ASOCIACIÓN ENTRE LAS TRABÉCULAS VESICALES SEVERAS Y LA REALIZACIÓN DE PROSTATECTOMÍA EN PACIENTES CON SÍNTOMATOLOGÍA URINARIA ASOCIADA A HIPERPLASIA PROSTÁTICA, ATENDIDOS EN UROMÉDICA ENTRE LOS AÑOS 2007 Y 2017

INVESTIGADORES

JOSÉ LUIS GAONA MORALES

HUGO ALEXANDER SÁNCHEZ LEÓN

ASESOR DE TESIS DR. JAIME ENRIQUE RUIZ

UNIVERSIDAD CES – FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO – ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

BOGOTÁ, 2018

ASOCIACIÓN ENTRE LAS TRABÉCULAS VESICALES SEVERAS Y LA REALIZACIÓN DE PROSTATECTOMÍA EN PACIENTES CON SÍNTOMATOLOGÍA URINARIA ASOCIADA A HIPERPLASIA PROSTÁTICA, ATENDIDOS EN UROMÉDICA ENTRE LOS AÑOS 2007 Y 2017

Investigadores

José Luis Gaona Morales

Hugo Alexander Sánchez León

Trabajo de investigación requisito para título de maestría en epidemiologia

Asesor de Tesis Dr. Jaime Enrique Ruiz

Universidad CES – Facultad de Medicina

Universidad del Rosario – Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Bogotá, 2018

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN 10
2. ABSTRACT 12
3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA 13
3.1 Planteamiento del problema 13
3.2 Justificación del problema 14
3.3 Pregunta de investigación 15
4. MARCO TEÓRICO 16
4.1 Anatomía del tracto urinario bajo (vejiga y próstata) 16
4.1.1 Vejiga 16
4.2.2 Próstata 17
4.4 Epidemiología de la hiperplasia prostática 18
4.4.1 Frecuencia el aumento volumétrico de la próstata. 18
4.4.2 Frecuencia del aumento volumétrico de la próstata acompañado de síntomas urinarios. 18
4.5 Fisiopatología de los síntomas urinarios asociados a HPB 20
4.5.1 Crecimiento prostático 20
4.5.2 Tono del musculo liso de la próstata 20
4.5.3 Disfunción de la vejiga 21
4.6 Historia natural de la sintomatología urinaria asociada a hiperplasia prostática benigna 21
4.7 Evaluación y tratamiento de la HPB 22
4.8 Trabéculas vesicales 23
4.9. Predictores de la falla en el tratamiento farmacológico de la sintomatología urinaria asociada a la HPB. 25
5. HIPÓTESIS 26
6. OBJETIVOS 27
6.1 Objetivo general 27
6.2 Objetivos específicos 27
7. METODOLOGÍA 28
7.1 Enfoque metodológico 28
7.2 Tipo de estudio 28

7.3 Diseño del estudio 28
7.4 Población 28
7.5 Diseño muestral 29
7.6 Criterios de inclusión 29
7.7 Criterios de exclusión 30
7.8 Diagrama y tabla de variables 31
7.9 Técnica de recolección 33
7.9.1 Fuente de Información 33
7.9.2 Instrumento de recolección de la información 33
7.9.3 Proceso de obtención de la información 34
7.10 Prueba piloto 34
7.11 Control de sesgos 34
7.12 Análisis de datos 34
7.12.1 Medida de la variable dependiente. 34
7.12.2 Análisis univariado de variables independientes. 35
7.12.3 Análisis bivariado 37
7.12.4 Análisis multivariado. 37
7.12.5 Valoración de la interacción. 37
7.12.6 Valoración de la confusión. 37
7.12.7 Plan de divulgación de datos 38
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS 39
9. RESULTADOS 40
9.1 Analisis Univariado 40
9.1.1 Variables cuantitativas 41
9.1.2 Variables cualitativas 43
9.2 Análisis Bivariado 44
9.2.1 Trabéculas vesicales 44
9.2.3 Edad 48
9.2.4 Distancia verum-cuello (DVC) 50
9.2.5 Tamaño de la próstata 52
9.2.6 Residuo postmiccional 54
9.2.7 Capacidad vesical 56

9.2.8 PSA 57
9.2.9 Hiperplasia del cuello 59
9.2.10 Lóbulo medio 61
9.3 Regresión De Cox 64
9.4 Evaluación De La Interacción 66
9.4.1 Interacción entre trabéculas vesicales y tamaño prostático 66
9.4.2 Interacción entre trabéculas vesicales y lóbulo medio 67
9.4.3 Interacción entre residuo postmiccional y tamaño de la próstata 69
9.4.4 Interacción entre lóbulo medio y tamaño de próstata 70
9.4.5 Interacción entre edad y PSA 71
9.4.6 Interacción entre tamaño de próstata y PSA 72
9.4.7 Interacción entre lóbulo medio y residuo postmiccional 73
9.4.8 Interacción entre edad y tamaño de próstata 74
9.5 Evaluación de la confusion 77
9.5.1 Modelo crudo 77
9.5.2 Modelo ajustado por la variable edad 77
9.5.3 Modelo ajustado por la variable lóbulo medio 78
9.5.4 Modelo ajustado por la variable tamaño de próstata 78
9.5.5 Modelo ajustado por la variable residuo postmiccional 79
9.5.6 Modelo ajustado por la variable PSA 79
10. DISCUSIÓN 81
11. CONCLUSIONES 86
12. BIBLIOGRAFIA 87

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Variables 32
Tabla 2 Control de sesgos 34
Tabla 3 Prueba de normailidad para variables cuantitativas 40
Tabla 4 Descripción univariada de las variables cuantitativas 42
Tabla 5 Descripción univariada de las variables cualitativas 43
Tabla 6 Análisis bivariado trabéculas vesicales Resumen de procesamiento de caso 44
Tabla 7 Análisis bivariado trabéculas vesicales. Iconos de variable categorica. 45
Tabla 8 Análisis bivariado trabéculas vesicales Pruebas de coeficientes de modelo. 45
Tabla 9 Análisis bivariado trabéculas vesicales. Variables de la ecuación. .. 46
Tabla 10 Análisis bivariado trabéculas vesicales. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia. 46
Tabla 11 Análisis bivariado trabéculas vesicales. Comparaciones globales. 47
Tabla 12 Análisis bivariado edad. Resumen de procesamiento de casos. .. 48
Tabla 13 Pruebas de coeficientes de modelo. 49
Tabla 14 Análisis bivariado edad Variables en la ecuación. 49
Tabla 15 Análisis bivariado DVC Resumen de procesamiento de casos. 50
Tabla 16 Análisis bivariado DVC. Pruebas de coeficientes de modelo. 51
Tabla 17 Análisis bivariado DVC. Variables de la ecuación. 51
Tabla 18 Análisis bivariado. Tamaño de la próstata. Variables de la ecuación. 52
Tabla 19 Análisis bivariado Tamaño de la próstata Pruebas de coeficientes de modelo. 53
Tabla 20 Análisis bivariado. Tamaño de la próstata. Variables de la ecuación. 53
Tabla 21 Análisis bivariado residuo postmiccional. Resumen de procesamiento de datos. 54
Tabla 22 Análisis bivariado residuo postmiccional Pruebas de coeficientes de modelo. 55

Tabla 23 Análisis bivariado residuo postmiccional. Variables de la ecuación. 55
Tabla 24 Análisis bivariado capacidad vesical. Resumen de procesamiento de casos. 56
Tabla 25 Análisis bivariado capacidad vesical. Pruebas de coeficientes de modelo. 56
Tabla 26 Análisis bivariado capacidad vesical. Variables en la ecuación. .. 57
Tabla 27 Análisis bivariado PSA. Resumen de procesamiento de casos. 57
Tabla 28 Análisis bivariado PSA. Pruebas de coeficientes de modelo. 58
Tabla 29 Análisis bivariado PSA. Variables en la ecuación. 58
Tabla 30 Análisis bivariado hiperplasia de cuello. Resumen de procesamiento de casos. 59
Tabla 31 Análisis bivariado hiperplasia de cuello. Iconos de variable categórica. 59
Tabla 32 Análisis bivariado hiperplasia de cuello Pruebas de coeficientes de modelo. 60
Tabla 33 Análisis bivariado hiperplasia de cuello. Variables en la ecuación. 60
Tabla 34 Resumen de procesamiento de casos 61
Tabla 35 Análisis bivariado lóbulo medio. Iconos de variable categórica. 61
Tabla 36 Análisis bivariado lóbulo medio. Pruebas de coeficientes de modelo. 62
Tabla 37 Análisis bivariado lóbulo medio. Variables en la ecuación. 62
Tabla 38 Resumen del análisis bivariado 63
Tabla 39 regresión de Cox. Resumen de procesamiento de casos. 64
Tabla 40 Regresión de Cox. Iconos de variable categórica a,c. 65
Tabla 41 Regresión de Cox Pruebas de coeficientes de modelo. 65
Tabla 42 Regresión de Cox. Variables en la ecuación. 66
Tabla 43 Interacción: Pruebas de coeficientes de modelo. 67
Tabla 44 Interacción: Variables en la ecuación. 67
Tabla 45 Interacción traveculas vs Lóbulo médio. Pruebas de coeficientes de modelo. 68
Tabla 46 Interacción traveculas vs Lóbulo médio. Variables en la ecuación. 68
Tabla 47 Interacción Residuo postmiccional vs tamaño de próstata Pruebas de coeficientes de modelo. 69

Tabla 48 Interacción Residuo postmiccional vs tamaño de próstata. Variables en la ecuación. 70

Tabla 49 Interacción Lóbulo médio vs tamaño de próstata. Pruebas de coeficientes de modelo. 70

Tabla 50 Interacción Lóbulo médio vs tamaño de próstata. Variables en la ecuación. 71

Tabla 51 Interacción Edad vs PSA. Pruebas de coeficientes de modeloa. 71

Tabla 52 Interacción Edad vs PSA. Variables en la ecuación. 72

Tabla 53 Interacción tamaño de próstata vs PSA. Pruebas de coeficientes de modelo. 72

Tabla 54 Interacción tamaño de próstata vs PSA. Variables en la ecuación. 73

Tabla 55 Interacción lóbulo medio vs residuo postmiccional. Pruebas ómnibus de coeficientes de modelo. 73

Tabla 56 Interacción lóbulo medio vs residuo postmiccional Variables en la ecuación 74

Tabla 57 Interacción edad vs tamaño de próstata. Pruebas de coeficientes de modelo. 74

Tabla 58 Interacción edad vs tamaño de próstata Variables en la ecuación 75

Tabla 59 Resumen interacciones evaluadas 76

Tabla 60 Confusion modelo ajustado por edad. Variables en la ecuación. 77

Tabla 61 Confusión modelo ajustado por lóbulo medio. Variables en la ecuación. 78

Tabla 62 Confusión Modelo ajustado por tamaño de próstata. Variables en la ecuación. 78

Tabla 63 Confusión Modelo ajustado por la variable residuo postmiccional. Variables en la ecuación. 79

Tabla 64 Confusión Modelo ajustado por PSA. Variables en la ecuación. 79

Tabla 65 Resumen del análisis de los factores de confusión 80

LISTA DE GRÁFICAS

Ilustración 1 Prevalencia de los síntomas urinarios asociados a HPB en diferentes países.Traducida y Adaptada de la publicación “ Prevalencia en distintos países del crecimiento prostático asociado a sintomatología urinaria, distribuida por grupos de edad. Lepor H, referencia número 3. 19

Ilustración 2. Clasificación propuesta de las trabéculas vesicales. Izquierda, grado 1. En el medio, grado 2. A la derecha, grado 3.Traducido y adatado del artículo publicado por Cho y colaboradores, referencia número 6. 24

Ilustración 3 Diagrama de variables 31

Ilustración 4 Seguimiento de los pacientes. Se consideraron censurados aquellos pacientes que no fueron operados durante el seguimiento. 35

Ilustración 5 Distribución de la edad en los 234 pacientes evaluados 41

Ilustración 6 Supervicencia global acumulada “libre de cirugía” en pacientes con trabéculas leves y pacientes con trabéculas severas. Tiempo medido en meses. 47

1. RESUMEN

Introducción: La presencia de trabéculas severas en pacientes con hiperplasia prostática (HPB) y sintomatología urinaria supone un deterioro anatómico y funcional de la pared de la vejiga. Dicho deterioro conlleva a una mayor probabilidad de fracaso en el manejo farmacológico, pero existen pocas investigaciones al respecto. En este estudio, determinamos la asociación entre la presencia de trabéculas severas y el riesgo de prostatectomía en pacientes con HPB.

Métodos: En este estudio retrospectivo de supervivencia analizamos las historias clínicas de 234 pacientes con HPB atendidos en Uromédica Ltda. en Bucaramanga, Colombia, quienes fueron manejados médicamente después de una cistoscopia. Las cistoscopias fueron realizadas entre 2007 y 2012, y se registró en cada paciente el tiempo de seguimiento y el hecho de que se haya realizado o no prostatectomía correctiva para su HPB. Se consideraron censurados aquellos pacientes que no fueron intervenidos. Se registraron valores de las siguientes variables independientes: grado de trabéculas, edad, volumen prostático, presencia de lóbulo medio, presencia de hiperplasia del cuello vesical, residuo postmiccional, capacidad vesical. Considerando la cirugía/tiempo de seguimiento como variable dependiente, se hizo un análisis bivariado con cada una de las variables independientes y una regresión de Cox con las variables que fueron significativas en el análisis bivariado. Se evaluaron también diferentes modelos de regresion incluyendo diferentes términos de interacción entre las diferentes variables independientes. Adicionalmente, se analizaron diferentes modelos de regresión para evaluar la existencia de factores confusores de la asociación entre trabéculas vesicales y la variable dependiente.

Resultados: La mediana del tiempo de seguimiento fue de 25,1 meses. 81 pacientes (34,6%) fueron intervenidos quirúrgicamente. El análisis bivariado mostró que las variables independientes asociadas con un mayor riesgo de cirugía fueron las trabéculas severas, la edad, el PSA, el lóbulo medio, el residuo postmiccional y el volumen prostático. La supervicencia mediana libre de cirugía fue de 77,4 mees para los pacientes con trabéculas leves y 36,1 meses para los pacientes con trabéculas severas ($p<0,001$). El análisis multivariado mostró que las únicas variables asociadas al riesgo de cirugía fueron la presencia de trabéculas ($p<0,001$, HR = 3,83) y el PSA ($p=0,002$, HR = 1,09). No se encontraron interacciones entre las variables independientes. La única variable independiente que actuó como confusora de la asociación entre las trabéculas y el riesgo de cirugía fue el nivel de PSA.

Conclusiones: Existe una asociación entre la presencia de trabéculas vesicales severas y el riesgo de prostatectomía en pacentes con sintomatología urinaria secundaria a HPB.

2. ABSTRACT

Introduction: The presence of severe trabeculae in patients with prostatic hyperplasia (BPH) and urinary symptomatology supposes an anatomical and functional deterioration of the bladder wall. This deterioration leads to a greater probability of failure in pharmacological management, but there are few investigations in this regard. In this study, we determined the association between the presence of severe trabeculae and the risk of prostatectomy in patients with BPH

Methods: In this retrospective survival study, we analyzed the medical records of 234 patients with BPH attended at Uromédica in Bucaramanga, Colombia, who were medically managed after a cystoscopy. The cystoscopies were performed between 2007 and 2012, and the time of follow-up and the fact of having been operated was recorded in each patient. Those patients who were not operated were considered censored. Values of the following independent variables were recorded: degree of bladder trabeculation, age, prostate volume, presence of middle lobe, presence of bladder neck hyperplasia, postvoid residual, bladder capacity. Considering the surgery / follow-up time as a dependent variable, a bivariate analysis was made with each of the independent variables. A Cox regression was made with the variables that were significant in the bivariate analysis.We made different regression models including interaction between the different independent variables. Additionally, different regression models analyzed the existence of confounding factors of the association between bladder trabeculation and the dependent variable.

Results: The median follow-up time was 25.1 months. 81 patients (34.6%) underwent surgery. The bivariate analysis showed that the independent variables associated with an increased risk of surgery are severe trabeculae, age, PSA, middle lobe, postvoid residual and prostatic volume. The median surgery free survival was 77.4 months for patients with mild trabeculae and 36.1 months for patients with severe trabeculae ($p < 0.001$). The multivariate analysis showed that the variables associated with surgery risk were the presence of bladder trabeculation ($p < 0.001$, HR = 3.83) and PSA ($p = 0.002$, HR = 1.09). No interactions were found between the independent variables. The only independent variable that acted as a confounder of the association between the trabeculae and the risk of surgery was the PSA level.

Conclusion: There is an association between the presence of severe bladder trabeculation and the risk of prostatectomy in patients with urinary symptoms secondary to BPH.

3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

3.1 Planteamiento del problema

La Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) es un aumento del tejido epitelial y estromal que induce un aumento del tamaño de la glándula (1). Dado que la próstata está localizada debajo de la vejiga y rodea la uretra, dicho agrandamiento obstruye en muchos casos el flujo de la orina, lo cual se traduce en la aparición de la denominada Sintomatología del Tracto Urinario Bajo (STUB) (2).

Los síntomas urinarios obstructivos secundarios a HPB, también llamados síntomas de vaciamiento, representan uno de los motivos de consulta urológica más frecuente, e incluyen un chorro débil, sensación de evacuación incompleta, chorro intermitente, dificultad para iniciar la micción y goteo postmiccional (2). Afectan al 20% de los hombres entre los 30 y los 79 años en Estados Unidos, y su prevalencia aumenta a medida que avanza la edad: aproximadamente la mitad de los hombres en la sexta década de la vida evidencian histológicamente una HPB, en tanto esa proporción aumenta a 90% en nonagenarios (3).

La obstrucción urinaria crónica secundaria a HPB desencadena cambios en el detrusor. Inicialmente este músculo aumenta la fuerza de la contracción con el fin de vencer la resistencia ofrecida por la próstata (4). Si esta respuesta es crónica, se produce una hipertrofia del músculo, la cual suele acompañarse de síntomas de llenamiento tales como el aumento de la frecuencia urinaria (5). Cuando la obstrucción continúa, el músculo detrusor muestra un marcado acúmulo de colágeno y elastina y su aspecto endoscópico es rugoso (6). A estas “arrugas” se les denomina trabéculas, y se ha observado que cuando son severas son sinónimo de vejigas con pobre desempeño funcional, que conducen a una pobre respuesta al manejo no quirúrgico (7,8).

Las guías de manejo americanas y europeas recomiendan la prostatectomía cuando la obstrucción secundaria a HPB se acompaña de retención urinaria, infección urinaria a repetición, hematuria recurrente, cálculos en la vejiga o cistolitiasis (9, 10). Sin embargo, no hacen mención de los pacientes con deterioro funcional o anatómico de la vejiga, quienes, como se dijo antes, pueden tener pobre respuesta al tratamiento médico y cursan generalmente con una obstrucción crónica. Existe en la literatura un vacío relacionado con la historia natural de este tipo de pacientes cuando no son llevados a cirugía.

El presente estudio tuvo por objeto evaluar la evolución de una cohorte de pacientes con trabéculas severas atendidos en la Clínica Chicamocha de la ciudad de Bucaramanga, manejados inicialmente sin cirugía. Se cotejaron sus datos con los de una cohorte de pacientes con HPB pero sin trabéculas severas. El objetivo principal fue el comparar la ocurrencia de prostatectomía en los dos grupos, con el fin de determinar mediante un análisis multivariado de supervivencia si el hallazgo endoscópico de trabéculas severas es un predictor de cirugía.

3.2 Justificación del problema

Durante la práctica clínica urológica suelen demostrarse trabéculas vesicales severas en pacientes que no cumplen criterios absolutos de prostatectomía. Estos pacientes son por lo general tratados con medicamentos, pero en la gran mayoría de casos vistos en nuestra consulta, no responden al tratamiento y deben ser operados finalmente. Se presume que la falla en el tratamiento obedece a una vejiga disfuncional, con historia crónica de hipertrofia y depósitos de colágeno y elastina. (5) Sin embargo, la historia natural de pacientes con trabéculas secundarias a hiperplasia prostática manejados médicamente ha sido poco estudiada.

El presente estudio pretendió determinar qué proporción de pacientes con trabéculas severas termina finalmente intervenido quirúrgicamente, comparando este dato con el obtenido en un grupo de pacientes sin trabéculas severas. Se estableció, mediante un análisis multivariado, la asociación entre trabéculas y probabilidad de cirugía. De esta manera se define si las trabéculas severas son un predictor de prostatectomía. Ello beneficiaría a un importante grupo de pacientes con estas características, puesto que se tiene una justificación para llevarlos tempranamente a desobstrucción quirúrgica, lo cual evitaría la prolongación y la progresión de los daños en el detrusor. El impacto en la práctica médica es potencialmente grande, pues aumentaría significativamente el número de pacientes sometidos a cirugía.

La inclusión hipotética de la cirugía como primera opción para pacientes con trabeculación severa ofrece un favorable balance riesgo-beneficio, pues la intervención se acompaña de una morbilidad baja, y los pacientes logran poner fin a un proceso de deterioro severo del detrusor.

Con respecto a la viabilidad del estudio, la información se extrajo de la base de datos de Uromédica Ltda. sociedad de urólogos con sede en Bucaramanga. Se dispuso de de información de más de 2000 cistoscopias anuales realizadas desde el año 2007. La evolución clínica de la mayoría de los pacientes está debidamente registrada, con seguimientos de hasta 9 años. Desde el punto de vista ético, a la luz de la Resolución 8730 de 1993(10), se trató de una "investigación sin riesgo", puesto que "no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, sicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio". Aun así, se contó con el visto bueno de la Comité de Ética de la universidad del rosario .

3.3 Pregunta de investigación

¿Son las trabéculas severas un predictor de prostatectomía en pacientes con sintomatología urinaria obstructiva crónica asociada a hiperplasia prostática en pacientes atendidos en Uromédica entre los años 2007 y 2016?

4. MARCO TEÓRICO

4.1 Anatomía del tracto urinario bajo (vejiga y próstata)

4.1.1 Vejiga

La vejiga es un órgano encargado del reservorio y micción de la orina que desciende ella a través de los uréteres proveniente de los riñones; posee una capacidad aproximada de 500 cc. Tiene una forma, tamaño y situación variable que se modifican con el sexo y los estados fisiológicos (11, 12, 13).

La vejiga está situada en la pelvis, y cuando está vacía tiene forma semicónica. Con respecto a la estructura de la pared vesical de adentro hacia afuera se describen las siguientes capas (11-15):

Túnica mucosa: Corresponde a un epitelio transicional (urotelio) que comprende 6 capas de células por estratos sobre una membrana basal. Un poco más profunda a estas le sigue la lámina propia, conformada por láminas de tejido fibroelástico con una capacidad de distensión considerable. Esta capa es atravesada por múltiples fibras de músculo liso y vasos sanguíneos, denominada muscular de la mucosa. Esta última no existe en el trígono muscular.

Túnica muscular: Fibras de músculo liso distribuidas en tres estratos: dos longitudinales separados por uno circular más denso. Estas fibras cambian de dirección con los estados fisiológicos y conforman un conjunto sin plano visible. La estructura de las mismas cambia significativamente en el cuello vesical, donde la disposición es más fina, compuesta principalmente por el estrato circular, y donde el comportamiento funcional es farmacológicamente distinto al resto del músculo de la vejiga. En los hombres sus fibra longitudinales pasan a través del meato interno y continúan por la muscular de la mucosa hacia la uretra. Esta disposición de la muscular en el cuello vesical es conocida como esfínter preprostático, que es responsable de la continencia a nivel del cello vesical.

Túnica serosa: Formada por el peritoneo en la cara superior del cuerpo y parte superior del fondo y continuada en la cara inferior del cuerpo con la fascia vesical (15).

4.2.2 Próstata

La próstata es uno órgano músculo - glandular de forma cónica, con base superior, que pesa 18 gramos aproximadamente. Mide 3cm de longitud, 4cm de ancho y 2cm de espesor y se encuentra alrededor de la primera porción de la uretra, por encima del diafragma urogenital, por debajo del cuello vesical, por delante del tabique recto vesical y por detrás de la sínfisis púbica(13, 16). Está contenida por la fascia prostática, la cual contiene colágeno y músculo liso y es dependiente de la fascia visceral de la pelvis, que la une al diafragma urogenital y al tabique recto vesical (14-16)

Entre 1968 y 1997 McNeal realizó una descripción anatómica funcional de la próstata que se utiliza ampliamente en la práctica clínica, dividiendo a la glándula en 4 porciones (14-16):
Zona transicional: Alrededor de la uretra proximal hasta los conductos eyaculadores. Origina 5-10% de la hiperplasia prostática benigna y 20% de los cáncer de próstata.

Zona central: Localizada alrededor de los conductos eyaculadores, de origen mesodérmico. Alberga el 1-5% de los cánceres.

Zona Periférica: Constituye la mayor parte, envuelve las 2 zonas anteriores y va desde las vesículas semináles hasta el diafragma urogenital. Es origen del 70% de los cánceres.

Zona anterior: Compuesta por estroma fibromuscular. Va en la parte anterior desde el cuello vesical hasta el esfínter estriado uretral.

La próstata tiene 2 tipos de células: estromales y epiteliales. Las primeras corresponden a la sustancia basal y la matriz extracelular, y son el sostén estructural de las células epiteliales; pueden consistir en fibroblastos, células endoteliales capilares y linfáticas, células musculares lisas, células neuroendocrinas y axones. Las células epiteliales, por su parte, son de varios tipos: células epiteliales basáles, células amplificadoras transitorias, células neuroendocrinas, células epiteliales secretoras.

Las células epiteliales secretoras se disponen en dos tipos de glándulas túbuloalveolares que corresponden a las denominadas glándulas periuretrales, localizadas en la mucosa y submucosa. Son las que comúnmente se hipertrofian en la hiperplasia prostática benigna, y tienen un papel secundario en la excreción. Las glándulas prostáticas externas, que proporciona la mayor parte de la secreción, están en la parte posterior de la glándula y desembocan en conductillos comunes que se abren en el seno prostático y forman el verumontanum (13, 15-18).

4.4 Epidemiología de la hiperplasia prostática

La frecuencia de la hiperplasia prostática (HPB), es decir, del agrandamiento de la próstata, ha sido evaluada desde dos diferentes puntos de vista. Por un lado figuran los estudios que se han centrado en el simple aumento volumétrico de la glándula (19, 20), y por otro, los estudios que tienen en cuenta también los síntomas urinarios obstructivos asociados (21).

4.4.1 Frecuencia el aumento volumétrico de la próstata.

La próstata crece significativamente durante el desarrollo fetal y durante la pubertad, momento en el cual alcanza un peso aproximado de 26 gramos (19,20). Aquellos hombres que muestren un aumento subsecuente del volumen prostático tendrán diagnóstico histológico de HPB. Berry y colaboradores mostraron en una serie de autopsias hechas en 1075 hombres que el agrandamiento prostático superior a 26 g ocurre en el 8 % de los hombres a la edad de 40 años, 50% de ellos a la edad de 50 años y 90% a la edad de 80 años (20). Otro estudio hecho en comunidad, el estudio Olmstead, en el que se utilizó la ecografía transrectal para medir el tamaño prostático, encontró que el volumen promedio es de 21, 27, 32 y 34 cc a la 5ª, 6ª, 7ª y 8ª décadas, respectivamente (20).

4.4.2 Frecuencia del aumento volumétrico de la próstata acompañado de síntomas urinarios.

En diferentes países se han hecho estudios transversales que han evaluado la prevalencia de un crecimiento prostático mayor de 20 gramos asociado a una sintomatología urinaria obstructiva significativa (21-24).

En conjunto muestran que la prevalencia de la enfermedad es aproximadamente del 7- 8% entre la edades de 40 y 49 años, 12-22% entre las edades de 50 y 59 años, 22-34% entre las edades de 60 y 69 años, y 25-38% entre los 70 y los 79 años (21, 24). La gráfica 6 ilustra lo dicho.

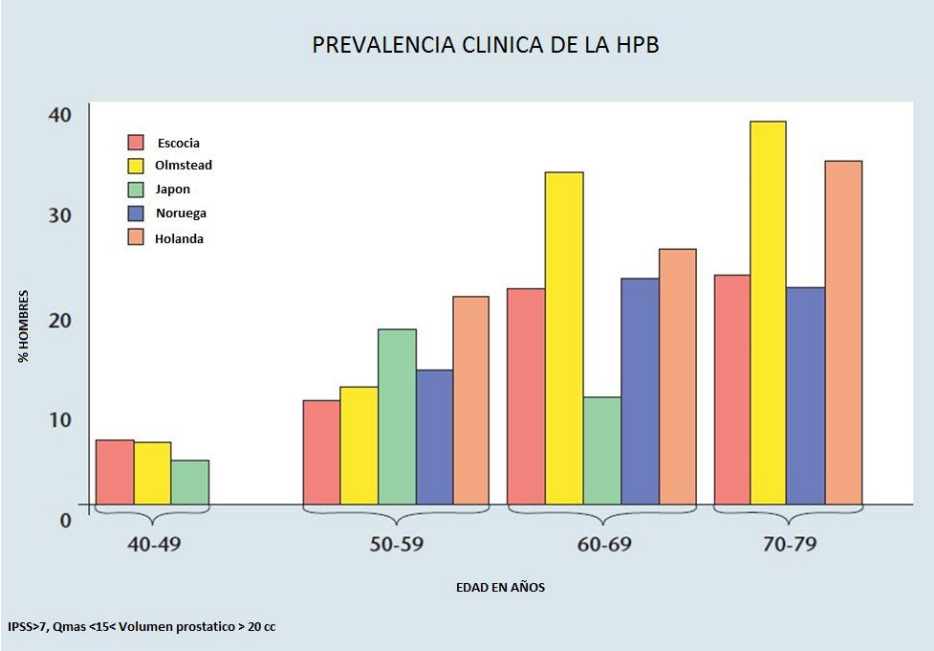

Ilustración 1 Prevalencia de los síntomas urinarios asociados a HPB en diferentes países.Traducida y Adaptada de la publicación " Prevalencia en distintos países del crecimiento prostático asociado a sintomatología urinaria, distribuida por grupos de edad. Lepor H, referencia número 3.

La incidencia de la HPB acompañada de síntomas urinarios obstructivos significativos ha sido evaluada en cuatro grandes estudios de cohortes (25, 26) El Prostate Cancer Prevention Trial incluyó a 5667 hombres y encontró una incidencia de 34,4 por 1000 personas-año (25). El estudio Olmstead County en Estados Unidos describió una incidencia anual de 8,54 casos por 1000 hombres (27). El estudio Health Professionals Follow-up, por su parte, halló una incidencia de la sintomatología urinaria moderada y sintomatología urinaria severa de 41 y 19 casos por 1000 personas-año, respectivamente (27).

Finalmente, una revisión de bases de datos en Holanda reportó una incidencia de 15 casos por 1000 personas- año(26). En todas las publicaciones se observa claramente que las cifras aumentan proporcionalmente con la edad. Así, entre las edades de 50 y 59 años se describe una incidencia entre 18 a 26 casos por 1000 personas-año, en tanto que en el grupo comprendido entre los 70 y los 79 años, se encuentran incidencias entre 29 y 62 casos por 1000 personas-año (25, 26).

4.5 Fisiopatología de los síntomas urinarios asociados a HPB

La HPB se acompaña de una pérdida de la eficiencia para evacuar la orina que se manifiesta clínicamente por los llamados síntomas de vaciamiento y síntomas de llenamiento(2). Los primeros incluyen el chorro urinario débil, el pujo para orinar, la vacilación. Los segundos incluyen el aumento de la frecuencia urinaria de día y de noche, y la urgencia o sensación imperiosa de tener que ir al baño.

Los factores que explican la sintomatología asociada a la HPB son:

4.5.1 Crecimiento prostático

Como se describió antes, la HPB consiste en el aumento del volumen de la zona transicional prostática, la cual se encuentra alrededor de la uretra y por lo tanto genera un efecto mecánico obstructivo directo(28). Estudios de correlación entre el volumen prostático y la sintomatología urinaria mostraron que hombres con un volumen glandular mayor de 50 cc tiene 3,5 más veces de sufrir síntomas urinarios moderados a severos(37). Este hallazgo corrobora la contribución del volumen prostático al problema. Sin embargo, se ha observado que un grueso número de pacientes con síntomas significativos no tienen un agrandamiento excesivo de la próstata, lo cual indica que el crecimiento prostático no es el único factor involucrado(30). La hiperplasia del cuello vesical y la presencia de lóbulo medio han sido señaladas por algunos autores como factores asociados a una mayor obstrucción infravesical (3,5).

4.5.2 Tono del musculo liso de la próstata

El aumento del tono del músculo liso prostático se considera un factor importante en el desarrollo de la sintomatología urinaria asociada a la HPB, dado que muchos pacientes presentan síntomas importantes sin un agrandamiento concomitante de la próstata(3). Esta hipótesis se confirmó con la publicación de estudios que mostraron que los medicamentos alfa bloqueadores inducen una mejoría de los síntomas en pacientes con HPB(38). Los alfa bloqueadores, tales como la tamsulosina o la alfuzosina, ampliamente usados hoy en día, relajan la tensión del músulo liso prostático(3).

4.5.3 Disfunción de la vejiga

La obstrucción crónica y el aumento de edad de los pacientes inducen en la pared vesical un proceso de glicólisis aumentada, generación de radicales libres, disminución de producción de antioxidantes, incremento de estrés oxidativo y aumento del daño por radicales libres(30). Desde el punto de vista fisiológico y celular, estos procesos inducen hipertrofa de miocitos (hipertrofia del detrusor), acople eléctrico aumentado, actividad ectópica aumentada, menor acople muscular mecánico, deterioro de la función enzimática mitocondrial y aumento de los depósitos extracelulares de colágeno y elastina(39). El aumento de colágeno produce en la superficie de la vejiga unas irregularidades denominadas "trabéculas", y ocurre en fases tardías de la obstrucción, en tanto la hipertrofia del detrusor se observa desde el comienzo de la enfermedad (4). Desde el punto de vista urodinámico, los cambios descritos en el detrusor inducen una menor capacidad, una hiperactividad durante el llenamiento, una menor contractilidad (es decir, una menor fuerza contráctil), y una distensibilidad disminuida (entendida como una menor capacidad para relajarse durante el llenamiento)(30).

4.6 Historia natural de la sintomatología urinaria asociada a hiperplasia prostática benigna

Tres estudios han mostrado de manera precisa la historia natural de la HPB. El Olmstead County Study of Urinary Symptoms and Health Status seleccionó aleatoriamente a un grupo de hombres de 40 a 79 años y les hizo seguimiento ecográfico prostático, encontrando que existe un incremento anual promedio del volumen de la glándula del 1,6% en promedio(20). Hombres con un mayor tamaño de la próstata al comienzo del estudio mostraron una tendencia a mayor incremento posterior del mismo.

Jacobsen y colaboradores realizaron un seguimiento prospectivo de 42 meses a un grupo de pacientes con síntomas urinarios obstructvos moderados o severos(40). Encontraron que al final del seguimiento, el 22% de los sujetos que inicialmente presentaban síntomas moderados migraron a síntomas severos. Así mismo, observaron que la mayor progresión de los síntomas se observó en el rango de edad de 60 a 69 años.

El Medical Therapy of Prostatic Symptoms Study (MTOPS) es el ensayo clínico sobre tratamiento médico de la HPB más grande publicado hasta la fecha, y comparó el suministro de alfa bloqueador y finasteride versus el placebo(41). La sintomatología urinaria fue evaluada mediante una escala desarrollada por la Asociación Americana de Urología denominada AUA symptom score, y se definió que "progresión" de la enfermedad equivalía a un aumento de al menos 4 puntos.

Luego de 4,5 años de seguimiento, se encontró que aproximadamente el 18% de los sujetos en el grupo placebo mostraron una progresión de su sintomatología. Adicionalmente, se documentó que el riesgo de retención urinaria es de 0,5 a 2,5% por año, y que los factores asociados a dicho riesgo son un volumen prostático mayor de 40 cc, una mayor severidad de los síntomas y un antígeno prostático específico (PSA) mayor de 1.4 ngml.

4.7 Evaluación y tratamiento de la HPB

Los pacientes que consultan por sintomatología urinaria obstructiva asociada a HPB son evaluados mediante un interrogatorio minucioso y una historia clínica que descarte otras posibles causas del cuadro, tales como estrecheces uretrales, neuropatías y cálculos. Las guías de manejo publicadas en Europa y Estados Unidos son mundialmente aceptadas y recomiendan que a los pacientes se les realice una medición sérica de la creatinina para evaluar la función renal, y del antígeno prostático específico (PSA), para determinar la posibilidad de que exista un cáncer de próstata (9,10). Así mismo, en todos los casos se recomienda un tacto rectal para evaluar el tamaño y la consistencia de la próstata. Pacientes con niveles de PSA por encima de 4 ngml o con un aumento anormal de la consitencia de la glándula son sometidos normalmente a biopsia de próstata.

La severidad de los síntomas urinarios es generalmente evaluada mediante el denominado AUA symptom score o International Prostatic Symptom Score (IPSS), un cuestionario que incluye 7 preguntas a cada una de las cuales se les asignan 6 respuestas posibles (42).

Cada respuesta tiene un puntaje y la sumatoria total da una aproximación a la severidad de los síntomas: un puntaje final de 1-7 equivale sintomatología leve, puntaje de 8-19 equivale a sintomatología moderada, puntaje de 20-35 significa sintomatología urinaria severa (43).

Una herramienta diagnóstica comúnmente utilizada para evaluar pacientes con HPB es la cistoscopia, la cual consiste en la introducción de un lente a través de la uretra con el fin de evaluar las características anatómicas de la próstata y la vejiga. No se recomienda como estudio esencial por parte de las guías europeas y americanas (9,10).

Las guías internacionales recomiendan que si el paciente presenta sintomatología urinaria moderada o severa asociada a HPB, no acompañada de indicaciones absolutas de cirugía, debe ofrecerse manejo médico con un alfa bloqueador (tamsulosina, alfuzosina, terazosina, doxazosina) y/o un inhibidor de la enzima 5 alfa reductasa 2 (dutasteride, finasteride) (9,10).

Las guías europeas y americanas recomiendan la realización de una prostatectomía bajo las siguientes circunstancias (9,10):

1. Obstrucción urinaria recurrente
2. Depósito de cálculos en la vejiga
3. Falla renal crónica secundaria a la obstrucción urinaria
4. Hematuria recurrente secundaria a la HPB
5. Infecciones urinarias recurrentes secundarias a la HPB

La cirugía que se ofrece para corregir la hiperplasia prostática consiste en la resección de la zona transicional, y se puede realizar de manera endoscópica (láser, monopolar o bipolar) o mediante un abordaje abierto con incisión suprapúbica(44). En general, próstatas con volúmenes mayores de 80 g son candidatas a cirugía a cielo abierto.

4.8 Trabéculas vesicales

Las trabéculas vesicales son unas irregularidades que se observan en la superficie de la vejiga durante la cistoscopia, y corresponden a depósitos de colágeno que están asociados a procesos de obstrucción urinaria crónica, tal como se describió antes (6, 45). No son exclusivas de pacientes con HPB: también se encuentran en pacientes con vejiga neuropática, estrechez uretral, divertículos vesicales, compresiones extrínsecas de la uretra (45). Una de las clasificaciones publicadas fue descrita por Din y colaboradores (45):

0: Ausencia de trabéculas

1: Trabéculas leves a moderadas

2: Trabéculas severas (con celdas)

3: Trabéculas severas con pseudodivertículos (los cuales son saculaciones en la superficie de la vejiga)

Ilustración 2. Clasificación propuesta de las trabéculas vesicales. Izquierda, grado 1. En el medio, grado 2. A la derecha, grado 3.Traducido y adatado del artículo publicado por Cho y colaboradores, referencia número 6.

La correlación entre el grado de trabeculación y la severidad del deterioro funcional de la vejiga ha sido descrita. Cho y colaboradores evaluaron 228 pacientes con medición del grado de sus trabéculas y compararon las mismas con las características urodinámicas de los pacientes (6). Encontraron que un grado mayor de trabéculas se asocia a una menor velocidad del flujo urinario y un mayor residuo postmiccional.

Din y colaboradores, empleando la clasificación arriba descrita, evaluaron 492 pacientes con diagnóstico cistoscópico de trabéculas, y correlacionaron las mismas con la evaluación urodinámica (45). Encontraron que un mayor grado de trabéculas se asocia a una menor velocidad del flujo urinario, un mayor volumen prostático, un mayor residuo postmiccional, un patrón más obstructivo y una menor distensibilidad de la vejiga.

4.9. Predictores de la falla en el tratamiento farmacológico de la sintomatología urinaria asociada a la HPB.

La probabilidad de progresión de la sintomatología urinaria a pesar del manejo farmacológico ocurre en el 5-10% de los pacientes dentro de los primeros 4 años de seguimiento (20,41), y son varios los factores que han sido identificados como predictores de este fenómeno:

- Volumen prostático, niveles de PSA y severidad de los síntomas: tienen una relación directamente proporcional con el riesgo de falla en el manejo médico (20,40,41).
- Protrusiòn prostática intravesical: entendida como la porción de lóbulo medio prostático que protruye en la luz de la vejiga. Se mide ecográficamente, y su tamaño se relaciona directamente con una mayor severidad de los síntomas y una mayor probabilidad de no respuesta al tratamiento farmacológico de la HPB (46,47).
- Angulo prostático-uretral: descrito como el ángulo entre la uretra prostática proximal y la uretra prostática distal (48,49).
- Grosor de la pared vesical: representa la manera no invasiva de evaluar la presencia de trabéculas en la vejiga, por cuanto una pared gruesa equivale a un detrusor hipertrófico acompañado de depósitos de colágeno y elastina (50). Un mayor grosor se correlaciona con una mayor obstrucción infravesical (51) y también sirve para predecir una mayor probabilidad de no respuesta al manejo médico (8,52). Se trata de un estudio que no está exento de limitaciones, por cuanto es operador dependiente, no existe un punto de corte definido en milímetros, el grosor del detrusor varía dependiendo del nivel de llenado de la vejiga, y no hay acuerdo con respecto a en qué parte de la vejiga hacer las mediciones y cuántas mediciones hacer (53-55)

5. HIPÓTESIS

Hipòtesis nula: H0: No existe asociación entre las trabéculas severas y el riesgo de prostatectomía

Hipótesis alterna: Ha: Existe asociación entre las trabéculas severas y el riesgo de prostatectomía

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Determinar la asociación entre la existencia de trabéculas severas y el riesgo de prostatectomía en pacientes mayores de 40 años con sintomatología urinaria asociada a hiperplasia prostática, manejados médicamente en Uromédica entre los años 2007 y 2016.

.

6.2 Objetivos específicos

- Describir la edad y las características clínicas y cistoscópicas de la población en estudio.
- Determinar la asociación entre la realización de prostatectomía y la edad de los pacientes.
- Determinar la asociación entre la realización de prostatectomía y los hallazgos cistoscópicos de los pacientes (trabéculas vesicales, residuo postmiccional, distancia verum – cuello).
- Medir la asociación entre la realización de prostatectomía y las características clínicas del paciente (PSA, volumen prostático).
- Medir la asociación entre las trabéculas vesicales y la realización de prostatectomía después de ajustar por las demás variables independientes.

7. METODOLOGÍA

7.1 Enfoque metodológico

Cuantitativo. Se recolectan datos para probar hipótesis, con base en medición numérica y el análisis estadístico.

7.2 Tipo de estudio

Análisis de supervivencia, observacional analítico: de cohorte, retrospectivo, longitudinal.

7.3 Diseño del estudio

Dos cohortes: Pacientes con y sin trabéculas severas, atendidos en Uromédica Ltda entre 2007 y 2012, manejados médicamente y con seguimiento de 1 a 84 meses. Se revisaron las historias clínicas a partir de la base de datos de Uromédica Ltda.

7.4 Población

Pacientes masculinos, mayores de 50 años, a quienes se realizó una cistoscopia, atendidos en consulta de Uromédica Ltda entre los años 2007 y 2012.

7.5 Diseño muestral

Tipo de muestreo a aplicar: No probabilístico, de conveniencia

Fórmula:

$$n = \frac{4\,(Z_{alfa/2} + Z_b)^2}{(\ln(HR))^2} = \frac{4(1{,}96+0{,}84)^2}{(\ln(2))^2} = 66$$

n= número de eventos (cirugía) que deben observarse.

Z alfa= valora de la distribución normal para el error alfa deseado (2 colas)

Zb= valor de la distribución normal para el error beta deseado (1 cola)

HR = hazard ratio esperado de un grupo (trabéculas severas) con respecto al otro grupo (trabéculas leves).

7.6 Criterios de inclusión

- Paciente masculino mayor de 40 años.
- Atendido en consulta de Uromédica Ltda entre 2007 y 2011.
- Cursando sintomatología urinaria obstructiva secundaria a HPB.
- Con cistoscopia que informe trabéculas grado 0 a 3.
- Manejados médicamente después de la cistoscopia.
- Con seguimiento de 1 mes a 7 años.

7.7 Criterios de exclusión

- Sintomatología urinaria asociada a neuropatía, la cual se documentó cuando en la historia clínica de los pacientes se hacía referencia a diabetes mellitus o a cualquier enfermedad relacionada con el sistema nervioso (enfermedad de Parkinson, evento cerebrovascular, etc.).
- Sintomatología urinaria asociada a enfermedades de la uretra (ejemplo: estrechez). La patología uretral se evaluó durante la cistoscopia realizada a los pacientes.
- Sintomatología urinaria asociada a enfermedades de la vejiga tales como cálculos, divertículos
- Antecedente de prostatectomía o cirugía de uretra
- Cumplimiento de algún criterio absoluto de cirugía: cistolitiasis, hematuria, retención urinaria, falla renal secundaria a obstrucción urinaria baja, infección recurrente.

7.8 Diagrama y tabla de variables

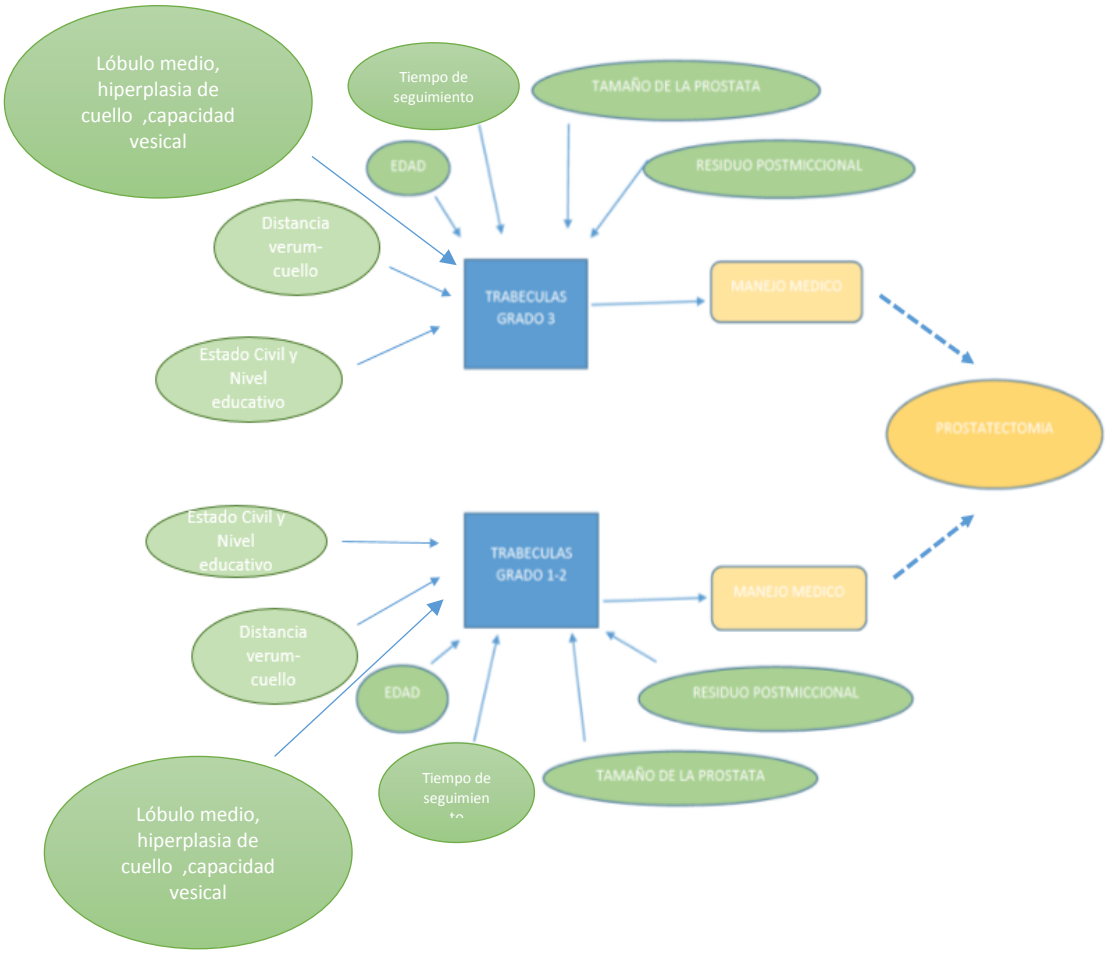

Ilustración 3 Diagrama de variables

Tabla 1 Variables

Variable N°	Nombre	Etiqueta	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías	Rango de valores	Unidad de medida	Relación
1	Manejo quirúrgico	Si se realizó o no prostatectomía abierta o transuretral	Cualitativa	Nominal	Si/No	NA	NA	Dependiente
2	Grado de trabeculación	Presencia de trabéculas severas si / no	Cualitativa	Ordinal	1: Trabéculas grado 3 2: Trabéculas grado 0,1,2	NA	NA	Independiente
3	Edad	Edad del paciente en el momento de la cistoscopia	Cuantitativa	Razón	NA	50-99 años	Años cumplidos en el momento de la cistoscopia	Independiente
4	Tamaño de la próstata	Volumen prostático estimado por tacto rectal	Cuantitativa	Razón	NA	10 – 300 cc	Centímetros cúbicos	Independiente
5	Tiempo de seguimiento	Tiempo de seguimiento desde el momento de la cistoscopia	Cuantitativa	Razón	NA	1-240 meses	Meses	Dependiente
6	Residuo postmiccional	Cantidad de orina residual postmiccional medida durante la cistoscopia	Cuantitativa	Razón	NA	0-1000 cc	Centímetros cúbicos	Independiente
7	Capacidad vesical	Cantidad de orina que se puede reterner concientemente sin que ocurra incontinencia	Cuantitativa	Razón	NA	0-3000 cc	Centímetros cúbicos	Independiente
8	Distancia vc	Distancia entre el verum y el cuello de la vejiga estimado por cistoscopia	Cuantitativa	Razón	NA	1-8 cm	Centímetros	Independiente
9	Hiperplasia de cuello	Hiperplasia de cuello vesical en la cistoscópia	Cualitativa	Nominal	Si/NO	NA	NA	Independiente
10	Lobulo médio	Presencia de lóbulo médio prostático en la cistoscópia	Cualitativa	Nominal	Si/NO	NA	NA	Independiente
11	PSA	Antígeno prostático	Cauantitativa	Razon	NA	0-1000ng/dl	Ng/dl	Independiente

Definimos las trabéculas leves como la presencia de irregularidades sutiles o moderadas en la pared de la vejiga, y trabéculas severas como la presencia de irregularidades acompañadas de saculaciones, o divertículos. Estas saculaciones o divertículos son descritas por algunos como “trabéculas grado 3”. Nuestra categorización dicotómica se hizo bajo la presunción de que la denominación “severas” se acompaña de un deterioro anatómico importante, el cual supone una afección funcional y por tanto un mayor riesgo de fracaso al tratamiento. Por otro lado, teniéndose en cuenta que la distinción cistoscópica entre trabéculas leves y moderadas no es siempre fácil, se optó por *no* incluir a las trabéculas “moderadas” o “grado 2” dentro de la categoría de trabéculas severas, para de esta forma asegurarnos de que los pacientes incluidos en el grupo de “trabéculas severas” tuvieran cambios anatómicos verdaderamente significativos.

La recolección de información acerca de las trabéculas vesicales se hizo aprovechando la circunstancia de que en nuestro servicio muchos pacientes son llevados a cistoscopia dentro del transcurso de su enfermedad, como parte de la evaluación urológica, aún si no son candidatos a cirugía.

La medición de la distancia verum-cuello se tuvo en cuenta dado que es un indicador de la longitud de la uretra prostática.

7.9 Técnica de recolección

Se recolecto la información directamente de la historia clínica de los pacientes a la base de datos creada para tal fin.

7.9.1 Fuente de Información

Secundaria. Historias clínicas de Uromédica Ltda.

7.9.2 Instrumento de recolección de la información

Base de datos Excel.

7.9.3 Proceso de obtención de la información

Los investigadores revisaron cada una de las historias clínicas de los pacientes seleccionados entre los meses de Enero de 2017 y Febrero de 2018.

7.10 Prueba piloto

En Diciembre de 2016 se revisaron las historias clínicas de 5 pacientes con trabéculas vesicales vistas en cistoscopia, atendidos en Uromédica entre los años 2007 y 2011. Ello permitió comprobar exitosamente que a partir de los registros médicos podía obtenerse la información acerca de las variables planteadas en el protocolo.

7.11 Control de sesgos

TIPO DE SESGO	POSIBILIDAD	CONTROL
Selección	Baja	Evaluación de cumplimiento de criterios de inclusión y exclusión
Información	Intermedia	Se seleccionaron 20 historias clínica al azar para verificar la calidad de la información recolectada. Inclusión sólo de trabéculas grado 3 como "severas"
Confusión	Intermedia	Regresión de Cox.

Tabla 2 Control de sesgos

7.12 Análisis de datos

7.12.1 Medida de la variable dependiente.

Tratándose de un análisis de supervivencia, se midió no solo si el paciente fue operado o no durante el seguimiento, sino también el tiempo en que fue seguido hasta que se operó o hasta que fue visto en consulta por última vez. Se pudo

calcular el porcentaje de pacientes que fue operado y el tiempo promedio de seguimiento de todos los sujetos.

Después de la cistoscopia con la que se identificó el grado de trabéculas, todos los pacientes recibieron manejo médico para su sintomatología urinaria. Durante el seguimiento, terminaron en cirugía aquellos que no respondieron al manejo ofrecido. La siguiente gráfica ilustra un ejemplo de seguimiento en 10 pacientes. Se consideraron censurados (c) aquellos que no fueron operados durante el seguimiento. El evento (e)+ equivalió a ser llevado a cirugía.

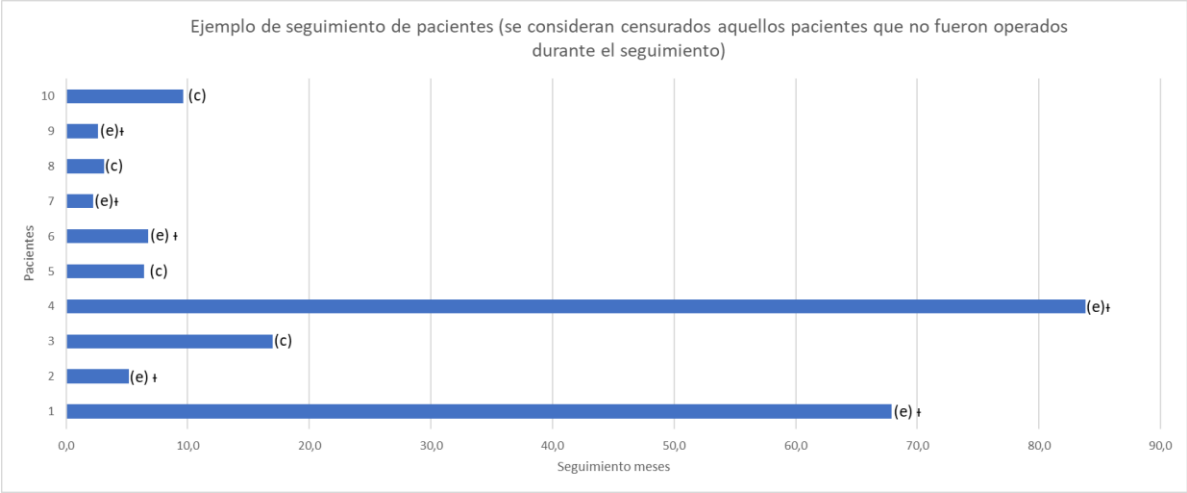

Ilustración 4 Seguimiento de los pacientes.Se consideraron censurados aquellos pacientes que no fueron operados durante el seguimiento.

7.12.2 Análisis univariado de variables independientes.

Tipo de trabéculas leves o severas: Frecuencia absoluta y relativa.

Edad (años cumplidos al momento de la cistoscopia): Promedio, desviación estándar.

Hiperplasia de cuello: Frecuencia absoluta y relativa.

Lóbulo medio: Frecuencia absoluta y relativa.

Distancia verum cuello: Promedio, desviación estándar.

Volumen prostático (cc): Promedio, desviación estándar.

Residuo postmiccional: Promedio, desvicación estánar.

Capacidad vesical: Promedio, desviación estándar.

PSA: Promedio, desviación estándar.

7.12.3 Análisis bivariado

Se ralizó una regresión de Cox simple entre las variable dependiente (cirugía/tiempo de seguimiento) y las variables independientes: trabéculas vesicales, edad, hiperplasia del cuello, lóbulo medio, distancia verum cuello, tamaño de la próstata, residuo postmiccional, capacidad vesical y PSA.

Medidas de precisión: intervalo de confianza, prueba de hipótesis (Prueba de razón de verosimilitud, test de Wald).
Fuerza de la asociación: Hazard Ratio crudo (HR).

7.12.4 Análisis multivariado.

Modelo de regresión de Cox con las variables que en el análisis bivariado reportaron asociación estadísticamente significativa ($p< 0,05$) mediante el método "enter".

Medidas de precisión: intervalo de confianza, prueba de hipótesis (Prueba de razón de verosimilitud, test de Wald).
Fuerza de la asociación: Hazard Ratio ajustado.

7.12.5 Valoración de la interacción.

Se evaluó la presencia de interacciones introduciendo sucesivamente al modelo diferentes términos de interacción de carácter multiplicativo ($X*Xi$). Se hicieron combinaciones que fueran biológicamente plausibles. Se consideró que aquella interacción estadísticamente significativa ($p< 0,05$) debe quedar en el modero.

7.12.6 Valoración de la confusión.

La identificación de variables que pudieran actuar como confusoras en la asociación entre trabéculas vesicales y la ocurrencia de prostatectomía se hizo así: Inicialmente una regresión de Cox simple entre trabéculas y la variable dependiente. Posteriormente se realizaron diferentes regresiones de Cox que incluyeron no solo las trabéculas, sino también las otras variables independientes que pudieran actuar como confusoras confusoras (residuo postmiccional, tamaño de próstata, lóbulo medio, edad y PSA). Se consideró como variable confusora aquella cuya presencia modifique el HR crudo en al menos un 10%.

7.12.7 Plan de divulgación de datos

- Presentación del estudio en el Congreso Nacional de Urología de 2018
- Publicación de los resultados en la revista Urología Colombiana.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a lo consignado en la Resolución 8430 de 1993, se trató de un estudio *sin* riesgo. Por lo tanto no se requirió de un consentimiento informado. Los datos fueron recolectados de manera anónima. El presente protocolo de investigación fue presentado y avalado por el Comité de Ética de la Clínica Chicamocha en Bucaramanga, Colombia.

9. RESULTADOS

9.1 Analisis Univariado

Se revisaron las historias clínicas de 6.430 pacientes a quienes se les realizó una cistopia entre los años 2007 y 2012 en Uromédica Ltda. De ellos, 234 hombres cumplieron los criterios de inclusión.

VARIABLE	CIRUGIA	Kolmogorov-Smirnov[a]		
		Estadístico	gl	P
TIEMPO	NO	0,124	130	0
	SI	0,137	65	0,004
EDAD	NO	0,049	130	,200*
	SI	0,116	65	0,061
DVC	NO	0,225	130	0
	SI	0,158	65	0
TAMAÑO1	NO	0,237	130	0
	SI	0,211	65	0
RPM	NO	0,329	130	0
	SI	0,337	65	0
CAPACIDAD	NO	0,439	130	0
	SI	0,379	65	0
PSA	NO	0,224	130	0
	SI	0,172	65	0

Tabla 3 Prueba de normailidad para variables cuantitativas

9.1.1 Variables cuantitativas

Se realizó una prueba de Kolmogorov-Smirnov de normalidad para las variables cuantitativas tiempo de evolución, edad al momento de la cistoscopia, distancia verum – cuello, tamaño de la próstata, residuo postmiccional y PSA. Se encontró que la única variable con distribución normal (p>0,05) fue la edad (ver Ilustración 4).

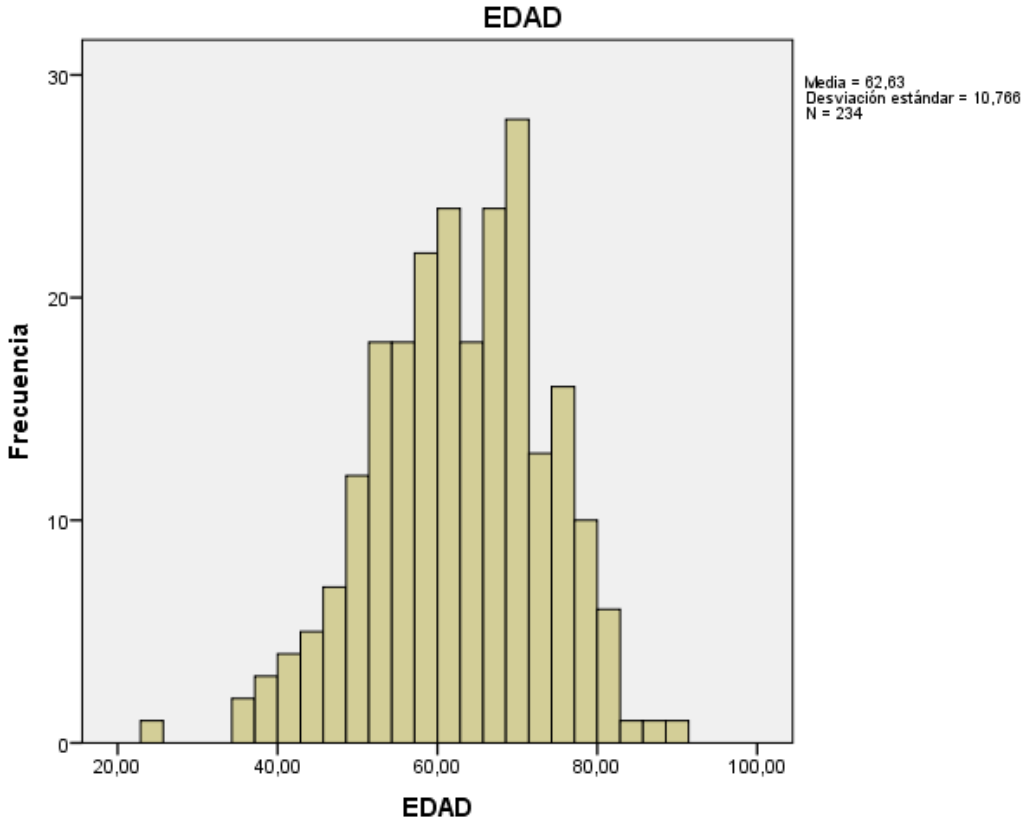

Ilustración 5 Distribución de la edad en los 234 pacientes evaluados

Tiempo de seguimiento durante el estudio: Se encontró una mediana de 25,10 meses, con un rango intercuartil entre 8 y 46 meses. En la base de datos el menor número de meses de seguimiento fue 1 y el mayor 84.

Edad: El promedio fue 62,63 años, con una desviación estándar de 10, 76 años.

Distancia verum cuello: Su mediana fue de 3,5 cm, y su rango intercuartil entre 3.0 y 4,0 cm.

Tamaño de la próstata: La mediana fue de 32,50 cc, con un rango intercuartil de 30,0 a 50,0 cc.

Residuo postmiccional: La mediana fue de 10 cc, con un rango intercuartil de 0 a 40 cc.

Capacidad vesical: La mediana fue de 500 cc, con un rango intercuartil de 487,5 a 500 cc.

Nivel de PSA: Su mediana fue 2,3 ngml, con un rango intercuartil de 1,1 a 4,1. Hubo 39 valores perdidos porque a muchos pacientes mayores de 75 años no se les solicita rutinariamente el nivel de PSA.

MEDIDAS DE DISPERSIÓN		TIEMPO	EDAD	DVC	TAMAÑO	RPM	CAPACIDAD	PSA
N	Válido	234	234	232	234	234	234	195
	Perdidos	0	0	2	0	0	0	39
Media		23,89	62,63	3,44	39,6	38,3953	472,39	3,26
Mediana		25,10	63,03	3,50	32,5	10,00	500,0	2,3
Desviación estándar		91,41	10,76	1,18	19,6	87,52	80,15	3,68
Percentiles	25	8,23	55,66	3,0	30,0	,00	487,5	1,1
	50	25,10	63,03	3,5	32,5	10,0	500,0	2,3
	75	46,81	70,45	4,0	50,0	40,0	500,0	4,1

Tabla 4 Descripción univariada de las variables cuantitativas

9.1.2 Variables cualitativas

Variables	Nivel de medición	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Cirugia	NO	153	65,4	65,4	65,4
	SI	81	34,6	34,6	100
	Total	234	100	100	
Trabeculas	Leves	178	76,1	76,1	76,1
	Severas	56	23,9	23,9	100
	Total	234	100	100	
Hiperplasia de cuello	NO	95	40,6	40,6	40,6
	SI	139	59,4	59,4	100
	Total	234	100	100	
Lobulo médio	NO	179	76,5	76,5	76,5
	SI	55	23,5	23,5	100
	Total	234	100	100	

Tabla 5 Descripción univariada de las variables cualitativas

Cirugía: El 34,6% de los pacientes (81 de 234) fue sometido a prostatectomía durante el seguimiento.

Trabéculas: El 23,9% de los pacientes, es decir 56 de 234, presentó trabéculas severas (con celdas y divertículos) al momento de la cistoscopia.

Hiperplasia del cuello: El 59,4% de los pacientes, es decir 139 de 234, presentó hiperplasia del cuello al momento de la cistoscopia.

Lóbulo medio: El 23,5% de los pacientes, es decir 55 de 234, presentó lóbulo medio durante la inspección cistoscópica.

9.2 Análisis Bivariado

Se realizó una regresión de Cox simple entre la variable dependiente (cirugía/tiempo de seguimiento) y cada una de las variables independientes, con los siguientes resultados:

9.2.1 Trabéculas vesicales

Se observaron 151 casos censurados y 3 casos eliminados. Se codificaron las trabéculas como 0 si son leves o 1 sin son severas. Se consideraron censurados aquellos pacientes que no fueron operados durante su seguimiento.

Trabéculas vesicales		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento[a]	80	34,2%
	Censurado	151	64,5%
	Total	231	98,7%
Casos eliminados	Casos con valores perdidos	0	0,0%
	Casos con tiempo negativo	1	0,4%
	Casos censurados antes del evento más cercando en un estrato	2	0,9%
	Total	3	1,3%
Total		234	100,0%

Variable dependiente: TIEMPO

Tabla 6 Análisis bivariado trabéculas vesicales Resumen de procesamiento de caso

La siguiente fue la codificación usada:

Variable		Frecuencia	(1)
TRABECULAS[b]	0= leves	177	0
	1= severas	56	1

a. Variable de categoría: TRABECULAS (TRABEC1)
b. Codificación de parámetro de indicador

Tabla 7 Análisis bivariado trabéculas vesicales. Iconos de variable categorica.

El test de razón de verosimilitud y el test de Wald muestran valores p menores de 0.05, indicando que existe una asociación estadísticamente significativa entre el hecho de tener trabéculas severas y el riesgo de cirugía. El Exp(B), es decir, el HR crudo, es de 3,29, con un intervalo de confianza de 2,10-5,15, indicando que aquellos con trabéculas severas tienen un riesgo de prostatectomía en el tiempo 3,29 veces el visto en aquellos con trabéculas leves.

Logaritmo de la verosimilitud -2				Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	Gl	p	Chi-cuadrado	Gl	p
703,674	30,512	1	,000	25,360	1	,000	25,360	1	,000

Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Tabla 8 Análisis bivariado trabéculas vesicales Pruebas de coeficientes de modelo.

Variable	B	SE	Wald	Gl	*p*	HR crudo	95.0% CI para HR	
							Inferior	Superior
TRABÈCULAS	1,192	,228	27,221	1	<0,001	3,293	2,104	5,152

Tabla 9 Análisis bivariado trabéculas vesicales. Variables de la ecuación.

Se realizó adicionalmente una representación gráfica del estimador e de Kaplan-Meier, comparando la sobrevida libre de cirugía entre los pacientes con trabéculas leves y los pacientes con trabéculas severas. La supervicencia mediana fue de 77,4 meses para pacientes con trabéculas leves y 36,1 meses en pacientes con trabéculas severas (ver tabla 10). El test de log- Rank muestra una p=0,000, indicando que existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los participanetes en los dos grupos (ver tabla 11). La ilustración 5 muestra la representación gráfica de la supervivencia global "libre de cirugía" acumulada para los dos grupos.

TRABECULAS	Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
LEVES	77,470	5,456	66,777	88,164
SEVERAS	36,140	6,462	23,474	48,805
Global	57,988	4,333	49,494	66,481

Tabla 10 Análisis bivariado trabéculas vesicales. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia.

Prueba	Chi-cuadrado	Gl	*p*
Log Rank (Mantel-Cox)	30,556	1	,000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de TRABEC1.

Tabla 11 Análisis bivariado trabéculas vesicales. Comparaciones globales.

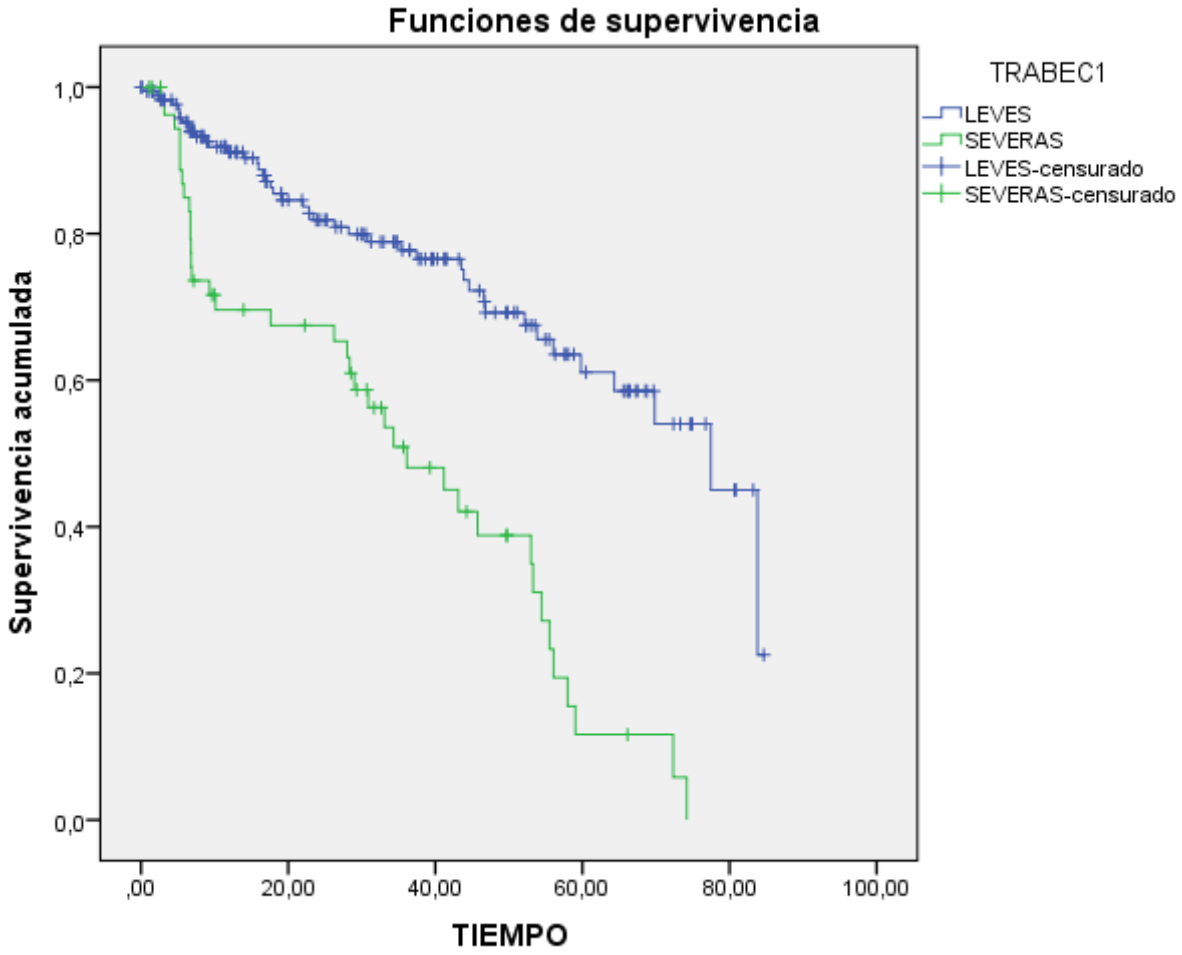

Ilustración 6 Supervicencia global acumulada "libre de cirugía" en pacientes con trabéculas leves y pacientes con trabéculas severas. Tiempo medido en meses.

9.2.3 Edad

Se encontraron 151 casos censurados y 3 eliminados.

Resumen de procesamiento de casos

Edad		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento[a]	80	34,20%
	Censurado	151	64,50%
	Total	231	98,70%
Casos eliminados	Casos con valores perdidos	0	0,00%
	Casos con tiempo negativo	1	0,40%
	Casos censurados antes del evento más cercando en un estrato	2	0,90%
	Total	3	1,30%
Total		234	100,00%

a. Variable dependiente: TIEMPO

Tabla 12 Análisis bivariado edad. Resumen de procesamiento de casos.

El test de razón de verosimilitud y el test de Wald muestran valores p menores de 0,03, lo cual indica que hay una asociación estadísticamente significaiva entre la edad y la prostatectomía. El Exp(B), es decir, el HR para riesgo de cirugía es de 1,024, con un intervalo de confianza de 1,00-1,04, indicando que por cada aumento de un año en edad, el riesgo de prostatectomía en el tiempo aumenta un 2% (o lo que es lo mismo, por cada 10 años aumenta un 20%).

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	P
724,589	4,339	1	,037	4,445	1	,035	4,445	1	,035

a. Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Tabla 13 Pruebas de coeficientes de modelo.

Variable	B	SE	Wald	gl	p	HR	95.0% CI para HR	
							Inferior	Superior
EDAD	,024	,011	4,329	1	,037	1,024	1,001	1,047

Tabla 14 Análisis bivariado edad Variables en la ecuación.

9.2.4 Distancia verum-cuello (DVC)

Se encontraron 150 casos censurados y 5 eliminados.

Distancia verum-cuello		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento[a]	79	33,8%
	Censurado	150	64,1%
	Total	229	97,9%
Casos eliminados	Casos con valores perdidos	2	0,9%
	Casos con tiempo negativo	1	0,4%
	Casos censurados antes del evento más cercando en un estrato	2	0,9%
	Total	5	2,1%
Total		234	100,0%

Variable dependiente: TIEMPO

Tabla 15 Análisis bivariado DVC Resumen de procesamiento de casos.

El test de razón de verosimilitud y el test de Wald muestran valores p de 0,6, respectivamente, lo cual indica que no hay una asociación estadísticamente significativa entre la distancia verum- cuello y la prostatectomía.

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	P
721,003	,221	1	,638	,210	1	,647	,210	1	,647

Tabla 16 Análisis bivariado DVC. Pruebas de coeficientes de modelo.

Variable	B	SE	Wald	gl	p	HR	95.0% CI para HR	
							Inferior	Superior
DISTANCIA VERUM CUELLO	,038	,081	,221	1	,638	1,039	,886	1,218

Tabla 17 Análisis bivariado DVC. Variables de la ecuación.

9.2.5 Tamaño de la próstata

Hubo 151 datos censurados y 3 eliminados:

Tamaño de la próstata		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento[a]	80	34,2%
	Censurado	151	64,5%
	Total	231	98,7%
Casos eliminados	Casos con valores perdidos	0	0,0%
	Casos con tiempo negativo	1	0,4%
	Casos censurados antes del evento más cercando en un estrato	2	0,9%
	Total	3	1,3%
Total		234	100,0%

Variable dependiente: TIEMPO

Tabla 18 Análisis bivariado. Tamaño de la próstata. Variables de la ecuación.

El test de razón de verosimilitud y el test de Wald muestran valores p de 0,02 y 0,01, respectivamente, indicando que existe una asociación estadísticamente significativa entre el tamaño de la próstata y la cirugía. El Exp(B), es decir, el HR para riesgo de cirugía es de 1,01, con un intervalo de confianza de 1,00-1,02, indicando que por cada cc de aumento del volumen prostático aumenta un 1% el riesgo de cirugía (o en otras palabras, por cada aumento de 10 cc en el volumen aumenta el riesgo en un 10%).

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	p.	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	P
724,000	5,760	1	,016	5,034	1	,025	5,034	1	,025

a. Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Tabla 19 Análisis bivariado Tamaño de la próstata Pruebas de coeficientes de modelo.

Variable	B	SE	Wald	Gl	p	HR	95.0% CI para HR	
							Inferior	Superior
TAMAÑO PROSTATA ORIGINAL	,012	,005	5,680	1	,017	1,012	1,002	1,022

Tabla 20 Análisis bivariado. Tamaño de la próstata. Variables de la ecuación.

9.2.6 Residuo postmiccional

Hubo 151 datos censuraros y 3 eliminados:

Residuo postmiccional		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento[a]	80	34,2%
	Censurado	151	64,5%
	Total	231	98,7%
Casos eliminados	Casos con valores perdidos	0	0,0%
	Casos con tiempo negativo	1	0,4%
	Casos censurados antes del evento más cercando en un estrato	2	0,9%
	Total	3	1,3%
Total		234	100,0%

a. Variable dependiente: TIEMPO

Tabla 21 Análisis bivariado residuo postmiccional. Resumen de procesamiento de datos.

El test de razón de verosimilitud y el test de Wald muestran valores p de 0,01 y 0,006, respectivamente, indicando que existe una asociación estadísticamente significativa entre el residuo postmiccional y la cirugía. El Exp(B), es decir, el HR es de 1,003, con un intervalo de confianza de 1,001-1,005, indicando que por cada cc de aumento del residuo postmiccional aumenta un 0,3% el riesgo de cirugía (o en otras palabras, por cada aumento de 10 cc en el residuo postmiccional aumenta un 3% el riesgo de cirugía).

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	P
723,459	7,665	1	,006	5,575	1	,018	5,575	1	,018

a. Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Tabla 22 Análisis bivariado residuo postmiccional Pruebas de coeficientes de modelo.

Variable	B	SE	Wald	gl	p	HR	95.0% CI para HR	
							Inferior	Superior
RESIDUO POSTMICCIONAL	,003	,001	7,549	1	,006	1,003	1,001	1,005

Tabla 23 Análisis bivariado residuo postmiccional. Variables de la ecuación.

9.2.7 Capacidad vesical

Hubo 151 datos censurados y 3 eliminados:

Capacidad vesical		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento[a]	80	34,2%
	Censurado	151	64,5%
	Total	231	98,7%
Casos eliminados	Casos con valores perdidos	0	0,0%
	Casos con tiempo negativo	1	0,4%
	Casos censurados antes del evento más cercando en un estrato	2	0,9%
	Total	3	1,3%
Total		234	100,0%

a. Variable dependiente: TIEMPO

Tabla 24 Análisis bivariado capacidad vesical. Resumen de procesamiento de casos.

El test de razón de verosimilitud y el test de Wald muestran valores p de 0,6, respectivamente, lo cual indica que no hay una asociación estadísticamente significativa entre la capacidad vesical y la prostatectomía.

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	P
728,778	,268	1	,604	,256	1	,613	,256	1	,613

a. Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Tabla 25 Análisis bivariado capacidad vesical. Pruebas de coeficientes de modelo.

Variable	B	SE	Wald	Gl	p	HR	95.0% CI para HR	
							Inferior	Superior
CAPACIDAD VESICAL	-,001	,001	,268	1	,604	,999	,997	1,002

Tabla 26 Análisis bivariado capacidad vesical. Variables en la ecuación.

9.2.8 PSA

Hubo 120 pacientes censurados y 49 casos eliminados. El elevado número de eliminados se explica porque a muchos hombres mayores de 70 años no se les solicita el PSA como parte de la valoración de rutina:

PSA		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento[a]	65	27,8%
	Censurado	120	51,3%
	Total	185	79,1%
Casos eliminados	Casos con valores perdidos	39	16,7%
	Casos con tiempo negativo	0	0,0%
	Casos censurados antes del evento más cercando en un estrato	10	4,3%
	Total	49	20,9%
Total		234	100,0%

a. Variable dependiente: TIEMPO

Tabla 27 Análisis bivariado PSA. Resumen de procesamiento de casos.

El test de razón de verosimilitud y el test de Wald muestran valores p de 0,003 y 0,000, respectivamente, indicando que existe una asociación estadísticamente significativa entre el nivel de PSA y la cirugía. El Exp(B), es decir, el HR es de 1,09, con un intervalo de confianza de 1,04-1,15, indicando que por cada ng de aumento del nivel de PSA aumenta un 4% el riesgo de cirugía (o en otras palabras, por cada aumento de 10 ng en el PSA aumenta un 40% el riesgo de cirugía).

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	Gl	P
559,417	14,274	1	,000	8,718	1	,003	8,718	1	,003

a. Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Tabla 28 Análisis bivariado PSA. Pruebas de coeficientes de modelo.

Variable	B	SE	Wald	gl	p.	HR	95.0% CI para HR	
							Inferior	Superior
PSA	,092	,025	13,374	1	,000	1,096	1,044	1,152

Tabla 29 Análisis bivariado PSA. Variables en la ecuación.

9.2.9 Hiperplasia del cuello

Hubo 151 casos censurados y 3 casos eliminados:

Hiperplasia del cuello		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento[a]	80	34,2%
	Censurado	151	64,5%
	Total	231	98,7%
Casos eliminados	Casos con valores perdidos	0	0,0%
	Casos con tiempo negativo	1	0,4%
	Casos censurados antes del evento más cercando en un estrato	2	0,9%
	Total	3	1,3%
Total		234	100,0%

a. Variable dependiente: TIEMPO

Tabla 30 Análisis bivariado hiperplasia de cuello. Resumen de procesamiento de casos.

La siguiente fue la codificación de las variables:

Variable		Frecuencia	(1)
HIPERPLASIA CUELLO[b]	0=NO	94	0
	1=SI	139	1

Variable de categoría: HIPERPLASIA CUELLO (HIPERCUELLO)

Codificación de parámetro de indicador

Tabla 31 Análisis bivariado hiperplasia de cuello. Iconos de variable categórica.

El test de razón de verosimilitud y el test de Wald muestran valores p de 0,5, respectivamente, lo cual indica que no hay una asociación estadísticamente significativa entre la hiperplasia del cuello y el riesgo de prostatectomía en el tiempo.

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	P
728,719	,317	1	,573	,315	1	,575	,315	1	,575

a. Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Tabla 32 Análisis bivariado hiperplasia de cuello Pruebas de coeficientes de modelo.

Variable	B	SE	Wald	gl	p.	HR	95.0% CI para HR	
							Inferior	Superior
HIPERPLASIA CUELLO	-,127	,225	,317	1	,574	,881	,566	1,370

Tabla 33 Análisis bivariado hiperplasia de cuello. Variables en la ecuación.

9.2.10 Lóbulo medio

Hubo 151 datos censurados y 3 eliminados:

Lóbulo medio		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento[a]	80	34,2%
	Censurado	151	64,5%
	Total	231	98,7%
Casos eliminados	Casos con valores perdidos	0	0,0%
	Casos con tiempo negativo	1	0,4%
	Casos censurados antes del evento más cercando en un estrato	2	0,9%
	Total	3	1,3%
Total		234	100,0%

a. Variable dependiente: TIEMPO

Tabla 34 Resumen de procesamiento de casos

La siguiente fue la codificación usada:

Variable		Frecuencia	(1)
LOBULO MEDIO[b]	0=NO	179	0
	1=SI	54	1

Variable de categoría: LOBULOMEDIO (LOBMEDIO)
Codificación de parámetro de indicador

Tabla 35 Análisis bivariado lóbulo medio. Iconos de variable categórica.

El test de razón de verosimilitud y el test de Wald muestran valores p de 0,03 y 0,04, respectivamente, indicando que existe asociación estadísticamente significativa entre la presencia de lóbulo medio y la prostatectomía. El Exp(B), es decir, el HR, es de 1,67, con un intervalo de confianza de 1,03-2,68, indicando que lóbulo medio tienen un riesgo de prostatectomía en el tiempo 67% mayor mayor que en aquellos sin lóbulo medio.

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	Gl	P
724,847	4,589	1	,032	4,187	1	,041	4,187	1	,041

a. Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Tabla 36 Análisis bivariado lóbulo medio. Pruebas de coeficientes de modelo.

Variable	**B**	**SE**	**Wald**	**Gl**	**p**	**HR**	**95.0% CI para HR**	
							Inferior	**Superior**
LOBULO MEDIO	,514	,242	4,490	1	,034	1,671	1,039	2,687

Tabla 37 Análisis bivariado lóbulo medio. Variables en la ecuación.

La siguiente tabla resume los datos obtenidos con en análisis bivariado con las diferentes variables independientes:

Variable	B	SE	Wald	Gl	*p*	HR	95.0% CI para HR	
							Inferior	Superior
EDAD	0,024	0,011	4,329	1	0,037	1,024	1,001	1,047
DISTANCIA VERUM CUELLO	0,038	0,081	0,221	1	0,638	1,039	0,886	1,218
TAMAÑO PROSTATA	0,012	0,005	5,68	1	0,017	1,012	1,002	1,022
RESIDUO POSTMICCIONAL	0,003	0,001	7,549	1	0,006	1,003	1,001	1,005
CAPACIDAD VESICAL	-0,001	0,001	0,268	1	0,604	0,999	0,997	1,002
PSA	0,092	0,025	13,374	1	<0,001	1,096	1,044	1,152
HIPERPLASIA CUELLO	-0,127	0,225	0,317	1	0,574	0,881	0,566	1,37
LOBULO MEDIO	0,514	0,242	4,49	1	0,034	1,671	1,039	2,687
TRABECULAS	1,192	0,228	27,221	1	<0,001	3,293	2,104	5,152

Tabla 38 Resumen del análisis bivariado

9.3 Regresión De Cox

Se realizó una regresión de Cox mediante el método “enter” incluyendo las variables que en el análisis bivariado mostraron una significación estadística como son: grado de trabéculas, edad, lóbulo medio, tamaño de la próstata, residuo postmiccional y nivel de PSA. Los siguientes son los resultados:

Hubo 120 datos censurados, 65 casos con el evento y 49 casos eliminados:

REGRESIÓN DE COX		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento[a]	65	27,8%
	Censurado	120	51,3%
	Total	185	79,1%
Casos eliminados	Casos con valores perdidos	39	16,7%
	Casos con tiempo negativo	0	0,0%
	Casos censurados antes del evento más cercando en un estrato	10	4,3%
	Total	49	20,9%
Total		234	100,0%

a. Variable dependiente: TIEMPO

Tabla 39 regresión de Cox. Resumen de procesamiento de casos.

La siguiente fue la codificación de las variables categóricas:

CODIFICACIÓN VARIABLES		Frecuencia	(1)
TRABECULAS [b]	0=GRADO1,2,3	154	0
	1=GRADO3	41	1
LOBULO MEDIO[b]	0=NO	151	0
	1=SI	44	1

a. Variable de categoría: TRABECULASORIGINAL (TRABEC1)
b. Codificación de parámetro de indicador
c. Variable de categoría: LOBULOMEDIO (LOBMEDIO)

Tabla 40 Regresión de Cox. Iconos de variable categórica a,c.

El test de razón de verosimilitud muestra un resultado estadísticamente significativo (p= 0.000):

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	Gl	p	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	P
529,900	50,238	6	,000	38,235	6	,000	38,235	6	,000

a. Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Tabla 41 Regresión de Cox Pruebas de coeficientes de modelo.

El modelo completo muestra que las variables estadísticamente significativas fueron la presencia de trabéculas (p= 0,000) y el nivel de PSA (p= 0,002), con Exp (B), es decir, HR ajustados de 3,83 y 1,09, respectivamente. Ello indica que pacientes con trabéculas severas tienen un riesgo de cirugía en el tiempo 3,8 veces mayor que pacientes con trabéculas leves.

Así mismo, por cada aumento de 1 ng en el PSA aumenta en 9% el riesgo de cirugía (o en otras palabras, por cada aumento de 10 ng aumenta en un 90% el riesgo de cirugía en el tiempo).

Variable	B	SE	Wald	Gl	*p*	HR	95.0% CI para HR	
							Inferior	Superior
TRABECULAS	1,344	,270	24,82	1	<0,001	3,836	2,260	6,510
EDAD	-,011	,015	,550	1	,458	,989	,961	1,018
LOBULOMEDIO	,367	,299	1,513	1	,219	1,444	,804	2,593
TAMAÑO PROSTATA	,005	,007	,584	1	,445	1,005	,991	1,020
RESIDUO POSTMICCIONAL	,002	,001	2,262	1	,133	1,002	,999	1,005
PSA	,087	,028	9,796	1	,002	1,091	1,033	1,152

Tabla 42 Regresión de Cox. Variables en la ecuación.

9.4 Evaluación De La Interacción

Se evaluaron las siguientes interacciones que pueden ser biológicamente plausibles:

9.4.1 Interacción entre trabéculas vesicales y tamaño prostático

Bajo en supuesto de que un mayor volumen prostático implica una mayor obstrucción al tracto de salida urinario y por tanto un mayor esfuerzo para el músculo detrusor y para las paredes vesicales, con la consiguiente aparición de trabéculas.

El test de verosimilitud mostró una p de 0,00, estadísticamente significativa:

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	Gl	p	Chi-cuadrado	gl	P
529,850	51,694	7	,000	38,285	7	,000	38,285	7	,000

a. Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Tabla 43 Interacción: Pruebas de coeficientes de modelo.

Como se observa, el producto de las variables tamaño de próstata*trabéculas no es estadísticamente significativo, pues su p es de 0, 82.

Variable	B	SE	Wald	Gl	p	HR
TRABECULAS	1,478	,656	5,072	1	,024	4,384
EDAD	-,012	,015	,589	1	,443	,988
LOBULOMEDIO	,377	,301	1,572	1	,210	1,458
TAMAÑOPROSTATA	,007	,009	,582	1	,446	1,007
RESIDUOPOSTMICCIONAL	,002	,001	2,331	1	,127	1,002
PSA	,087	,028	9,706	1	,002	1,091
TAMAÑOPROSTATA* TRABECULAS	-,003	,014	,050	1	**,824**	,997

Tabla 44 Interacción: Variables en la ecuación.

9.4.2 Interacción entre trabéculas vesicales y lóbulo medio

Bajo el supuesto de que la presencia de lóbulo medio equivale a una mayor obstrucción al tracto de salida y por lo tanto genera una sobrecarga en el detrusor que se expresa con la aparición de trabéculas.

El test de verosimilitud mostró un resultado esadísticamente significativo, con una p de 0.00.

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	P
529,063	50,289	7	,000	39,072	7	,000	39,072	7	,000

a. Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Tabla 45 Interacción traveculas vs Lóbulo médio. Pruebas de coeficientes de modelo.

El producto de las variables lóbulo medio*trabéculas no muestra un resultado estadísticamente significativo, pues su p es igual a 0,365:

Variable	B	SE	Wald	gl	p	HR
TRABECULAS	1,497	,317	22,287	1	,000	4,466
EDAD	-,011	,015	,561	1	,454	,989
LOBULOMEDIO	,577	,370	2,435	1	,119	1,781
TAMAÑOPROSTATA	,006	,007	,690	1	,406	1,006
RESIDUOPOSTMICCIONAL	,002	,001	2,173	1	,140	1,002
PSA	,085	,028	8,911	1	,003	1,088
LOBULOMEDIO*TRABECULAS	-,517	,570	,821	1	**,365**	,597

Tabla 46 Interacción traveculas vs Lóbulo médio. Variables en la ecuación.

9.4.3 Interacción entre residuo postmiccional y tamaño de la próstata

Bajo el supuesto de que un mayor tamaño prostático equivale a una mayor obstrucción y por lo tanto conlleva a un mayor residuo postmiccoinal.

El test de verosimilitud mostró un resultado estadísticamente significativo, con una p de 0.000:

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	P
528,091	60,084	7	,000	40,044	7	,000	40,044	7	,000

a. Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Tabla 47 Interacción Residuo postmiccional vs tamaño de próstata Pruebas de coeficientes de modelo.

Se encontró que el producto de residuo postmiccional*tamaño de próstata tampoco mostró un resultado estadísticamente significativo, con una p = 0,17:

Variables	B	SE	Wald	gl	p	HR
TRABECULAS	1,298	,274	22,418	1	,000	3,662
EDAD	-,010	,015	,418	1	,518	,990
LOBULOMEDIO	,300	,307	,954	1	,329	1,350
TAMAÑOPROSTATA	,000	,008	,000	1	,996	1,000
RESIDUOPOSTMICCIONAL	-,005	,005	,764	1	,382	,995
PSA	,093	,028	10,855	1	,001	1,097
RESIDUOPOSTMICCIONAL*TAMAÑOPROSTATA	,000	,000	1,884	1	**,170**	1,000

Tabla 48 Interacción Residuo postmiccional vs tamaño de próstata. Variables en la ecuación.

9.4.4 Interacción entre lóbulo medio y tamaño de próstata

Bajo el supuesto de que un mayor tamaño de próstata se acompaña de mayor probabilidad de un lóbulo medio presente.

El test de verosimilitud resultó estadísticamente significativo, con una p=0,000:

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	Gl	p	Chi-cuadrado	gl	P
526,284	52,768	7	,000	41,851	7	,000	41,851	7	,000

a. Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Tabla 49 Interacción Lóbulo médio vs tamaño de próstata. Pruebas de coeficientes de modelo.

La variable multiplicativa lóbulo medio*tamaño de próstata tampoco mostró un resultado estadísticamente significativo, pues su p fue igual a 0.067:

Variables	B	SE	Wald	gl	p	HR
TRABECULAS	1,397	,274	26,051	1	,000	4,045
EDAD	-,016	,015	1,078	1	,299	,984
LOBULOMEDIO	1,675	,747	5,027	1	,025	5,341
TAMAÑOPROSTATA	,015	,008	3,630	1	,057	1,015
RESIDUOPOSTMICCIONAL	,002	,001	2,994	1	,084	1,002
PSA	,081	,029	8,037	1	,005	1,085
LOBULOMEDIO*TAMAÑO PROSTATA	-,029	,016	3,360	1	**,067**	,972

Tabla 50 Interacción Lóbulo médio vs tamaño de próstata. Variables en la ecuación.

9.4.5 Interacción entre edad y PSA

Bajo el supuesto de que una mayor edad se acompaña de un aumento en los niveles de PSA:

El test de verosimilitud mostró un resultado estadísticamente significativo, con una p de 0,000:

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	Gl	p	Chi-cuadrado	gl	P
528,296	50,526	7	,000	39,839	7	,000	39,839	7	,000

a. Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Tabla 51 Interacción Edad vs PSA. Pruebas de coeficientes de modeloa

El producto de las variables edad y PSA no mostró un resultado estadísticamente significativo, con una p = 0,193:

Variables	B	SE	Wald	gl	p	HR
TRABECULAS	1,353	,270	25,035	1	,000	3,868
EDAD	,004	,020	,050	1	,823	1,004
LOBULOMEDIO	,353	,298	1,399	1	,237	1,423
TAMAÑOPROSTA	,004	,007	,371	1	,543	1,004
RESIDUOPOSTMICCIONAL	,002	,001	3,199	1	,074	1,002
PSA	,371	,216	2,949	1	,086	1,450
EDAD*PSA	-,004	,003	1,693	1	**,193**	,996

Tabla 52 Interacción Edad vs PSA. Variables en la ecuación.

9.4.6 Interacción entre tamaño de próstata y PSA

La razón de ser de esta interacción es el hecho de que un mayor volumen prostático produce un mayor cantidad de PSA.

EL test de verosimilitud mostró un resultado estadísticamente significativo, con una p = 0,000:

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	Gl	p	Chi-cuadrado	gl	P
528,841	51,205	7	,000	39,294	7	,000	39,294	7	,000

a. Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Tabla 53 Interacción tamaño de próstata vs PSA. Pruebas de coeficientes de modelo.

El producto de las variables PSA*tamaño de próstata no mostró un resultado estadísticamente significativo, con una p = 0,358:

Combinaciones biológicamente plausibles	B	SE	Wald	Gl	p	HR
TRABECULASORIGINAL	1,331	,270	24,355	1	,000	3,784
EDAD	-,012	,015	,599	1	,439	,988
LOBULOMEDIO	,315	,303	1,086	1	,297	1,371
TAMAÑOPROSTATAORIGINAL	,015	,012	1,524	1	,217	1,016
RESIDUOPOSTMICCIONAL	,002	,001	2,248	1	,134	1,002
PSA	,182	,103	3,133	1	,077	1,200
PSA*TAMAÑOPROSTATAORIGINAL	-,002	,002	,846	1	**,358**	,998

Tabla 54 Interacción tamaño de próstata vs PSA. Variables en la ecuación.

9.4.7 Interacción entre lóbulo medio y residuo postmiccional

Bajo el supuesto de que un lóbulo medio supone una mayor obstrucción y por tanto una mayor probabilidad de un residuo postmiccional alto.

El test de razón de verosimilitud mostró un resultado estadísticamente significativo:

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	P
528,538	55,420	7	,000	39,597	7	,000	39,597	7	,000

a. Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Tabla 55 Interacción lóbulo medio vs residuo postmiccional. Pruebas ómnibus de coeficientes de modelo.

El modelo que incluyó el producto de las variables lóbulo medio y residuo postmiccional muestra que dicha interacción no es estadísticamente significativa, con una p= 0,235:

Variables	B	SE	Wald	gl	p	HR
TRABECULAS	1,374	,270	25,849	1	,000	3,953
EDAD	-,013	,015	,803	1	,370	,987
LOBULOMEDIO	,233	,324	,516	1	,473	1,262
TAMAÑOPROSTATA	,005	,007	,472	1	,492	1,005
RESIDUOPOSTMICCIONAL	,001	,002	,102	1	,749	1,001
PSA	,095	,029	10,863	1	,001	1,100
LOBULOMEDIO*RESIDUOPOSTMICCIONAL	,003	,003	1,407	1	**,235**	1,003

Tabla 56 Interacción lóbulo medio vs residuo postmiccional Variables en la ecuación

9.4.8 Interacción entre edad y tamaño de próstata

Se planteó esta interacción debido a que una mayor edad conlleva a una mayor probabilidad de un volumen prostático alto.

El test de verosimilitud mostró un resultado estadísticamente significaivo, con una p = 0.000:

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	p	Chi-cuadrado	gl	p
529,448	50,370	7	,000	38,687	7	,000	38,687	7	,000

a. Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Tabla 57 Interacción edad vs tamaño de próstata. Pruebas de coeficientes de modelo.

El modelo que incluyó el producto entre las variables edad*tamaño de próstata mostró que dicha interacción no es estadísticamente significativa, con una p = 0.507

Variables	B	SE	Wald	gl	p	HR
TRABECULAS	1,326	,270	24,039	1	,000	3,766
EDAD	,011	,036	,089	1	,766	1,011
LOBULOMEDIO	,367	,298	1,513	1	,219	1,443
TAMAÑOPROSTATA	,040	,052	,587	1	,443	1,041
RESIDUOPOSTMICCIONAL	,002	,001	2,295	1	,130	1,002
PSA	,088	,028	9,972	1	,002	1,092
EDAD*TAMAÑOPROSTATA	-,001	,001	,439	1	**,507**	,999

Tabla 58 Interacción edad vs tamaño de próstata Variables en la ecuación

Como se observa, niguna de las interacciones evaluadas mostró un resultado estadísticamente significativo.

La siguiente tabla resume los datos obtenidos con todos los análisis de interacción:

Variables con posible interacción	B	SE	Wald	Gl	*p*	HR
TAMAÑO* TRABECULAS	-0,003	0,014	0,05	1	0,824	0,997
LOBULOMEDIO* TRABECULAS	-0,517	0,57	0,821	1	0,365	0,597
RESIDUO POSTMICCIONAL* TAMAÑO PROSTATA	0	0	1,884	1	0,17	1
LOBULO MEDIO*TAMAÑO PROSTATA	-0,029	0,016	3,36	1	0,067	0,972
EDAD*PSA	-0,004	0,003	1,693	1	0,193	0,996
PSA*TAMAÑO PROSTATA	-0,002	0,002	0,846	1	0,358	0,998
LOBULO MEDIO* RESIDUO POSTMICCIONAL	0,003	0,003	1,407	1	0,235	1,003
EDAD*TAMAÑO PROSTATA	-0,001	0,001	0,439	1	0,507	0,999

Tabla 59 Resumen interacciones evaluadas

9.5 Evaluación de la confusion

Para evaluar la existencia de alguna variable confusora en la asociación entre trabéculas vesicales y el riesgo de cirugía, se realizó una comparación entre el modelo “crudo” (es decir, el que incluye tan solo la variable dependiente y las trabéculas vesicales) y diferentes modelos ajustados que incluyeron sucesivamente las diferentes posibles variables confusoras.

9.5.1 Modelo crudo

Se observa un Exp (B) (es decir, un HR crudo) de 3,29, el cual es estadísticamente significativo (p=0,000):

Variable	B	SE	Wald	Gl	p	HR	95.0% CI para HR	
							Inferior	Superior
TRABECULAS ORIGINAL	1,192	,228	27,221	1	,000	**3,293**	2,104	5,152

9.5.2 Modelo ajustado por la variable edad

Se observó que en este caso el HR para la variable trabéculas fue de 3,16, lo que implica un cambio menor del 10 % con respecto al modelo crudo. Por lo tanto no se asume que la edad sea un factor de confusión. Adicionalmente, el coeficiente de regresión de la edad no tuvo un resultado estadísticamente significativo (p=0,658):

Variables para modelo ajustado	B	SE	Wald	Gl	p	HR
TRABECULAS	1,150	,246	21,858	1	,000	**3,160**
EDAD	,005	,012	,196	1	,658	1,006

Tabla 60 Confusion modelo ajustado por edad. Variables en la ecuación.

9.5.3 Modelo ajustado por la variable lóbulo medio

Muestra un HR para las trabéculas de 3,167, lo que equivale a un cambio menor del 10% con respecto al modelo crudo. Se concluye que el lóbulo medio no es un factor de confusión:

Variables	B	SE	Wald	gl	p	HR
TRABECULAS	1,153	,230	25,172	1	,000	**3,167**
LOBULOMEDIO	,389	,244	2,530	1	,112	1,475

Tabla 61 Confusión modelo ajustado por lóbulo medio. Variables en la ecuación.

9.5.4 Modelo ajustado por la variable tamaño de próstata

Se encuentra un HR para las trabéculas de 3,115, equivalente a un cambio menor del 10% con respecto al HR del modelo crudo. Se concluye que el tamaño de próstata tampoco es una variable confusora en la asociación entre trabéculas y el riesgo de prostatectomía:

Variables	B	SE	Wald	Gl	p	HR
TRABECULAS	1,136	,232	24,036	1	,000	**3,115**
TAMAÑOPROSTATA	,008	,005	2,453	1	,117	1,008

Tabla 62 Confusión Modelo ajustado por tamaño de próstata. Variables en la ecuación.

9.5.5 Modelo ajustado por la variable residuo postmiccional

Se encontró un HR para las trabéculas de 3,205, muy parecido al HR crudo. Dado que la diferencia entre los dos es menor del 10%, se deduce que el residuo postmiccional tampoco es una variable confusora:

Variables	B	SE	Wald	Gl	p	HR
TRABECULAS	1,165	,230	25,725	1	,000	**3,205**
RESIDUOPOSTMICCIONAL	,003	,001	5,602	1	,018	1,003

Tabla 63 Confusión Modelo ajustado por la variable residuo postmiccional. Variables en la ecuación.

9.5.6 Modelo ajustado por la variable PSA

Se encuentra que el HR ajustado encontrado fue de 3,722, el cual es 13% mayor al valor crudo. Se deduce por lo tanto que el PSA actúa como factor de confusión en la asociación entre trabéculas vesicales y realización de prostatectomía.

Variables	B	SE	Wald	Gl	p	HR
TRABECULAS	1,314	,254	26,707	1	,000	**3,722**
PSA	,093	,026	13,236	1	,000	1,098

Tabla 64 Confusión Modelo ajustado por PSA. Variables en la ecuación.

La siguiente tabla resume los hallazgos obtenidos con el análisis de todos los posibles factores de confusión:

	B	SE	Wald	gl	*p*	HR CRUDO
TRABECULAS	1,192	0,228	27,221	1	<0,001	**3,293**
MODELO AJUSTADO POR EDAD						
	B	**SE**	**Wald**	**gl**	***p***	**HR AJUSADO**
TRABECULAS	1,15	0,246	21,858	1	<0,001	**3,16**
EDAD	0,005	0,012	0,196	1	0,658	1,006
MODELO AJUSTADO POR LOBULO MEDIO						
TRABECULAS	1,153	0,23	25,172	1	<0,001	**3,167**
LOBULOMEDIO	0,389	0,244	2,53	1	0,112	1,475
MODELO AJUSTADO POR TAMAÑO PROSTÀTICO						
TRABECULAS	1,136	0,232	24,036	1	<0,001	**3,115**
TAMAÑOPROSTATA	0,008	0,005	2,453	1	0,117	1,008
MODEJO AJUSTADO POR RESIDUO POSTMICCIONAL						
TRABECULAS	1,165	0,23	25,725	1	<0,001	**3,205**
RESIDUOPOSTMICCIONAL	0,003	0,001	5,602	1	0,018	1,003
MODELO AJUSTADO POR PSA						
TRABECULAS	1,314	0,254	26,707	1	<0,001	**3,722**
PSA	0,093	0,026	13,236	1	<0,001	1,098

Tabla 65 Resumen del análisis de los factores de confusión

10. DISCUSIÓN

El presente estudio describe la asociación entre la presencia de trabéculas vesicales severas documentadas cistoscópicamente y el riesgo de prostatectomía en pacientes con hiperplasia prostática. Trabajos presentados por Salah (8) y Park (52) habían mostrado que un mayor grosor vesical demostrado con ecografía se acompaña de una menor respuesta al tratamiento con alfa bloqueador. Sin embargo, a nuestro entender, este es el primero que describe la "historia natural" de los pacientes con HPB manejados médicamente desde el punto de vista del grado de trabéculas diagnosticadas endoscópicamente. El análisis multivariado mostró que los pacientes con trabéculas severas tienen un riesgo de prostatectomía en el tiempo significativamente mayor, con una sobrevida mediana libre de cirugía de 36,1 meses, frente a 77,4 meses en pacientes con trabéculas leves. La razón de ser de este fenómeno puede explicarse desde el punto de vista bioquímico e histológico: la obstrucción crónica y el aumento de edad de los pacientes inducen en la pared vesical un proceso de glicólisis aumentada, generación de radicales libres, disminución de producción de antioxidantes, incremento de estrés oxidativo y aumento del daño por radicales libres (30). Estos cambios conducen a hipertrofa de miocitos (hipertrofia del detrusor), acople eléctrico aumentado, actividad ectópica aumentada, menor acople muscular mecánico, deterioro de la función enzimática mitocondrial y aumento de los depósitos extracelulares de colágeno y elastina (39). Todo ello redunda en un detrusor con menor distensibilidad, una vejiga con menor capacidad, y una menor respuesta al manejo farmacológico (6,8,45,52,56).

Se evaluaron las historias clínicas de 6430 pacientes a quienes se les hizo cistoscopia entre 2007 y 2011, y se encontraron 234 pacientes que llenaron los criterios de inclusión. 56 pacientes (23,9%) de ellos tuvieron trabéculas severas y el resto (178 pacientes, 76,1%) tuvieron trabéculas leves o ausentes. El tiempo promedio de seguimiento fue de 23,89 meses, y el análisis univariado mostró niveles relativamente bajos en las medianas del tamaño de próstata, residuo postmiccional y niveles de PSA (32 cc, 10 cc y 2,3 ng/ml, respectimanente), lo cual indica que se trató de una muestra en donde hubo una tendencia a valores relativamente incipientes dentro de la historia de la HPB. Este hallazgo concuerda con lo publicado en la literatura, en el sentido de que la mayoría de la consulta por HPB es hecha en etapas no avanzadas de la enfermedad (26). Adicionalmente, con respecto al tipo de trabéculas, encontramos que el 76,1% de los pacientes las tenía dentro de la categoría de leves, lo cual respalda la idea de que la mayoría de los casos mostraba una enfermedad no tan avanzada en términos de daño funcional de la vejiga.

El hecho de que nuestra cohorte haya sido compuesta mayoritariamente por sujetos en estadíos relativamente tempranos de la enfermedad es consistente con el hecho de que ellos fueron manejados médicamente después de la cistoscopia, y que se trató de una cohorte cuyo análisis se puede extrapolar a los pacientes que son típicamente tratados farmacológicamente en la consulta habitual de urología.

El análisis de factores confusores de la asociación entre las trabéculas vesicales y el riesgo de prostatectomía se llevó a cabo mediante diferentes regresiones en las cuales se incluyeron las trabéculas vesicales y sucesivamente las diferentes variables independientes que en el análisis bivariado mostraron asociación estadísticamente significativa con la variable dependiente. Podría suponerse, por ejemplo, que el tamaño de la próstata o la presencia de lóbulo medio podrían jugar un papel confusor importante, por cuanto intuitivamente se entiende que un mayor volumen prostático equivale a una mayor obstrucción y por tanto un mayor riesgo de cirugía. Del mismo modo, podría suponerse que una mayor edad se acompaña de un proceso de falla miogénica del detrusor que explica una menor probabilidad de respuesta al manejo farmacológico de la HPB. No hubo, sin embargo, diferencias mayores de 10% entre los HR crudos y los HR ajusados con ninguna variable, exceptuando el nivel de PSA. Ello indica que el nivel de trabéculas por sí solo predice un fallo en el manejo médico, independientemente del volumen de la glándla prostática, la presencia de lóbulo medio, la edad del paciente o el residuo postmiccional. Con respecto al nivel de PSA, dado que el HR ajustado fue significativamente diferente al HR crudo, debe suponerse que se trata de una variable confusora, y por tanto debe ser incluida en el modelo final.

Se realizó una regresión de Cox incluyendo las variables que en el análisis bivariado mostraron una significación estadística, como fueron: grado de trabéculas, edad, lóbulo medio, tamaño de la próstata, residuo postmiccional y nivel de PSA. En el modelo final las únicas variables cuyos coeficientes de regresión fueron estadísticamente significativos fueron el grado de trabéculas (p=0,000) y el nivel de PSA (p=0,002), con HR ajustados de 3,83 y 1,09, respectivamente. Significa que pacientes con trabéculas severas tienen un riesgo de cirugía en el tiempo ,8 veces mayor que pacientes con trabéculas leves. Así mismo, por cada aumento de 1 ng en el PSA aumenta en 9% el riesgo de cirugía, o en otras palabras, por cada aumento de 10 ng aumenta en un 90% el riesgo de cirugía en el tiempo.

A partir de nuestro estudio podemos por tanto afirmar que el manejo médico de la HPB en el contexto de un paciente con alteraciones morfológicas significativas en la pared de la vejiga tiene una mayor probabilidad de falla en comparación con pacientes con trabéculas leves o sin trabéculas. El estimador de Kaplan-Meier mostró que la sobrevida media libre de cirugía fue de 77,4 meses para pacientes con trabéculas leves o ausentes, y 36,1 meses para pacientes con trabéculas severas. Como se dijo antes, no se encotró que dicha asociación esté afectada por variables confusoras clínicamente importantes tales como la edad, el tamaño de la próstata o el lóbulo medio. Ello respalda la hipótesis propuesta por otros autores, según la cual el tamaño de la próstata no es el único factor a tener en cuenta a la hora de decidir el tratamiento, sino también otros tales como la severidad de los síntomas, la protrusión prostática intravesical, el nivel de PSA y el grosor de la pared vesical (6,8, 41, 45, 52, 56-59).

El nivel de PSA fue la otra variable independiente con significancia en nuestro modelo de regresión de Cox. Este hallazgo puede interpretarse por el hecho de que un mayor nivel de PSA se ha asociado a fenómenos inflamatorios al interior de la próstata (60). La inflamación prostática no se refiere al aumento del volumen de la glándula, sino a la presencia de células inflamatorias infiltrando el epitelio y el estroma de la glándula, las cuales activan la liberación de citoquinas, proteína C reactiva y factores de crecimiento (61,62). La presencia de inflamación en la biopsia prostática ha sido descrita como factor de riesgo para progresión de los síntomas urinarios, la retención urinaria y la necesidad de cirugía (41) , y el mecanismo a través del cual ocurre esta asociación está relacionado con la activación de nervios sensoriales aferentes de la próstata y la vejiga, la cual induce mayor sintomatología urinaria, principalmente de llenamiento (41,63,64).

El concepto de interacción o modificación del efecto es tan importante como la evaluación de la confusión en la interpretación de una asociación. En el contexto de nuestro estudio, podía suponerse una interdependencia en los mecanismos por los cuales varias de las variables independientes influyen en la ocurrecia de prostatectomía. Específicamente se evaluaron interacciónes biológicamente plausibles como fueron:

- Trabéculas vesicales y tamaño prostático: Suponiendo que un mayor volumen prostático implica una mayor obstrucción al tracto de salida urinario y por tanto un mayor esfuerzo para el músculo detrusor y para las paredes vesicales, con la consiguiente aparición de trabéculas.
- Trabéculas vesicales y lóbulo medio: Dado que la presencia de lóbulo medio se ha asociado a mayores niveles de obstrucción infravesical (65), y por lo tanto genera una sobrecarga en el detrusor que se expresa con la aparición de trabéculas.
- Residuo postmiccional y tamaño de la próstata: Bajo el supuesto de que un mayor tamaño prostático equivale a una mayor obstrucción y por lo tanto conlleva a un mayor residuo postmiccoinal.
- Lóbulo medio y tamaño de próstata: Al asumir que un mayor tamaño de próstata se acompaña de mayor probabilidad de un lóbulo medio.
- Edad y PSA: Dado que una mayor edad se acompaña de un aumento en los niveles de PSA (66).
- Tamaño de próstata y PSA: La razón de ser de esta interacción es el hecho de que un mayor volumen prostático produce un mayor cantidad de PSA (67).
- Lóbulo medio y residuo postmiccional: Bajo el supuesto de que un lóbulo medio supone una mayor obstrucción y por tanto una mayor probabilidad de un residuo postmiccional alto (65).
- Edad y tamaño de próstata: Puesto que una mayor edad conlleva a una mayor probabilidad de un volumen prostático alto (67).

Se hicieron diferentes regresiones incluyendo sucesivamente los diferentes términos de interacción descritos. Dado que los coeficientes de regresión asociados a dichos términos multiplicativos no fueron estadísticamente significativos ($p>0,05$ en todos los casos), no pudo concluirse que existe una interacción entre las diferentes variables independientes con respecto a la variable dependiente cirugía.

Las implicaciones que tiene nuestro estudio desde el punto de vista práctico tienen relación con el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes con HPB. Desde el punto de vista diagnóstico, las guías de manejo europeas y americanas no consideran a la cistoscopia o la urodinamia como una primera opción en el estudio de pacientes con síntomas urinarios asociados a HPB, aún si estos tienen sintomatología severa (9,10). Sin embargo, la recomendación de practicar tempranamente una cistoscopia o una urodinamia cobra sentido si consideramos que un paciente con trabéculas severas (que se asocian a una pobre distensibilidad) tiene una menor probabilidad de éxito con el manejo farmacológico. Cabe señalar que otra alternativa como la medición ecográfica del grosor de la pared vesical, si bien se ha correlacionado con mayores depósitos de colágeno y elastina en la vejiga, se encuentra en proceso de investigación y no está exenta de limitaciones que impiden su uso generalizado en pacientes con sintomatología urinaria (9,51). Desde el punto de vista terapéutico, por su parte, tradicionalmente se ha ofrecido un manejo farmacológico a la mayoría de pacientes con HPB sin importar las características anatómicas y funcionales de la pared de la vejiga. La alternativa quirúrgica temprana cobra mucho sentido en el contexto de un paciente con trabeculación vesical severa, principalmente si se acompaña de otros factores tales como un PSA elevado, una gran protrusión prostática intravesical, un elevado volumen prostático, o una sintomatología urinaria significativa (20,40,41,46).

Nuestro estudio ofrece varias desventajas que deben mencionarse. Su carácter retrospectivo supone un riesgo de imprecisión a la hora del registro de los datos en las historias clínicas. La medición del volumen prostático se basó no siempre en descripciones ecográficas sino en los hallzagos al tacto rectal, y está descrito que esta forma de medición no siempre es precisa y depende en parte de la experiencia del examinador (68). Desafortunadamente no todas las historias clínicas disponían de una ecografía renal y de vías urinarias. Adicionalmente, no se incluyó la severidad de los síntomas urinarios como una variable independiente, debido a que durante la consulta urológica de rutina no suele hacerse dicha medición. La inclusión de lo síntomas como variable independiente hubiera enriquecido nuestro modelo predictivo, aunque probablemente no hubiera afectado la asociación entre el grado de trabéculas y el riesgo de prostatectomía. La elaboración futura de un protocolo de seguimiento prospectivo permitirá resolver las falencias mencionadas.

11. CONCLUSIONES

1. Existe una asociación entre la presencia de trabéculas severas (con saculaciones o divertículos) y el riesgo de prostatectomía en el tiempo. Pacientes con trabéculas severas tienen un riesgo de cirugía en el tiempo 2,8 veces mayor que pacientes con trabéculas leves.

2. Existe una asociación entre el nivel de PSA y el riesgo prostatectomía en el tiempo. Por cada aumento de 10 ng/dl aumenta en un 90% el riesgo de cirugía en el tiempo.

3. No se encontró asociación entre el riesgo de cirugía y otras variables independientes tales como el volumen prostático, el lóbulo medio, el residuo postmiccional, la distancia verum- cuello.

4. No se encontraron interacciones biológicamente plausibles entre las variables independientes estudiadas (edad, PSA, volumen prostático, lóbulo medio, nivel de trabéculas, residuo postmiccional), con respecto a la variable dependiente riesgo de cirugía.

5. Las siguientes variables no actuaron como un factor de confusión en la relación entre el nivel de trabéculas y el riesgo de prostatectomía: Edad, lóbulo medio, volumen prostático y residuo postmiccional.

6. El PSA fue un factor confusor en la asociación entre riesgo de prostatectomía y las trabéculas vesicales.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Nair SM, Pimentel MA, Gilling PJ. Evolving and investigational therapies for benign prostatic hyperplasia. The Canadian journal of urology. 2015;22 Suppl 1:82-7.
2. Logie JW, Clifford GM, Farmer RD, Meesen BP. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction--Triumph: the role of general practice databases. European urology. 2001;39 Suppl 3:42-7.
3. Lepor H. Pathophysiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. Reviews in urology. 2004;6 Suppl 9:S3-s10.
4. Levin RM, Monson FC, Haugaard N, Buttyan R, Hudson A, Roelofs M, et al. Genetic and cellular characteristics of bladder outlet obstruction. The Urologic clinics of North America. 1995;22(2):263-83.
5. Barry MJ, Cockett AT, Holtgrewe HL, McConnell JD, Sihelnik SA, Winfield HN. Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. The Journal of urology. 1993;150(2 Pt 1):351-8.
6. Cho SY, Bae J, Yoo C, Oh SJ. Establishment of a grading system for bladder trabeculation. Urology. 2013;81(3):503-7.
7. Madsen FA, Bruskewitz RC. Cystoscopy in the evaluation of benign prostatic hyperplasia. World journal of urology. 1995;13(1):14-6.
8. Salah Azab S, Elsheikh MG. The impact of the bladder wall thickness on the outcome of the medical treatment using alpha-blocker of BPH patients with LUTS. Aging Male. 2015 Jun;18(2):89-92.
9. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C,Oelke M, Tikkinen KAO, Gravas S. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. Eur Urol. 2015 Jun;67(6):1099-1109.
10. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. The Journal of urology. 2011;185(5):1793-803.
11. Naranjo-Ortiz C, Shek KL, Martin AJ, Dietz HP. What is normal bladder neckanatomy? Int Urogynecol J. 2016 Jun;27(6):945-50
12. T. W. Sadler JL. Embriología médica con orientación clínica. 12 edSeptiembre 2012.
13. Chatain Ives BJ. Anatomia Macroscopica, Funcional y Clinica Sistemas Tecnicos de Edicion S.A ed: addison wesley iberoamericana S.A 1986.
14. Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. Quantifying the smooth muscle content of the prostate using double-immunoenzymatic staining and color assisted image analysis. The Journal of urology. 1992;147(4):1167-70.
15. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. The Urologic clinics of North America. 2016;43(3):279-88.

16. Campbell MF, Walsh PC, Retik AB. Campbell's Urology: Filadelfia (Pensilvania, Estados Unidos) Saunders 2002 8th ed; 2002.

17. Hall JE, Guyton AC. Tratado de fisiología médica: Barcelona (España) Elservier McGraw-Hill 2011 12a ed; 2011.

18. Netter FH, Götzens García V. Atlas de anatomía humana: Ámsterdam (Holanda) Elsevier 2015 6a ed; 2015.

19. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. The Journal of urology. 1984;132(3):474-9.

20. Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen SJ, Roberts RO, Guess HA, Lieber MM. Longitudinal prostate growth rates during 5 years in randomly selected community men 40 to 79 years old. The Journal of urology. 1999;161(4):1174-9.

21. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ, et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. The Journal of urology. 1993;150(1):85-9.

22. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Masumori N, Miyake H, Rhodes T, Girman CJ, et al. Prevalence of prostatism in Japanese men in a community-based study with comparison to a similar American study. The Journal of urology. 1995;154(2 Pt 1):391-5.

23. Bosch JL, Hop WC, Kirkels WJ, Schroder FH. The International Prostate Symptom Score in a community-based sample of men between 55 and 74 years of age: prevalence and correlation of symptoms with age, prostate volume, flow rate and residual urine volume. British journal of urology. 1995;75(5):622-30.

24. Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. Lancet (London, England). 1991;338(8765):469-71.

25. Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, Neuhouser ML, Weiss N, Goodman P, et al. Race/ethnicity, obesity, health related behaviors and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. The Journal of urology. 2007;177(4):1395-400; quiz 591.

26. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, van der Lei J, Sturkenboom MC, Artibani W, et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care--the Triumph project. European urology. 2002;42(4):323-8.

27. Platz EA, Joshu CE, Mondul AM, Peskoe SB, Willett WC, Giovannucci E. Incidence and progression of lower urinary tract symptoms in a large prospective cohort of United States men. The Journal of urology. 2012;188(2):496-501.

28. Bierhoff E, Vogel J, Benz M, Giefer T, Wernert N, Pfeifer U. Stromal nodules in benign prostatic hyperplasia. European urology. 1996;29(3):345-54.

29. McNeal J. Pathology of benign prostatic hyperplasia. Insight into etiology. The Urologic clinics of North America. 1990;17(3):477-86.

30. Bushman W. Etiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. The Urologic clinics of North America. 2009;36(4):403-15, v.

31. Coffey DS, Walsh PC. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. The Urologic clinics of North America. 1990;17(3):461-75.
32. Belanger A, Candas B, Dupont A, Cusan L, Diamond P, Gomez JL, et al. Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40- to 80-year-old men. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1994;79(4):1086-90.
33. Kaufman JM. The effect of androgen supplementation therapy on the prostate. The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male. 2003;6(3):166-74.
34. De Marzo AM, Nakai Y, Nelson WG. Inflammation, atrophy, and prostate carcinogenesis. Urologic oncology. 2007;25(5):398-400.
35. Parsons JK, Carter HB, Partin AW, Windham BG, Metter EJ, Ferrucci L, et al. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(7):2562-8.
36. Keren A, Popp RL. Assignment of patients into the classification of cardiomyopathies. Circulation. 1992;86(5):1622-33.
37. Girman CJ, Jacobsen SJ, Guess HA, Oesterling JE, Chute CG, Panser LA, et al. Natural history of prostatism: relationship among symptoms, prostate volume and peak urinary flow rate. The Journal of urology. 1995;153(5):1510-5.
38. Lepor H. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia. Urology. 1993;42(5):483501.
39. Nordling J. The aging bladder--a significant but underestimated role in the development of lower urinary tract symptoms. Experimental gerontology. 2002;37(8-9):991-9
40. Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, Rhodes T, Oesterling JE, Lieber MM. Natural history of prostatism: longitudinal changes in voiding symptoms in community dwelling men. The Journal of urology. 1996;155(2):595-600.
41. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Jr., Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. The New England journal of medicine. 2003;349(25):2387-98.
42. Hecht SL, Hedges JC. Diagnostic Work-Up of Lower Urinary Tract Symptoms. The Urologic clinics of North America. 2016;43(3):299-309.
43. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. The Journal of urology. 1992;148(5):1549-57; discussion 64.
44. Cornu JN. Bipolar, Monopolar, Photovaporization of the Prostate, or Holmium Laser Enucleation of the Prostate: How to Choose What's Best? The Urologic clinics of North America. 2016;43(3):377-84.

45. el Din KE, de Wildt MJ, Rosier PF, Wijkstra H, Debruyne FM, de la Rosette JJ. The correlation between urodynamic and cystoscopic findings in elderly men with voiding complaints. The Journal of urology. 1996;155(3):1018-22.

46. Topazio L, Perugia C, De Nunzio C, Gaziev G, Iacovelli V, Bianchi D,Vespasiani G, Finazzi Agrò E. Intravescical prostatic protrusion is a predictor of alpha blockers response: results from an observational study. BMC Urol. 2018;18(1):6.

47. Mehraban D. Clinical value of intravesical prostatic protrusion in the evaluation and management of prostatic and other lower urinary tract diseases.Asian J Urol. 2017 Jul;4(3):174-180.

48. Ko YH, Kim TH, Song PH, Kim BH, Kim BS, Kim KH, Cho J; KYUS Group. Structural Variations of the Prostatic Urethra Within the Prostate Predict the Severities of Obstructive Symptoms: A Prospective Multicenter Observational Study. Urology.2017 Jun;104:160-165

49. Kim BH, Kim KH, Ko YH, Song PH, Kim TH, Kim BS. The prostatic urethral angle can predict the response to alpha adrenoceptor antagonist monotherapy for treating nocturia in men with lower urinary tract symptom: A multicenter study.Prostate Int. 2016 Mar;4(1):30

50. Averbeck MA, De Lima NG, Motta GA, Beltrao LF, Abboud Filho NJ, Rigotti CP,Dos Santos WN, Dos Santos SKJ, Da Silva LFB, Rhoden EL. Collagen content in the bladder of men with LUTS undergoing open prostatectomy: A pilot study. Neurourol Urodyn. 2018 Mar;37(3):1088-109

51. Malde S, Nambiar AK, Umbach R, Lam TB, Bach T, Bachmann A, Drake MJ, Gacci M, Gratzke C, Madersbacher S, Mamoulakis C, Tikkinen KA, Gravas S; European Association of Urology Non-neurogenic Male LUTS Guidelines Panel. Systematic Review of the Performance of Noninvasive Tests in Diagnosing Bladder Outlet Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms. Eur Urol. 2017 Mar;71(3):391-402.

52. Park JS, Lee HW, Lee SW, Moon HS, Park HY, Kim YT. Bladder Wall Thickness is Associated with Responsiveness of Storage Symptoms to Alpha-Blockers in Men with Lower Urinary Tract Symptoms. Korean J Urol. 2012 Jul;53(7):487-91

53. Lee HN, Lee YS, Han DH, Lee KS. Change of Ultrasound Estimated Bladder Weight and Bladder Wall Thickness After Treatment of Bladder Outlet Obstruction With Dutasteride. Low Urin Tract Symptoms. 2017 May;9(2):67-74.

54. Tubaro A, Mariani S, De Nunzio C, Miano R. Bladder weight and detrusor thickness as parameters of progression of benign prostatic hyperplasia. Curr Opin Urol. 2010 Jan;20(1):37-42.

55. Karakose A, Aydogdu O, Atesci YZ. The relationship between bladder wall thickness and lower urinary tract symptoms: Does bladder wall thickness change

after alpha-blocker therapy with alfuzosin? Can Urol Assoc J. 2014 Jan-Feb;8(1-2):E26-9.

56. Bellucci CHS, Ribeiro WO, Hemerly TS, de Bessa J Jr, Antunes AA, Leite KRM,Bruschini H, Srougi M, Gomes CM. Increased detrusor collagen is associated with detrusor overactivity and decreased bladder compliance in men with benign prostatic obstruction. Prostate Int. 2017 Jun;5(2):70-74.

57. Qizilbash N, Emberton M, Fitzpatrick JM, Garcia-Losa M, Djavan B. Progression of benign prostatic hyperplasia: Systematic review of the placebo arms of clinical trials. BJU International. 2008;102(8):981-6.

58. Presicce F, De Nunzio C, Tubaro A. Can Long-term LUTS/BPH Pharmacological Treatment Alter the Outcomes of Surgical Intervention? Current Urology Reports. 2017;18(9)

59. El-Zawahry A, Alanee S, Malan-Elzawahry A. The Use of Urodynamics Assessment Before the Surgical Treatment of BPH. Current Urology Reports. 2016;17(10).

60. Sandhu J. Management of elevated prostate-specific antigen in men with nonbacterial chronic prostatitis. Current Urology Reports. 2009;10(4):302.

61. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, Bostwick DG, Somerville MC, Rittmaster RS. Benign Prostatic Hyperplasia: The Relationship between Prostate Inflammation and Lower Urinary Tract Symptoms: Examination of Baseline Data from the REDUCE Trial. European Urology. 2008;54:1379-84

62. Gandaglia G, Briganti A, Salonia A, Montorsi F, Gontero P, Mondaini N, et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). BJU International. 2013;112(4):432-41.

63. de Groat WC, Yoshimura N. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. Handb Clin Neurol. 2015;130:61-108.

64. Lecci A, Maggi CA. Invited review: Tachykinins as modulators of the micturition reflex in the central and peripheral nervous system. Regulatory Peptides. 2001;101:1-18.

65. Mehraban D. Clinical value of intravesical prostatic protrusion in the evaluation and management of prostatic and other lower urinary tract diseases. Asian Journal of Urology. 2017;4(3):174-80

66. Loeb S, Catalona WJ. Prostate-specific antigen in clinical practice. Cancer Letters. 2007;249(1):30-9.

67. Foo KT. Review: Pathophysiology of clinical benign prostatic hyperplasia. Asian Journal of Urology. 2017;4:152-7

68. Kijvikai K. Digital rectal examination, serum prostatic specific antigen or transrectal ultrasonography: The best tool to guide the treatment of men with benign prostatic hyperplasia. Current Opinion in Urology. 2009;19(1):44-8.