en particular y el grado de estrés que en forma genérica presentan grupos de trabajadores de determinado gremio u ocupación con características laborales comunes; entre ellos se señalan: trabajo apresurado, peligro constante, riesgo vital, confinamiento (médicos y enfermeras), alta responsabilidad y riesgo económico [70].

Cuando el estrés laboral es crónico se desarrolla el síndrome de Burnout, que es un proceso que se desarrolla por la interacción de características personales del trabajador y de su entorno laboral que ocurre como una respuesta al estrés crónico, cuando fallan las estrategias funcionales de afrontamiento habitualmente usadas por el sujeto. Con este planteamiento se comprende el porqué no todos los profesionales se estresan de la misma manera ante los mismos estímulos [71],[72],[73]. Este síndrome es considerado como un problema social y de salud pública por afectar la calidad de vida del profesional de la salud y la calidad asistencial, generando aumento de costos económicos y sociales [74].

El estrés laboral puede desarrollar patologías en cualquier órgano o sistema del organismo . Es causa directa de muchas enfermedades y factor de riesgo en otras [75]. A continuación figuran algunos ejemplos negativos para la salud o enfermedades relacionadas con el estrés según sus tipos [75]:

- Cardiovasculares: Hipertensión arterial, enfermedades coronarias (anginas, infartos), arritmias.
- Respiratorias: Disnea, hiperventilación, asma bronquial.
- Gastrointestinales: Úlcera gástrica, dispepsia funcional, intestino irritable, colitis ulcerosa.
- Endocrinas: Hipotiroidismo, hipertiroidismo, Síndrome de Cushing.
- Dermatológicas: Prurito, dermatitis atópica, eczema, alopecia, herpes.
- Inmunológicas: Alergias.
- Músculo esqueléticas: Alteraciones en los reflejos musculares, contracturas, cefaleas tensionales.
- Sexuales: Impotencia, alteraciones de la libido, vaginismo.
- Psicopatológicas: Ansiedad, insomnio, depresión.
- Patología prostática y factores de riesgo laboral

Por tanto los exámenes de salud deben ser dirigidos a los riesgos que está expuesto el trabajador; asimismo en el artículo 37 del Reglamento de los Servicios de Prevención establece que dicha vigilancia debe ser desarrollada por el personal sanitario de los servicios de prevención [76]. Hay que identificar si el puesto de trabajo y el riesgo al

que está expuesto el trabajador tiene relación con la patología prostática como la exposición al cadmio (RD 1299/2006 por el que se aprobó el cuadro de enfermedades profesionales), a herbicidas, a pesticidas, radiaciones ionizantes y caucho [77].

#### 4.Cadmio

Toxicológicamente se ha encontrado mayor concentración tisular de cadmio en el cáncer de próstata en comparación con la hiperplasia benigna de próstata, con mayores cantidades en los cánceres de mayor grado histológico [78],[79]. El tejido neoplásico tiene una relación más baja de zinc/cadmio que la próstata normal, sugiriendo que: a) un elevado contenido prostático de zinc puede protegerse contra la carcinogénesis, b) el cadmio puede actuar como débil carcinógeno prostático, que se potencia con la deficiencia de zinc y c) la incapacidad de la próstata en mantener una homeostasis adecuada del zinc, puede favorecer la carcinogénesis inducida por cadmio [80].

Una revisión de la International Agency for Research on Cancer y un metaanálisis sobre 29 estudios epidemiológicos documentar un ligero incremento de la incidencia, no estadísticamente significativo, de cáncer de próstata asociado a la exposición al cádmio [81, 82].

#### 5.Herbicidas

Son compuestos químicos activos empleados contra las plagas de origen vegetal. En 1998 la National Academy of Science de Estados Unidos reconoció una asociación positiva entre la exposición al herbicida y numerosos cánceres humanos, pero su relación con el cáncer prostático fue considerada limitada y no concluyente [83]. Estudios más recientes sugieren una asociación más consistente. En una revisión publicada en 2008, comparando 6214 veteranos de la guerra del Vietnam expuestos al herbicida con respecto a 6930 veteranos no expuestos, los autores encontraron doble cáncer de próstata entre los expuestos [84] vs [85], con edades más tempranas del diagnóstico, así como mayor riesgo de presentar score de Gleason entre 8-10 (21,8% vs. 10,5%)



## 6.Pesticidas

Desde finales de los años 60 estudios ecológicos basados en las defunciones mostraban tasas de mortalidad para algunos cánceres, entre ellos el prostático, significativamente más elevadas en zonas rurales norteamericanas, cuando sus tasas globales de mortalidad por cáncer eran más bajas que en las zonas urbanas [86].

Entre 1993 y 2002 se encontró un riesgo 14% mayor de cáncer prostático entre los hombres que utilizaban pesticidas, además se detectó una relación entre la aplicación de bromuro de metilo (agente alquilante catalogado como potencial cancerígeno ocupacional por el National Institute for Occupational Safety and Health) y el riesgo de cáncer de próstata tanto en tumores bien diferenciados como en pobremente diferenciados [79]. Además se detectó una relación directa con el uso de pesticidas organoclorados, incluyendo el DDT y el heptacloro, aunque sólo en los mayores de 50 años [78],[79]. También se observó una asociación estadísticamente significativa entre el uso de diversos pesticidas, sólo en los varones con antecedentes familiares de cáncer de próstata.

## 7.Radiaciones electromagnéticas

La asociación entre la radiación ionizante y el cáncer de próstata, aunque presenta mayores riesgos relativos que los esperados en controles no expuestos, no demuestra incrementos estadísticamente significativos [87].

La explicación biológica de este hecho está basada en la síntesis y en las acciones fisiológicas de la vitamina D [88],[89].

### 1.1.1.4..Diagnóstico

La tendencia actual es a cambiar este concepto por síntomas del tracto urinario inferior [13]. Estos síntomas del tracto urinario inferior pueden estar asociados a un aumento del volumen de la glándula prostática, a la obstrucción de salida del tracto urinario inferior y/o cambios histopatológicos caracterizados por la hiperplasia glandular y/o estromal [13]. Esta relación de síntomas no implica necesariamente una relación causal, aunque

la causa más frecuente de la presencia de estos síntomas y de la obstrucción referida es el aumento de la glándula prostática [13],[90].

Se debe saber diferenciar los síntomas irritativos de los obstructivos:

Estos síntomas son debido a la alteración que se produce en la dinámica vesical provocada por la obstrucción del cuello vesical que ocasiona contracciones involuntarias del Músculo Detrusor.

Se hace hincapié en recordar que la presencia de estos síntomas no son específicos de la HBP, con lo cual sólo se debe afirmar que se trata de un aumento prostático benigno cuando se tiene pruebas de exclusión del Cáncer de Próstata. Además, los cambios vesicales también son muy prevalentes en hombre de edad avanzada, por lo que, la edad es una causa de los síntomas del tracto urinario inferior [90].

Aunque el concepto de HBP incluya el agrandamiento de la próstata y el obstáculo mecánico al flujo miccional, no hay siempre relación directa entre el volumen prostático y la intensidad de los síntomas [91]. Próstatas mayores de 40 cm cúbicos/40 gramos pueden no originar síntomas y otras próstatas de menor volumen son fuente de intensas molestias [91].

El abordaje de un paciente con HBP y síntomas del tracto urinario inferior comienza siempre con una historia clínica detallada [13]. Su objetivo es identificar claramente las molestias urinarias del paciente como las descritas anteriormente (síntomas obstructivos e irritativos) [92]. Entre las causas de estos síntomas recogidos en la historia clínica están la infección del tracto urinario, la obstrucción prostática, la HBP, el Cáncer prostático, cáncer de vejiga, la urolitiasis, la estenosis uretral y causas neurológicas [92]. Tal como en cualquier historia clínica el uso de fármacos con o sin prescripción médica deben ser investigados [92].

### 1.Historia clínica

Debe estar enfocada hacia las características y duración de los síntomas del aparato genitourinario, intervenciones quirúrgicas previas, aspectos generales de salud incluyendo la función sexual, medicación que el paciente tomas actualmente.

Estos cuestionarios deben ser cumplimentados por el propio paciente de modo a conseguir una documentación objetiva de la frecuencia de los síntomas desde el punto de vista del paciente [92]. Las siete preguntas sobre los síntomas del IPSS desarrolladas por el Comité de Medición de la Asociación Urológica Americana, siguen siendo la herramienta recomendada a nivel mundial [92]. En el IPSS se asignan puntuaciones del 0 al 5 para cada una de las respuestas. Cada pregunta permite al paciente escoger una entre seis posibles respuestas de cada síntoma que indican una severidad creciente de cada síntoma. La puntuación total va del 0 (asintomático) a 35 (con muchos síntomas). Los pacientes se integran en una de las siguientes categorías:

- 0 a 7 puntos: paciente levemente sintomático
- 8 a 19 puntos: paciente moderadamente sintomático
- 20 a 35 puntos : paciente severamente sintomático
  
- La puntuación obtenida en el test de valoración de la calidad de vida no debe ser sumada a la puntuación que el paciente ha obtenido en el IPSS [92].

## 2.Exploración física y tacto rectal

La exploración física debe ser orientada a la zona hipogástrica de modo a descartar una distensión vesical, valorar el tono del esfínter anal, el reflejo bulbo cavernoso y la función sensitiva y motora de las extremidades inferiores [93].

## 3.Exámenes de laboratorio

Los exámenes recomendados por el Consejo Internacional del Mónaco (1995) y Paris (1997) y homologados por la OMS tienen como objetivo establecer los criterios mínimos de evaluación, han sido considerados en la evaluación inicial con determinación obligatoria [93],[94].

- Análisis de orina para determinar si el paciente tiene hematuria, proteinuria, piuria u otros hallazgos patológicos;

- Dosificación sérica de creatinina para detectar si el paciente tiene insuficiencia renal. Cuando la tasa de creatinina es elevado se recomienda el estudio de imagen del aparato urinario superior;
- Por esta razón la dosificación sérica del PSA es recomendada en la evaluación inicial de enfermos con por lo menos 10 años de esperanza de vida y en aquellos a quienes se les diagnostique cáncer de próstata, ya que una vez establecido va a condicionar el tratamiento.

#### 4.Exámenes de imagen

Ultrasonografía supra púbica: auxiliar importante en el diagnóstico de litiasis, tumores o divertículos, y permite la determinación del espesor de la pared vesical y del residuo posmiccional. Sin embargo estos parámetros tiene una elevada variabilidad individual. El residuo posmiccional se considera anormal si es persistentemente mayor a 100 a 120 ml [93]. Este examen puede ser repetido para mejorar la precisión además de poder ser útil en la evaluación pre y post tratamiento.

Urografía: no es un examen recomendado a menos que los enfermos presenten retención urinaria, hematuria, infección urinaria recurrente, insuficiencia renal, historia de litiasis o de cirugía del aparato urinario [93].

Otros: uretrocistografía retrógrada y miccional, Tomografía axial computarizada y Resonancia Magnética nuclear: tienen un interés muy limitado en la práctica clínica de la HBP y solo deberán emplearse en casos muy restrictos de modo a establecerse un diagnóstico diferencial [95]. Por lo tanto, no son recomendados en la evaluación de rutina [95].

#### 5.Exámenes endoscópicos

La uretrocistoscopia puede ter indicación en situaciones específicas de la patología vesical y uretral como neoplasias vesicales y estenosis de la uretra. Por lo demás puede auxiliar en la decisión terapéutica quirúrgica [93], [96].

## 6.Exámenes urodinámicos

Urofluxometria: es un registro eléctrico del débito miccional. No es un examen invasivo que tiene por finalidad demostrar la existencia de una obstrucción urinaria [18]. Está recomendado en la evaluación diagnóstica inicial de enfermos con LUTS y en la evaluación de los resultados durante y post tratamiento [18]. Este examen por sus características y naturaleza debe ser solicitado siempre que se propone un tratamiento quirúrgico de la HBP.

Estudios débito-presión: es un test opcional que tiene valor cuando es necesario un diagnóstico preciso de obstrucción siendo importante en enfermos candidatos a terapéuticas invasivas [18].

El parámetro más importantes es la presión del Detrusor (P det) determinada en simultáneo a la tasa de débito urinario máximo (Q max) [18].

### 1.1.1.5.Tratamiento

Hasta el momento actual los síntomas derivados de la hipertrofia benigna de próstata HBP, adenoma de próstata (AP) o una obstrucción benigna de la próstata (OBP), que se relacionan sobre las vías urinaria inferiores, en los varones de edad avanzada, no siempre son atribuibles a estas entidades nosológicas, sino que también pueden estar producidos por otras entidades como hiperactividad del retrusor- síndrome de vejiga hiperactiva, hipoactividad del detrusor, o bien la poliuria nocturna [97].

#### **Tratamiento conservador de los síndromes vesicales urinarios inferiores (SVUI)**

Actitud expectante-tratamiento conductual.

La mayor parte de los varones con SVUI no refieren un grado alto de molestias, y son el grupo idóneo para recibir un tratamiento conservador que se resume en una actitud fundamentalmente expectante [98, 99].

Lo habitual es que mejoren de forma espontánea y puedan permanecer estables de forma asintomática durante muchos años [100].

## SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Todos los varones que se seleccionen deben ser valorados antes de iniciar este tipo de tratamiento. Esto permitirá identificar aquellos que puedan presentar complicaciones y ser susceptibles de un tratamiento intervencionista. Los que tienen un SVUI leve o moderado, sin provocar un problema de salud grave, o que no sufren demasiadas molestias, son los indicados para someterse a esta actitud expectante. [101]. Esta actitud expectante actualmente se comprueba que el 85% de varones se mantendrá estable asintomáticamente durante un año, pero al cabo de cinco años el porcentaje baja al 65% [102, 103].

## EDUCACIÓN, TRANQUILIZACIÓN Y VIGILANCIA PERIÓDICA

Se acepta que el autocuidado marca diferencias significativas respecto a la asistencia habitual en la mejora de la sintomatología. Los elementos que se consideran claves son: la información sobre la enfermedad del paciente, la transmisión de la tranquilidad de que el cáncer no es la fuente de sus síntomas urinarios, y marcar una estructura correcta de vigilancia periódica [104].

### **Asesoramiento sobre los hábitos de vida**

El asesoramiento sobre los hábitos de vida debe incluir los siguientes apartados:

- Distribución de la ingestión de líquidos a determinadas horas cuando pueda derivarse una situación incómoda (por la noche o al salir a la calle).
- No debe disminuir la ingestión de líquidos por debajo de 1.500 ml.
- Evitar consumir alcohol o cafeína que pueden derivar en efectos irritantes y aumento de diuresis.
- Explicar la técnica de doble micción y relajamiento.
- Utilizar la expresión de la uretra para evitar el goteo posmiccional.
- Instruir sobre técnicas de distracción, como comprensión del pene, presión perineal, ejercicios respiratorios y algunos trucos olvidarse de la vejiga y del wc.
- Instruir sobre la necesidad de aguantar el deseo de orinar a fin de alcanzar mayor llenado vesical entre las micciones.

- Revisar las horas de administración de otros medicamentos o sustituirlos por otros que tengas menos efectos a nivel urinario.
- Tratamiento del estreñimiento.

Estos componentes se basan en el estudio de los diferentes hábitos de vida [104].

## **Farmacoterapia**

### 1). Antagonistas de los receptores adrenérgicos $\alpha$ (alfabloqueantes)

Su mecanismo de acción es bloquear los receptores adrenérgicos. Existen otros subtipos adrenérgicos alfa (1 B ó 1 D) que están en otros lugares distintos a la próstata. Aún queda por determinar si la selectividad de los receptores subtipo 1 A, son los responsables de la buena tolerabilidad [105, 106].

#### Medicamentos disponibles

Tras la utilización al principio de fenoxibenzamina y prazosina en el tratamiento de la HBP-SUVI, actualmente se utilizan cuatro alfa bloqueantes:

- Alfuzosina HCl (alfuzosina)
- Mesilatodexazosina (doxazosina)
- Tamsulosina HCl (tamsulosina)
- Terazosina HCl (terazosina).

Alfuzosina ha estado disponible en Europa en tres formulaciones, Doxazosina y Tamsulosina, en dos formulaciones cada una, y Terazosina en una sola formulación.

Cada una de ellas tiene distintos comportamientos farmacocinéticos, distintos perfiles de tolerabilidad y de efecto clínico global.

## Eficacia

Distintas comparaciones realizadas de forma directa o indirecta entre los alfa bloqueantes demuestran que su eficacia es semejante en las dosis recomendadas. Se ha constatado en diferentes estudios controlados que los alfabloqueantes disminuyen la IPSS (puntuación internacional de síndromes prostáticos). Sin embargo también se han notificado que produjeron mejorías importantes en los grupos placebo [107, 108].

En otros estudios abiertos sin periodo de preinclusión, se ha confirmado una mejoría de la IPSS de hasta un 50% [107, 109].

También se observó que no previene la retención urinaria aguda, por lo que algunos pacientes tendrán que ser sometidos a tratamiento quirúrgico [110]. No obstante la eficacia se mantiene al menos un mínimo de cuatro años.

## Tolerabilidad y seguridad

Alfuzosina, Doxazosina y Terazosina son de estructura molecular similar y no tienen selectividad por el subtipo alfa1 de receptor adrenérgico y el perfil de los efectos secundarios de Alfuzosina es más parecido al de Tamsulosina que al de Doxazosina y Terazosina. Esta tolerabilidad diferencial obedece a mecanismos que no se conocen en su totalidad. La selectividad por subtipos entre otros factores y los perfiles farmacocinéticos de algunas formulaciones, pueden contribuir al perfil de tolerabilidad de algunos medicamentos en concreto. Los efectos secundarios más habituales de los alfabloqueantes son la astenia, el mareo y la hipotensión ortostática. Esta reducción de la presión arterial podría ser beneficiosa para pacientes hipertensos .

Uno de los efectos de los alfabloqueantes es el síndrome del iris laxo intraoperatorio, recientemente descubierto en la cirugía de las cataratas [111]. Aunque este síndrome del iris laxo intraoperatorio ha sido observado con todos los alfabloqueantes, hay uno que destaca entre los demás, que es la tamsulosina [112]. Por lo tanto el uso de un alfabloqueante antes de una intervención de cataratas no debe indicarse aunque no está del todo claro con cuánto tiempo debería hacerse.

Se pensó que una eyaculación retrógrada era algo anormal, pero esa aneyaculación puede ser en edades tempranas un factor de riesgo evidente. Anormalidades en la eyaculación se han observado con más frecuencia con el uso de la tamsulosina que con



otros alfabloqueantes. Aún así está por determinar qué mecanismos intervienen en la eyaculación anormal [113].

Consideraciones prácticas.

El tratamiento farmacológico de primera línea de los varones con SVUI son los alfabloqueantes, todos ellos se administran una vez al día, en algunos como la Doxazosina y Terazosina precisan ajustes posológicos, lo que no es necesario con Alfuzosina y Tamsulosina. La recomendaciones es que a los varones con SVUI moderado o intenso se le debe ofrecer alfabloqueantes de tipo 1a.

## 2. Inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa

Mecanismo de acción

Existen dos isoformas de este enzima.

- La 5 $\alpha$ -reductasa de tipo 1, con menos expresión y menos actividad en la próstata, siendo mayor en tejidos extraprostáticos, como piel e hígado.
  - La 5 $\alpha$ -reductasa de tipo 2, con expresión fundamentalmente a nivel prostático
- La finasterida solo inhibe la 5 $\alpha$ -reductasa, mientras que dutasterida actúa inhibiendo la 5 $\alpha$ -reductasa de tipo 1 y 2.

Los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa inducen la apoptosis de las células epiteliales de la próstata, lo que induce una reducción del tamaño entre un 15 y un 25%, y la concentración del PSA se ve reducida en un 50% después de 6 a 12 meses de tratamiento [114].

Incluso la reducción del volumen prostático en tratamientos a largo plazo es más pronunciado.

Medicamentos disponibles

Son dos los medicamentos disponibles que actúan inhibiendo la 5 $\alpha$ -reductasa: Finasterida y Dutasterida. Siendo la semivida de eliminación de esta última que puede llegar entre tres y cinco semanas, más prolongada que la primera. Ambos se metabolizan en el hígado y se excretan por heces. La continuidad con el tratamiento reduce la DHT en un 70% con Finasterida y en un 95% con Dutasterida [110, 115-123].

## Eficacia

Comparando con el placebo tras una duración de tratamiento entre 6 y 12 meses se observan efectos clínicos. Cuando han pasado entre 2 y 4 años de tratamiento los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa reducen los SVUI entre un 15 y un 30%, el volumen prostático entre un 18 y 28%.

El tamaño inicial de la próstata va en consonancia con la reducción de síntomas tras el tratamiento con Finasterida, con lo que es posible que no sea más eficaz que el placebo en volúmenes prostáticos de menos de 40 ml [124].

Los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa reducen más despacio los síntomas que la Finasterida pero con menos eficacia. A mayor volumen prostático basal y concentración sérica de PSA más rápido y más pronunciado es el efecto de la Dutasterida, de esta forma la reducción del IPSS en aquellos varones con próstatas de 58 ml o más y valores de PSA mayores de 4,4, después de 15 meses de tratamiento fue mayor que en aquellos que tenían un volumen menor [121, 122].

Los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa reducen el riesgo tras un año de tratamiento de las necesidades de cirugía [110, 119, 125, 126] y de retención urinaria, lo que no ocurre con los alfabloqueantes.

## Tolerabilidad y seguridad.

Los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa se relacionan con efectos adversos en cuanto a la función sexual como: la disminución de la libido, disfunción eréctil y menos en trastornos de la eyaculación (eyaculación retrograda, falta de eyaculación o disminución del volumen seminal) [110, 123, 127]. La disfunción sexual y otros efectos adversos fue baja. La ginecomastia apareció en el 1 a 2 % de los pacientes.

## Consideraciones prácticas

Solamente en los valores con SVUI y próstatas grandes se debe considerar la utilización de los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa. Dichos inhibidores dado su acción lenta solo están indicados para el tratamiento a largo plazo (muchos años). Su efecto sobre la

concentración del PSA debe tenerse en cuenta para el cribado para el cáncer de próstata. El uso de finasterida podría disminuir el riesgo de hemorragia en la cirugía transuretral de próstata por sus efectos sobre la vascularización de la misma [128].

## Recomendaciones

Los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa se deben recomendar para SVUI moderados o intensos y con próstata aumentada de tamaño, además pueden evitar la aparición de una retención urinaria aguda y la necesidad de cirugía.

### 3. Antagonistas de los receptores muscarínicos

#### Mecanismo de acción

Es la acetilcolina estimulando los receptores muscarínicos el principal neurotransmisor que actúa en la vejiga urinaria a través de la superficie de las células musculares lisas del músculo detrusor. Es preciso referir que estos receptores muscarínicos también se expresan en otras células como son las células epiteliales de las glándulas salivales, las células uroteliales de la vejiga, y células nerviosas del sistema nervioso central y periférico. Se han descrito seis tipos de receptores muscarínicos (M1-M6), de ellos los subtipos M2 y M3 se expresan fundamentalmente en el músculo detrusor. El 80% de estos receptores son del subtipo M2 y un 20% del subtipo M3, estos últimos intervienen en la contracción vesical de individuos sanos, sin aclarar aún la acción del subtipo M2 [129, 130].

#### Medicamentos disponibles

Los antagonistas de los receptores muscarínicos autorizados para el tratamiento de la vejiga hiperactiva y los síntomas de ocupación de la vejiga para ambos sexos son:

- Bromhidrato de Darifenacina (Darifenacina)
- Fumarato de Fesoterodina (Fesoterodina)
- Oxibutinina HCl (Oxibutinina).
- Propiverina HCl (Propiverina).

- Succinato de Solifenacina (Solifenacina).
- Tartrato de Tolterodina (Tolterodina).
- Cloruro de Trosipio.

Estos medicamentos están contraindicados en aquellos varones con HBP u obstrucción de la salida de la vejiga por alteraciones en el vaciamiento incompleto de ésta y aparición de posible retención urinaria.

### Eficacia

Estos antagonistas de receptores muscarínicos fueron evaluados en los SVUI de las mujeres pensando que eran causados por la vejiga. Sin embargo se pensaba que los SVUI de los varones eran causados por la próstata, y por ello se pensaba que debían utilizarse medicamentos que actuaran sobre la próstata [97].

Hay estudios que indican que la vejiga hiperactiva tratada con Tolterodina influyó en términos de edad pero no de sexo en el control del tenesmo vesical, polaquiuria o la incontinencia de urgencia [131].

La utilización del anticolinérgico Tolterodina y también de Fesoterodina en tratamiento monoterápico en varones adultos con síntomas de ocupación de vejiga sin obstrucción de la salida, ha resultado eficaz. La duración de estos tratamientos fue de 25 semanas, aunque la mayoría se hicieron durante 12-25 semanas [132, 133]. La Tolterodina redujo significativamente la polaquiuria diurna, la nicturia, la incontinencia de urgencia y la IPSS [132]. El tratamiento con falta de respuesta a los alfabloqueantes mejoró con la Tolterodina, ayudando a reducir la incontinencia de urgencia y lapoliquiuria diurna. Así mismo se vió que el tenesmo vesical también disminuyó con la Tolterodina [134-136].

### Tolerabilidad y seguridad

La retención urinaria sin obstrucción de la salida de la vejiga fue equiparable en los varones tratados con Tolterodina y fue comparable al placebo. Aquellos que fueron tratados con Fesoterodina con 8 mg tuvieron una cifra mayor de retención urinaria que los tratados con placebo o con Fesoterodina de 4 mg afectando sobre todo a varones mayores de 66 años.

Los medicamentos antimuscarínicos no se recomiendan para varones con obstrucción de salida de la vejiga debido a la teórica reducción de la fuerza vesical que podría estar relacionada con la retención urinaria o la orina residual posmiccional. Los efectos urodinámicos de Tolterodina fueron con volúmenes vesicales sensiblemente mayores hasta el comienzo de la contracción del detrusor, así como la mayor capacidad vesical costumétrica máxima y la disminución del índice de contractilidad vesical [137]. De esa forma tanto con Tolterodina y el placebo el flujo urinario máximo se mantuvo inalterado, por ello el tratamiento a corto plazo con antimuscarínicos es seguro en varones con obstrucción con salida de la vejiga.

### Consideraciones prácticas

Aunque los estudios fueron realizados con Tolterodina o Fesoterodina, es probable que los antimuscarínicos tengan una eficacia y efectos adversos similares en varones de edad avanzada con SVUI y síntomas de vejiga hiperactiva. No existen estudios a largo plazo de la eficacia de antagonistas de receptores muscarínicos en el SVUI de los varones, por lo cual se aconseja la prescripción con la debido precaución, y la evaluación de la IPSS y de la orina posmiccional.

### Recomendaciones

Para SVUI moderados o intensos que además presentan síntomas de ocupación de la vejiga, se recomiendan antagonistas de los receptores muscarínicos, teniendo precaución en aquellos varones con obstrucción en la salida de la vejiga.

### 4).Extractos de plantas: fitoterapia

#### Mecanismo de acción

Efectos demostrados en vitro de las plantas:

- Efectos estrogénicos, antiinflamatorios o antiandrogénicos.
- Disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales.

- Inhibición enzimática de aromatasa, lipoxigenasa, aumento de células prostáticas por estimulación de los factores de crecimiento, inhibición de receptores adrenérgicos alfa, de la 5 $\alpha$ -reductasa, receptores colinérgicos muscarínicos, receptores vainilloides, o receptores dihidropiridínicos.
  - Mejoramiento de la función del detrusor.
- Neutralización de radicales libres [138-140].
- Todos estos efectos no han podido ser demostrados in vivo.

### Medicamentos disponibles

Algunos preparados fitoterápicos están compuestos de raíces, semillas, corteza, polen o frutos de una sola planta (monopreparados), otros se pueden combinar extractos de dos o más plantas (preparados combinados). Las plantas empleadas con mayor frecuencia son:

- Cucurbita pepo (semillas de calabaza).
- Hypoxis rooperi (patata silvestre africana).
- Pygeum africanum (corteza del ciruelo africano).
- Secale cereale (polen del centeno)
- Sereona repens = sabal serrulata (vallas de la palma enana americana, palmito).
- Urtica dioica (raíces de la ortiga mayor).

Se suelen utilizar distintas técnicas de extracción, se distribuyen los principios activos con distintas cualidades y cantidades, y se combinan dos o más compuestos en un solo comprimido. Los extractos obtenidos por diferentes empresas no van a tener necesariamente los mismos efectos biológicos ni clínicos [141]. Además dos lotes diferentes del mismo fabricante pueden albergar distintos principios activos y diferentes efectos biológicos, por lo tanto las propiedades farmacocinéticas van a ser variables [142].

### Eficacia

Hypoxis rooperi: Son una mezcla de fitosteroles unidos a glucósidos en los que el componente más importante es el  $\beta$ -sitosterol (Harzol™, Azuprostat™). No se modifica el tamaño de la próstata, informe Cochrane [143]. Se evaluaron los síntomas

en dos estudios [144, 145], y en cuatro se investigó el  $Q_{\text{máximo}}$  y la orina residual postmiccional.

Pygeum africanum: Los varones tratados tuvieron el doble de probabilidades de notificar una mejoría respecto del placebo. El volumen residual miccional fue significativamente reducido [146].

Secale cereale: Cernilton™. Se comparó con Tadenam™ y Paraprost™ [147].

- Sabal serrulata/Serenoa repens
- Utica dioica

Preparados combinados. Se ha empleado el Prostatgutt™ forte combinado de Sabal serrulata y Utica dioica (160/120), se demostró una mejoría significativa del IPSS. En un ensayo comparado con Finasterida dio resultados semejantes en cuanto al IPSS [148].

#### Tolerabilidad y seguridad

Los efectos secundarios de los preparados fitoterápicos suelen ser leves. Los síntomas del tracto digestivo son los más frecuentes. Con Hypoxis rooperi se vió disfunción eréctil en el 0,5% de los tratados.

#### Consideraciones prácticas

Estos preparados fitoterápicos se utilizan para mejorar la HBP-SVUI. Aún faltan estudios que confirmen los resultados y estos efectos deben analizarse con la debida precaución.

#### Recomendaciones

No se pueden emitir recomendaciones específicas debido a la heterogeneidad de productos y a los problemas derivados del metaanálisis.

## 5).Análogos de la vasopresina: Desmopresina

### Mecanismo de acción

La hormona antidiurética Arginina-vasopresina desempeña una función clave en la homeostasis del agua corporal y en la producción de orina al unirse a receptores  $V_2$  en los conductos colectores de los riñones. La hormona antidiurética Arginina-vasopresina aumenta la osmolalidad urinaria, la reabsorción de agua y disminuye el volumen total de orina y la excreción de agua. Por ello es utilizada para regular la cantidad de la orina, pero también ejerce efectos hipertensores y vasoconstrictores mediados por la activación de receptores  $V_1$ , y como tiene una semivida muy corta no es adecuada para tratar la poliuria nocturna ni la nicturia.

### Medicamentos disponibles

La Desmopresina (acetato de desmopresina) es un análogo sintético de la hormona antidiurética Arginina-vasopresina con una elevada afinidad de los receptores  $V_2$  y por lo tanto con propiedades antidiuréticas. De hecho es el único medicamento autorizado como tratamiento antidiurético. No presenta efectos hipertensores debido a que su afinidad por los receptores  $V_1$  es menor que la hormona antidiurética Arginina-vasopresina. Se utiliza mediante infusión intravenosa, aerosol nasal, comprimidos. El aerosol vía nasal u oral se absorbe muy rápidamente y se elimina sin alteración por orina en un 55% [149].

Estos efectos se prolongan durante 8-12 horas [150].

### Eficacia

En la mayoría de los ensayos se ha utilizado la forma oral. La dosificación de 0,2mg demostró más reducción de la diuresis nocturna que con 0,1mg; pero con 0,4mg no se demostró que tuviera más efectividad que con 0,2mg.

El ajuste de dosis entre 0,1 a 0,4mg según la respuesta individual [151].



La Desmopresina redujo el número de micciones nocturnas a largo plazo (40%) y prolongó el tiempo de la primera micción nocturna (1,6horas), también redujo el volumen nocturno total de orina [152].

A mayor intensidad de la poliuria nocturna y con una capacidad vesical normal los efectos clínicos de la Desmopresina fueron más marcados. Sin embargo la diuresis de 24 horas se mantuvo inalterada [153].

#### Tolerabilidad

Aunque los efectos adversos del tratamiento con Desmopresina fueron mayores que con placebo, estos fueron leves, como: cefalea, náuseas, diarrea, dolor abdominal, mareos, sequedad de boca e hiponatremia. Sólo se detectó edema periférico en un 2% de los casos e hipertensión arterial en un 5% [154].

La hiponatremia  $<130\text{mmol/l}$ , se observó en pacientes  $>65$  años, menos en varones que en mujeres de la misma edad [155].

La hiponatremia aparece en cualquier grado pero no siempre se acompaña sintomatología [156, 157].

El riesgo de hiponatremia en pacientes mayores de 65 años fue mayor que en los menores de 65 años [156].

#### Consideraciones prácticas [158]

La posología habitual de desmopresina es una vez al día antes de acostarse, debe iniciarse con una dosis baja de 0,1 mg/día y puede aumentarse de semana en semana hasta alcanzar la dosis máxima eficaz. Normalmente la dosis recomendada es de 0,4 mg/día. Se deben evitar beber líquidos entre una hora antes hasta ocho horas después de administrar el tratamiento con Desmopresina. En los varones mayores de 65 años no utilizar Desmopresina si existe hiponatremia, en el resto de varones de más de 65 años se debe de medir la concentración sérica de sodio los días 3, 7 y al mes, si es normal cada 3 a 6 meses a partir de ese momento.

#### Recomendaciones

La desmopresina puede utilizarse para el tratamiento de la nicturia en un entorno poliúrico.

## 6).Tratamientos combinados

### 6.1).Alfabloqueantes + inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa

#### Mecanismo de acción

La combinación del tratamiento con Alfabloqueantes + inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, persigue el objetivo de combinar sinérgicamente los efectos de ambos fármacos para la mejoría de los síntomas y prevención de la progresión de la enfermedad.

#### Medicamentos disponibles

Se combina un alfabloqueante (alfuzosina, doxazosina, tamsulosina o terazosina) asociado a un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa (dutasterida o finasterida). El alfabloqueante actúa durante horas o días, mientras que el inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa necesita algunos meses para mostrar eficacia clínica. Se han valorado distintas combinaciones de finasterida junto con alfuzosina, doxazosina o terazosina y dutasterida junto con tamsulosina. Ambas combinaciones muestran efectos de clase tanto en cuanto eficacia y acontecimientos adversos. No existen diferencias significativas en las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas por el uso de forma separada o combinada de estos medicamentos.

#### Eficacia

Existen varios estudios en los que se ha investigado la eficacia de estos tratamientos combinados comparando con la eficacia de un alfabloqueante, inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa, o placebo en monoterapia. En un seguimiento de 6 a 12 meses se empleó la variación de síntomas (IPSS) como principal criterio de valoración [115, 116, 159].

Se demostró en estos ensayos que de forma sintemática el alfabloqueante fue superior a Finasterida en cuanto a la reducción de sintomatología, mientras que con el tratamiento combinado fue superior al alfabloqueante en monoterapia. En el grupo placebo el

alfabloqueante fue siempre más eficaz que el placebo, mientras que Finasterida no fue siempre más eficaz que el placebo [110].

Con tanta eficacia como el tratamiento combinado en la reducción del volumen de la próstata actuaron las monoterapias con dutasterida o finasterida.

Hubo tres estudios en los que se abordó la suspensión del alfabloqueante. En el primero se evaluó la combinación de Dutasterida y Tamsulosina, así como el efecto de la retirada de Tamsulosina después de 6 meses[160]. Casi las  $\frac{3}{4}$  partes de los pacientes no comunicaron empeoramiento de sintomatología tras la retirada del alfabloqueante[160-162].

Sin embargo aquellos pacientes con síntomas intensos (IPSS $\geq$ 20) durante el período basal podrían beneficiarse de un tratamiento combinado a más largo plazo. Más recientemente se publicó un ensayo en el que se evaluaron los resultados de los síntomas de la monoterapia con Finasterida al cabo de 3 y 9 meses de haber suspendido el tratamiento combinado durante 9 meses (Finasterida + alfabloqueante) [161].

Aquellos que recibieron Dutasterida suspendieron el alfabloqueante un 64% más rápido que los tratados con Finasterida. El 62% de los pacientes a los 12 meses recibía tratamiento con Dutasterida en monoterapia en comparación con un 43.7% de los tratados con Finasterida con monoterapia.

En los estudios MTOPS y CombAT el tratamiento combinado fue superior a la monoterapia en cuanto a la prevención de la progresión de los síntomas clínicos a nivel global, según se definió por el aumento de la IPSS de al menos 4 puntos, retención urinaria aguda, incremento de la creatinina sérica de  $\geq$ 50% o incontinencia en comparación con valores basales. Relacionando el tratamiento combinado del estudio MTOPS frente a CombAT se observó la siguientes reducciones:

- Riesgo global de progresión del 66% frente al 44%.
- Progresión sintomática, 64% frente al 41%.
- Retención urinaria aguda 81% frente al 68%.
- Incontinencia urinaria, 65% frente al 26%.
- Cirugía relacionada con la HBP, 67% frente 71%.

Un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa en monoterapia redujo los riesgos de retención urinaria aguda y de cirugía prostática con la misma eficacia que el tratamiento combinado, aunque fueron más pronunciados los efectos preventivos con el tratamiento preventivo.

En el estudio MTOPS el alfabloqueante en monoterapia también podría reducir la progresión de los síntomas.

### Tolerabilidad y seguridad

Tanto en los estudios CombAT y MTOPS los síntomas adversos globales fueron más frecuentes con el tratamiento combinado que con las monoterapias. Los efectos adversos en el tratamiento combinado fueron los de un alfabloqueante y un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa. Con el tratamiento combinado aumentaron las frecuencias de los acontecimientos adversos de forma significativa [110].

### Consideraciones prácticas

Comparando la monoterapia con un alfabloqueante o un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa, y tratamiento combinado, éste último depara una mejoría mayor de los SVUI, un aumento del  $Q_{\text{máximo}}$  y una prevención mejor de la progresión de la enfermedad. El tratamiento combinado, sin embargo, se acompaña de más acontecimientos adversos. De esa forma el tratamiento combinado se debe utilizar en varones que manifiestan SVUI de forma moderada o intensa y tienen mayor riesgo de progresión de la enfermedad (mayor volumen prostático, mayor concentración de PSA, edad avanzada, etc). Solamente se debe emplear el tratamiento combinado cuando se prevé un tratamiento a largo plazo, mayor de 12 meses, y se deben informar al paciente antes de iniciar el tratamiento. Sin embargo en varones con SVUI moderado se puede plantear suspender el alfabloqueante a los 6 meses del inicio del tratamiento.

### Recomendaciones.

El tratamiento que combina un alfabloqueante y un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa se ofrecerá a varones con un SVUI moderado o intenso, un  $Q_{\text{máximo}}$ , e hipertrofia de próstata (varones con probabilidad de presentar progresión de la enfermedad). El tratamiento combinado no se debe recomendar como tratamiento a corto plazo, menos de 1 año.

## 6.2).Alfabloqueantes+antagonistas de los receptores muscarínicos

### Mecanismo de acción

La combinación de una alfabloqueante y un antagonista de receptores muscarínicos pretende antagonizar los efectos adrenérgicos  $\alpha_1$  y los receptores colinérgicos muscarínicos ( $M_2$  y  $M_3$ ) a nivel de las vías urinarias inferiores, de tal forma que se logran efectos sinérgicos con la eficacia de ambos grupos terapéuticos.

### Medicamentos disponibles

La combinación de un alfabloqueante (Alfuzosina, Doxazosina, Tamsulosina o Terazosina) junto con un antagonista de receptores muscarínicos (Darifenacina, Fesoterodina, Oxibutinina, Propiverina, Solifenacina, Tolterodina o Cloruro de Trospio). Hasta la fecha ambos grupos de medicamentos se deben tomar como comprimidos independientes dado que aún no se dispone de una formulación en comprimido combinado. Sin embargo no se han descrito diferencias farmacocinéticas o farmacodinámicas de su utilización conjunta respecto de su utilización por separado.

### Eficacia

Existen publicados unos nueve ensayos sobre la eficacia del tratamiento que combina alfabloqueantes y antagonistas de receptores muscarínicos en varones adultos con SVUI [132, 163-169].

También se ha publicado un estudio con el alfabloqueante Naftopidilo (aún sin autorizar en la mayoría de los países europeos) con y sin anticolinérgicos [170]. Un solo ensayo contó con grupo placebo evaluándose la combinación frente al alfabloqueante y antagonista de receptores muscarínicos [166]; el resto de los ensayos se compara la eficacia del tratamiento combinado con la del alfabloqueante solo. La mayoría de los estudios duraron entre 4-12 semanas, aunque alguno duró 25 semanas.

La eficacia del tratamiento combinado en pacientes con SVUI persistentes durante el tratamiento con alfabloqueantes mediante la adición de un antagonista de los receptores muscarínicos al tratamiento existente con un alfabloqueantes fue investigada en tres

estudios. Se demostró que los PSV persistentes se reducen significativamente al adicionar un antagonista de receptores muscarínicos (tolterodina), sobre todo si no se ha confirmado una hiperactividad del músculo detrusor [132, 168, 169]. Así se mejoró significativamente con el tratamiento combinado: la calidad de vida que comunicó el paciente, efectos beneficiosos del tratamiento, las molestias por los síntomas, o la percepción del trastorno vesical por el propio paciente.

#### Tolerabilidad y seguridad

El efecto secundario notificado con mayor frecuencia fue la xerostomía. Algunos efectos como este descrito de xerostomía o ausencia de eyaculación son más frecuentes y no se pueden explicar por efectos aditivos adversos de los medicamentos. Sin embargo la orina residual posmiccional aumentó en la mayoría de los ensayos, siendo el incremento medio de +6 a +24 ml., incluso algunos varones presentaron retención urinaria en el 0,9-3,3%. En el tratamiento combinado aún no se sabe quienes corren riesgo de presentar orina residual posmiccional o retención urinaria.

#### Consideraciones prácticas

Los efectos de clase pudieran ser los responsables del aumento de eficacia y calidad de vida en aquellos varones tratados con alfabloqueantes y antagonistas de receptores muscarínicos. La determinación de orina residual posmiccional se recomienda durante el tratamiento para evaluar el aumento o la presencia de retención urinaria.

#### Recomendaciones

La combinación de alfabloqueantes y antagonistas muscarínicos se contempla para pacientes con SVUI moderados o intensos, en aquellos casos en los que el alivio de síntomas no ha sido suficiente con los medicamentos usados en monoterapia.

Este tratamiento combinado se debe prescribir con mucha precaución a aquellos varones que presenten obstrucción a la salida de la vejiga.

## 7).Medicamentos nuevos

### 7.1)Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) 5 (con o sin alfabloqueantes)

#### Mecanismo de acción

Un neurotransmisor no adrenérgico ni colinérgico, que participa en la transmisión de señales a nivel de vías urinarias, es el óxido nítrico (NO). El NO se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina por las NO sintasas (NOS) que se clasifican en función de los tejidos donde se encontraron: neuronal (n-NOS), endotelial (e-NOS) y en células inmunitarias (i-NOS). Una vez se ha sintetizado el NO difunde a las células estimulando la síntesis de monofostato de guanesina cíclico (GMPc), que está mediado por la enzima guanil ciclasa. El GMPc activa la proteína cinasa, canales iónicos y la fosfodiesterasa fijadora de GMPc, esto provoca la relajación de las células musculares lisas a través de una disminución del  $Ca^{2+}$  intracelular y una desensibilización de las proteínas contráctiles[171].Estos efectos de GMPc se interrumpen por los isoenzimas de la fosfodiesterasa fijadora de GMPc que catalizan la hidrolisis del GMPc a una forma inactiva. Los inhibidores de la fosfodiesterasa fijadora de GMPc van a elevar la concentración y prolongan la actividad del GMPc intracelular [172, 173]. El óxido nítrico podría intervenir en el ciclo de la micción al inhibir las vías reflejas en la médula espinal y la neurotransmisión en la uretra, próstata o vejiga [174].

#### Medicamentos disponibles

Se han autorizado en Europa el uso de tres inhibidores selectivos de la PDE5 a través de la vía oral (citrato de sildenafil, taladafilo y vardenafilo HCl) para el tratamiento de la disfunción eréctil o la hipertensión arterial pulmonar (sildenafil y taladafilo), pero aún no han sido autorizados para los SVUI masculinos [175].

La mejoría de los SVUI fue independiente de la función eréctil. Se han hecho estudios aleatorizados y con placebo en los últimos años para valorar estos tres inhibidores de la PDE5 por vía oral investigando variaciones de los síntomas IPSS, parámetros

uroflujométricos y la orina residual posmiccional [176-186], pero no varió respecto al placebo.

Fue en tres estudios donde se comparó la eficacia de los inhibidores de la PDE5 (sildenafil o tadalafilo) con o sin alfabloqueantes (alfuzosina o tamsulosina) [179, 182, 187], se llevó a cabo en un reducido número de pacientes y durante 6 a 12 semanas. Esa combinación farmacológica mejoró la IPSS, el  $Q_{\text{máximo}}$  y la orina residual posmiccional en mayor medida que el medicamento de cada grupo tomado en monoterapia [184].

### Tolerabilidad y seguridad

Los inhibidores de la PDE5 pueden causar cefalea, mareo, rubefacción, dispepsia, obstrucción nasal, hipotensión, mialgias, acúfenos, síncope, conjuntivitis o trastornos de la visión (visión borrosa y alteración del cromatismo). Las frecuencias de estos efectos secundarios varían de un inhibidor PDE5 a otro. La probabilidad de presentar priapismo o una retención urinaria aguda es mínima [175]. Tampoco se deben utilizar los PDE5 en pacientes tratados con alfabloqueantes como orterazosina o doxazosina, que padezcan angina de pecho inestable, hayan sufrido recientemente un infarto de miocardio en los tres meses precedentes o un ictus en los 6 meses precedentes, o bien tienen insuficiencia miocárdica de clase  $\geq 2$  de la NYHA, hipotensión, presión arterial con mal control, insuficiencia hepática o renal significativa o si existe una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica con pérdida súbita de la visión o ha aparecido después del uso previo de inhibidores de la PDE5. Se encuentran contraindicados así mismo sildenafil y vardenafilo en pacientes con retinitis pigmentaria. Es preciso utilizar con precaución los inhibidores de la PDE5 junto con aquellos medicamentos que utilizan la misma vía de eliminación hepática (CYP3A4) por el peligro de acumulación sérica del inhibidor de la PDE5.

### Consideraciones prácticas

La autorización actual oficial de los inhibidores de la PDE5 es para la disfunción eréctil y la hipertensión arterial pulmonar. Fuera de estas indicaciones, por ejemplo en los SVUI masculinos, el empleo es experimental y no debe emplear en el ámbito clínico, por falta de experiencia a largo plazo de esta indicación, lo que hace que aún se tenga



que determinar la utilidad de los PDE5 de otros medicamentos más potentes disponibles como los alfabloqueantes, inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa o antagonistas de receptores muscarínicos. Aún no se dispone de ninguna otra información de combinaciones de inhibidores de PDE5 ni otra información de los medicamentos para los SVUI.

## Recomendaciones

Se recomiendan los inhibidores de la PDE5 para reducir los SVUI masculinos en grado moderado o intenso.

Sin embargo estos PDE5 están restringidos actualmente para varones con disfunción eréctil, hipertensión arterial pulmonar o para los que manifiestan SVUI y participan en ensayos clínicos.

### 7.2).Otros medicamentos nuevos

Existen varios medicamentos que están en fase de investigación clínica (fases II-III) y ninguno de ellos se ha autorizado para tratar los SVUI masculinos. Estos medicamentos actúan sobre:

- La próstata: antagonistas de la gonadoliberina, antagonistas de los receptores de estrógenos, inductores de apoptosis, vacunas agonistas de la vitamina D o tratamiento de restitución androgénica.
- La vejiga: agonistas de los receptores adrenérgicos  $\beta_3$ .
- El sistema nervioso: bloqueantes neuromusculares o antagonistas de los receptores de la taquicinina.

## **Resumen del tratamiento conservador**

La elección de este tratamiento depende de:

- Los hallazgos identificados durante la evaluación.
- Preferencias terapéuticas de cada paciente.
- Capacidad de la modalidad terapéutica para modificar los hallazgos evaluados.
- Espectativas según la rapidez de inicio, eficacia, efectos secundarios, calidad de vida y progresión de la enfermedad.

#### 1.1.1.6.Seguimiento

##### 1). Actitud expectante-Tratamiento conductual

Aquellos pacientes que opten por seguir una estrategia de actitud expectante se deben revisar cada 6 meses y después cada año, si no hay empeoramiento de síntomas o indicaciones absoluta de tratamiento quirúrgico. Se recomienda utilizar las siguientes pruebas:

- IPSS
- Uroflujometría y volumen de orina residual posmiccional.

##### 2). Tratamiento médico

Aquellos pacientes tratados con alfabloqueantes, antagonistas de los receptores muscarínicos o una combinación de ambos, o inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa deben ser revisados entre el mes y mes y medio del inicio de la medicación para determinar la respuesta al tratamiento. Los alfabloqueantes, los antagonistas de los receptores muscarínicos o las combinaciones de estos, se deben continuar cuando existe alivio sintomático sin efectos secundarios problemáticos.

Se debe revisar el tratamiento a los 6 meses y después anualmente si no hay empeoramiento de síntomas o indicación absoluta de tratamiento quirúrgico. Se recomienda realizar las siguientes pruebas:

- IPSS
- Uroflujometría y volumen de orina residual posmiccional.

Aquellos pacientes tratados con inhibidores con  $\alpha$ -reductasa se deben revisar a las 12 semanas y al cabo de 6 meses para ver la respuesta al tratamiento y los efectos secundarios. Las visitas de seguimiento son similares a los medicamentos señalados anteriormente y se recomienda realizar así mismo:

- IPSS
- Uroflujometría y volumen de orina residual posmiccional.

En aquellos pacientes tratados con Desmopresina se debe determinar la concentración sérica de sodio en los días 3 y 7, y al cabo de un mes, si esta concentración es normal se realizará cada 3-6 meses. En las visitas de seguimiento se hará:

- Concentración sérica de sodio.
- Gráfico de frecuencia-volumen.

Recomendaciones.

Todas las modalidades de tratamiento conservador, el seguimiento se basará en datos empíricos o consideraciones teóricas pero no en investigaciones basadas en datos científicos.

#### 1.1.2. Prostatitis aguda y crónica

La prostatitis comprende las anomalías infecciosas y no infecciosas de la próstata [13]. Las infecciones pueden ser agudas o crónicas, de naturaleza casi siempre bacteriana y son mucho menos comunes que la entidad no infecciosa en síndromes de dolor pélvico crónico (conocida en el pasado como prostatitis crónica) [188].

Clínica:

El cuadro clínico inicial de la prostatitis crónica bacteriana es más inconstante porque hay episodios recurrentes de cistitis que se acompañan en ocasiones de dolor pélvico y perineal. En el caso de un varón con un cuadro inicial de cistitis recurrentes, habrá que buscar un foco prostático [13].

La prostatitis y el SDPC se diagnostican a partir de los síntomas y los signos de inflamación e infección localizada en la próstata [188]. No obstante, tan sólo se detecta un patógeno causal con los métodos habituales en el 5 - 10 % de los casos [189], en los que el tratamiento antibiótico tiene, por lo tanto, una base racional.

Diagnóstico:

Los estudios más importantes en la evaluación de un paciente con prostatitis son los cultivos cuantitativos de localización bacteriológica y el examen microscópico de la orina segmentada y de secreción prostática exprimida (SPE), con arreglo a lo descrito por Mears y Stamey [188].

Según la clasificación desarrollada por el NIDDK/NIH, la presencia de leucocitos en la orina obtenida después de un masaje prostático y en el eyaculado también se incluyen en la definición de prostatitis crónica inflamatoria o SDPC (grupo IIIA) [188].

Tipo	Nombre y descripción
I	Prostatitis bacteriana aguda
II	Prostatitis bacteriana crónica
III	Prostatitis abacteriana crónica – Síndrome de dolor pélvico crónico
	A. SDPC inflamatorio (leucocitos en semen/SPE/VB3)
	B. SDPC no inflamatorio (ausencia de leucocitos en semen/SPE/VB3)
IV	Prostatitis inflamatoria asintomática (prostatitis urológica)

Tabla 4. Tipos de prostatitis

Las enterobacterias, especialmente *E. coli*, son los patógenos predominantes en la prostatitis bacteriana [190].

Otras pruebas son [188, 191]:

- Biopsia perineal: facilita la detección de microorganismos difíciles de cultivar, pero debe reservarse para fines de investigación y no puede recomendarse como parte del estudio diagnóstico habitual.
- Ecografía transrectal puede revelar la presencia de abscesos intraprostaticos, calcificación de la próstata y dilatación de las vesículas seminales. Sin embargo, la ETR no es un parámetro de clasificación importante de la prostatitis [191], ya que es poco fiable en su diagnóstico.

Tratamiento:

En la prostatitis bacteriana aguda pueden administrarse dosis altas por vía parenteral antibióticos bactericidas como una penicilina de amplio espectro, una cefalosporina de tercera generación o una fluoroquinolona [192]. Como tratamiento inicial, estos regímenes pueden combinarse con un aminoglucósido. Tras la normalización de los parámetros de infección, puede pasarse a un tratamiento oral, manteniéndolo durante un total de 2-4 semanas [192]. En los casos menos graves puede administrarse una fluoroquinolona vía oral durante 10 días [193].

Los antibióticos recomendados en la prostatitis bacteriana crónica y el SDPC inflamatorio son el ciprofloxacino y levofloxacino que se consideran fármacos de elección debido a su perfil de seguridad y a sus propiedades farmacocinéticas favorables además de poseer actividad antibacteriana frente a patógenos gramnegativos como la *Pseudomona aeruginosa* [194].

En los estudios urodinámicos se ha demostrado una mayor presión de cierre uretral en los pacientes con prostatitis crónica [193]. Se ha comunicado que un tratamiento combinado con un alfa-bloqueante y antibióticos depara una mayor tasa de curación que los antibióticos sólo en el SDPC inflamatorio [195].

Se trata de la opción de tratamiento preferida por muchos urólogos [195].

En la prostatitis aguda, algunos pacientes necesitan drenaje vesical, preferentemente con una sonda suprapúbica [196]. Se ha observado un efecto positivo de la resección transuretral de próstata y la ablación transuretral con aguja en pacientes con molestias intensas [196, 197].

## 1.2.Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es una malignización del tejido prostático, de lento desarrollo que se caracteriza por un desequilibrio entre las reacciones de división y muerte celular de las células prostáticas [198].

Se desarrolla en un 90% en la zona periférica, y otro 10% se desarrolla en la zona transicional y la zona central [199].

Más del 90% del cáncer de próstata son adenocarcinomas que provienen de las células

epiteliales secretoras. Éstas contienen receptores de andrógenos en su superficie, por tanto, son andrógeno dependientes [200].

Datos recogidos de autopsias, aporta que entre el 30-40% de los hombres mayores de 50 años presentan evidencia histológica de la enfermedad y llegando aproximadamente hasta el 70% en los hombres mayores de 70 años [199, 200]. Y según algunos autores, el 100% lo desarrollaría si viviera lo suficiente [198].

Cada vez hay más datos que apoyan que en el momento del diagnóstico, la mayoría de tumores prostáticos son multifocales y genéticamente heterogéneos [199].

Parece ser que los tumores bien diferenciados, órgano-confinados y de pequeño volumen, presentan baja agresividad y que por tanto no se beneficiarían de un diagnóstico precoz [198, 201].

Podemos observar en él distintas fases de progresión:

- Enfermedad localizada, el tumor está confinado dentro de la cápsula de la próstata y no se ha dispersado hacia otras partes del cuerpo.

El cáncer de próstata denominado primario es dependiente de andrógenos, tanto para crecer como para persistir y sobrevivir.

- Entre esta fase localizada, y la siguiente (enfermedad metastásica) a medio camino podemos definir la enfermedad recurrente, la cual, un tumor tras la terapia localizada, presenta signos de recidiva (típicamente un aumento de PSA).

- Enfermedad metastásica, el tumor ya está creciendo fuera de la próstata y áreas circundantes.

- Enfermedad refractaria a hormonas, englobamos en este grupo, al cáncer de próstata que continúa creciendo a pesar del tratamiento quimioterápico, medicamentos que producen la ablación de las hormonas masculinas (es decir, estamos inhibiendo andrógenos/testosterona necesarias para el crecimiento de las células de dicho tumor).

La cirugía radical del cáncer de próstata localizado en estadio avanzado es raramente curativa [199].

La radiación también resulta inefectiva y es solo paliativa y la quimioterapia no representa un pronóstico de sobrevida muy prolongada en la mayoría de los protocolos de uso habitual. En este estadio la sobrevida es de entre 12 y 18 meses.

No todos los hombres tienen obligatoriamente que atravesar estas fases. De hecho, el cáncer de próstata puede permanecer confinado dentro de la glándula indefinidamente y nunca crecer suficientemente rápido para convertirse en un problema en el tiempo de

vida de un hombre. Y que el sujeto fallezca “con” el cáncer de próstata, pero no “a causa” del cáncer de próstata.

La deprivación de andrógenos ha sido podemos decir, la llave de oro en el tratamiento del cáncer de próstata. Sin embargo, en más del 80% de los casos que mostraron evidencias bioquímicas de respuesta favorable a la ablación hormonal (disminución del PSA y regresión del tumor) el efecto del tratamiento continuo duró entre 2-3 años.

El cáncer de próstata es único y especial entre los tumores sólidos, es un tumor en el cual la mayor amenaza para la supervivencia del paciente y su calidad de vida está dada por la metástasis al hueso, más que la enfermedad visceral en sí misma [198].

Los tumores resultantes de la diseminación, tienden a formar hueso (osteoblásticos) más que degradarlo (osteolítico), lo que conlleva a dolor y compresión de la médula espinal con sus consiguientes efectos secundarios [199].

Las metástasis óseas derivadas del cáncer de próstata son el resultado de la estimulación de osteoblastos e inhibición de osteoclastos por las células del cáncer.

### 1.2.1. Historia natural del cáncer de próstata

#### a) Cáncer de próstata subclínico

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

Se han encontrado signos histológicos de cáncer de próstata en el 42% de pacientes fallecidos por otras causas.

Estos datos nos hacen concluir que un escaso porcentaje de pacientes con células cancerosas en la glándula presentarán manifestaciones clínicas [5, 198, 201].

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

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

Se define el cáncer de próstata insignificante o indolente como:

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

Autores como Epstein y Goto estiman un valor predictivo positivo de cáncer indolente del 95% y 75%, respectivamente [5, 198, 202].

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

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

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

#### b) Progresión del cáncer de próstata

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

En los casos de enfermedad metastásica, la supresión hormonal consigue controlar la enfermedad una media de 2 a 4 años, hasta que la enfermedad recidiva, y vuelve a progresar, momento desde el cual la media de supervivencia es de 1-2 años [198].

Las modalidades terapéuticas que disponemos en el cáncer de próstata son muy diversas y quedan bien establecidas y definidas por las diferentes asociaciones y guías urológicas, según estadio de la enfermedad y la expectativa de vida del paciente.

Por ejemplo, pacientes con expectativas de vida mayores de 10 años se beneficiarán de tratamientos con intención curativa (cirugía, radioterapia externa) y los que presenten expectativas de vida menores de 10 años serán candidatos a tratamientos hormonales o de la vigilancia activa.

Chodak y Albertsen afirman que los cánceres prostáticos bien diferenciados tienen una supervivencia mucho mayor que aquellos con líneas celulares menos diferenciadas y



más agresivas [198, 203].

Otros autores como Stamey o McNeal basando sus teorías en piezas de prostatectomía y autopsias, y relacionan el volumen tumoral, grado histológico y la agresividad tumoral, y demuestran que a mayor volumen tumoral mayor es el grado de indiferenciación del tumor con lo que mayor es la probabilidad de enfermedad extraprostática (y la consiguiente menor supervivencia) [204, 205].

El cáncer de próstata se ha convertido en un problema de salud pública por su alta incidencia [206].

El cáncer de próstata en EEUU es la neoplasia más frecuente en el varón, y la segunda causa de muerte por cáncer, después del de pulmón. En España es el tercero en frecuencia y el tercero en mortalidad, tras el cáncer de pulmón y de colon [206]. Su incidencia está en aumento en países desarrollados debido fundamentalmente a dos factores, como son la determinación del PSA en programas de detección precoz, que ha aumentado el número de diagnósticos subclínicos, y por otro lado el progresivo envejecimiento de la población [206].

Otro factor a considerar es el aumento del consumo de grasas saturadas [206].

### 1.2.2.Epidemiología

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

Y así mismo, el número de casos nuevos de cáncer aumentará de 11,3 millones en 2007 a 15,5 millones en 2030 [207].

En la mayor parte de los países desarrollados el cáncer es la segunda causa principal de mortalidad por detrás de las enfermedades cardiovasculares [205].

Así, los cánceres de próstata, mama y colon, son más frecuentes en los países desarrollados [205].

El cáncer de pulmón es responsable del mayor número de fallecimientos que cualquier otro tipo de cáncer, y se prevé un aumento de esta tendencia hasta 2030 sino se consigue más control del hábito tabáquico de la población. El cáncer de próstata constituye actualmente la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer en los varones [205].

El cáncer de próstata representa en el mundo la cuarta neoplasia más frecuente en el hombre, siendo probablemente la enfermedad oncológica más prevalente. En la actualidad, es la neoplasia visceral más frecuente en el varón y en Estados Unidos, es la segunda con mayor mortalidad por detrás del cáncer de pulmón y por delante del cáncer colorrectal [208-210].

En España se diagnostican unos 13.300 casos anuales de cáncer de próstata, lo que representa el 13,6% de los tumores entre los hombres. Aunque la incidencia en España, en comparación con el resto de países desarrollados, se puede considerar baja, la tendencia es a aumentar, sobre todo desde principios de los años 90. En Europa el cáncer de próstata tiene una incidencia en autopsias del 30%, una incidencia de detección casual del 12%, una incidencia cuando ya hay manifestaciones clínicas del 4% y una mortalidad específica del 2% [211-213].

Según la Sociedad Americana del Cáncer, durante 1993, aproximadamente 165.000 nuevos casos fueron diagnosticados, y ocurrieron más de 35.000 muertes debidas al cáncer de próstata. Estas cifras representan el 23% de todos los cánceres diagnosticados en hombres y el 12% de todas las muertes cáncer-dependientes en varones [214]. Su incidencia aumenta alrededor de un 3% anualmente [215], y como consecuencia directa también su mortalidad. En los pasados 12 años la incidencia de cáncer de próstata se incrementó en un 50 %, y las muertes aumentaron un 40% [216].

Las tendencias de la mortalidad por cáncer de próstata varían considerablemente de un país a otro en el mundo industrializado [207].

A pesar de la importante morbilidad y mortalidad del cáncer de próstata, su etiología es aún un mundo parcialmente desconocido. Es una enfermedad heterogénea, con una historia natural difícil de predecir [217, 218].

## Incidencia

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

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

Ya que el cáncer de próstata ocurre más frecuentemente siguiendo una relación directa al aumento de la edad, un aumento en la esperanza de vida de los varones de nuestra

población, condiciona el aumento de la aparición y diagnóstico de tumores prostáticos.

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

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

- Disminución de otras causas de mortalidad.

- Mejoras en las técnicas de diagnóstico por imagen, más métodos diagnósticos, más efectivos y eficaces, que hacen que tumores que se habrían infradiagnosticado en el pasado sean evidenciados en la actualidad. En especial la ecografía transrectal, protocolos de biopsia prostática ecodirigida y la determinación de los niveles del antígeno prostático específico (PSA) para un diagnóstico precoz.

- Programas de detección precoz del cáncer de próstata, junto con una mayor educación sanitaria, existencia de una mayor información a las personas y/o familiares con mayor riesgo.

- Aumento de las intervenciones quirúrgicas realizadas sobre enfermedades benignas de la próstata, como la hiperplasia prostática benigna, (resección transuretral...) con un aumento significativo del diagnóstico incidental de cáncer en estadio precoz.

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

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

En Estados Unidos un hombre es diagnosticado con cáncer de próstata cada 3 minutos y una muerte como consecuencia de esta enfermedad se estima que ocurre cada 15 minutos [219].

Estas son las estadísticas puntuales de los Estados Unidos, no es una estadística generalizada, ni podemos englobar una estandarización de estos datos.

Ya que parece que la incidencia del cáncer de próstata no es igual en todos los países, y dentro incluso de cada nación, existen discordancias igualmente, debido a factores como puede ser la raza.

Por ejemplo, si tomamos como referencia el factor de riesgo edad, a igual añosidad, la incidencia de este tipo de tumor en americanos, es un 50% mayor en la raza negra que en los blancos [220, 221].

Las estrategias para disminuir la mortalidad por cáncer de próstata son la prevención primaria, el diagnóstico precoz y los avances y mejoras en las diferentes alternativas de tratamiento con intención curativa en estadios precoces. De esta manera, se ha conseguido disminuir el índice de mortalidad ajustado por edad en Estados Unidos en un 15% [222].

### Prevalencia

La prevalencia de cáncer de próstata, definida como la proporción de hombres asintomáticos con cáncer clínicamente detectable, incluye todos los cánceres que son detectables con los métodos de cribado actualmente disponibles, pero no incluye los cánceres histológicos clínicamente indetectables. Así pues, la verdadera prevalencia del cáncer de próstata se desconoce, aunque la American Cancer Society estima en el 2,4% la prevalencia de cáncer de próstata en la población asintomática.

Estudios realizados en autopsias describen que hasta el 30-40% de los hombres mayores de 50 años presentarán evidencia histológica de la enfermedad, suponiendo un riesgo de ser diagnosticado de cáncer de próstata a lo largo de su vida del 9,5% y siendo la probabilidad de fallecer por la enfermedad de un 3% [223].

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

Estudios autópsicos de prevalencia realizados en los últimos años, con igual metodología en razas y latitudes, aportan resultados de prevalencia muy diferentes. Sakr y cols demuestran en su estudio que la prevalencia de cáncer histológico en varones afro-americanos con independencia del grupo de edad, siempre fue más elevada en los primeros con respecto a aquellos de raza blanca. De la misma manera, otros estudios realizados en China ponen de manifiesto un aumento del cáncer histológico con la edad, pero su frecuencia es significativamente menor que la mostrada en el varón caucásico mediterráneo y en el caucásico americano y afro-americano [219, 224].

Los estudios epidemiológicos indican que el riesgo de diagnosticar cáncer de próstata a un varón aumenta un factor de dos tantos si un pariente de primer grado lo tuvo, y

cuatro tantos si hubo dos parientes o más afectados [1]. Las estimaciones actuales sin que 40% de las neoplasias malignas de próstata de comienzo temprano y 5 a 105 de todas las neoplasias de este tipo son hereditarias [1]. El cáncer de próstata afecta en forma distinta a los grupos étnicos. Los varones de raza negra tienen mayor número de neoplasias prostáticas intraepiteliales (PIN) multifocales y muy inestables, que son precursoras de cáncer y tumores más grandes, tal vez por las concentraciones más altas de testosterona que se observan en los varones de esta raza [1]. También se ha dicho que explican las variaciones en la incidencia factores como las variantes polimórficas del gen del receptor de andrógeno, el gen del citocromo P450 C17 y un gen de la reductasa 5 alfa esteroide tipo II [1].

La literatura refiere que el número de casos diagnosticados de cáncer de próstata entre hombres de raza negra es de 79/100.000 mientras que, considerando los japoneses, que viven en Japón, esa relación pasa a ser de 4/100.000 [225]. Los estudios revelan también que el índice es mayor entre hombres japoneses que migran y viven en Estados Unidos de América, lo que indica una fuerte asociación del diagnóstico a factores ambientales y a las condiciones de vida y alimentación del grupo [225].

Considerando lo expuesto, se estima que uno en cada diez hombres, durante su vida, desarrollan carcinoma de próstata, clínicamente evidente. Incidencia mayor ocurre en personas con edades más avanzadas y, también, predominantemente, entre hombres casados [226]. La incidencia es siempre subestimada porque muchos tumores permanecen asintomáticos durante toda la vida del individuo, siendo diagnosticados simplemente en procedimientos de necropsia [227].

La presencia histológica de una lesión es un proceso muy frecuente, relatado en aproximadamente un tercio de los hombres mayores de 45 años de edad. Sin embargo, la mayoría de las lesiones no avanzan para tumores clínicamente detectables [228].

### 1.2.3. Etiología y factores de riesgo

No conocemos las causas directas responsables de la etiología del cáncer de próstata; pero sí podemos decir, que se conocen ciertos factores o determinadas situaciones que condicionan un mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad [229].

### 1.2.3.1.Edad

La prevalencia del cáncer de próstata tanto histológico como clínico aumenta con la edad más rápidamente que la de cualquier otro cáncer [280].

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

Menos de un 1% de los casos de cáncer de próstata se diagnostican antes de los 40 años [230].

### 1.2.3.2.Hormonas

El cáncer prostático es un tumor andrógeno-dependiente.

Estudios con animales han demostrado una alta incidencia de tumores inducidos in vivo a causa de un tratamiento crónico a base de testosterona.

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

Según los resultados obtenidos en el estudio de Framingham, los hombres con aumento de densidad ósea pueden tener un riesgo mayor de desarrollar un cáncer prostático [231].

Las células cancerosas de la próstata son generalmente dependientes del andrógeno para su proliferación [276]. Los estudios en animales suministran evidencia definitiva sobre el papel de las hormonas sexuales en el desarrollo del cáncer de próstata. El tratamiento de ratones con carcinógenos químicos produce una baja incidencia de cáncer de próstata [277].El tratamiento crónico con testosterona después de la administración de carcinógenos puede inducir una alta incidencia de carcinomas [277].

Evidencias clínicas tanto indirectas como directa sugieren el papel de las hormonas sexuales en el cáncer humano. El cáncer de próstata es raro en los hombres privados de andrógenos [278].

### 1.2.3.3.Raza

Los hombres afroamericanos presentan tasas más altas de cáncer prostático.

Se ha intentado explicar este hecho a través de una hipótesis de diferencias hormonales.

Los hombres afroamericanos presentan unos niveles de testosterona en sangre un 13% más altos que los blancos [213].

En otros estudios también se han objetivado diferencias en la actividad 5-alfareductasa, que podrían explicar diferencias raciales, en este caso, la baja incidencia de cáncer de próstata entre los hombres japoneses [207].

Sin embargo, cuando se ha analizado el factor raza en relación a la supervivencia de hombres con cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia externa (ensayos randomizados) no se han podido sacar diferencias concluyentes, que demuestren que la raza constituya un factor pronóstico independiente cuando se estratifican los pacientes en función del grupo de riesgo y el tratamiento realizado [213].

La frecuencia de cánceres detectados en la necropsia es aproximadamente la misma en diferentes partes del mundo [232]. Pero esto contrasta, con que la incidencia del cáncer de próstata difiera entre las distintas zonas geográficas; por ejemplo cuando los varones japoneses emigran a Hawai, California, su riesgo aumenta, aproximándose al de los varones estadounidenses [233, 234]. Esto entonces nos indica que hay factores exógenos que influyen en el riesgo de progresión desde el cáncer indolente o latente al cáncer clínico [235].

La prevalencia de cáncer de próstata en hombres negros, caucasianos y asiáticos es diferente. Aún cuando los factores ambientales pueden influir en estas diferencias, los factores endógenos probablemente contribuyen al fenómeno [273]. Ross y colaboradores demostraron que los jóvenes negros de Estados Unidos tenían niveles de testosterona aproximadamente 15% más altos que los jóvenes blancos del mismo país y esta diferencia podría explicar el mayor riesgo de cáncer de próstata [274].

En otros estudios con estadounidenses y japoneses se encontró que los primeros tenían un nivel de hormonas sexuales más alto que los segundos [275].

#### 1.2.3.4. Dieta

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

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

El tomate, rico en licopeno, que reduciría el daño oxidativo del ADN [236, 237].

Ingesta elevada de productos ricos en selenio y la vitamina E, podrían prevenir el cáncer prostático por su capacidad antioxidante [238].

Otros autores han confirmado que la grasa en la dieta es un factor de riesgo importante junto con otros factores de menor importancia como la edad y la raza [249].

Tres componentes dietéticos han sido estudiados en relación con el desarrollo del cáncer de próstata: grasas dietéticas, betacarotenos y vitamina A. Estudios de laboratorio han mostrado que los n-6-ácidos grasos estimulan y que los 3-n-ácidos grasos inhiben las células del cáncer de próstata en cultivos de tejidos [250].

Comparaciones internacionales concluyen que hay una relación entre la incidencia de cáncer de próstata y la ingesta de grasas en la dieta, conclusión sostenida por estudios de migración y por la creciente incidencia de cáncer de próstata en Japón, donde el consumo de grasas animales ha aumentado. Armstrong y Doll encontraron que las muertes por cáncer de próstata en 32 países estaban altamente correlacionadas con el consumo total de grasas [251].

Adlercreutz y colaboradores han establecido que algunos componentes de las dietas mediterránea y asiática protegerían contra el desarrollo del cáncer de próstata, y que la carencia de estos compuestos en la dieta occidental, constituiría un importante factor para el desarrollo de esta enfermedad [252].

Existen importantes diferencias geográficas en la incidencia de cáncer de próstata a lo largo del mundo que sugieren que algunos factores dietéticos pueden influir en el desarrollo del cáncer, bien jugando un papel activador o bien como inhibidor de la carcinogénesis [253].

Aunque los tomates son la principal fuente de licopeno, en el estudio “Auckland sobre Próstata”, el consumo de tomates crudos no se asoció con reducción en el riesgo de



padecer cáncer de próstata. Sin embargo, muchos de los derivados del tomate como la salsa de espaguetis, sopa de tomate y salsa Ketchup son mejores fuentes de licopeno biodisponible que los tomates frescos [254].

La vitamina E tiene una potente actividad antioxidante, y también protegería contra el cáncer estimulando funciones inmunitarias, disminuyendo la actividad de la proteína C quinasa (involucrada en la regulación de la proliferación celular) e induciendo apoptosis [255]. Por otro lado se ha visto que esta inhibe el crecimiento de varias líneas celulares de cáncer de próstata [255].

Los metabolitos de la Vitamina D inducen diferenciación e inhiben proliferación celular, entre otras, de líneas celulares de cáncer de próstata [256].

Existen estudios que indican que la forma activa de la Vitamina D, la 1,25 dihidroxicolecalciferol o calcitrol, a dosis bajas estimula el crecimiento de células LNCaP, mientras que a dosis altas inhibe la carcinogénesis prostática [257].

El selenio a diferentes dosis, tiene diferentes actividades anticarcinogénicas incluyendo protección antioxidante, freno del metabolismo carcinogénico, estimulación inmunitaria y apoptosis [258].

Clark y colaboradores realizaron un estudio controlado y doble ciego con 1.312 pacientes con historia de carcinoma basal o escamosos de piel, a los cuales se les suministró 200 µg de selenio o placebo durante una media de 4,5 años. En los pacientes que tomaron selenio, se objetivó una reducción en la tasa de cáncer de próstata del 66% en comparación con los del grupo placebo [258].

#### 1.2.3.5. Tabaco

A pesar de haber realizado estudios, análisis, casos-controles no se ha conseguido demostrar una asociación entre tabaco y cáncer prostático [239].

En un estudio reciente (sin significación estadística) realizado en pacientes tratados con braquiterapia se observa una tendencia a presentar peor control bioquímico en los pacientes fumadores [240].

La exposición activa y pasiva al humo de la combustión del tabaco se considera agente cancerígeno seguro para numerosos cánceres humanos (103. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks in Human. Vol. 83: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon, Francia:

IARC Press; 2004). A pesar de ello, ha tardado en establecerse su asociación causal con el cáncer de la próstata. Respecto a la incidencia, la mayoría de los estudios epidemiológicos [259],[260] no han establecido una relación causal entre el tabaco y la enfermedad. Los estudios caso-control no han encontrado una relación entre las diversas variables del tabaquismo y la incidencia de la enfermedad [86]. Sin embargo, algunos estudios de cohortes documentaron un riesgo 2 a 3 veces mayor en fumadores [86]. Pero estos estudios no han demostrado relación dosis-respuesta convincente, ni han valorado la influencia de los posibles factores de riesgo dietéticos que confunden [86].

Respecto a la mortalidad, la asociación ha sido documentada de forma más consistente [86],[260],[261]. En diversos estudios de cohortes se ha establecido una relación directa entre tabaquismo y mayor letalidad por cáncer de próstata. Los enfermos fumadores duplican el riesgo de morir por esta enfermedad respecto a los no fumadores. La mayoría de los autores no encuentran un riesgo gradual en relación con el número de cigarrillos diarios, ni con los años de fumador [261]. No obstante, un trabajo documentó una relación convincente dosis-respuesta entre el número de paquetes por año de fumador en los últimos 10 años previos al diagnóstico [261]. Aunque en diversos trabajos los ex fumadores no parece que tengan mayor riesgo de morir por cáncer de próstata, en un estudio se documentaron efectos adversos en la mortalidad hasta una década posterior al cese del hábito tabáquico [261].

Algunos autores han encontrado interacciones entre el tabaquismo y determinados polimorfismos genéticos asociados a mayor riesgo de cáncer de próstata [262].

Los pacientes que fuman en el momento del diagnóstico de cáncer de próstata tienen una mayor probabilidad de morir por su cáncer de próstata y un mayor riesgo de recurrencia del tumor tras el tratamiento [263].

#### 1.2.3.6. Hipertrofia benigna de próstata (HBP)

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

Se exponen varios argumentos para determinar que la HBP no es un proceso precursor de los carcinomas prostáticos.

- En primer lugar: las diferencias de ubicación dentro de la glándula prostática.

Aproximadamente un 80% de los tumores prostáticos se desarrollan en los lóbulos periféricos de la próstata (según el modelo anatómico de McNeal), y la mayoría de los tumores restantes se ubican a nivel periuretral en la llamada zona de transición.

Y curiosamente, la mayoría de áreas de hipertrofia benigna se originan en la zona transicional.

- En segundo lugar, el principal componente de la HBP es una proliferación estromal, a diferencia de la proliferación a expensas del tejido glandular que es el que encontramos en los tumores prostáticos [235].

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

Algunos investigadores han demostrado un elevado riesgo de cáncer de próstata entre los pacientes con hiperplasia benigna de próstata [279]. Así pues, es difícil establecer si un proceso conduce al otro y si esto es así, con cuál frecuencia. Virtualmente todos los hombres desarrollan cierto grado de HBP. Esta se encuentra anatómicamente en las zonas transicional y central de la próstata [279].

#### 1.2.3.7. Infecciones prostáticas

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

Parece que existe una relación entre la inflamación prostática y el desarrollo de neoplasia, pero ciertamente aún es una suposición, por que no existen datos concluyentes.

Se ha asociado el consumo de antiinflamatorios no esteroideos con una disminución de la incidencia del cáncer prostático, e incluso una disminución del riesgo de diseminación en pacientes ya con este tipo de tumor [241]. Esto podría estar explicado tomando como base que en la carcinogénesis juega un papel importante la inflamación crónica del tejido; y por otro lado, la acción de algunos antiinflamatorios modificando la expresión del receptor androgénico.

Se ha determinado un aumento del riesgo de presentar cáncer de próstata en pacientes con antecedentes personales de infección por gonorrea o sífilis [240].

#### 1.2.3.8.PIN (*Prostatic intraepithelial neoplasia*)

La neoplasia intraepitelial prostática, se entiende como una proliferación intraluminal de las células secretoras del sistema ductal-acinar de la próstata.

Presenta una gran atipia citológica que puede ir desde cambios mínimos, microscópicos, hasta un verdadero carcinoma.

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

Precursor de algunas formas de carcinoma prostático (a veces considerado carcinoma in situ, pero no se ha demostrado la existencia de carcinoma infiltrante en el mismo sitio que dicha lesión; sólo el de alto grado con patrón cribiforme, extenso e irregular podría definirse como “carcinoma intraductal”)

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

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

Existen datos contradictorios sobre la asociación de PIN de alto grado y cáncer prostático.

En resumen: identificar PIN en la próstata no es indicativo de la realización de un tratamiento radical [10].

#### 1.2.3.9.Actividad sexual y vasectomía

Pero, un estudio prospectivo reciente ha determinado una hipótesis contraria, que estudia la asociación entre la frecuencia de eyaculaciones y el riesgo de presentar cáncer de próstata; llegando a la conclusión de que hay una disminución del riesgo de padecer cáncer de próstata en aquellos pacientes con mayor actividad sexual [242].

No existe una evidencia directa de que los pacientes vasectomizados presenten mayor riesgo de presentar cáncer prostático. Se ha intentado demostrar por varios autores, pero no han podido determinar la asociación [243, 244].

A pesar de que algunos investigadores han presentado evidencia de que la vasectomía aumenta el riesgo de cáncer prostático [264], el riesgo es relativamente bajo y puede ser

explicado por la causalidad o el prejuicio [265]. En 1993 el “National Institute of Health” oficialmente autorizó la vasectomía señalando que el tamizaje por cáncer de la próstata en estos pacientes no tenía que ser diferente al que son sometidos los pacientes que no han sido vasectomizados.

En estos últimos si que existe mayor riesgo entre los que se realizaron la vasectomía antes de los 20 años previos al estudio y los que se la realizaron por debajo de los 35-40 años de edad [266]. Un metaanálisis al respecto documenta una OR = 1,1 para el riesgo de cáncer con vasectomía, pero sugiere mayor riesgo entre los que presentan historia familiar positiva y los que se intervinieron en edades más tempranas [266].

#### 1.2.3.10. Factores exposicionales

Existe un gran número de trabajos que analizan la posible contribución de múltiples factores ambientales en el desarrollo del cáncer prostático.

Pero, en ninguno de ellos se ha conseguido sacar una respuesta concluyente, parece que no existe una relación comprobada ni definitiva entre los factores estudiados y la enfermedad.

Quizás podemos hacer una mención al cadmio. Este elemento es antagonista del zinc, y el zinc es un elemento que ejerce un papel importante en la reparación del ADN alterado. La próstata es el órgano con las mayores concentraciones de zinc del cuerpo, y se ha visto que estos niveles decaen en el cáncer de próstata y en la prostatitis (siendo normales por ejemplo en la hiperplasia benigna).

[244].

#### Luz solar

Investigadores de la Universidad de Carolina del Norte han estudiado la luz solar y han concluido que existen evidencias de que la radiación ultravioleta podría proteger contra el cáncer de próstata [281]. También analizaron la población de Estados Unidos con menor exposición a la luz ultravioleta y con niveles menores de vitamina D: la población negra que tiene una mayor incidencia de cáncer de próstata [281].

### 1.2.3.11. Factores genéticos. Cáncer de próstata hereditario (CPH)

Existe un gran interés por determinar posibles factores genéticos que puedan explicar el origen, desarrollo, progresión y la refractariedad al tratamiento hormonal del cáncer de próstata.

Estos estudios permitirán, quizá, identificar biomarcadores útiles en el diagnóstico, pronóstico y potenciales tratamientos.

Algunos de los genes asociados con el cáncer de próstata son [211]: P53/ TNNB1/ AR/ KLF6/ GSTP1/ HPN, AMACR, TARP, FASN/ PDGFR, PIM1, fosfo-AKT/ Fosfo-MAPK, c-myc/ AR, NFkB, SRC1/ ERBB2, S100P, IGFBP2/ Kai1, CDH1, MKK4/ ELAC2/HPC2, RNaseL/ AR, CYPs, hOGG1...

El CaP es un concepto clínico que se define por la existencia de alguna de las siguientes situaciones [245]:

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

Cuando un familiar de primer grado padece un cáncer de próstata, se duplica el riesgo como mínimo.

Cuando dos o más familiares de primer grado se encuentran afectados, el riesgo aumenta entre 5 y 11 veces.

De los pacientes diagnosticados antes de los 55 años, más del 40% presentarían una susceptibilidad heredada.

Si se analiza la supervivencia, la mayoría de estudios muestran resultados similares [10, 246, 247], aunque algunos autores señalan peor pronóstico asociado al CPH [248].

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

Como promedio, el CPH se diagnostica 6-7 años antes que el cáncer de próstata esporádico; por este motivo, los pacientes con CPH tienen más años de vida potenciales y, por lo tanto, mayor probabilidad de morir por cáncer de próstata.

Hay evidencia de dos formas de riesgo: el cáncer familiar y, menos comúnmente, el cáncer hereditario. Un estudio epidemiológico ha demostrado que el riesgo de que un hombre desarrolle cáncer de próstata es aproximadamente 2 veces el de la población general, si tiene un pariente en primer grado afectado por la enfermedad y es 9 veces más cuando tiene un pariente en primer grado y otro en segundo grado afectados por la enfermedad [267]. Los hombres de estas familias tienen aproximadamente un 50% de riesgo de sufrir cáncer de próstata comparado con un riesgo de 13% para la población general [268].

Sin embargo, los análisis patológicos no han demostrado diferencias sustanciales entre las formas hereditaria, familiar y esporádica. El cáncer de próstata no aparece asociado a otros cánceres [269].

Carter y colaboradores analizaron la evidencia de cáncer de próstata de 691 familias afectadas y pudieron demostrar que este cáncer, en un determinado grupo de familias, puede ser explicado por la herencia mendeliana de un gen autosómico raro que contribuye a su desarrollo a temprana edad [270].

Las anomalías del gen p53 son las más comunes en el cáncer humano. La frecuencia de expresión del gen p53 en pacientes con cáncer de próstata es menor que en los que sufren cáncer de vejiga, colon, pulmón o seno [271]. Sin embargo, la acumulación nuclear de la proteína p53 se asocia con estados avanzados de la enfermedad: enfermedad refractaria a las hormonas y metástasis óseas [271].

Otros estudios afirman que la presencia o ausencia de acumulación de la proteína codificada por p53 y/o la expresión de bcl-2 no se correlacionan con la carga tumoral o la supervivencia de los pacientes con cáncer metastásico a la médula ósea, andrógeno-independiente [271],[272]. La expresión de la proteína bcl2 ocurre independientemente de las mutaciones del p53 y se correlaciona inversamente con ellas [272].

#### 1.2.4.Diagnóstico

##### Manifestaciones Clínicas

Los síntomas más frecuentes y tempranos son los que tienen relación de algún modo con signos de alteración miccional.

Esto es debido, a que el crecimiento de la glándula prostática, ya sea benigno (HBP) o maligno, ocasiona alteraciones miccionales secundarias a la obstrucción o infiltración del cuello vesical y de la zona uretral englobada en la glándula.

Principalmente los pacientes notan el llamado “síndrome prostático” alteraciones en el llenado y vaciado vesical.

Actualmente, la denominación de síndrome prostático ha sido sustituido por el término inglés LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms*) o STUI (*Síntomas del Tracto Urinario Inferior*) [282].

Otros pacientes pueden referir otra sintomatología:

- Síntomas de vaciado (Obstructivos): Chorro miccional fino, retardo en el inicio de la micción, prensa abdominal, chorro intermitente, vaciado vesical incompleto, goteo terminal.
  - Síntomas de llenado (Irritativos): Polaquiuria, nicturia, urgencia miccional, incontinencia urinaria, dolor hipogástrico, goteo terminal.
  - Disfunción eréctil
  - Hematuria
  - Síntomas de enfermedad diseminada: Dolor, síndrome tóxico.
- [283].

En las fases iniciales la enfermedad suele ser asintomática, dado que la mayoría de los tumores se localizan en la zona periférica de la glándula [262],[284].

Se denomina síndrome prostático y se caracteriza por incremento en la frecuencia urinaria diurna y nocturna así como modificaciones del calibre y proyección del chorro miccional. A veces puede aparecer también dolor y dificultad para la micción e incluso hematuria inicial [262].



La presencia de dolor pélvico por invasión tumoral extracapsular sugiere infiltración de órganos vecinos. Por otro lado, en los casos de diseminación ósea metastásica es frecuente el dolor óseo, sobre todo en esqueleto axial [262].

Menos frecuente es la presencia de manifestaciones derivadas del desarrollo de una coagulación vascular diseminada. Poco frecuente, cerca del 2% de los casos, aunque de importancia clínica es la presencia de hipercalcemia [262], [284].

## Exámenes complementarios y estudio de extensión

### Tacto Rectal

El tacto rectal sigue siendo la prueba inicial más utilizada en el diagnóstico del cáncer de próstata, aunque muy poco sensible.

Tiene grandes limitaciones, pues el tacto es subjetivo, ya que está muy influenciado por la experiencia del clínico, correcta técnica, colaboración del paciente y nivel de sospecha [285]. Definiciones de la lesión palpada como “grande” “pequeña” “difuso” “focal” son difícilmente reproducibles en la práctica clínica [285].

La sensibilidad del tacto rectal para predecir la enfermedad órgano-confinada es sólo de un 50%, cuya sensibilidad disminuye aún más en pacientes con bajos niveles de PSA.

En cuanto nuestro tacto rectal indique algún grado de sospecha, o duda, será candidato e indicación absoluta de biopsia prostática.

En el tacto rectal, el explorador busca identificar el tamaño, la consistencia y las anomalías del interior y exterior de la glándula [206]. Muchas neoplasias aparecen en la zona periférica de la misma y se pueden palpar durante el tacto rectal [206]. Los carcinomas son normalmente duros, nodulares e irregulares, en tanto, que la hipertrofia prostática benigna, los cálculos y los tumores benignos pueden originar induración. En general, del 20 al 25% de los varones con anomalías en el tacto rectal tienen cáncer [3].

La mayor parte de los cánceres de próstata se localizan en la zona periférica de la próstata y pueden detectarse mediante tacto rectal cuando el volumen es de unos 0,2 ml o mayor [286]. Un tacto rectal sospechoso es una indicación absoluta de biopsia de próstata. En aproximadamente el 18% de todos los pacientes se detecta un cáncer de próstata a partir de un tacto rectal sospechoso aislado, con independencia de la concentración de PSA [286]. Un tacto rectal sospechoso en pacientes con un valor de

PSA de hasta 2 ng/ml tiene un valor predictivo positivo del 5 al 30% [287].

## PSA

El descubrimiento y posibilidad de determinar en sangre la concentración de PSA supuso y ha supuesto una revolución en el diagnóstico del Cáncer de Próstata [285].

Descubierto por Wang y cols en 1979, el PSA es una glucoproteína segregada casi exclusivamente por el epitelio de los acinos prostáticos [288].

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

Prácticamente es una proteína de síntesis exclusiva en la próstata y sólo una pequeñísima parte (< 0,1%) del PSA pasa a la circulación sanguínea.[285, 288].

El rango normal lo solemos delimitar entre 0-4 ng/ml, pero no existen valores de referencia internacionales aceptados de forma generalizada [289].

Las elevaciones del PSA por encima del rango normal no son necesariamente diagnósticas de cáncer de próstata. Hudson y cols. demuestran en sus estudios que 2 % de los pacientes con hiperplasia benigna de la próstata tenían niveles de PSA superiores a 10 ng/ml y que 44 % de pacientes con cáncer de próstata también tenían esos mismos niveles de PSA [289].

Si el PSA es menor de 3.5 ng/ml el cáncer de próstata es, efectivamente, raro (no imposible).

Cuando los niveles de PSA están entre 11.3 y 22.8ng/ml el cáncer de próstata se encuentra en 39 % y la hiperplasia benigna en 61 %.

Cuando los valores de PSA son superiores a 22.8 ng/ml son indicativos de cáncer de próstata con solamente pocas excepciones, por ejemplo hiperplasia benigna con infartos o prostatitis aguda. Estos autores no encontraron enfermedad benigna en pacientes con valores de PSA superiores a 54.6 ng/ml.

A pesar de sus limitaciones, y dudas de cuándo y cómo y cuánto usar esta determinación, lo que sí está demostrado, es que su uso tan generalizado ha provocado una disminución del número de pacientes con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y una disminución de la tasa de mortalidad por cáncer prostático.

Dada su alta sensibilidad se suele utilizar en el diagnóstico inicial de sospecha de cáncer

de próstata, [289] y se establece basándose fundamentalmente, en un tacto rectal sugestivo de malignidad y/o un valor de PSA > de 4 ng/mL, precisando de la confirmación histológica mediante la realización de la biopsia prostática.

Además de la ratio de PSA, se han propuesto otros parámetros para intentar ser más precisos en la indicación de la biopsia de próstata, [289] sobretodo en pacientes con niveles de PSA en rangos muy en el límite, pacientes con cifras entre 4-10 ng/ml y tacto rectal negativo.

Algunos ejemplos son: porcentaje de PSA libre, densidad de PSA, velocidad de PSA, PSA específico por edad...

El antígeno prostático específico es una glicoproteína producida casi exclusivamente por el epitelio glandular prostático [3].

Los valores normales de PSA sérico están comprendidos entre rangos de referencia de 0-4 ng/ml. En este rango la probabilidad de cáncer es muy baja, sobre todo con un tacto rectal normal [3].

La determinación de la concentración de PSA ha revolucionado el diagnóstico del Cáncer de próstata [290].

A efectos prácticos, tiene especificidad de órgano pero no de cáncer. Por tanto, las concentraciones séricas pueden aumentar en presencia de hipertrofia benigna de próstata, prostatitis y otras enfermedades no malignas [291]. El valor de PSA como variable independiente es un mejor factor predictivo de cáncer que los hallazgos sospechosos en el tacto rectal o la ecografía transrectal [291]. Hay muchos equipos diferentes de análisis comercial para determinar el PSA, pero no existen valores de referencia internacionales aceptados de forma generalizada [292]. La concentración de PSA es un parámetro continuo: cuanto mayor es el valor, más probabilidades hay de que exista un cáncer de próstata, esto significa que no hay un valor umbral o límite superior aceptado de forma universal [293]. El hallazgo de que muchos varones pueden tener un cáncer de próstata, a pesar de presentar concentraciones bajas de PSA, ha sido subrayado por los resultados recientes de un estudio de prevención estadounidense [293].

- a. Velocidad de PSA (PSAV):. Este concepto puede tener importancia pronóstica en los pacientes con cáncer de próstata tratado [294].

- b. Densidad de PSA (PSAD): es el cociente entre la concentración sérica de PSA y el volumen prostático determinado por ecografía transrectal. Valores superiores a 0,15 se han relacionado con cáncer de próstata [3].
- c. PSA específico para la edad (PSAEE): la concentración de PSA aumenta con la edad. Se establecen como referencia los de la tabla de abajo [3].

EDAD	PSA TOTAL
40-49	0-2,5
50-59	0-3,5
60-69	0-4,5
70-79	0-6,5

Tabla 5. Valores de PSA según edad

- d. Relación PSA libre/PSA total: la proporción de PSA que circula libre es del orden del 10-40% del PSA total. El resto de PSA circulante está unido a alfa-1 antitripsina. En el cáncer de próstata disminuye el porcentaje del PSA libre en proporciones variables según las características de la población en estudio. El porcentaje de PSA libre mejora la sensibilidad del PSA (incremento en la detección del cáncer) cuando el valor del PSA total es normal, y mejora la especificidad [3]. Este cociente se utiliza para estratificar el riesgo de cáncer de próstata en los varones con una concentración total de PSA entre 4 y 10 ng/ml y un tacto rectal negativo [295].

### Biopsia prostática

Ante la sospecha clínica de cáncer de próstata basada en el tacto rectal y/o el nivel de PSA, se hace necesaria una confirmación histológica mediante la realización de la biopsia prostática.

Es importante tener en cuenta que la biopsia es una técnica invasiva, que no está exenta de complicaciones y que no siempre nos va a permitir descartar la presencia de un cáncer. Por tanto, se hace imprescindible tener un nivel de sospecha elevado que justifique su realización.

Los esquemas contemporáneos recomiendan extender el patrón a 12 o 14 punciones e biopsia con aguja gruesa que comprenden las seis muestras mencionadas antes más seis biopsias de la zona periférica lateral, además de la muestra de algún nódulo palpable dirigido por la lesión o una imagen sospechosa en la ecografía o la resonancia magnética [3]. Los sujetos con prostatitis deben ser sometidos a un ciclo de antibioticoterapia antes de la biopsia [3]. En caso de que surjan anomalías en PSA pero la biopsia sea negativa, se recomienda repetirla [3].

Las tasas de complicaciones son bajas, entre las complicaciones leves figuran macrohematuria y hematospermia [296]. Se han comunicado infecciones graves después del procedimiento en <1% de los casos[296]. El aumento reciente del número de cilindros de biopsia obtenidos no ha incrementado la tasa de complicaciones graves con necesidad de tratamiento [296]. El ácido acetilsalicílico a dosis bajas ya no es una contraindicación absoluta [297].

Hematospermia	37,4%
Hemorragia de la uretra o vejiga (>1día)	14,5%
Fiebre	0,8%
Sepsis de origen urológico	0,3%
Hemorragia rectal	2,2%
Retención urinaria	0,2%
Prostatitis	1,0%
Epididimitis	0,7%

Tabla 6. Complicaciones de la biopsia porstática (Adaptado de la guía clínica de consenso NCCN, versión 1, 2007) (154)

## Prevención secundaria (cribado o screening)

De acuerdo con los resultados de varios estudios grandes, doble ciego, con asignación al azar de quimioprevención, se estableció que los inhibidores de la reductasa 5 alfa (5ARI) son el tratamiento principal para disminuir el riesgo futuro de diagnóstico de cáncer [3]. El Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), en el que varones mayores de 55 años de edad recibieron el 5ARI finasterida, inhibidor de la isoforma tipo 1 de la enzima, o placebo, mostró una reducción del 25% en la prevalencia por período de cáncer prostático en todos los grupos de edad a favor de la finasterida (18,4%) sobre el placebo (24,4%) [3].

En el estudio REDUCE se observó una reducción similar de 23% en la prevalencia durante el periodo de cuatro años a favor de la dutasterida [3]. Este fármaco inhibe las isoformas tipos 1 y 2 de 5ARI [3]. Estos resultados difieren del estudio SELECT que incluyó varones de raza negra  $\geq$  a 50 años y  $\geq$  a 55 años de edad; no mostró diferencia en la incidencia de cáncer entre los pacientes que recibieron vitamina E (4,6%) o selenio (4,9%) sólo o combinados (4,6%) en relación con placebo (4,4%); tampoco se observó ningún beneficio con la vitamina E, vitamina C y el selenio en el Physicians Health Study II [3].

De todas maneras, dado que los factores que más contribuyen en el riesgo de desarrollarlo son la edad y los antecedentes familiares, la FDA ha hecho una serie de “recomendaciones” para la detección precoz del tumor [262],[284]:

- a. en varones mayores de 50 años, se recomienda la determinación anual de PSA y un tacto rectal;
- b. en individuos afroamericanos o con antecedentes familiares se recomiendan ambos estudios desde los 40 años.

## Diagnóstico precoz del cáncer prostático

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

Su objetivo está marcado por:

- Disminuir la mortalidad como consecuencia del cáncer de próstata.
- Calidad de vida. Aumentar los años de vida ajustados por la calidad.

Podemos definir dos grupos de cribado precoz:

A. Diagnóstico precoz poblacional o colectivo: entendido éste como el cribado que forma parte de un estudio o análisis, y que lo inicia la persona encargada de dicho cribado.

B. Diagnóstico precoz oportunista: es un cribado individual, que busca la propia persona, el mismo sujeto objeto de diagnóstico es el que busca la exploración y estudio por parte del médico [205, 210, 298].

Con el fin de intentar mejorar el rendimiento diagnóstico de los elementos “clásicos” de cribado (PSA y ecografía transrectal) se han hecho en los últimos años multitud de estudios, y se han ido introduciendo nuevos métodos (ecografía transrectal en 3D, color doppler, power doppler y contraste ultrasonográfico) para completar a los usados inicialmente y que permitan un enfoque diagnóstico más adecuado del paciente con sospecha clínica de cáncer de próstata [205, 282].

Según los resultados de varios ensayos actuales aleatorizados, la mayor parte de las principales sociedades urológicas, concluyen que, a día de hoy, no resulta apropiado el cribado colectivo generalizado del cáncer de próstata.

Pero, por el contrario, la detección precoz individualizada (cribado oportunista) debe ofrecerse a personas tras una buena educación e información sanitaria.

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

- Necesidad de limitar y restringir la indicación de biopsia prostática [299]:  
Aumentando fundamentalmente la rentabilidad diagnóstica del PSA.

Se han desarrollado diversas formas moleculares del PSA en función de distintos parámetros como la edad, el volumen prostático y de la Zona Transicional, velocidad de

PSA, etc, con el objetivo de aumentar su especificidad sin provocar una pérdida importante en su sensibilidad.

– Aumentar el rendimiento diagnóstico de la biopsia prostática mediante [205] elementos de diagnóstico por imagen, que nos permitan un mejor análisis morfológico de la glándula prostática y aumentar la habilidad de discriminar lesiones benignas y malignas, realizando biopsias prostáticas dirigidas.

La mejora de nuestro esquema de biopsia prostática para conseguir una mayor tasa de detección, realizando biopsias selectivas sobre zonas sospechosas e intentando disminuir el número de cilindros aleatorios innecesarios.

#### 1.2.5.Pronóstico

Dado que el cáncer de próstata se va a manifestar clínicamente en casi el 10% de los varones mayores de 50 años es importante definir los grupos de pacientes con potencial peor evolución para adoptar conductas terapéuticas más intensivas, así como en los casos que se prevé un comportamiento indolente proponer estrategias conservadoras [3], [262],[284].

Si añadimos a la valoración de Gleason el estadio tumoral, usando la clasificación TNM, de la enfermedad, la certeza del pronóstico será aún mayor [300].

Es importante resaltar que la estimación del grado de Gleason es mucho más exacta si proviene de una biopsia prostática [300].

El nivel de PSA en el momento del diagnóstico del cáncer de próstata es un dato clínico que puede relacionarse con diferentes factores desfavorables postquirúrgicos, como son la invasión de la cápsula prostática, el tamaño del tumor o márgenes quirúrgicos positivos.

Tras la extirpación de la próstata quirúrgicamente, el PSA puede volver a aumentar después de desaparecer, fenómeno llamado progresión bioquímica, que puede significar que existe una recurrencia del cáncer [300].

En general, los pacientes que cumplen al menos dos de los siguientes criterios tienen una probabilidad de afectación ganglionar de un 40% [3]:

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



También es posible identificar a los pacientes con un riesgo de afectación ganglionar menor del 1%, en los cuales no sería necesario una linfadenectomía previa [3], [262].

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

Tabla 7. Porcentaje de pacientes con metástasis linfáticas según el estadio y el grado de Gleason [3].

La afectación de ganglios linfáticos implica que un 80% de los pacientes desarrollaran metástasis a distancia en los 5 primeros años tras el diagnóstico [3], [262].

La supervivencia a los 5 años es de más del 90% para los estadios I, del 80% para los estadios II, del 48% para estadio III y del 21% para estadios IV [3], [262], [284].

La base para determinar los factores pronósticos es el conocimiento y comprensión de la historia natural de la enfermedad y cómo diversos factores influyen en su progresión [301].

Varios hallazgos clínicos, bioquímicos y patológicos han sido utilizados para predecir el pronóstico de pacientes con carcinoma de próstata [302, 303]:

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

Se usa la combinación de dichos factores, formando grupos de riesgo que permite obtener información pronóstica más exacta que con cada uno de ellos de modo individual.

Estos factores nos aportan valiosos datos para poder estimar la calidad de vida así como el pronóstico.

Son factores de riesgo individuales:

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

Pero a pesar de múltiples estudios y conocimiento de estos factores, hasta la fecha, no se ha demostrado consistentemente la utilidad de estas variables [10, 303].

De una forma general los factores pronósticos se pueden agrupar en:

- 1) Características del Huésped

#### Raza

La raza negra está demostrado que se asocia a un riesgo aumentado de mortalidad por cáncer de próstata, y consecuentemente, se ha visto que esto se relaciona con que al momento de la presentación de la enfermedad, esta se suele encontrar ya en estadios avanzados en esta raza [304-306].

En algunos estudios, se ha visto recientemente, que dentro de un estadio clínico determinado, la raza negra se asocia con tumores de mayor volumen, lo que puede ser una explicación, aún hipotética, para entender el aumento de mortalidad en esta raza [307, 308].

Otros factores que parece que determinan el peor pronóstico del cáncer de próstata en la raza negra, son ya factores no específicos de la enfermedad, como pueden ser el menor estado socioeconómico, falta de educación e información sanitaria, menos medios y más deficientes métodos diagnóstico, asistencia limitada a los centros de atención y otros comportamientos de salud [309].

#### -Edad

La tasa de incidencia edad-específica para el cáncer de próstata ha aumentado en los últimos años en todo el mundo occidental.[310].

La incidencia aumenta en hombres a partir de los cuarenta años (1-2 por 100.000 y por año) hasta un pico a los ochenta (1.200 por 100.000 para caucasianos y 1.600 por 100.000 para afro-americanos) [311].

La edad del paciente, en el momento del diagnóstico, presenta relación directa con la mortalidad cáncer-específica.

Cuando el cáncer de próstata se diagnostica antes de los 60 años, el riesgo es tan elevado como del 80 %.

Por ello, los pacientes jóvenes con una esperanza de vida de más de 15 años es de esperar que se beneficien de cirugía radical.

Mientras que estos pacientes de menor edad, se ha visto peor comportamiento tumoral como resultado de la radioterapia.

Y por el lado opuesto, el tratamiento conservador es una opción válida para pacientes por encima de los 70 años con cánceres de bajo grado, clínicamente localizados en la próstata y con una esperanza de vida menor de 10 años [312].

#### Extensión del Tumor

El volumen del tumor en el momento del diagnóstico es uno de los factores pronósticos más determinantes [312, 313].

Son hallazgos de mal pronóstico, ya que la invasión de estas estructuras está relacionada con la aparición de metástasis linfáticas y óseas, lo cual, claramente ensombrece significativamente el pronóstico.

Así, según su extensión en el cáncer de próstata se pueden definir los siguientes estadios [314]:

Estadio I: Cáncer restringido únicamente a próstata. También se denomina estadio A1.

Estadio II: El cáncer está más avanzado que en el estadio I, pero aún no se ha extendido fuera de la próstata. El cáncer de próstata en este estadio también se denomina estadio A2, B1 o estadio B2.

Estadio III: El cáncer se ha extendido más allá de la capa externa de la próstata hasta los tejidos vecinos. Afecta a vesículas seminales. También llamado estadio C. 32

Estadio IV: El tumor se ha extendido a ganglios linfáticos cerca o lejos de la próstata o a otras partes del cuerpo como recto, vejiga, pulmón o hueso (metástasis). También se denomina D1 o D2 .

## Arquitectura tumoral

El grado de diferenciación celular y arquitectural expresado por Gleason es otro de los factores pronósticos fundamentales del cáncer de próstata [315-317].

Este sistema clasifica microscópicamente a las células desde bien diferenciadas (grado 1) hasta muy indiferenciadas (grado 5) [318].

## Citología tumoral

Algunos estudios tratan de usar la estimación computarizada de la redondez nuclear, como método pronóstico de alta fiabilidad [319-321].

## Biología tumoral

Los estudios de biología tumoral pueden ser realizados mediante cultivo celular.

De su análisis podemos obtener información sobre factores de crecimiento, expresión oncogénica del tumor y la respuesta inmune del huésped.

## Respuesta al tratamiento

El cese de la respuesta al tratamiento del bloqueo androgénico completo, es un índice de mal pronóstico, y se corresponde, en numerosos casos, con una fase de progresión tumoral acelerada [322].

## Factores de tipo bioquímico

-Hemoglobina, Hematocrito, Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), fosfatasa alcalina, fosfatasa ácida prostática, PSA.

## Metástasis

La presencia o ausencia de metástasis a distancia es el factor pronóstico clínico más importante [201].

Los pacientes con afectación regional de ganglios linfáticos alcanzan mayor supervivencia cuando éstos son extirpados por cirugía con radioterapia asociada [323].

Sin embargo, aquellos con metástasis linfáticas y micrometástasis óseas suelen estar unidos a una progresión de la enfermedad, con la consecuente disminución de la esperanza de vida a los 10 años [324].

Algunos casos de cáncer de próstata, son diagnosticados tardíamente, y las metástasis a distancia ya están presentes. Estos pacientes tienen mal pronóstico con una media de supervivencia de aproximadamente dos años [325].

En pacientes con carcinoma de próstata metastásico, el tratamiento hormonal, en especial la deprivación androgénica, se presenta como el abordaje terapéutico principal.

La mayoría de estos pacientes responden favorablemente a este tratamiento, sin embargo, la duración de la respuesta a éste y la supervivencia posterior es altamente variable [326].

Marcadores bioquímicos usados con frecuencia en la práctica clínica diaria como son: la hemoglobina, VSG y fosfatasas alcalinas, tienen un importante impacto pronóstico por su relación con la existencia de lesiones óseas [327].

## CLASIFICACIÓN

Clasificación TNM (Tumor-Ganglios-Metastasis) de 2009 del cáncer de próstata [328].

Clasificación TNM (Tumor-Ganglios-Metástasis) del cáncer de próstata.

T - Tumor primario

TX No se puede evaluar el tumor primario.

T0 Ausencia de datos de tumor primario.

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

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

T1b El tumor es un hallazgo histológico fortuito en más del 5 % del tejido resecado.

T1c Tumor identificado en una biopsia por punción (por ejemplo, debido a una concentración elevada de antígeno prostático específico [PSA]).

T2 Tumor limitado a la próstata (1).

T2a El tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos.

T2b El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a los dos lóbulos.

T2c El tumor afecta a los dos lóbulos.

T3 El tumor se extiende a través de la cápsula prostática(2).

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

T3b El tumor invade una o ambas vesículas seminales.

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

N - Ganglios linfáticos regionales(3).

NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales.

N1 Metástasis ganglionares regionales.

M - Metástasis a distancia(4).

MX No se pueden evaluar las metástasis a distancia.

M0 Ausencia de metástasis a distancia.

M1 Metástasis a distancia.

M1a Ganglios linfáticos no regionales.

M1b Huesos.

M1c Otros focos.

*1.Un tumor hallado en uno o ambos lóbulos mediante una biopsia por punción, pero que no es palpable ni visible en las pruebas de imagen, se clasifica como T1c.*

*2.La invasión del vértice de la próstata, o de la cápsula prostática (pero sin sobrepasarla), no se clasifica como pT3, sino como pT2.*

*3.Las metástasis no mayores de 0,2 cm pueden designarse pN1 mi.*

*4.Cuando exista más de un foco de metástasis, debe utilizarse la categoría más avanzada.*

### Agrupamiento pronóstico

Grupo I	Grupo IV T1c-c N0 M0 T2a N0 M0	PSA < 10 PSA < 10	Gleason ≤ 6 Gleason ≤ 6
Grupo IIA	T1a-c N0 M0 T1a-c N0 M0 T2a,b N0 M0	PSA < 20 PSA ≥ 10 < 20 PSA < 20	Gleason 7 Gleason ≤ 6 Gleason ≤ 7
Grupo IIB	T2c N0 M0 T1-2 N0 M0 T1-2 N0 M0	Cualquier PSA PSA ≥ 20 Cualquier PSA	Cualquier Gleason Cualquier Gleason Gleason ≥ 8
Grupo III	T3a, b N0 M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
Grupo IV	T4 N0 M0 Cualquier T N1 M0 Cualquier T y N M0	Cualquier PSA Cualquier PSA Cualquier PSA	Cualquier Gleason Cualquier Gleason Cualquier Gleason

Tabla 8. Agrupamiento pronóstico del cáncer de próstata

En casos concretos en los que no se pueda disponer del PSA o de la puntuación de Gleason, la graduación será determinada en función del Tc.

Cuando no se disponga de ninguno de ellos, no es posible el agrupamiento pronóstico, por lo que ha de emplearse el agrupamiento por estadíos.

### Tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata

El tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata (CaP) consiste en la prostatectomía radical (PR), que consiste en la extirpación de toda la próstata entre la uretra y la vejiga, y la resección de ambas vesículas seminales, junto con el tejido circundante suficiente para obtener un margen negativo. A menudo, este procedimiento se acompaña de disección de los ganglios linfáticos pélvicos bilateral. En los hombres con CaP

localizado y una esperanza de vida >10 años, el objetivo de la PR en cualquier enfoque debe ser la erradicación de la enfermedad, así como también la preservación de la continencia y la potencia siempre que sea posible [304].

Actualmente, la PR es el único tratamiento para el CaP localizado que muestra un beneficio en la supervivencia global y en la supervivencia cáncer específica, en comparación con el tratamiento conservador [329].

La experiencia quirúrgica ha disminuido las tasas de complicaciones de la PR y ha mejorado los resultados de curación del cáncer [330, 331]. Si se realiza por un cirujano experimentado, la calidad de vida posterior del paciente debe ser satisfactoria. Las menores tasas de márgenes quirúrgicos positivos para los cirujanos con alto volumen de cirugías sugieren que la experiencia y la atención cuidadosa a los detalles quirúrgicos, ajustadas por las características del cáncer que está siendo tratado, pueden reducir las tasas de márgenes quirúrgicos positivos y mejorar el control del cáncer con la PR [332, 333].

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

## 2. VIGILANCIA DE LA SALUD

### 2.1. Concepto

Se entiende por Vigilancia de la Salud, aquellas actividades de la medicina del trabajo que actúan sobre la enfermedad, de forma diagnóstica, antes de que den síntomas; es decir: en el período asintomático.



## 2.2.Legislación

2.2.1 La Ley 31/1995, de 8 de noviembre, define en artículo 22, la Vigilancia de la Salud[334]:

1.El empresario garantizará a los trabajadores a su servicio la vigilancia periódica de su estado de salud en función de los riesgos inherentes al trabajo.

Esta vigilancia sólo podrá llevarse a cabo cuando el trabajador preste su consentimiento. De este carácter voluntario sólo se exceptuarán, previo informe de los representantes de los trabajadores, los supuestos en los que la realización de los reconocimientos sea imprescindible para evaluar los efectos de las condiciones de trabajo sobre la salud de los trabajadores o para verificar si el estado de salud del trabajador puede constituir un peligro para el mismo, para los demás trabajadores o para otras personas relacionadas con la empresa o cuando así esté establecido en una disposición legal en relación con la protección de riesgos específicos y actividades de especial peligrosidad. En todo caso se deberá optar por la realización de aquellos reconocimientos o pruebas que causen las menores molestias al trabajador y que sean proporcionales al riesgo.

2.Las medidas de vigilancia y control de la salud de los trabajadores se llevarán a cabo respetando siempre el derecho a la intimidad y a la dignidad de la persona del trabajador y la confidencialidad de toda la información relacionada con su estado de salud.

3.Los resultados de la vigilancia a que se refiere el apartado anterior serán comunicados a los trabajadores afectados.

4.Los datos relativos a la vigilancia de la salud de los trabajadores no podrán ser usados con fines discriminatorios ni en perjuicio del trabajador. El acceso a la información médica de carácter personal se limitará al personal médico y a las autoridades sanitarias que lleven a cabo la vigilancia de la salud de los trabajadores, sin que pueda facilitarse al empresario o a otras personas sin consentimiento expreso del trabajador. No obstante lo anterior, el empresario y las personas u órganos con

responsabilidades en materia de prevención serán informados de las conclusiones que se deriven de los reconocimientos efectuados en relación con la aptitud del trabajador para el desempeño del puesto de trabajo o con la necesidad de introducir o mejorar las medidas de protección y prevención, a fin de que puedan desarrollar correctamente su funciones en materia preventiva.

5. En los supuestos en que la naturaleza de los riesgos inherentes al trabajo lo haga necesario, el derecho de los trabajadores a la vigilancia periódica de su estado de salud deberá ser prolongado más allá de la finalización de la relación laboral, en los términos que reglamentariamente se determinen.

6. Las medidas de vigilancia y control de la salud de los trabajadores se llevarán a cabo por personal sanitario con competencia técnica, formación y capacidad acreditada.

La Vigilancia de la Salud, debe entenderse como una de las actividades fundamentales de la prevención de la salud de los trabajadores.

2.2.2 Los puntos básicos de consenso sobre los reconocimientos médicos preventivos para trabajadores:

1. Los exámenes de salud para trabajadores deben realizarse bajo dirección médica. Serán específicos atendiendo a los riesgos a los que estén expuestos los trabajadores en el lugar de trabajo. Están basados en pruebas de control biológico y vigilancia sanitaria en el trabajo, siempre que estén disponibles, su realización sea factible y sean efectivas.

2. Tanto el médico del trabajo como los técnicos de prevención deben identificar todos los factores de riesgo que existan en las empresas.

3. Los exámenes de salud pueden incluir distantes pruebas para detectar enfermedades o factores de riesgo que sean extralaborales, según los protocolos establecidos por la autoridad sanitaria.

4. Las conclusiones de los exámenes de salud serán confidenciales, y sólo se debe comunicar al empresario en términos de aptitud para el puesto de trabajo que se trate.

5. Cuando se detecte una enfermedad fruto del exámen de salud, se debe evaluar su carácter profesional o común, siempre con criterios de objetividad. Si se ve relación acusal con el trabajo, deben adoptarse las medidas de tipo preventivo para evitar que puedan aparecer más casos. Una vez detectada la enfermedad el trabajador debe ser derivado con la correspondiente interconsulta a otros niveles, para determinar con precisión el diagnóstico.

6. Todo protocolo empleado en los exámenes de salud debe ser evaluado de forma periódica en términos de coste efectividad para garantizar en todo momento una calidad científica y técnica, con los adecuados controles de calidad[335].

#### Ley de prevención de riesgos laborales (art. 47 y 48)

Tienen carácter de infracciones administrativas graves la adscripción de los trabajadores a puestos de trabajo cuyas condiciones fuesen incompatibles con sus características personales; la adscripción a puestos de trabajo de los trabajadores que se encuentren manifiestamente en estados o situaciones transitorias que no respondan a las exigencias psicofísicas de los respectivos puestos de trabajo; la no realización de los reconocimientos médicos y pruebas de vigilancia periódica de la salud, de acuerdo con la normativa; no comunicar a los trabajadores afectados los resultados de los mismos; no registrar y archivar los datos obtenidos de las evaluaciones, controles, reconocimientos, investigaciones o informes a que se refieren los artículos 22 y 23; y no llevar a cabo una investigación en caso de producirse daño para la salud de los trabajadores, o de tener indicios de que las medidas preventivas son insuficientes.

Se consideran infracciones administrativas muy graves el incumplimiento del deber de confidencialidad sobre los datos de la salud, en los términos del artículo 22.4.

Es asimismo infracción muy grave la adscripción de trabajadores a puestos de trabajo cuyas condiciones fuesen incompatibles con sus características personales conocidas cuando de ello se derive un riesgo grave e inminente, así como, en dichas circunstancias, la adscripción a puestos de trabajo de los trabajadores que se encuentren manifiestamente en estados o situaciones transitorias que no respondan a las exigencias psicofísicas de los respectivos puestos de trabajo[336].

Según el artículo 196 del Texto Refundido de la Ley General de la Seguridad Social (Real Decreto Legislativo 1/1994 de 20 de Junio), se establece que todas las empresas que hayan de cubrir puestos de trabajo con riesgos de enfermedades profesionales están obligadas a practicar un reconocimiento médico previo a la admisión de los trabajadores que hayan de ocupar aquellos y a realizar los reconocimientos periódicos que para cada tipo de enfermedad se establezcan.

El control de la salud de los trabajadores expuestos a riesgos profesionales debe ser la prevención de las enfermedades en el trabajo. Ello supone, más allá del estudio de la enfermedad, una valoración del riesgo al que esté expuesto a través de tres condiciones: evaluación de los factores de riesgo, variables de la exposición a los factores de riesgo, y valoración de aquellos indicadores de dosis y de efecto-daño. La evaluación de los aspectos médicos debe ampliarse a la valoración del ambiente de trabajo, con el propósito de elaborar una estrategia preventiva total, que debe ser específica para cada empresa y para cada puesto de trabajo, y debe realizarse de acuerdo con criterios deontológicos objetivos, para evitar que se convierta en una “selección de personal”. [337].

Tal es así, que el control sanitario para la prevención en los trabajadores se apoya en dos instrumentos fundamentales: por un lado el control ambiental de los factores de riesgo en el trabajo y por otro en el control del estado de salud actual de los trabajadores. El control ambiental de los factores de riesgo laboral se realiza mediante su identificación, evaluación y medición de su importancia por comparación a criterios estandarizados – como los TLV®, (Threshold Limit Values) de la ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) [338] – y adopción de medidas correctoras. El control del estado de salud de los trabajadores se efectúa mediante el examen clínico de los mismos, aplicando instrumentos de control biológico, detección precoz o pruebas diagnósticas [339].

El control del medio ambiente, el control biológico y la detección precoz son actividades complementarias que tienen como fin último, la prevención [340]. El control del medio ambiente y el control de la propia biología, están relacionados con el concepto de prevención primaria, que tiene como finalidad evitar la aparición de enfermedades antes de que se produzcan, mientras que la detección/diagnóstico precoz o cribado, se refiere al concepto de prevención secundaria que persigue la detección de

las enfermedades en sus estadios precoces, cuando aún son susceptibles de ser tratadas con éxito[341].

Los exámenes de salud preventivos, pueden definirse como una actividad sanitaria que debe tener una dirección médica, que tiene que ser con fines preventivos, que es para medir el estado de salud de los trabajadores frente a un riesgo específico, y que va a incluir, mediciones de tipo biológico, detectar factores de riesgo, evaluando su estado de salud, y conllevando acciones para corregir o minimizar los riesgos, mediante otras acciones (inmunizaciones, consejos médicos, adopción de medidas de promoción de la salud..)

El examen de salud al inicio del trabajo tiene como objetivo el determinar si el trabajador padece patologías que puedan suponer un peligro para sus compañeros de trabajo (o para terceras personas, trabajadores o no), si el trabajo entraña cualquier riesgo para su salud o si existen trabajos distintos que no deban ser encomendados, mediante el estudio de las características físicas, sensoriales, fisiológicas y psicológicas del trabajador teniendo en cuenta su historial médico laboral; mientras que el examen de salud periódico tiene por objeto investigar el estado de salud del trabajador en el puesto que desempeña, asegurarse que dicho trabajador no tiene enfermedad y que sus facultades son compatibles con su labor, y que el trabajo que realiza no causa trastornos ni lesiones [342], al mismo tiempo se debe adaptar el trabajo al trabajador y no al contrario. Con el examen de salud, se pretende determinar la aptitud del trabajador para una labor, es decir, la relación entre las exigencias del trabajo y las aptitudes de la persona [343] comprobando además, en el caso de los exámenes de salud periódicos, si el trabajo ha producido alteraciones en la salud del trabajador que hubieran podido afectar a su aptitud para el trabajo que viene realizando.

Lo que se persigue es tener una idea lo más cercana posible de la aptitud del trabajador para ese trabajo, adaptando las aptitudes de la persona al puesto.

Todos los resultados de los exámenes médicos laborales deben ser registrados en archivos confidenciales, y custodiados bajo la responsabilidad del médico del trabajo y deben ser comunicados a la dirección de la empresa únicamente en términos de aptitud desde el punto de vista médico para el trabajo concreto, o de limitaciones necesarias en la asignación de tareas o de exposición de factores de riesgo laboral [344], elementos

que vienen recogidos en nuestro ámbito normativo en el artículo 22 de la Ley de Prevención de Riesgos Laborales.

### 2.3. Vigilancia de la salud prostática

Se entenderá por vigilancia de la salud prostática aquellas acciones que se realicen para detectar patología que afecte a la próstata.

#### 2.3.1. Vigilancia de la HBP

Para la vigilancia de la Hipertrofia Benigna de Próstata (HBP), se debe utilizar aquellas exploraciones clínicas y determinaciones bioquímicas, que permitan detectar aumento del tamaño de la próstata por encima de lo normal.

De esta forma debemos tener en cuenta algo fundamental en cuanto a la detección precoz de la HBP antes de que de síntomas, como es el tacto rectal.

La sintomatología derivada del aumento del tamaño prostático como es la sensación de urgencia miccional, pérdida de fuerza en el chorro de la orina, goteo posmiccional, síntomas de la obstrucción uretral a nivel de la próstata, pueden ayudarnos a detectar la HBP.

Se debe saber diferenciar los síntomas irritativos de los obstructivos:

Síntomas Irritativos: polaquiuria, nicturia, urgencia o deseo imperioso (con o sin incontinencia), dolor en hipogastrio y goteo terminal o posmiccional [90].

Estos síntomas son debido a la alteración que se produce en la dinámica vesical provocada por la obstrucción del cuello vesical que ocasiona contracciones involuntarias del Músculo Detrusor.

Síntomas Obstructivos: disminución de la fuerza y calibre del chorro miccional, dificultad en el inicio de la micción, prensa abdominal, chorro entrecortado, sensación de vaciado incompleto y goteo terminal o posmiccional [90].

### 2.3.2. Vigilancia del cáncer de próstata ¿screening?

El cribado es la prueba que se emplea para detectar una enfermedad potencial en una persona que no tiene signos ni síntomas de esa enfermedad. Tanto el cribado masivo (mass screening) como la detección oportunística (case finding), necesitan una detección precoz con el objetivo de identificar a aquellos pacientes que tienen una elevada posibilidad de tener la enfermedad, y a ellos se debería someter a un estudio posterior para confirmar o descartar el diagnóstico. [345, 346].

Las pruebas de detección precoz se ofertan a pacientes asintomáticos que no han demandado ninguna actividad preventiva, por eso tenemos que estar seguros que la atención que se le ofrece va a ser beneficiosa para el paciente. [347-350].

Sin embargo, son los ensayos clínicos aleatorizados sobre las pruebas de detección precoz los que continúan siendo el único método fiable para valorar las pruebas de cribado; tal es así que hay quien opina que solo se debería hacer cribado de una enfermedad cuando los estudios aleatorizados hayan demostrado que en la población asintomática pueda beneficiarse de la detección temprana de la enfermedad. [351].

A los 10 años la supervivencia se relaciona con el momento del diagnóstico, y se estima que el 75% de los pacientes con tumor localizado en la próstata, en el 5% hay extensión regional y en un 15% es cuando existen metástasis a distancia [352].

En la American Cancer Society, se estima que la prevalencia de cáncer de próstata es de un 2.4% en la población asintomática [353]. Estas cifras dan un valor predictivo positivo del PSA, que oscila entre el 28 y el 35%, eso significa que una tercera parte de los que tienen elevado el PSA por encima de 4 ng/ml tendrán efectivamente un cáncer de próstata en la biopsia, mientras que el resto serán biopsias normales es decir, falsos positivos [354, 355].

Hasta ahora la mejor manera de minimizar la presencia de resultados de falsos positivos sería la combinación de medir niveles elevados de PSA con el tacto rectal, para de esa

manera elevar el valor predictivo positivo al 49%, si ambas pruebas son anormales [356-358].

Lo verdaderamente importante es saber si la detección precoz del cáncer de próstata mediante la medición del PSA va a mejorar la salud de los pacientes, es decir, si el diagnóstico temprano y la actitud terapéutica derivada, van a ser capaces de reducir la morbimortalidad y si el tratamiento aplicado en fase asintomática va a ser mejor que el aplicado en fase con síntomas, cuestión que hasta ahora se cumple en el cáncer de mama, cáncer cervical y cáncer colorrectal [359]. Sin embargo hay poca evidencia y además indirecta de que el cribado en el cáncer de próstata reduzca la mortalidad o la morbilidad de estos enfermos [360-362]. Además una prueba de detección precoz solo debería aplicarse en el caso de demostrar un beneficio en la reducción de la morbimortalidad en ensayos clínicos aleatorizados. Y estos ensayos se están desarrollando en Estados Unidos, y Europa, pero sus resultados no estarán disponibles hasta dentro de una década, en 2004 [363].

Si aceptamos el valor predictivo positivo de la medición del PSA, que oscila entre el 28 y 35%, ello significa que dos de cada tres varones con resultados anormales, no tendrán cáncer. Y antes que sea descartado serán sometidos a las molestias e inconvenientes de los nuevos test (repetición PSA, ecografía, biopsias, etc..) y la ansiedad que conlleva el conocimiento de un resultado positivo y la espera de nuevos resultados. También hay que añadir las posibles complicaciones de un tratamiento una vez que se ha diagnosticado: como son la impotencia, incontinencia, estenosis uretral, tromboembolismo, infecciones, etc..con tasas de mortalidad por prostatectomía radical que varían del 0.2 al 2% [364, 365].

Hay estudios de análisis de decisiones han sugerido que la esperanza de vida disminuye con el cribado si se va a tener en cuenta la calidad de vida [350, 356, 366].

El valorar el cribado con PSA hace necesario ver la repercusión sobre la oferta de otros servicios sanitarios, ya que el tiempo dedicado a esta tarea puede ir en detrimento de otras actividades preventivas, o asistenciales [367].

La mayor utilidad de la determinación del PSA es para el seguimiento de un proceso ya diagnosticado ya que su elevación es sensible para ver si hay recidiva tumoral [368, 369].



Los que defienden el cribado con PSA consideran que los beneficios superan a los riesgos y argumentan que es preciso esperar hasta que existan mejores evidencias, mientras tanto miles de personas mueren de cáncer prostático, y esto no parece ético. Los que critican el cribado con PSA consideran que los riesgos son mayores que los beneficios y en este caso lo que no es ético es aconsejar el cribado a la vista de los conocimientos actuales (*primum non nocere*) [367].

Sólo podría justificarse el diagnóstico mediante PSA y tacto rectal en aquellos pacientes sintomáticos que acuden a consulta por prostatismo y siempre y cuando tengan una edad inferior a los 70 años y su expectativa de vida supere los 10 años [356, 366, 370, 371].

Para la evaluación de la eficacia del cribado del cáncer de próstata, se han publicado dos grandes ensayos aleatorios: el Ensayo para cáncer de próstata, de pulmón, colorrectal y ovario, (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovary –PLCO- en EEUU y el Estudio Europeo Aleatorizado De Detección de Cáncer de Próstata) (European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer –ERSPC- en Europa (nivel de evidencia: 1b) [372, 373].

La toma de decisión de someterse a detección de PSA debería consensuarse entre el médico y el paciente, teniendo en cuenta toda la información disponible y las distintas ventajas e inconvenientes. Una determinación inicial del PSA a los 40 años sobre la que podría incluir cribados posteriores [373-375]. (Grado de recomendación: B). El cribado en un intervalo de 8 años podría ser suficiente en varones con valores iniciales de PSA  $\leq$  1ng/ml [373]. No sería necesario realizar pruebas de PSA adicionales en valores mayores de 75 años y un PSA inicial  $\leq$  3ng/ml debido al riesgo extremadamente bajo de mortalidad por cáncer de próstata [376].

En el estudio se detecta un riesgo sobrediagnóstico y sobretratamiento, puesto que el 37% de los diagnosticados son pacientes de bajo riesgo con comorbilidad asociada, en los cuales la ventaja que aportan los tratamientos con intención curativa si minimiza por el impacto sobre la expectativa de vida [377].

Las políticas de cribado oportunista y/o diagnóstico precoz parecen ser efectivas, dada la disminución de mortalidad en aquellos países con estas prácticas [378].

La disponibilidad de datos de incidencia, datos sociodemográficos, datos clínicos asociados, pueden permitir el consumo de recursos y costes que están asociados. Por último hay que destacar que los resultados en cuanto a prácticas de indicaciones y método de biopsias reflejan una buena adecuación a las Guías de Prácticas Clínicas europeas y americanas actuales [379, 380].

No existen guías españolas de cómo se ha de tratar en atención primaria la HBP. Actualmente son las guías de la Asociación Europea la referencia [381], pero en ellas no se definen cuáles son las actuaciones a realizar en uno u otro nivel. Se recomienda valorar los niveles de PSA en todos los hombres mayores de 50 años que consulten por STUI, en aquellos mayores de 45 años que tengan dos o más antecedentes de familiares de primer grado con CP, en aquellos varones de raza negra mayores de 45 años [110, 359, 382-385].

En el caso de aquellos pacientes que no tienen síntomas y son mayores de 50 años, la petición de PSA es controvertida [386].

En el cribado del cáncer de próstata el sobrediagnóstico y el tratamiento están relativamente establecidos [387, 388]. Los métodos de cribado constituyen fundamentalmente un mecanismo de alerta, más que diagnóstico [389]. El cribado tiene dos objetivos principales: uno es detectar enfermedad en un estadio precoz de desarrollo; el otro es detectar factores de riesgo que pueden incrementar la probabilidad de la persona que los posee de desarrollar la enfermedad, con el objetivo de modificar el factor de riesgo o factores preventivos.

Las características más importantes que debe tener una prueba de cribado son su sensibilidad (probabilidad de que la prueba detecte una enfermedad o factor existente), productividad (proporción de población que se ha detectado que posee la enfermedad o factor), y valor predictivo (probabilidad de que personas con una prueba positiva tengan la enfermedad o factor y de que personas con una prueba negativa no los tengan), así como el tiempo de adelanto en la detección de la enfermedad (incremento de la proporción de pacientes con la enfermedad detectada en estadios precoces) [390]. El valor predictivo está en relación directa con la prevalencia de la enfermedad o factor en la población [391].

Otro elemento importante de las pruebas de cribado es la fiabilidad o reproductibilidad, es decir, la capacidad de dar los mismos resultados cuando se repiten las mediciones en condiciones similares, o lo que es lo mismo, ausencia de variación en las medidas. Las variaciones entre medidas repetidas tienen como fuente cambios en las características de la variable sometidas a medición, errores en la persona que efectúa la medición, y errores en el instrumento de medida [392]. La primera fuente de variación es propia de los fenómenos biológicos, pero los errores en el observador y en los instrumentos de

medida deben ser minimizados al máximo mediante la aplicación estricta de protocolos de procedimiento y verificación de la calidad técnica de los instrumentos de medida.

Las enfermedades y factores de riesgo sobre las que dirigir programas de cribado deben cumplir las siguientes condiciones: ser un importante problema de salud pública, tener una historia natural bien conocida, tener una fase de latencia identificable, duradera y de prevalencia elevada en la población a cribar, existencia de criterios bien establecidos para el diagnóstico, y el tratamiento efectuado en la fase subclínica debe mejorar su pronóstico.

Según los datos estimados de la IARC (International Agency for Research on Cancer) para el año 2000 situaban en España una tasa ajustada de incidencia para el cáncer de próstata (CP) alrededor de 29 por cada 100.000 hombres, y una tasa ajustada de mortalidad de 14, convirtiéndose en el cuarto tipo de tumor en cuanto a incidencia y en el tercero en cuanto a mortalidad [393, 394].

Dentro de los factores de riesgo, la edad es el principal factor identificado. Igualmente la historia familiar suele estar presente en uno de cada cuatro casos, existiendo un riesgo 2-3 veces mayor cuando existe un familiar en primer grado con dicho diagnóstico. La herencia es responsable del 10% de los CP, de modo que aquellas personas portadoras del gen BRCA 1 tienen mayor riesgo, padeciendo CP más precozmente y con mayor agresividad.

Los varones de raza negra se ha demostrado que tiene un riesgo 1,3 a 1,6 veces más alto.

De todos los factores de riesgo, los que se han demostrado con mayor evidencia (B) son la asociación causal con antioxidantes (vitamina E, licopeno y selenio), fertilizantes usados en el medio rural, sobrepeso, bajo consumo de frutas, y alto consumo de calcio, grasas y carnes.

Igualmente en el medio laboral se ha demostrado la relación con la exposición a cadmio y a radiaciones ionizantes [395].

En cuanto a su cribado sistemático, la evidencia científica disponible es valorada de manera diferente por las sociedades científicas. No parece estar demostrada la utilidad de la detección sistemática mediante búsqueda oportunista en varones asintomático, pero en ausencia de sintomatología, podríamos realizar detección en aquellos varones mayores de 50 años que lo demanden [396].

El PSA varía con la edad, y se comporta como un indicador de extensión tumoral, para interpretar su valor deberíamos tener en cuenta los datos expuestos en la Tabla 1.

Tabla 9. Interpretación de los valores del PSA (Antígeno Prostático Específico)			
Edad (años)	PSA ng /ml	Nivel PSA	Interpretación
40-49	2,5	<3	Muy baja probabilidad de CP.
50-59	3,5	3-20	Probabilidad variable Valora historia clínica PSA libre
60-69	4,5	>20	Frecuente índice de CP
70-79	6,5	>50	Normalmente inicia CP con metástasis

La utilidad se ha demostrado como screening en poblaciones de riesgo, para dirigir las biopsias con aguja fina, y para valorar la extensión a vejiga y/o a vesículas seminales de un cáncer de próstata [397].

El uso de la ecografía abdominal y de la ecografía transrectal son técnicas que han demostrado una alta sensibilidad pero poca especificidad.

A nivel mundial son diferentes las Asociaciones, de notable prestigio, que recomiendan el screening para el cáncer de próstata (determinación de PSA) a partir de los 50 años. Entre ellas cabe destacar: ACS (American Cancer Society), AUA (American Urological Association) y la USPSTF, U.S. (Preventive Services Task Force). Con estos antecedentes, desde el Servicio de Prevención y Salud Laboral de la Diputación Provincial de Cádiz, desde el año 2000 se ha incluido la determinación del PSA y la realización de una ecografía prostática como parte del Reconocimiento Médico Periódico (Vigilancia de la Salud), y que se les realiza a los trabajadores varones mayores de 49 años. En este trabajo se presentan los resultados obtenidos en estos cinco años de seguimiento.

Sus resultados también están limitados por el número de pacientes incluidos en los mismos.

La conducta evolutiva de los tumores malignos de próstata viene determinada principalmente por el tiempo que tarda el tumor en duplicar su volumen (sobre todo a expensas de la muerte celular por apoptosis). Aquellos que están localizados en la próstata presentan una supervivencia a los 10 años de un 75%, los que presentan invasión ganglionar de un 55%, y los que presentan metástasis de un 15% [398, 399],[400].

Las diferentes Guías Clínicas que abordan el cribado protocolizado del cáncer de próstata aplican diferentes criterios en cuanto a la población diana. Para la American Urological Association (AUA) dicho cribado se debería realizar a varones asintomáticos mayores de 50 años, y entre 40-50 años si existen antecedentes familiares o pertenecen a un grupo étnico afro-americano [398]. Para el Singapore Ministry of Health, el grupo potencial de riesgo sería el de varón asintomático con más de 40 años [401].

Según la American Cancer Society, el cribado se debería realizar en varones mayores de 50 años de edad, y mayores con una expectativa de vida superior a los 10 años. Igualmente se realizaría en varones mayores de 45 años descendientes en primer grado del África Subsahariana [398]. Para la US Preventive Services Task Force el cribado debe realizarse en varones entre 50-70 años de edad o en mayores de 45 años con antecedentes familiares en primer grado o pertenecientes a un grupo étnico afro-americano [359].



## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO**





## **1. Hipótesis**

Existen factores que influyen en la vigilancia de la salud prostática en nuestro medio.

## **2. Objetivos del estudio**

### **Objetivos principales:**

1. Conocer la prevalencia de la investigación de la salud prostática en individuos asintomáticos en el medio rural en la asistencia sanitaria en Atención Primaria.

2. Conocer la prevalencia de la investigación de la salud prostática en individuos asintomáticos en el medio laboral hospitalario en un entorno urbano en la asistencia sanitaria en Atención Especializada.

3. Conocer factores asociados a la investigación de la salud prostática en individuos asintomáticos en el medio rural en la asistencia sanitaria en Atención Primaria.

4. Conocer factores asociados a la investigación de la salud prostática en individuos asintomáticos en el medio laboral hospitalario en un entorno urbano en la asistencia sanitaria en Atención Especializada.

### **Objetivos secundarios:**

1. Conocer la prevalencia de cáncer de próstata en individuos asintomáticos en el medio rural atendidos en Atención Primaria.

2. Conocer la prevalencia de cáncer de próstata en individuos asintomáticos en el medio laboral hospitalario en un entorno urbano.



### **III. MATERIAL Y MÉTODO**



## **1.Generalidades**

Estudio multicéntrico transversal de las actuaciones sanitarias encaminadas a la vigilancia de la salud prostática en varones de entre 50 y 70 años en dos entornos: Grupo A (n=518): varones susceptibles de vigilancia de la salud prostática en asistencia especializada en medio hospitalario, Grupo B (n=550): varones susceptibles de vigilancia de la salud prostática en asistencia en Atención Primaria en medio rural.

Se analizan edad, factores sociodemográficos, antecedentes familiares y personales, diagnósticos secundarios, dieta, IMC, hábitos tóxicos, actuaciones relativas a la vigilancia de la salud prostática. Se utilizó estadística descriptiva, análisis ANOVA, t de Student, test exacto de Fisher,  $p < 0.05$  se consideró significativo.

Se revisan los registros de actuaciones realizadas sobre varones que realizan control sanitario en el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales o actuaciones preventivas y de vigilancia en varones que no consultan por síntomas urológicos en Atención Primaria.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético y la Comisión de Investigación del Complejo Asistencial de Salamanca.

Los individuos fueron atendidos en el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales del Hospital Universitario de Salamanca, en el Centro Salud de Peñaranda (Salamanca), en el Centro Salud de Capuchinos (Salamanca), en el Centro de Salud María Auxiliadora (Béjar, Salamanca), en el Centro Salud Universidad-Centro (Salamanca). Los datos fueron analizados en el Área de Urología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca y en el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Salamanca.

Se elaboraron los cuadernos de recogida de datos (CRD): ver anexo 4.

Se elabora un documento electrónico Excell de recogida de datos que contiene las variables estudiadas. Los datos son analizados con un paquete estadístico NCSS277/GESS2007.

## **2. Instalaciones.**

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

La recolección de datos se lleva a cabo sobre la documentación clínica del Grupo de Investigación, que comienza a ser construida en enero de 2012 y llega hasta la fecha de registro de este proyecto doctoral.

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

### **3.Método.**

#### **3.1.Selección muestral.**

La selección muestral se obtiene de los registros de varones mayores de 50 años que han visitado el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales para realizar un examen de salud o han acudido a consulta de Atención Primaria en los centros participantes por patología no urológica. Los CRD se realizaron de forma simultánea en todos los centros con un diseño transversal.

En el Grupo A se investigan todos los varones de entre 50 y 70 años trabajadores del ámbito hospitalario.

En el Grupo B se realiza un muestreo transversal de los últimos 125 varones de entre 50 y 70 años que en cada centro participante han consultado por patología distinta a la prostática.

#### **3.2.Diseño del estudio.**

Se trata de un estudio transversal. A los varones mayores de 50 años que visitan el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales para realizar un examen de salud, y a los pacientes que acuden a consulta en Atención Primaria de los centros participantes por patología no prostática, se les realiza anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias.

En enero de 2012 se diseña un estudio transversal observacional en el ámbito hospitalario del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca y para Atención Primaria en los centros mencionados para investigar la penetrancia de actuaciones dirigidas a la vigilancia de la salud prostática detectable en los archivos de los registros de las visitas a Prevención de Riesgos Laborales y en Atención Primaria. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético y la Comisión de Investigación del Complejo

Asistencial Universitario de Salamanca. En ningún momento se realizaron actuaciones añadidas sobre los pacientes o individuos. En todo momento los datos han sido controlados y utilizados para el estudio cumpliendo las leyes vigentes, incluida la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, publicada en BOE número 159, de 04/07/2007, con referencia BOE-A-2007-12945, y última actualización del 02/06/2011.

### 3.3. Grupos de estudio.

Se distinguen dos grupos:

**Grupo A (GA:n=518):** varones de entre 50 y 70 años que visitan el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales para control sanitario en el ámbito de Asistencia Especializada.

En el GA se distinguen los individuos en los que sí se determinó el PSA: Subgrupo GA1 (n=364), de los que no se hizo tal determinación: GA2 (n=154).

**Grupo B (GB:n=550):** pacientes varones de entre 50 y 70 años que consultan en Atención Primaria por motivos diferentes a patología prostática.

En el GB se distinguen los pacientes en los que sí se determinó el PSA: Subgrupo GB1 (n=346), de los que no se hizo tal determinación: GB2 (n=204).

### 3.4. Variables estudiadas.

En cada grupo se analizan, estratificando según corresponda:

-Edad.

-Variables antropométricas: Peso y talla expresados como índice de masa corporal (IMC) según la fórmula

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

-Estatus laboral

-Hábitos alimenticios: Vegetal, fruta, carne, grasas (saturadas, insaturadas), hidratos de carbono (pan, dulces)

- Hábitos de ejercicio físico
- Estado civil
- Número de hijos
- Horario laboral
- Exploración física:
  - Peso en kg
  - Talla en cm
  - IMC (índice de masa corporal)
  - TA (tensión arterial): diastólica y sistólica
  - Pulso
  - Tacto rectal
- Estado clínico actual: sano ó con patologías
- Diagnósticos secundarios: Síndrome metabólico, HTA, DM, hipercolesterolemia...
- Estado respecto a la hepatitis B
- Tratamientos habituales
- Hábitos tóxicos: alcohol, tabaco, drogas...
  - Alcohol en gramos a la semana
  - Tabaco en cigarrillos al día
- Antecedentes familiares
- Antecedentes patológicos médicos
- Antecedentes quirúrgicos
- Exploraciones complementarias
  - Serología: VHB, VHC, VIH.
  - Analítica
  - Radiología
  - Otras
- PSA: valor en nanogramos/mililitro
- Origen de la visita: Atención especializada o Atención Primaria
- Observaciones de relevancia: bajas por incapacidad laboral transitoria, bajas por intervenciones quirúrgicas...
- Centro asistencial y profesional que atiende (codificado).
- Motivo de visita o consulta



#### **4. Consentimientos informados de los pacientes** (Real Decreto 651/93).

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

#### **5. Análisis estadístico.**

Se analizan los resultados con estadística descriptiva, t de Student, Chi<sup>2</sup>, test exacto de Fisher, análisis de la varianza ANOVA (con test de Scheffe's para muestras normales y Kruskal Wallis para otras distribuciones), estudios de correlación de Pearson y Spearman.

Se aceptó una significación estadística para  $p < 0,05$ .

El análisis se realizó mediante la calculadora estadística automática NSSS2006/GESS2007 y mediante la calculadora estadística online Pearson Product Moment Correlation - Ungrouped Data. Servidor 'Herman Ole Andreas Wold' @ wold.wessa.net. Servidor 'Gwilym Jenkins' @ jenkins.wessa.net. Servidor 'George Udny Yule' @ yule.wessa.net. Servidor Gertrude Mary [Cox@cox.wessa.net](mailto:Cox@cox.wessa.net).

#### **6. Conflicto de intereses.**

El estudio se lleva a cabo sin presentar conflicto de intereses: el investigador principal y los investigadores colaboradores no fueron incentivados. No se realizaron tratamientos adicionales, pruebas adicionales o gastos adicionales a los ordinarios del proceso presentado por los pacientes según los estándares de Guías de Buena Práctica Clínica y Guía de la Asociación Europea de Urología. Los gastos originados por el procesamiento de los datos y la logística fueron soportados por el Grupo de Investigación del Programa de Doctorado de Cirugía y Odontología relacionado con la APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e

Investigación en Especialidades Quirúrgicas de Castilla y León) de la Universidad de Salamanca.

## **IV. RESULTADOS**



## 1.Edad

La edad fue superior en GB ( $p=0.00003$ ). En GA edad media 60.89, SD 5.53, mediana 61, rango 51-72.

En GB edad media 65.10 años, SD 5.03, 4.88.

Las figuras 3, 4 y 5 muestran la distribución de la edad entre GA y GB.

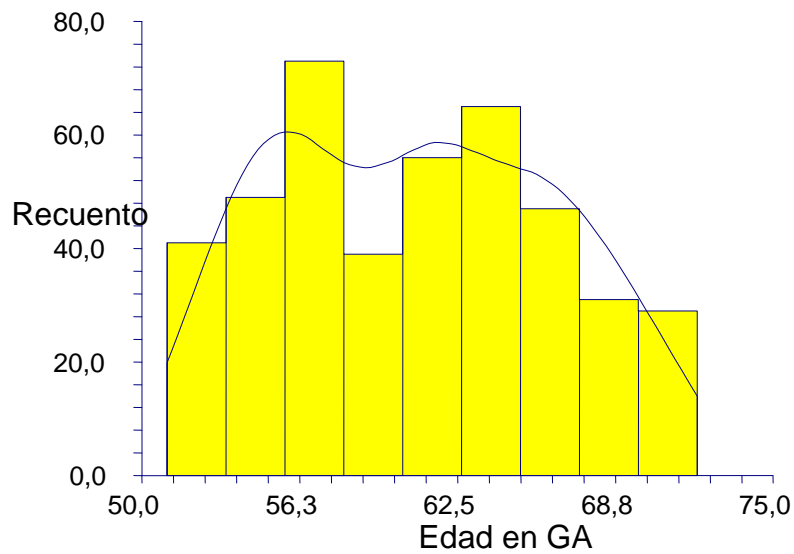


Figura 3. Edad en GA.

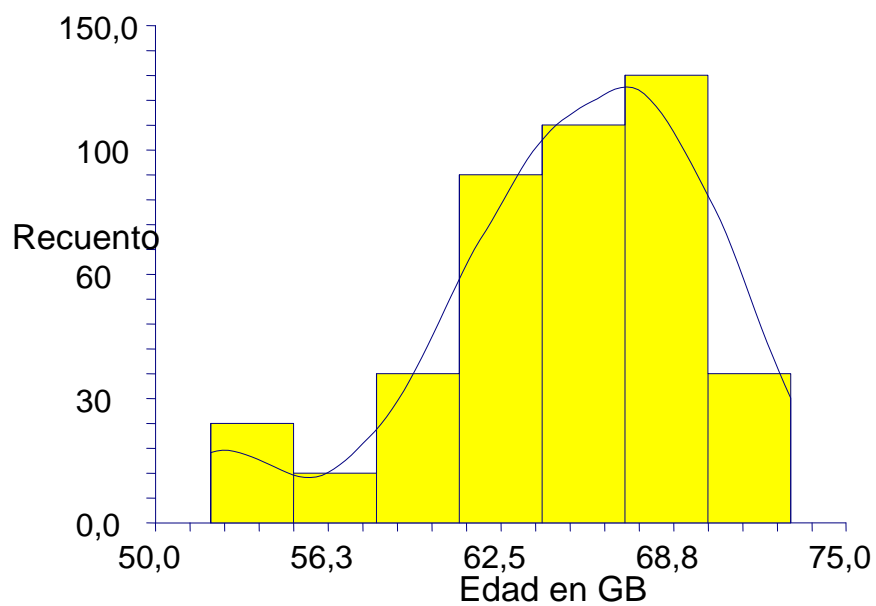


Figura 4. Edad en GB.

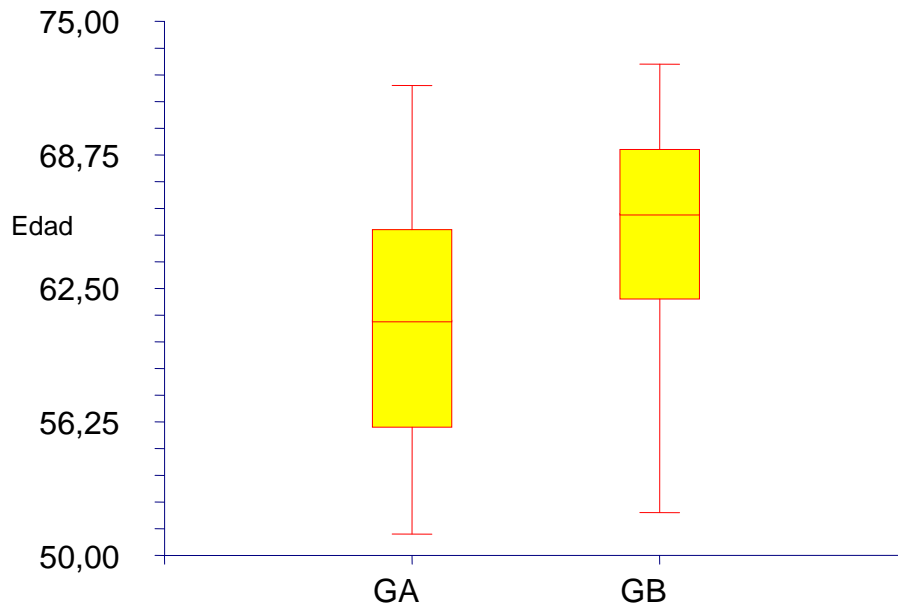


Figura 5. Comparación de edad entre GA y GB.

La edad en GA fue inferior en los individuos sin determinación de PSA (59.04 años, SD 5.37) que con determinación de PSA (61.22 años, SD 5.49) ( $p=0.003$ ).

Las figuras 6, 7 y 8 muestran la edad en GA1, GA2 y la comparación entre ellas, respectivamente.

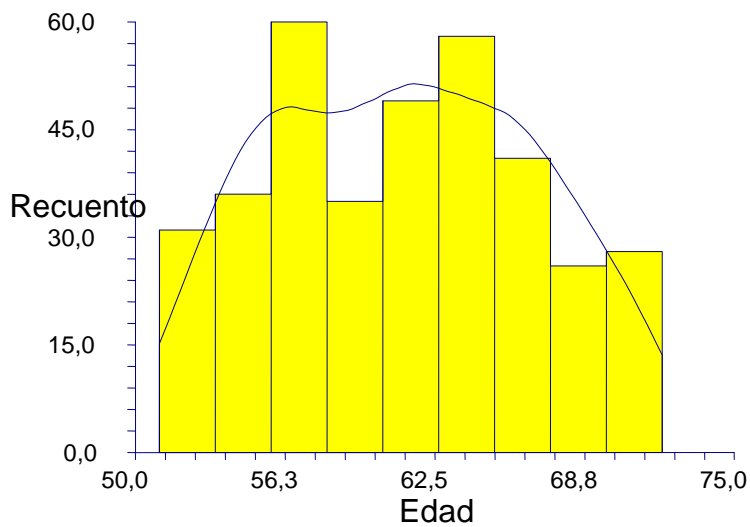


Figura 6. Edad en GA1.

Edad en GA2: media 59.05, SD 5.37, mediana 57, rango 52-70.

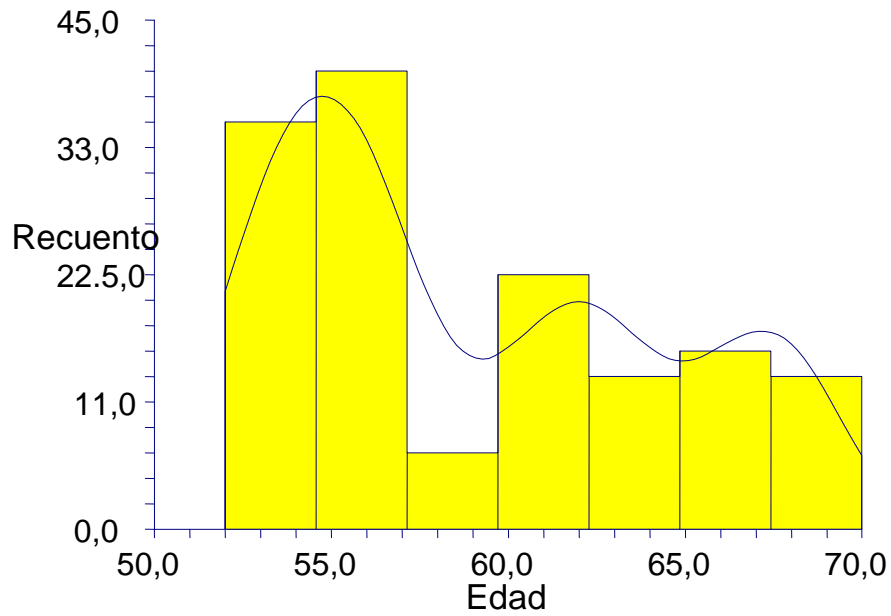


Figura 7. Edad en GA2.

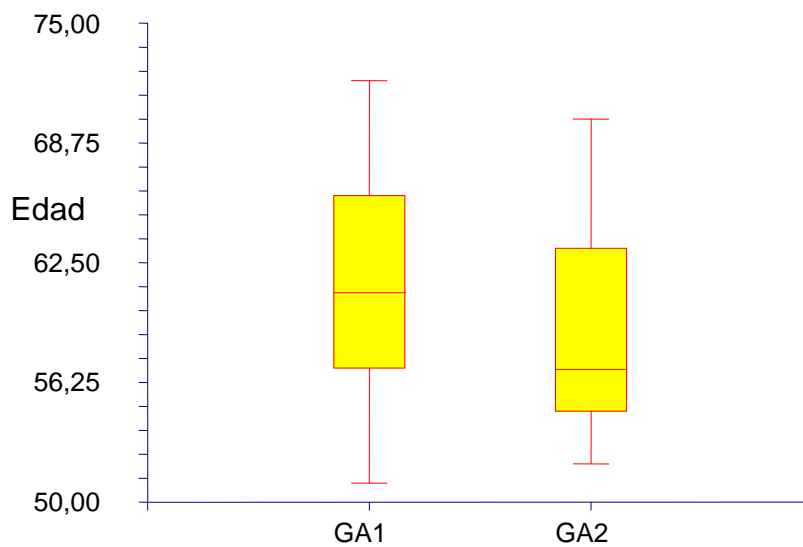


Figura 8. Comparación de la edad entre GA1 y GA2.

## 2.Estilo de vida

### 2.1.Hábitos alimenticios

La tabla 10 y la figura 9 muestra la proporción de pacientes con hábito de comer carne, hidratos de carbono, vegetales y comida rápida.

En GB se consumió más comida rápida que en GA ( $p=0.002156$ ). No hubo diferencia entre GA1 y GA2 ( $p=0.4516$ ). No hubo diferencia entre GB1 y GB2 ( $p=0.7194$ ).

Hábitos alimenticios (% de casos afirmativos)	Carne	Hidratos de carbono	de Vegetales	Comida rápida
GA1	62.29	58	64	1
GA2	84	80	82	0
GB1	75	72	68	14
GB2	79	78	70	16

Tabla 10. Proporción de pacientes con hábito de comer carne, hidratos de carbono, vegetales y comida rápida.



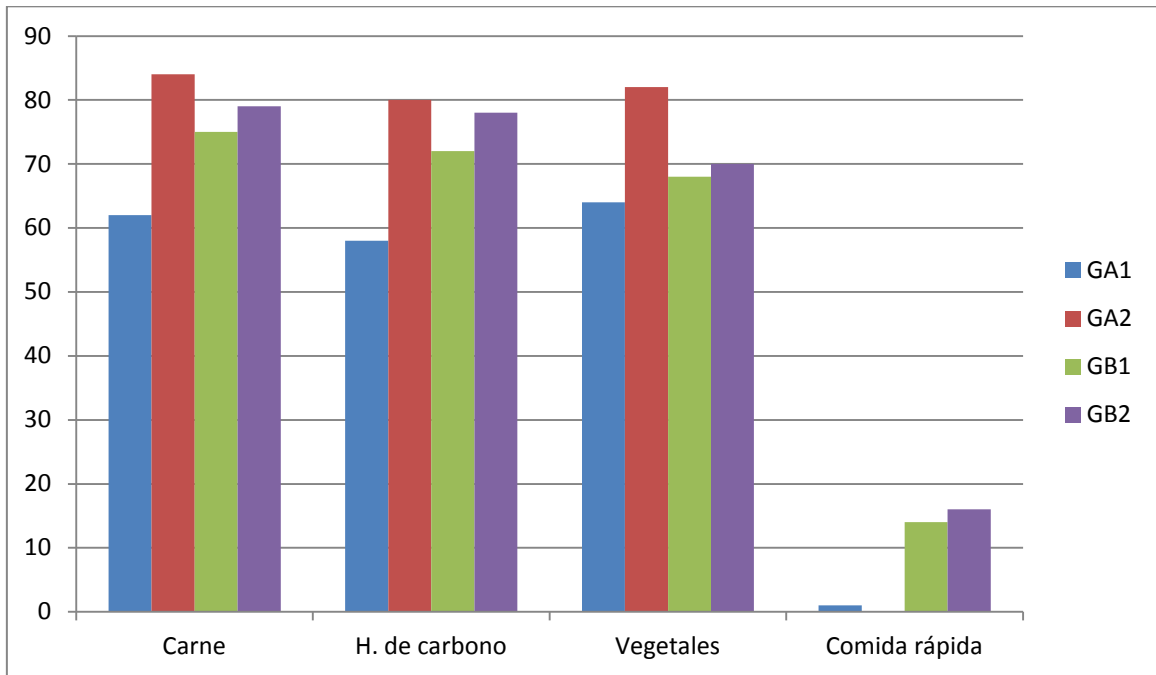


Figura 9. Proporción de pacientes con hábito de comer carne, hidratos de carbono, vegetales y comida rápida.

## 2.2. Hábitos de ejercicio físico

Se codifica como: 1 = alto, 2 = moderado. 3 = leve y 4 = nulo.

El nivel de la práctica de ejercicio físico en GA1 presentó una media 2.87, SD 0.82, mediana 3.

Hubo más individuos con nivel de ejercicio físico nulo en GA2 respecto a GA1 ( $p=0.0047$ ).

En GA 2 la media fue 3.05, SD 0.81.

No hubo diferencia entre GB1 y GB2: En GB1 media 2.61, SD 0.58; en GB2 media 2.50, SD 0.68 ( $p=0.2188$ ).

En GB hubo menos nivel de ejercicio nulo respecto a GA ( $p=0.0001$ ) aunque hubo menos personas con nivel de ejercicio alto respecto a GA ( $p=0.0002$ ).

La tabla 11 muestra el nivel de ejercicio físico registrado en GA y en GB.

Ejercicio físico	GB		GA		p
	N= 550	%	N=518	%	
Alto	5	0.90	24	4.63	0.0002
Moderado	48	8.72	141	27.22	0.0001
Leve	224	40.72	229	44.20	0.2650
Nulo	41	7.45	124	23.93	0.0001
No consta	132	24	0	0	0.0001

Tabla 11. Nivel de ejercicio físico registrado en GA y en GB.

La figura 10 muestra la distribución del nivel de práctica de ejercicio físico en GA1: de mayor a menor frecuencia se encuentra ejercicio leve (código 3, 44,23%), moderado (código 2, 27.19%), nulo (código 4, 23.90%) y alto (código 1, 4.67%).

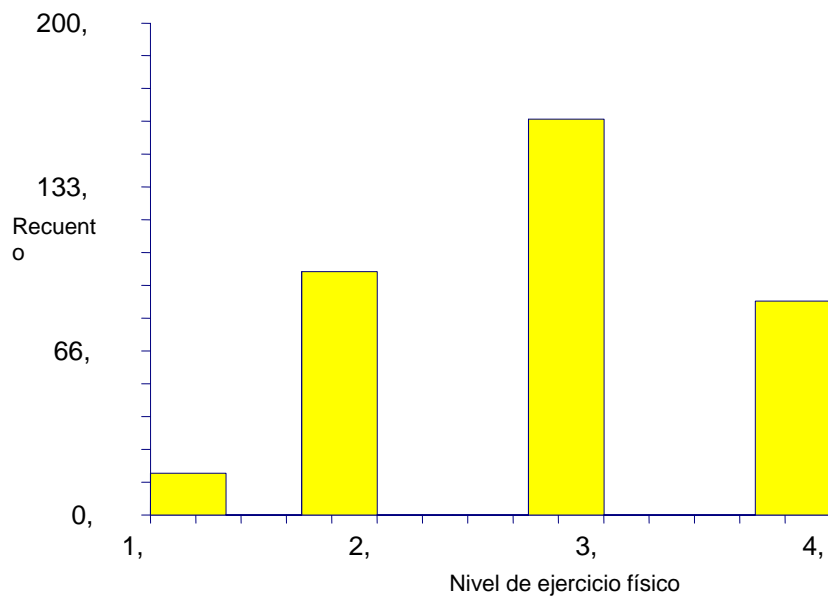


Figura 10. Nivel de práctica de ejercicio físico en GA1.

La tabla 12 muestra el nivel de la práctica de ejercicio físico en GA1 y GA2.

	GA1		GA2		p
	N	%	n	%	
Ejercicio alto	19	4.67	5	3.24	0.4914
Moderado	109	27.19	32	20.77	0.0518
Leve	161	44.23	68	44.15	0.8470
nulo	75	23.90	49	31.81	0.0047

Tabla 12. Nivel de ejercicio físico en GA1 y GA2.

### 2.3.Estado civil

Las figuras 11 y 12 muestran la distribución del estado civil en GA y GB respectivamente.

Estatus civil en GA  
Casado: n= 443  
Soltero: n= 52  
Divorciado: n=8  
No consta: n= 15

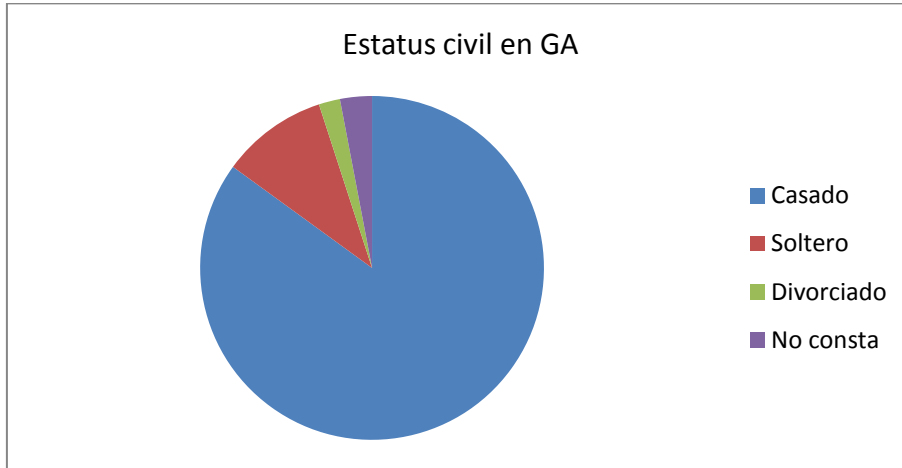


Figura 11. Estatus civil en GA.

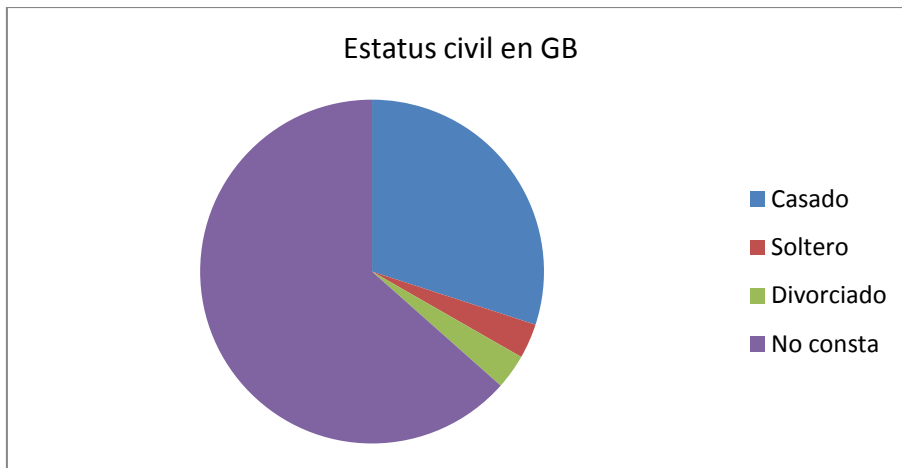


Figura 12. Estatus civil en GB.

La tabla 13 muestra el estatus civil registrado en GA y en GB.

Estatus civil	GB		GA		p
	N= 550	%	N=518	%	
Casado	165	30	443	85.52	0.0001
Soltero	18	3.27	52	10.03	0.0001
Divorciado	18	3.27	8	1.54	0.0754
No consta	349	63.45	15	2.89	0.0001

Tabla 13. Estatus civil registrado en GA y en GB.

Estatus civil en GA1: media 1.02, SD 0.19.

Estatus civil en GA2: media 1.12, SD 0.38.

Hubo diferencia en el estatus civil entre GA1 y GA2 ( $p= 0.0013$ ): mayor proporción de casados en GA1 frente a GA2.

No hubo diferencia en el estatus civil entre GB1 y GB2 ( $p= 0.4183$ ).

#### 2.4. Número de hijos

La figura 13 muestra la media del número de hijos. Hubo diferencias en el número de hijos: número más alto en GB1 ( $p=0.02185$ ). GA1: media 2.02, SD 1.14, GA2: media 2.18, SD 1.55; GB1: media 2.81, SD 1.23; GB2: media 2.01, SD 1.01.

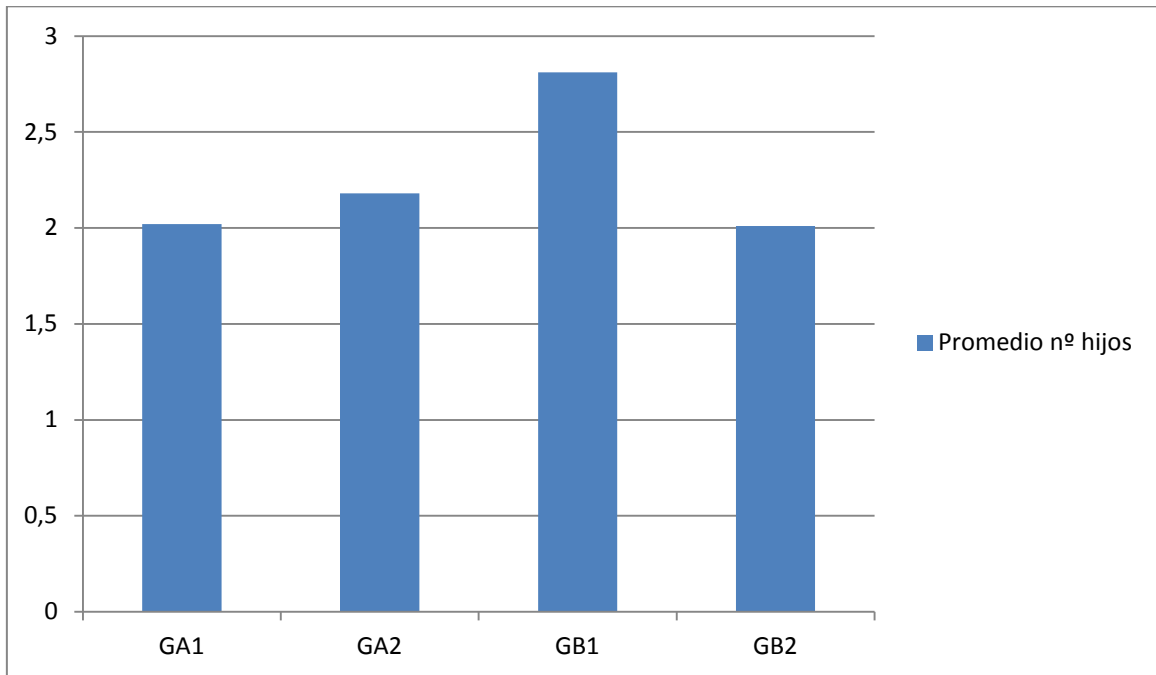


Figura 13. Valor promedio del número de hijos.

## 2.5. Nivel de estudios

La figura 14 muestra la distribución del nivel de estudios en GA y en GB.

Nivel de estudios en GA:

Ninguno: n= 23

Primarios: n= 84

Secundarios: n= 102

Universitarios: n=309

Nivel de estudios en GB:

Ninguno: n= 30

Primarios: n= 249

Secundarios: n= 161

Universitarios: n=110

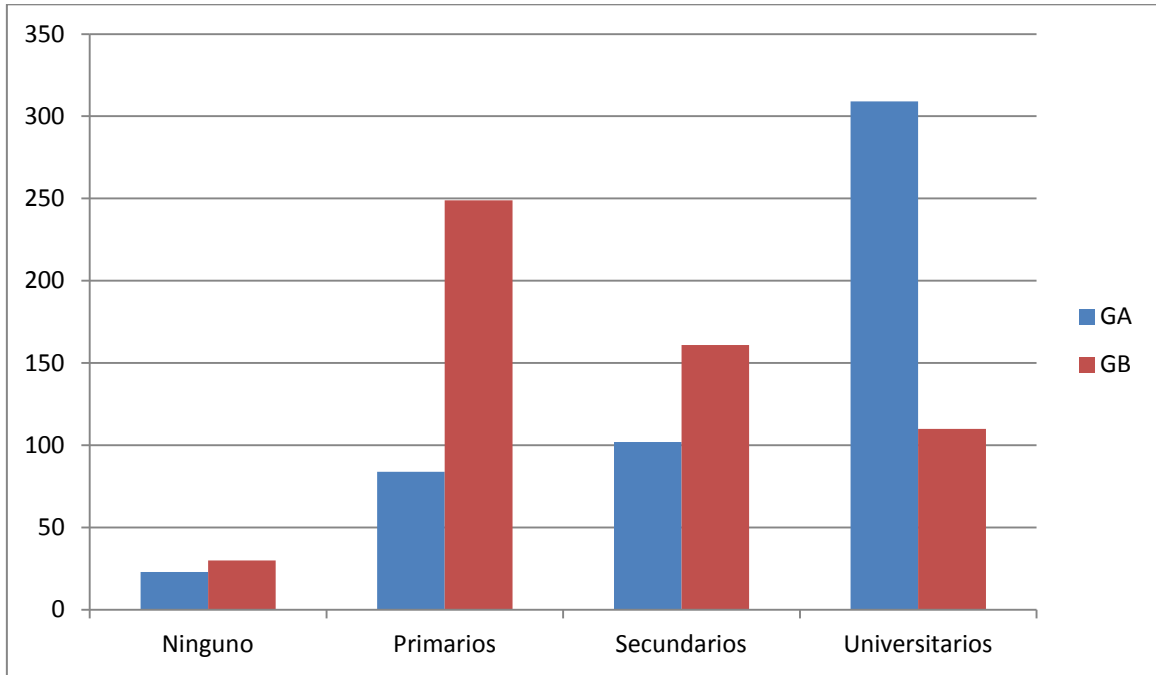


Figura 14. Distribución del nivel de estudios en GA y en GB.

No hubo diferencia en el nivel de estudios entre GA1 y GA2 ( $p=0.0981$ ).

No hubo diferencia en el nivel de estudios entre GB1 y GB2 ( $p=0.1537$ ).

### 3.Estatus laboral

El estatus laboral se codifica según se especifica en Métodos.

La distribución de individuos según su estatus laboral en GA fue (figura xxx):

Peón:  $n= 69$

Celador:  $n= 83$

Suministros, calefactor, fotógrafo, técnico, TCAE, gestión CC:  $n= 26$

Secretario, informático, monitor EF:  $n= 48$

Enfermero:  $n= 51$

Médico:  $n= 25$

Licenciado Especialista:  $n= 161$

Jefe de Sección:  $n= 25$

Jefe de Servicio:  $n= 30$

Otra profesión:  $n= 0$

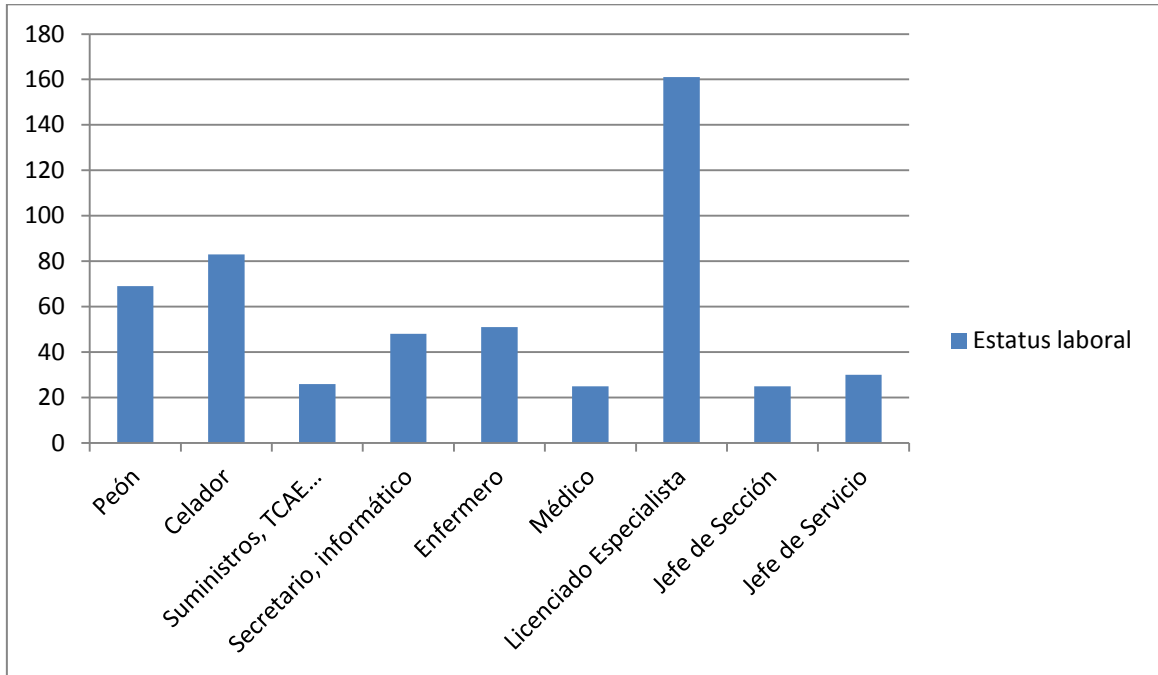


Figura 15. Distribución de individuos según su estatus laboral en GA.

En GA1: media 4.84, SD 2.56, rango 1-9.

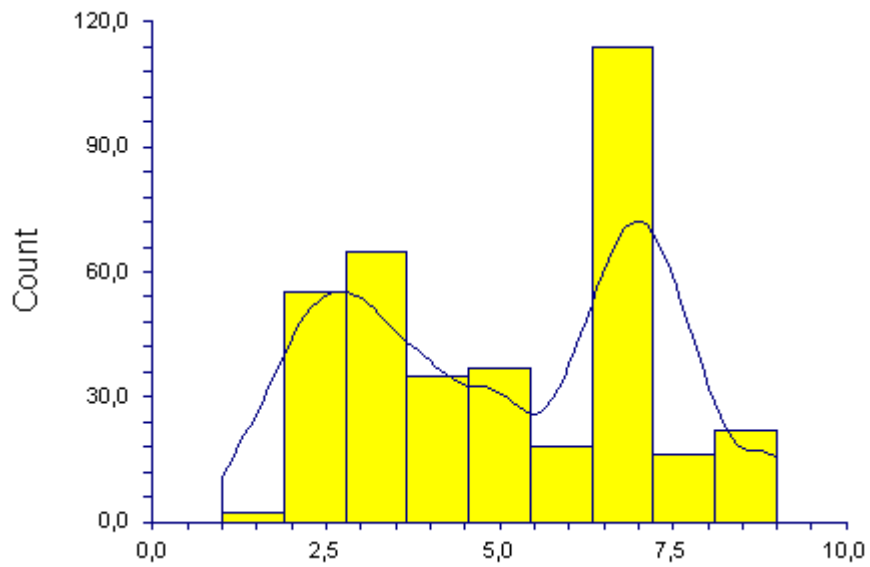


Figura 16. Estatus laboral de GA1.

En GA2: media 4.73, SD 2.31.



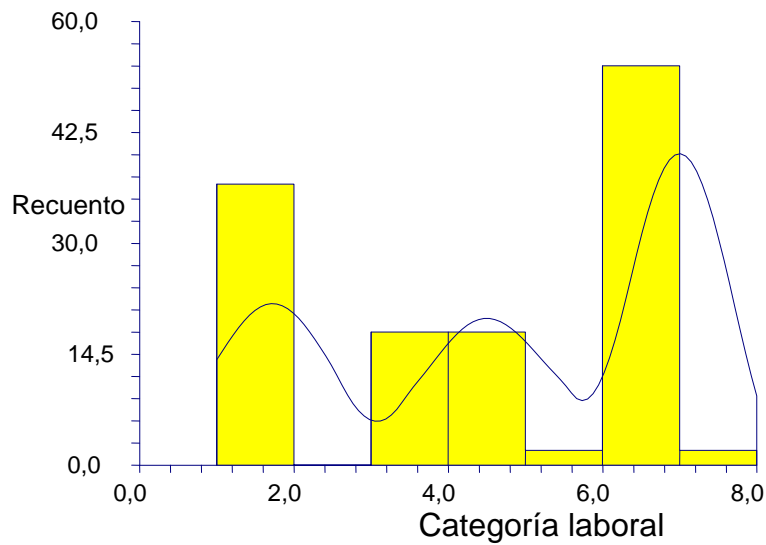


Figura 17. Estatus laboral de GA2.

No hubo diferencia entre GA1 y GA2 ( $p= 0.8609$ ).

La distribución de pacientes según su estatus laboral en GB fue (figura 18 ):

Peones jubilados :  $n= 69$

Peones :  $n=31$

Labores del campo jubilados :  $n=180$

Labores del campo :  $n=70$

Servicios administración jubilados :  $n=31$

Servicios administración :  $n=39$

Pymes jubilados :  $n=32$

Pymes :  $n=48$

Jefes jubilados :  $n=30$

Jefes :  $n=20$

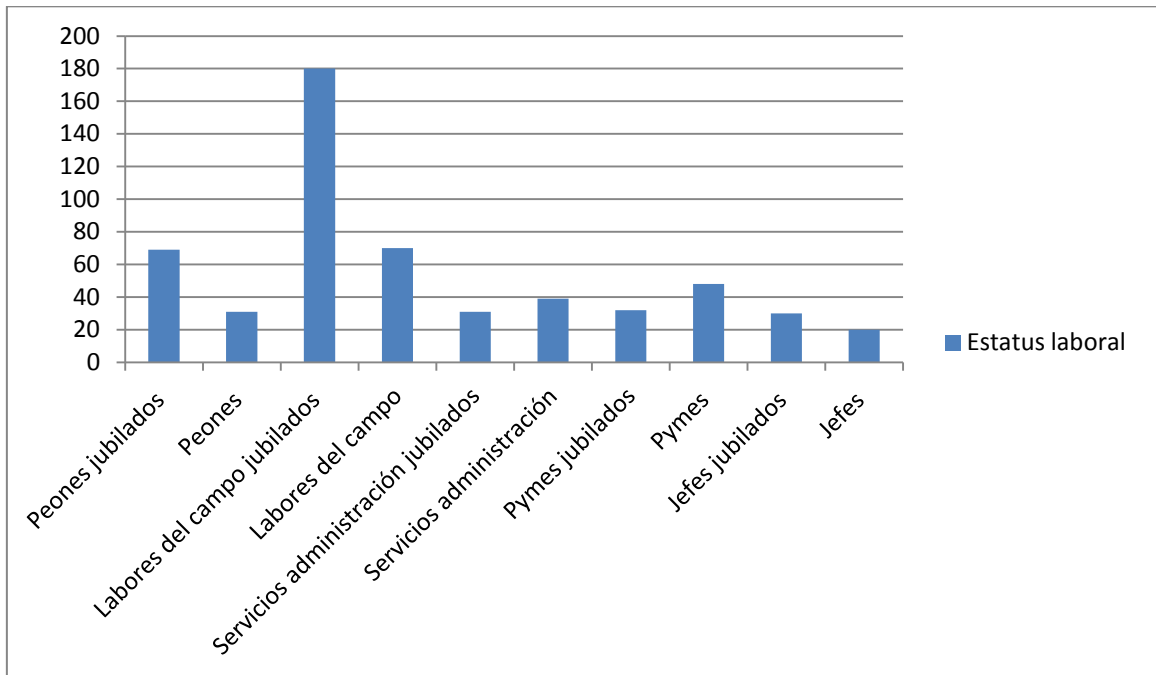


Figura 18. Distribución de pacientes según su estatus laboral en GB.

No hubo diferencia entre GB1 y GB2 ( $p= 0.5719$ ).

Relación estatus laboral y nivel de PSA en GA1: pendiente 0,2648, correlación 0,1688, coeficiente de variación 0,5242: a mayor estatus laboral mayor nivel de PSA.

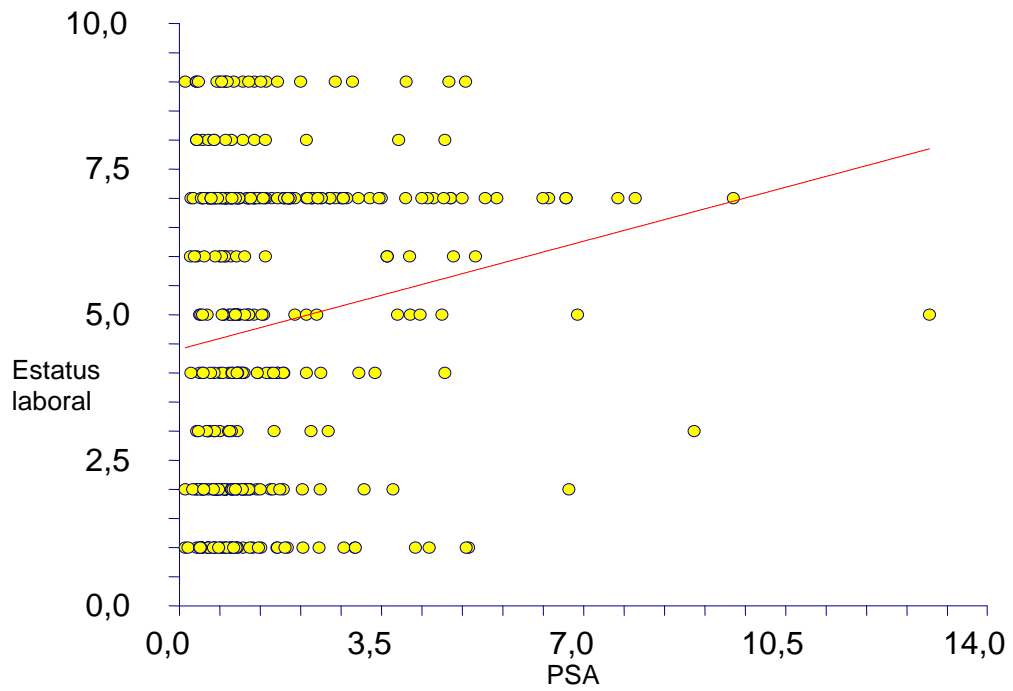


Figura 19. Relación estatus laboral y nivel de PSA en GA1.

Relación entre estatus laboral y edad en GA1: pendiente  $-0,1732$ ,  
 correlación  $-0,3728$ , coeficiente de variación  $0,4919$ : a menor edad, mayor estatus  
 laboral.

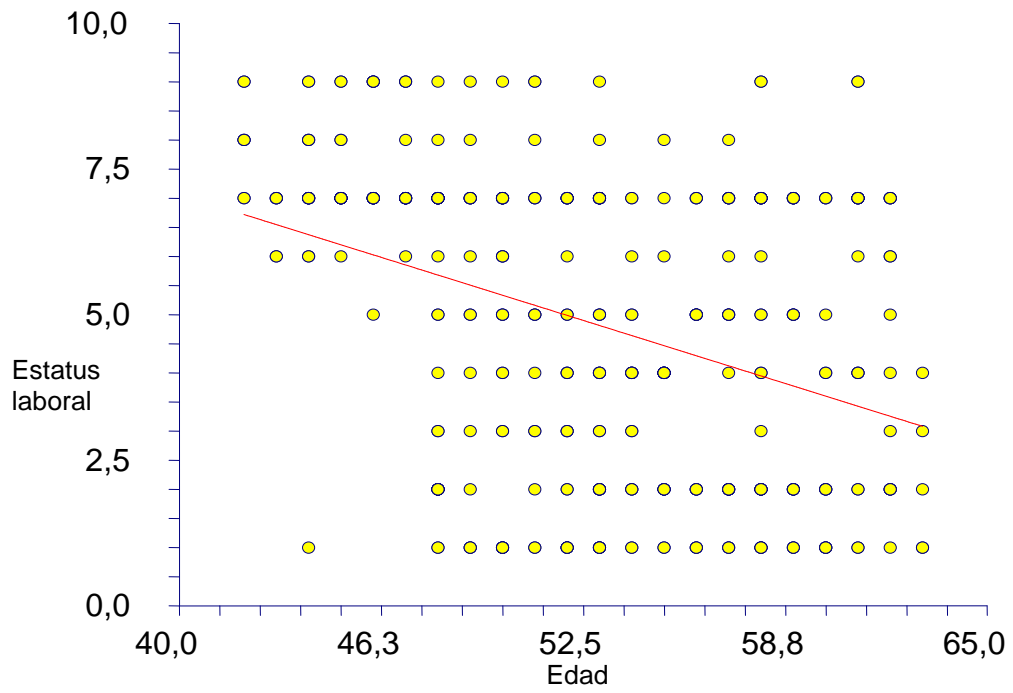


Figura 20. Relación entre estatus laboral y edad en GA1.

Relación entre estatus laboral y PSA en GB1: No hubo correlación ( $p=0.9814$ ).

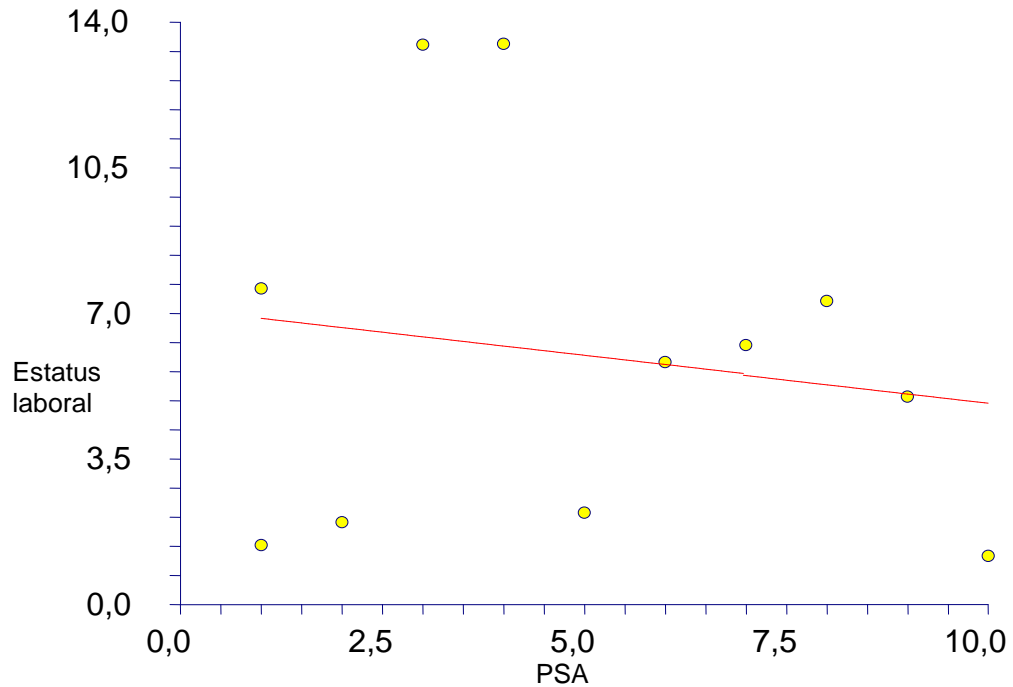


Figura 21. Relación entre estatus laboral y PSA en GB1.

Relación entre estatus laborale IMC en GA1:pendiente  $-0,0134$ , correlación  $-0,0208$ , coeficiente de variación  $0,4337$ : Leve tendencia a mayor IMC en menor estatus laboral.

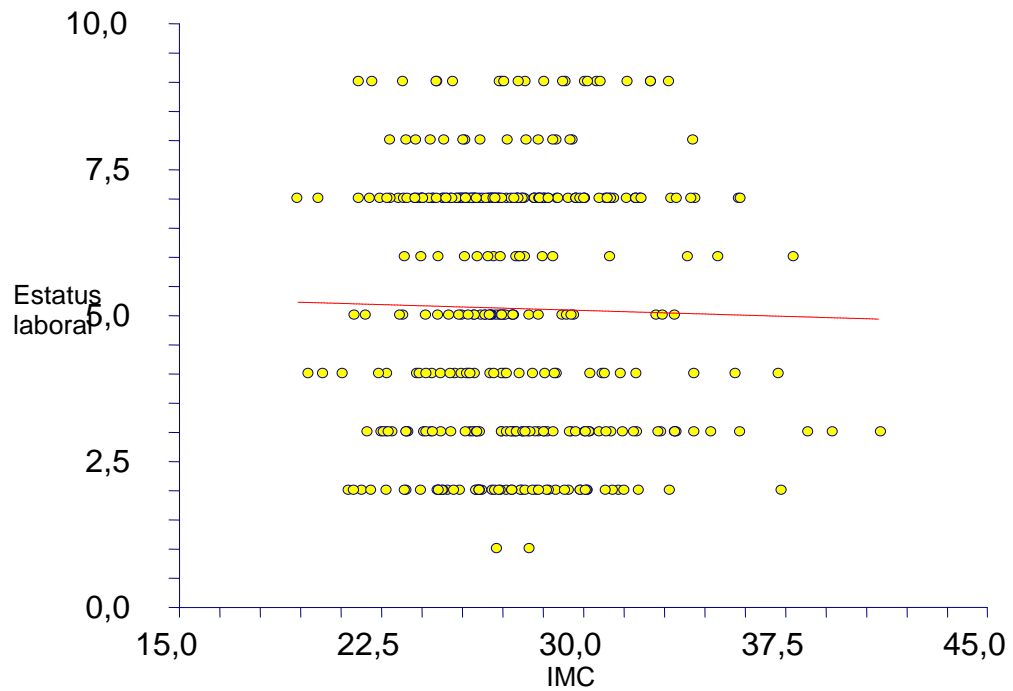


Figura 22. Relación entre estatus laboral e IMC en GA1.

### 3.1. Horario laboral

Horario laboral en GA1: media 2.61, SD 1.85, mediana 1, rango 1-6.

Horario laboral en GA2: media 2,74, SD 1,93, mediana 1, rango 1-5.

No hubo diferencia en el horario laboral entre GA1 y GA2 ( $p=0.6037$ ).

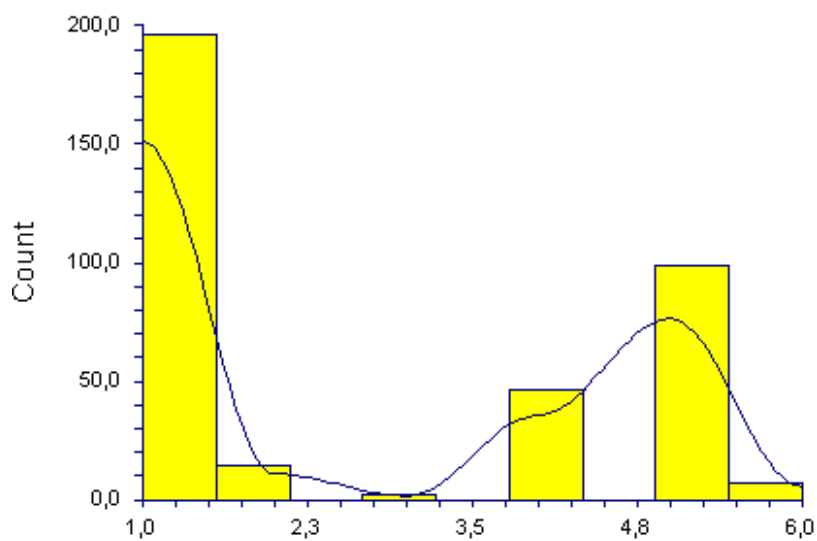


Figura 23. Horario laboral en GA1.

### Horario laboral en GA2:

Mañana (codificado como 1): n=76

Tarde (codificado como 2): n=4

Guardias (codificado como 4): n= 7

Rotatorio (codificado como 5): n=57

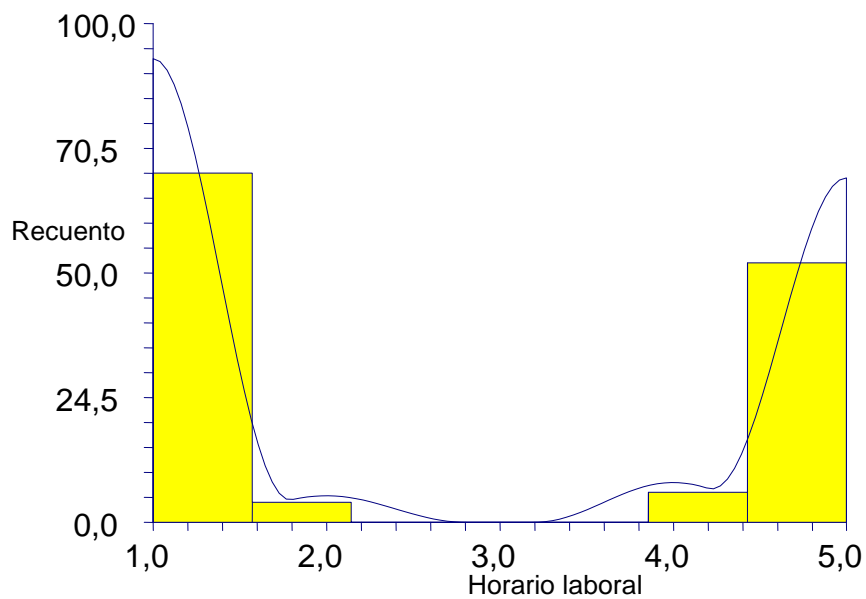


Figura 24. Horario laboral en GA2.

Relación del horario laboral con el nivel de PSA en GA1, codificado el horario laboral como se especifica en el apartado Métodos: pendiente -0,1613, correlación -0,1422, coeficiente de variación 0,7016: mayor nivel de PSA con horarios laborales de mañana.

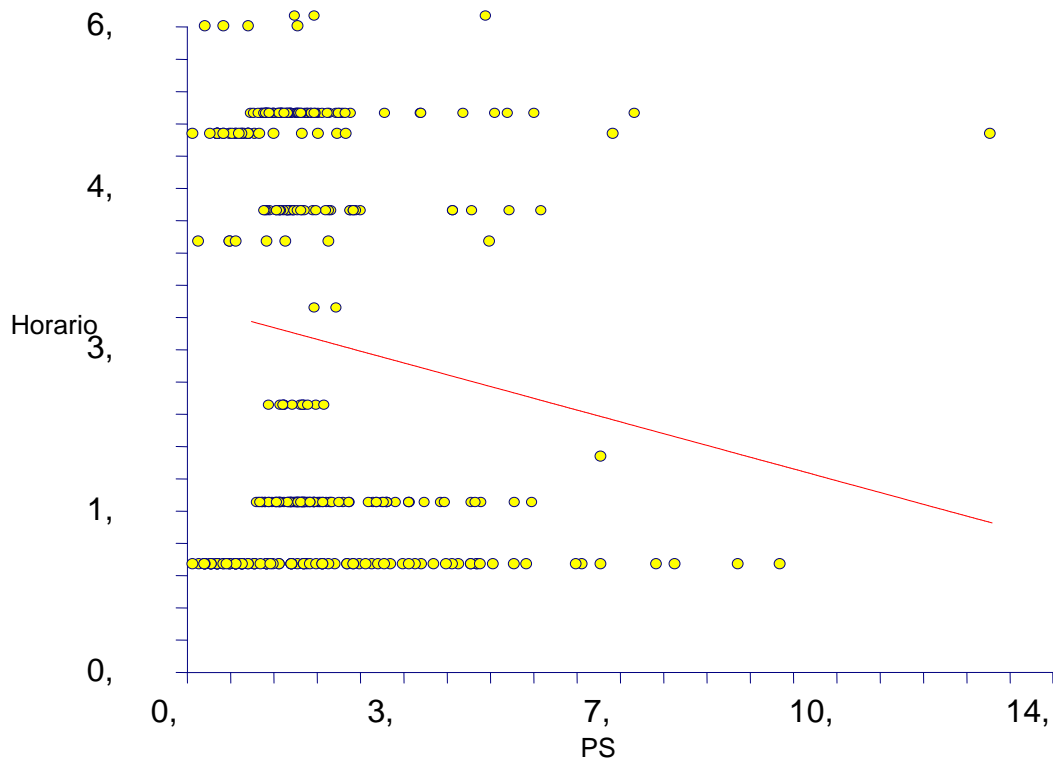


Figura 25. Relación del horario laboral con el nivel de PSA en GA1.

Relación entre la edad y el horario laboral (ver codificación en Métodos) en GA1: pendiente - 1,1680, correlación -0,3915, coeficiente de variación 0,0852: en edades más altas es más frecuente el horario de mañana, mientras que en individuos más jóvenes es más frecuente el horario de tarde o rotatorio.



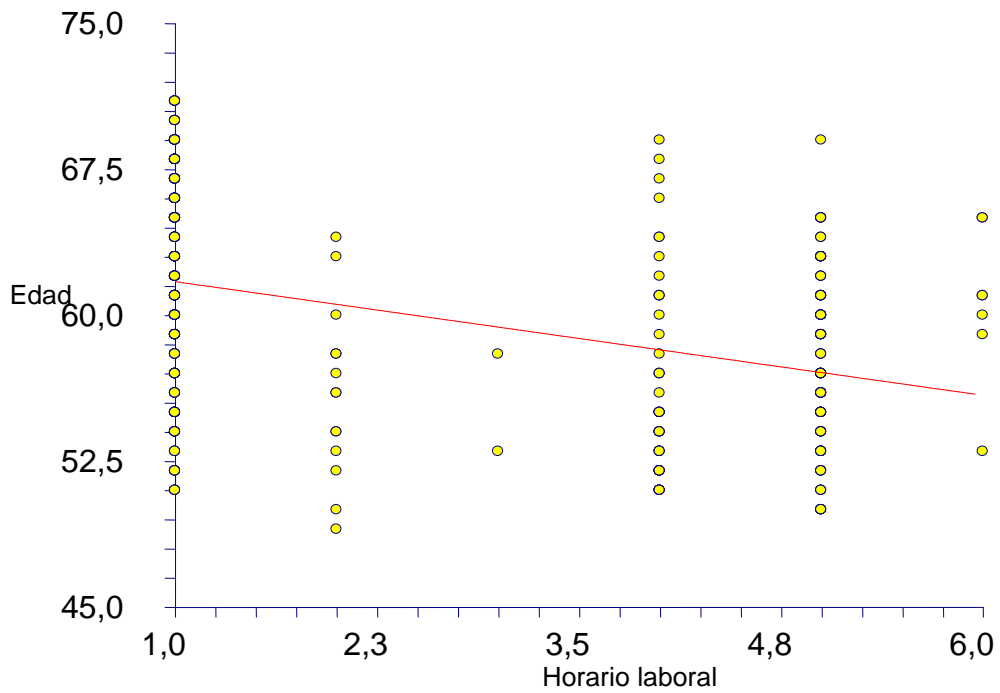


Figura 26. Relación entre la edad y el horario laboral en GA1.

Horario laboral en GB1: media 1.98, SD 1.02, mediana 1, rango 1-6.

Horario laboral en GB2: media 2,01, SD 1,03, mediana 1, rango 1-6.

La actividad laboral tiende a desarrollarse más en la mañana y en la tarde en GB que en GA ( $p=0.00816$ ).

#### 4.Estado clínico actual: sano ó con patologías

En GA1 varones ya diagnosticados de HBP en los que sí tienen realizado PSA: n= 25 casos. En 5 casos ya tenían diagnóstico de cáncer de próstata.

#### 4.1.Diagnósticos secundarios

La tabla 14 muestra los casos de segundos diagnósticos registrados en GA y en GB.

Segundos diagnósticos					
	GB		GA		P
	N= 550	%	N=518	%	
Alergias	91	16.54	5	0.96	0.0001
Dislipemia	245	44.54	70	13.51	0.0001
DM	73	13.27	30	5.79	0.0001
HTA	132	24	111	21.42	0.3426
Obesidad	99	18	194	37.45	0.0001
Patología cardiovascular	193	35.09	18	3.47	0.0001
Patología osteoarticular	224	40.72	62	11.96	0.0001
Patología respiratoria	182	33.09	36	6.94	0.0001

Tabla 14. Segundos diagnósticos registrados en GA y en GB.

Segundos diagnósticos en GA1, codificados como:

1= patología no urológica: las entidades más frecuentemente registradas fueron HTA, hipercolesterolemia, DM y síndrome metabólico.

2=patología urológica

3=sano: ninguna enfermedad

Media 1.58, SD 0.82, mediana 1, rango 1-3.

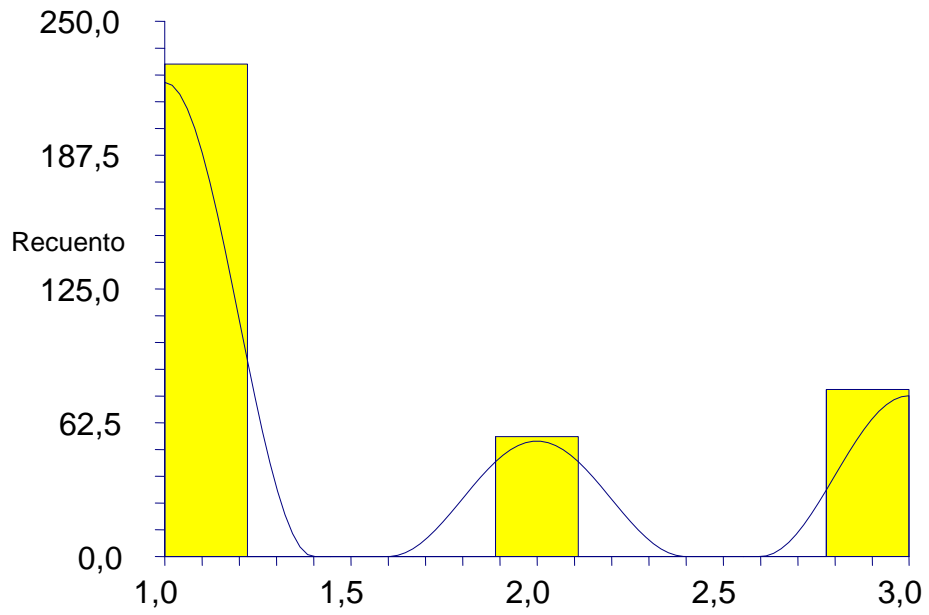


Figura 27. Segundos diagnósticos en GA1.

Relación entre edad y segundos diagnósticos en GA1: a menor edad menos segundos diagnósticos: Pendiente -0,6981, correlación: -0,1036, coeficiente de variación: 0,0921.

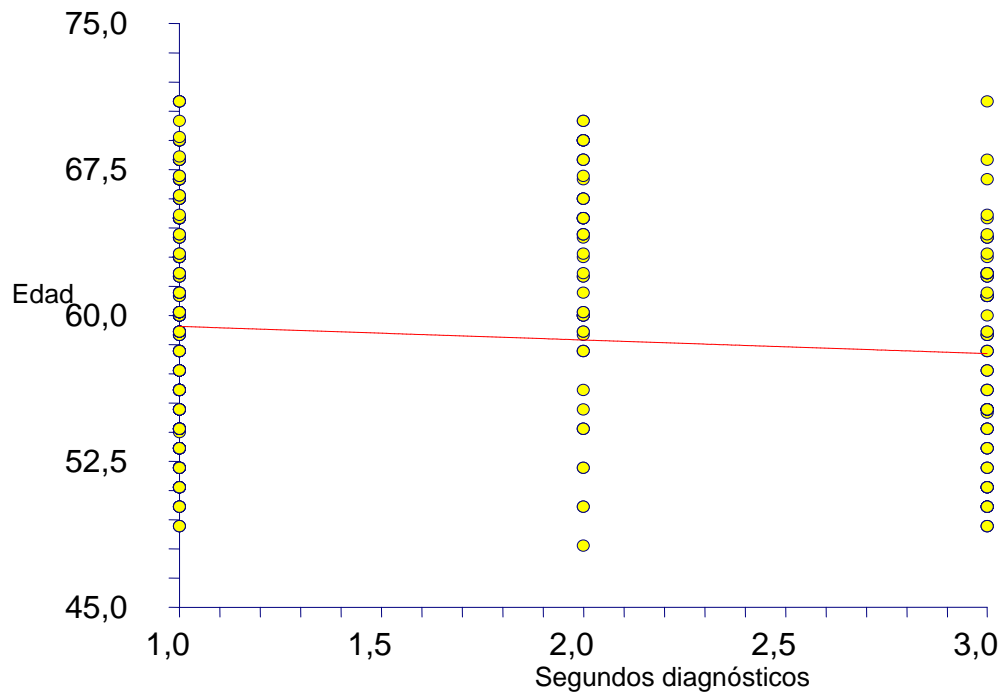


Figura 28. Relación entre edad y segundos diagnósticos en GA1.

La tabla 15 muestra los resultados de segundos diagnósticos en GA1 y GA2.

Segundos diagnósticos					
	GA2		GA1		p
	N= 154	%	N=364	%	
Alergias			3	0.96	
Dislipemia			49	13.51	
DM	18	11.68	21	5.79	0.0001
HTA			78	21.42	
Obesidad	4	2.59	136	37.45	0.0001
Patología cardiovascular	10	6.49	13	3.47	0.1621
Patología osteoarticular	42	27.27	44	11.96	0.0001
Patología respiratoria	11	7.14	25	6.94	1.0000
Sanos	35	27.72	77	21.15	0.7265

Tabla 15. Segundos diagnósticos registrados en GA1 y GA2.

En GA2 fueron más frecuentes DM ( $p=0.0001$ ) y patología cardiovascular ( $p=0.0001$ ) respecto a GA1.

No hubo diferencia en la distribución de segundos diagnósticos entre GB1 y GB2 ( $p=0.1042$ ).

## 4.2.Hábitos tóxicos

### 4.2.1.Consumo de alcohol

La tabla 16 muestra los casos de consumo de alcohol registrados en GA y en GB.

Consumo de alcohol						
		GB		GA		P
		N= 550	%	N=518	%	
Alcoholismo (g/semana)	Cero	180	32.72	124	23.93	0.0018
	≤20	75	13.63	210	40.54	0.0001
	21-80	93	16.90	90	17.37	0.8711
	81-200	118	21.45	71	13.70	0.0010
	>200	84	15.27	23	4.44	0.0001

Tabla 16. Consumo de alcohol registrado en GA y en GB.

Gramos de alcohol a la semana que consumen los individuos de GA1: media 46.33, SD 58.60, mediana 20, rango 0-280.

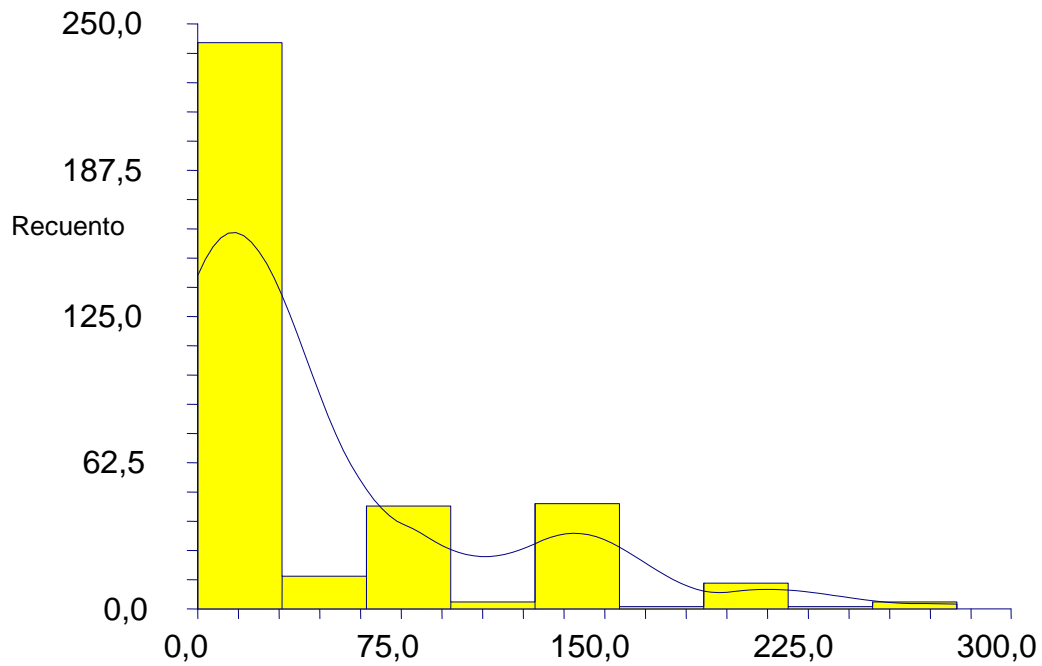


Figura 29. Gramos de alcohol a la semana que consumen los individuos de GA1.

Relación entre el horario laboral y el consumo de alcohol en gramos a la semana en GA1: pendiente  $-0,0013$ , correlación  $-0,0442$ , coeficiente de variación  $0,7101$ : los individuos con horario laboral de mañana consumen más alcohol.





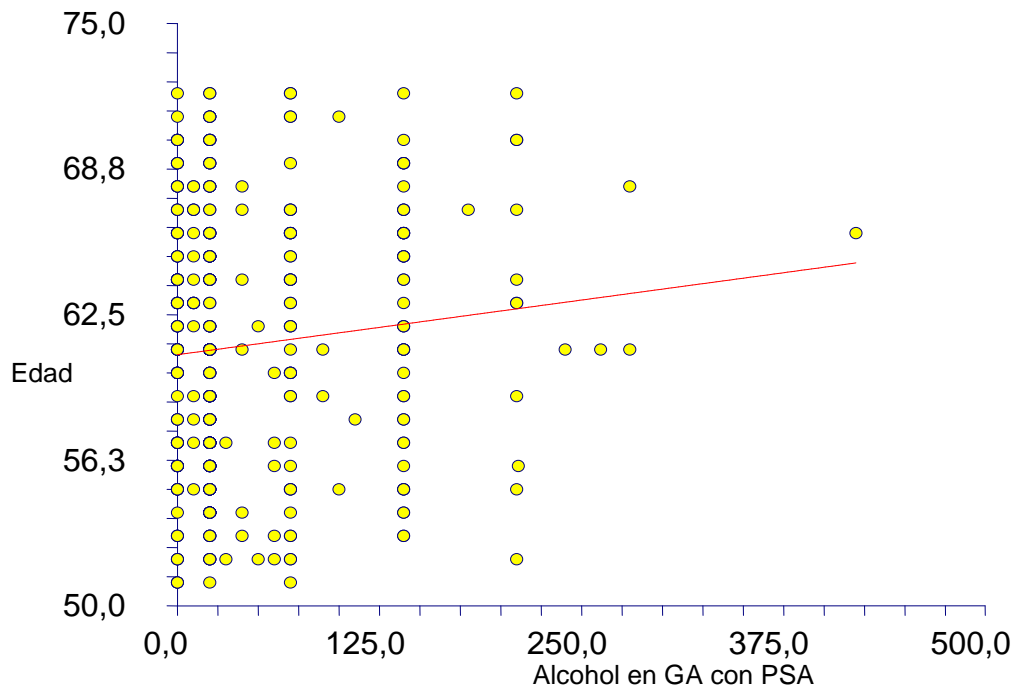


Figura 31. Relación del consumo de alcohol y la edad en GA1.

Relación entre el consumo de alcohol con el estatus laboral en GA1: pendiente  $-1,2425$ , correlación  $-0,0537$ : leve tendencia a mayor estatus laboral menor consumo de alcohol.

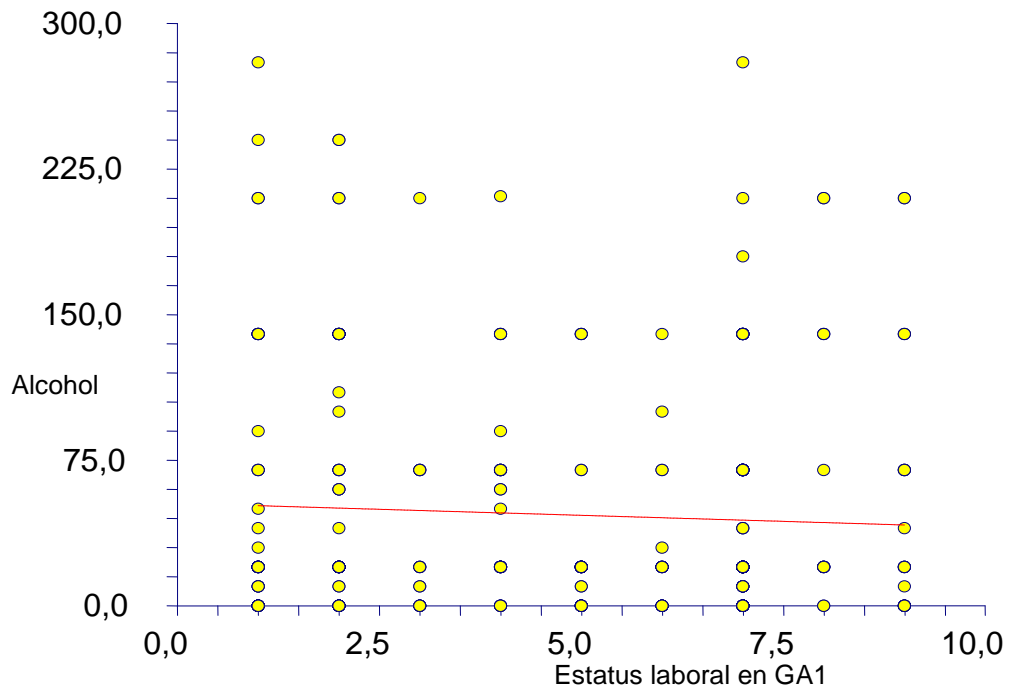


Figura 32. Relación entre el consumo de alcohol con el estatus laboral en GA1.

Relación entre el consumo de alcohol y el PSA en GA1: pendiente  $-0,0020$ , correlación  $-0,0736$ , coeficiente de variación  $1,0150$ : ligera tendencia a un menor PSA en consumidores de mayores cantidades de alcohol.

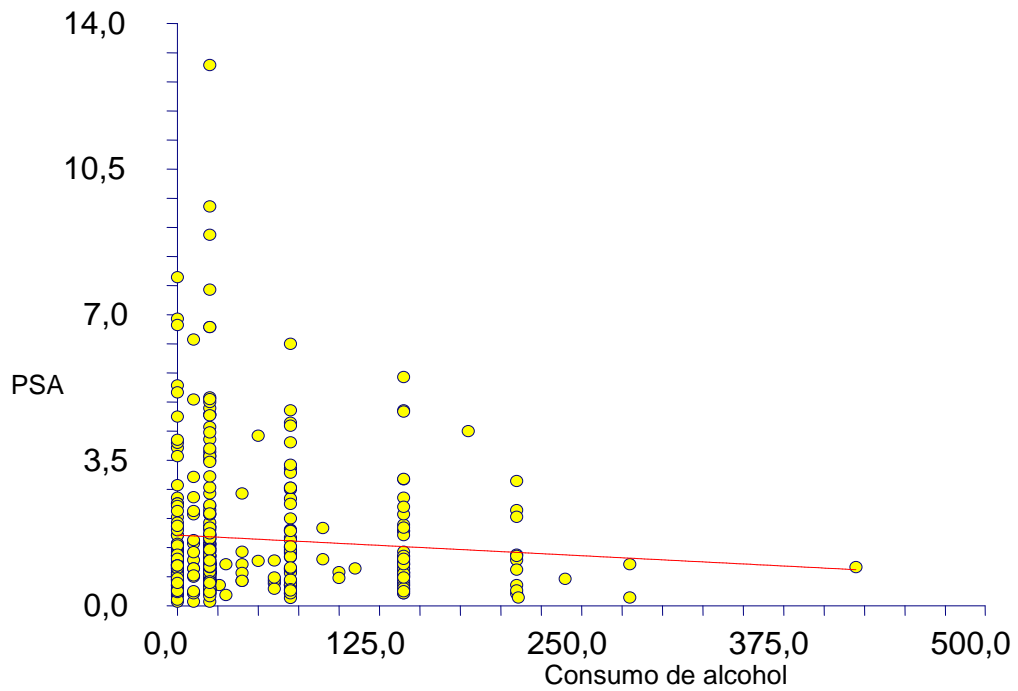


Figura 33. Relación entre el consumo de alcohol y el PSA en GA1.

La tabla 17 muestra los resultados de consumo de alcohol entre GA1 y GA2.

		GA2		GA1		p
		N= 154	%	N=364	%	
Alcoholismo (g/semana)	Cero			87	23.93	
	≤20			148	40.54	
	21-80	5	3.24	63	17.37	0.0001
	81-200			50	13.70	
	>200	2	1.29	16	4.44	0.1129

Tabla 17. Consumo de alcohol en GA1 y GA2.

Consumo de alcohol en GA2 en gramos a la semana: media 45.71, SD 69.81, mediana 20, rango 0-420.

No hubo diferencia en el consumo de alcohol entre GB1 y GB2 ( $p=0.3194$ ).

#### 4.2.2. Consumo de cigarrillos

La tabla 18 muestra los casos de consumo de cigarrillos registrados en GA y en GB.

Consumo de cigarrillos						
		GB		GA		P
		N= 550	%	N=518	%	
Tabaquismo (cigarrillos/día)	Cero	202	36.72	415	80.11	0.0001
	<5	184	33.45	33	6.37	0.0001
	6-10	141	25.63	21	4.05	0.0001
	11-20	38	6.90	38	7.33	0.8126
	>20	85	15.45	11	2.12	0.0001

Tabla 18. Consumo de cigarrillos registrado en GA y en GB.

Número de cigarrillos al día que consumen los individuos de GA1: media 2.46, SD 6.34, mediana 0, rango 0-40.

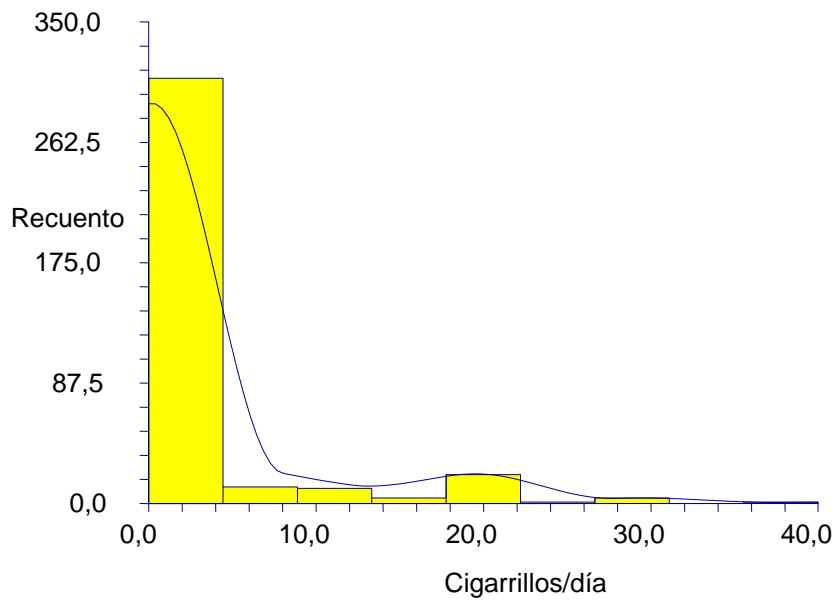


Figura 34. Número de cigarrillos al día que consumen los individuos de GA1.

Relación entre el consumo de cigarrillos y edad en GA1: pendiente  $-0,0452$ , correlación  $-0,0517$ : a mayor edad, menor consumo de cigarrillos.

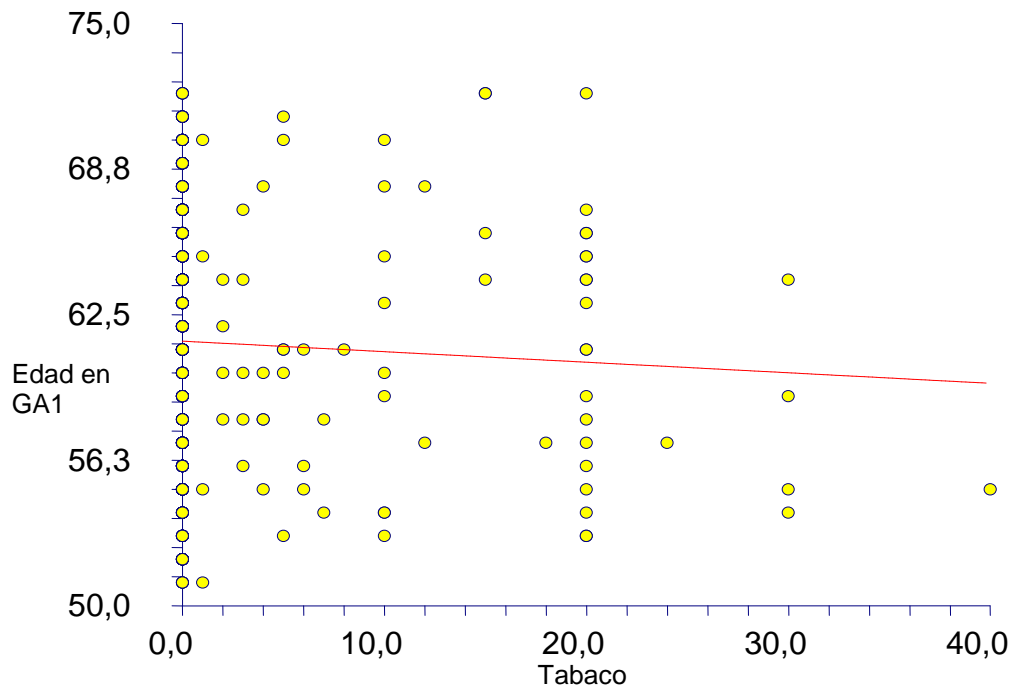


Figura 35. Relación entre el consumo de cigarrillos y edad en GA1.

Relación entre el consumo de cigarrillos y el estatus laboral en GA1: pendiente  $-0,2841$ , correlación  $-0,1147$ : a mayor estatus laboral, menor consumo de cigarrillos.

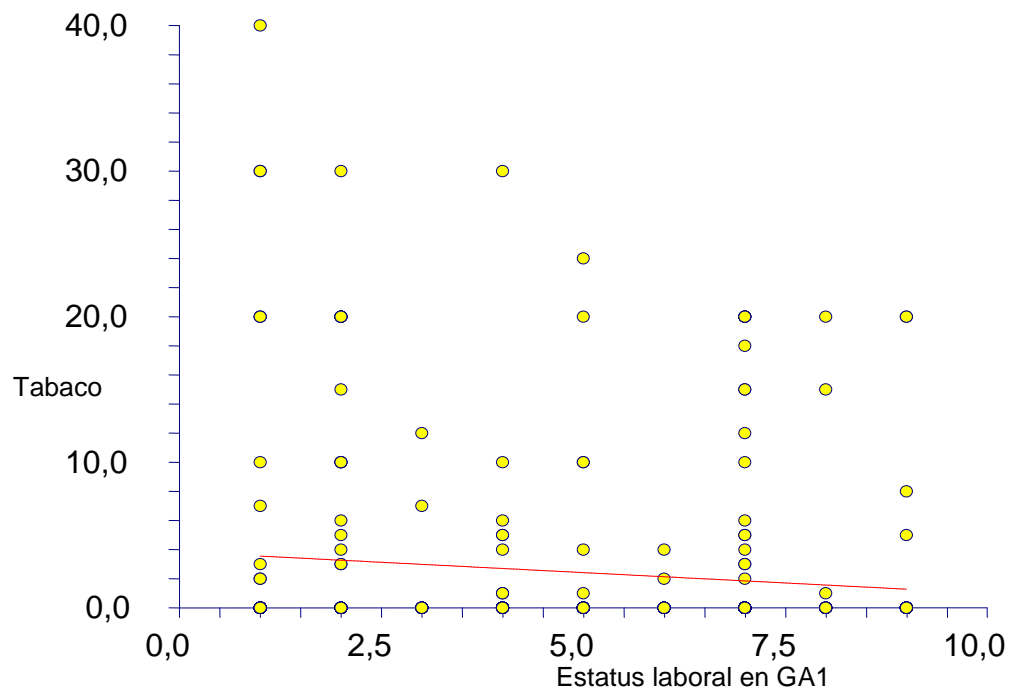


Figura 36. Relación entre el consumo de cigarrillos y el estatus laboral en GA1.

Relación entre el consumo de cigarrillos y el horario laboral en GA1. Pendiente 0.1463, correlación 0,0427: apenas una leve tendencia a un mayor consumo de cigarrillos en horarios rotatorios.

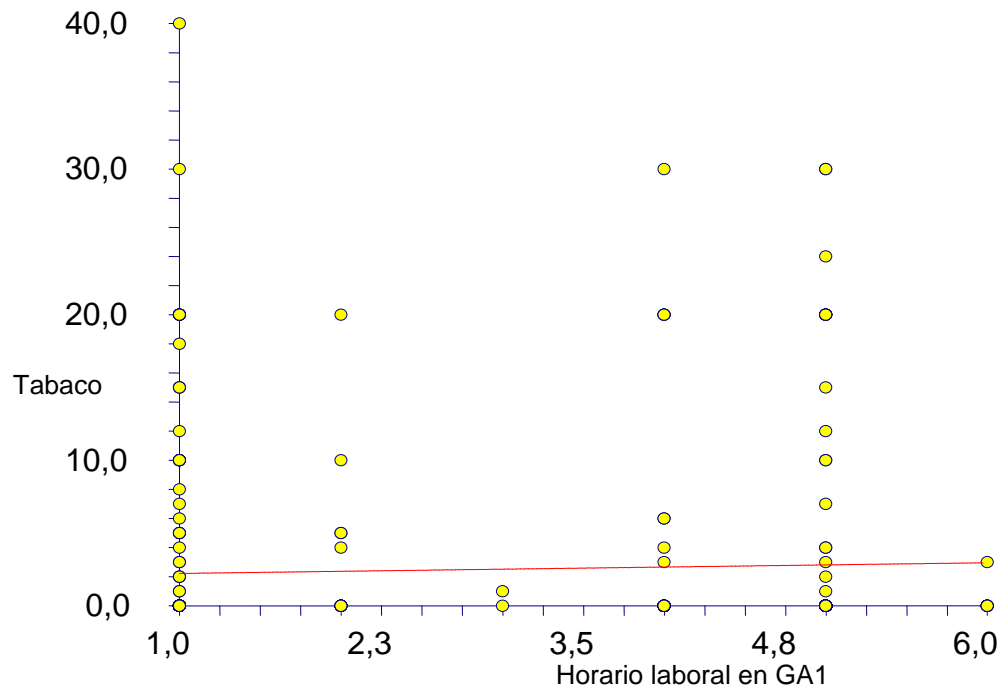


Figura 37. Relación entre el consumo de cigarrillos y el horario laboral en GA1.

Relación entre el consumo de cigarrillos al día y el PSA en GA1: pendiente  $-0.0060$ , correlación  $-0.0232$ , coeficiente de variación  $1.0190$ : No hay correlación entre el consumo de cigarrillos y el PSA en GA1.



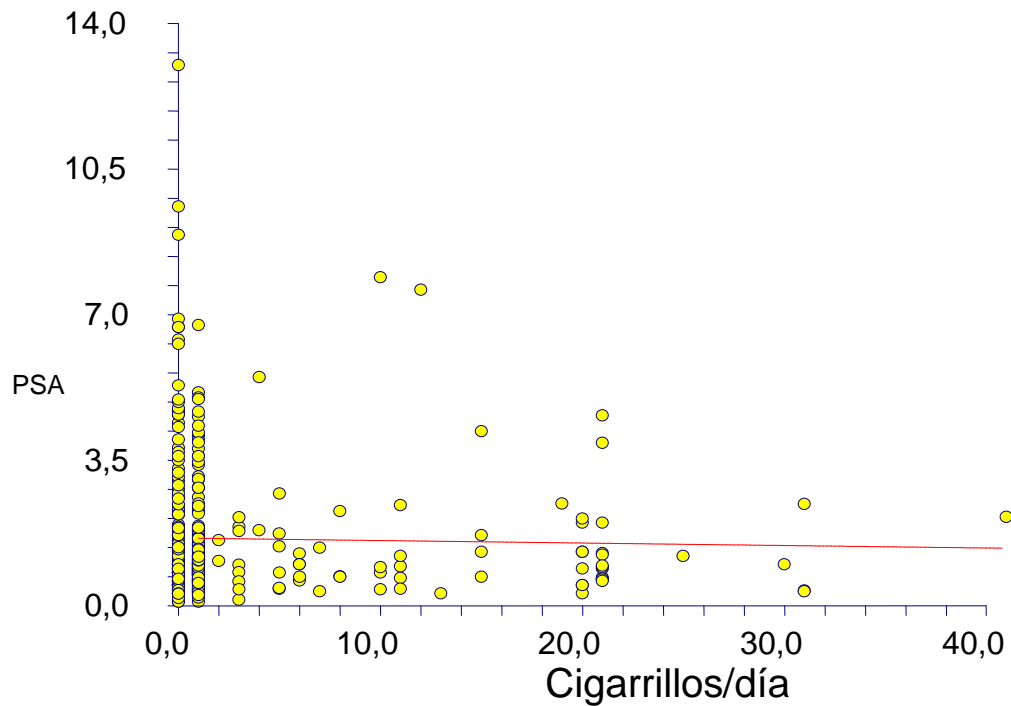


Figura 38. Relación entre el consumo de cigarrillos al día y el PSA en GA1.

Consumo de cigarrillos en GA2 en cigarrillos/día: media 3.25, SD 6.60, mediana 0, rango 0-25.

La tabla 19 muestra los resultados de consumo de cigarrillos en GA1 y GA2.

		GA2		GA1		p
		N= 154	%	N=364	%	
Tabaquismo (cigarrillos/día)	Cero			291	80.11	
	<5			23	6.37	
	6-10			15	4.05	
	11-20			27	7.33	
	>20	6	3.89	8	2.12	0.3725

Tabla 19. Consumo de cigarrillos en GA1 y GA2.

No hubo diferencia en el consumo de cigarrillos entre GB1 y GB2 ( $p=0.2944$ ).

### 4.3. Antecedentes familiares

La tabla 20 muestra el registro de antecedentes familiares en los distintos grupos.

	GA1 (n)	GA2 (n)	GB1 (n)	GB2 (n)
HBP en padre	2	1	8	
Padre con cirugía de HBP	2	1	10	
Hermano con cirugía de HBP	2	0	7	
Cáncer de próstata en padre	22	3	27	3
Cáncer de próstata en hermano	4	1	5	2
Cáncer de próstata en abuelo paterno	2	0	1	
Ninguno	100	98	158	120
No se investiga	230	104	130	79

Tabla 20. Registro de antecedentes familiares en los grupos GA1,GA2, GB1 y GB2

### 4.4. Antecedentes quirúrgicos

No hubo diferencia entre GA y GB en los antecedentes de haber sido sometidos a intervención quirúrgica no prostática: el 39.96% de individuos de GA y el 37.09% de GB.  
b sin diferencia

## 5. Exploración

### 5.1. Exploración física

#### 5.1.1. Variables antropométricas

Peso en GA1: media 80.29 Kg, SD 11.38, mediana 79.05, rango 56-122.1.

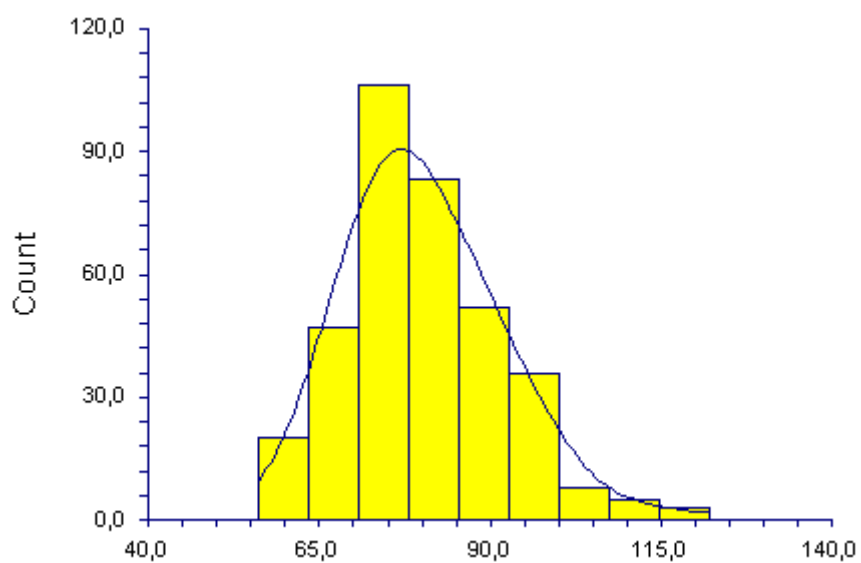


Figura 39. Peso en Kg en GA1.

Índice de masa corporal (IMC): Peso y talla expresados como índice de masa corporal según la fórmula:

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

IMC en GA1: media 27.51, SD 3.44, mediana 27.51, rango 19.4-41.07.

IMC en GA1: media 27.44, SD 3.75.

IMC en GA2: media 27.27, SD 3.24.

No hubo diferencia en el IMC entre GA1 y GA2 ( $p= 0.7293$ ).

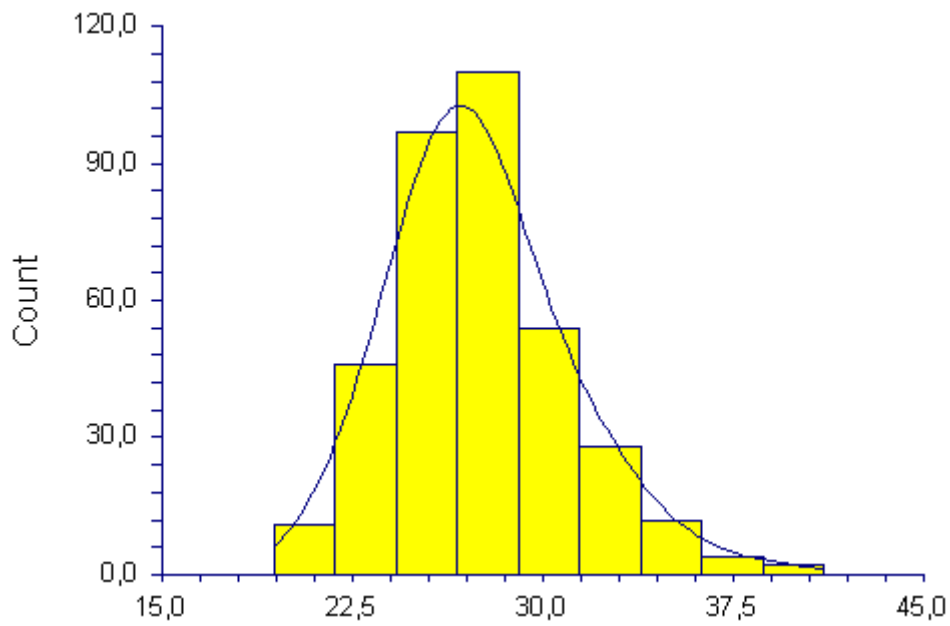


Figura 40. IMC en GA1.  
 Relación entre la edad y el IMC en GA1:pendiente 0,0957, correlación 0,0595,  
 coeficiente de variación 0,0924: leve tendencia a mayor IMC en edades más altas.

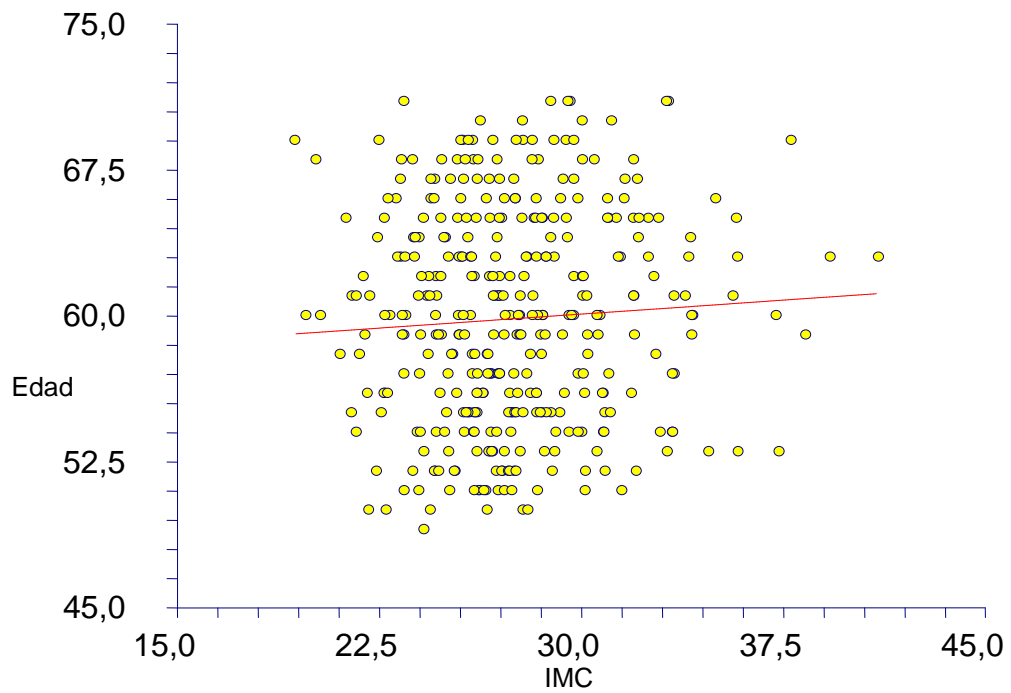


Figura 41. Relación entre la edad y el IMC en GA1.

### 5.1.2.Tacto rectal

No está registrado el tacto rectal en ningún caso de GA.

Está registrado tacto rectal en 3% de casos de GB1 Con PSA mayor de 8ng/ml.

### 5.2.Exploraciones complementarias

#### 5.2.1.Serología: VHB

Se realizó la codificación: 1 = vacunado, 2 = no vacunado, 3 = no consta, 4 = portador.

La tabla 21 muestra la distribución del estatus vacunal frente al virus de la hepatitis B en GA.

	GA1		GA2		p
	n=364	%	n=154	%	
Vacunado	133	36.53	49	31.81	0.3158
No vacunado	119	32.69	49	31.81	0.9183
No consta	111	30.49	47	30.51	1.0000
Portador	1	0.27	9	5.84	0.0001

Tabla 21. Estatus vacunal frente al virus de la hepatitis B en GA.

En GA1 se encontró: media 1.94, SD 0.82, mediana 2, rango 1-4.

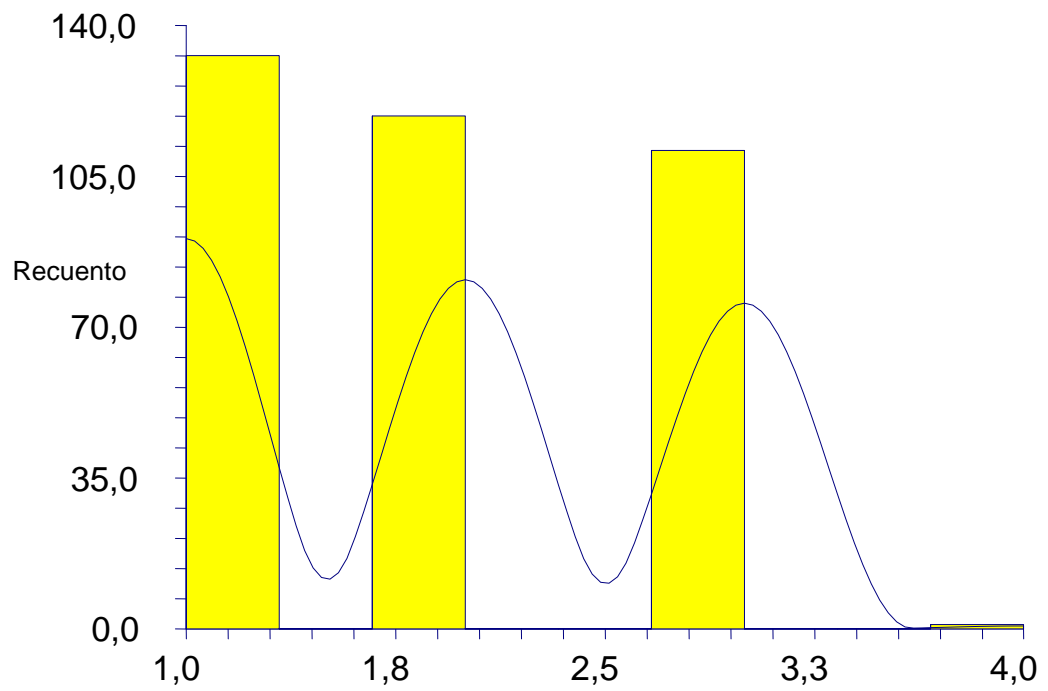


Figura 42. Estatus vacunal respecto a la hepatitis B en GA1.

Relación entre estatus laboral y vacunación contra la hepatitis B en GA1: a mayor estatus laboral, mayor nivel de vacunación contra la hepatitis B: pendiente -0,8406, correlación -0,3122, coeficiente de variación 0,4127.

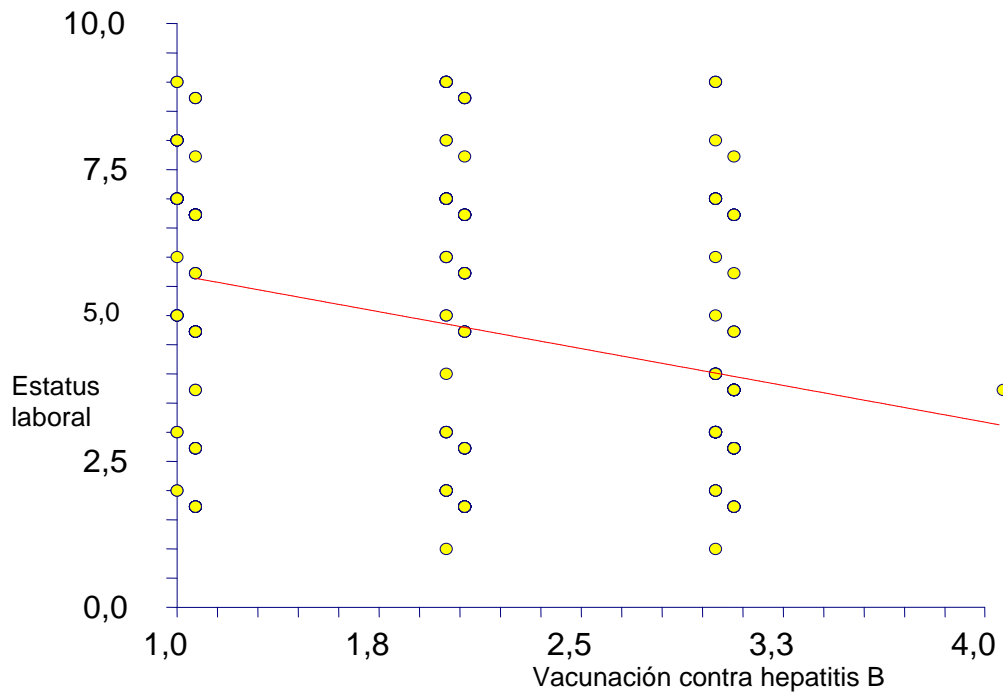


Figura 43. Relación entre estatus laboral y vacunación contra la hepatitis B en GA1.

Relación del estatus de hepatitis B y el nivel de PSA en GA1: no se encontró relación: pendiente 0.0035, correlación 0.0018 (figura xxx).

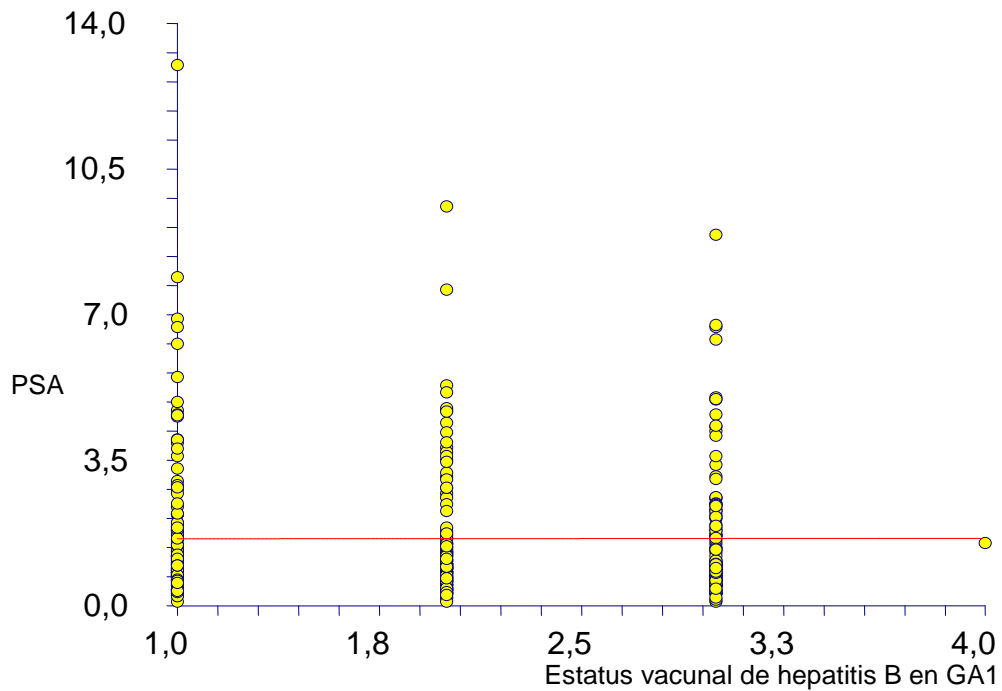


Figura 44. Relación del estatus vacunal de hepatitis B y el nivel de PSA en GA1.

No se registraron datos sobre el estatus de vacunación contra la hepatitis B en GB.

### 5.2.2.PSA

Se realizó la determinación en nanogramos/mililitro.

No se determina PSA en 29.72% de varones que acuden a examen de salud en GA. En GA, se determina el PSA en 364 individuos (70.27% de casos). 47 tenían PSA superior a 4 ng/ml, de los cuales 28 no tenían ninguna patología prostática, 17 fueron etiquetados como HBP en Urología, 8 fueron cáncer de próstata. Se realizaron 27 biopsias en esos 47 varones.

PSA en GA1: media 1.61, SD 1.63, mediana 1, rango 0.1-13.

En GB se determina el PSA en el 62.90% de varones mayores de 50 años que consultan por patología distinta a la prostática. No se determina el PSA en 37.09%. Tenían PSA > 4ng/ml 89 pacientes. 75 pacientes fueron biopsiados. 32 tuvieron cáncer de próstata.

Relación entre el peso y el PSA en GA1:pendiente -0,0164, correlación -0,1142, coeficiente de variación 1,0099.



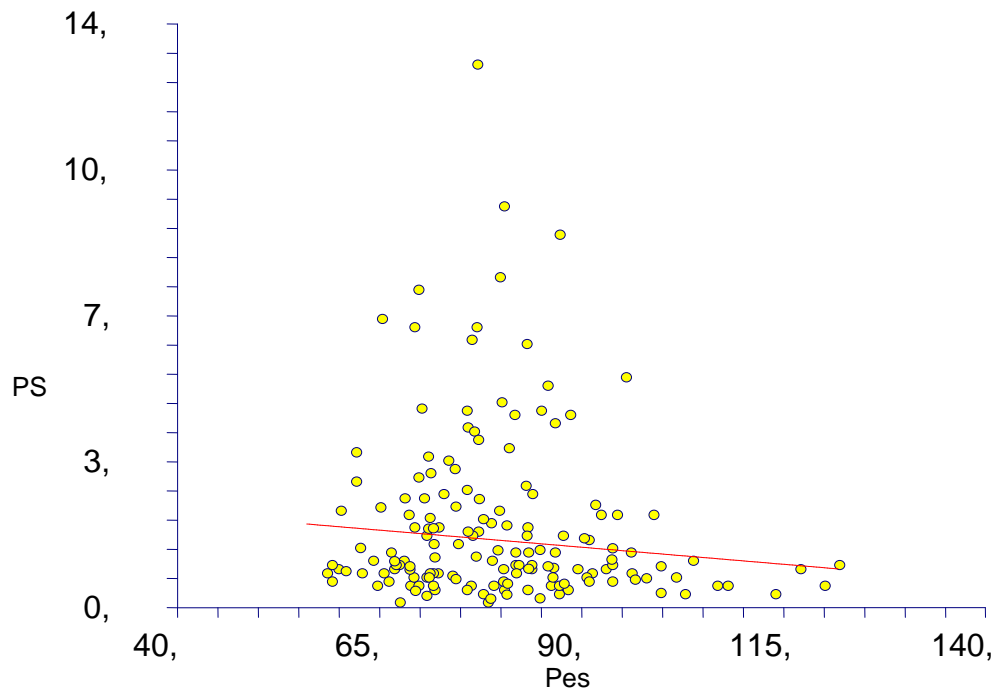


Figura 45. Relación entre el peso y el PSA en GA1.

Relación entre el PSA y el IMC en GA1: pendiente  $-0,0308$ , correlación  $-0,0647$ , coeficiente de variación  $1,0140$ : menor PSA en IMC más elevados.

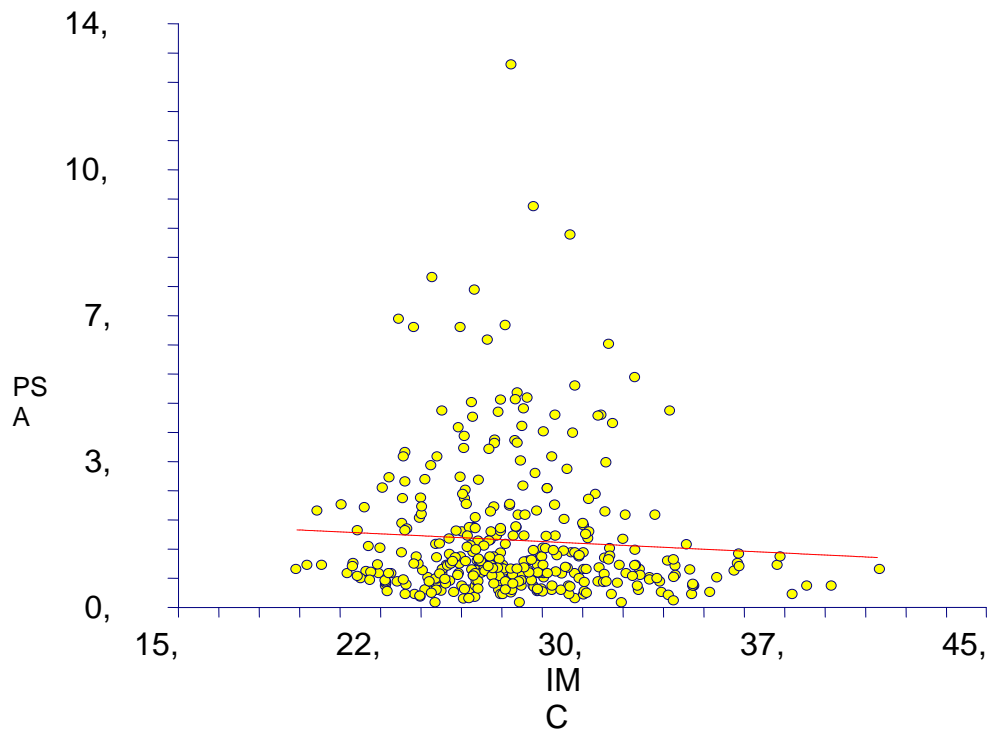


Figura 46. Relación entre el PSA y el IMC en GA1.

Relación entre el PSA y el consumo de alcohol en GA1: pendiente -0,0021, correlación -0,0804, coeficiente de variación 1,0147: menor PSA a niveles más elevados de consumo de alcohol.

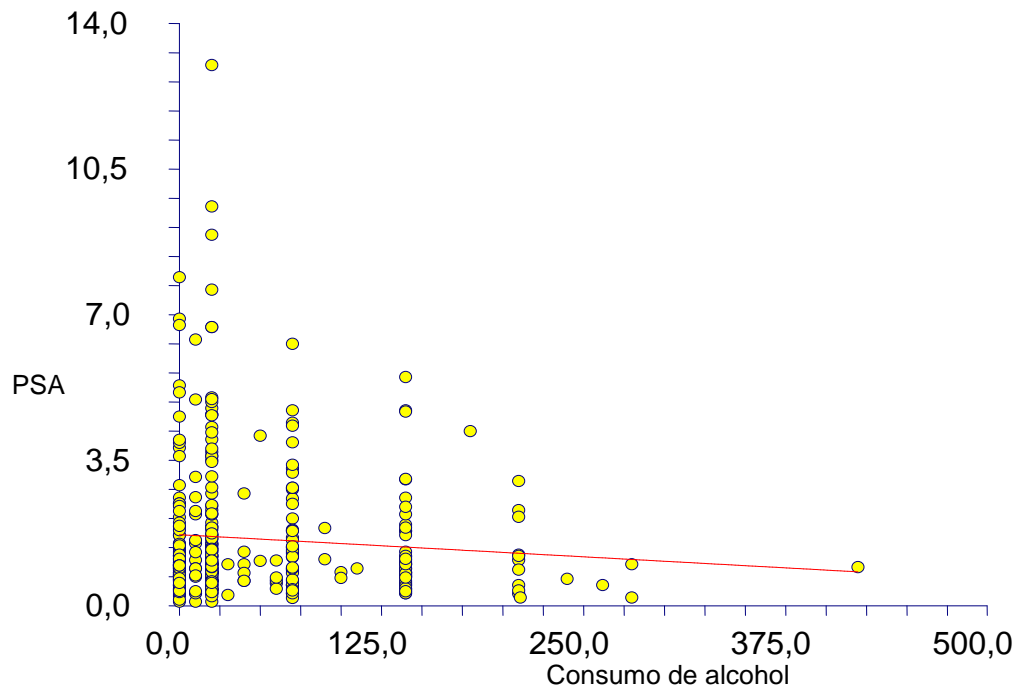


Figura 47. Relación entre el PSA y el consumo de alcohol en GA1.

Relación entre el PSA y el nivel de ejercicio físico en GA1: pendiente -0,0388, correlación -0,0196, coeficiente de variación 1,0160: ninguna correlación.

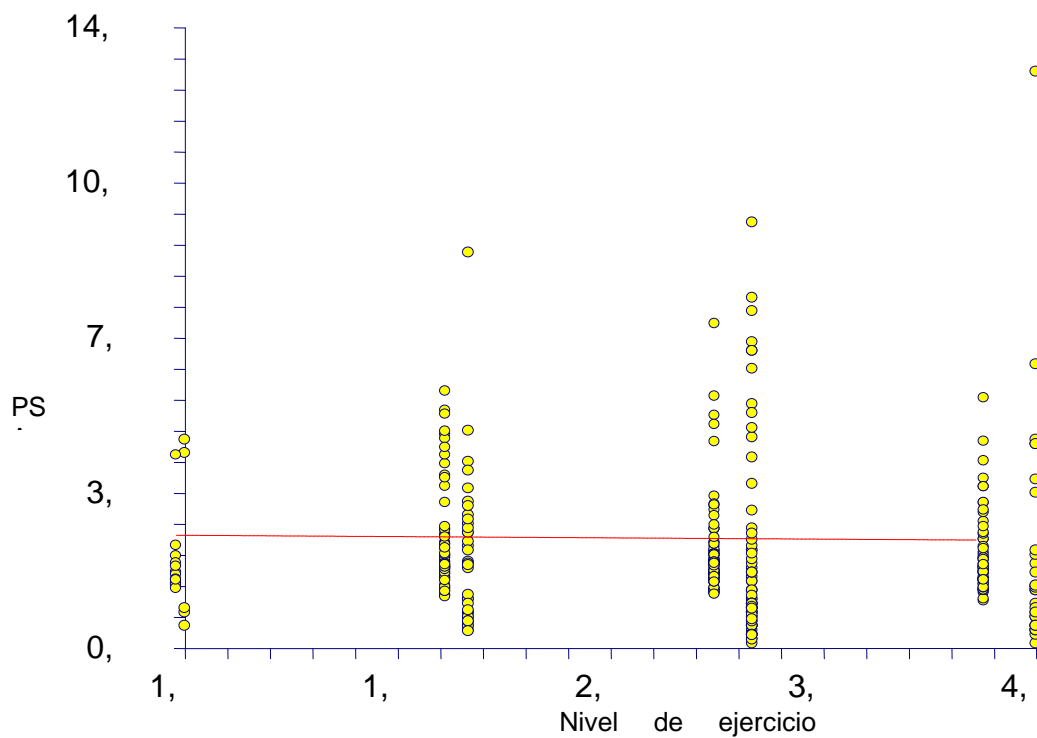


Figura 48. Relación entre el PSA y el nivel de ejercicio físico en GA1.

#### Comparación del PSA entre GA1 y GB1

Incluyendo un paciente de GB de 57 años que presentó un PSA de 122 ng/ml, el nivel de PSA fue superior en GB ( $p=0.0001$ ), siendo la media en GA= 1.61, SD 1.63 y la media en GB 18.95 ng/ml, SD 12.93. Si eliminamos ese valor extremo, el PSA en GB sigue siendo superior ( $p=0.0001$ ), con una media en GB de 6.07ng/ml, SD 3.39.

Relación entre la edad y el PSA en GA1: pendiente 1,0575, correlación 0,2861, coeficiente de variación 0,1013: a mayor edad, más alto PSA.

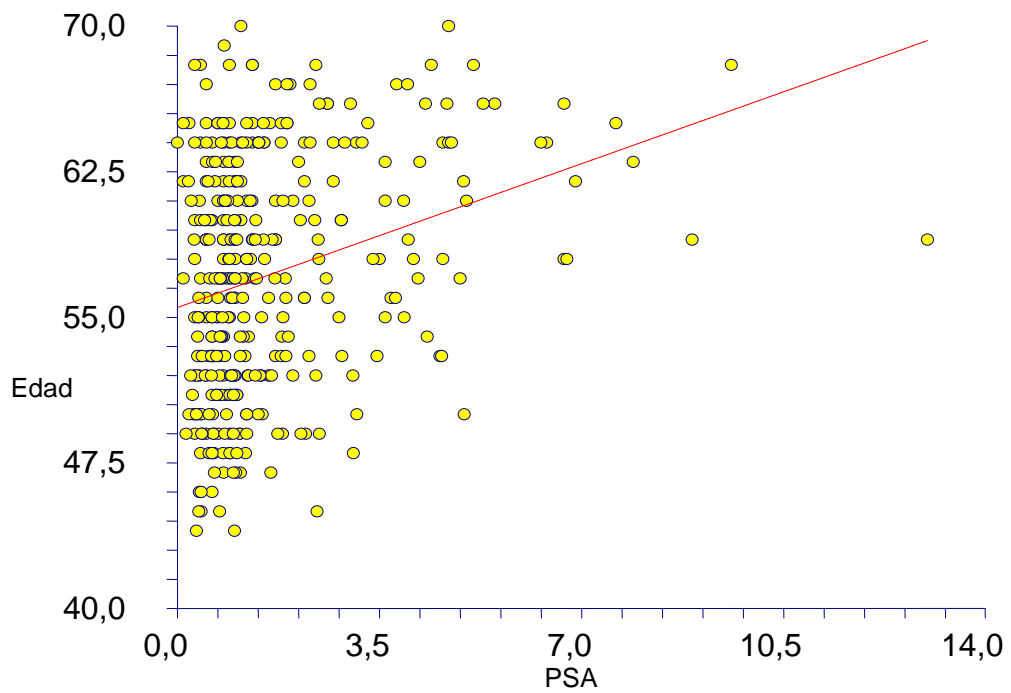


Figura 49. Relación entre la edad y el PSA en GA1.

La figura 50 muestra la relación entre la edad y el PSA en GB1, incluyendo el caso de 122 ng/ml. Y la figura xxxmuestra la relación entre la edad y el PSA en GB1, excluyendo el caso de 122 ng/ml: pendiente  $-0,3012$ , correlación  $-0,5120$ , coeficiente de variación  $0,0310$ : a menor edad más alto PSA.

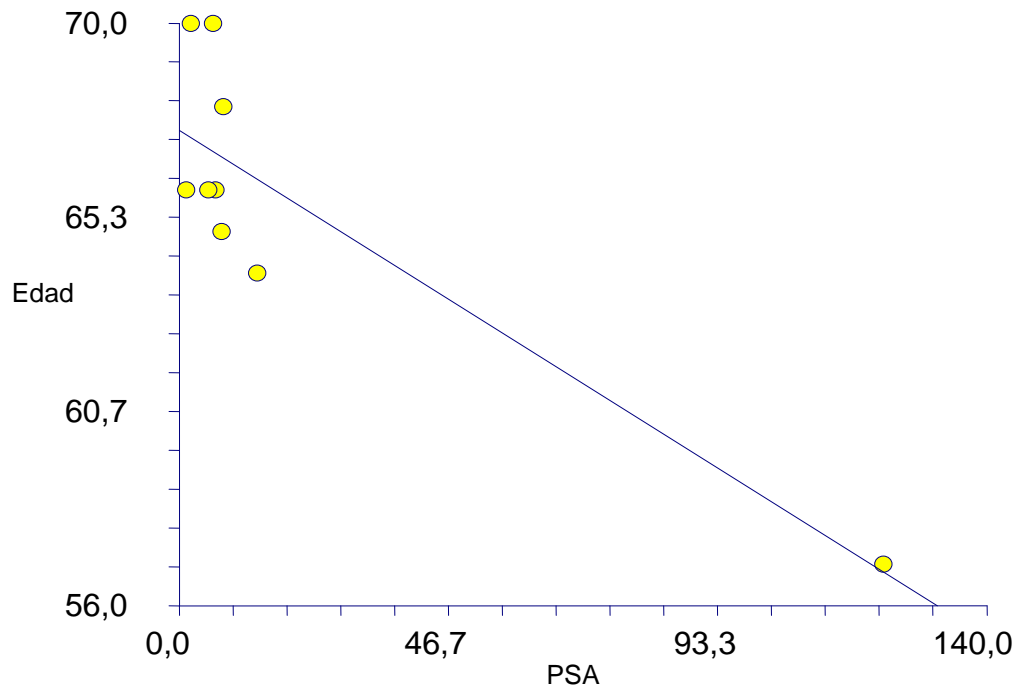


Figura 50: Relación entre la edad y el PSA en GB1, incluyendo el caso de 122 ng/ml.

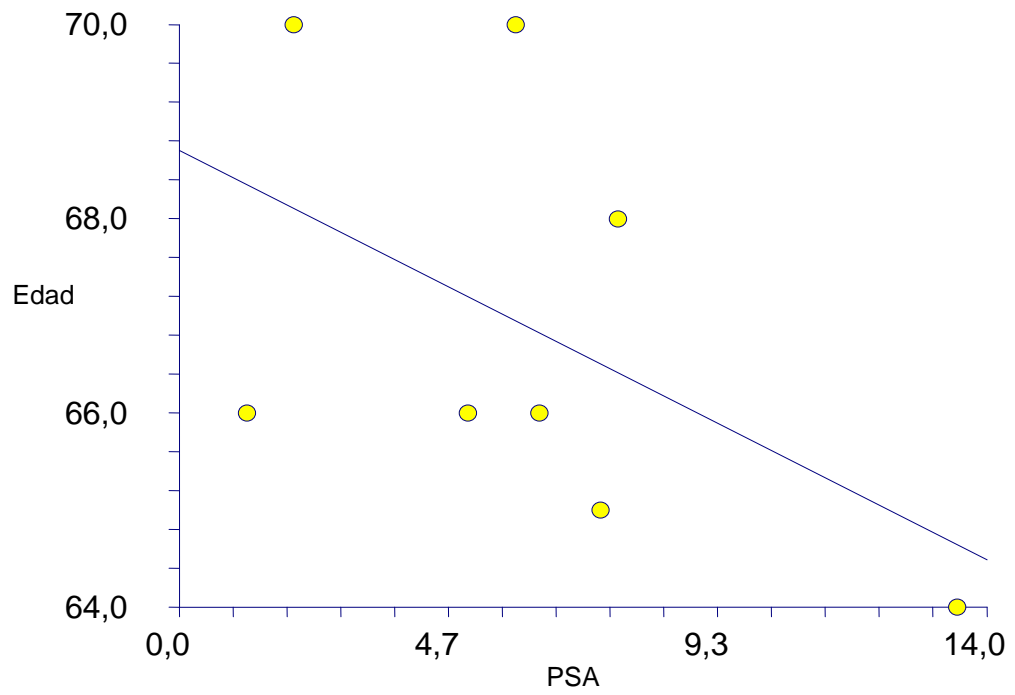


Figura 51: Relación entre la edad y el PSA en GB1, excluyendo el caso de 122 ng/ml.

Relación entre el PSA y la edad en GB1: pendiente -0,0730, correlación -0,5675: a menos edad, mayor nivel de PSA.

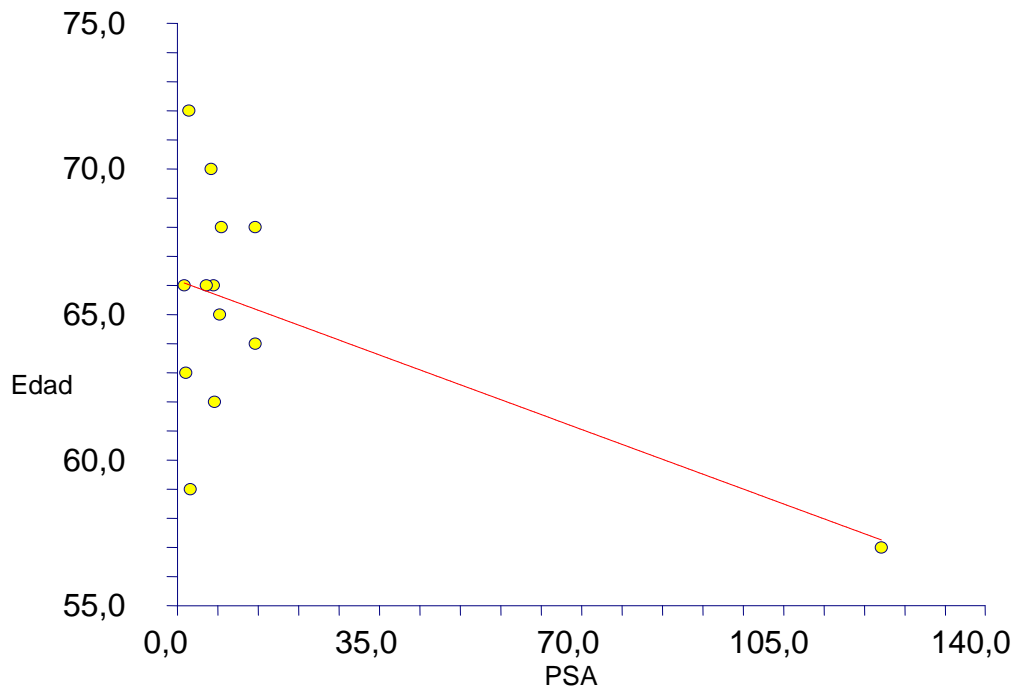


Figura 52.Relación entre el PSA y la edad en GB1.

### 6.Centro asistencial y profesional que atiende

Se codificaron a los profesionales que trabajan en el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales y que realizan el examen de salud en GA como profesional “1”, “2”, y “3”. Se encontraron diferencias ( $p=0.0001$ ) entre los mismos respecto a la actitud en la investigación de la salud prostática:

Profesional “1”: siempre solicita determinación sérica de PSA.

Profesional “2”: nunca solicita determinación sérica de PSA.

Profesional “3”: solicita determinación sérica de PSA según antecedentes y edad.

No hubo diferencias respecto a la actitud en la investigación de la salud prostática en los profesionales que trataron a los pacientes de GB ( $p=0.2018$ ).





## **V. DISCUSIÓN**



## 1..Hiperplasia benigna de próstata

### 1.1.Definición

Tradicionalmente, la definición de HBP se ha diferenciado en HBP histológica, hipertrofia macroscópica de la glándula, síntomas relacionados con HBP y complicaciones relacionadas con HBP, entre los cuales retención, insuficiencia renal y cálculos. Aunque esta estratificación es atractiva por su simplicidad, la naturaleza posiblemente entrelazada de la hiperplasia prostática, los síntomas del tracto urinario inferior y otros síntomas de la disfunción generalizada sugieren que esta diferenciación no resulta útil para aclarar el desarrollo y la historia natural de la HBP y los síntomas asociados [402].

En la actualidad no hay un consenso universalmente aceptado sobre la definición de hiperplasia benigna de la próstata, aunque desde un punto de vista conceptual puede definirse siguiendo criterios histopatológicos y/o valorando criterios de sintomatología, e volumen prostático y la obstrucción a la salida del flujo vesical [403].

En la muestra analizada en ambos grupos tanto en Atención Primaria (medio rural, GB) como en Atención Especializada (medio urbano, GA), la aplicación de criterios para diagnosticar en un paciente la hiperplasia benigna de próstata es “laxa”, es decir, por criterios convencionales, utilizando una denominación tradicional sin atenerse a criterios estrictos, más ajustados a la terminología actual en relación a cumplir los tres criterios que se necesitan para definir la hiperplasia benigna de próstata [404]:

- 1.Prostatismo, entendido como la presencia de síntomas obstructivos.
- 2.Hiperplasia, entendida como aumento del volumen prostático correspondiente al adenoma.
- 3.Obstrucción del tracto urinario inferior demostrable.

### 1.2.Epidemiología

En el estudio Omstad el volumen prostático mediano fue de 21, 27, 32 y 34 mL en la quinta, sexta, séptima y octava décadas de vida, respectivamente. Este estudio observó un aumento medio anual de 1,6% del volumen prostático [405]. La velocidad de crecimiento variaba mucho de un individuo a otro, pero los pacientes con volúmenes iniciales mayores tendían a experimentar un crecimiento más rápido [405].

### 1.3.Etiología y factores de riesgo

Los estudios actuales han revelado que en gran medida, las condiciones relacionadas con el estilo de vida, incluyendo obesidad, niveles de glucemia, sedentarismo, dietas hipercalóricas contribuyen sustancialmente al desarrollo de la HBP. Aportaciones como esta son de extrema importancia ya que nos ofrecen nuevas dianas en la prevención y tratamiento de esta patología [20].

#### Hormonas esteroideas

El desarrollo de la próstata depende de la influencia de andrógenos, sin embargo ningún estudio hasta la fecha ha relatado un aumento del riesgo de HBP con altos niveles de testosterona [406].

Un estudio reciente ha observado que hombres con niveles elevados de DHT tenían casi tres veces más riesgo de HBP respecto a hombres con niveles más bajos. En el mismo estudio se demostró que una relación testosterona/DHT elevada se asociaba a una disminución de 42% de riesgo de HBP [406].

#### Predisposición genética

Se ha publicado que por encima de los 60 años la HBP hereditaria parece que es responsable del 9% de los casos que requieren cirugía por HBP y más de la mitad en hombres con menos de 60 años [27].

Respecto a la predisposición genética de la HBP en nuestra muestra, en el grupo GB del medio rural, debido a la alta prevalencia de la ausencia de indagación en antecedentes familiares, no podemos asegurar la predisposición genética. Sin embargo en el grupo GA del medio urbano de la muestra, donde sí se ha investigado sobre los antecedentes de HBP en los antecesores, resultando en nuestra serie una incidencia de antecedentes inferior a la publicada.

## Síndrome metabólico

La definición de Síndrome metabólico más utilizada en la actualidad se basa en diversos criterios que engloban: obesidad abdominal, hipertrigliceridemia o su tratamiento, niveles bajos de colesterol HDL, hipertensión arterial e hiperglucemia en ayuno [407].

## Raza y contexto socioeconómico

Cuanto al estatus socioeconómico estudio recientes indican que un contexto económico más elevado esta asociado a mayor riesgo de HBP [408].

## Obesidad

El *Baltimore Longitudinal Study of Aging* estudió si la obesidad, la glucosa plasmática en ayunas y la diabetes se asociaban con la hipertrofia prostática. Este análisis, halló una correlación positiva entre el índice de masa corporal y el volumen de la próstata. El riesgo era mayor en hombres obesos [409].

Se ha investigado mucho sobre la relación de la obesidad con la patología prostática, tanto benigna como maligna, en nuestra serie existe una tendencia al sobrepeso, es mayor en el grupo GA (medio urbano) e individuos por otra parte sanos, encontrándose un 37% de población obesa frente al 18% del grupo GB (medio rural).

En cuanto a la relación de la obesidad con la determinación de PSA, en nuestro caso se observa que en el grupo en el que se determina PSA del medio urbano, es muy superior la obesidad al grupo en el que no se determina el PSA del mismo medio. Sin embargo, la obesidad no se ha encontrado relacionada con mayor incidencia de patología prostática. Es curioso en nuestra serie, que no es concordante la aparición de obesidad con la incidencia de dislipemia, de manera que en el grupo GA es menos frecuente que en el grupo GB la dislipemia, con una diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto al IMC (Índice de Masa Corporal) y su correlación con el estatus laboral, en el entorno urbano encontramos que no hubo correlación pero sí una leve tendencia a un mayor IMC en un menor estatus laboral.

## DM e hiperinsulinemia

En el *Massachusetts Male Aging Study*, hombres con diabetes mellitus e HBP tenían un riesgo superior de diagnóstico de HBP respecto a los hombres con HBP pero sin diabetes mellitus. En el mismo estudio no se ha observado asociación entre historia de diabetes mellitus y riesgo de HBP [37].

Sin embargo, un estudio reciente demuestra que no hay relación entre el volumen de la próstata con los niveles de insulina en enfermos con HBP no diabéticos y con niveles normales de testosterona [32].

## Enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial

Estudios posteriores han llegado a las mismas conclusiones de la relación positiva entre enfermedades cardiovasculares y riesgo de desarrollo de HBP [37].

Respecto a los segundos diagnósticos, en nuestra serie, en aquellas personas con una vigilancia de la salud prostática hay una alta incidencia de segundos diagnósticos en el GA. La HTA es el diagnóstico más prevalente, seguido de la obesidad mórbida y patología osteoarticular. Siguen en prevalencia de segundos diagnósticos las alergias, dislipemias y diabetes mellitus. La patología cardiovascular, osteoarticular y patología respiratoria son las más prevalentes en el entorno rural.

En el GA, a menor edad menos segundos diagnósticos, lo cual es lógico porque son gente más joven y sana.

En cuanto al entorno urbano, con y sin determinación de PSA, llama la atención que en los pacientes con diabetes mellitus o patología osteoarticular, no se suele determinar el PSA hallando diferencias estadísticamente significativas. Esto podría explicarse porque les importe más vigilar su diabetes o su patología osteoarticular que la vigilancia de su salud prostática.

No hubo diferencia en la prevalencia de segundos diagnósticos en el entorno rural.

Antecedentes quirúrgicos: fueron muy frecuentes en ambos grupos. Más de un 30% de pacientes han sido intervenidos quirúrgicamente.

## Dieta y actividad física

Rohrmann et al verificaron disminución del riesgo de HBP con beta carotenos y luteína. En el mismo estudio se ha apuntado la reducción del 11% en el riesgo de HBP con elevado consumo de leguminosas, pero el consumo de frutas no ha sido asociado a esta disminución de riesgo [410].

En algún estudio se ha asociado el consumo de sodio a un mayor riesgo de HBP [411].

En nuestra serie hubo diferencia estadísticamente significativa entre el grupo GB respecto al grupo GA. En el GB se consume más comida rápida que en el grupo GA, sin embargo no se vió diferencia entre el grupo GA1 y GA2, ni entre GB1 y GB2. En general los dos tipos de subgrupos de GA y GB, ambos han tenido hábitos similares.

Respecto al ejercicio físico también hubo diferencias estadísticamente significativas entre el GA y el GB, de manera que en GA2 hubo más individuos con ejercicio físico nulo en GA2 que en GA1, es decir que los pacientes en los que no se determina el PSA, además tampoco hacen ningún tipo de ejercicio. No hubo diferencias entre GB1 y GB2.

En nuestra observación la dieta es variada, pero en Salamanca parece que hay una tendencia a consumir más alimentos cárnicos que vegetales. Los alimentos cárnicos son predominantes en todos los grupos y llama la atención que la comida rápida sea más frecuente en el ambiente rural.

Se ha comentado ampliamente el beneficio de una vida activa y que el sedentarismo aumenta los síntomas prostáticos porque influye en la funcionalidad del suelo pelviano. Sin embargo nosotros vemos que el sedentarismo fue más frecuente (ejercicio físico nulo) en los pacientes en los que no se determinó el PSA, es decir en GA2 (medio urbano). Mientras que no hubo diferencia estadísticamente significativa de vida activa entre GB1 y GB2.

## Tabaco

Algunos estudios sugieren un efecto protector del consumo de tabaco cuanto al desarrollo de HBP [37],[29],[42] mientras en otros no se verifica asociación o la asociación que existe es de perjuicio [43].

En cuanto al consumo de tabaco en nuestra muestra, se encuentra una tendencia equiparable a la tendencia general de los países desarrollados, a disminuir el consumo

de cigarrillos. Se ha encontrado un hábito tabáquico nulo en el 36% en la muestra del ámbito rural y en el 80% en la muestra del ámbito urbano, lo cual está en concordancia con la tendencia en los países desarrollados a disminuir el hábito tabáquico, mientras que está aumentando en países subdesarrollados.

Respecto al hábito tabáquico muy acusado, de más de 20 cigarrillos por día, es más frecuente en el ámbito rural que en el ámbito urbano.

Se investigó también si en las personas en las que se determinó el PSA había una relación entre el consumo de cigarrillos y la edad, y se encontró que a mayor edad había menor consumo de cigarrillos en dichas personas en las que se determinó el PSA. Esto puede estar en relación con un mayor cuidado o vigilancia de la salud en general, menor tabaquismo y mayor vigilancia en la salud prostática.

Relacionando el consumo de cigarrillos con el estatus laboral, se encontró que a mayor estatus laboral, el consumo de cigarrillos era menor, lo cual también puede estar en concordancia con que a mayor estatus laboral, es mayor la vigilancia de la salud prostática.

Comparando los horarios de trabajo, no hubo una correlación importante, sin embargo se encontró una leve tendencia a un mayor consumo de cigarrillos en horarios rotatorios, lo cual podría estar en relación con el nivel de estrés laboral.

Y en cuanto a si hay una relación entre el número de cigarrillos y el nivel PSA, no se encontró correlación entre el consumo de cigarrillos y el nivel de PSA.

## Alcohol

La gran mayoría de los estudios publicados hasta el día de hoy verifican una relación inversa entre el riesgo de HBP y el consumo de alcohol [29],[39],[42],[43], [412], siendo que los hombres que consumen más de 36 mg/día de alcohol tiene una disminución de 35% de riesgo de desarrollar HBP comparando a los no consumidores. Sin embargo en *Massachusetts Male Aging Study* no se observa esta asociación [37].

Se han encontrado unos hallazgos muy curiosos en cuanto al alcoholismo al encontrar un hábito enólico de individuos de muestra urbana como de pacientes del ámbito rural de manera que podría investigarse la hipótesis de un aspecto social del alcoholismo en nuestra área de salud como una forma de relacionarse.



El alcoholismo solo solamente se encuentra en el 32% del ambiente rural y 23% del urbano. En el ambiente urbano es muy escasa la proporción de personas que no consumen nada de alcohol. Menos de 20 gr de alcohol a la semana beben el 13 % en el ambiente rural, pero el 40% del ambiente urbano, es decir una pequeña proporción del ambiente urbano bebe poco. Sin embargo nos encontramos entre el 21 y 80 gr de alcohol a la semana, o de 81 a 200 gr de alcohol a la semana, se encuentra en el 20% del ambiente rural y el 13 % del ambiente urbano.

En el ambiente urbano lo más frecuente es el alcoholismo moderado, menos de 20 gr de alcohol al día. Lo que es curioso es que se encontró una correlación en cuanto a encajar el consumo de alcohol con horario laboral, se encuentra que los individuos con horario de mañana consumen más alcohol. Es decir que el alcohol tiene un comportamiento distinto al tabaco, el tabaco se asocia más con turnos rotatorios, y el alcohol está más asociado con el ambiente social y en horario de mañana se consume más alcohol.

En cuanto a la edad, a más edad más consumo de alcohol se encontró en el ambiente urbano.

El mayor estatus laboral se encontró relacionado con un menor consumo de alcohol.

En cuanto al PSA se encontró menor cifra del PSA relacionada con el consumo alto de alcohol en el ambiente urbano. En cuanto al consumo de alcohol en el ambiente rural no hubo correlación entre el nivel de PSA y el consumo de alcohol.

En grandes alcohólicos con un consumo de mas de 200 gr de alcohol a la semana, se correlacionó con una mayor determinación de las cifras de PSA.

El consumo de alcohol en el ambiente rural, fue algo inferior al ambiente urbano y no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre el consumo de alcohol.

En definitiva, vemos un comportamiento distinto en los hábitos de tabaco y alcohol en cuanto a la determinación de PSA, encontrándose un mayor consumo de alcohol en el ambiente urbano y menores cifras de PSA, mientras que a mayor consumo de alcohol se relacionó con menores cifras de PSA en el ambiente rural.

## Factores de riesgo laborales

Un estudio reciente no ha verificado asociación entre cirugía por HBP y exposición a sustancias ocupacionales, incluyendo metales, hidrocarburos policíclicos, pesticidas, fertilizantes y madera [90].

Además, para que se produzca el daño casi siempre hace falta la concurrencia de otros factores de riesgo [413].

Las condiciones de trabajo que pueden convertirse en factores de riesgo laborales e influir negativamente en la salud de un trabajador hay que situarlas en el entorno de la empresa y del puesto de trabajo [413].

En cuanto al estatus laboral es distinto en el ambiente urbano y el rural. En el ambiente urbano nos movemos en un entorno hospitalario. No hemos apreciado diferencias entre los individuos, en los que se determinó o no el PSA, tanto del ambiente urbano como rural. Es decir que el estatus laboral no influye en la determinación del PSA.

El estatus laboral no influye en actividades encaminadas a la vigilancia de la salud prostática. En el ambiente rural se encontró que era importante no solo diferenciar si estaban o no jubilados, ya que una gran proporción de pacientes están jubilados, sino que además se diferenciaron los peones, las personas que trabajaban en el campo, que trabajaban en la administración, en PYMES y las que tenían estatus de jefe, encontrando que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las personas en las que se determinó el PSA en cualquiera de estos estamentos, es decir no hubo una diferencia en las personas según el estamento para la vigilancia de la salud prostática.

En cuanto si el estatus laboral tienen influencia en el nivel de PSA, se encontró que en el ambiente laboral urbano a menor edad mayor estatus laboral, a mayor estatus laboral mayor nivel de PSA. Ante la posibilidad de existir un sesgo respecto a que el estatus laboral pudiera tener una correlación con la edad, se estudió si la edad tenía una correlación con el estatus laboral y se encontró que a menor edad mayor estatus laboral y que era mayor el nivel de PSA, por tanto la edad es un factor independiente de asociación.

En el ambiente rural GB1 encontramos sin embargo que no hubo correlación entre el nivel de PSA y el estatus laboral.

En relación a la investigación de la influencia del estatus laboral en el nivel de PSA del ambiente rural, el GB1, no hubo ninguna correlación. En cuanto al horario laboral y el nivel de PSA en el GB1, se encontró una leve tendencia a que había un mayor PSA en horario laboral matutino.

## Biológicos

En un nuevo informe, el Observatorio Europeo de Riesgos señala algunos de los riesgos biológicos emergentes que tienen más probabilidades de afectar a los trabajadores de la Unión Europea, especialmente a los agricultores, al personal sanitario o a las personas que trabajan en sectores en evolución [414]. Las enfermedades transmisibles son especialmente preocupantes [414]. A pesar de la legislación europea adoptada, aún se conoce poco sobre estas amenazas y en muchos lugares de trabajo los riesgos biológicos no se analizan ni se previenen adecuadamente[414].

- Virus
- Bacterias
- Protozoos
- Helmintos
- Hongos

## Físicos

- Ruido
- Iluminación
- Temperatura
- Radiaciones
  - Radiaciones ionizantes
  - Radiaciones no ionizantes
- Vibraciones

## Emocionales / Estrés Laboral

El estrés laboral y salud constituye actualmente un novedoso tema de discusión en el campo de la medicina preventiva y la promoción de salud [415].

El paso a una perspectiva biopsicosocial de la salud ha supuesto, en los últimos años, una mayor apreciación de la relevancia del estrés laboral [416]. El campo del estrés laboral se ha ampliado y su presencia se ha hecho más patente e insistente [416]. Vinculados al ámbito laboral y a los estresores laborales se han señalado 3 grupos principales de transformaciones sociolaborales [416]:

- Mayor sobrecarga de trabajo
- Mayores exigencias macroeconómicas, que han implicado un incremento de las exigencias de adaptación
- Empeoramiento de las condiciones laborales actuales que ha supuesto incrementos en los turnos de trabajo, escasa promoción, movilidad forzosa, cambios de profesión, desempleo eventual y prejubilaciones sin causas relacionadas con la enfermedad.

La mayoría de los trabajos sobre desgaste profesional y su relación con problemas de salud parecen indicar que el agotamiento emocional es el componente con mayor peso en relación con los problemas de salud [417],[418],[419].

El cáncer de próstata representa el prototipo ideal del lento proceso de carcinogénesis y la necesaria coexistencia de factores de riesgo constitucionales con los ambientales para desarrollar la enfermedad [78]. El hecho de que sean necesarios múltiples factores determina que, cuando analizamos un factor aislado, obtenemos la mayoría de las veces resultados contradictorios o incrementos del riesgo sin significado estadístico [78].

La ley 31/1995 del 8 de Noviembre publicado en el Boletín Oficial del Estado, Ley de Prevención de Riesgos Laborales establece la vigilancia de la salud de los trabajadores en función de los riesgos inherentes a su trabajo [420].

Existe mayor probabilidad de sufrir cáncer de próstata en agricultores debido a la exposición al bromuro de metilo que se utiliza en pesticidas y herbicidas, en hombres expuestos al cadmio presente en la fabricación de baterías, soldadura o electroplastia, o

en la industria del caucho, o por la exposición a óxidos de metales pesados y radiaciones [421].

### Cadmio

Durante las décadas de los 70 y 80 del siglo XX, algunos investigadores aportaron evidencia acerca de mayor riesgo de cáncer de próstata en los hombres profesionalmente expuestos al cadmio [78].

El efecto potencialmente cancerígeno del cadmio puede ser modificado por zinc, ya que ambos tienen efectos antagónicos en la próstata [78],[79].

### Herbidas

y mayor probabilidad de enfermedad metastásica entre los expuestos (13,4% vs. 4%) [78]. Además, los autores no encontraron diferencias entre ambos grupos con respecto a la edad, tabaquismo, índice de masa corporal, exposición a finasterida y niveles de PSA [259].

### Pesticidas

Constituyen los compuestos químicos dirigidos contra las plagas de origen animal. Las dificultades para interpretar los riesgos asociados al cáncer de próstata radican en la existencia de centenares de principios activos diferentes, así como en sus exposiciones crónicas y múltiples a bajas dosis por vías directas, y sobre todo indirectas, a través de los alimentos, agua, aire y medio ambiente [78],[79].

Desde los años 90 se demostró un mayor riesgo tanto de incidencia como de mortalidad de cáncer prostático en zonas rurales con fuerte actividad agraria en los Estados Unidos comparados con la población general [79].

Todos estos datos sugieren que la exposición a determinados pesticidas tiene que interactuar con los factores de riesgo genéticos, y durante varias décadas, para potenciar la carcinogénesis prostática [78],[79].

## Radiaciones electromagnéticas

La exposición a la radiación solar/ultravioleta está inversamente asociada, tanto a la incidencia como a la mortalidad del cáncer de próstata [78],[87, 88].

### 1.4.Diagnóstico

El crecimiento de la glándula prostática provoca en la uretra un efecto obstructivo que produce alteraciones miccionales [422]. El conjunto de síntomas miccionales obstructivos se les conoce como síndrome prostático [422].

Bajo esta denominación se conjuga una combinación de dos tipos de síntomas miccionales: obstructivos que dependen del vaciado e irritativos que dependen del llenado vesical. En muchos casos son síntomas que aumentan su frecuencia y gravedad según aumenta la edad [422].

Síntomas Irritativos: polaquiuria, nicturia, urgencia o deseo imperioso (con o sin incontinencia), dolor en hipogastrio y goteo terminal o posmiccional [90].

Síntomas Obstructivos: disminución de la fuerza y calibre del chorro miccional, dificultad en el inicio de la micción, prensa abdominal, chorro entrecortado, sensación de vaciado incompleto y goteo terminal o posmiccional [90].

Las pruebas diagnósticas altamente recomendadas en la evaluación inicial deben ser aplicadas a todos y cada uno de los enfermos que acudan a consulta con síntomas del tracto urinario inferior sugerentes de obstrucción prostática benigna[13],[92].

### Historia clínica

Para cuantificar los síntomas se utiliza la Escala internacional de síntomas prostáticos (IPSS) y valoración de la calidad de vida (QoL) [92].

La valoración de la calidad de vida se hace de manera individualizada y se usan para documentar el estado basal del enfermo así como a lo largo del tiempo, pero no son útiles para diferenciar a los pacientes con obstrucción prostática benigna de los pacientes con otras patologías que afectan al tracto urinario inferior [92].

## Exploración física y tacto rectal

El tacto rectal debe ser realizado para determinar las características de la próstata: tamaño, forma, consistencia y anormalidades que sugieran enfermedad [423].

## Exámenes de laboratorio

El PSA a lo largo del tiempo ha venido a representar un papel importante en el diagnóstico y tratamiento de los enfermos con Carcinoma de Próstata. En la HBP el PSA tiene normalmente cifras dentro de los parámetros normales. Todavía el PSA puede estar ligeramente elevado en otras situaciones benignas. Así, ante cifras de PSA > 10 ng/ml es obligatorio la exclusión de cáncer con la realización de biopsia prostática transrectal. En enfermos con cifras entre 4 y 10 ng/ml debe haber una repetición y confirmación y cada caso debe ser evaluado y ponderado ante la situación clínica concreta del paciente en estudio.

La dosificación del PSA conjuntamente con el tacto rectal incrementa claramente la tasa de detección del carcinoma de próstata en relación al tacto rectal sólo [18].

## Exámenes de imagen

La ultrasonografía representa ser un examen patrón en la evaluación diagnóstica, pues permite estudiar las alteraciones estructurales y las dimensiones de órganos con interés urológico [93]. Debe ser recomendada siempre que se perspectiva una terapéutica quirúrgica [93].

Ultrasonografía transrectal: no tiene interés en la evaluación de rutina por solamente permitir evaluar la forma, dimensiones y volumen de la glándula, pudiendo estas informaciones ser fornecidas por el tacto rectal [424]. Sin embargo este examen puede ser útil en el despistaje de lesiones sospechosas de malignidad y por eso deben ser solamente utilizadas en enfermos seleccionados o en estudios científicos [424].

## Exámenes endoscópicos

La evaluación endoscópica del aparato urinario inferior no es recomendada en la evaluación inicial del enfermo para establecer la necesidad de tratamiento [94], [403].

## Exámenes urodinámicos

Los estudios urodinámicos mientras invasivos, son los únicos métodos con capacidad para diferenciar hombres con LUTS debido a una alteración del Detrusor o a un proceso obstructivo, con o sin modificaciones en la Urofluxometría [18].

## 1.5.Tratamiento

La prevalencia de HBP en varones de edad avanzada puede oscilar entre el 40-90% referidos entre los que se encuentran entre los 50 y 90 años de vida [18].

### Tratamiento conservador de los síndromes vesicales urinarios inferiores (SVUI)

Los componentes de este tratamiento expectante incluye la educación, la tranquilización, la vigilancia periódica y asesorar sobre los hábitos de vida. Esta actitud expectante es una de las opciones más viables para muchos varones ya que sólo unos pocos desarrollarán una retención urinaria aguda u otras complicaciones como insuficiencia renal o litiasis [98, 99].

### Selección de los pacientes

Hubo un estudio que comparó la actitud expectante con la reseccióntransuretral de la próstata (RTUP) en varones con sintomatología de grado moderado que habían pasado por cirugía con mejoría de la función vesical respecto al grupo de actitud expectante. Se observó mejores resultados en aquellos que tenían elevado grado de molestia. Un 36% acabó en cirugía dentro de los cinco años siguientes, lo que dejó al grupo de actitud expectante con buena evolución en un 64% [101]



Educación, tranquilización y vigilancia periódica.

Hoy día se acepta con un alto grado de evidencia científica que la actitud expectante basada en el autocuidado reduce los síntomas y su autoprogresión[104, 425]

Asesoramiento sobre los hábitos de vida

Está bien definida la importancia sobre algunas modificaciones sobre los hábitos de vida y el efecto beneficioso sobre el control de síntomas y con ello evitar aumentar la necesidad de tratamiento médico o quirúrgico[426].

Farmacoterapia

Antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa (alfabloqueantes)

Los alfabloqueantes actúan inhibiendo el efecto de la noradrenalina liberada endógenamente en las células musculares lisas de la próstata, lo que produce una reducción del tono muscular y consecuentemente se reduce la obstrucción de la salida de la vejiga. En la próstata sobre todo se localiza los receptores adrenérgicos alfa del subtipo 1 A [427].

Aunque estas mejorías tardan en desarrollarse unas semanas la eficacia clínica estadísticamente significativa con respecto al placebo era de horas o de días. Esta disminución porcentual de la IPSS ocurre en pacientes con síntomas leves, moderados o intensos, pero la eficacia de los alfabloqueantes no se ve afectada por el tamaño de la próstata[109] y fue similar en todos los grupos de edad[428].

La vasodilatación es más pronunciada con Doxazosina y Terazosina, y en menor proporción con Alfuzosina y Tansulosina. Aquellos pacientes con coexistencia de enfermedades cardiovasculares que son tratados con medicación vasoactiva pueden ser más vulnerables a la vasodilatación inducida por alfabloqueantes. Esto incluye a antihipertensivos, alfabloqueantes, diuréticos, antagonistas del calcio, inhibidores de la

encima convertidora de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina, así como también inhibidores de la fosfodiesterasa, que son prescritos para tratar la disfunción eréctil o los SVUI masculinos[429].

Es frecuente que la disfunción eréctil y los SVUI puedan coexistir, así el tratamiento médico de la HBP no debería alterar la función sexual. Se hizo una revisión sistemática llegando a la conclusión de que los alfabloqueantes no sólo no afectan a la libido sin que pueden tener un efecto beneficioso sobre la función eréctil, aunque a veces causan alteraciones en la eyaculación [113].

#### Inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa

La dihidrotestosterona que media los efectos androgénicos sobre la próstata, es transformada en las células del estroma prostático a través de su precursor la testosterona a través de la acción de la 5 $\alpha$ -reductasa[430].

#### Finasterida y dutasterida

La dutasterida reduce la IPSS, así como el volumen prostático y el riesgo de retención urinaria aguda. Tanto Dutasterida como Finasterida son igualmente eficaces en el tratamiento del SVUI [431, 432].

#### Antagonistas de los receptores muscarínicos

Los nervios parasimpáticos tienen su origen en las columnas laterales de la médula espinal sacra a nivel de S2-S4, son los que inervan el músculo detrusor y a su vez se encuentra regulado por los centros supramedulares de la micción. El centro sacro se conecta con la vejiga a través de los nervios pélvicos que liberan acetilcolina después de sufrir la despolarización. Esta acetilcolina estimula los receptores muscarínicos postsinápticos, lo cual libera calcio mediado por la proteína G en el retículo sarcoplásmico provocando una apertura de los canales del calcio de la membrana celular induciendo finalmente la contracción del músculo liso. Cuando se inhiben los

receptores muscarínicos por la acción de los antagonistas se va a inhibir a su vez las contracciones de las células musculares lisas de la vejiga [433, 434].

Reduce la frecuencia miccional tanto diurna como a las 24 horas y los síntomas de ocupación de la IPSS de varones con PSA <1,3 ng/ml. No ocurre para valores mayores de PSA, deduciéndose que aquellos varones con próstatas pequeñas podrían beneficiarse de los medicamentos antimuscarínicos [435].

En general los tratamientos con antagonistas de receptores muscarínicos son bien tolerados y no se diferencian con la comparación del placebo.

En varones con aumento del residuo posmiccional sin obstrucción de la salida de la vejiga no fue significativamente diferente con el placebo. Sin embargo la Fesoterodina 8mg produjo un mayor volumen de orina residual posmiccional que el placebo, o que Fesoterodina a dosis de 4 mg [436].

#### Extractos de plantas. Fitoterapia

El uso en medicina de los extractos de diferentes plantas constituye la fitoterapia. Los compuestos más relevantes son los llamados fitosteroles: ácidos grasos, lecitinas y  $\beta$ -sitosterol [138].

Además dos lotes diferentes del mismo fabricante pueden albergar distintos principios activos y diferentes efectos biológicos, por lo tanto las propiedades farmacocinéticas van a ser variables [142].

De los productos que se desarrollan a continuación ninguno ha demostrado un efecto que pueda reducir significativamente ni el tamaño de la próstata, ni la obstrucción a la salida de la vejiga, ni disminuye la progresión de la enfermedad.

Cucurbita pepo: Prostat Fink™ disminuía la frecuencia de micciones diurnas pero no actuó sobre otros síntomas [437].

### Análogos de la vasopresina: desmopresina

La desmopresina se utiliza desde hace más de 30 años para el tratamiento de la diabetes insípida y para la enuresis nocturna primaria. Recientemente se ha probado para tratar la nicturia en un entorno poliúrico en adultos de ambos sexos. Se administra antes de acostarse retrasando el deseo de orinar y el número de micciones nocturnas [150, 155].

Los efectos clínicos se mantuvieron durante el período de seguimiento de 10 a 12 meses y regresaron a los valores previos basales al interrumpir el tratamiento [154].

La consecuencia de lo anterior es que no se debe iniciar tratamiento con Desmopresina en mayores de 65 años, sin monitorizar la concentración sérica de sodio [156]. Esta vigilancia del sodio debe realizarse los días 3 y 7 de tratamiento, así como al mes. Debe controlarse el sodio cada 3-6 meses una vez que se alcance la dosis de desmopresina. Es preciso avisar a los pacientes de los síntomas prodrómicos de hiponatremia como cefalea, náuseas o insomnio [438].

### Alfabloqueantes+inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa

Se combina un alfabloqueante (alfuzosina, doxazosina, tamsulosina o terazosina) asociado a un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa (dutasterida o finasterida)

Recientemente se publicó un análisis a los cuatro años del estudio MTOPS (Medical Therapy Of Prostatic Symptoms), así como los resultados a los 2 y 4 años del estudio CombAT (Combination of Avodart® and Tamsulosin). En el estudio CombAT participaron varones de edad avanzada y concentraciones séricas más altas de PSA y próstatas de mayor tamaño que representan un mayor riesgo de progresión de la enfermedad. A tan solo de 6-12 meses de seguimiento los datos han demostrado que el tratamiento combinado es superior a cualquiera de las monoterapias sobre todo en relación a la reducción de síntomas y mejoría del  $Q_{\text{máximo}}$ , así como superior al alfabloqueante sobre la reducción del riesgo de retención urinaria aguda y necesidad de cirugía [110, 122, 123]. En el ensayo CombAT se constató que el tratamiento combinado es superior a las monoterapias, sobretodo a mejoría de síntomas y  $Q_{\text{máximo}}$ .

Estos resultados distintos de los ensayos CombATy MTOPS se deben a distintos criterios de inclusión y exclusión y no tanto de los alfabloqueantes o inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa [123].

Hubo mejoría del SVUI tras el tratamiento combinado, que se mantuvo a los 3 y 9 meses. Retrospectivamente fue evaluada la probabilidad de suspender el alfabloqueante basándose en una decisión individual del paciente en varones  $\geq 65$  años durante un periodo de tratamiento de 12 meses con alfabloqueantes en combinación con Dutasterida o Finasterida.[110, 123].

#### Alfabloqueantes+antagonistas de los receptores muscarínicos

La eficacia es mayor en general con la combinación de medicamentos en lo que respecta a la reducción de la frecuencia miccional, nicturia o la IPSS que usando alfabloqueantes o placebo en monoterapia. También el tratamiento combinado redujo los episodios de incontinencia de urgencia, el tenesmo vesical, y aumentó notablemente la calidad de vida [166].

Esta mejoría global de los síntomas del tratamiento combinado fue mayor que con el placebo con independencia de la concentración sérica de PSA, mientras con Tolterodina en monoterapia se mejoró los síntomas en varones con PSA<1,3 ng/ml [435].

#### Medicamentos nuevos

##### Inhibidores de la fosfodiesterasa(PDE)5 (con o sin alfabloqueantes)

Reducen el tono del músculo liso del detrusor, la próstata y la uretra. Actualmente se conocen 11 fosfodiesterasas fijadoras de GMPc diferentes (PDE), siendo las PDE 4 y 5 las que predominan en la zona de transición de la próstata, uretra o vejiga humanas[172, 439].

Los inhibidores de la PDE5 se absorben rápidamente a través del tubo digestivo, se unen fácilmente a las proteínas plasmáticas, se metabolizan en hígado y se eliminan preferentemente por heces [175].Sus semividas difieren notablemente. En pacientes con

difunción eréctil, los PDE5 se toman a demanda, si bien el tadalafilo está autorizado para una dosis más baja (5mg), a diario.

En los pacientes tratados con difunción eréctil con sildenafil se puso de manifiesto que el inhibidor de la PDE5 al menos inicialmente, fue capaz de disminuir los SVUI y aumentar la vida que se relacionaba los síntomas vesicales, según se determinó mediante el cuestionario IPSS [176, 177].

con una duración máxima de 12 semanas. Se demostró que todos los inhibidores de la PDE5 redujeron de forma sistemática la IPSS en un 17-35%. Tanto los síntomas de ocupación de la vejiga y miccionales disminuyeron por igual con los inhibidores de la PDE5, la orina residual posmiccional se mantuvo inalterada. El  $Q_{\text{máximo}}$  de la uroflujometría libre aumentó según la dosis de tadalafilo [186].

Estos inhibidores de la PDE5 están contraindicados en aquellos pacientes con tratamiento con nitratos o nicorandilo, un abridor de los canales de potasio dado que se produce una vasodilatación adicional y podría causar hipotensión, isquemia miocárdica en coronariopatas o ictus [175].

#### 1.2.1.2. Prostatitis aguda y crónica

El cuadro inicial de la prostatitis bacteriana aguda comprende disuria, polaquiuria y dolor en la zona prostática, pélvica o perineal. Por lo regular se manifiestan fiebre y escalofríos, y es frecuente que haya síntomas de obstrucción del cuello vesical [13].

La inclusión de los leucocitos en el eyaculado como parte del nuevo concepto de SDPC de consenso permite reclasificar en el grupo IIIA a casi el doble de pacientes que anteriormente eran incluidos en la categoría de “prostatitis abacteriana” según la clasificación más antigua de Drach [440].

Los antibióticos son imprescindibles en la prostatitis bacteriana aguda, se recomiendan en la prostatitis bacteriana crónica y pueden probarse en el SDPC inflamatorio [441].

En general, la cirugía debe evitarse en el tratamiento de los pacientes con prostatitis, excepto para drenar abscesos prostáticos [196].

En la serie investigada no se constató ningún caso de prostatitis, o antecedente familiar de prostatitis. Esto es lógico, dado que se trata de una muestra asintomática respecto a los síntomas prostáticos de consulta.

### 3. Cáncer de próstata

En 2010 en EEUU se diagnosticaron unos 217 730 casos de cáncer de próstata y por esa neoplasia fallecieron 32 050 varones [13]. El número absoluto de fallecimientos por esa causa ha disminuido en los últimos cinco años, situación que algunos expertos han atribuido al empleo generalizado de las, anteriormente descritas, estrategias de detección. Sin embargo, no está claro el beneficio que tiene la detección sobre la supervivencia [13].

#### 3.1. Epidemiología

En el año 2030 el 19,6% de la población mundial será mayor de 65 años y tenemos datos, de que la probabilidad de desarrollar un cáncer de próstata para los varones de 60 años es del 15%, con lo que esto nos da una idea de la dimensión que alcanzará esta enfermedad en un futuro próximo [245].

El cáncer de próstata, con exclusión del cáncer superficial de piel, es el tumor más frecuentemente diagnosticado en hombres americanos [442].

La mortalidad por cáncer prostático se ha reducido en Estados Unidos, Austria [217], Reino Unido y Francia, mientras que la supervivencia a los 5 años ha aumentado en Suecia, debido probablemente a un incremento de la actividad diagnóstica y a una mayor detección de tumores no mortales [205, 217].

El descenso de la mortalidad observado recientemente en los Estados Unidos se atribuye a menudo a la política de cribado agresivo adoptada de forma generalizada, aunque aun no hay una prueba absoluta de que el cribado mediante el antígeno prostático específico (PSA) reduzca la mortalidad por cáncer de próstata [205].

Conocer ciertos aspectos de su epidemiología, como pueden ser la disociación entre incidencia y prevalencia, las grandes diferencias étnicas y geográficas en cuanto a incidencia y mortalidad, la influencia ambiental, son fundamentales para poder identificar agentes inductores, promotores o protectores de este tipo de neoplasia, así

como para definir estrategias preventivas y plantear posibles opciones terapéuticas [198].

## Incidencia

Este tipo de tumor tiene una gran variabilidad en su incidencia, según países, poblaciones étnicas, siendo mayor en regiones occidentales desarrolladas con respecto a otras en vías de desarrollo [443].

Existen un gran número de estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos (programa SEER) que confirman el hecho de que la incidencia del cáncer de próstata es mayor en varones afro-americanos que en varones de raza blanca.[203].

El riesgo calculado para que una persona desarrolle un cáncer clínicamente evidenciable a lo largo la vida fue de 8.7 % para hombres blancos y 9.4 % para hombres negros.

Y el riesgo estimado de fallecer por cáncer se calculó en aproximadamente un 3 % [444]. Estadísticas uro-oncológicas realizadas en España (1993) arrojan datos que refieren que en nuestro país la incidencia ronda el 22.8%, mientras que la media de otros países estaría en un 44.75% [445]

## Prevalencia

Una de las particularidades del cáncer de próstata es la disociación existente entre su prevalencia y su incidencia. Hasta hace unos años, se tenía la creencia de que aunque existían diferencias en las tasas de incidencia y mortalidad entre las diferentes zonas geográficas y razas, las tasas de prevalencia permanecían similares [446, 447].

Desde 1985, se ha producido un ligero aumento del número de muertes por cáncer de Próstata en la mayoría de las naciones, incluso en países o regiones en los que este cáncer no es frecuente [1].

La prevalencia de neoplasias malignas detectadas en necropsias es semejante en todo el mundo, en tanto la incidencia de la enfermedad clínica varía. Por tal motivo, es posible que los factores ambientales intervengan en la patogenia [13]. Se piensa que el riesgo aumenta con el consumo abundante de grasas en la alimentación, como el ácido linoleico o los hidrocarburos aromáticos policíclicos que se forman al cocerse las carnes rojas [13]. En forma similar a lo que ocurre con el cáncer de mama en las asiáticas, el



riesgo de cáncer de próstata en los asiáticos aumenta cuando cambian su sitio de residencia a países industrializados [13].

La presencia de cáncer histológico o latente aumenta con la edad, por lo que se calcula que a los 80 años el 70% de los varones tienen alguna evidencia histológica de cáncer en su próstata. Esto no implica necesariamente que la enfermedad se manifieste clínicamente [448].

Estudios de necropsias revelan que 30% de los hombres mayores de 50 años que mueren por otras causas presentan focos de adenocarcinoma en la próstata. Ese número se incrementa para 70% en hombres por encima de los 80 años de edad [225].

### 3.2. Etiología y factores de riesgo

Por ejemplo, tener antecedentes familiares de cáncer prostático, edad avanzada, la cultura occidental, raza afro-americana son situaciones de riesgo para desarrollar un cáncer prostático [229].

#### Edad

Datos derivados de estudios de autopsia muestran que entre el 30% y el 40% de los hombres mayores de 50 años presentan evidencia histológica de la enfermedad y aproximadamente el 70% de los hombres mayores de 70 años [449].

El cáncer de próstata se ha asociado con la edad avanzada [280].

#### Hormonas

El cáncer de próstata es raro en pacientes con deprivación androgénica. Con lo que distintos tipos de estudios han demostrado esta dependencia, existiendo entonces una relación directa entre los niveles plasmáticos de androstendiona y el desarrollo del cáncer prostático [450].

y la eliminación de la testosterona a nivel celular disminuye el tamaño del cáncer prostático por periodos variados, ya sea por una castración quirúrgica, por la llamada castración medica utilizando agonistas de la hormona liberadora de hormona

luteinizante o a través de la inhibición de los andrógenos con el uso de estrógenos que inhiben la proliferación de las células cancerosas [451].

## Raza

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

Podemos determinar factores exógenos tales como: consumo de alimentos, modelo de conducta sexual, alcohol, radiación, exposición a determinadas sustancias... [452].

La mayor tasa de muerte por cáncer de próstata en los negros que en los blancos de Estados Unidos no ha sido explicada a satisfacción en términos biológicos. Un estudio de autopsias de 152 hombres de 50 años o menos reveló con igual frecuencia en ambas razas lesiones premalignas de la próstata y carcinomas de la misma hallados por casualidad; ello sugiere que tanto los blancos como los negros están en igual riesgo de iniciar tempranamente un cáncer de próstata, pero que puede haber diferencias biológicas en la progresión de la enfermedad [85].

En la muestra investigada, todos los individuos fueron de raza caucásica.

## Dieta

La leptina es una hormona relacionada con la adiposidad que se encuentra a niveles más altos en las personas obesas que en las delgadas. Se ha sugerido que la leptina desempeña un papel en la angiogénesis, y así aumenta la relación obesidad-cáncer de próstata [453].

La ingesta de cantidades excesivas de grasa saturada parece estar asociada con un mayor riesgo de cáncer prostático [454].

Reichman y colaboradores relacionan los niveles de vitamina A y el desarrollo subsiguiente de cáncer de próstata en 2440 hombres mayores de 50 años: demostraron un nivel significativamente menor de vitamina A en los hombres que desarrollan cáncer de próstata en relación con aquellos que no lo hicieron [262].

El licopeno es el carotenoide más prevalente en la dieta occidental, y el más abundante en el suero humano. Se encuentra fundamentalmente en los tomates y en sus derivados y tiene un importante poder antioxidante [455].

En un estudio con 14.000 varones “Adventistas del Séptimo día” con alta ingesta de tomates y derivados, se observó una reducción en el riesgo de padecer cáncer de próstata del 35%, y cáncer de próstata agresivo del 53% [456].

El estudio más convincente sobre el papel protector de la vitamina E contra el cáncer de próstata fue, el “Estudio de Prevención de Cáncer por alfa-tocoferol y beta-caroteno (ATBC)”. En este estudio, fumadores finlandeses recibieron 50 mg de vitamina E y presentaron una reducción del 33% en incidencia de cáncer de próstata y una reducción del 41% en la mortalidad por dicha enfermedad [457].

El selenio es un oligoelemento que se encuentra en cereales, carne y pescados. Existe gran variabilidad en cuanto al consumo de selenio en la dieta debido a que su disponibilidad depende, en gran medida, de su concentración en el suelo [458].

Pese al uso frecuente de suplementos dietéticos para la salud prostática que se utilizan en nuestra Área de Salud, principalmente como complemento en tratamiento de infertilidad, en la muestra investigada, ningún individuos los consumía.

## Tabaco

Pero sí, estudios prospectivos han encontrado una asociación significativa entre el tabaco y la muerte por cáncer de próstata, sacando la conclusión de que los fumadores presentan un aumento del riesgo relativo de 1.5-2 [459].

Un metaanálisis recientemente publicado aporta datos convincentes y estadísticamente significativos de la asociación causal entre la exposición al humo del tabaco y la mayor incidencia y mortalidad del cáncer prostático [460]. Analizando 24 estudios epidemiológicos de cohortes que englobaban a 21579 enfermos, se observó que cuando se estratificaban por cantidad de cigarrillos fumados, los fumadores actuales presentaban un riesgo entre el 11 y el 22% mayor con respecto a los nunca fumadores, y de un 9% con los ex fumadores, siendo estas diferencias estadísticamente significativas, con un riesgo mayor del 14% con respecto a los nunca fumadores, que se incrementaba al 24 y al 30% para los más adictos [284]. La asociación causal con el cáncer de próstata es admisible biológicamente porque las sustancias cancerígenas del humo del tabaco

actúan por vía directa produciendo mutaciones en el DNA, y por vía indirecta generando alteraciones en el metabolismo hormonal [262].

Existiendo una relación directa entre el número de paquetes de cigarrillos fumados por año y el incremento del riesgo de fallecer por carcinoma de próstata [461].

El estudio, que ha analizado a 5.366 pacientes diagnosticados de carcinoma de próstata, entre 1986 y 2006, muestra que los fumadores tienen tendencia a tener un grado de Gleason más elevado que los no fumadores y una extensión mayor del tumor en el momento del diagnóstico, factores por otro lado que modulan el pronóstico de esta enfermedad [461].

### Hipertrofia benigna de próstata

Esta entidad y el cáncer de próstata coexisten con mayor frecuencia cuando la edad aumenta, y el crecimiento de ambas enfermedades depende de los andrógenos [462].

El cáncer se localiza ordinariamente en la zona periférica. Algunos investigadores han sugerido que estas dos enfermedades no están relacionadas, pero otros consideran que la HBP es un paso para el desarrollo del cáncer de próstata [462, 463].

### Infecciones prostáticas

Estudios observacionales han sugerido que una historia de prostatitis podría estar asociada con un aumento del riesgo de presentar cáncer de próstata [464].

### PIN (*Prostatic intraepithelial neoplasia*)

Se cree que cerca de un 50% de los hombres con PIN de alto grado en la biopsia, presentarán un carcinoma en subsiguientes biopsias realizadas dentro de los 2 primeros años de seguimiento (se recomienda un seguimiento cada 3-6 meses durante los dos primeros años y posteriormente cada año) [465].

### Actividad sexual y vasectomía

Teniendo en cuenta que el cáncer de próstata es un tumor andrógeno dependiente,

posiblemente, los hombres con mayor actividad sexual presenten unos niveles más elevados de testosterona en sangre, que pudieran aumentar el riesgo de presentar un tumor prostático [466, 467].

Algunos autores encuentran riesgos incrementados del 40, 60 y 70% con la vasectomía, pero otros obtienen menores riesgos de desarrollar cáncer de próstata entre hombres con vasectomía [259],[266],[468].

Por otro lado, en un estudio, muy bien diseñado realizado en Nueva Zelanda, país con la mayor prevalencia mundial de vasectomía, los autores no encontraron ninguna relación con esos subgrupos [468].

#### Factores exposicionales

Con lo que a menor zinc en el organismo, menor posibilidades de que este repare el ADN alterado, que podría dar lugar a mutaciones genéticas que degeneren en alteraciones celulares que llevarían a células tumorales y así al cáncer de próstata[244].

Luz solar:

Los países con los índices más altos de mortalidad por cáncer de próstata como Dinamarca, Suecia e Islandia, tiene baja exposición a la luz solar, así como los pacientes que viven en el área noreste de Estados Unidos, en donde la tasa de mortalidad por cáncer de próstata es la más alta. Estos investigadores sugieren que el proceso protector puede tener como intermediario la vitamina D [281].

#### 1.2.2.4.11.Factores genéticos. Cáncer de próstata hereditario (CPH)

Actualmente existen datos que sugieren que el comportamiento clínico del cáncer de próstata se asocia a unas diferencias en los patrones de expresión proteica detectables en el momento del diagnóstico [469].

Estudios epidemiológicos posteriores han identificado cohortes de familias con una forma hereditaria caracterizada por aparición temprana y herencia autosómica dominante. El cáncer hereditario debe sospecharse si ocurre en múltiples generaciones o

en múltiples miembros de la familia, especialmente si la edad de aparición es menor de 55 años [470].

Los estudios genéticos sugieren que el gen responsable del cáncer hereditario de próstata es altamente penetrante y que 88% de los portadores desarrollan cáncer a los 85 años [284].

En los estudios de agregación familiar, los factores ambientales comunes pueden contribuir al desarrollo de los mismos o de diferentes cánceres en los miembros de la familia [471].

### 3.3.Diagnóstico

#### Manifestaciones clínicas

Cuando aparece clínica miccional la enfermedad suele estar avanzada y es superponible a la de la patología prostática benigna [262,284].

Dentro de las manifestaciones hematológicas la más frecuente es el desarrollo de anemia por infiltración de la médula ósea, que también puede provocar pancitopenia [262, 284].

La necesidad de confirmar el diagnóstico de cáncer de próstata se basa en síntomas, anomalías en el tacto rectal o aumento del nivel sérico de antígeno prostático específico (PSA) [3]. El interrogatorio urológico debe centrarse en detectar síntomas de obstrucción del orificio de salida (cuello vesical), continencia, potencia o cambios en el perfil eyaculatorio [3].

#### Exámenes complementarios y Estudio de extensión

##### Tacto rectal

El examen rectal de la próstata constituye el procedimiento más sencillo para la detección del cáncer prostático. Dicho examen proporciona información sobre el tamaño de un tumor mediante la induración y firmeza de las áreas anormales y aún de la presencia de extensión extracapsular e induración de las vesículas seminales [3]. El procedimiento depende de la experiencia del examinador y está sujeto a errores de

interpretación. Se ve afectado por su baja sensibilidad y es inexacto en un 65% de los casos con respecto a la detección del estadio de avance de la enfermedad [3], pero su rendimiento mejora considerablemente cuando se combina con la determinación del PSA [262].

En cuanto al tacto rectal, en nuestra serie se ha encontrado que no se realiza en ningún caso del grupo urbano, y en el ambiente rural se realiza solo en el 3% de casos del GB con un PSA mayor de 8 ng/mL. Es decir el tacto rectal tiene poca penetrancia como prueba de la salud prostática, tanto en el ambiente urbano como el rural.

Este aspecto está en concordancia con hallazgos de una sensibilidad del 43% como prueba diagnóstica para el cáncer de próstata en estudios realizados en nuestro Grupo de Investigación [472].

## PSA

Se ha convertido en el marcador tumoral más útil en el diagnóstico y monitorización del cáncer de próstata [3]. Permite un diagnóstico precoz de la enfermedad y en general se correlaciona bien con el estadio patológico. De todas formas, no debe olvidarse que un 20% de los cánceres de próstata poseen valores normales de PSA [3].

Un PSA sérico superior a 10 ng/ml es altamente sugestivo de cáncer, sobre todo con un tacto rectal sospechoso. Pero hay una zona de valores de PSA entre 4–10 ng/ml en la que se solapan los diagnósticos de patología prostática benigna y maligna [3].

La falta de especificidad en estos rangos se ha intentado solventar introduciendo la determinación de otros índices que pretenden aumentar la especificidad [3].

En el ambiente urbano, se correlacionó el nivel de PSA con el IMC, es decir, a mayor IMC menor PSA, lo cual está en controversia con lo que se encuentra en la literatura.

A mayor consumo de alcohol, menor nivel de PSA.

No hubo correlación entre el nivel de PSA y la práctica de ejercicio físico.

En el GB1 se halló un varón de 57 años con un PSA de 122 ng/mL como hallazgo incidental, sin ningún síntoma prostático ni urinario.

Normalmente excluyendo ese hallazgo incidental, a mayor edad, menor nivel de PSA en el ambiente rural.

Esto no ocurre en el ambiente urbano donde a mayor edad se encuentran mayores niveles de PSA.

En relación al horario laboral en las personas que no se determinó el PSA tenían una tendencia a un horario laboral más inestable, menos de mañana, que en los que sí se determinó el PSA tenían preferentemente más un horario de mañana.

En cuanto nivel del PSA en el ambiente urbano se encuentra que a mayor nivel de PSA mayor horario de mañana, menor edad y mayor estatus laboral y mayor consumo de alcohol.

Edad y horario laboral. En el GA1, a mayor edad es más frecuente el horario de mañana, mientras que a edades más jóvenes es más frecuente el horario de tarde o rotatorio y guardias.

No hubo diferencias en la tendencia a solicitar determinación de PSA entre los distintos profesionales de GB, mientras que en GA se hallaron tres profesionales con distintos comportamientos: uno siempre solicita determinación de PSA, otro nunca lo solicita y el tercero solicita el PSA según antecedentes y la edad.

#### Velocidad de PSA (PSAV)

Es el incremento en la concentración de PSA en relación al tiempo. Incrementos superiores a 0,75 ng/ml/año o superiores al 20% de la concentración basal sugieren de cáncer de próstata. No es un método estándar [3].

#### Relación PSA libre/PSA total

Este es el concepto más utilizado en la práctica clínica para diferenciar entre HBP y cáncer de próstata [295].

#### Marcador PCA3

Hay datos contradictorios acerca de si los valores de PCA3 están relacionados con la agresividad del tumor. Aunque el PCA3 podría tener utilidad para identificar cáncer de próstata en los varones con biopsias inicialmente negativas a pesar de un PSA elevado, la determinación de PCA3 sigue siendo experimental [473].

---



La *American Cancer Society* recomienda que cada año, el médico plantee a varones mayores de 50 años con una supervivencia anticipada mayor de 10 años la medición de PSA y la práctica de DRE y abarque a pacientes inclusive de 76 años [448].

El European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) vigiló a 182.000 varones durante una mediana de nueve años, los sujetos se distribuyeron al azar entre la detección de PSA cada cuatro años o un grupo sin detección periódica de PSA. En este estudio, la detección de PSA sin tacto rectal correspondió a una reducción relativa de 20% en la tasa de mortalidad por cáncer prostático. Un informe del subgrupo sueco de este estudio basado en 14 años de seguimiento sugirió que la detección de PSA podría reducir la mortalidad específica por cáncer casi a la mitad con menos diagnósticos y tratamientos excesivos que lo señalado en el Estudio Europeo completo [448].

En términos generales, se recomienda practicar biopsia si los resultados de cualquiera de los parámetros, DRE y PSA, son anormales. Se sabe que el 25% de varones con PSA mayor de 4 ng/ml y DRE anormal tiene cáncer, al igual que 17% de los varones con PSA de 2,5 a 4,0 ng/ml y DRE normal [448].

#### Ecografía transrectal

La ecografía transrectal permite dirigir la biopsia hacia lesiones sospechosas así como hacer biopsias sistemáticas del resto de tejido glandular [262],[284].

La tendencia actual es efectuar entre 2 a 4 biopsias de cada lóbulo prostático y de las áreas hipoecoicas detectadas en la ecografía [262],[284].

La ultrasonografía tiene las mismas limitaciones que el examen rectal: la eficiencia depende de la experiencia del examinador, la técnica, el equipo, el criterio y el nivel de sospecha [474]. En un estudio de 151 pacientes con examen rectal sospechoso, al comparar las biopsias realizadas a partir de tacto rectal o ultrasonografía, Van Emery y colaboradores mostraron que ambas técnicas daban resultados similares en la detección del cáncer de próstata: una sensibilidad del 92% para la biopsia por ultrasonografía, y un 90,7% para la guiada digitalmente; un valor predictivo positivo de 92,7% contra un 91,6%, respectivamente [474].

## Biopsia prostática

El diagnóstico de cáncer se confirma mediante una biopsia con aguja guiada por ecografía transrectal [448]. La observación directa, por ecografía o resonancia magnética, asegura que se extraigan muestras de todas las zonas de la glándula [448]. Es conveniente obtener un mínimo de seis punciones de biopsia con aguja gruesa separadas, tres de la derecha y tres de la izquierda, y también otra más de la zona de transición si procede clínicamente [448].

La necesidad de una biopsia de próstata ha de determinarse en función de la concentración de PSA, un tacto rectal sospechosos o ambos [475]. El primer valor elevado de PSA no debería conllevar una biopsia inmediata [475].

Las indicaciones de la biopsias de repetición son: 1) elevación del PSA o PSA persistente, tacto rectal sospechoso, 2) proliferación microacinar atípica [476].

La incidencia de cáncer de próstata detectados mediante biopsias de repetición por saturación oscila entre el 30 y el 43% y depende del número de cilindros de biopsia obtenidos durante biopsias previas [477].

## Tomografía Axial Computerizada

Es necesaria para evaluar la extensión locorregional [262],[284].

La TAC no es útil para detectar cáncer de próstata y es inferior a la ultrasonografía en la detección del estadiaje local, de la penetración capsular y de la invasión a las vesículas seminales [262], [284].

## Radiografía de tórax

Es un estudio que debe considerarse rutinario [448].

## Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea con Tecnecio 99 es especialmente rentable en pacientes que presentan dolor óseo o en aquellos con cifras de PSA muy elevadas (>20 ng/ml) [448].

Este procedimiento es el más confiable para investigar las metástasis sistémicas del cáncer de próstata. La tasa de falsos positivos es menor del 2% [448].

#### Diagnóstico precoz del cáncer prostático

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

- Tacto rectal sospechoso.
- Nivel elevado de PSA.
- Biopsia transrectal ecodirigida.

Diversos estudios demuestran que el uso combinado de las tres exploraciones mejora la detección del tumor, ya que la utilización aislada de cada uno de ellos no ofrece suficiente rentabilidad diagnóstica [205, 210, 298].

Métodos diagnósticos:

Clínica:

Teniendo en cuenta que el cáncer de próstata se localiza en un 75-80% en la zona periférica de la glándula, lejos de la uretra prostática, la probabilidad de que un cáncer de próstata se manifieste clínicamente es muy escasa y quedaría limitada a aquellos tumores que ya han alcanzado grandes volúmenes, y llegan a implicar la zona transicional o el cuello vesico-prostático.

Otros síntomas que pueden ser secundarios al cáncer prostático son la hematuria y la hemospermia (cuidado en pacientes añosos), aunque ya suele tratarse de tumores evolucionados que afectan al cuello vesical o a las vesículas seminales[283].

Tacto rectal:

El tacto rectal tiene baja sensibilidad y alta especificidad (aproximadamente un 82%) con un valor predictivo positivo de 6-39% cuando se utiliza en programas de cribaje del cáncer de próstata [289].

Diagnóstico biológico:

Una parte del PSA permanece libre o “no fijado” y es precisamente el PSA que pasa a la sangre el que se determina para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de próstata, en el que el nivel de PSA suele ser elevado como consecuencia de la rotura de la capa de células basales y de la membrana basal por las células neoplásicas [289].

El uso del PSA para la detección precoz del cáncer de próstata ha aumentado de un modo notable la incidencia de esta neoplasia, provocando una disminución del número de pacientes con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y una disminución de la tasa de mortalidad por cáncer prostático [285].

Tiene una alta sensibilidad, pero al contrario es una prueba poco específica (influenciada por adenomas prostáticos, HBP...) [285].

Histopatología

De las neoplasias identificadas, más del 95% son adenocarcinomas, el resto se compone de tumores epidermoides y de células transicionales o, en raras ocasiones, de carcinosarcomas [448].

Cuando se diagnostica cáncer de próstata, se asigna un índice de su malignidad histológica por medio del sistema de gradación de Gleason, en que las características histológicas glandulares dominantes y secundarias se cuantifican desde uno (diferenciados) hasta cinco (indiferenciados) y se suman hasta una puntuación total de dos a diez para cada tumor [448,284].

#### 3.4. Clasificación por estadios

En el sistema de estadificación TNM (tumor, ganglios, metástasis) existen categorías para las neoplasias malignas que son palpables en el tacto rectal, para los identificados sólo por antígeno prostático específico anormal (T1c), para los palpables pero clínicamente circunscritos a la glándula (T2), y para los que ya han extendido fuera de la próstata (T3 y T4) [448].

### 3.5. Prevención secundaria (Cribado o Screening)

Hasta la fecha, ningún estudio ha demostrado fehacientemente que el diagnóstico y tratamiento precoz del cáncer de próstata en la población general vaya acompañado de un beneficio en supervivencia [262],[284].

A tenor de los resultados de los ensayos arriba descritos, la mayor parte de las principales sociedades urológicas, concluyen que, al día de hoy, no resulta apropiado el cribado colectivo generalizado del cáncer de próstata [375].

### 3.6.Pronóstico

Dentro de los factores pronósticos del cáncer de próstata existen tres fundamentales, el grado de Gleason, el estadio TNM y el nivel de PSA pretratamiento [448], [262],[284].

El grado de Gleason es un importante factor pronóstico de la enfermedad y se asocia a un peor pronóstico cuanto mayor sea la puntuación [478].

En suma, los factores pronósticos que afectan la supervivencia son [478]:

- Grado de Gleason: menor es mejor.
- PSA: menor es mejor.
- Lugar o foco de origen: mejor en zona de transicional.
- Multifocalidad: peor si son varios tumores y afectan ambos lóbulos.
- Extensión extracapsular: peor si la cápsula está afectada.
- Invasión vesículas seminales: peor si están afectadas.
- Márgenes positivas: peor si son márgenes positivos.

## **4.Vigilancia de la Salud**

### 4.1.Legislación [479].

Los resultados de los reconocimientos médicos preventivos deben ser confidenciales, y la comunicación de los mismos al empresario debe hacerse exclusivamente en términos de aptitud para el puesto de trabajo específico.

Los casos de enfermedad detectados a través de los reconocimientos médicos preventivos para trabajadores deben ser evaluados, desde el punto de vista de su carácter profesional o común, con criterios objetivos. La detección de casos de enfermedad del trabajo conlleva el análisis de los factores de riesgo laboral o respuesta individual que los produjeron, con el fin de adoptar las medidas preventivas adecuadas para evitar la aparición de nuevos casos. El trabajador afectado debe ser derivado al nivel correspondiente de la asistencia sanitaria que proceda, en función del origen profesional o común de la enfermedad, para la práctica de las pruebas complementarias necesarias para establecer el diagnóstico definitivo e instaurar el tratamiento adecuado.

Los protocolos de reconocimiento médico preventivo de trabajadores deben ser objeto de evaluaciones periódicas de coste-efectividad, y debe garantizarse en todo momento la calidad científico-técnica en las actividades médicas y complementarias mediante controles de calidad

Por ejemplo, ante el riesgo de exposición al cadmio, que se examina en orina con un valor crítico de 5 µg/g. de creatinina, con valoración anual y con las pruebas complementarias de función ventilatoria y palpación prostática en mayores de 40 años [335].

El control biológico va buscando la medida y valoración de los agentes químicos o de sus alteraciones precoces en la biología, mientras que el averiguar las alteraciones de la salud en fase preclínica corresponde al campo de la detección precoz o vigilancia de la salud. Las definiciones de control biológico y vigilancia de la salud separan componentes de un continuum cuyo rango puede ir desde las determinaciones de agentes en el organismo a través de la determinación de metabolitos, a signos de

enfermedad inicial; sin embargo, un problema a resolver es el decir en cual de las dos etapas se deben realizar ciertas determinaciones bioquímicas [339].

Los reconocimientos médicos preventivos de los trabajadores podrían definirse, en consecuencia, como una actuación sanitaria con las siguientes características: realizada bajo dirección médica, con fines preventivos, dirigida a la evaluación al estado de salud de los trabajadores en relación con el trabajo, y que incluye actividades de control biológico y de detección precoz de enfermedades o factores de riesgo (incluyendo factores de riesgo laboral y, en su caso, extralaboral) y que puede incluir otras actividades preventivas como inmunizaciones o consejo médico.

El objetivo básico de los reconocimientos médicos para los trabajadores es hacer una estimación del estado de salud lo más completa posible que defina la capacidad o incapacidad física y mental con vista a prevenir cualquier deterioro de su salud que pueda relacionarse con aquel. [342]

## 4.2. Vigilancia de la salud prostática

### 4.2.1. Vigilancia de la HBP

Se hace hincapié en recordar que la presencia de estos síntomas no son específicos de la HBP, con lo cual sólo se debe afirmar que se trata de un aumento prostático benigno cuando se tiene pruebas de exclusión del Cáncer de Próstata. Además, los cambios vesicales también son muy prevalentes en hombre de edad avanzada, por lo que, la edad es una causa de los síntomas del tracto urinario inferior [90].

### 4.2.2. Vigilancia del cáncer de próstata

La detección precoz de enfermedades puede definirse como el examen de personas asintomáticas para clasificarlas como probables sanos o probables enfermos de una determinada enfermedad objeto de detección. Las actividades de detección precoz también son conocidas como cribado o tamizado [480]. Los métodos de cribado constituyen fundamentalmente un mecanismo de alerta, más que diagnóstico [481].

Prueba	Aceptabilidad Validez Fiabilidad (reproductibilidad)
Enfermedad	Importante problema de salud pública Historia natural bien conocida Fase de latencia identificable, duradera y de prevalencia elevada en la población a estudiar. Criterios bien establecidos para el diagnóstico El tratamiento en fase subclínica debe mejorar el pronóstico
Programa	Efectividad Factibilidad Aceptabilidad Coste económico Recursos humanos y materiales Rendimiento

Tabla 22. Características de una prueba de cribado. Fuente:[482].

Por otro lado, los programas de cribado deben incluir actividades de efectividad probada y ser factibles, desde el punto de vista de su aceptabilidad, rendimiento y costes económicos y de recursos humanos y materiales [482].

La prevalencia en estudios realizados en nuestro país, tomando como referente los registros de base poblacional, sitúan al cáncer de próstata como el tumor más prevalente en varones, con un porcentaje del 18,4% (IC del 95%, 16,4-20,3), seguido muy de cerca por otro cáncer urológico, como el de vejiga urinaria [483].

Sobretudo va a afectar, a hombres de edad avanzada, diagnosticándose menos del 1% en menores de 50 años, si bien destacamos que 1 de cada 4 tiene diagnóstico antes de los 65 años, edad en la que casi siempre suele concluir la vida laboral [484].



De todas las técnicas de screening, la que se ha demostrado de mayor utilidad es la determinación en sangre del Antígeno Prostático Específico (PSA), con una sensibilidad del 84,5% y una especificidad del 98%, frente al tacto rectal con solo una sensibilidad del 69% y una especificidad del 92% [485]. Cifras de sensibilidad más bajas se han encontrado en nuestra Área de Salud [472]. El PSA es una glicoproteína que actúa como marcador inmunológico órgano-específico. Presenta una alta especificidad prostática, y sus valores de referencia se sitúan por debajo de 4 ng/ml. Su relación con el PSA libre puede ser indicativo de neoplasia. Los pacientes con cáncer de próstata, tienden a tener un cociente o índice PSA libre/PSA total inferior al 15%. Otro dato a tener en cuenta es la velocidad de incremento del PSA en un periodo de tiempo. Un aumento de 0,75 ng/ml o más, en un año, puede considerarse alarmantemente anormal, y sugestivo de cáncer de próstata [485, 486].

Hay pocos estudios que describan como se realiza el cribado del cáncer de próstata en un Servicio de Salud Laboral. Los pocos realizados se han desarrollado en el seno de la Atención Primaria, y no han permitido valorar la importancia de la determinación del PSA de manera protocolizada [487].

En Salud Laboral se plantea la realización del PSA como cribado a la población laboral de riesgo (varones mayores de cincuenta años). Antes de solicitarlo se debe valorar si realmente estamos aportando algún beneficio al trabajador. El objetivo que se debe perseguir es la detección temprana para poder disminuir la morbi-mortalidad, y no sólo hacer aumentar el número de casos conocidos [488], [489].

La utilidad de la determinación del PSA y PSA libre, y también su nivel de incremento en las diferentes determinaciones, que podemos realizar como parte del protocolo de diagnóstico precoz de la patología prostática está más que demostrada [490].

Últimamente se estudia una nueva fracción de PSA con la que, la garantía del diagnóstico diferencial entre el cáncer de próstata y la hiperplasia benigna prostática ha aumentado, nos referimos al PSA ligado a las proteínas inhibidoras de la proteasa PSAc. Recientes estudios demuestran que de las diferentes alternativas terapéuticas para el cáncer de próstata, prostatectomía radical, radioterapia en observación, la variable que se demuestra con mejor pronóstico es la localización tumoral. En términos de supervivencia en los cánceres de próstata localizados, ésta es excelente a corto y medio plazo [491].

En lo que sí se pone de acuerdo es en el tipo de intervención a realizar: tacto rectal y determinación de PSA. Igualmente la realización de ambos adelanta el diagnóstico [492]. A pesar de la ausencia de ensayos clínicos que avalen el screening sistemático del cáncer de próstata, actualmente se considera que las mejoras en los tratamientos, la reducción de sus efectos negativos y el aumento en la calidad de vida de los pacientes, pueden favorecer que en los próximos años el cribado se implante de forma rutinaria.

En nuestra serie, la determinación de PSA se realiza hasta en el 70% de los exámenes de salud en el entorno hospitalario, y en más del 60% en el ambiente rural. Este hecho contrasta con el poco hábito de tacto rectal. Es decir, la vigilancia de la salud prostática se realiza principalmente a través de la determinación de PSA prácticamente de forma sistemática y sin relación con los antecedentes familiares o personales de los varones. Hay que tener en cuenta que el tacto rectal no es útil en la detección de los cánceres de próstata en estadio T1, y ya en estudios de este Grupo de Investigación se ha destacado la baja sensibilidad (del 43%) del tacto rectal para el diagnóstico del cáncer prostático [472].

## **VI. CONCLUSIONES**



- **Conclusiones principales:**

- 1.La prevalencia de la investigación de la salud prostática en individuos asintomáticos en el medio rural en la asistencia sanitaria en Atención Primaria es del 62.90%.
- 2.La prevalencia de la investigación de la salud prostática en individuos asintomáticos en el medio laboral hospitalario es del 70.27%.
- 3.En la investigación de la salud prostática en individuos asintomáticos en el medio rural en Atención Primaria influye la vigilancia realizada por los médicos, principalmente por razones de sexo y edad, encontrando tumores prostáticos clínicamente significativos.
4. El profesional que realiza el examen de salud en individuos sanos influye en la vigilancia de la salud prostática en individuos asintomáticos en el medio laboral hospitalario.
- 5.El estatus civil casado en el examen de salud en individuos sanos se asocia a un mayor nivel de vigilancia de la salud prostática en el medio laboral hospitalario.
- 6.No realizar ejercicio físico de ningún tipo es un dato que se comunica en el examen de salud en individuos sanos en casos de menor nivel de vigilancia de la salud prostática en el medio laboral hospitalario.
- 7.No se encuentra asociación positiva entre patología prostática e IMC elevado, dislipemia o tipo de dieta, como factores de riesgo.

- **Conclusiones secundarias:**

- 1.La prevalencia de cáncer de próstata en individuos asintomáticos en el medio rural atendidos en Atención Primaria es de 9.24%.
- 2.La prevalencia de cáncer de próstata en individuos asintomáticos en el medio laboral hospitalario es del 5.19%.



## VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Quinn, M. and P. Babb, *Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons*. BJU Int, 2002. **90**(2): p. 162-73.
2. Jemal, A., et al., *Cancer statistics*. . CA Cancer J Clin 2008. **58**(2): p. 71-9.
3. Sher, H., *Benign and Malignant Disease of the prostate*. Principles of Internal Medicine, ed. A. Fauci, et al. Vol. 17th. 2008: McGraw-Hill Medical.
4. Dana, A., et al., *Atlas de ecografía de la próstata*. . 2nd edition ed. 1995: Ed Masson.
5. Cofey, D., *¿Qué es la próstata y cuál es su función?* . Manual de Andrología de la Sociedad Americana de Andrología 1994.
6. Netter, F., *Sistema reproductor.*, in *Anatomía normal del tracto genital masculino*. , N.F.A.n.d.t.g.m.C.C.d.I.m.T.I.S.r.B. 9., Editor. 1979, Colección CIBA de Ilustraciones médicas.: Barcelona. p. 9.
7. Lowsley, O., *The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder*. Am J Anat 1912. **13**: p. 299-349.
8. Sobotta, J., *Próstata.*, in *Atlas de Anatomía Humana.*, E. Toray, Editor. 1974. p. 213.
9. Vernet, S.G., *Patología urogenital: Biología y Patología de la próstata*. . Vol. 1. 1953: Ed Paz-Montalvo.
10. Mcneal, J., *Regional morphology and pathology of the prostate*. . Am J Clin Pathol 1968. **49**: p. 347-357.
11. Mcneal, J., *Anatomy of the prostate: an historical survey of divergent reviews*. . Prostate 1980. **1**: p. 3-13.
12. Halpern, E., D. Cochlin, and B. Goldberg, *Imaging of the prostate*. . 1st edition ed. 2002: Ed Martin Dunitz.
13. Howard, I., *Enfermedades benignas y malignas de la próstata*. . Harrison Principios de Medicina Interna. Vol. 18<sup>a</sup> ed. 2012: McGraw Hill.
14. Workowski, K.A. and S.M. Berman, *CDC sexually transmitted diseases treatment guidelines*. Clin Infect Dis, 2002. **35**(Suppl 2): p. S135-7.
15. Rodríguez, A., et al., *Centro de Salud "San José" Hiperplasia Benigna de Próstata*. . Guía clínica, 2002. **1**.
16. Chute, C.G., et al., *The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms*. J Urol, 1993. **150**(1): p. 85-9.
17. Anderson, J.B., et al., *The progression of benign prostatic hyperplasia: examining the evidence and determining the risk*. Eur Urol, 2001. **39**(4): p. 390-9.
18. Berry, S.J., et al., *The development of human benign prostatic hyperplasia with age*. J Urol, 1984. **132**(3): p. 474-9.
19. Lytton, B., *The incidence of benign prostatic hypertrophy*. J Urol, 1986. **99**: p. 639 – 645.
20. Parsons, J.K., *Lifestyle factors, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms*. Curr Opin Urol, 2011. **21**(1): p. 1-4.
21. Williams, A.M., et al., *Prostatic growth rate determined from MRI data: age-related longitudinal changes*. J Androl, 1999. **20**(4): p. 474-80.

22. Bosch, J.L., et al., *Establishing normal reference ranges for prostate volume change with age in the population-based Krimpen-study: prediction of future prostate volume in individual men*. *Prostate*, 2007. **67**(16): p. 1816-24.
23. Rohrmann, S., et al., *Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. *Urology*, 2007. **69**(4): p. 708-13.
24. Roberts, R.O., et al., *Serum sex hormones and measures of benign prostatic hyperplasia*. *Prostate*, 2004. **61**(2): p. 124-31.
25. Di Silverio, F., et al., *Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis*. *Eur Urol*, 2003. **43**(2): p. 164-75.
26. Gerstenbluth, R.E., et al., *Distribution of chronic prostatitis in radical prostatectomy specimens with up-regulation of bcl-2 in areas of inflammation*. *J Urol*, 2002. **167**(5): p. 2267-70.
27. Sanda, M.G., et al., *Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia*. *J Urol*, 1994. **152**(1): p. 115-9.
28. Ozden, C., et al., *The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia*. *Eur Urol*, 2007. **51**(1): p. 199-203; discussion 204-6.
29. Kang, D., et al., *Risk behaviours and benign prostatic hyperplasia*. *BJU Int*, 2004. **93**(9): p. 1241-5.
30. Platz, E.A., et al., *Race, ethnicity and benign prostatic hyperplasia in the health professionals follow-up study*. *J Urol*, 2000. **163**(2): p. 490-5.
31. Bushman, M.W., *Hiperplasia prostática benigna y síntomas de las vías urinarias inferiores. Clínicas urológicas de Norteamérica. Etiología, epidemiología e historia natural*. *Uro Clin N Am*, 2009: p. 403-415.
32. Kim, W.T., et al., *Prostate size correlates with fasting blood glucose in non-diabetic benign prostatic hyperplasia patients with normal testosterone levels*. *J Korean Med Sci*, 2011. **26**(9): p. 1214-8.
33. Parsons, J.K., J. Bergstrom, and E. Barrett-Connor, *Lipids, lipoproteins and the risk of benign prostatic hyperplasia in community-dwelling men*. *BJU Int*, 2008. **101**(3): p. 313-8.
34. Hammarsten, J., et al., *Insulin and free oestradiol are independent risk factors for benign prostatic hyperplasia*. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2009. **12**(2): p. 160-5.
35. Hammarsten, J. and B. Hogstedt, *Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia*. *Eur Urol*, 2001. **39**(2): p. 151-8.
36. Weisman, K.M., et al., *Relationship between benign prostatic hyperplasia and history of coronary artery disease in elderly men*. *Pharmacotherapy*, 2000. **20**(4): p. 383-6.
37. Meigs, J., et al., *Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men*. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011. **54**: p. 935-944.
38. Rohrmann, S., et al., *Association between serum concentrations of micronutrients and lower urinary tract symptoms in older men in the third national health and nutrition examination survey*. *Urology*, 2004. **64**: p. 504-509.



39. Kristal, A.R., et al., *Dietary patterns, supplement use, and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial*. Am J Epidemiol, 2008. **167**(8): p. 925-34.
40. Suzuki, S., et al., *Intakes of energy and macronutrients and the risk of benign prostatic hyperplasia*. Am J Clin Nutr, 2002. **75**(4): p. 689-97.
41. Bravi, F., et al., *Macronutrients, fatty acids, cholesterol, and risk of benign prostatic hyperplasia*. Urology, 2006. **67**(6): p. 1205-11.
42. Gass, R., *Benign prostatic hyperplasia: the opposite effects of alcohol and coffee intake*. BJU Int, 2002. **90**(7): p. 649-54.
43. Platz, E.A., et al., *Alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of benign prostatic hyperplasia*. Am J Epidemiol, 1999. **149**(2): p. 106-15.
44. Seim, A., et al., *The prevalence and correlates of urinary tract symptoms in Norwegian men: the HUNT study*. BJU Int, 2005. **96**(1): p. 88-92.
45. Joseph, M.A., et al., *Risk factors for lower urinary tract symptoms in a population-based sample of African-American men*. Am J Epidemiol, 2003. **157**(10): p. 906-14.
46. Rohrmann, S., et al., *Association of cigarette smoking, alcohol consumption and physical activity with lower urinary tract symptoms in older American men: findings from the third National Health And Nutrition Examination Survey*. BJU Int, 2005. **96**(1): p. 77-82.
47. Jódar, P. and F. Benavides, *Trabajo, condiciones de trabajo y riesgos laborales*. Elsevier Masson, 2007: p. 15-33.
48. Otero, J.G., *Riesgos del trabajo del personal sanitario*. Interamericana-McGraw-Hill, 1994.
49. Mandell, G., R. Dolin, and J. Bennett, *Mandell Bennett Dolin. Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas*. 7th ed, ed. Mandell, Dolin, and Bennett. 2012, Madrid: Elsevier España.
50. Brock, T., *Biología de los microorganismos*. Editorial Omega, 1973.
51. Gobierno-de-España, *Real Decreto 664/1997, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo (BOE n.º124, de 24 de Mayo de 1997)*, M.d.I. Presidencia, Editor. 1997, Boletín Oficial del Estado: Madrid.
52. Instituto-Nacional-de-Seguridad-e-Higiene-en-el-Trabajo, *Condiciones de trabajo y salud*. 1990, Ministerio de la Presidencia: Barcelona.
53. Cortés, F.M., *La salud en el trabajo*. Novum Corporativo S.A, 1988.
54. Instituto-Nacional-de-Seguridad-e-Higiene-en-el-Trabajo, *REAL DECRETO 286/2006, de 10 de marzo, sobre la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición al ruido.*, Ministerio-de-la-Presidencia, Editor. 2006, Gobierno de España: Madrid.
55. UNIDAD-DE-CONDICIONES-Y-MEDIOAMBIENTE-DE-TRABAJO-(UCYMAT), *Problemas actuales en la salud de los trabajadores*. Circular del GOBIERNO DE CHILE. DIRECCION DEL TRABAJO. DEPARTAMENTO DE FISCALIZACION, 2001(LOM Ediciones.).
56. Gobierno-de-España, *REAL DECRETO 486/1997, de 14 de abril, por el que se establecen las disposiciones mínimas de seguridad y salud en los lugares de trabajo (BOE nº 97 23/04/1997)*, Ministerio-de-la-Presidencia, Editor. 1997, Boletín Oficial del Estado: Madrid.

57. INSHT, I.-N.-d.-S.-e.-H.-e.-e.-T. and O.-I.-d.-T. OIT, *Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo (España, OIT-INSHT), 3ª edición*, I.N. de, Editor. 1998, Ministerio de la Presidencia: Madrid.
58. ADMINISTRACIÓN-GENERAL-DEL-ESTADO, *REAL DECRETO 486/1997, de 14 de abril, por el que se establecen las disposiciones mínimas de seguridad y salud en los lugares de trabajo* 1997, Boletín Oficial del Estado: Madrid.
59. Valentin, J., *Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk*. Ann ICRP, 2005. **35**(4): p. 1-140.
60. Alonso, M., *Medio ambiente y salud humana.*, in *Medicina Preventiva y Salud Pública.*, P. Gil., Editor. 2008, Elsevier Masson: Madrid.
61. Moulder, J., *“Biological Studies of Power-Frequency Fields and Carcinogenesis”*. . 1996.
62. Ministerio-de-Trabajo-y-Asuntos-Sociales, *REAL DECRETO 1311/2005, de 4 de noviembre, sobre la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores frente a los riesgos derivados o que puedan derivarse de la exposición a vibraciones mecánicas.*, Ministerio-de-Trabajo-y-Asuntos-Sociales, Editor. 2005, Boletín Oficial del Estado: Madrid.
63. Fernández-López, J., et al., *El estrés laboral: un Nuevo factor de riesgo. Qué sabemos y qué podemos hacer?*. 2003. **31**(8).
64. Mingote, J., B. Moreno, and M. Gálvez, *Desgaste profesional y salud de los profesionales médicos: revisión y propuestas de prevención*. . Madrid.
65. Maslach, C. and S. Jackson, *The measurement of experienced burnout*. . J Occup Behav, 1981. **2**: p. 113.
66. Maslach, C. and S. Jackson, *Maslach Burnout Inventory Manual*. . Palo Alto: Consulting Psychologists Press, 1986.
67. Moreno-Jiménez, B., J. González, and E. Garrosa, *Desgaste profesional(burnout), personalidad y salud percibida*. . F. Empleo, estrés y salud. Madrid: Psicología Pirámide, ed. J. Buendía and F. Ramos. 2001.
68. Pons, R.M. and V.E. Aguir, *La versión castellana de la escala “The Nursing Stress Scale”, proceso de adaptación transcultural*. 1996: p. 4-6.
69. Blandin, J. and D.M. Araujo, *Estrés Laboral y Mecanismos de afrontamiento: su relación en la aparición del síndrome de Bournot en médicos residentes del Hospital Militar “Dr.Carlos Arvelo”*. Archivo venezolano de Psiquiatría y Neurología, 2005. **5**(104): p. 12-14.
70. Psicología-Online and V. Mars-Llopis. 2006.
71. Martino, M.M.F.d. and M.D. Misko, *Estados emocionais de enfermeiros no desempenho profissional em unidades criticas*, Rev. . Escuela de Enferm USP, 2004. **38**(2): p. 161-164.
72. Cohen, R.E., L. Federico, and Ahearn, *Manual de la Atención de la salud mental para víctimas de desastres*. Manual de la Atención de la salud mental para víctimas de desastres, 1980: p. 12-13.
73. López, C.M. and G.L. Solache, *Características del síndrome de burnout en un grupo de enfermeras mexicanas.*, Medicina Familiar, 2005. **7**(1): p. 6-9.
74. Ordenes, D.N., *Prevalencia de Burnout en trabajadores del hospital Roberto del Río*. Universidad de Chile, 2004.
75. Cohen, S., C. Kessler, and E. Gordon, *Measuring Stress: A guide for health and social scientists.*, ed. O.U. Press. 1997, Oxford.
76. Navarro, G., et al., *Hiperplasia benigna de próstata: a propósito de un caso*. Medicina del Trabajo 20, 2011: p. 21-25.

77. Chicharro, J. and R. Burgos, *Epidemiología de la hiperplasia benigna de próstata*. . Medicine, 1997. **7**: p. 3-8.
78. Ferrís, J., et al., *Factores de riesgo ambientales no dietéticos en el cáncer de próstata*. Actas Urológicas Españolas, 2011: p. 1-7.
79. Rey, V., E. Rubinstein, and C. Giudice, *Cáncer de Próstata*. Separata Montpellier, 2010(18): p. 5-25.
80. Chen, Y., et al., *Cadmium burden and the risk and phenotype of prostate cancer*. BMC Cancer, 2009. **9**: p. 429.
81. Sahmoun, A.E., et al., *Cadmium and prostate cancer: a critical epidemiologic analysis*. Cancer Invest, 2005. **23**(3): p. 256-63.
82. IARC, I.-A.-f.-R.-o.-C., *IARC Scientific Publication No 118. Cadmium in the human environment: toxicity and carcinogenicity.*, I.A.f.R.o. Cancer, Editor. 1992, IARC Press: Lyon.
83. Frumkin, H., *Agent Orange and cancer: an overview for clinicians*. CA Cancer J Clin, 2003. **53**(4): p. 245-55.
84. Oefelein, M.G. and R. Cornum, *Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm*. J Urol, 2000. **164**(3 Pt 1): p. 726-9.
85. Sakr, W.A., et al., *The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients*. J Urol, 1993. **150**(2 Pt 1): p. 379-85.
86. Platz, E. and E. Giovannucci, *Cancer Epidemiology and Prevention*. . Oxford Univ Press, ed. D. Schottenfeld and J.J. Fraumeni. Vol. 3<sup>a</sup> ed. 2006, Oxford: Oxford Univ Press.
87. IARC, I.-A.-F.-R.-O.-C., *Ionizing radiation, Part 1, X- and radiation and neutrons.*, in *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.*, INTERNATIONAL-AGENCY-FOR-RESEARCH-ON-CANCER, Editor. 2000, WORLD HEALTH ORGANIZATION: Lyon.
88. Gilbert, R., et al., *Life course sun exposure and risk of prostate cancer: population-based nested case-control study and meta-analysis*. Int J Cancer, 2009. **125**(6): p. 1414-23.
89. Gupta, D., et al., *Vitamin D and prostate cancer risk: a review of the epidemiological literature*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2009. **12**(3): p. 215-26.
90. Fritschi, L., et al., *Occupational risk factors for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: a case-control study in Western Australia*. Occup Environ Med, 2007. **64**(1): p. 60-5.
91. Valle, M., A. García, and V. Muñoz, *Abordaje de la hiperplasia benigna de Próstata. Actuación Atención Primaria y Especializada*. 2003: p. 133.
92. Casado, J., C. Perez, and J.S. . *Hiperplasia Benigna de Próstata. Epidemiología de la Hierplasia Benigna de Próstata*. Servicio de Medicina Preventiva. Servicio de Urología. Hospital Clínico San Carlos. Vol. 5. 2011, Madrid: Guías Prácticas en Urología.
93. Holtgrewe, H., H. Nielsen, and P. Carlsson, *4th International Consultation on BPH*. 1997: p. 63-81.
94. Holtgrewe, H., R. Ackermann, and P. Boyle, *The 3rd International Consultation on BPH*. 1995: p. 53 – 70.

95. Casado, J. and A. Moyano, *Recomendaciones de la OMS para Hiperplasia Benigna de Próstata. Evaluación diagnóstica de los varones con STUI*. Guías Prácticas en Urología. Hiperplasia Benigna de Próstata, 2011. **2**: p. 11.
96. Casado, J. and A. Moyano, *Recomendaciones de la OMS para Hiperplasia Benigna de Próstata. Evaluación diagnóstica de los varones con STUI*. Guías Prácticas en Urología., 2011. **2**: p. 11.
97. Chapple, C.R. and C.G. Roehrborn, *A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder*. Eur Urol, 2006. **49**(4): p. 651-8.
98. Ball, A.J., R.C. Feneley, and P.H. Abrams, *The natural history of untreated "prostatism"*. Br J Urol, 1981. **53**(6): p. 613-6.
99. Kirby, R.S., *The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade?* Urology, 2000. **56**(5 Suppl 1): p. 3-6.
100. Isaacs, J.T., *Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention*. Prostate Suppl, 1990. **3**: p. 1-7.
101. Flanigan, R.C., et al., *5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study*. J Urol, 1998. **160**(1): p. 12-6; discussion 16-7.
102. Wasson, J.H., et al., *A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate*. N Engl J Med, 1995. **332**(2): p. 75-9.
103. Netto, N.R., Jr., et al., *Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting*. Urology, 1999. **53**(2): p. 314-6.
104. Brown, C.T., et al., *Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial*. Bmj, 2007. **334**(7583): p. 25.
105. Kortmann, B.B., et al., *Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials*. Urology, 2003. **62**(1): p. 1-9.
106. Barendrecht, M.M., et al., *Do alpha1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance?* Neurourol Urodyn, 2008. **27**(3): p. 226-30.
107. Djavan, B., et al., *State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia*. Urology, 2004. **64**(6): p. 1081-8.
108. Nickel, J.C., S. Sander, and T.D. Moon, *A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia*. Int J Clin Pract, 2008. **62**(10): p. 1547-59.
109. Michel, M.C., et al., *Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 1998. **1**(6): p. 332-335.
110. McConnell, J.D., et al., *The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia*. N Engl J Med, 2003. **349**(25): p. 2387-98.
111. Chang, D.F. and J.R. Campbell, *Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin*. J Cataract Refract Surg, 2005. **31**(4): p. 664-73.

112. Michel, M.C., et al., *In vivo studies on the effects of alpha1-adrenoceptor antagonists on pupil diameter and urethral tone in rabbits*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2006. **372**(5): p. 346-53.
113. Dijk, M.V., J.d.l. Rosette, and M. Michel, *Effects of alpha1-adrenoceptor antagonists on male sexual function*. 2006. **66**(3): p. 287-301.
114. Rittmaster, R.S., et al., *Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(2): p. 814-9.
115. Lepor, H., et al., *The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia*. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. N Engl J Med, 1996. **335**(8): p. 533-9.
116. Kirby, R.S., et al., *Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial*. Urology, 2003. **61**(1): p. 119-26.
117. Andersen, J.T., et al., *Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study*. The Scandinavian BPH Study Group. Urology, 1995. **46**(5): p. 631-7.
118. Nickel, J.C., et al., *Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study)*. PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. CMAJ, 1996. **155**(9): p. 1251-9.
119. McConnell, J.D., et al., *The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia*. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. N Engl J Med, 1998. **338**(9): p. 557-63.
120. Marberger, M.J., *Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study*. PROWESS Study Group. Urology, 1998. **51**(5): p. 677-86.
121. Roehrborn, C.G., et al., *Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia*. Urology, 2002. **60**(3): p. 434-41.
122. Roehrborn, C.G., et al., *The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study*. J Urol, 2008. **179**(2): p. 616-21; discussion 621.
123. Roehrborn, C.G., et al., *The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study*. Eur Urol, 2010. **57**(1): p. 123-31.
124. Boyle, P., A.L. Gould, and C.G. Roehrborn, *Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials*. Urology, 1996. **48**(3): p. 398-405.
125. Roehrborn, C., et al., *CombAT Study Group. The influence of baseline parameters on changes in International Prostate Symptom Score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and enlarged prostate: 2-year data from the CombAT Study*. Eur Urol 2009. **55**(2): p. 461-71.
126. Roehrborn, C.G., *BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE*. BJU Int, 2008. **101 Suppl 3**: p. 17-21.

127. Naslund, M.J. and M. Miner, *A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate*. Clin Ther, 2007. **29**(1): p. 17-25.
128. Donohue, J.F., et al., *Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of role of finasteride for decreasing operative blood loss*. J Urol, 2002. **168**(5): p. 2024-6.
129. Chess-Williams, R., et al., *The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro*. J Auton Pharmacol, 2001. **21**(5-6): p. 243-8.
130. Matsui, M., et al., *Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(17): p. 9579-84.
131. Michel, M.C., et al., *Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine?* J Urol, 2002. **168**(3): p. 1027-31.
132. Kaplan, S.A., K. Walmsley, and A.E. Te, *Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia*. J Urol, 2005. **174**(6): p. 2273-5 discussion 2275-6.
133. Hofner, K., et al., *Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia*. World J Urol, 2007. **25**(6): p. 627-33.
134. Kaplan, S.A., et al., *Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: effects on urinary symptoms assessed by the International Prostate Symptom Score*. BJU Int, 2008. **102**(9): p. 1133-9.
135. Kaplan, S.A., et al., *Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men with overactive bladder and nocturia*. Urology, 2006. **68**(2): p. 328-32.
136. Dmochowski, R., et al., *Efficacy and tolerability of tolterodine extended release in male and female patients with overactive bladder*. Eur Urol, 2007. **51**(4): p. 1054-64; discussion 1064.
137. Abrams, P., et al., *Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction*. J Urol, 2006. **175**(3 Pt 1): p. 999-1004; discussion 1004.
138. Madersbacher, S., et al., *Plant extracts: sense or nonsense?* Curr Opin Urol, 2008. **18**(1): p. 16-20.
139. Levin, R.M. and A.K. Das, *A scientific basis for the therapeutic effects of Pygeum africanum and Serenoa repens*. Urol Res, 2000. **28**(3): p. 201-9.
140. Buck, A.C., *Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action*. J Urol, 2004. **172**(5 Pt 1): p. 1792-9.
141. Habib, F.K. and M.G. Wyllie, *Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of Serenoa repens extract*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2004. **7**(3): p. 195-200.
142. Scaglione, F., et al., *Comparison of the potency of different brands of Serenoa repens extract on 5alpha-reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells*. Pharmacology, 2008. **82**(4): p. 270-5.
143. Wilt, T., et al., *Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD001043.

144. Berges, R.R., et al., *Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. Beta-sitosterol Study Group.* Lancet, 1995. **345**(8964): p. 1529-32.
145. Klippel, K.F., D.M. Hiltl, and B. Schipp, *A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. German BPH-Phyto Study group.* Br J Urol, 1997. **80**(3): p. 427-32.
146. Wilt, T., et al., *Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia.* Cochrane Database Syst Rev, 2002(1): p. CD001044.
147. Wilt, T., et al., *Cernilton for benign prostatic hyperplasia.* Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD001042.
148. Sokeland, J. and J. Albrecht, *[Combination of Sabal and Urtica extract vs. finasteride in benign prostatic hyperplasia (Aiken stages I to II). Comparison of therapeutic effectiveness in a one year double-blind study].* Urologe A, 1997. **36**(4): p. 327-33.
149. Fjellestad-Paulsen, A., et al., *Pharmacokinetics of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin after various routes of administration in healthy volunteers.* Clin Endocrinol (Oxf), 1993. **38**(2): p. 177-82.
150. Rembratt, A., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of desmopressin administered orally versus intravenously at daytime versus night-time in healthy men aged 55-70 years.* Eur J Clin Pharmacol, 2004. **60**(6): p. 397-402.
151. Asplund, R., B. Sundberg, and P. Bengtsson, *Desmopressin for the treatment of nocturnal polyuria in the elderly: a dose titration study.* Br J Urol, 1998. **82**(5): p. 642-6.
152. Mattiasson, A., et al., *Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men.* BJU Int, 2002. **89**(9): p. 855-62.
153. Asplund, R., B. Sundberg, and P. Bengtsson, *Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: a double-blind, placebo-controlled randomized exploratory study.* BJU Int, 1999. **83**(6): p. 591-5.
154. Lose, G., et al., *Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia.* J Urol, 2004. **172**(3): p. 1021-5.
155. Hvistendahl, G.M., et al., *The pharmacokinetics of 400 microg of oral desmopressin in elderly patients with nocturia, and the correlation between the absorption of desmopressin and clinical effect.* BJU Int, 2005. **95**(6): p. 804-9.
156. Rembratt, A., A. Riis, and J.P. Norgaard, *Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hyponatremia.* Neurourol Urodyn, 2006. **25**(2): p. 105-9.
157. Weatherall, M., *The risk of hyponatremia in older adults using desmopressin for nocturia: a systematic review and meta-analysis.* Neurourol Urodyn, 2004. **23**(4): p. 302-5.
158. Oelke, M., et al., *Guía clínica sobre el tratamiento conservador de los SVUI masculinos no neurógenos.* European Association of Urology Guidelines, 2010: p. 566-612.
159. Debruyne, F.M., et al., *Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group.* Eur Urol, 1998. **34**(3): p. 169-75.
160. Barkin, J., et al., *Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride.* Eur Urol, 2003. **44**(4): p. 461-6.

161. Nickel, J.C., et al., *Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers*. *Can Urol Assoc J*, 2008. **2**(1): p. 16-21.
162. Issa, M.M., et al., *Comparative analysis of alpha-blocker utilization in combination with 5-alpha reductase inhibitors for enlarged prostate in a managed care setting among Medicare-aged men*. *Am J Manag Care*, 2008. **14**(5 Suppl 2): p. S160-6.
163. Saito, H., T. Yamada, and H. Oshima, *A comparative study of the efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride(Harnal capsules) alone and in combination with propiverine hydrochloride (BUP-4 tablets) in patients with prostatic hypertrophy associated with pollakisuria and/or urinary incontinence*. *Jpn J Urol Surg*, 1999. **12**: p. 525-36
164. Lee, J.Y., et al., *Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder*. *BJU Int*, 2004. **94**(6): p. 817-20.
165. Lee, K.S., et al., *Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study*. *J Urol*, 2005. **174**(4 Pt 1): p. 1334-8.
166. Kaplan, S.A., et al., *Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial*. *Jama*, 2006. **296**(19): p. 2319-28.
167. MacDiarmid, S.A., et al., *Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Mayo Clin Proc*, 2008. **83**(9): p. 1002-10.
168. Athanasopoulols, A., et al., *Combination treatment with an  $\alpha$ -blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study*. *J Urol*, 2003. **169**(6): p. 2253-6.
169. Yang, Y., et al., *Efficacy and safety of combined therapy with terazosin and tolteradine for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective study*. *Chin Med J (Engl)*, 2007. **120**(5): p. 370-4.
170. Maruyama, O., et al., *Naftopidil monotherapy vs naftopidil and an anticholinergic agent combined therapy for storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: A prospective randomized controlled study*. *Int J Urol*, 2006. **13**(10): p. 1280-5.
171. Kedia, G.T., et al., *The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms*. *World J Urol*, 2008. **26**(6): p. 603-9.
172. Uckert, S., et al., *Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate*. *J Urol*, 2001. **166**(6): p. 2484-90.
173. Uckert, S., et al., *Immunohistochemical distribution of cAMP and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate*. *Eur Urol* 2006. **49**(4): p. 740-5.
174. Andersson, K.E. and K. Persson, *Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: possible implications for physiology and pathophysiology*. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1995. **175**: p. 43-53.



175. Wright, P.J., *Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors*. Int J Clin Pract, 2006. **60**(8): p. 967-75.
176. Sairam, K., et al., *Sildenafil influences lower urinary tract symptoms*. BJU Int, 2002. **90**(9): p. 836-9.
177. Mulhall, J.P., et al., *Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction*. J Sex Med, 2006. **3**(4): p. 662-7.
178. McVary, K.T., et al., *Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial*. J Urol, 2007. **177**(3): p. 1071-7.
179. Kaplan, S.A., R.R. Gonzalez, and A.E. Te, *Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction*. Eur Urol, 2007. **51**(6): p. 1717-23.
180. McVary, K.T., et al., *Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia*. J Urol, 2007. **177**(4): p. 1401-7.
181. Roehrborn, C.G., et al., *Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study*. J Urol, 2008. **180**(4): p. 1228-34.
182. Bechara, A., et al., *Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study*. J Sex Med, 2008. **5**(9): p. 2170-8.
183. Liquori, G., et al., *Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report*. J Sex Med, 2009. **6**(2): p. 544-52.
184. Porst, H., et al., *Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia*. Eur Urol, 2009. **56**(4): p. 727-35.
185. Stief, C.G., et al., *A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia*. Eur Urol, 2008. **53**(6): p. 1236-44.
186. Roehrborn, C.G., et al., *Changes in peak urinary flow and voiding efficiency in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia during once daily tadalafil treatment*. BJU Int, 2010. **105**(4): p. 502-7.
187. Liquori, G., et al., *Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report*. J Sex Med, 2009. **6**(2): p. 544-552.
188. Mears, E. and T. Steamy, *Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis*. Invest Urol 1968. **5**(5): p. 492-518.
189. Weidner, W., et al., *Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients*. Infection, 1991. **19 Suppl 3**: p. S119-25.
190. Schneider, H., et al., *The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome--an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis*. Andrologia, 2003. **35**(5): p. 258-62.
191. Doble, A. and S.S. Carter, *Ultrasonographic findings in prostatitis*. Urol Clin North Am, 1989. **16**(4): p. 763-72.

192. Schaeffer, A., et al., *Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome*. . Eur Urol 2003. **43**(2): p. 1-4.
193. Schaeffer, A.J., *Prostatitis: US perspective*. Int J Antimicrob Agents, 1999. **11**(3-4): p. 205-11; discussion 213-6.
194. Johansen, T.B., et al., *The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement*. . Eur Urol 1998. **34**(6): p. 457-66.
195. Barbalias, G.A., G. Nikiforidis, and E.N. Liatsikos, *Alpha-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics*. J Urol, 1998. **159**(3): p. 883-7.
196. Darenkov, A.F., et al., *[Transurethral electroresection in chronic prostatitis and its complications]*. Urol Nefrol (Mosk), 1989(1): p. 18-23.
197. Lee, K.C., et al., *Transurethral needle ablation for chronic nonbacterial prostatitis*. BJU Int, 2002. **89**(3): p. 226-9.
198. Schalken, J. and L. van, *Cellular and molecular biology of the prostate: stem cell biology*. . Urology 2003. **62**: p. 11-20.
199. Moorthi, C., et al., *In-vitro cell based assay: a preferred anticancer drug screening techniques for the academic researchers*. J Pharmacy Res., 2011. **4**(3): p. 671-675.
200. Filella, X., et al., *Antígeno prostático específico y sus formas moleculares*. . Tratado de oncología urológica. , ed. L. Resel and J. Moreno. 2003, Barcelona: Sanidad y Ediciones S.L.
201. Uribe, J., *Cáncer de próstata: ¿Por qué se produce el Cáncer de Próstata?* . Urología Colombiana, 2005. **xiv**(21): p. 19-32.
202. Diamandis, E., *Prostate specific antigen: a cancer ightner and a valuable messenger?* . Clin Chem, 2000. **46**(7): p. 896-900.
203. Wicha, M., S. Liu, and G. Dontu, *Cancer stem cells: an old idea-a paradigm shift*. Cancer Res 2006. **66**: p. 1883-1890.
204. Sampson, N., et al., *The ageing male reproductive tract*. . J Pathol 2007. **211**: p. 206-218.
205. Hanahan, D. and R. Weinberg, *The Hallmarks of Cancer*. . Cell, 2000. **100**: p. 57-70.
206. Sher, H., *Benign and Malignant Disease of the prostate*. . Principles of Internal Medicine, ed. A. Fauci, et al. 2008: McGraw-Hill Medical. .
207. Wang, M., et al., *Purification of a human prostate specific antigen*. . Invest Urol 1979. **17**: p. 159-163.
208. Kastan, M. and J. Bartek, *Cell cycle check point and cancer*. . Nat Rev. , 2004. **432**: p. 316-323.
209. Jordán, J., *Apoptosis: "Muerte celular programada"*. OFFARM., 2003. **22**(6): p. 100.
210. Yu, E. and W. Hahn, *Genetic alterations in prostate cancer*. . Clin Genitourin Cancer. , 2005. **3**: p. 220-229.
211. Chodak, G., R. Thisted, and G. Glenn, *Results of conservative management of clinically localized prostate cancer*. . N Engl J Med 1994. **330**: p. 242-248.
212. Murphy, M., C. Johnston, and P. Whelan, *Changing trends in prostatic cancer*. . BJU International 1999. **83**: p. 786-789.
213. Gimeno, F. and L. Piñango, *Cáncer de Próstata-Diagnóstico precoz*. . 1994, Madrid: Schering-Plough S.A.

214. Franks, L., *Latent carcinoma of the prostate*. . J Pathol Bacteriol 1954. **68**: p. 603.
215. Chen, C., et al., *Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy*. . Nat Med 2004. **10**: p. 33-39.
216. Stamey, T. and J. McNeal, *Adenocarcinoma of the prostate*. . 6th edition ed. Campbell's Urology., ed. P. Walsh. Vol. II. 1992, Philadelphia: W.B. Saunders Company.
217. Leenders, G.V., et al., *Intermediate cells in human prostate epithelium are enriched in proliferative inflammatory atrophy*. . Am J Pathol, 2003. **162**: p. 1529-1537.
218. Leenders, G.v. and J. Schalken, *Stem cell differentiation within the human prostate epithelium: implications for prostate carcinogenesis*. . BJU Int 2001. **88**(Suppl 2): p. 35-42.
219. Tomlins, S., et al., *Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer*. . Science 2005. **310**: p. 644-648.
220. Hughes, C., et al., *Molecular pathology of prostate cancer*. . J Clin Pathol 2005. **58**: p. 673-684.
221. Ribeiro, F., et al., *Statistical dissection of genetic pathways involved in prostate carcinogenesis*. . Genes Chromosomes Cancer 2006. **45**: p. 154-163.
222. Dhanasekaran, S., et al., *Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer*. . Nature 2001. **412**: p. 822-826.
223. Nelson, P., et al., *The program of androgen-responsive genes in neoplastic prostate epithelium*. . Proc Natl Acad Sci U S A 2002 **99**: p. 11890-11895.
224. Sawyers, C., *Targeted cancer therapy*. . Nature 2004. **432**: p. 294-297.
225. Barrios, C., *Oncologia, bases clínicas del tratamiento*. . Cancer de próstata., ed. K.A. Murad AM. 1996, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
226. Ferreira, V. and A. Nardi, *Câncer de próstata*., ed. N.N. JR. 1999, São Paulo: Atheneu;: Urologia prática.
227. Reyes, B. and I. Hanhan, *Câncer da próstata*. . Manual de oncologia clínica., ed. E. Borden, et al. 1997, São Paulo: Fundação Onco-centro de São Paulo.
228. Conforti-Froes, N., I. Louro, and J. Lima, *Câncer de próstata. Genética molecular do câncer*., ed. I. Louro, et al. 2002, São Paulo: M.S.G Produção Editorial.
229. Morris, M. and H. Scher, *Clinical approaches to osseous metastases in prostate cancer*. . Oncologist 2003. **8**: p. 161-173.
230. Logothetis, C. and S. Lin, *Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone*. . Nat Rev Cancer 2005. **5**: p. 21-28.
231. Ridnour, L., T. Oberley, and L. Oberley, *Tumor suppressive effects of MnSOD overexpression may involve imbalance in peroxide generation versus peroxide removal*. . Antioxid Redox Signal 2004. **6**: p. 501-512.
232. Toyokuni, S., *Redox control of carcinogenesis and tumor biology*. . Antioxid Redox Signal 2004. **6**: p. 481-428.
233. Sugimura, T., *Multistep carcinogenesis: a 1992 perspective*. . Science 1992. **258**: p. 603-607.
234. Toyokuni, S., *Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology*. . Pathol Int 1999. **49**: p. 91-102.
235. Toyokuni, S., *Novel aspects of oxidative stress-associated carcinogenesis*. . Antioxid Redox Signal 2006. **8**: p. 1373-1377.

236. Fleshner, N. and L. Klotz, *Diet, androgens, oxidative stress and prostate cancer susceptibility*. . Cancer Metastasis Rev 1998. **17**: p. 325-330.
237. Gann, P., *Risk factors for prostate cancer*. . Rev Urol 2002. **4**(Suppl 5): p. S3-S10.
238. Grover, P. and F. Martin, *The initiation of breast and prostate cancer*. . Carcinogenesis 2002. **23**: p. 1095-1102.
239. Klein, E., G. Casey, and R. Silverman, *Genetic susceptibility and oxidative stress in pros-tate cancer: integrated model with implications for prevention*. . Urology 2006. **68**: p. 1145-1151.
240. Marzo, A.D., et al., *Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis*. . Am J Pathol 1999. **155**: p. 1985-1992.
241. Scardino, P., R. Weaver, and M. Hudson, *Early detection of prostate cancer*. . Hum Pathol. , 1992. **23**: p. 211-222.
242. Epstein, J., et al., *Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostatecancer*. JAMA, 1994. **271**(5): p. 368-374.
243. Goto, Y., et al., *Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies*. . J Urol, 1996. **156**(3): p. 1059-1063.
244. Kattan, M., et al., *Counseling men with prostate cancer: A nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated confined tumors*. . J Urol, 2003. **170**: p. 1792-1797.
245. Albertsen, P., D. Fryback, and B. Storer, *Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer*. JAMA 1995. **274**: p. 626-631.
246. Lin, D. and P. Lange, *The epidemiology and natural history of prostate cancer*. Prostatic Diseases ed. H. Lepor. 2000: WB Saunders Company.
247. Stamey, T., et al., *Localized prostate cancer: Relationship of tumor volume to clinical significance for the treatment of prostate cancer*. . Cancer, 1993. **71**: p. 993-998.
248. Berenguer, A., A. Páez, and M. Luján, *Despistaje en carcinoma prostático*. . Tratado de Oncología Urológica Vol. 52. 2003.
249. Pienta, K. and P. Esper, *Factores de riesgo para el câncer prostático*. Ann. Intern. Med, 1993. **118**: p. 793.
250. Pienra, K., *Epidemiology and etiology of prostate câncer. Principles and practice of genito urinary oncology*. 1997, Filadelfia: Lippincott-Raven. 379-385.
251. Klein, E.A., *An update on prostate cancer*. Cleve Clin J Med, 1995. **62**(5): p. 325-38.
252. Adlercreutz, H., *Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations*. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 1990. **201**: p. 3-23.
253. Denis, L., M.S. Morton, and K. Griffiths, *Diet and its preventive role in prostatic disease*. Eur Urol, 1999. **35**(5-6): p. 377-87.
254. Hirayama, T., *[A large scale cohort study of dietary habits and cancer mortality]*. Gan No Rinsho, 1986. **32**(6): p. 610-22.
255. Food-and-Nutrition-Board, *Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids.*, N.A.o.S. Institute of Medicine, Editor. 2000, National Academy Press: Washington DC.

256. Konety, B.R., et al., *Vitamin D in the prevention and treatment of prostate cancer*. *Semin Urol Oncol*, 1999. **17**(2): p. 77-84.
257. Peelh, D., *Antiproliferative effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on primary cultures of human prostatic cells*. . *Cancer Res*, 1994. **54**: p. 805-810.
258. Clark, L.C., et al., *Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group*. *JAMA*, 1996. **276**(24): p. 1957-63.
259. Platz, E. and E. Giovannucci, *Prostate Cancer. Cancer Epidemiology and Prevention.*, ed. D. Schottenfeld and J.F. Jr. 2006, Oxford: Oxford Univ Press.
260. Cerhan, J.R., et al., *Association of smoking, body mass, and physical activity with risk of prostate cancer in the Iowa 65+ Rural Health Study (United States)*. *Cancer Causes Control*, 1997. **8**(2): p. 229-38.
261. Giovannucci, E., et al., *Smoking and risk of total and fatal prostate cancer in United States health professionals*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1999. **8**(4 Pt 1): p. 277-82.
262. Sher, H., *Cancer of the Prostate*. . *Cancer, principles and Practice of Oncology*, 7th ed, ed. V.D. Vita, S. Hellman, and S. Rosenberg. 2005, Philadelphia: JB Lippincott.
263. Kenfield, S., et al., *Smoking and prostate cancer survival and recurrence*. *JAMA*, 2011. **305**(24): p. 2548-55.
264. Giovannucci, E., et al., *A retrospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men*. *Jama*, 1993. **269**(7): p. 878-82.
265. Howards, S.S., *Vasectomy and prostate cancer*. *West J Med*, 1994. **160**(2): p. 166-7.
266. Cox, B., et al., *Vasectomy and risk of prostate cancer*. *Jama*, 2002. **287**(23): p. 3110-5.
267. Steinberg, G., et al., *Family history and the risk of prostate cancer*. 1990. **17**: p. 337-347.
268. Bastacy, S., et al., *Pathological features of hereditary, familial and sporadic forms of prostatic adenocarcinoma*. *J Urol*, 1995. **153**: p. 987-992.
269. Isaac, S., et al., *Risk of cancer in relatives of prostate cancer probands*. *J Natl Cancer Inst*, 1995. **87**: p. 991-996.
270. Carter, B., *Hereditary prostate cancer: epidemiological and clinical features*. *J Urol* 1993. **150**: p. 797-802.
271. Aprikian, A., et al., *Immunohistochemical determination of p53 protein nuclear accumulation in prostatic adenocarcinoma*. . *J Urol*, 1994. **151**: p. 1.276-1.280.
272. McDonnell, T., et al., *Expresion of bci-2 oncoprotein and p53 protein accumulation in boné marrow metástases of androgen-independent prostate cancer*. . *J Urol*, 1997. **157**: p. 568-574.
273. Klein, E., *An update on prostate cancer*. . *Cleveland cIN j mED*, 1995. **62**: p. 325-338.
274. Ross, R., et al., *Serum testosterone levels in healthy young black and white men*. . *J Natl Cancer Inst* 1986. **76**: p. 45-48.
275. Ross, R.K., et al., *5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males*. *Lancet*, 1992. **339**(8798): p. 887-9.
276. Lundgren, R., et al., *Chromosome abnormalities are associated with unfavorable outcome in prostatic cancer patients*. *J Urol*, 1992. **147**(3 Pt 2): p. 784-8.

277. Isaacs, J.T., *Hormonal balance and the risk of prostatic cancer*. J Cell Biochem Suppl, 1992. **16H**: p. 107-8.
278. Huggins, C. and C. Hodges, *Studies on prostate cancer: the effects of castration and of estrogen and androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate*. Cancer Res, 1941. **1**: p. 293-298.
279. Armenian, H., et al., *Relation between benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate*. Lancet, 1974: p. 115-117.
280. Pienta, K., *Epidemiology and etiology of prostate cancer*. Principles and practice of genito urinary oncology. . 1997, Filadelfia: Lippincott-Raven.
281. Hanchette, C.L. and G.G. Schwartz, *Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation*. Cancer, 1992. **70**(12): p. 2861-9.
282. Hanahan, D. and J. Folkman, *Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis*. . Cell, 1996. **86**: p. 353-364.
283. Moreno, J. and C. Fernández, *Síntomas del tracto urinario inferior (STUI) o Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS)*. 2002, Madrid: Editores Médicos S.A.
284. Carter, H., *Cáncer Próstata*. . Oncología clínica, ed. M. Abeloff, et al. 2005: Elsevier España.
285. Foster, C., L. Conford, and M. Forsyth, *The cellular and molecular basis of prostate cancer*. . Br J Urol, 1999. **83**: p. 171-194.
286. Richie, J.P., et al., *Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination*. Urology, 1993. **42**(4): p. 365-74.
287. Carvalhal, G.F., et al., *Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less*. J Urol, 1999. **161**(3): p. 835-9.
288. Portillo, R.B., B.A. Quispe, and M.C. Carrasco, *Cáncer de próstata*. . Rev Paceaña Med Fam. , 2007. **4**(6): p. 115-120.
289. Selivanova, G., *Mutant p53: The loaded gun*. . Curr Opin Investig Drugs, 2001. **2**: p. 1136-1141.
290. Stamey, T.A., et al., *Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate*. N Engl J Med, 1987. **317**(15): p. 909-16.
291. Catalona, W.J., et al., *Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves*. J Urol, 1994. **152**(6 Pt 1): p. 2037-42.
292. Semjonow, A., et al., *Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values*. Prostate Suppl, 1996. **7**: p. 3-16.
293. Thompson, I.M., et al., *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter*. N Engl J Med, 2004. **350**(22): p. 2239-46.
294. Arlen, P.M., et al., *Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time*. J Urol, 2008. **179**(6): p. 2181-5; discussion 2185-6.
295. Catalona, W.J., et al., *Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial*. JAMA, 1998. **279**(19): p. 1542-7.
296. NCCN-Prostate-Cancer-Early-Detection-Panel-Members, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Early Detection V.2.*, N.C.C.

- Network, Editor. 2007, National Comprehensive Cancer Network, Inc. : Fort Washington, PA p. PROSD-A, 3.
297. Giannarini, G., et al., *Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial*. *Urology*, 2007. **70**(3): p. 501-5.
  298. Hanahan, D. and R. Weinberg, *Hallmarks of Cancer: The next generation*. *Cell*, 2011. **144**: p. 646-674.
  299. Isaacs, W., A.D. Marzo, and W. Nelson, *Focus on prostate cancer*. . *Cancer Cell*, 2002. **2**: p. 113-116.
  300. López, M. and E. Barba, *Comprender el cáncer de próstata*. . 2010(4): p. 55-61.
  301. Alemán, A. and A. García, *Mortalidad por tumores malignos*. . 1st edition ed. Atlas de mortalidad por cáncer en la Comunidad Autónoma de Canarias (1982-1990). 1ª ed. S/C Tenerife: Dirección General de Salud Pública, 11-23, 1995. 1995, Tenerife: Dirección General de Salud Pública.
  302. Barrett-Connor, E., C. Garland, and J. McPhillips, *A prospective population-based study of androstendione, estrogens and prostatic cancer*. . *Cancer Res* 1990. **50**: p. 169-173.
  303. Grönberg, H., *Prostate cancer epidemiology*. . *The LANCET* 2003. **361**: p. 859-864.
  304. Kyprianou, N. and J. Isaacs, *Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration*. . *Endocrinology* 1988. **122**: p. 552.
  305. Chan, J., M. Stampfer, and E. Giovannucci, *Plasma insuline-like growth factor I and prostate cancer risk: a prospective study*. . *Science* 1998. **279**: p. 563-566.
  306. Zhang, Y., et al., *Bone mass and the risk of prostate cancer: the Framingham study*. *Am J Med* 2002. **113**: p. 734-739.
  307. Ross, R., L. Bernstein, and H. Judd, *Serum testosterone levels in young black and white men*. . *J Natl Cancer Inst* 1986. **76**: p. 45.
  308. Ross, R., L. Bernstein, and R. Lobo, *5-Alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among japanase and US white and black males*. . *Lancet* 1992. **339**: p. 387.
  309. Roach, M., J. Lu, and M. Pilepich, *Race and survival of men treated for prostate cancer on radiation therapy oncology group phase III randomized trials*. . *J Urol* 2003. **169**: p. 245-50.
  310. Breslow, N., et al., *Latent carcinoma of prostate at autopsyan seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France*. . *Int J Cancer* 1977. **20**(5): p. 680-8.
  311. Quinn, M. and P. Babb, *Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons*. . *BJU Int* 2002. **90**(2): p. 162-73.
  312. Kolonel, L., D. Altshuler, and B. Henderson, *The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk*. . *Nat Rev Cancer* 2004. **4**(7): p. 519-27.
  313. Zaridze, D., P. Boyle, and M. Smans, *International trends in prostatic cancer*. *Int J Cancer* 1984. **33**(2): p. 223-30.
  314. Calle, E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospective studied cohort of U.S. adults*. . *N Engl J Med* 2003. **348**: p. 1625-1638.
  315. Chang, S., et al., *Leptine and prostate cancer*. . *Prostate*, 2001. **46**: p. 62-67.

316. Chen, L., et al., *Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato sauce-based entrees as a whole-food intervention.* . J Natl Cancer Inst 2001. **93**: p. 1872-1879.
317. Giovannucci, E., E. Rimm, and Y. Liu, *A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk.* . J Natl Cancer Inst 2002. **94**: p. 391-8.
318. Giovannucci, E., *Selenium and risk of prostate cancer.* Lancet 1998. **352**: p. 755-756.
319. Fincham, S., et al., *Epidemiology of prostatic cancer: a case-control study.* . Prostate 1990. **17**: p. 189-206.
320. Hsing, A., J. McLaughlin, and L. Schuman, *Tobacco use and prostate cancer: 26-year follow-up of US veterans.* . Am J Epidemiol 1991. **133**: p. 437.
321. Merrick, G., W. Butler, and K. Wallner, *Effect of cigarette smoking on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy.* . Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004. **58**: p. 1056-62.
322. Dennis, L., C. Lynch, and J. Torner, *Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer.* . Urology 2002. **60**: p. 78-83.
323. Leitzmann, M., M. Stampfer, and J. Ma, *Aspirin use in relation to risk of prostate cancer.* . Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002. **11**: p. 1108-1111.
324. Hayes, R., L. Pottern, and H. Strickler, *Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer.* . Br J Cancer 2000. **82**: p. 718-725.
325. Epstein, J. and X. Yang, *Prostate biopsy interpretation.* . 2002: Lippincott Williams & Eilkins,.
326. Montironi, R., et al., *Morphological identification of the pattern of prostatic intraepithelial neoplasia and their importance.* . J Clin Pathol 2000. **53**: p. 655-665.
327. Marzo, A.D., M. Putzi, and W. Nelson, *New concepts unb the pathology of prostatic epithelial carcinogenesis.* . Urology 2001. **57**: p. 103-114.
328. kman, P., et al., *Environmental and genetic factors: a possible link with prostate cancer.* Br J Urol 1997. **79**: p. 35-41.
329. Leitzmann, M., et al., *Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer.* . JAMA 2004. **291**: p. 1578-1586.
330. Giovannucci, E., et al., *A restrospective cohort study of vasectomy and prostate of vasectomy and prostate cancer in US men.* . JAMA 1993. **269**: p. 878.
331. Hayes, R., L. Pattern, and R. Greenberg, *Vasectomy and prostate cancer in US blacks and white.* . Am J Epidemiol 1993. **137**: p. 263.
332. Elgharry, N., N. Schumaker, and M. Slattery, *Occupation cadmium exposure, and prostate cancer.* . Epidemiology 1990. **1**: p. 107-115.
333. Singh, D., P. Febbo, and K. Ross, *Gene expression correlates of clinical prostate caner behavior.* . Cancer Cell 2002. **1**: p. 203-209.
334. Gobierno-de-España, *LEY 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales.* BOE n° 269 10-11-1995, J.d. Estado, Editor. 1995, BOE: Madrid.
335. Villanueva, V. and J. Martí, *Reconocimientos médicos preventivos para trabajadores.* Monografías sanitarias, serie A (estudios), ed. C.d. Sanitat. Vol. 32. 1998, Valencia: Publisher Dirección General de Salud Pública.
336. INSHT, I.-N.-d.-S.-e.-H.-e.-e.-T., *NTP 471: La vigilancia de la salud en la normativa de prevención de riesgos laborales.*, M.d.T.y.A.S.d. España, Editor. 1998, BOE: Madrid.



337. Saia, B., et al., *Principi e metodi della sorveglianza sanitaria negli ambienti di lavoro*. . Med. Lav, 1992. **83**(3): p. 289-95.
338. American-Conference-of-Governmental-Industrial-Hygienists-(ACGIH). *Threshold Limit Values (TLVs) for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices (BEIs)*. in *American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)*. 1995. Cincinnati.
339. Alessio, M., et al., *Human biological monitoring of industrial chemicals series*. 1983, Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities.
340. Alessio, L., M. Buratti, and G. Bertelli, *Monitoraggio Biologico negli ambienti di lavoro. Principi-Metodi-Applicazioni*. . Significato del monitoraggio biológico., ed. P. Bertazzi, et al. 1988, Milano.
341. Denis, J. and P. Drapper, *Medicina preventiva.*, ed. L. Parmeggiani. 1989, Madrid: Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo.
342. Catilina, P., *Reconocimiento médico de los trabajadores*. . Ministerio de Trabajo y Seguridad Social, ed. P. L. 1989, Madrid: Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo.
343. Bourret, J., *Aptitud para el trabajo*. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo, ed. P. L. 1989, Madrid: Ministerio de Trabajo y Seguridad Social.
344. International-Commission-on-Occupational-Health., *Código Etico Internacional para los profesionales de la Salud Laboral*. , I.C.o.O.H.C.d.S.i. Consum, Editor. 1995, Conselleria de Sanitat i Consum: Valencia.
345. Subías, P. and M. Ginés, *Aspectos generales del cribado del cáncer*. . FMC, 1995. **2**: p. 6167.
346. Brotons, C., G. Urrutia, and J. Morote, *Cribados controvertidos del cáncer*. FMC, 1995. **2**: p. 325337.
347. Frame, P.S. and S.J. Carlson, *A critical review of periodic health screening using specific screening criteria. Part 1: Selected diseases of respiratory, cardiovascular, and central nervous systems*. J Fam Pract, 1975. **2**(1): p. 29-36.
348. Frame, P.S. and S.J. Carlson, *A critical review of periodic health screening using specific screening criteria. 3. Selected diseases of the genitourinary system*. J Fam Pract, 1975. **2**(3): p. 189-94.
349. Frame, P. and Carlson, *A critical review of periodic health screening using specific screening criteria, Part 3: selected diseases of the genitourinary system*. J Fam Pract 1975. **2**: p. 195-199.
350. Frame, P.S. and S.J. Carlson, *A critical review of periodic health screening using specific screening criteria. Part 4: selected miscellaneous diseases*. J Fam Pract, 1975. **2**(4): p. 283-9.
351. Sackett, D., et al., *Clinical epidemiology: basic science for medical medicine*. 1991, Boston: Little Brown and Co.
352. Kramer, B.S., et al., *Prostate cancer screening: what we know and what we need to know*. Ann Intern Med, 1993. **119**(9): p. 914-23.
353. Mettlin, C., et al., *The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men*. Cancer, 1991. **67**(12): p. 2949-58.
354. Wingo, P.A., T. Tong, and S. Bolden, *Cancer statistics, 1995*. CA Cancer J Clin, 1995. **45**(1): p. 8-30.

355. Catalona, W.J., et al., *Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening*. JAMA, 1993. **270**(8): p. 948-54.
356. Krahn, M.D., et al., *Screening for prostate cancer. A decision analytic view*. JAMA, 1994. **272**(10): p. 773-80.
357. Catalona, W.J., et al., *Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer*. N Engl J Med, 1991. **324**(17): p. 1156-61.
358. Catalona, W.J., et al., *Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men*. J Urol, 1994. **151**(5): p. 1283-90.
359. U.S.Preventive-Services-Task-Force, *Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services*. 1995, Williams and Wilkins: Baltimore.
360. Wasson, J.H., et al., *A structured literature review of treatment for localized prostate cancer. Prostate Disease Patient Outcome Research Team*. Arch Fam Med, 1993. **2**(5): p. 487-93.
361. Johansson, J.E., et al., *High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer*. JAMA, 1992. **267**(16): p. 2191-6.
362. Chodak, G.W., et al., *Results of conservative management of clinically localized prostate cancer*. N Engl J Med, 1994. **330**(4): p. 242-8.
363. Wilt, T.J. and M.K. Brawer, *The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: a randomized trial comparing radical prostatectomy versus expectant management for the treatment of clinically localized prostate cancer*. J Urol, 1994. **152**(5 Pt 2): p. 1910-4.
364. Mark, D.H., *Mortality of patients after radical prostatectomy: analysis of recent Medicare claims*. J Urol, 1994. **152**(3): p. 896-8.
365. Andriole, G.L., et al., *Early complications of contemporary anatomical radical retropubic prostatectomy*. J Urol, 1994. **152**(5 Pt 2): p. 1858-60.
366. Cantor, S.B., et al., *Prostate cancer screening: a decision analysis*. J Fam Pract, 1995. **41**(1): p. 33-41.
367. Woolf, S.H., *Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. An examination of the evidence*. N Engl J Med, 1995. **333**(21): p. 1401-5.
368. Stamey, T., et al., *Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate*. N Engl J Med, 1987. **317**: p. 909-916.
369. Hudson, M.A., R.R. Bahnson, and W.J. Catalona, *Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer*. J Urol, 1989. **142**(4): p. 1011-7.
370. Brotons, C., G. Urrutia, and J. Morote, *Cribados controvertidos del cáncer*. FMC, 1995. **2**: p. 325-337.
371. Schroder, F.H., *Prostate cancer: to screen or not to screen?* BMJ, 1993. **306**(6875): p. 407-8.
372. Andriole, G.L., et al., *Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial*. N Engl J Med, 2009. **360**(13): p. 1310-9.
373. Schroder, F.H., et al., *Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study*. N Engl J Med, 2009. **360**(13): p. 1320-8.
374. van Leeuwen, P.J., et al., *Prostate cancer mortality in screen and clinically detected prostate cancer: estimating the screening benefit*. Eur J Cancer, 2010. **46**(2): p. 377-83.
375. Borgermann, C., et al., *[Problems, objective, and substance of early detection of prostate cancer]*. Urologe A, 2010. **49**(2): p. 181-9.

376. Carter, H., et al., *Prostate specific antigen testing among the elderly; when to stop?* J Urol, 2008. **174**(1): p. 600.
377. Cooperberg, M.R., et al., *Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment.* J Urol, 2007. **178**(3 Pt 2): p. S14-9.
378. Bosetti, C., et al., *Trends in mortality from urologic cancers in Europe , 1970-2008.* Eur Urol, 2011. **60**: p. 1-15.
379. Heidenreich, A., et al., *Guía de la EAU sobre el cáncer de próstata. Parte I: cribado, diagnóstico y tratamiento del cáncer clínicamente localizado. .* V Actas Urol Esp, 2011. **35**: p. 501-14.
380. Alcaraz, A., et al., *Prostate cancer in Spain: from guidelines to clinical practice.* BJU Int, 2011. **108**(1): p. 61-6.
381. Madersbacher, S., et al., *EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines).* Eur Urol, 2004. **46**(5): p. 547-54.
382. Brenes, F., *¿Hay que recomendar cribado de cáncer de próstata en individuos asintomáticos?* Siete Días Médicos, 2007. **701**: p. 58-60.
383. Marzo, M., et al., *Prevención del cáncer (PAPPS).* Aten Primaria., 2005. **36**: p. 47-65.
384. No-Authors-Listed, *Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy.* American Urological Association (AUA). Oncology (Williston Park), 2000. **14**(2): p. 267-72, 277-8, 280 passim.
385. Smith, R.A., V. Cokkinides, and H.J. Eyre, *American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006.* CA Cancer J Clin, 2006. **56**(1): p. 11-25; quiz 49-50.
386. Brenes, F., *¿Hay que recomendar cribado de cáncer de próstata en individuos asintomáticos?* . Siete Días Médicos, 2007. **699**: p. 48-52.
387. van der Kwast, T.H., et al., *Detection rates of high-grade prostate cancer during subsequent screening visits. Results of the European Randomized Screening Study for Prostate Cancer.* Int J Cancer, 2006. **118**(10): p. 2538-42.
388. Alvarez-Dardet, C., F. Bolumar, and F. García-Benevides, *La detección precoz de enfermedades.* Med. Clin., 1989. **93**: p. 221-225.
389. Djordjevic, D., *Despistaje multifásico (screening).* , ed. L. Parmeggiani. 1989, Madrid: Ministerio de Trabajo y Seguridad Social: Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo.
390. Eddy, D.M., J. Adler, and M. Morris, *The 'Global Outcomes Score': a quality measure, based on health outcomes, that compares current care to a target level of care.* Health Aff (Millwood), 2012. **31**(11): p. 2441-50.
391. Rodríguez, F.P., *La eficacia de las pruebas diagnósticas (I).* Med. Clin, 1988. **90**: p. 779-85.
392. Abramson, J., *Métodos de estudios en medicina comunitaria. Una introducción a los estudios epidemiológicos y de evaluación. .* 1990, Madrid: Díaz de Santos
393. Ledo, M.R., V.C. Abad, and A.A. Pernas, *Cáncer de próstata.* Guías Clínicas, 2004. **4**(11).
394. Ferlay, J., et al., *Globocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.* 2001, Lyon: IARC Press.
395. Ibáñez, M.G., et al., *Menús Palazón E et al. Prevención del cáncer. Cáncer de próstata. .* Atención Primaria 1997. **20**(2): p. 114-115.

396. Royal-College-of-Radiologist, *Guidelines on the management of prostate cancer. A document for local expert groups in the United Kingdom preparing prostate management policy documents.* BJU Int, 1999. **84**(9): p. 987-1014.
397. Colley, C., et al., *Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests.* . Ann Intern Med, 1997. **126**: p. 394-406.
398. American-Cancer-Society, *Cáncer de próstata. Guía de tratamiento para los pacientes. Nacional Comprehensive Cancer Network* Nacional Comprehensive Cancer Network 2001.
399. Schapira, M.M., et al., *Effect of treatment on quality of life among men with clinically localized prostate cancer.* Med Care, 2001. **39**(3): p. 243-53.
400. BC-Cancer-Agency, *Bladder Cancer.Genitourinary-Prostate.* BC Cancer Agency, 2004.
401. Teo, M.C. and K.C. Soo, *Cancer trends and incidences in Singapore.* Jpn J Clin Oncol, 2013. **43**(3): p. 219-24.
402. Bushman, M.W., *Hiperplasia prostática benigna y síntomas de las vías urinarias inferiores. Clínicas urológicas de Norteamérica. Etiología, epidemiología e historia natural.* Uro Clin N Am, 2009. **36**: p. 403-415.
403. Casado, J., C. Perez, and J. Sierra, *Guías Prácticas en Urología. Hiperplasia Benigna de Próstata. Epidemiología de la Hiperplasia Benigna de Próstata.* . Servicio de Medicina Preventiva. Servicio de Urología. Hospital Clínico San Carlos. Vol. 5. 2011, Madrid.
404. Hald, T., et al. *Anatomy and Aetiology of Micturition Disorders in Old People and the role in this pathology.* . in *The International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia.* 1991. Paris: World Health Organization.
405. Bushman, M.W., *Hiperplasia prostática benigna y síntomas de las vías urinarias inferiores.* Uro Clin N Am, 2009. **36**: p. 403-415.
406. Parsons, J.K., et al., *Prospective study of serum dihydrotestosterone and subsequent risk of benign prostatic hyperplasia in community dwelling men: the Rancho Bernardo Study.* J Urol, 2010. **184**(3): p. 1040-4.
407. Abdollah, F., et al., *Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: evidence of a potential relationship, hypothesized etiology, and prevention.* Korean J Urol, 2011. **52**(8): p. 507-16.
408. Fowke, J.H., et al., *Association between socioeconomic status (SES) and lower urinary tract symptom (LUTS) severity among black and white men.* J Gen Intern Med, 2011. **26**(11): p. 1305-10.
409. Bushman, M.W., *Hiperplasia prostática benigna y síntomas de las vías urinarias inferiores.Etiología, epidemiología e historia natural.* Uro Clin N Am, 2009. **36**: p. 403-415.
410. Rohrmann, S., et al., *Fruit and vegetable consumption, intake of micronutrients, and benign prostatic hyperplasia in US men.* Am J Clin Nutr, 2007. **85**(2): p. 523-9.
411. Tavani, A., et al., *Intake of selected micronutrients and the risk of surgically treated benign prostatic hyperplasia: a case-control study from Italy.* Eur Urol, 2006. **50**(3): p. 549-54.
412. Bravi, F., et al., *Food groups and risk of benign prostatic hyperplasia.* Urology, 2006. **67**(1): p. 73-9.
413. Jódar, P. and F. Benavides, *Trabajo, condiciones de trabajo y riesgos laborales. Salud Laboral: conceptos y técnicas para la prevención de riesgos laborales.* 2007: Elsevier Masson.

414. European-Agency-for-Safety-and-Health-at-Work-Press-Release *Risk assessment is the cornerstone of the European approach to prevent occupational accidents and ill health.* 2007.
415. Marmot, M., et al., *Health and the psychosocial environment at work.* Social determinants of health., ed. M. Marmot and R. Wilkinson. 1999, New York: Oxford University Press.
416. Mingote Adan, J.C., B. Moreno Jimenez, and M. Galvez Herrer, [*Burnout and the health of the medical professionals: review and preventive options*]. *Med Clin (Barc)*, 2004. **123**(7): p. 265-70.
417. Belcastro, P.A., *Burnout and its relationship to teachers' somatic complaints and illnesses.* *Psychol Rep*, 1982. **50**(3 Pt 2): p. 1045-6.
418. Golembiewski, R., R. Munzenrider, and J. Stevenson, *Stress in organizations: toward a phase model of burnout.* 1996, New York.
419. Landsbergis, P., *Occupational stress among health care workers: a test of the job demands-control model.* *J Organ Behav*, 1988. **9**: p. 217-39.
420. Navarro, G., et al., *Hiperplasia benigna de próstata: a propósito de un caso.* 2011: p. 21-25.
421. Soca, L.P., *Neoplasias en hombres.* 2007: p. 420.
422. Howard, I., *Enfermedades benignas y malignas de la próstata.* Harrison Principios de Medicina Interna. 2012: McGraw Hill.
423. Holtgrewe, H., H. Nielsen, and P. Carlsson, *International Consultation on BPH.* 1997: p. 63-81.
424. Casado, J. and A.M. 2:11, *Guías Prácticas en Urología. Hiperplasia Benigna de Próstata. Recomendaciones de la OMS para Hiperplasia Benigna de Próstata. Evaluación diagnóstica de los varones con STUI.* 2011. **2**: p. 11.
425. Yap, T.L., et al., *The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures.* *BJU Int*, 2009. **104**(8): p. 1104-8.
426. Brown, C.T., et al., *Defining the components of a self-management programme for men with uncomplicated lower urinary tract symptoms: a consensus approach.* *Eur Urol*, 2004. **46**(2): p. 254-62; discussion 263.
427. Michel, M.C. and W. Vrydag, *Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate.* *Br J Pharmacol*, 2006. **147 Suppl 2**: p. S88-119.
428. Roehrborn, C.G., *Three months' treatment with the alpha1-blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate.* *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2006. **9**(2): p. 121-5.
429. Barendrecht, M.M., et al., *Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system.* *BJU Int*, 2005. **95 Suppl 4**: p. 19-28.
430. Andriole, G., et al., *Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia.* *J Urol*, 2004. **172**(4 Pt 1): p. 1399-403.
431. Roehrborn, C.G., et al., *Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies.* *BJU Int*, 2005. **96**(4): p. 572-7.
432. Gittelman, M., et al., *Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement.* *J Urol*, 2006. **176**(3): p. 1045-50; discussion 1050.

433. Wuest, M., et al., *Effect of rilimakalim on detrusor contraction in the presence and absence of urothelium*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2005. **372**(3): p. 203-12.
434. Kono, M., et al., *Central muscarinic receptor subtypes regulating voiding in rats*. J Urol, 2006. **175**(1): p. 353-7.
435. Roehrborn, C.G., et al., *Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB*. Urology, 2008. **72**(5): p. 1061-7; discussion 1067.
436. Herschorn, S., et al., *Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies*. Urology, 2010. **75**(5): p. 1149-55.
437. Bach, D., *lacebokontrollierte Langzeittherapiestudie mit Kurbissamenextrakt bei BPH-bedingten Miktionsbeschwerden*. PUrologe B 2000. **40**: p. 437-43.
438. Bae, J.H., et al., *The effects of long-term administration of oral desmopressin on the baseline secretion of antidiuretic hormone and serum sodium concentration for the treatment of nocturia: a circadian study*. J Urol, 2007. **178**(1): p. 200-3.
439. Uckert, S., et al., *Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate*. Eur Urol, 2006. **49**(4): p. 740-5.
440. Krieger, J.N., R.R. Jacobs, and S.O. Ross, *Does the chronic prostatitis/pelvic pain syndrome differ from nonbacterial prostatitis and prostatodynia?* J Urol, 2000. **164**(5): p. 1554-8.
441. Schaeffer, A., et al., *Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome*. . Eur Urol, 2003. **43**(2): p. 1-4.
442. Bastacky, S., et al., *Pathological features of hereditary prostate cancer*. . J Urol 1995. **153**: p. 987-992.
443. Rizzo, S., G. Attard, and D. Hudson, *Prostate epithelial stem cells*. . Cell Prolif 2005. **38**: p. 363-374.
444. Collins, A., et al., *Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells*. . Cancer Res 2005. **65**: p. 10946-10951.
445. DePrimo, S., et al., *Transcriptional programs activated by exposure of human prostate cancer cells to androgen*. Genome Biol 2002. **3**: p. 1-12.
446. Shah, U. and R. Getzenberg, *Fingerprinting the diseased prostate: associations between BPH and prostate cancer*. . J Cell Biochem 2004. **91**: p. 161-169.
447. Tokar, E., et al., *Stem/progenitor and intermediate cell types and the origin of human prostate cancer*. . Differentiation 2005. **73**: p. 463-473.
448. Sher, H., *Benign and Malignant Disease of the prostate*. Principles of Internal Medicine, 17th Ed. ed, ed. A. Fauci, et al. 2008: McGraw-Hill Medical.
449. Choueiri, M., et al., *The central role of osteoblasts in the metastasis of prostate cancer*. . Cancer Metastasis Rev 2006. **25**: p. 601-609.
450. Zhu, B. and N. Kyprianou, *Transforming growth factor beta and prostate cancer*. Cancer Treat Res 2005. **126**: p. 157-173.
451. Sneller, Z.W., et al., *Prognosis and prostatic volume changes during endocrine management of prostate cancer: a longitudinal study*. J Urol, 1992. **147**(3 Pt 2): p. 962-6.
452. Zglinicki, T.v., R. Pilger, and N. Sitte, *Accumulation of single-strand breaks is the major cause of telomere shortening in human fibroblasts*. . Free Radic Biol Med 2000. **28**: p. 64-74.

453. Malins, D., et al., *Age-related radical-induced DNA damage is linked to prostate cancer*. . Cancer Res 2001. **61**: p. 6025-6028.
454. Blair, A. and J.F. Fraumeni, *Geographic patterns of prostate cancer in the United States*. J Natl Cancer Inst, 1978. **61**(6): p. 1379-84.
455. Nguyen, M. and S. Schwartz, *Lycopene: chemical and biological properties*. Food Thenol, 1999. **53**: p. 38-45.
456. Cohen, J.H., A.R. Kristal, and J.L. Stanford, *Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(1): p. 61-8.
457. No-Authors-Listed, *Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids*. Food and Nutrition Board; panel on dietary antioxidants and related compounds., ed. N.A.o.S. Institute of Medicine. 2000, Washington DC: National Academy Press.
458. Combs, G.F., Jr. and W.P. Gray, *Chemopreventive agents: selenium*. Pharmacol Ther, 1998. **79**(3): p. 179-92.
459. Marzo, A.D., et al., *Human prostate cancer precursors and pathobiology*. . Urology 2003. **62**: p. 55-62.
460. Huncharek, M., et al., *Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies*. Am J Public Health, 2010. **100**(4): p. 693-701.
461. Kenfield, S.A., et al., *Smoking and prostate cancer survival and recurrence*. Jama, 2011. **305**(24): p. 2548-55.
462. Armenian, H.K., et al., *Relation between benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. A prospective and retrospective study*. Lancet, 1974. **2**(7873): p. 115-7.
463. Greenwald, P., et al., *Cancer of the prostate among men with benign prostatic hyperplasia*. J Natl Cancer Inst, 1974. **53**(2): p. 335-40.
464. Aydin, A., et al., *Oxidative stress and antioxidant status in non-metastatic prostate cancer and benign prostatic hyperplasia*. . Clin Biochem 2006. **39**: p. 176-179.
465. Gerstenbluth, R., et al., *Distribution of chronic prostatitis in radical prostatectomy specimens with up-regulation of bcl-2 in areas of inflammation*. . J Urol 2002. **167**: p. 2267-2270.
466. McNeal, J., D. Bostwick, and R. Kindrachuk, *Patterns of progression in prostate cancer*. . Lancet, 1968. **1**: p. 60-63.
467. Sauvain, J., et al., *Power doppler imaging and prostate cancer: optional or necessary technique?* . J Radiol, 2006. **87**: p. 1063-1072.
468. Holt, S.K., C.A. Salinas, and J.L. Stanford, *Vasectomy and the risk of prostate cancer*. J Urol, 2008. **180**(6): p. 2565-7; discussion 2567-8.
469. Gao, X., et al., *The ex-tent of biopsy involvement as an independent predictor of extraprostatic extension and sur-gical margin status in low risk prostate cancer: implications for treatment selection*. . J Urol, 2000. **164**(6): p. 1982-1986.
470. Bastacy, S., et al., *Pathological features of hereditary, familiar and sporadic forms of prostatic adenocarcinoma*. J Urol, 1995. **153**: p. 987-992.
471. Carter, B., et al., *Familial risks factos for prostate câncer*. Cancer Surv 1991. **11**: p. 5-13.
472. Padilla-Fernández, B., et al. *Importance of digital rectal examination for prostate cancer diagnosis*. . in *Men's Health World Congress*. 2011. Viena, Austria: International Society of Men's Health.

473. Hessels, D., et al., *Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer*. Prostate, 2010. **70**(1): p. 10-6.
474. Emery, M.V. and B. Rooney, *Comparison of ultrasound-guided and digitally directed transrectal biopsy of palpable prostate lesions*. Urology 1993. **42**: p. 677-679.
475. Eastham, J.A., et al., *Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations*. JAMA, 2003. **289**(20): p. 2695-700.
476. Epstein, J.I. and M. Herawi, *Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care*. J Urol, 2006. **175**(3 Pt 1): p. 820-34.
477. Walz, J., et al., *High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series*. Eur Urol, 2006. **50**(3): p. 498-505.
478. López, M. and E. Barba, *Comprender el cáncer de próstata*. . 2010(4): p. 55-61.
479. Jefatura-del-Estado, *LEY 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales*. 1995, Boletín Oficial del Estado Madrid, España.
480. Alvarez-Dardet, C., F. Bolumar, and F. García-Benevides, *La detección precoz de enfermedades*. . Med. Clin., 1989. **93**: p. 221-5.
481. Djordjevic, D., *Despistaje multifásico (screening)*. Ministerio de Trabajo y Seguridad Social, ed. L. Parmeggiani. 1989, Madrid: Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. .
482. Salleras, L., A. Domínguez, and M. Forés, *Los métodos en medicina clínica preventiva (y III)*. Med. Clin, 1994. **102**: p. 26-34.
483. Gordo, J.A., et al., *Prevalencia de cáncer en el área de salud de Guadalajara*. . PREVALCAN, 2003. **32**(3): p. 150-157.
484. Carr, T.W., *Natural history of prostate cancer*. Lancet, 1993. **341**(8837): p. 91-2.
485. Colom, M.O., et al., *Actitud del médico de atención primaria en la detección del cáncer de próstata mediante la determinación del antígeno prostático específico*. Atención Primaria, 2000. **26**: p. 323-326.
486. Crawford, E.D., et al., *The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels*. JAMA, 1992. **267**(16): p. 2227-8.
487. Cano, E.P., *Situación diagnóstica del cáncer de próstata en atención primaria*. . Atención Primaria, 2000. **25**: p. 27-35.
488. Brett, T., *An analysis of digital rectal examination and serum-prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer in general practice*. Family Practice, 1998. **15**: p. 529-533.
489. Castillejo, M.M., et al., *Actualización en prevención y tratamiento del cáncer de próstata*. Atención Primaria 2002. **30**(1): p. 57-63.
490. Filelle, X., et al., *Antígeno prostático específico y sus fracciones en el diagnóstico del cáncer de próstata*. Medicina Clínica, 2004. **122**(7): p. 241-244.
491. Galán, M.L., et al., *Historia Natural del cáncer de próstata localizado*. Acta Urológica Española 2004. **28**(5): p. 354-363.
492. Schroder, F.H., et al., *Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer--validation of screening without rectal examination*. Urology, 2001. **57**(1): p. 83-90.



## **VIII. ANEXOS**



## ANEXO 1

### Abreviaturas utilizadas en el texto

ACS	American Cancer Society
ADN	Acido desoxirribonucleico
AP	Adenoma de próstata
ARI5	5 alfa reductasa
AUA	American Urological Association
BOE	Boletín Oficial del Estado
CombAT	Combination of Avodart® and Tamsulosin Study
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
CHP	Cáncer de próstata hereditario
dB	Decibelio
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DHT	Dihidrotestosterona
EPI	Equipo de protección individual
ETR	Ecografía transrectal
FDA	Food and Drug Administration
GA	Grupo Atención Especializada
GA1	GA con determinación de PSA
GA2	GA sin determinación de PSA
GB	Grupo Atención Primaria
GB1	GB con determinación de PSA
GB2	GB sin determinación de PSA
GMPC	Monofosfato de guanina cíclico

HBP	Hipertrofia benigna de próstata
IARC	Agencia internacional para la búsqueda del cáncer
IARC	International Agency for Research on Cancer
IMC	Índice de masa corporal
INSHT	Instituto de Seguridad e Higiene en el Trabajo
IPSS	Puntuación internacional de síntomas prostáticos
LDL	Colesterol de baja densidad
LNCaP	Células de adenocarcinoma de próstata
LUTS	Síntomas del tracto urinario inferior
Lux	Unidad de iluminación
MTOPS	Medical Therapy of Prostatic Symptoms Study
NCCN	Prostate Cancer Early Detection Panel Members
NHANES III	Estudio nacional de exámenes de salud y nutrición
NIDDK/NIH	The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases/ National Institutes of Health
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintasas
NYHA	New York Heart Association
OBP	Obstrucción benigna de próstata
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odd ratio
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial
PDE5	Fosfodiesterasa 5
PIN	Neoplasias próstáticas intraepiteliales

PLCO	Estudio del cáncer de próstata, pulmón, colorectal y de ovario
PRA	Prostatectomía radical abierta
PRL	Prostatectomía radical laparoscópica
PRR	Prostatectomía laparoscópica asistida por robot
PSA	Antígeno prostático específico
PSAD	Densidad de PSA
PSAV	Velocidad de PSA
PSV	Peaksystolicvelocity
Qmáximo	Nivel máximo
RD	Real decreto
REDUCE	Clinical Research Study To Reduce The Incidence Of Prostate Cancer In Men Who Are At Increased Risk
RP	Prostatectomía radical
SDPC	Síndrome de dolor pélvico crónico
SELECT	Estudio del Selenio y la vitamina E para reducir el cáncer
SPE	Secreción prostática exprimida
STUI	Síntomas del tracto uninario inferior
SVUI	Síntomas vesicales urinarios inferiores
TSH	Hormona estimulante del tiroides
UCYMAT	Unidad de condiciones y medio ambiente de trabajo
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia

VSG

Velocidad de sedimentación globular

## ANEXO 2

### Leyenda de figuras

- Figura 1. Anatomía del tracto genital masculino.  
Figura 2. Próstata con las vesículas seminales.  
Figura 3. Edad en GA.  
Figura 4. Edad en GB.  
Figura 5. Comparación de edad entre GA y GB.  
Figura 6. Edad en GA1.  
Figura 7. Edad en GA2.  
Figura 8. Comparación de edad entre GA1 y GA2.  
Figura 9. Proporción de pacientes con hábito de comer carne, hidratos de carbono, vegetales y comida rápida.  
Figura 10. Nivel de práctica de ejercicio físico en GA1.  
Figura 11. Estatus civil en GA.  
Figura 12. Estatus civil en GB.  
Figura 13. Valor promedio del número de hijos.  
Figura 14. Distribución del nivel de estudios en GA y GB.  
Figura 15. Distribución de individuos según su estatus laboral en GA.  
Figura 16. Estatus laboral en GA1.  
Figura 17. Estatus laboral en GA2.  
Figura 18. Distribución de pacientes según su estatus laboral en GB.  
Figura 19. Relación entre estatus laboral y nivel de PSA en GA1.  
Figura 20. Relación entre estatus laboral y edad en GA1.  
Figura 21. Relación entre estatus laboral y PSA en GB1.  
Figura 22. Relación entre estatus laboral e IMC en GA1.  
Figura 23. Horario laboral en GA1.  
Figura 24. Horario laboral en GA2.  
Figura 25. Relación del horario laboral con el nivel del PSA en GA1.  
Figura 26. Relación entre la edad y el horario laboral en GA1.  
Figura 27. Segundos diagnósticos en GA1.  
Figura 28. Relación entre edad y segundos diagnósticos en GA1.  
Figura 29. Gramos de alcohol a la semana que consumen los individuos de GA1.  
Figura 30. Relación entre el horario laboral y el consumo de alcohol en gramos a la semana en GA1.  
Figura 31. Relación del consumo de alcohol y la edad en GA1.  
Figura 32. Relación entre el consumo de alcohol con el estatus laboral en GA1.  
Figura 33. Relación entre el consumo de alcohol y el PSA en GA1.  
Figura 34. Número de cigarrillos al día que consumen los individuos de GA1.  
Figura 35. Relación entre el consumo de cigarrillos y edad en GA1.  
Figura 36. Relación entre el consumo de cigarrillos y el estatus laboral en GA1.  
Figura 37. Relación entre el consumo de cigarrillos y el horario laboral en GA1.  
Figura 38. Relación entre el consumo de cigarrillos al día y el PSA en GA1.  
Figura 39. Peso en kg en GA1.  
Figura 40. IMC en GA1.  
Figura 41. Relación entre la edad y el IMC en GA1.

- Figura 42. Estatus vacunal respecto a la hepatitis B en GA1.
- Figura 43. Relación entre estatus laboral y vacunación contra la hepatitis B en GA1.
- Figura 44. Relación del estatus vacunal de hepatitis B y el nivel de PSA en GA1.
- Figura 45. Relación entre el peso y el PSA en GA1.
- Figura 46. Relación entre el PSA y el IMC en GA1.
- Figura 47. Relación entre el PSA y el consumo de alcohol en GA1.
- Figura 48. Relación entre el PSA y el nivel de ejercicio físico en GA1.
- Figura 49. Relación entre la edad y el PSA en GA1.
- Figura 50. Relación entre la edad y el PSA en GB1, incluyendo el caso de 122 ng/ml.
- Figura 51. Relación entre la edad y el PSA en GB1, excluyendo el caso de 122 ng/ml.
- Figura 52. Relación entre el PSA y la edad en GB1.



## ANEXO 3

### Leyenda de tablas

#### Leyenda de tablas

Tabla 1.	Valores límite de exposición al ruido.
Tabla 2.	Niveles mínimos de iluminación.
Tabla 3.	Tipos de vibraciones.
Tabla 4.	Tipos de prostatitis.
Tabla 5.	Valores de PSA según la edad.
Tabla 6.	Complicaciones de biopsia prostática.
Tabla 7.	Porcentaje de pacientes con metástasis linfáticas según el estadio y el grado de Gleason.
Tabla 8.	Agrupamiento pronóstico del cáncer de próstata.
Tabla 9.	Interpretación de los valores del PSA.
Tabla 10.	Proporción de pacientes con hábito de comer carne, hidratos de carbono, vegetales y comida rápida.
Tabla 11.	Nivel de ejercicio físico registrado en GA y GB.
Tabla 12.	Nivel de ejercicio físico en GA1 y GA2.
Tabla 13.	Estatus civil en GA y GB.
Tabla 14.	Segundos diagnósticos registrados en GA y GB.
Tabla 15.	Segundos diagnósticos registrados en GA1 y GA2.
Tabla 16.	Consumo de alcohol registrados en GA y GB.
Tabla 17.	Consumo de alcohol en GA1 y GA2.
Tabla 18.	Consumo de cigarrillos registrados en GA y GB.
Tabla 19.	Consumo de cigarrillos registrados en GA1 y GA2.
Tabla 20.	Registro de antecedentes familiares en los grupos GA1, GA2, GB1 y GB2.
Tabla 21.	Estatus vacunal frente al virus de la hepatitis B en GA.
Tabla 22.	Características de una prueba de cribado.



## ANEXO 4

### CUADERNOS DE RECOGIDA DE DATOS

-Código del caso.

-Edad.

-Variables antropométricas: Peso y talla expresados como índice de masa corporal (IMC) según la fórmula

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

-Estatus laboral

-Hábitos alimenticios: Vegetal, fruta, carne, grasas (saturadas, insaturadas), hidratos de carbono (pan, dulces)

-Hábitos de ejercicio físico

-Estado civil

-Número de hijos

-Horario laboral

-Exploración física:

Peso en kg

Talla en cm

IMC (índice de masa corporal)

TA (tensión arterial): diastólica y sistólica

Pulso

Tacto rectal

-Estado clínico actual: sano ó con patologías

-Diagnósticos secundarios: Síndrome metabólico, HTA, DM, hipercolesterolemia...

-Estado respecto a la hepatitis B

-Tratamientos habituales

-Hábitos tóxicos: alcohol, tabaco, drogas...

Alcohol en gramos a la semana

Tabaco en cigarrillos al día

-Antecedentes familiares

-Antecedentes patológicos médicos

-Antecedentes quirúrgicos

-Exploraciones complementarias

Serología: VHB, VHC, VIH.

Analítica

Radiología

Otras

-PSA: valor en nanogramos/mililitro

-Ámbito de la visita: Atención especializada o Atención Primaria

-Observaciones de relevancia: bajas por incapacidad laboral transitoria, bajas por intervenciones quirúrgicas...

-Centro asistencial y profesional que atiende (codificado).

-Motivo de visita o consulta