

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

**ALTERACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO Y ENZIMAS HEPÁTICAS (ALT -
AST- GGT) COMO FACTORES ASOCIADOS A HIPERPLASIA
PROSTÁTICA BENIGNA EN PACIENTES QUE ACUDIERON A CONSULTA
EXTERNA DE UROLOGÍA EN EL HOSPITAL PABLO ARTURO SUAREZ
DE QUITO EN EL PERÍODO ENERO 2017 - MAYO 2018**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO
CIRUJANO**

AUTORES

JOSÉ JULIO LARA CABRERA

SHEYLA YAMILETH PARRA CALDERÓN

DR. GUILLERMO JARAMILLO DÁVALOS

DIRECTOR

Hospital Pablo Arturo Suárez, Servicio de Urología – Consulta Externa.

Quito – Ecuador, 2018

AGRADECIMIENTOS

A Dios y mi Madre Dolorosa, quienes cuidan de mí y me brindan salud y bienestar cada día convirtiéndose en mi energía y pilar fundamental para superarme, planteándome duros desafíos para mi vida profesional. Es esencial para mí, agradecer a mi familia que día a día me ha enseñado algo nuevo y diferente no solo para triunfar sino para equivocarme y así aprender y salir adelante. A mi tan querido y amado padre, orgullo y ejemplo para mí, por su fortaleza, liderazgo, valentía, perseverancia y valor para tomar buenas y malas decisiones que lo han llevado a superarse y enseñarme el verdadero sentido de la vida que es ser y hacer feliz a la gente con mi trabajo, esforzándome y estudiando para alcanzar así mis sueños, metas y buenos caprichos. A mi santa madre, embajadora de la humildad, sencillez y bondad, la mujer más hermosa del planeta en que vivimos, cada momento en que me ha acompañado, cada día que me ha llevado entre sus brazos, desde mi concepción, gracias por enseñarme con tanto cariño que esta vida está diseñada para gente que quiere servir a los demás con su trabajo y su humildad. A mi valiente hermano Mati, Titi , Chico y demás formas en que me refiero a él, simplemente por ser el personaje que alimenta mi alma para seguir guiándolo por el mejor camino, gracias a ti por tu carisma único y personalidad perfecta que tan solo con una sonrisa me lleva a la felicidad. A mi compañera y amiga de la vida Dra. Sheylita Parra por convertirse en el pilar fundamental de este trabajo de titulación ya que con su inteligencia, conocimiento, entrega, paciencia, lealtad y amor pudo encaminarse junto a mí en esta ardua labor, fruto de un fuerte trabajo y apoyo mutuo que jamás ha faltado entre nosotros. No me olvidaría jamás de mencionar a Fercho y Betto que más que mis mascotas son mis hermanos que con sus miradas puras me han alentado en momentos muy difíciles.

A todos ustedes les llevo en mi corazón cada día de mi vida.

Dr. Guillermo Jaramillo Dávalos, gracias por formar parte desde un inicio de este trabajo de titulación, al aceptar convertirse en nuestro guía, compartiéndonos su conocimiento, analizando con detalle cada línea redactada y brindándonos su paciencia, demostrando así su eficacia como médico y docente.

José Julio Lara Cabrera

A Dios, quien me permite día a día despertar y cumplir mis sueños, él me ha dado salud y la capacidad para lograr la meta que el día de hoy estoy alcanzando. A mi Padre, un ser lleno de paciencia y amor, hombre luchador y trabajador que siempre puso toda su confianza en mí, él es un ser esencial en mi vida llenándome de amor y enseñándome que la bondad hace grande a las personas. A mi Madre hermosa, mi mejor amiga, que siempre me ha apoyado y entre sus brazos a sabido siempre consolar todos mis males, ella es quien me ha ensañado a ser una persona fuerte para superar así los obstáculos de la vida. A mi Hermana, mi compañera de vida, por ser mi ejemplo, mostrándome siempre el mejor camino a seguir. A mi cuñado que llevo a nuestras vidas a brindar más felicidad y unión. Además, debo agradecer a Luisito que en sus 16 años de vida junto a mí me enseñó el amor más puro que un ser vivo puede brindar. Mi familia es el pilar de mi vida y todos los días agradezco por tenerles y por cada una de las vivencias juntos.

Gracias infinitas a mi gran amigo José Julio por su apoyo y su amor. Hacer este trabajo significó un camino arduo lleno de inconvenientes, sin embargo, gracias a ti fue una experiencia única que siempre llevaré en mi corazón. Gracias por permitirme alcanzar nuestros sueños juntos.

Me es indispensable agradecer también a mi director de tesis el Doctor Guillermo Jaramillo Dávalos, gracias por transmitir todo su conocimiento y brindarnos una guía que fue esencial para la culminación de este trabajo.

Sheyla Parra C

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	1
TABLA DE CONTENIDO.....	3
LISTA DE ABREVIATURAS	6
LISTA DE TABLAS	9
LISTA DE ILUSTRACIÓN	9
RESUMEN.....	10
ABSTRACT	12
CAPÍTULO I.....	14
1.1 INTRODUCCIÓN	14
CAPÍTULO II	16
2.1 MARCO TEÓRICO.....	16
2.1.1 La próstata.....	16
2.1.2 Hiperplasia Prostática Benigna	17
2.1.2.1 Definición.....	17
2.1.2.2 Epidemiología	18
2.1.2.3 Factores de riesgo.....	19
2.1.2.4 Factores de protección	21
2.1.2.5 Etiopatogenia.....	21
2.1.2.5.1 Papel de los andrógenos y estrógenos.....	22
2.1.2.5.2 Rol de los factores de crecimiento	25
2.1.2.5.3 Factores Genéticos	27

2.1.2.6 Inflamación prostática	28
2.1.2.7 Lípidos y enzimas hepáticas en la hiperplasia prostática benigna	29
2.1.2.8 De la etiopatogenia de la hiperplasia prostática benigna a la clínica	45
2.1.2.9 Evaluación de un paciente con hiperplasia prostática benigna	46
CAPÍTULO III	50
3.1 METODOLOGÍA	50
3.1.1 Justificación y planteamiento del problema	50
3.1.2 Pregunta de investigación	52
3.1.3 Línea de investigación	52
3.1.4 Hipótesis	52
3.1.5 Objetivos de investigación	52
3.1.5.1 Objetivo general:	52
3.1.5.2 Objetivos específicos:	52
3.1.6 Tipo de estudio	53
3.1.7 Operacionalización de variables del estudio	53
3.1.8 Población y muestra	56
3.1.9 Selección de participantes	57
3.1.9.1 Criterios de inclusión	57
3.1.9.2 Criterios de exclusión:	57
3.1.10 Procedimiento de recolección de información	58
3.1.11 Plan de análisis de datos	59
3.1.12 Aspectos Bioéticos	60
CAPÍTULO IV	61
4.1 RESULTADOS	61
4.1.1 Estadística descriptiva	61
4.1.2 Estadística inferencial	69

CAPÍTULO V	70
5.1 DISCUSIÓN	70
CAPÍTULO VI.....	73
6.1 CONCLUSIONES	73
6.2 RECOMENDACIONES	73
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75
TABLAS	82
ANEXOS	83

LISTA DE ABREVIATURAS

Alanino Aminotransferasa (ALT)

Antígeno Prostático Específico (APE)

Antiinflamatorios No Esteroideos (Aines)

Apolipoproteína (Apo)

Aspartato Aminotransferasa (AST)

Cáncer (CA)

Células Presentadoras De Antígenos (CPA)

Circunferencia Abdominal (CAb)

Complejo Mayor De Histocompatibilidad Tipo 1 (CMH-1)

Complejo Mayor De Histocompatibilidad Tipo 2 (CMH-2)

Dihidrotestosterona (DHT)

Enfermedad Del Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA)

Escala Internacional De Síntomas Prostáticos (IPSS)

Esteatohepatitis No Alcohólica (EHNA)

Esteatosis Hepática (EH)

Estrógenos (E)

Factor De Crecimiento De Fibroblastos (FGF)

Factor De Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF)

Factor De Crecimiento Similar A La Insulina (IGF-1)

Factor De Crecimiento Transformador Beta (TGF-B)

Factor De Crecimiento Fibroblástico Básico (Bfgf)

Factor De Crecimiento De Queratinocitos (KGF, FGF-7)

Factor De Crecimiento Epidérmico (EGF)

Factor De Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α)

Federación Internacional De Diabetes (FDI)

Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT)

Hígado Graso No Alcohólico (HGNA)

Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)

Hipertensión Arterial (HTA)

Hospital Pablo Arturo Suarez (HPAS)

Índice De Hígado Graso (IHG)

Índice De Masa Corporal (IMC)

Instituto Nacional De Estadísticas Y Censos (INEC)

Interferón Gamma (IFN- Γ)

Interleucina (IL)

Lipoproteínas De Alta Densidad (HDL)

Lipoproteínas De Baja Densidad (LDL)

Lipoproteínas De Densidad Intermedia (IDL)

Lipoproteínas De Muy Baja Densidad (VLDL)

Presión Arterial (PA)

Proliferador De Peroxisomas (PPAR)

Razón de Prevalencia (RP)

Receptores De Andrógenos (RA)

Receptores Estrogénicos (RE)

Receptores Tipo TOLL (TLR)

Síndrome Metabólico (SM)

Sistema Nervioso Central (SNC)

Sistema Nervioso Simpático (SNS)

Síntomas Del Tracto Urinario Inferior (STUI)

Testosterona (T)

Triglicéridos (Tg)

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Rangos de normalidad para el APE ajustado por la edad	49
Tabla 2 Datos Validos y Excluidos Por Variable.....	62
Tabla 3 Hiperplasia Prostática Benigna vs Alteración Presión Arterial	67
Tabla 4 Hiperplasia Prostática Benigna vs. Alteración de la Glicemia en Ayunas ...	68
Tabla 5 Hiperplasia Prostática Benigna vs. Alteración del Síndrome Metabólico	68
Tabla 6 Estadística Inferencial	69
Tabla 7 Valores de Laboratorio de Referencia	82

LISTA DE ILUSTRACIÓN

Ilustración 1 Hiperplasia Prostática Benigna vs Alteración del Colesterol Total	63
Ilustración 2 Hiperplasia Prostática Benigna vs Alteración del LDL	64
Ilustración 3 Hiperplasia Prostática Benigna vs. Alteración del HDL	64
Ilustración 4 Hiperplasia Prostática Benigna vs. Alteración de Triglicéridos	65
Ilustración 5 Hiperplasia Prostática Benigna vs. Alteración de AST	66
Ilustración 6 Hiperplasia Prostática Benigna vs. Alteración de ALT	67

RESUMEN

El crecimiento de la glándula prostática es un problema de salud prevalente y es preciso tomar en cuenta que existen factores endógenos y exógenos que influyen en dicho crecimiento por lo que resulta importante reconocerlos para así prevenir la hiperplasia prostática benigna (HPB). El estudio expuesto a continuación tuvo la finalidad de estudiar la alteración del perfil lipídico y enzimas hepáticas como factores asociados a la HPB. Corresponde a un estudio analítico observacional de corte transversal el cual buscó la asociación a través de un análisis estadístico bivariado entre la HPB con alteraciones de las enzimas hepáticas (ALT - AST - GGT), perfil lipídico (triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL); además se midió la prevalencia de la elevación y normalidad de los valores de las variables independientes en pacientes con dicho diagnóstico. Como muestra para el estudio se incluyó a pacientes con y sin diagnóstico de HPB, a través de un muestreo aleatorio, de un universo de 5049 que representa a pacientes que acudieron a consulta externa de Urología del Hospital Pablo Arturo Suárez en el período enero 2017 - mayo 2018, nuestra muestra correspondió a 537 pacientes. La medida de asociación para el análisis estadístico fue la razón de prevalencia (RP), además se analizó el valor p para encontrar o no significancia en los resultados del estudio. Resultados: la prevalencia de HPB en nuestro estudio fue de 54.2%, de los cuales el 31,3% (OR:1.56; P:0.085) presentó hipercolesterolemia, el 34.4% (OR:1.67; P:0.048) hipertrigliceridemia, el 28% (OR:2.12; P:0.000) presentó niveles elevados de PA, el 35% (OR:2.82; P:0.000) presentó hiperglicemia, el 39,4% (OR:1.23; P:0.46) no presentó incremento de ALT, el 36,7% (OR:1.31; P:0.32) no presentó incremento de

AST mientras que el 12,88% (OR:1.25; P:0.50) presentó aumento de GGT. Por otro lado, el 13% (OR:2.74; P:0.000) de pacientes con HPB presentaron SM. Conclusiones: La HPB estuvo asociada con la alteración de los valores de HDL, Tg, GLU, PA y SM. Sin embargo, no existió asociación significativa con la alteración de enzimas hepáticas. Se sugiere que en pacientes con diagnóstico de HPB o SM se realice un adecuado seguimiento para así evitar y disminuir la prevalencia de la coexistencia de estas dos patologías.

Palabras Clave: Hiperplasia Prostática, Síndrome Metabólico, Dislipidemias, Triglicéridos, Colesterol, Hígado.

ABSTRACT

The growth of the prostate gland is a prevalent health problem and it is necessary to take into account that there are endogenous and exogenous factors that influence this growth, which is why it is important to recognize them in order to prevent benign prostatic hyperplasia (BPH). The study presented below had the purpose of studying the alteration of the lipid profile and liver enzymes as factors associated with BPH. Corresponds to a cross-sectional observational analytical study which sought the association through a bivarial statistical analysis between BPH with alterations of liver enzymes (ALT - AST - GGT), lipid profile (triglycerides, total cholesterol, HDL and LDL); In addition, the prevalence of the elevation and normality of the values of the independent variables in patients with said diagnosis was measured. As a sample for the study, patients with and without diagnosis of BPH were included, through a random sample, of a universe of 5049 that represents patients who attended the outpatient clinic of Urology of the Hospital Pablo Arturo Suárez in the period January 2017 - May 2018, our sample corresponded to 537 patients. The measure of association for the statistical analysis was the prevalence ratio (PR), in addition the p-value was analyzed to find or not significance in the results of the study. Results: the prevalence of BPH in our study was 54.2%, of which 31.3% (OR: 1.56; P: 0.085) presented hypercholesterolemia, 34.4% (OR: 1.67; P: 0.048), hypertriglyceridemia, 28 % (OR: 2.12, P: 0.000) presented high levels of PA, 35% (OR: 2.82, P: 0.000) presented hyperglycemia, 39.4% (OR: 1.23, P: 0.46) did not present ALT increase , 36.7% (OR: 1.31; P: 0.32) showed no increase in AST, while 12.88% (OR: 1.25; P: 0.50) showed an increase in GGT. On

the other hand, 13% (OR: 2.74; P: 0.000) of patients with BPH presented MS. Conclusions: BPH was associated with the alteration of HDL, Tg, GLU, PA and SM values. However, there was no significant association with the alteration of liver enzymes. It is suggested that in patients diagnosed with BPH or MS, adequate follow-up be carried out in order to avoid and reduce the prevalence of the coexistence of these two pathologies.

Key Words: Prostatic Hyperplasia, Metabolic Syndrome, Dyslipidemias, Triglycerides, Cholesterol, Liver.

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la hiperplasia prostática benigna (HPB) aumenta gradualmente con la edad de la misma forma que sucede en la dislipidemia. En efecto, posterior a su síntesis, el colesterol se acumula en las células prostáticas; proceso que resulta ser proporcional a la edad.

Se ha evidenciado un mayor nivel de colesterol en células de adenoma prostático que en células prostáticas normales (Hung-Jen, y otros, 2017). Es así que al afirmar el importante rol del colesterol en esta patología nos resulta pertinente demostrar tal asociación.

La HPB es una patología urológica que resulta de un continuo proceso inflamatorio de la glándula prostática, se ha logrado identificar en más del 77% de pacientes con hiperplasia prostática benigna una inflamación histológica crónica (Nickel, y otros, 2008). Dado al gradual crecimiento prostático surge sintomatología miccional que varía en intensidad y que no depende únicamente de la magnitud de la obstrucción (Pérez Guerra, Molina Cuevas, Oyarzábal Yera, & Mas Ferreiro, 2011).

El grado de inflamación de la glándula prostática se encuentra relacionado con el volumen de la misma, éste crecimiento prostático está influenciado a la vez por determinantes metabólicos, donde los lípidos tienen un papel importante, esencialmente el aumento de triglicéridos (Tg) y la disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL), los cuales son capaces de promover la inflamación de las células prostáticas (Vignozzi, y otros, 2014). Por otra parte, los hepatocitos han

resultado ser víctimas del exceso de adipocitos acumulados en el organismo, se ha observado que la dislipidemia tiene relación directa con la adiposidad hepática traducida en la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), por lo que esta patología ha pasado a formar parte del síndrome metabólico (SM) contribuyendo sinérgicamente al proceso inflamatorio prostático. Por lo tanto la elevación de Tg, disminución de HDL y alteración de enzimas hepáticas (ALT, AST, GGT) podrían intervenir en la remodelación del tejido prostático en la HPB (Russo, y otros, 2016).

Cabe mencionar que los hombres presentan valores séricos circulantes de gamma glutamil transpeptidasa (GGT) mayores en relación a las mujeres, entendiéndose que la razón de esto, podría ser la existencia de GGT en la próstata y vesículas seminales, nos resulta importante determinar si existe o no incremento en la GGT sérica en pacientes con HPB, para así definir si podría llegar a ser conveniente incluir la determinación de GGT en sangre como parámetro a tomar en cuenta en la prevención de esta patología (Díaz-Pérez, Hernández-Manzanares, Montes-Martínez, & Sánchez-Valdivieso, 2015).

CAPÍTULO II

2.1 MARCO TEÓRICO

2.1.1 La próstata

El desarrollo de la próstata surge a partir de evaginaciones tubulares del epitelio uretral que se origina en el endodermo. Estas están localizadas por arriba y abajo del conducto mesonéfrico y a la semana 16 se habrán desarrollado en cinco grupos. Las evaginaciones, posterior a un proceso de ramificación, formarán un sistema de conductos que se unen a las células mesenquimatosas. Dichas células se desarrollan volviéndose más densas en la periferia formando así la capsula prostática. Por otra parte, el estroma muscular presentará un desarrollo sustancial a la semana 22 que continuará hasta el nacimiento. Los cinco grupos antes mencionados formarán los 5 lóbulos de la próstata: anterior, posterior, medio y dos laterales. Se ha mostrado que, bajo la influencia androgénica la interacción entre la mesénquima y el epitelio del seno urogenital da como resultado la formación de la próstata; en contraparte, existe un factor llamado Activina A que permite la homeostasis del tejido al inhibir la ramificación excesiva para regular el crecimiento de este órgano (Tanagho & Nguyen, 2013).

La próstata se ubica por debajo de la vejiga, rodea la primera parte de la uretra, pesa aproximadamente 20 gramos en varones entre 20 y 30 años de edad y mide 2 cm de espesor, 3cm de largo y 4 centímetros de ancho. Está formada por alrededor de 40

glándulas tuboalveolares compuestas por un epitelio cubico a cilíndrico, estas glándulas contienen cuerpos amiláceos redondos y eosinófilos que aumentan en número con la edad, los cuales pueden llegar a calcificarse y aparecer en el esperma. Las glándulas alveolares se vacían en conductos excretores que presentan un epitelio cilíndrico simple, mismo que se transforma en epitelio de transición cerca de la desembocadura de la uretra. Por la parte posterior de la glándula se encuentran los dos conductos eyaculadores, los mismos que desembocan en el verumontánium. Además de los 5 lóbulos antes mencionados presenta 4 zonas de importancia clínica e histológica: 1. *Zona Central*: Rodea a los conductos eyaculadores y contiene glándulas submucosas. 2. *Zona Periférica*: De mayor tamaño, contiene glándulas principales y además es el sitio donde se origina el carcinoma prostático. 3. *Zona Periuretral o De Transición*: Contiene glándulas mucosas que se extienden hacia la musculatura que rodea a la uretra y es de donde procede la HPB. 4. *El Estroma Fibromuscular Anterior*: Considerado como cuarta zona (Tanagho & Lue, Anatomía Del Aparato Genitourinario, 2013), (Geneser, 2009).

2.1.2 Hiperplasia Prostática Benigna

2.1.2.1 Definición

Se define a hiperplasia prostática benigna (HPB) como el aumento no maligno del tamaño de la glándula prostática, que se ve influenciada por una proliferación variable de elementos glandulares, musculares y del estroma.

2.1.2.2 Epidemiología

A nivel mundial la HPB es una de las patologías urológicas más frecuentes en adultos, tiene más prevalencia a partir de los 50 años de edad. Al hablar de un diagnóstico histológico, la prevalencia aumenta con la edad, se presenta en un 8 % en varones de 31 a 40 años y aumenta al 60% en varones de 51 a 60 años, a más del 80% en varones mayores de 80 años. En cuanto a la prevalencia de los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) se registra una prevalencia de 26%, 33%, 41% y 46% a los 50, 60, 70 y 80 años de edad respectivamente (Foster, y otros, 2018) (Cunningham & Kadmon, 2018).

En el Ecuador no se disponen datos de prevalencia de HPB actualizados los últimos datos disponibles son los publicados por el instituto nacional de estadísticas y censos (INEC) en el 2016, que indican que esta patología es la séptima causa de morbilidad en los hombres, con un número de egresos hospitalarios de 6698 y una tasa de 8,18 (Instituto Nacional de estadísticas y censos (INEC), 2016). Al comparar estos datos con los registros de los últimos tres años podemos mencionar que, si bien esta patología ha permanecido dentro de las diez primeras causas de morbilidad masculina, se ha evidenciado un número mayor de egresos en el último registro disponible correspondiente al año 2016, lo que afirma que, a nivel país la prevalencia de esta patología ha ido en aumento, provocando un incremento en la morbilidad masculina traducida en un mayor número de visitas a unidades médicas, lo que ocasiona un cambio en la calidad de vida. Así, en el 2013 la HPB ocupaba el octavo lugar dentro de las 10 principales causas de morbilidad masculina con un número de egresos de 6258 y una tasa de 8.01 (Instituto Nacional de estadísticas y censos

(INEC), 2013) que disminuyó en el 2014, ocupando el noveno lugar con 6030 egresos y una tasa 7.59, (Instituto Nacional de estadísticas y censos (INEC), 2014) y por último, en el 2015 ocupó nuevamente el octavo lugar con 6438 número de egresos y una tasa de 7.99 (Instituto Nacional de estadísticas y censos (INEC), 2015).

2.1.2.3 Factores de riesgo

- **RAZA:** Se han realizado varios estudios observacionales que han comparado a hombres blancos, negros y asiáticos sin lograr establecer una clara conexión entre la raza y la presencia de HPB ni diferencias en cuanto a prevalencia de dicha patología. Sin embargo, se han logrado evidenciar que en los hombres de raza negra se registra un mayor porcentaje de tratamiento quirúrgico antes de los 65 años además de un incremento en el tamaño de la zona de transición y el volumen total prostático en comparación a los hombres blancos (Lim, 2017) (Cunningham & Kadmon, 2018). En una muestra de 2480 hombres estadounidenses blancos y negros con HPB se comparó la presencia de STUI concluyendo que los hombres de raza negra presentaron mayor sintomatología con un 41% frente a un 34% correspondiente a hombres de raza blanca (Sarma , y otros, 2003). Por otro lado, en la población asiática con HPB se ha evidenciado un menor riesgo de nicturia y necesidad de cirugía (Cunningham & Kadmon, 2018).

- ANTECEDENTES FAMILIARES: No se ha evidenciado una relación entre Cáncer (CA) de próstata con HPB, sin embargo, se ha revelado una asociación con el antecedente familiar de CA de vejiga.
- PROSTATITIS: El diagnóstico de prostatitis da un mayor riesgo de una posterior aparición de otros problemas urológicos como la HPB (Cunningham & Kadmon, 2018). La aparición de STUI están asociados con la inflamación prostática, suponiendo que mientras más extensa es dicha inflamación aparece mayor sintomatología, sin embargo, estudios de biopsia de la zona periférica de la próstata han mostrado que no existe asociación entre la extensión de la inflamación intraprostática con la progresión de sintomatología (Kulac, y otros, 2016).
- SÍNDROME METABÓLICO (SM): Por medio de la realización de un estudio transversal de casos y controles con el objetivo de observar la prevalencia de SM en pacientes con y sin el diagnóstico de HPB, DiBello. Et. Al (2016) refieren que el 26,5% de los hombres con HPB presentaron SM frente a un 20.9% en los pacientes control. Así se concluye que se evidencia una asociación entre estas dos patologías. Además, dos metanálisis indicaron que la presencia de SM en pacientes con HBP incrementa el volumen de la glándula prostática. Por otra parte, pacientes que presentan SM con su componente hepático (EHGNA) evidencian tendencia a presentar inflamación severa de la próstata (Cunningham & Kadmon, 2018).

2.1.2.4 Factores de protección

- El ejercicio físico ha demostrado disminución en la aparición de STUI
- El consumo de AINES está relacionado con un menor riesgo de HPB.
- Aunque controversiales, existe evidencia de que la existencia de algunos factores de protección como el consumo excesivo de alcohol y el tabaquismo puedan disminuir el riesgo de HPB (Cunningham & Kadmon, 2018).
- La dieta baja en grasa y rica en fibra, soya, semillas de lino, granos enteros, frutas y verduras demuestra un aumento más lento en el tamaño de la próstata (Ryl, y otros, 2015).

2.1.2.5 Etiopatogenia

Al hablar de HPB, nos referimos al aumento excesivo de células estromales y epiteliales en la zona peri uretral prostática. Puede deberse a una proliferación descontrolada o a una alteración en la apoptosis celular que desencadena una acumulación de las mismas. En efecto, los estímulos androgénicos, estrógenos, factores de crecimiento, neurotransmisores e interacciones entre epitelio y estroma podrían actuar individual o colectivamente en la etiopatogenia del desarrollo de la hiperplasia. El proceso de proliferación celular en la HPB es cuestionado al no existir evidencia de un proceso proliferativo activo, sin embargo, se menciona un crecimiento acelerado en el número de células en fases tempranas de la patología (Roehrborn, 2012).

Se describen principalmente dos tipos de células en la próstata, las células del epitelio y las del estroma fibromuscular (células de fibroblastos y músculo liso). La reducción en la relación epitelio / estroma junto a un desequilibrio en el crecimiento de las células antes citadas llevan a un rediseño micro nodular prostático característico de la HPB (Vignozzi, y otros, 2014).

Las hormonas esteroideas tales como andrógenos y estrógenos, actúan de manera importante en la proliferación, diferenciación e inhibición de la muerte celular. Se presume que, con el aumento de la edad, en la próstata se encuentran células madre que permanecen en forma silente pero que en ocasiones dan lugar a nuevas células capaces de proliferarse, madurar y entrar en apoptosis. La muerte celular programada es el mecanismo de homeostasis glandular, su supresión también resulta ser clave en el crecimiento prostático, ya que, al no existir diferenciación celular, se desencadena una acumulación de células envejecidas que influye en el aumento del tamaño de la glándula prostática.

2.1.2.5.1 Papel de los andrógenos y estrógenos

En 1976 John Hunter, fue uno de los primeros en demostrar la relación de los andrógenos con la glándula prostática, refiere en una de sus publicaciones que “La próstata...que en el macho perfecto son suaves y voluminosas con una secreción salada al gusto, en el animal castrado son pequeñas, fofas, resistentes y ligamentarías y tienen poca secreción” (Vignozzi, y otros, 2014). En efecto, los estímulos androgénicos son esenciales para el desarrollo normal de la glándula prostática, sin embargo, no es el único partícipe en la patogenia de la HPB, estudios realizados en

células prostáticas in vitro refuerzan esta teoría argumentando que ninguna hormona esteroidea tiene acción mitógena (Roehrborn, 2012).

La dihidrotestosterona (DHT) es el metabolito activo de la testosterona (T), representa el 90% de los andrógenos prostáticos totales. Es el andrógeno de mayor importancia dentro de la patología de la HPB y su formación se da a partir de la enzima 5α reductasa. Esta última, tiene dos isoenzimas la tipo 1, vinculada más al CA de próstata y la tipo 2, predominante en las células del estroma prostático y ausente en las células epiteliales, encontrándose además en tejidos extra prostáticos (Roehrborn, 2012), (Cunningham & Kadmon, 2018), (Vignozzi, y otros, 2014).

Un estudio prospectivo multicéntrico (European Male Aging Study) realizado con una corte de 409 pacientes masculinos entre 40 y 79 años de edad, comprueba que no existe relación directa entre el nivel de T y los STUI. Se presentó una asociación negativa entre la T libre y la puntuación de la escala internacional de síntomas prostáticos (IPSS) (Corona, y otros, 2010).

En consecuencia, se podría plantear la hipótesis de que la DHT intraprostática juega un rol clave para el crecimiento prostático en comparación a la T ya que no se ha encontrado una relación directa entre ésta y el volumen prostático. Además, en los hombres, a partir de la conversión de la androstenediona por acción de la enzima aromatasa, se obtienen los estrógenos (E). El estrógeno más relevante es el estradiol, aproximadamente el 20 % proviene de producción testicular, otro 20% por conversión periférica de la estrona y un 60 % de la aromatización periférica de la testosterona (Cunningham & Kadmon, 2018) (Knoblovits, 2003).

Los niveles de E aumentan con el envejecimiento y dado que se han evidenciado concentraciones elevadas en la próstata hiperplásica, se le ha dado un rol en la patología de la HPB. Estudios realizados en animales revelan que los estrógenos fortalecen la acción de los andrógenos sobre la glándula prostática al sensibilizarla. Resulta importante destacar que, el complejo estrógeno receptor promueve mayor proliferación o disminución de la apoptosis celular, incluso a pesar de que los andrógenos circulantes estén disminuidos o existan niveles normales de DHT intraprostática. También existe relación entre niveles de estradiol con el volumen prostático, además de ello se lo ha asociado con el riesgo de síntomas urinarios futuros. Andrógenos y estrógenos deben unirse a receptores específicos dentro de la célula prostática para cumplir con su función. Los receptores de andrógenos (RA) se localizan en células epiteliales prostáticas normales, sin embargo, en un tejido hiperplásico se pueden distribuir también en células estromales. La DHT a comparación con la T tiene mayor afinidad con estos receptores por lo que forma un complejo más estable. Durante el envejecimiento la concentración de receptores intraprostáticos es elevada, así como los niveles de DHT y E, se describe también mayor nivel de receptores en el tejido hiperplásico. Por otra parte existen dos tipos de receptores estrogénicos (RE), alfa y beta, el primer tipo de receptor está localizado en células del estroma a diferencia del segundo que se encuentra en células epiteliales prostáticas, estudios realizados in vitro relacionan niveles elevados del receptor alfa con un aumento del factor de crecimiento de fibroblastos 2 y 7. La próstata también posee receptores para progesterona, que además de fortalecer la actividad estrogénica, han demostrado asociación con genes que están relacionados con la fibrosis, la remodelación tisular y la inflamación prostática (Vignozzi, y otros, 2014)

(Roehrborn, 2012) (Cunningham & Kadmon, 2018). Por otra parte, existen receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) que están también involucrados en la etiología de la HPB. Estos receptores nucleares forman parte de la familia de factores de transcripción con características parecidas a receptores esteroideos. Regulan la expresión de genes implicados en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Se diferencian cuatro clases de receptores los α , β , δ y γ ; los γ están expresados principalmente en tejido adiposo, macrófagos, SNC, endotelio vascular y células pancreáticas, siendo los de mayor importancia a nombrar dentro de nuestro estudio. Además, estos cumplen un rol etiológico al actuar en la diferenciación y maduración de los adipocitos; también participan en la patogenia de la resistencia a la insulina (Ryl, y otros, 2015), (Carvajal, Hernández, & Moreno, 2007), (Abranches, Esteves, & Bressan, 2011), (McCullosh, 2017). Para finalizar, a pesar de que las hormonas esteroideas y sus receptores son necesarios en el desarrollo hiperplásico prostático no se ha demostrado que sean suficientes.

2.1.2.5.2 Rol de los factores de crecimiento

Los factores de crecimiento hacen referencia a moléculas peptídicas con acción estimulante o inhibitoria sobre el proceso de diferenciación celular. Junto al estímulo de hormonas esteroideas desencadenan una alteración en el equilibrio de la proliferación y muerte celular dando lugar al crecimiento del tejido prostático, siendo clave en la etiopatogenia de la HPB. Estos factores de crecimiento poseen receptores específicos regulados principalmente por los andrógenos, que en el caso de existir anomalías se suman al proceso de HPB. A pesar de que aún no se ha puntualizado a lo factores de crecimiento que intervienen en la HPB, se destaca el papel de factores

de crecimiento estimulantes tales como: factor de crecimiento de fibroblastos -1 (FGF-1), factor de crecimiento de fibroblastos -2 (FGF-2), factor de crecimiento de fibroblastos -7 (FGF-7), factor de crecimiento de fibroblastos -17 (FGF-17), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). Estos son modulados por la DHT y cumplen un papel importante en la proliferación celular dentro de la patología prostática. Por otro lado, se menciona al factor de crecimiento transformador beta ($TGF-\beta$) como inhibidor de dicha proliferación celular. Este inhibe a células epiteliales y potencia la mitosis de fibroblastos de células mesenquimáticas favoreciendo la expansión estromal. Además, es un inductor de la apoptosis celular por lo que cumple un papel desregulador en la HPB. Se citan también otros factores asociados con la HPB como factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), factor de crecimiento de queratinocitos (KGF, FGF7), y factor de crecimiento epidérmico (EGF). La hipoxia resulta ser un evento desencadenante en la producción de FGF-1 que a su vez iniciaría la producción de FGF-2 y FGF-7. Se describe también que los factores de crecimiento actúan como mediadores en la interacción entre estroma y epitelio. Estos aumentan la expresión de una proteína llamada CYR61 que asociada a la matriz extracelular es capaz de estimular la proliferación de células estromales y epiteliales prostáticas. Esta proteína es inducida por el ácido lisofosfatídico (factor de crecimiento lipídico endógeno) y al ser suprimida puede alterar la morfología celular. Está presente en cantidades mayores en la HPB (Roehrborn, 2012).

2.1.2.5.3 Factores Genéticos

Existe mayor riesgo de presentar hiperplasia prostática benigna en varones que tengan antecedentes de HPB en familiares de primera línea, teniendo un patrón de herencia autosómico dominante. Se describe una HPB familiar que se presenta con un mayor volumen prostático y con un diagnóstico a menor edad en comparación con la HPB esporádica (Cunningham & Kadmon, 2018). Aproximadamente el 50% de los varones con resolución quirúrgica antes de los 60 años podría deberse a una HPB familiar en comparación a solo el 9% después de los 60 años. Para el desarrollo de la HPB intervienen varios factores etiopatogénicos que han demostrado trabajar sinérgicamente, es así como los andrógenos influyen a los factores genéticos y viceversa. Por ejemplo, existen genes específicos que intervienen en la apoptosis celular, que se activan únicamente frente a la eliminación de andrógenos, contrario a lo que sucede en la HPB (Roehrborn, 2012).

¿Genes Asociados a Lípidos?

La 5 α -reductasa es una enzima importante para la conversión de T a su metabolito activo la DHT, su actividad está basada en dos isoenzimas la tipo 1 y la tipo 2 y cada una de estas esta codificadas por el gen SRD5A1 y SRD5A2 respectivamente, mismos que podrían tener un rol importante en la etiología de la HPB sabiendo que, el crecimiento de la glándula prostática es estimulado por andrógenos. Existen estudios que han comprobado que hay una relación entre HPB y polimorfismos de estos genes, sobre todo los de SRD5A2, uno de estos estudios reveló que los polimorfismos de los genes SRD5A1 y SRD5A2 pueden intervenir en la homeostasis

del perfil metabólico de los pacientes con HPB. Puntualmente el genotipo cc del polimorfismo SRD5A2 rs12470143 está asociado a niveles altos de HDL, protegiendo contra la HPB. (Ryl, y otros, 2017)

2.1.2.6 Inflamación prostática

Como parte de la patogenia de la HPB se involucra la inflamación, encontrándose infiltrados inflamatorios en tejido prostático hiperplásico. Este infiltrado en su mayoría contiene células T, células B y macrófagos. A través de la expresión de diferentes citoquinas se estimula el crecimiento de las células prostáticas y contracción del musculo liso (Roehrborn, 2012).

Las células estromales influyen en el proceso inflamatorio al comportarse como células presentadoras de antígenos (CPA). Expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1 (CMH-1) y del complejo mayor de histocompatibilidad tipo 2 (CMH-2). Son encargadas de activar a los Linfocitos T, que en su mayoría son CD4, los cuales regulan la secreción de citoquinas como: Interleucina 2 (IL-2), IL-4, IL-7, IL-17 e Interferón gama (IFN- γ). A su vez la IL-2, IL-7 y el IFN γ incrementan la producción de células estromales, IL -6 e IL -8 en la HPB. La IL-6 e IL-8 actúan como factores de crecimiento para las células prostáticas, además, la IL-8, que se expresa más en las células prostáticas epiteliales senescentes, induce al FGF-2 que es un factor de crecimiento epitelial y estromal potente, al igual que el FGF-7 quien también se encuentra presente en la HPB. Las células de la hiperplasia prostática benigna tienen receptores tipo TOLL (TLR), que al ligarse promueven la producción

de IL-8 e IL-6. Además, la citosina 1, que actúa inhibiendo los macrófagos se encuentra inhibida en la HPB (Penna, y otros, 2015).

2.1.2.7 Lípidos y enzimas hepáticas en la hiperplasia prostática benigna

A pesar de que la etiopatogenia de la HPB resulta ser compleja y poco dilucidada, es claro que posee un estímulo multifactorial. Factores como la predisposición genética, dieta, la inflamación y los trastornos endocrinos sobre todo la alteración en el metabolismo y hormonas esteroides sexuales tienen un papel crucial en el crecimiento de la próstata (Hung-Jen, y otros, 2017).

Vignozzi, et al, se basa en tres pilares hipotéticos propuestos para sustentar el crecimiento prostático y desarrollo de la HPB: la inflamación, las modificaciones en los niveles de hormonas esteroides y las alteraciones metabólicas. Estos pilares al trabajar sinérgicamente llevan a la regulación de factores de crecimiento, expresión de receptores tipo TOLL y conversión de células de la próstata en presentadores de antígenos, lo que en conjunto se traduce y predispone a un crecimiento de la glándula prostática (Vignozzi, y otros, 2014), (Ryl, y otros, 2015).

En 1988, Gerald Reaven, propuso el término clínico síndrome metabólico (SM), síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina. Con el transcurso de los años su incidencia ha ido en aumento progresivo lo que ha conllevado no solo consecuencias a nivel salud si no también socioeconómicos, registrándose que en los países desarrollados alrededor del 25% de personas de mediana edad presentan este síndrome (Ryl, y otros, 2015). En el año 2005 la federación nacional de diabetes estableció los criterios para el diagnóstico de SM como la presencia de tres o más de

los siguientes criterios: circunferencia abdominal (CAb) ≥ 94 cm, Tg ≥ 150 mg/dl o tratamiento para hipertrigliceridemia, HDL <40 mg o tratamiento para HDL reducida, presión arterial (PA) $\geq 130/85$ mmHg o uso actual de medicamentos antihipertensivos y glucemia en ayunas (GLU) ≥ 100 mg/dl o diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo II (Russo, y otros, 2015).

La prevalencia del síndrome metabólico aumenta con la edad de igual forma que sucede con la hiperplasia prostática benigna, varios estudios realizados muestran claramente una asociación importante entre dichas patologías. En un estudio realizado en 1998, en una población masculina sueca con diagnóstico de HPB y síndrome metabólico, Hammarsten et al., evidenciaron un incremento en el volumen prostático de hasta 49ml a diferencia de aquellos que presentaban HPB sin síndrome metabólico, en quienes se observó un volumen prostático de 28,5ml. Así mismo Ryl et al. concluyen en su estudio que pacientes masculinos con HPB presentan mayor riesgo de tener síndrome metabólico en comparación a varones que no presentan HPB (Ryl, y otros, 2015).

El SM está involucrado en la patogenia de algunas enfermedades, tales como : diabetes, hipertensión arterial, cáncer, aterosclerosis, entre otras. Es considerado como un estado inflamatorio sistémico que tras la inflamación crónica estimula la remodelación tisular. Dicha inflamación provocada por el SM es conocida como “metainflamación” aludiendo a un estado inflamatorio crónico cuyo punto de partida y estímulo principal es la acumulación de nutrientes en las células adiposas (Hung-Jen, y otros, 2017). En efecto Gacci et al. revela la existencia de una asociación clara

entre el SM y el aumento del volumen prostático así como también con la severidad de la inflamación intraprostática (Gacci, y otros, 2013).

Aunque se asociado al SM con el desarrollo de HPB no se conoce aún hasta el día de hoy con certeza la orientación de causalidad. A pesar de esto las alteraciones de las hormonas sexuales y los trastornos metabólicos sustentan la evidente asociación que existe entre estas dos patologías. Ryl et al. Afirman que los pacientes con HPB presentan mayores niveles de colesterol total (CT), lipoproteínas de baja densidad (LDL) e insulina, y bajos niveles de HDL, estimulando así al estado inflamatorio intraprostático que podría ser agravado por alteraciones en los niveles de hormonas esteroides sexuales. Es importante recalcar que los componentes que integran el SM, de manera individual, podrían influir en el estado inflamatorio y desarrollo de HPB en varones (Ryl, y otros, 2015).

Los lípidos son un grupo heterogéneo de biomoléculas que incluyen grasa, esteroides, ceras y aceites caracterizados por ser insolubles en agua. Dentro de las funciones de los lípidos hay que destacar la función estructural que ejercen al formar parte de las membranas celulares, también destaca su papel como regulador de la transcripción celular. Además, se evidencia que los lípidos influyen en la insulino resistencia (Ryl, y otros, 2015), (Botham & Mayes, 2007), (Karp, Las bases químicas de la vida, 2009).

Dentro de los lípidos se debe citar al colesterol, siendo el lípido de mayor abundancia de la membrana plasmática, es el principal esteroide en las células animales cumpliendo la importante función de precursor para otros esteroides que incluyen la

vitamina D, los ácidos biliares, las hormonas sexuales, las hormonas cortico suprarrenales, glucósidos cardíacos, entre otros. Además de formar parte de la estructura de las membranas celulares al ser parte de su bicapa (Botham & Mayes, 2007), (Lodish, y otros, 2005).

Los triglicéridos (Tg) o conocidos también como triacilgliceroles son ésteres del glicerol, alcohol y ácidos grasos, son de importancia ya que corresponden a la principal forma de almacenamiento de los ácidos grasos (Botham & Mayes, 2007). Tanto los Tg como el colesterol, son lípidos poco solubles que necesitan de una macromolécula para poder ser transportados por los líquidos corporales hacia los tejidos y viceversa. Esta macromolécula corresponde a las lipoproteínas, las cuales son un complejo grande formado por lípidos y proteínas que aparte de ser transportadores de dichas sustancias otra de sus funciones importantes es la absorción de ácidos grasos de cadena larga, colesterol y vitaminas liposolubles de los alimentos. Se diferencian 5 clases principales de lipoproteínas: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Al saber que los lípidos son menos densos que el agua debemos acotar que el HDL son las que poseen la menor cantidad de lípidos y por ende son las más densas. Cuando existen alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas los niveles plasmáticos de colesterol y/o Tg se incrementan, y así mismo las concentraciones de HDL son menores al rango normal, este trastorno del metabolismo es conocido como dislipidemia, que se ha convertido en uno de los factores de riesgo más frecuente para diferentes tipos de entidades patológicas. Es importante también mencionar que

existen proteínas que se combinan con lipoproteínas y forman apolipoproteínas (Apo), las cuales cumplen una función en la estructura, el ensamble y el metabolismo de las lipoproteínas al activar enzimas y actuar también como ligando de receptores, cada una de las partículas de las lipoproteínas tiene una molécula de ApoB, que es la principal proteína estructural y la más grande, correspondiendo su variante apoB-48 para quilomicrones y apoB-100 para VLDL, IDL o LDL. Existen otras apolipoproteínas que intervienen en el metabolismo de lipoproteínas con abundantes Tg (ApoC-I, ApoC-II como cofactor de la lipoproteinlipasa, ApoC-III inhibidor de lipoproteinlipasa) (Rader & Hobbs, 2016). El metabolismo de los lípidos inicia en el hígado con la síntesis de VLDL, cuyas partículas en un 60% tienen un núcleo de Tg y en un 20% ésteres de colesterol, este núcleo de Tg es hidrolizado por una enzima lipoproteinlipasa descomponiéndolo en ácidos grasos libres y glicerol que son liberados en el tejido adiposo y músculo. El flujo de los ácidos grasos libres hacia el hígado está asociado con un incremento en la producción de VLDL que como antes se ha mencionado abunda en Tg y contienen ApoB. La importancia que se da a la hipertrigliceridemia es debido a que actúa como un marcador de insulino-resistencia además se revela que, al ser un componente del SM, pacientes que tiene esta entidad poseen cantidades incrementadas de ApoC-III en las VLDL lo cual inhibe la lipoproteinlipasa contribuyendo aún más a la hipertrigliceridemia (Rosenson, 2017), (Eckel, 2016).

Los lípidos ocasionan inflamación crónica sistémica y a nivel local de la glándula prostática pudiendo ser este el mecanismo por el cual se conecta a la HPB. La hiperlipidemia tiene asociación directa con la severidad de la inflamación de las

células prostáticas. Se ha evidenciado en estudios in vitro el papel los lípidos al estimular la inflamación en estas células (Hung-Jen, y otros, 2017).

Normalmente la glándula prostática sintetiza colesterol, el cual se acumula en las células prostáticas gradualmente con el paso de los años. La prevalencia de hiperlipidemia, al igual que de HPB, incrementa con la edad, por lo que es evidente un mayor nivel de colesterol en las células de tejido prostático hiperplásico (Hung-Jen, y otros, 2017).

Claramente las dietas altas en calorías junto con la vida sedentaria pueden provocar una continua y exagerada secreción de insulina y a la vez alterar los valores séricos de lípidos, estudios en humanos y en animales han revelado que una dieta alta en grasa incrementa la predisposición a HPB. Al realizar un estudio durante 1 a 14 años con una cohorte de 35860 varones con HPB, dividida en un grupo con hiperlipidemia y uno sin hiperlipidemia, Hung-Jen, et al.(2017) afirman que, la hiperlipidemia presenta una asociación significativa con el desarrollo de hiperplasia prostática benigna tras demostrar que el primer grupo presentó mayor riesgo de desarrollar HPB. En efecto, al ser la hiperlipidemia un factor modificable la disminución de esta es crucial para prevenir la HPB. Parece ser probable que el estímulo inflamatorio en las células de la próstata son el enlace entre la HPB y los trastornos metabólicos, sobre todo haciendo referencia a aquellos relacionados con el metabolismo de lípidos y carbohidratos alterados. Sustentando esta idea se expone un estudio realizado por Ploumidou, et al. donde se alimento a dos grupos de ratas, el primero recibió cantidades grandes de manteca de cerdo y el segundo aceite de linaza, se demostro un aumento importante en el volumen de la próstata en el primer grupo a diferencia

del segundo en quienes el volumen de la próstata disminuyó. Además, en el primer grupo se observó un incremento en los receptores PPAR- γ y RA (Ryl, y otros, 2015).

La insulina es una hormona secretada por las células beta de los islotes de Langerhans que se encuentran en el páncreas, como respuesta al incremento de niveles de glucosa en la sangre. Interviene en el control de la captación de la glucosa en tejidos como el muscular y adiposo. La hiperinsulinemia que como antes se mencionó es producto del sedentarismo junto a una dieta hipercalórica, da paso a la resistencia a la insulina al originar un estímulo exagerado en las células, las cuales dejan de responder ante la presencia de dicha hormona (Karp, Señalización celular y transducción de señales: comunicación entre las células, 2009). Por otra parte, otro factor muy importante que incentiva a la insulino resistencia es la concentración elevada de ácidos grasos circulantes. Estos se originan principalmente de los reservorios de triglicéridos del tejido adiposo y de la lipólisis de lipoproteínas ricas en Tg por acción de la enzima lipoproteína lipasa. En efecto, la insulina es capaz de inducir esta enzima en el tejido adiposo. La presencia de insulina en los tejidos provoca inhibición de la lipólisis, por esto es tan notable que en la resistencia a la insulina existe un aumento en la lipólisis. Esto causa mayor generación de ácidos grasos libres los cuales afectan la captación de la glucosa mediada por insulina y posteriormente, se acumulan en reservorios como Tg, generándose así un círculo vicioso (Eckel, 2016).

Ryl et al. (2015) asocian a la insulino resistencia con la HPB, proponiendo que dicha resistencia a la insulina es producto de la hiperinsulinemia que a la vez estimula

concentraciones más elevadas de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1). En efecto, se ha comprobado que existen concentraciones séricas elevadas de IGF-1 en pacientes con SM; la IGF- 1 es una hormona de característica mitogénica que principalmente es sintetizada en el hígado, se menciona que su estructura es parecida a la de la insulina por lo que ha surgido la hipótesis de que podría ocupar sus receptores y así activar vías involucradas en el crecimiento y proliferación de células prostáticas. En este sentido en el estroma prostático el estrés de los fibroblastos estimula quinasas capaces de provocar la producción de IGF-1 que incentiva la división celular epitelial prostática (Grzesiak, y otros, 2018).

Existen autores que plantean la hipótesis de que el crecimiento prostático podría estar influenciado por la inflamación crónica estimulada por el SM e hiperinsulinemia. En efecto, componentes del síndrome metabólico tales como la elevación en la concentración de Tg junto a la disminución de niveles de HDL se han asociado significativamente con la inflamación prostática como consecuencia a la secreción de IL8 en respuesta a la insulina (Russo, y otros, 2015), (Russo, y otros, 2016). Se describen también otras evidencias sobre la relación entre el crecimiento prostático y la insulina. En un estudio realizado con una muestra de 422 pacientes diagnosticados de HPB, Persons et al. Evidenciaron que los pacientes con cifras elevadas de glicemia en ayunas (≥ 110 mg / dl) presentaron mayor probabilidad de agrandamiento de la glándula prostática a diferencia de aquellos con cifras normales. Así mismo, estos autores, posterior a estudios in vitro, han demostrado que es necesaria la insulina para el crecimiento prostático, encontrando también receptor de insulina en células epiteliales prostáticas (Russo, y otros, 2015).

Se ha confirmado que varones con circunferencia abdominal (CAb) elevada tienen más riesgo de presentar insulino resistencia, así como también un incremento progresivo en el tamaño de la glándula prostática. La CAb es otro componente importante dentro del SM siendo una medida que refleja el tejido adiposo visceral. Existen estudios que revelan que la presencia de obesidad central incrementa el riesgo de HPB. Giovannucci et al. después de realizar un estudio con una muestra de 25000 varones, concluyeron que la presencia de una elevación de CAb mayor de 109 cm aumenta el riesgo de presentar STUI y cirugía para HPB en comparación con los que presentaron una medida normal de CAb. Así mismo la Encuesta III De Examen Nacional De Salud Y Nutrición asoció al incremento de la CAb con los STUI. Ambos estudios han sugerido que hay mayor incremento del tamaño prostático en pacientes con elevación de CAb lo que podría incentivar a que los STUI aparezcan. A partir del estudio longitudinal de Baltimore, Parsons evidencia que con un incremento del índice de masa corporal (IMC) de $1\text{kg}/\text{m}^2$, el volumen prostático aumenta en 0.41ml . Además, que aquellos con un $\text{IMC} \geq 35\text{mg}/\text{m}^2$ presentaron 3.5 veces más de riesgo de HPB en comparación con aquellos con un $\text{IMC} \leq 25\text{mg}/\text{m}^2$ (Ryl, y otros, 2015).

Por otra parte, parece ser que la relación existente entre la insulino resistencia y la HTA está bien descrita. En condiciones normales, la insulina actúa como un vasodilatador, perdiendo esta característica ante la presencia de resistencia a la insulina.

De igual manera, normalmente estimula el Sistema Nervioso Simpático (SNS) lo cual se conserva incluso ante la presencia de insulino resistencia. A pesar de que la

insulino resistencia cumple un papel fundamental en la HTA, no es el único factor que contribuye, sino también la actividad vasoactiva del tejido adiposo peri vascular.

Últimamente se ha ido evidenciando que las vías simpáticas podrían tener un papel en la patogenia del desarrollo de HPB. En efecto, se ha planteado la hipótesis de que el estímulo simpático está aumentado en varones con dicha patología. La estimulación por parte del SNS da paso a que receptores α -adrenérgicos en los músculos lisos de la próstata lleven a un aumento en su tono muscular. Así mismo, bajo influencia de la hiperinsulinemia la actividad del SNS puede aumentar.

Dicho esto, a pesar de que la HTA e HPB tengan diferentes bases etiopatogénicas, están vinculadas con el SNS. Tanto la HPB como la HTA son entidades con una alta prevalencia, probablemente sustentada por el envejecimiento de la población. Ambos trastornos aparecen paralelamente en un 30% de la población masculina. En un estudio realizado en una población masculina con síntomas de HPB, Michel et al. demostraron una relación significativa entre la aparición de HTA e HPB (Roehrborn, 2012), (Ryl, y otros, 2015), (Russo, y otros, 2015).

Finalmente, es importante resaltar que los componentes del SM tanto individual como sinérgicamente juegan un papel crucial en el crecimiento de la glándula prostática. Así mismo, dichos componentes están involucrados en diferentes comorbilidades como la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) (Ryl, y otros, 2015).

Se define a la EHGNA como la acumulación de tejido graso en el hígado, obviando como estímulo el consumo excesivo de alcohol, definido como más de una toma al día para mujeres y dos tomas para hombres. Al tener una relación clara con la

insulino resistencia y obesidad, se la propone como un componente más del SM, considerándole como su manifestación hepática.

Durante las últimas décadas se evidencia que la prevalencia de la EHGNA ha ido en incremento progresivo, correspondiendo a un 5,5 % entre 1988 -1994, 9,8 % entre 1999-2004 y 11 % entre 2005-2008. La EHGNA abarca el hígado graso no alcohólico (HGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). El HGNA se diferencia de la EHNA por la intensidad de la asociación entre esteatosis hepática (EH) e inflamación. Dicha asociación es más significativa en la EHNA (Abdelmalek & Diehl, 2016).

Se entiende a la EH como la acumulación de Triglicéridos (Tg) en los hepatocitos. Esta acumulación, es consecuencia de la alteración en la síntesis de Tg por parte de dichas células hepáticas. Así mismo, la obesidad, como factor estimulante, desencadena un acúmulo de Tg en los hepatocitos. A nivel intestinal, este factor altera la permeabilidad de la pared y microflora, lo que provoca un fácil alcance al hígado de sustancias de origen intestinal. Estas sustancias incentivan a células hepáticas a promover mediadores inflamatorios involucrados en la inhibición de la acción de la insulina. Por otra parte, existen un conjunto de proteínas producidas por depósitos de tejido adiposo llamadas adipocinas (Abdelmalek & Diehl, 2016).

La adiponectina es una hormona que forma parte de las adipocinas, es secretada por el tejido adiposo que a nivel hepático se encarga de regular la glucosa. Incentiva la glucólisis y reduce la gluconeogénesis, por otro lado, interviene en el metabolismo de los lípidos estimulando la oxidación de los ácidos grasos, oponiéndose así a la

formación de Tg en el hígado. Así mismo, estimula la sensibilidad a la insulina (Gamberi, Magherini, Modesti , & Fiaschi, 2018).

Se describe una relación inversa entre los niveles de adiponectina y mediadores inflamatorios (IL-6 y TNF α), al contrario, se menciona que esta relación es positiva con niveles de IL-10 (citoquina antiinflamatoria).

Sabiendo que, se ha evidenciado que la secreción de adiponectina es inhibida por el estrés oxidativo en el tejido adiposo y que la EHNA está relacionada a un estado inflamatorio crónico, desencadenado por el estrés oxidativo y peroxidación lipídica, concentraciones de adiponectina en plasma disminuyen en presencia de EH y EHGNA en general (Gamberi, Magherini, Modesti , & Fiaschi, 2018).

En efecto, producto de la resistencia a la insulina aparece la hiperglicemia, misma que incentiva a la mayor producción de insulina, conllevando así una hiperinsulinemia que como previamente se ha ido mencionando provoca la captación de lípidos, síntesis de grasa y su acumulación hepática como Tg. A nivel hepático los triglicéridos ocasionan un daño indirecto a los hepatocitos, lo que estimula producción de citoquinas inflamatorias que alteran mecanismos de viabilidad del hepatocito, provocando su muerte. La EHNA resulta ser la manifestación morfológica de dicha injuria (Abdelmalek & Diehl, 2016).

Por lo tanto, la insulino resistencia resulta tener el papel fundamental que enlaza al SM con la EHGNA. La insulino resistencia estimula un incremento de ácidos grasos libres circulantes, así como la excesiva acumulación de triglicéridos a nivel hepático, lo cual sinérgicamente impulsa la inflamación.

Se liberan mediadores inflamatorios incluyendo TNF α , IL-1 e IL-6 por el tejido adiposo, y la proteína quimiotáctica 1 de los macrófagos es liberada por los adipocitos, siendo coadyuvante de la inflamación y a la vez liberando más citoquinas inflamatorias. Estudios revelan que sabiendo que el SM y la EHGNA estimulan la severidad de la inflamación, al coexistir juntas perjudican a la próstata (Russo, y otros, 2016).

Giorgio Ivan Russo et al. (2015) plantean la hipótesis de que existe relación entre la EHGNA con HPB y STUI. Aseguran también que, la coexistencia de la EHGNA con el SM, aumenta el riesgo de HPB y STUI.

El diagnóstico de rutina para la EHGNA se ha basado en el diagnóstico por imagen y biopsia de hígado, sin embargo, se sugiere el uso de los valores de IMC, CAb, Tg, GGT para el cálculo de índice de hígado graso (IHG), al cual se lo propone como un nuevo método de diagnóstico, evitando así métodos invasivos confirmatorios.

El cálculo de IHG tiene una sensibilidad de 82%, y especificidad de 72% como predictor para EHGNA. Un valor de IHG ≥ 40 indica la presencia de dicha patología, a continuación, se indica su fórmula:

$$(e^{0.953 \times \log(\text{Tg}) + 0.139 \times \text{IMC} + 0.718 \times \log(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{CAb} - 15.745})$$

$$\text{IHG} = \frac{\text{---}}{\text{---}} \quad \times 100$$

$$(1 + e^{0.953 \times \log(\text{Tg}) + 0.139 \times \text{IMC} + 0.718 \times \log(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{CAb} - 15.745})$$

En un estudio con una población italiana de 448 pacientes con STUI se utilizó el IHG como predictor de EHGNA relacionando cada uno de los componentes de dicho indicador. Se dividió a la muestra en 2 grupos el primero con un $IHG \geq 40$ y el otro con un $IHG \leq 40$, se evidenció que los pacientes del primer grupo mostraron mayor prevalencia de insulino resistencia, SM e incremento del volumen prostático. Además, encontraron que el riesgo de STUI fue dos veces mayor en el primer grupo que en el segundo (Russo, y otros, 2015).

La medición de enzimas hepáticas es útil para revelar daño en los hepatocitos, por lo que casi todas actúan como biomarcadores de algunas patologías. La GGT es una enzima hepática que se localiza en el retículo endotelial y células epiteliales de conductos biliares, pero también se puede encontrar en tejidos extra hepáticos (Pratt, 2016).

Adekola S.A et al. (2013) mencionan que existen niveles altos de GGT en la glándula prostática lo cual justifica la cantidad más elevada de esta enzima en los hombres en comparación con las mujeres. Se propone que la actividad incrementada de GGT sérica es producto de la patología prostática, sugiriendo su acción como marcador en la HPB.

Además de que la GGT tiene utilidad como indicador de daño hepático, también se le ha atribuido un papel importante como marcador de estrés oxidativo el cual aparece consecuente al desequilibrio entre la producción de radicales libres y la defensa antioxidante.

El estrés oxidativo está asociado con el daño de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Así mismo, producto de la peroxidación de ésteres y ácidos grasos poliinsaturados surge una sustancia llamada MDA, a la cual se le ha ameritado la función de indicador de peroxidación de lípidos que ha sido ocasionada por radicales libres, los cuales intervienen en la patología prostática.

Se menciona que el aumento en MDA refleja un incremento de estrés oxidativo en la HPB. En un estudio de casos y controles se midió la GGT sérica proponiéndola como biomarcador para el diagnóstico de HPB, sin encontrar significancia, sin embargo, fueron hallados mayores niveles de GGT en pacientes con HPB en comparación con los controles, lo que sugiere un incremento marginal en la producción de GGT en pacientes con HPB (Adekola, Popoola, Ogundiran, Oparinde, & Onuegbu, 2013).

De la misma manera, existe un estudio que evidencia una relación significativa entre el incremento en los niveles de antígeno prostático específico (APE) y los niveles de GGT, sugiriendo que, al existir tal relación entre ambos factores, el análisis de GGT sérico podría aumentar la sensibilidad del APE en el diagnóstico de entidades prostáticas (Díaz-Pérez, Hernández-Manzanares, Montes-Martínez, & Sánchez-Valdivieso, 2015).

Por otra parte, las aminotransaminasas son un grupo de enzimas hepáticas que también actúan como indicadores útiles de lesión de los hepatocitos. En este grupo están incluidas la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT). Son producidas en el hígado por lo que de ahí se deriva su función, sin

embargo, la AST tiene otros orígenes como el corazón, riñones, encéfalo, razón por la que se considera a la ALT más específica para valorar el daño hepático.

Estas enzimas se producen cuando el hepatocito sufre injuria, pasando a circulación a través de la membrana del hepatocito lesionada. Es importante resaltar que valores de estas enzimas no están relacionadas con la necrosis. Por ende, el aumento de estas transaminasas puede deberse a cualquier patología hepática, sin embargo, el patrón de incremento individual en cada una de ellas nos puede orientar hacia una patología específica. En efecto, el cociente AST – ALT suele ser menor a 1 en EHNA, así como una relación de 3 a 1 sugiere una hepatopatía alcohólica (Pratt, 2016).

Por lo tanto, tras saber que los trastornos en el metabolismo de los lípidos juegan un rol importante en el crecimiento de la glándula prostática al actuar como estimulantes y desencadenantes de eventos que contribuyen al estado inflamatorio, es importante resaltar que es recomendable el control del perfil lipídico, así como la PA , CAb y glicemia basal en pacientes diagnosticados de HPB, para así evitar un sobre diagnóstico de SM que ha demostrado mayor influencia y estímulo sobre el crecimiento prostático.

Así mismo, es fundamental contrarrestar patologías como la EHGNA, la cual en sinergia con el SM coadyuva aún más a dicho crecimiento. De esta manera, el control sérico de CT, HDL, LDL, Tg, ALT, AST y GGT en pacientes con HPB resulta crucial para evitar en dichos pacientes tanto el SM como la EHGNA que estimularían al crecimiento prostático, incentivando así al progreso de dicha patología. En efecto, el cambio en el estilo de vida de pacientes con HPB es

fundamental, proponiendo medidas dietéticas para evitar así trastornos metabólicos tales como hiperlipidemia o hiperglicemia.

2.1.2.8 De la etiopatogenia de la hiperplasia prostática benigna a la clínica

El crecimiento prostático es un proceso crónico que termina ocasionando obstrucción uretral, lo que causa dificultad en el vaciado vesical, este proceso se compone de una serie de fases: 1. *Fase de compensación*: Existe una hipertrofia del músculo detrusor por una sobreactividad contráctil que produce mayor presión a nivel de la vejiga lo que compensa el aumento de presión que existe sobre la uretra por el crecimiento prostático, lo que ocasiona clínica mínima o la evita por completo; 2. *Fase clínica*: Se produce la clínica que en conjunto se conoce como síndrome prostático, incluye retraso miccional, chorro débil y entrecortado y alargamiento del vaciado vesical, ocasionando un vaciado incompleto que da lugar al residuo posmiccional, esto se ocasiona por una pérdida de la capacidad contráctil; 3. *Fase de descompensación*: Con el tiempo la presión uretral vencerá al detrusor lo que empeora la sintomatología obstructiva, pudiendo llegar a retención urinaria incluso reflujo vesico-ureteral ocasionando dilatación ureteral bilateral con falla renal. Por otro lado, también se presentará la sintomatología irritativa por la modificación en la función de la vejiga (Grupo CTO, 2014).

¿El SM y EHGNA agravan los STUI en la HPB?

Generalmente los STUI son la manifestación clínica más común en los pacientes con HPB. La sintomatología urinaria en dicha patología es ocasionada no solo por la obstrucción en la uretra que provoca el crecimiento prostático y por la pérdida de

capacidad contráctil del musculo detrusor sino también por la irritación vesical consecuente a la modificación de su función. Varios estudios proponen una relación entre la presencia de SM y EHGNA con agravamiento de los STUI en la HPB probablemente por la etiopatogenia multifactorial que se presenta en ambas patologías y su componente inflamatorio crónico. Es así, que se ha demostrado mayor riesgo de presentar STUI graves en pacientes que presentan simultáneamente las dos patologías en comparación con los que presentan solo una de ellas (Russo, y otros, 2016), (Grzesiak, y otros, 2018), (Russo, y otros, 2015).

2.1.2.9 Evaluación de un paciente con hiperplasia prostática benigna

El diagnóstico de HPB confirmado se lo hace por medio de una muestra histopatológica, la cual no es siempre necesaria. Se la realiza únicamente en los pacientes con sospecha de cáncer. El diagnóstico presuntivo se establece por la presencia de STUI, con un examen físico orientado. Además, en ciertos casos es pertinente realizar exámenes complementarios, incluyendo exámenes de laboratorio e imagen (Cunningham & Kadmon, 2017). En efecto, para el adecuado diagnóstico es importe la realización de una historia clínica completa.

ANAMNESIS

En la historia clínica se recolectan datos orientados a la enfermedad pero que también son útiles para diagnóstico diferencial. 1. *Antecedentes*: Factores de riesgo como fumar, cirugías pélvicas o uretrales previas, uretritis o trauma uretral por riesgo de estenosis, enfermedades neurológicas por posible vejiga neurógena, enfermedades de trasmisión sexual, fármacos como diuréticos que aumentan la frecuencia

miccional, calcio antagonistas y antihistamínicos que ocasionan disminución en la contractibilidad de vejiga o antidepresivos tricíclicos por aumento de tono prostático.

2. *Signos y síntomas*: La sintomatología del tracto urinario inferior, es la forma en que la HPB se manifiesta, sin embargo, estos pueden estar presentes en otras patologías urológicas. Los STUI pueden ser de tipo obstructivo o irritativo, estos últimos son los que afectan en mayor medida la calidad de vida; Síntomas obstructivos: Dificultad para iniciar el chorro, chorro lento o débil, goteo postmiccional, micción intermitente, vaciado incompleto; Síntomas Irritativos: Polaquiuria, nicturia, urgencia miccional, incontinencia miccional, dolor suprapúbico. Para la valoración de los síntomas prostáticos tenemos una herramienta llamada “Escala Internacional de Síntomas Prostáticos” (IPSS), útil para evaluar la gravedad de los STUI en HPB, este cuestionario consta de 7 preguntas (Ver Anexo II), (Cunningham & Kadmon, 2017), (Brenes Bermúdez, y otros, 2010).

EXAMEN FÍSICO

Si bien es necesario el examen general, debe estar orientado en su mayoría al examen físico abdominal, pélvico-genital, y tacto rectal. *Examen físico general*: Determinar la presencia de fiebre, edemas, infección del tracto urinario inferior, puño percusión u otros signos de patología renal. *Examen físico abdominal*: Investigar masas o globo vesical. *Examen físico pélvico-genital*: Es necesario examinar el escroto, buscar masas o hidrocele, sensibilidad testicular, tamaño y consistencia. *Tacto Rectal*: Exploración urológica que en condiciones normales se lograría palpar una glándula simétrica del tamaño de una nuez, con dos lóbulos separados por un surco medio,

homogénea sin nódulos, en el examen se valora el estado de la mucosa rectal, el esfínter anal, el tamaño, consistencia, bordes, movilidad y sensibilidad de la glándula (Cunningham & Kadmon, 2017), (Brenes Bermúdez, y otros, 2010), (Brenes Bermúdez, y otros, 2016).

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Análisis de laboratorio: Analítica de orina: En busca de leucocitos, nitritos y/o hematíes con el propósito de descartar infección del tracto urinario u otras patologías.

Química sanguínea: Glucemia para descartar diabetes, creatinina para falla renal.

Antígeno Prostático Específico (APE): Muy útil para el diagnóstico diferencial con CA de próstata, presentando APE total más relación con el volumen prostático y los STUI secundarios a HPB que con el riesgo de CA de próstata, se debería realizar en todo varón mayor de 50 años que acuda por STUI, los valores se analizan de la siguiente manera:

- Si el valor del APE es ≥ 10 ng/ml hay que realizar una biopsia guiada por ecografía.
- Si el valor del APE se sitúa entre 4 y 10 ng/ml, hay que valorar el cociente APE libre/total y la velocidad del APE: Un cociente APE libre/total $\geq 0,2$ ($\geq 20\%$) sugiere HBP, mientras que APE libre/total $\leq 0,2$ ($\leq 20\%$) sugiere cáncer prostático y obliga a practicar una biopsia
- Un aumento del APE $\geq 0,75$ ng/ml/año sugiere cáncer.

Sin embargo, se recomienda analizar el valor de APE de acuerdo a la edad. La tabla 1 expone dichos valores divididos por grupo etario en décadas como lo propone la

clasificación de Oesterling et, al. (Instituto Nacional de Cancerología ESESociedad Colombiana de Urología, 2013)

Tabla 1 Rangos de normalidad para el APE ajustado por la edad

Edad (años)	APE Normal
40-49	0 - 2.5 ng/ml
50-59	0 - 3.5 ng/ml
60-69	0 - 4.5 ng/ml
70-79	0 - 6.5 ng/ml

Estudios De Imagen: Volumen de orina posmiccional por ecografía abdominal: el valor normal en varones es menos de 12ml de orina. Así mismo, es importante conocer el dato del residuo posmiccional por porcentaje tomando en cuenta que el residuo dependerá de la cantidad de orina que contenga la vejiga. Un residuo menor del 10% es considerado normal, y uno mayor a 20% es francamente patológico.

Tiene nivel de evidencia III, debería realizarse en pacientes con síntomas moderados o severos o cuando se sospecha complicaciones (Cunningham & Kadmon, 2017), (Brenes Bermúdez, y otros, 2016), (Brenes Bermúdez, y otros, 2010), (Rubinstein, Gueglio, Giudice, & Tesolin, 2013).

CAPÍTULO III

3.1 METODOLOGÍA

3.1.1 Justificación y planteamiento del problema

La HPB es una de las patologías urológicas más frecuentes en adultos, tiene más prevalencia a partir de los 50 años de edad (Cunningham & Kadmon, 2018) por lo que entender la fisiopatología de la enfermedad y su epidemiología optimizaría el control de la misma y a la vez mejoraría estrategias de prevención.

Como antes lo hemos mencionado, el volumen de la glándula prostática incrementa con la edad, estudios histológicos realizados describen una prevalencia del 8% a los 40 años, 50 % a los 60 años y 80% a los 90 años de vida. De acuerdo a los resultados de “Krimpen and Baltimore Longitudinal Study of Aging suggesting” el porcentaje de crecimiento de la glándula prostática va entre el 2 % y 2,5% por año en adultos (Lim, 2017), (Loeb, y otros, 2009).

La zona peri uretral de la próstata, es donde se desarrolla la HPB, sin embargo, el crecimiento prostático progresivo al involucrar la propagación de elementos estromales y glandulares llega a comprimir la próstata periférica. Al hablar de la etiopatogenia de dicha patología, hay que recalcar que no solamente están involucrados estímulos androgénicos, sino que también existe influencia de factores fuera del ambiente hormonal (Roehrborn, 2012).

En el Ecuador no se dispone de datos de prevalencia de HPB actualizada, los últimos datos disponibles son los publicados por el instituto nacional de estadísticas y censos

(INEC) en el 2016, los cuales indican que esta patología es la séptima causa de morbilidad en los hombres, con un número de egresos hospitalarios de 6.698 y una tasa de 8,18 (Instituto Nacional de estadísticas y censos (INEC), 2016).

Existen factores asociados y predisponentes para el crecimiento de la glándula prostática, los mismos que pueden o no ser modificables. La patología prostática tiene un considerable impacto sobre el estilo de vida y cuidado de la salud. Por lo tanto, es crucial hacer una adecuada prevención frente a factores que pueden modificarse (Chung, Tzeng, Lin, & Huang, 2016) .

La HPB es un problema común en la población masculina adulta y adulta mayor en nuestro país. Resulta oportuno puntualizar factores asociados y así posteriormente sugerir medidas de prevención. De esta manera, se puede lograr un diagnóstico precoz y evitar así el desarrollo clínico de la patología prostática mencionada.

Publicaciones científicas se han enfocado en encontrar relación entre diversos factores exógenos y endógenos que pueden contribuir al crecimiento de la glándula prostática y desarrollo de la patología. Russo et al. (2016) afirman que el síndrome metabólico está asociado con un mayor volumen de la próstata y que su coexistencia con la enfermedad de hígado graso no alcohólico potencian la severidad de la inflamación prostática. Por lo tanto, es importante demostrar la asociación entre las alteraciones del colesterol total, HDL, LDL, Tg, ALT, AST Y GGT con la HPB. De esta manera, se puede contribuir con datos estadísticos y medidas de prevención orientadas a disminuir la alteración de estos parámetros.

3.1.2 Pregunta de investigación

¿Existe asociación entre la alteración del perfil lipídico y enzimas hepáticas (ALT – AST –GGT) con hiperplasia prostática benigna?

3.1.3 Línea de investigación

- Gestión de atención médica

3.1.4 Hipótesis

Los valores séricos de colesterol total, HDL, LDL, Tg y enzimas hepáticas (ALT – AST – GGT) se encuentran alterados en pacientes con hiperplasia prostática benigna; encontrándose así, mayor prevalencia de esta alteración en pacientes con este diagnóstico que en aquellos que no lo presentan.

3.1.5 Objetivos de investigación

3.1.5.1 Objetivo general:

Demostrar que la alteración del perfil lipídico y enzimas hepáticas (ALT –AST – GGT) son factores asociados a hiperplasia prostática benigna.

3.1.5.2 Objetivos específicos:

1. Demostrar la asociación entre HPB y alteración del Colesterol Total, HDL LDL y Triglicéridos.
2. Comprobar si existe asociación entre HPB y la alteración de ALT, AST, GGT.
3. Determinar si hay asociación entre HPB y el síndrome metabólico.
4. Describir en pacientes con HPB la frecuencia de síndrome metabólico, alteraciones del perfil lipídico y alteraciones de enzimas hepáticas.
5. Establecer la prevalencia de HPB en la población estudiada.

3.1.6 Tipo de estudio

Estudio analítico observacional de corte transversal el cual buscará la asociación entre las variables descritas y la prevalencia de la elevación y normalidad de los valores de las variables independientes en pacientes con diagnóstico de HPB.

3.1.7 Operacionalización de variables del estudio

Dentro del estudio se estableció como variable dependiente, cualitativa, nominal al diagnóstico de HPB cuyo indicador fue la presencia o ausencia de la misma. Las variables independientes asociadas con nuestra variable dependiente fueron de características cualitativas ordinales, incluyeron:

Variable	Definición	Tipo de Variable	Dimensión	Unidad de medida	Indicador
<u>Hiperplasia Prostática Benigna</u>	El aumento no maligno de la glándula prostática.	Cualitativa dicotómica nominal	Presencia o Ausencia	Si o No	Diagnóstico previo de HPB
<u>Colesterol Total</u>	Principal esteroide de todos los animales superiores, distribuido en los tejidos del cuerpo, especialmente en el cerebro y en la médula espinal, y en las grasas y	Cualitativa dicotómica nominal	Presencia o Ausencia	Si o No	>199mg/dl

	aceites animales.				
<u>Lipoproteína de baja densidad</u>	Lipoproteínas de baja densidad que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado.	Cualitativa dicotómica nominal	Presencia o Ausencia	Si o No	>150 mg/dl
<u>Lipoproteína de alta densidad</u>	Lipoproteínas de alta densidad que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado.	Cualitativa dicotómica nominal	Presencia o Ausencia	Si o No	<40 mg/dl
<u>Triglicéridos</u>	Molécula poco soluble en agua que corresponde a la principal forma de almacenamiento de los ácidos grasos.	Cualitativa dicotómica nominal	Presencia o Ausencia	Si o No	>150 mg/dl o tto para hipertrigliceridemia
<u>Aspartato Aminotransferasa</u>	Enzima hepática útil como indicador de los hepatocitos. Se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular.	Cualitativa dicotómica nominal	Presencia o Ausencia	Si o No	>34U/L

<u>Alanina Aminotransferasa</u>	Enzima hepática útil como indicador de los hepatocitos. Es más específica que la AST para valorar daño hepático.	Cualitativa dicotómica nominal	Presencia o Ausencia	Si o No	>49U/L
<u>Gamma Glutamil Transpeptidasa</u>	Enzima hepática que se localiza en el retículo endotelial y células epiteliales de los conductos biliares y en tejido extrahepático. Actúa como marcador de daño hepático y estrés oxidativo.	Cualitativa dicotómica nominal	Presencia o Ausencia	Si o No	>85U/L
<u>Presión Arterial</u>	Presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias.	Cualitativa dicotómica nominal	Presencia o Ausencia	Si o No	≥130/85mmHg o tto antihipertensivo
<u>Glucosa Basal</u>	Glucosa en sangre en ayunas	Cualitativa dicotómica nominal	Presencia o Ausencia	Si o No	≥100 mg/dl o diagnóstico previo de DMII o tto hipoglicemiante
<u>Síndrome Metabólico</u>	Conjunto de factores fisiológicos, bioquímicos, clínicos y metabólicos que conllevan un aumento	Cualitativa dicotómica nominal	Presencia o Ausencia	Si o No	≥ 3 criterios para síndrome metabólico según

	del riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular				la IDF.
--	---	--	--	--	---------

Para demostrar la asociación entre las variables dependientes e independientes la medida estadística utilizada fue la razón de prevalencia (RP) que se calculó dividiendo la prevalencia de enfermedad en expuestos entre la prevalencia de enfermedad en no expuestos como se expone en la siguiente fórmula:

$$RP = \frac{\text{Prevalencia en expuestos}}{\text{Prevalencia en no expuestos}}$$

Además, se analizó el valor p para encontrar o no significancia en los resultados del estudio realizado, tomando como valor de corte para p (0.05).

3.1.8 Población y muestra

La población objetivo correspondió a los pacientes que acudieron a consulta externa de Urología del Hospital Pablo Arturo Suárez en el período enero 2017 - mayo 2018. Como muestra para nuestro estudio incluimos a pacientes con y sin diagnóstico de HPB. El método de muestreo correspondió al muestreo aleatorio

simple. Para el cálculo del tamaño de la muestra se tomó en cuenta la siguiente fórmula donde integramos al número total de la población:

$$n = \frac{Z^2 (pq)}{E^2 + \frac{Z^2 (pq)}{N}}$$

n = Tamaño de la muestra	Z = 95%
Z = Nivel de confianza	p = 0,5
p = Proporción de la población con la característica deseada. (Éxito)	q = 0,5
q = Proporción de la población sin la característica deseada. (Fracaso)	e = 4%
e = Nivel de error dispuesto a cometer	n = 537
N = Tamaño de la población	

3.1.9 Selección de participantes

3.1.9.1 Criterios de inclusión

Pacientes de sexo masculino que acudieron a consulta externa del HPAS en el período Enero 2017 – Mayo 2018

3.1.9.2 Criterios de exclusión:

Además de pacientes de sexo femenino, los criterios de exclusión se decidieron en base a la necesidad de evitar patologías que alteren los valores del CT, HDL, LDL, ALT, AST, GGT.

- Pacientes con hepatitis virales (A, B, C, D, E, virus de Epstein-Barr, herpes, adenovirus)
- Pacientes con enfermedades hepáticas auto inmunitarias e inmunitarias.
- Pacientes con hepatopatías genéticas
- Pacientes con hepatopatía alcohólica
- Pacientes con afectación hepática en enfermedades sistémicas (tuberculosis, sarcoidosis, amiloidosis, enfermedades por almacenamiento de glucógeno, enfermedad celiaca)
- Pacientes con síndromes colestásicos
- Pacientes con tumoraciones hepáticas
- Pacientes con dislipidemias hereditarias (hipertrigliceridemia familiar, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia familiar combinada)
- Pacientes con hipotiroidismo

3.1.10 Procedimiento de recolección de información

La recolección de la información fue sustraída de las historias clínicas de pacientes que acudieron a consulta externa de urología del Hospital Pablo Arturo Suárez entre enero del 2017 a mayo del 2018. Se utilizaron 537 historias clínicas que correspondieron al número de muestra calculado para el estudio.

3.1.11 Plan de análisis de datos

El análisis estadístico para el estudio será un análisis bivariado, que investigará la asociación de las variables independientes: enzimas hepáticas (ALT – AST GGT), perfil lipídico (Tg, CT, HDL y LDL), glicemia mayor de 100mg/dl, PA mayor o igual a 130/85mmHg y SM con respecto a la variable dependiente (presencia o ausencia de diagnóstico de HPB), en las que el indicador será la elevación o normalidad de los valores séricos, que se representan de manera gráfica a continuación:

		HPB	
		+	-
COLESTEROL TOTAL	Elevado		
	No elevado		

Para demostrar la asociación entre las variables dependientes e independientes la medida estadística a utilizar es la razón de prevalencia (RP) que se calcula dividiendo la prevalencia de enfermedad en expuestos entre la prevalencia de enfermedad en no expuestos como se expone en la siguiente fórmula:

$$\text{RP} = \frac{\text{Prevalencia en expuestos}}{\text{Prevalencia en no expuestos}}$$

Además, se analizará el valor p para encontrar o no significancia en los resultados del estudio a ser realizado, tomando como valor de corte para p (0.05).

El programa de computación a utilizar para el análisis de datos corresponde a IBM SPSS 25

3.1.12 Aspectos Bioéticos

El presente estudio tuvo el permiso del subcomité de bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador para poder ser realizado. Además, fue aprobado por el departamento de docencia del Hospital Pablo Arturo Suarez de Quito, así como por la Dirección de Estadística, Laboratorio y Gerencia del hospital. Al no tratarse de un estudio experimental no requirió la realización de un consentimiento informado, sin embargo, se mantuvo la integridad del paciente sin divulgar ningún tipo de información personal.

3.1.13 Aspectos Administrativos

Recursos necesarios:

Los investigadores participantes en este estudio fueron los encargados en revisar las 537 historias clínicas, correspondientes al número de muestra extraído de pacientes que acudieron a consulta externa de urología en el Hospital Pablo Arturo Suárez entre enero del 2017 y mayo del 2018. Como herramientas de recolección de datos a parte de las historias clínicas se incluyó también al programa “Enterprise” utilizado específicamente para acceder a los resultados de laboratorio utilizados en dicho hospital. Como parte de nuestros colaboradores podemos mencionar al

personal de estadística del HPAS quienes nos facilitaron el acceso a las historias clínicas.

Además, contamos con la colaboración del Dr. Guillermo Jaramillo Dávalos y del Dr. Hugo Pereira, nuestro director de trabajo de titulación y asesor metodológico respectivamente quienes nos guiaron permanentemente, sugiriendo y recomendando pautas dentro de la investigación. Al no tratarse de un tipo de estudio experimental, no se requirió invertir un presupuesto significativo en esta investigación.

CAPÍTULO IV

4.1 RESULTADOS

4.1.1 Estadística descriptiva

La frecuencia de hiperplasia prostática benigna en nuestro estudio que incluyó a 537 pacientes masculinos fue de 54.2%, quienes integraron el rango de edad entre 33 a 94 años con una media de 66 años. Respecto a la etnia de la población estudiada, nuestro estudio no se enfocó en un solo grupo étnico. Además, dentro de sus participantes se encontraron pacientes que no eran de origen ecuatoriano.

Del total de la muestra estudiada, **291** pacientes presentaron HPB, **120** pacientes presentaron colesterol total aumentado, **56** pacientes presentaron valores aumentados de LDL, **113** pacientes presentaron valores disminuidos de HDL, **130** pacientes presentaron valores aumentados de triglicéridos, **75** pacientes presentaron valores aumentados de AST, **64** pacientes presentaron valores aumentados de ALT, **46** pacientes presentaron valores aumentados de GGT, **203** pacientes presentaron

valores aumentados de presión arterial, **251** pacientes presentaron valores aumentados de glucosa basal y **94** pacientes presentaron síndrome metabólico.

Tabla 2 Datos Validos y Excluidos Por Variable

	Validos		Excluidos	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje
CT	249	46,4%	288	53,6%
LDL	248	46,2%	289	53,8%
HDL	248	46,2%	289	53,8%
TG	247	46,0%	290	54,0%
AST	256	47,7%	281	52,3%
ALT	256	47,7%	281	52,3%
GGT	194	36,1%	343	63,9%
PA	428	79,7%	109	20,3%
GLU	481	89,6%	56	10,4%
S.M	529	98,5%	8	1,5%

La tabla 2 diferencia a cada una de las variables de estudio, así como los casos válidos y casos excluidos de cada cruce de las variables de la muestra estudiada. Se observa que el cruce de variables entre hiperplasia prostática benigna (HPB) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT) con un 36,1% representa el dato de laboratorio que menos se pudo obtener, al contrario, la variable síndrome metabólico refleja un 98% de casos válidos.

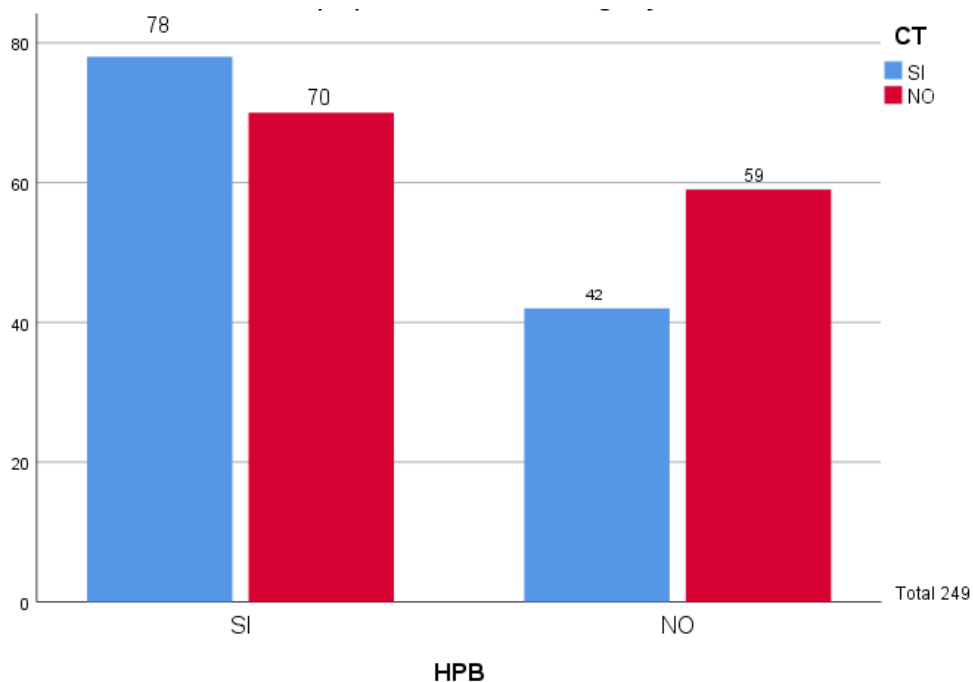


Ilustración 1 Hiperplasia Prostática Benigna vs Alteración del Colesterol Total

La ilustración 1 destaca que el 31,3% de los pacientes presentan HPB con hipercolesterolemia.

En la ilustración 2 se nota que el 15,7% de los pacientes presentan HPB con incremento de lipoproteína de baja densidad (LDL), sin embargo, el 43,5 % representa pacientes con HPB sin incremento de LDL. Por otra parte, el 31% de los pacientes presentan hiperplasia prostática benigna con disminución de lipoproteína de alta densidad (HDL) (ilustración 3).

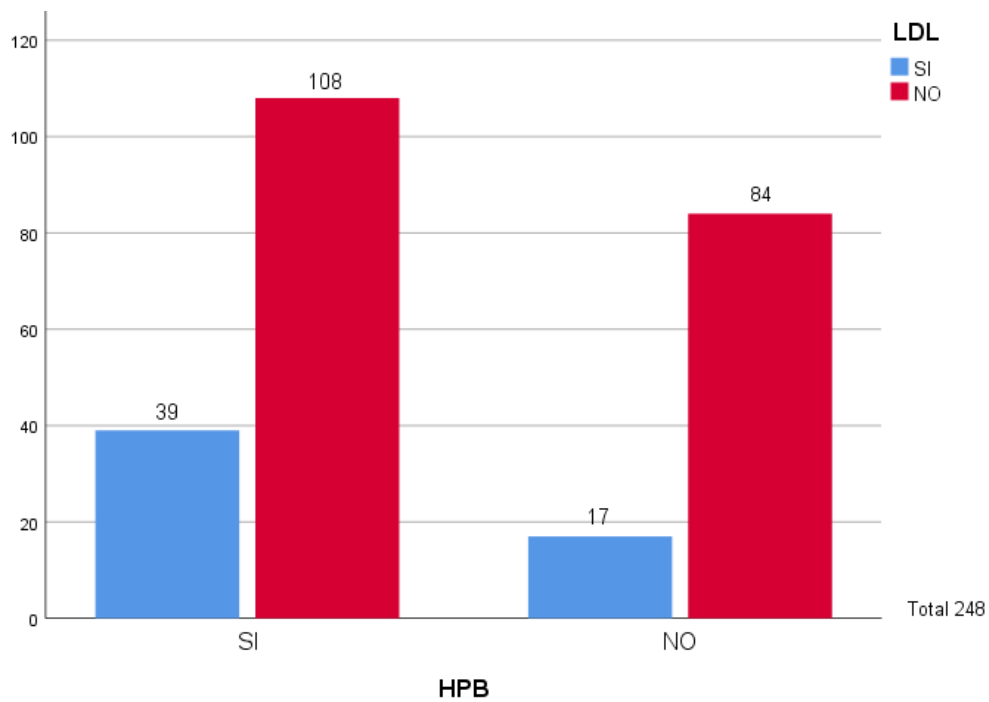


Ilustración 2 Hiperplasia Prostática Benigna vs Alteración del LDL

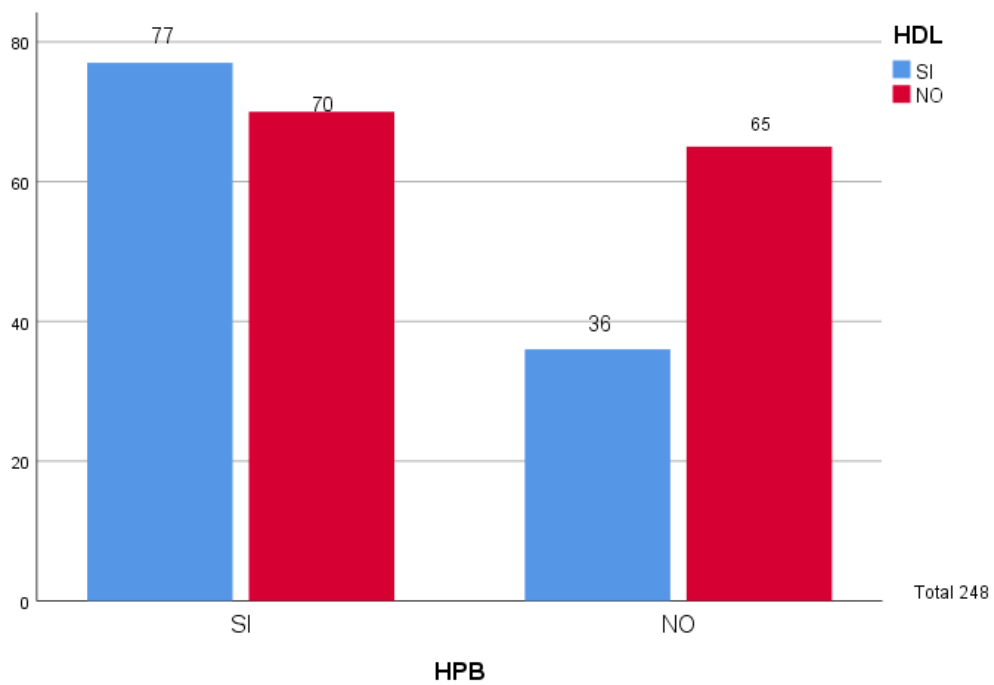


Ilustración 3 Hiperplasia Prostática Benigna vs. Alteración del HDL

La ilustración 4 indica que el 34,4 % de los pacientes presentan hiperplasia prostática benigna con incremento de Triglicéridos (Tg). Con respecto a la relación entre HPB y enzimas hepáticas se resalta que el 17,18% de pacientes con HPB presentan un incremento de aspartato aminotransferasa (AST), sin embargo, el 36,7 % presentan HPB, pero sin incremento de AST (ilustración 5).

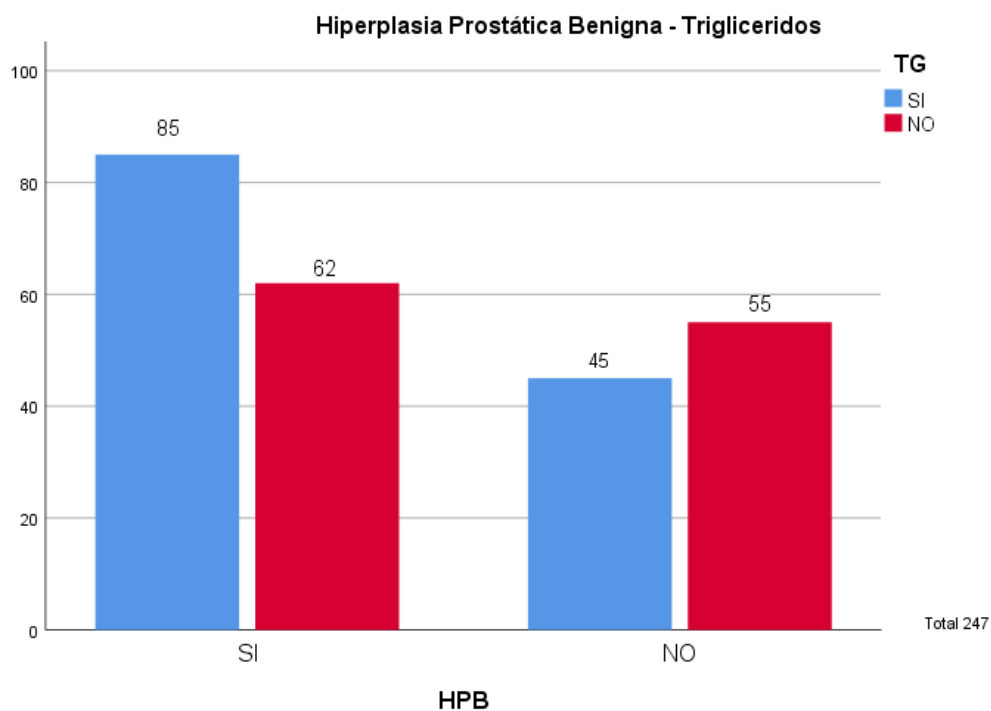


Ilustración 4 Hiperplasia Prostática Benigna vs. Alteración de Triglicéridos

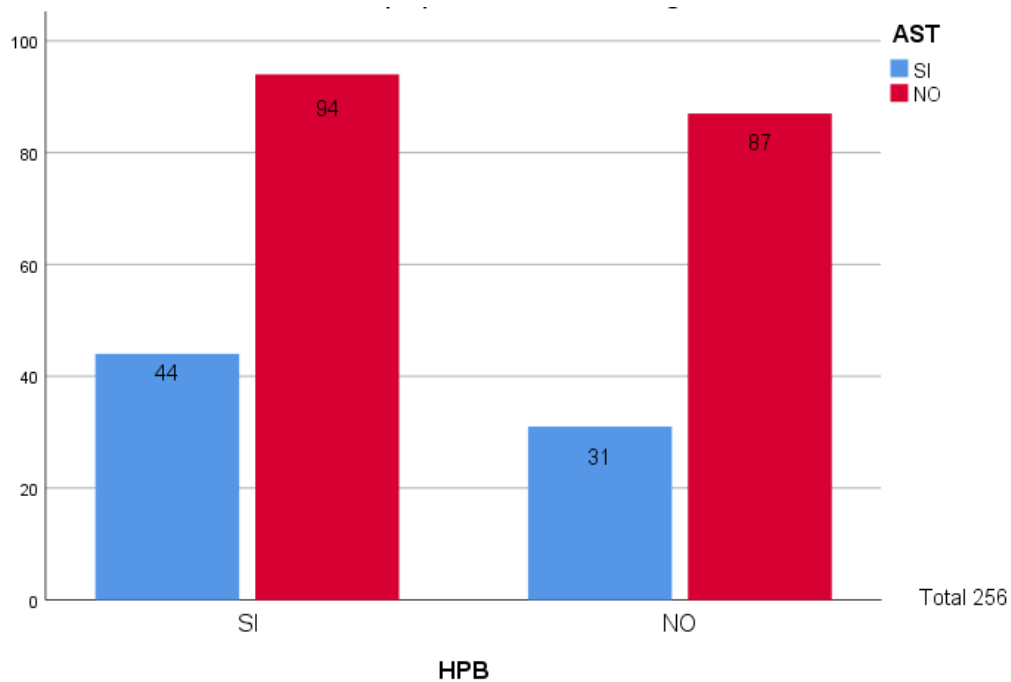


Ilustración 5 Hiperplasia Prostática Benigna vs. Alteración de AST

Así mismo, la ilustración 6 enseña que el 14,4% de pacientes con HPB presentan un incremento de alanina aminotransferasa (ALT), sin embargo, el 39,4 % presenta HPB pero sin incremento de ALT.

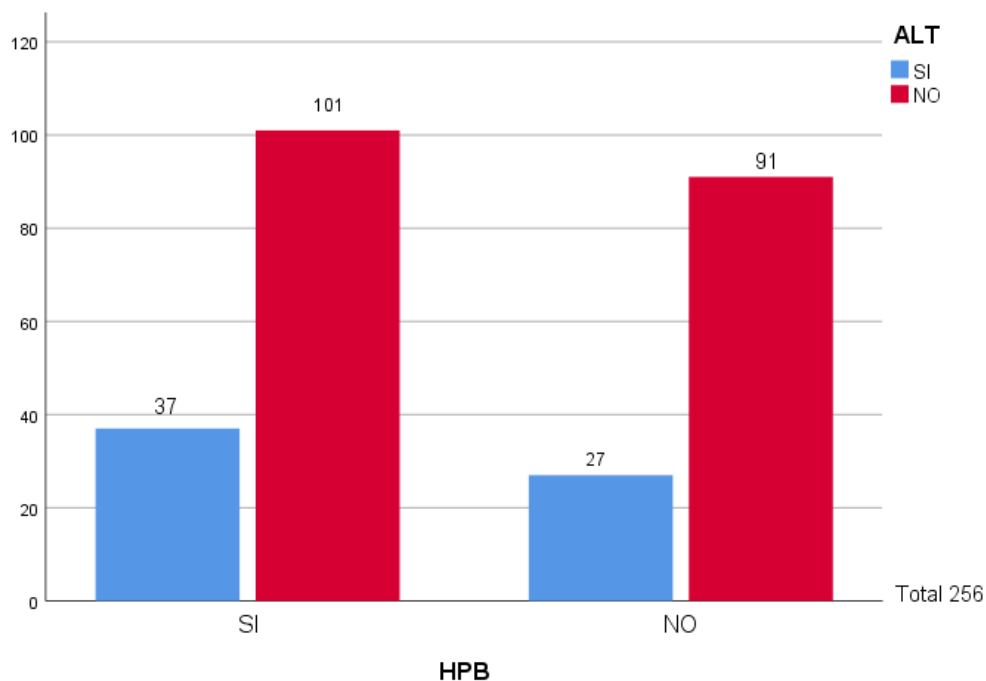


Ilustración 6 Hiperplasia Prostática Benigna vs. Alteración de ALT

Por otro lado, en relación a la GGT, pacientes con HPB e incremento de GGT representan un 12,88%, el 37,11% está representado por aquellos con HPB sin incremento de GGT, el 39,17% son pacientes sin HPB y con valores de GGT no alterados, además, un 10,82% representa a aquellos sin HPB con GGT elevada.

Tabla 3 Hiperplasia Prostática Benigna vs Alteración Presión Arterial

		PA		Total
		SI	NO	
HPB	SI	120	91	211
	NO	83	134	217
Total		203	225	428

En la tabla 3 se resalta que el 28 % de los pacientes con HPB presenta niveles de tensión arterial mayores a 130/85 mmHg, y el 21,2% presenta cifras menores al valor de corte. Con respecto a los pacientes que presentan hiperplasia prostática benigna junto a niveles de glicemia basal (GLU) elevados se describe un 35,5% (tabla 4).

Tabla 4 Hiperplasia Prostática Benigna vs. Alteración de la Glicemia en Ayunas

		GLU		Total
		SI	NO	
HPB	SI	171	99	270
	NO	80	131	211
Total		251	230	481

Tabla 5 Hiperplasia Prostática Benigna vs. Alteración del Síndrome Metabólico

		S.M		Total
		SI	NO	
HPB	SI	69	218	287
	NO	25	217	242
Total		94	435	529

Por otro lado, el 41,2 % de los pacientes con HPB, no presenta síndrome metabólico (SM), sin embargo, existe un 13% de pacientes con HPB que sí lo presentan (tabla 5).

4.1.2 Estadística inferencial

La tabla 6 destaca que las variables lipoproteína de alta densidad (HDL), triglicéridos (Tg), presión arterial (PA), glicemia basal (GLU) y síndrome metabólico (SM), actúan como factores asociados a hiperplasia prostática benigna, demostrando que la presencia de cada uno de estos significa un mayor riesgo para dicha patología tanto de manera individual como sinérgicamente. Además, con respecto a las mismas variables, tomando en cuenta el valor de p la tabla 5 indica que existe asociación entre dichas variables con HPB.

Tabla 6 Estadística Inferencial

	HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA		
	RP	IC 95%	P
COLESTEROL TOTAL	1.56	.939 – 2.608	.085
LDL	1.784	.944 – 3.374	.073
HDL	1.986	1.181 – 3.41	.009
TRIGLICÉRIDOS	1.676	1.004 – 2.797	.048
AST	1.314	.762 – 2.264	.325
ALT	1.235	.697 – 2.186	.469

GGT	1.257	.647-2.440	.500
PRESIÓN ARTERIAL	2.129	1.447 – 3.133	.000
GLICEMIA BASAL	2.828	1.949 – 4.104	.000
SÍNDROME METABOLICO	2.747	1.675 – 4.505	.000

CAPÍTULO V

5.1 DISCUSIÓN

Existe evidencia científica que demuestra la fuerte asociación entre el síndrome metabólico con la etiopatogenia de la hiperplasia prostática benigna. Los componentes del SM son los protagonistas para el progreso del crecimiento prostático. La influencia de la insulino resistencia como factor fisiopatológico resulta ser el más común. Sin embargo, al actuar sinérgicamente con otros componentes metabólicos tales como hipertrigliceridemia, disminución de niveles de lipoproteína de baja densidad y cifras de tensión arterial elevadas contribuyen aún más al progreso de dicha patología prostática. Por otro lado, se ha propuesto como componente hepático del SM a la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

En nuestro estudio, a pesar de haber propuesto a la EHGNA como el componente hepático del SM, no se encontró significancia ni asociación con HPB. En contraparte, En el estudio de Russo, et al. (2015) “Relationship between non-alcoholic fatty liver

disease and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms: new insights from an Italian cross-sectional study” se encontró de manera significativa que los pacientes con EHGNA muestran dos veces más riesgo de presenten síntomas de tracto urinario inferior los cuales forman parte de la clínica de HPB. Además, nuestro estudio no evidencia significancia ni asociación entre las enzimas hepáticas AST, ALT y GGT con HPB

Componentes del SM como presión arterial elevada, glicemia alterada, HDL disminuido e hipertrigliceridemia representan mayor probabilidad para el desarrollo de HPB. Fortaleciendo nuestros hallazgos una revisión sistemática y meta análisis que incluye 8 estudios con 3093 pacientes con HPB de los cuales 1241 presentan síndrome metabólico muestra que la relación entre SM y HPB tiene significancia con una $p = <0,00$ (Wang, Fu, & Kang, 2016). De igual manera, DiBello, et al. (2015) en un estudio de cohorte que incluye a pacientes de ≥ 50 años de edad divididos en dos grupos el primero con clínica de HPB y el segundo sin clínica de HPB, el 26.5% de los hombres pertenecientes al primer grupo presentaron SM en comparación a un 20.9% de hombres del segundo grupo que presentaron esta entidad con una $p = <0,01$ (DiBello, y otros, 2015). Así mismo, Gacci, M. et al, (2017) en su estudio prospectivo multicéntrico que incluyó a 379 hombres, determinaron que la presencia de una mayor cantidad de criterios para síndrome metabólico tiene mayor relación con el incremento del volumen y diámetro prostático. Además, el principal factor determinante para este crecimiento es la disminución de HDL. (Gacci, y otros, 2017)

Parsons, JK. et al. (2008) en un estudio prospectivo de cohorte que incluyó a 531 hombres describen que no existe asociación entre los componentes del SM con el

riesgo de presentar HPB contrario a nuestros resultados que indicaron una clara asociación entre componentes como GLU, Tg, PA y HDL alterados. Además, el estudio de Parsons, JK. et al, concluyó que los hombres diabéticos con niveles elevados de LDL tuvieron mayor riesgo de presentar HPB . Dicha relación no fue significativa en nuestro estudio. Sin embargo, al haber determinado que las cifras altas de glicemia basal tienen asociación y significancia con el agrandamiento prostático y que la insulina resistencia tiene gran relación con los lípidos, concordamos con el resultado expuesto en el estudio de Parsons, JK. et al. (Parsons, Bergstrom, & Barret-Connor, 2008)

Dentro de las limitantes de nuestro estudio se incluye la ausencia de datos de laboratorio de algunos de los pacientes que forman parte de nuestra muestra. Así como también la falta de recopilación de valores de perímetro abdominal de los pacientes, criterio que forma parte del diagnóstico de SM propuesto por la federación internacional de diabetes. Consideramos también que no tomar en cuenta factores modificables tales como dieta, consumo de cigarrillo y alcohol puede tener un impacto sobre los resultados de este estudio. A pesar de que la mayoría de pacientes incluidos en nuestro estudio fueron de nacionalidad ecuatoriana no todos eran nativos locales, por lo que el estudio no incluye a una misma población étnica.

CAPÍTULO VI

6.1 CONCLUSIONES

1. Demostramos que la alteración de los valores de HDL, Tg, GLU, PA y SM está asociada a hiperplasia prostática benigna.
2. Determinamos que no existe asociación significativa entre la alteración de las enzimas hepáticas y la hiperplasia prostática benigna.
3. Describimos que la hiperplasia prostática benigna fue una patología prevalente en la población estudiada representando el 54.2%.
4. Demostramos que la alteración del Colesterol Total y del LDL no representa asociación con hiperplasia prostática benigna

6.2 RECOMENDACIONES

1. Se recomienda que en los pacientes masculinos mayores de 50 años de edad con diagnósticos de diabetes mellitus, dislipidemia o síndrome metabólico se evalúe eficazmente la presencia de STUI como clínica sugestiva de HPB. De esta manera, disminuir la tasa de tratamiento invasivo de dicha patología.
2. De igual forma, se recomienda que en los pacientes con hiperplasia prostática benigna se enfatice en la prevención y diagnóstico temprano de los trastornos metabólicos mencionados para dar un tratamiento precoz y evitar la liberación de mediadores inflamatorios que traban el tratamiento a nivel prostático.

3. Se recomienda implementar en pacientes con HPB hábitos saludables y medidas preventivas para evitar la aparición de trastornos metabólicos.
4. Se recomienda realizar estudios complementarios a este trabajo tomando en cuenta únicamente población ecuatoriana y cada uno de los componentes del síndrome metabólico de manera individual.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdelmalek, M. F., & Diehl, A. M. (2016). Enfermedades por hígado graso no alcohólicas y esteatohepatitis no alcohólica. En D. L. Kasper, S. L. Hauser, J. L. Jameson, A. S. Fauci, D. L. Longo, & J. Loscalzo, *Harrison Principios De Medicina Interna 19a edición* (págs. 2054-2057). Mexico D.F: McGraw-Hill Interamericana editores.
- Abranches, M. V., Esteves, F., & Bressan, J. (2011). Peroxisome proliferator-activated receptor: effects on nutritional homeostasis, obesity and diabetes mellitus. *Nutrición Hospitalaria*, 271-279.
- Adekola, S. A., Popoola, O. A., Ogundiran, S. M., Oparinde, D. P., & Onuegbu, A. J. (2013). Is gamma glutamyl transferase a diagnostic marker of prostate disease? *International Journal of Medicine and Biomedical Research*, 147-151.
- Botham, K. M., & Mayes, P. A. (2007). Lípidos de importancia fisiológica. En R. K. Murray, D. K. Granner, & V. W. Rodwell, *Harper. Bioquímica Ilustrada 17a edición* (págs. 131- 137). Mexico D.F.: Editorial El Manual Moderno.
- Brenes Bermúdez, F. J., Brotons Muntó, F., Castiñeiras Fernández, J., Cozar Olmo, J. M., Fernández-Pro Ledesma, A., Martín Jiménez, J. A., . . . Molero García, J. M. (2016). Documento de consenso sobre pautas de actuación y seguimiento del varón con síntomas del tracto urinario inferiores a hiperplasia prostática benigna. *Medicina De Familia SEMERGEN*, 1-10.
- Brenes Bermúdez, F. J., Naval Pulido, M. E., Molero García, J. M., Pérez Morales, D., Castiñeiras Fernández, J., Cozar Olmo, J. M., . . . Martín, J. A. (2010). Criterios de derivación en hiperplasia benigna de próstata para atención primaria. *Medicina de Familia SEMERGEN*, 1-11.
- Carvajal, C., Hernández, M., & Moreno, R. (2007). PPARs, síndrome metabólico y enfermedad cardíaca. *Archivos de Cardiología de México*, 66-76.
- Chung, S. D., Tzeng, Y. M., Lin, H. C., & Huang, C. Y. (2016). Healthcare utilization and costs in patients with benign prostatic hyperplasia: a population-based study. *Asian Journal of Andrology*, 942-945.
- Corona, G. M., Lee, D. P., Forti, G. M., O'Connor, D. P., Maggi, M. M., O'Neill, T. M., . . . The EMAS Study Group. (2010). Age-Related Changes in General

and Sexual Health in Middle-Aged and Older Men: Results from the European Male Ageing Study (EMAS). *The Journal of Sexual Medicine*, 1362-1380.

Cunningham, G. R., & Kadmon, D. (31 de 10 de 2017). Obtenido de Manifestaciones clínicas y evaluación diagnóstica de hiperplasia benigna de próstata: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnostic-evaluation-of-benign-prostatic-hyperplasia?search=manifestacion%20clinica%20y%20evaluacion%20diagnostica%20de%20hiperplasia%20benigna%20de%20prostata&source=search_result&selectedTit

Cunningham, G. R., & Kadmon, D. (27 de febrero de 2018). Obtenido de Epidemiología y Patogenia de la Hiperplasia Benigna de Próstata: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-benign-prostatic-hyperplasia?search=hiperplasia%20prost%C3%A1tica%20benigna&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3

Díaz-Pérez, M., Hernández-Manzanares, M. A., Montes-Martínez, V., & Sánchez-Valdivieso, E. A. (2015). Gama-glutamil transferasa en suero, adyuvante del antígeno prostático específico en el diagnóstico del cáncer de próstata. *Revista Mexicana de Urología*, 325-331.

Díaz-Pérez, M., Hernández-Manzanares, M. A., Montes-Martínez, V., & Sánchez-Valdivieso, E. A. (2015). Gama-glutamil transferasa en suero, adyuvante del cáncer de próstata. *Revista Mexicana De Urología*, 326-329.

DiBello, J. R., Ioannou, C., Rees, J., Challacombe, B., Maskell, J., Choudhury, N., . . . Kirby, M. (2016). Prevalence of metabolic syndrome and its components among men with and without clinical benign prostatic hyperplasia: a large, cross-sectional, UK epidemiological study. *BJU International*, 801- 808.

DiBello, J., Ioannou, C., Rees, J., Challacombe, B., Maskell, J., Choudhury, N., . . . Kirby, M. (2015). Prevalence of metabolic syndrome and its components among men with and without clinical benign prostatic hyperplasia: a large, cross sectional, UK epidemiological study. *BJU International*, 802-808.

Eckel, R. H. (2016). El síndrome metabólico. En D. L. Kasper, S. L. Hauser, J. L. Jameson, A. S. Fauci, D. L. Longo, & J. Loscalzo, *Harrison Principios De*

Medicina Interna (págs. 2449-2454). Mexico D.F: McGraw-Hill Interamericana Editores.

Foster, H. E., Barry, M. J., Dahm, P., Gandhi, M. C., Kaplan, S. A., Kohler, T. S., . . . McVary, K. T. (2018). Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline. *American Urological Association (AUA)*, 7 - 8.

Gacci, M., Sebastianelli, A., Salvi, M., De Nunzio, C., Vignozzi, L., Corona, G., . . . Serni, S. (2017). Benign prostatic enlargement can be influenced by metabolic profile: results of a multicenter prospective study. *BMC Urology*, 1-6.

Gacci, M., Vignozzi, L., Sebastianelli, A., Salvi, M., Giannessi, C., De Nunzio, C., . . . Maggi, M. (2013). Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms: the role of inflammation. *Prostate Cancer and Prostatic Disease*, 1-6.

Gamberi, T., Magherini, F., Modesti, A., & Fiaschi, T. (2018). Adiponectin Signaling Pathways in Liver Diseases. *Biomedicine Journal*, 1-16.

Geneser, F. (2009). Órganos de la reproducción. En F. Geneser, *Finn Geneser Histología 3ra edición* (págs. 656 - 657). Madrid España: Editorial Médica Panamericana.

Grzesiak, K., Ryl, A., Baranowska-Bosiacka, I., Rotter, I., Dolegowska, B., Slojewski, M., . . . Laszczynska, M. (2018). Comparison between selected hormone and protein levels in serum and prostate tissue homogenates in men with benign prostatic hyperplasia and metabolic disorders. *Journal Clinical Interventions in Aging*, 1-8.

Hung-Jen, S., Chun-Jen, H., Jui-An, L., Ming-Chang, K., Yen-Chun, F., & Pei-Shan, T. (2017). Hyperlipidemia is associated with an increased risk of clinical benign prostatic hyperplasia. *The Prostate - Wiley*, 2.

Instituto Nacional de Cancerología ESESociedad Colombiana de Urología. (sf de sf de 2013). *Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata*. Obtenido de Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia Guía para profesionales de la salud: https://www.medicosgeneralescolombianos.com/images/Guias_2013/gpc_21_prof_sal_caprostata.pdf

- Instituto Nacional de estadísticas y censos (INEC). (sf de sf de 2013). *Instituto Nacional de estadísticas y censos (INEC)*. Obtenido de http://www.ecuadorencifras.gob.ec//documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Publicaciones-Cam_Egre_Host/Anuario_Camas_Egresos_Hospitalarios_2013.pdf
- Instituto Nacional de estadísticas y censos (INEC). (sf de sf de 2014). *Instituto Nacional de estadísticas y censos (INEC)*. Obtenido de http://www.ecuadorencifras.gob.ec//documentos/web-inec/Bibliotecas/Compendio/Compendio-2014/COMPENDIO_ESTADISTICO_2014.pdf
- Instituto Nacional de estadísticas y censos (INEC). (sf de sf de 2015). *Instituto Nacional de estadísticas y censos (INEC)*. Obtenido de <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/compendio-estadistico-2015/>
- Instituto Nacional de estadísticas y censos (INEC). (sf de sf de 2016). *Instituto Nacional de estadísticas y censos (INEC)*. Obtenido de <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Bibliotecas/Compendio/Compendio-2016/Compendio%202016%20DIGITAL.pdf>
- Karp, G. (2009). Las bases químicas de la vida. En G. Karp, *Biología Celular Y Molecular Conceptos Y Experimentos* (págs. 47-49). Mexico D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores.
- Karp, G. (2009). Señalización celular y transducción de señales: comunicacion entre las celulas. En G. Karp, *Biología Celular Y Molecular Conceptos Y Experimentos* (págs. 644 - 645). Mexico D.F: McGraw-Hill Interamericana editores.
- Knoblovits, P. (2003). Rol de los estrógenos en el varón. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 57-58.
- Kulac, I., Gumuskaya, B., Drake, C. G., Gonzalez, B., Arnold, K. B., Goodman, P. J., . . . Platz, E. A. (2016). Peripheral Zone Inflammation is Not Strongly Associated with Lower Urinary Tract Symptom Incidence and Progression in the Placebo Arm of the Prostate Cancer Prevention Trial. *The Prostate*, 1399-1408.

- Lim, K. B. (2017). Epidemiology of benign prostatic hyperplasia. *Asian Journal Of Urology*, 1-2.
- Lodish, H., Berk, A., Matsudaira, P., Kaiser, C. A., Krieger, M., Scott, M. P., . . . Darnell, J. (2005). Metabolismo y movimiento de los lípidos. En H. Lodish, A. Berk, P. Matsudaira, C. A. Kaiser, M. Krieger, M. P. Scott, . . . J. Darnell, *Biología Celular y Molecular* (págs. 750-751). Madrid- España: Editorial Médica Panamericana.
- Loeb, S., Kettermann, A., Carter, H. B., Ferrucci, L., Metter, E. J., & Walsh, P. C. (2009). Prostate Volume Changes Over Time: Results From the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The Journal Of Urology - American Urological Association* , 1458- 1461.
- McCullosh, D. K. (09 de Junio de 2017). Obtenido de Thiazolidinediones in the treatment of diabetes mellitus: https://www.uptodate.com/contents/thiazolidinediones-in-the-treatment-of-diabetes-mellitus?search=receptores%20activados%20por%20el%20proliferador%20de%20peroxisomas&source=search_result&selectedTitle=1~57&usage_type=default&display_rank=1
- Nickel, J., Roehrborn, C., O' Leary, M. P., Bostwick, D. G., Somerville, M. C., & Rittmaster, R. S. (2008). The Relationship between Prostate Inflammation and Lower Urinary Tract Symptoms: Examination Of Baseline Data From the REDUCE Trial . *European Urology*, 1382.
- Parsons, J., Bergstrom, J., & Barret-Connor, E. (2008). Lipids, lipoproteins and the risk of benign prostatic hyperplasia in community-dwelling men. *NIH Public Access*, 1-10.
- Penna, G., Fibbi, B., Amuchastegui, S., Cossetti, C., Aquilano, F., Laverny, G., . . . Adorini, L. (2015). Human Benign Prostatic Hyperplasia Stromal Cells As Inducers and Targets of Chronic Immuno-Mediated Inflammation. *The Journal of Immunology*, 4056 - 4064.
- Peréz Guerra, Y., Molina Cuevas, V., Oyarzábal Yera, A., & Mas Ferreiro, R. (2011). Tratamiento Farmacológico en la Hiperplasia Prostática. *Revista Cubana de Farmacia*, 110.

- Pratt, D. S. (2016). Estudio de la función hepática. En D. L. Kasper, S. L. Hauser, J. L. Jameson, A. S. Fauci, D. L. Longo, & J. Loscalzo, *Harrison Principios De Medicina Interna 19a edición* (pág. 1997). Mexico D.F: McGraw-Hill Interamericana Editores.
- Rader, D. J., & Hobbs, H. H. (2016). Trastornos del metabolismo de lipoproteínas. En D. L. Kasper, S. L. Hauser, J. L. Jameson, A. S. Fauci, D. L. Longo, & J. Loscalzo, *Harrison Principios De Medicina Interna 19a edición* (págs. 2435 - 2449). Mexico D.F.: McGraw-Hill Interamericana editores.
- Roehrborn, C. G. (2012). Hiperplasia Prostatica Benigna: Etiología, Fisiopatología, Epidemiología e Historia Natural. En A. J. Wein, L. R. Kavoussi, A. C. Novick, A. W. Partin, & C. A. Peters, *Campbell-Walsh Urología 10ma edición* (págs. 2592 - 2600). Madrid- España: Editorial Médica Panamericana.
- Rosenson, R. S. (05 de 05 de 2017). Obtenido de Clasificación de lipoproteínas, metabolismo y papel de la aterosclerosis: https://www.uptodate.com/contents/lipoprotein-classification-metabolism-and-role-in-atherosclerosis?sectionName=ENDOGENOUS%20PATHWAY%20OF%20LIPID%20METABOLISM&topicRef=4570&anchor=H11&source=see_link#H11
- Rubinstein, E., Gueglio, G., Giudice, C., & Tesolin, P. (2013). Actualización: Hiperplasia prostática benigna. *Revista Evidencia Online*, 146.
- Russo, G. I., Cimino, S., Fragalá, E., Privitera, S., La Vignera, S., Condorelli, R., . . . Morgia, G. (2015). Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms: new insights from an Italian cross-sectional study. *World Journal of Urology*, 743-751.
- Russo, G. I., Cimino, S., Castelli, T., Favilla, V., Gacci, M., Carini, M., . . . Morgia, G. (2016). Benign Prostatic Hyperplasia, Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Is Metaflammation the Link? *The prostate-Wiley*, 2-6.
- Ryl, A., Rotter, I., Grzywacz, A., Małeczka, I., Skonieczna-Zydecka, K., Grzesiak, K., . . . Laszczynska, M. (2017). Molecular Analysis of the SRD5A1 and SRD5A2 Genes in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia with Regard to

Metabolic Parameters and Selected Hormone Levels. *International Journal of Environmental Research and Public Health* , 2-12.

Ryl, A., Rotter, I., Miazgowski, T., Słojewski, M., Dołęgowska, B., Lubkowska, A., & Laszczyńska, M. (2015). Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: association or coincidence? *Diabetology y Metabolic Syndrome* , 1-6.

Ryl, A., Rotter, I., Słojewski, M., Jedrzychowska, A., Marcinowska, Z., Grabowska, M., & Laszczyńska, M. (2015). Can Metabolic Disorders in Aging Men Contribute to Prostatic Hyperplasia Eligible for Transurethral Resection of the Prostate (TURP)? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 3327-3342.

Sarma , A. V., Wei, J. T., Jacobson, D. J., Dunn, R. L., Roberts, R. O., Girman, C. J., . . . Jacobsen, S. J. (2003). 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*, 1086 - 1091.

Tanagho, E. A., & Lue, T. F. (2013). Anatomia Del Aparato Genitourinario. En J. W. McAninch, & T. F. Lue, *Smith Y Tanagho Urología General* (pág. 8). San Francisco, California: Mc. Graw. Hill.

Tanagho, E. A., & Nguyen, H. T. (2013). Embriologia del Aparato Genitourinario. En J. W. McAninch, & T. F. Lue, *Smith Y Tanagho Urología General* (pág. 23). San Francisco, California: Mc.Graw. Hill.

Vignozzi, L., Rastrelli, G., Corona, G., Gacci, M., Forti, G., & Maggi, M. (2014). Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease? *Journal of Endocrinological Investigation- Springer*, 318-320.

Wang, J.-Y., Fu, Y.-Y., & Kang, D.-Y. (2016). The Association Between Metabolic Syndrome and. *Medicina Journal*, 1-10.

TABLAS**Tabla 7 Valores de Laboratorio de Referencia**

Colesterol Total	60-199 mg/dl
HDL	40 -60 mg/dl
LDL	< 150 mg/dl
AST	1-34 U/L
ALT	10-49 U/L
Gama GT	8-85 U/L
Triglicéridos	10 – 150 mg/dl
Glucosa basal	< 100 mg/dl

Fuente: Hospital Pablo Arturo Suarez

ANEXOS

Anexo I: Matriz De Recolección De Datos (EJEMPLO)

	Diagnóstico de HPB	Colesterol Total >199 mg/dl	LDL > 150 mg/dl	HDL <40 mg/dl	Tg > 150 mg/dl	AST > 34 U/L	ALT > 49 U/L	GGT >85 U/L	Glucosa Basal ≥ 100 mg/dl	Presión Arterial ≥ 130/85 mmHg	Presencia de Síndrome Metabólico ≥ 3 criterios
1	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NO	SI

Anexo II: Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS)

	Ninguna	Menos de 1 vez de cada 5	Menos de la mitad de veces	Aproximadamente la mitad de veces	Más de la mitad de veces	Casi siempre
1.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
2.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las dos horas siguientes después de haber orinado?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
3.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
4.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
5.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
6.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que <i>apretar</i> o hacer fuerza para comenzar a orinar?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4.D	5.D
	Ninguna	Ivez	2 veces	3 veces	4 veces	5 o más veces
7.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>

	Encantado	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal
8.- ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los siente ahora?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	6. <input type="checkbox"/>

Puntaje total:
0 a 7: síntomas leves
8 a 19: síntomas moderados
20 a 35: síntomas severos

Fuente: Extraído desde: <https://www.aeu.es/PDF/IPSS.pdf>