

## **CAPÍTULO 1.**

### ***Introducción, Epidemiología, Etiología y Fisiopatología de la Hiperplasia Prostática Benigna. Coordinador. Dr. Mazen El Eysami, Dr. Pedro González, Dr. Juan Carlos Galvis.***

Las patologías prostáticas y los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) constituyen un problema de significativa relevancia a medida que se avanza en edad, debido a su repercusión en la calidad de vida y el desenvolvimiento social del hombre.

El agrandamiento permanente de la próstata conduce progresivamente a la presencia de (STUI); teniendo en cuenta las afecciones que se presentan en ella como la prostatitis, hiperplasia prostática y el cáncer de próstata. El estudio de las enfermedades de la glándula prostática ha avanzado, fundamentalmente, como consecuencia de su impacto clínico terapéutico, principalmente en lo relativo a la hiperplasia de la próstata y el cáncer.

### ***HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA.***

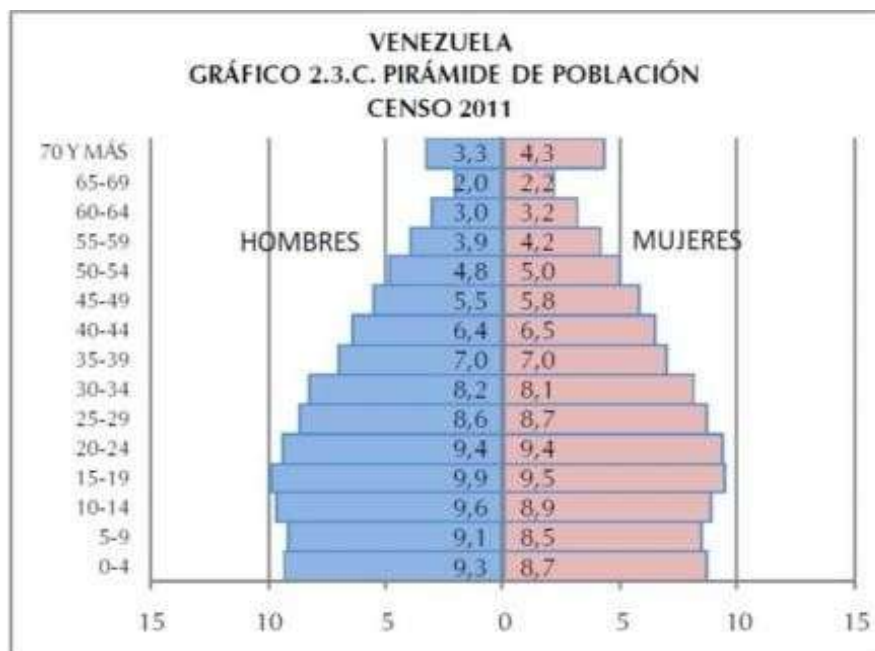
#### ***DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.***

La próstata es una glándula localizada en la cavidad pélvica del hombre, detrás del pubis, delante del recto y debajo de la vejiga, y envuelve y rodea el primer segmento de la uretra. Es un órgano de naturaleza fibromuscular y glandular, su peso en la edad adulta es de 20 gramos y se mantiene estable hasta los 40 años (1). La hiperplasia prostática benigna es una patología urológica, frecuentemente diagnosticada en hombres después de los 50 años, que cursa con un aumento no maligno de la zona transicional de la próstata, condicionado por la proliferación de los componentes celulares del epitelio y del estroma, o por difusión de los mecanismos de muerte celular. Clínicamente se refiere a los síntomas del tracto urinario inferior asociados con el crecimiento benigno de la próstata que causan eventualmente obstrucción del tracto urinario inferior(2).

## **EPIDEMIOLOGÍA.**

El impacto de los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) atribuidos a la hiperplasia prostática benigna hace entender la tendencia mundial de esta enfermedad. La hiperplasia prostática benigna es una enfermedad urológica común que afecta a hombres mayores en todo el mundo; sin embargo, son escasos los datos completos sobre esta enfermedad. El estudio de la carga global de enfermedades, lesiones y factores de riesgo (GBD) 2019 estima las tendencias globales y la prevalencia de la hiperplasia prostática benigna. La carga absoluta de hiperplasia prostática benigna está aumentando a un ritmo alarmante en la mayoría de los países del mundo. A medida que la población envejece y los hombres en un índice sociodemográfico bajo tienen una mayor esperanza de vida con menor mortalidad competitiva, se puede plantear un ascenso de STUI debido a HPB. Esa tendencia epidemiológica tiene fuertes implicaciones en el manejo de la enfermedad y la disponibilidad de la Urología(3).

A pesar de no disponer de estudios de la prevalencia de hiperplasia prostática benigna en nuestro país, impresiona que se asemeja a lo reportado en la literatura internacional. En general afecta a los hombres mayores de 45 años, su prevalencia es de 50% a los 60 años y 90% a los 85 años (4). Al revisar los reportes del Instituto nacional de estadística en Venezuela (CENSO 2011), los censos de 1990, 2001 y 2011 (tabla y gráfico) podemos apreciar un aumento significativo en los grupos etarios mayores de 50 años y conocemos que la edad es un factor asociado a los síntomas del tracto urinario inferior relacionados con el crecimiento de la próstata(5).



### **ETIOLOGÍA.**

Es conocido que en el proceso de hiperplasia de la próstata participan andrógenos y estrógenos en interacciones entre el estroma y el epitelio, factores de crecimiento y neurotransmisores; de forma aislada o mediante acciones conjuntas. Por esta razón, el crecimiento de la próstata no solo ocurre por la proliferación celular sino también por la disminución de la muerte celular.

Los andrógenos son considerados con un rol permisivo en la HPB, estos tienen que estar presentes para que la enfermedad ocurra, pero no necesariamente causa directa de esta condición. La HPB es un proceso relacionado con la edad, con una prevalencia histológica del 10% en hombres de 30 años, 20% para 40 años, 50% en 50 y 60 años y 80 y 90% en hombres de 70 y 80 años(6).

Es conocido que la etiología de la hiperplasia prostática benigna no está suficientemente clara, si hay conocimiento de los factores de riesgo sean modificables o no, los no modificables son bien conocidos y estudiados: la edad, genética y raza(4). **La edad** juega un papel fundamental, pues está más que confirmado por múltiples estudios que el aumento del volumen prostático total (VPT) se asocia con el envejecimiento(2). Estudios de autopsias han demostrado evidencia histológica de HPB en el 8% de hombres con rango de edad 31- 40 años y más del 70% en hombres de 70 años(6).

Por ejemplo, en un estudio longitudinal realizado en Baltimore se concluyó que el VPT incrementa a un promedio de 0,6 mL por año (rango -9.9 a 62,1mL), lo que representaba un cambio anual promedio del 2.5% (7- 8). **Genética:** La HPB familiar se caracteriza por un tamaño de próstata más grande y diagnóstico a edad más temprana que la esporádica(9). Se realizó un estudio retrospectivo de casos de pacientes con HPB tratados quirúrgicamente vs sujetos control en Johns Hopkins, cuyos resultados sugieren que existe un patrón de herencia autosómico dominante. De tal manera que podría atribuirse que el hecho de que aproximadamente el 50% de los hombres sometidos a prostatectomía por HPB antes de los 60 años podría ser una forma hereditaria de la enfermedad(10). Por ejemplo, en una población china se analizaron 14 polimorfismos de un solo nucleótido asociados con cáncer de próstata, se encontró variantes genéticas en 2q31 y 5p15 asociadas con HPB agresiva(11).

**Raza:** Se ha estudiado que la raza tiene cierta influencia en el desarrollo de HPB. En Estados Unidos se realizó un estudio de 2.480 hombres, los resultados revelaron que los STUI eran más severos en hombres de raza negra vs hombres de raza blanca(12). El riesgo relativo por edad de HPB que requiere cirugía es similar entre hombres negros y blancos; sin embargo, los hombres negros menores de 65 años necesitan tratamiento más frecuentemente(8). Otro estudio analizó a 5.667 hombres del grupo placebo que participaron en el "*Prostate Cancer prevention Trial*", los resultados revelaron que el riesgo de HPB fue 41% más alto para hombres de raza negra e hispanos, en comparación con los hombres de raza blanca. El aumento de HPB grave fue de 68% y 59% respectivamente (13).

Hoy día se da mucha importancia a los factores de riesgo modificables y que cumplen un papel fundamental en la fisiopatología, prevención y manejo de la hiperplasia. El síndrome metabólico es un grupo de enfermedades médicas dentro de las cuales están la hipertensión, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, obesidad, y la resistencia a la insulina que representan factores de riesgo modificables(14). Múltiples meta análisis han reportado que los pacientes con síndrome metabólico tienen volumen total de próstata significativamente más alto con hombres que no presentan estas afecciones(15-16).

## **FISIOPATOLOGÍA.**

La HPB ocurre cuando existe crecimiento de células epiteliales y del estroma en la zona de transición de la próstata, rodeando la uretra(1-2). Si bien, el mecanismo fisiopatológico no se encuentra totalmente definido, es de tipo multifactorial. Está claro que uno de los factores más importantes en su desarrollo son los niveles de andrógenos, específicamente la testosterona(9). La testosterona se produce en los testículos, se une al receptor de andrógeno en las células epiteliales y del estroma de la próstata. En las células estromales la testosterona se convierte en dihidrotestosterona (DHT) por medio de la enzima 5-alfa reductasa tipo 2(17). Se ha propuesto que el desarrollo de HPB es por un desequilibrio entre la proliferación y apoptosis celular mediado por DHT, donde los procesos proliferativos predominan (3). Otros factores de crecimiento estimulados por la DHT son factor de crecimiento similar a la insulina (IGFs), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento de Queratinocitos (KGF); éstos participan en la modulación de la proliferación celular en la próstata(2-17).

En el tejido prostático el receptor adrenérgico más importante es receptor alfa1A, es el encargado de mediar la contracción de músculo liso presente en la próstata (3). Se ha demostrado que la cantidad de receptores aumenta en HPB, por lo tanto, la estimulación por medio de actividad nerviosa simpática resulta en mayor resistencia en la uretra prostática y por lo tanto síntomas obstructivos al flujo de salida(17).

La inflamación también forma parte fundamental de la patogenia de la enfermedad a través de citoquinas que promueven crecimiento celular o contracción de la musculatura lisa(18). La próstata es un órgano inmunocompetente, en el cual la respuesta inmune es mediada principalmente por linfocitos T; las células T reguladoras se localizan en el estroma; las T citotóxicas se distribuyen en el área peri glandular 18). Se han identificado niveles altos de IL2,IL4,IL7,IL17, IFN gamma en tejidos con HPB . La Inflamación crónica se relaciona con una regulación positiva de la ciclooxigenasa 2 en el epitelio glandular, lo cual provoca glándulas en estado proinflamatorio que promueven proliferación de células prostáticas(2). Esta condición contribuye a la lesión tisular, se liberan citoquinas y aumenta la cantidad de factores de crecimiento, promoviendo un círculo vicioso local(18).

## **BIBLIOGRAFÍA:**

- 1.- Mc AnnchJ, Lue T. Smith y Tanago, Urología general. 18 ed. México: Editorial Mc Graw Hill; 2013
- 2.- Sandoval Gutiérrez J Ángel E, Fonseca Andrade JE, Bautista Frausto JH, Mora Vázquez CA. Hiperplasia prostática benigna: Artículo de revisión. Cienc Lat Rev Científica Multidiscip. marzo de 2022;6(2):423-38
- 3.- The global, regional, and national burden of benign prostatic hyperplasia in 204 countries and territories from 2000 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. October 2022 The Lancet DOI:[10.1016/S2666-7568\(22\)00213-6](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00213-6).
- 4.- Chughtai B, Forde JC, Thomas DDM, Laor L, Hossack T, Woo HH, et al. Benign prostatic hyperplasia. NatRevDis Primer. 5 de mayo de 2016;2(1):16031.
- 5.- Instituto Nacional de estadística de Venezuela, CENSO 2011.
- 6.- Berry SJ, Coffey DS, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984; 132 (3):474-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6206240>
- 7.- Li S hui, Yang Q fang, Zuo P yuan, Liu Y wei, Liao Y hua, Liu C yun. Prostate volume growth rate changes over time: Results from men 18 to 92 years old in a longitudinal community-based study. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. diciembre de 2016;36(6):796-800.
- 8.- Loeb S, Kettermann A, Carter HB, Ferrucci L, Metter EJ, Walsh PC. Prostate Volume Changes Over Time: Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Urol. octubre de 2009;182(4):1458-62.

9.- McVary KT. Epidemiology and pathophysiology of benign prostatic hyperplasia [Internet]. Up to Date. 2023. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathophysiology-of-benign-prostatic-hyperplasia?search=hiperplasia%20prost%C3%A1tica%20benigna&source=search\\_result&selectedTitle=3~111&usage\\_type=default&display\\_rank=3#references](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathophysiology-of-benign-prostatic-hyperplasia?search=hiperplasia%20prost%C3%A1tica%20benigna&source=search_result&selectedTitle=3~111&usage_type=default&display_rank=3#references)

10.- Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, Childs B, Walsh PC. Genetic Susceptibility of Benign Prostatic Hyperplasia. J Urol. julio de 1994;152(1):115-9.

11.- Qi J, Tian L, Chen Z, Wang L, Tao S, Gu X, et al. Genetic Variants in 2q31 and 5p15 Are Associated with Aggressive Benign Prostatic Hyperplasia in a Chinese Population: Association of *IRX4* and BPH Severity. The Prostate. Agosto de 2013;73(11):1182-90

12.-Sarma AV, Wei JT, Jacobson DJ, Dunn RL, Roberts RO, Girman CJ, et al. Comparison of lower urinary tract symptom severity and associated bother between community-dwelling black and white men: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status and the Flint Men's Health Study. Urology. junio de 2003;61(6):1086-91.

13.- Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, Neuhouster 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. J Urol. abril de 2007;177(4):1395-400

14.- Wang YB, Yang L, Deng YQ, Yan SY, Luo LS, Chen P, et al. Causal relations hip between obesity, lifestyle factors and risk of benign prostatic hyperplasia: a univariable and multivariable Mendelian randomization study. J Transl Med. 29 de octubre de 2022;20(1):495.

15.- Gacci M <sup>1</sup>, Corona G, Vignozzi L, Salvi M, Serni S, De Nunzio C, et al Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis BJU Int2015 Jan;115(1):24-31

16.-Hammarsten J. Components of the metabolic syndrome Risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. Prostate Cancer ProstaticDis. 1998; 1:157-62

17.- Rastrelli G, Vignozzi L, Corona G, Maggi M. Testosterone and Benign Prostatic Hyperplasia. Sex Med Rev. abril de 2019;7(2):259-71.

18.- Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, Mondaini N, Novara G, Salonia A, et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH): Chronic prostatic inflammation in BPH pathogenesis and progression. BJU Int. agosto de 2013;112(4):432-41.