

## **7. DISCUSIÓN**

## 7.1. INTRODUCCIÓN

### 7.1.1. Epidemiología

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es uno de los problemas de salud pública con mayor incidencia en la población. Se calcula que en Estados Unidos, existen 6.5 millones de pacientes diagnosticados de HBP (1). La HBP es la segunda causa de ingreso para cirugía y la primera como motivo de consulta ambulatoria en los servicios de urología de hospitales comarcales (2).

La HBP es responsable de una parte importante de los síntomas del tramo urinario inferior en el varón, aunque estos no están producidos en si mismos por el crecimiento prostático sino por la alteración que produce la HBP sobre la función vesical. La HBP es la causa más frecuente de obstrucción infravesical. Pero no siempre el aumento del tamaño prostático (componente estático) implica el diagnóstico de obstrucción infravesical en el estudio urodinámico. Por otra parte, se ha descrito un componente dinámico en la génesis de esta obstrucción en los pacientes con HBP debido al incremento del tono del músculo liso (86).

Los datos epidemiológicos varían en función de la población seleccionada. Referencia obligada es el estudio longitudinal de Ball publicado en 1.981 (8). En este trabajo se realizó el seguimiento de 107 pacientes con síntomas de obstrucción infravesical en los que por diversas razones no se había indicado tratamiento durante un periodo de 5 años. Al final del seguimiento, únicamente 2 pacientes habían presentado un episodio de RAO, lo que traduce en una incidencia del 4%.

En España, uno de los estudios más recientes es el de Chicharro-Molero(2). En él se llevó a cabo un estudio transversal sobre 1.106 varones de edad superior a 40 años en Andalucía. A todos ellos se les realizó un cuestionario IPSS, una medición ecográfica del tamaño prostático y una flujometría. Los principales resultados se exponen en la siguientes tablas.

|                            | 40-49 años | 50-59 años | 60-69 años | > 70 años |
|----------------------------|------------|------------|------------|-----------|
| <b>Tamaño prostático *</b> | 23.44      | 28.79      | 37.78      | 41.89     |

**TABLA D-I. TAMAÑO PROSTÁTICO (MEDIA) SEGÚN EL GRUPO DE EDAD (2).**

\* Gramos

|                      | 40-49 años | 50-59 años | 60-69 años | > 70 años |
|----------------------|------------|------------|------------|-----------|
| <b>IPSS &lt;7</b>    | 89.39 %    | 78.99 %    | 71.52 %    | 55.01 %   |
| <b>IPSS 8-19</b>     | 8.74 %     | 16.65 %    | 24.68 %    | 37.38 %   |
| <b>IPSS &gt;20</b>   | 1.87 %     | 4.36 %     | 3.80 %     | 7.62 %    |
| <b>Qmax &gt;15 *</b> | 67.51 %    | 49.25 %    | 34.49 %    | 17.38 %   |
| <b>Qmax 10-15</b>    | 25.18 %    | 35.19 %    | 30.05 %    | 28.69 %   |
| <b>Qmax &lt;10</b>   | 7.31 %     | 15.55 %    | 35.46 %    | 53.93 %   |

**TABLA D-II. PORCENTAJE DEL CUESTIONARIO IPSS Y QMAX SEGÚN EL GRUPO DE EDAD (2)**

\* ml/s

## **7.1.2. Grupo control**

### **7.1.2.1. Consideraciones éticas**

La obtención de un grupo control en un estudio que incluye procedimientos invasivos (estudio urodinámico, biopsia vesical, etc...) es problemática desde el punto de vista ético, ya que no es aceptable someter a voluntarios sanos a estos procedimientos. Los datos disponibles en la literatura son muy limitados (87). El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos de la Fundación Puigvert.

### **7.1.2.2. Biopsia vesical**

La elección de los pacientes con tumor vesical inicial como grupo control se tomó tras descartar otros grupos de pacientes.

Se desestimaron las muestras de cadáver por carecer de estudio funcional que descartara la obstrucción infravesical.

Con el objeto de unificar los grupos, también se descartaron las pacientes mujeres (pacientes intervenidas de incontinencia urinaria principalmente y como grupo más representativo).

La relativa escasez de varones sometidos a nefroureterectomía con desinserción endoscópica fue el principal factor para rechazar estos pacientes como grupo control. Muchos de ellos, además, tenían como antecedentes cirugías vesicales previas, por lo que la posibilidad de biopsiar la cicatriz residual tampoco aconsejaba su inclusión.

Debido a la probable alteración de la flujometría fisiológica preoperatoria, se decidió no tomar como grupo control a los pacientes con litiasis vesical. Igualmente, muchos de ellos presentaban una obstrucción infravesical concomitante.

Finalmente, un grupo numeroso y accesible de pacientes eran aquellos sometidos a una cistoscopia diagnóstica. No obstante, en estos casos la biopsia sólo se puede realizar con pinza y por tanto ambos grupos no serían comparables. Además, en muchos casos se trata de varones sin patología y el riesgo de yatrogenia hace dudar de la ética de la técnica.

### **7.1.2.3. Decisión del grupo control**

De forma similar a nosotros, Holm y cols. en su trabajo acerca de la relación entre fibrosis del detrusor y envejecimiento utilizaron como grupo control a pacientes con tumor vesical superficial de bajo grado(12). También Charlton y cols. usaron el tumor vesical como grupo control en su estudio (13).

Debido a su alta incidencia, se disponía de un número relativamente asequible de pacientes para el estudio. La toma de biopsia del detrusor únicamente entrañaba el riesgo añadido de un corte suplementario de resección en la pared vesical. Para evitar artefactos, el corte se realizaba en el lado contralateral al tumor y se desestimaron aquellos pacientes con tumores de gran tamaño. Finalmente, se descartaba la obstrucción infravesical mediante la flujometría fisiológica.

Es importante recalcar la necesidad de tomar la biopsia alejada del tumor vesical, ya que en el área peritumoral se pueden producir cambios en la permeabilidad del urotelio que afecten la submucosa y muscular subyacente, originando entre otras un proceso de fibrosis.

### 7.1.3. Fisiopatología del episodio de RAO

Desde un punto de vista teórico, se podrían plantear varios mecanismos o procesos por los que se puede desencadenar un episodio de retención urinaria aguda. Estos mecanismos son atribuibles a distintas entidades clínicas y podrían coexistir en el mismo paciente en una determinada situación (88).

1. En primer lugar, aquellas condiciones clínicas en la que se requiere un aumento de la presión vesical para iniciar el ciclo miccional debido a un aumento de resistencia al flujo de la orina. Las causas de esta obstrucción pueden ser puramente mecánicas por el aumento del tamaño prostático, debidas a la hiperactividad del tono muscular estriado o liso o coexistir ambas.

En 1974, Spiro y cols. publicaron un trabajo en el que se observaba una mayor incidencia de infarto prostático en aquellos pacientes intervenidos de adenomectomía retropúbica que habían sufrido previamente un episodio de RAO. El 85% de los pacientes con antecedente de RAO tenían un infarto prostático, en comparación con el 3% de infarto en pacientes obstruidos sin RAO (89). En estos casos, los cambios volumétricos que se producen en la próstata serían los responsables de la obstrucción completa. Este aumento de tamaño prostático lo atribuían al edema intracelular que se produce después de la necrosis tisular. En la actualidad se ha implicado a este mecanismo como desencadenante de RAO tras la prostatectomía desobstructiva con láser, hipertermia o ultrasonidos (90).

Sin embargo, estas observaciones han sido cuestionadas en recientes publicaciones. Anjum y cols. estudiaron de forma prospectiva 70 pacientes intervenidos mediante RTUP. Un 9% de los pacientes con antecedentes de RAO tenían un infarto prostático en la pieza de anatomía patológica, mientras que en los pacientes intervenidos de HBP sintomática se hallaba en un 3% de los casos (90). Por el contrario y en el mismo trabajo, llamaba la atención las diferencias halladas al estudiar el patrón histológico prostático, cuyos datos se reflejan en la siguiente tabla

| <b>Patrón histológico</b> | <b>Pacientes con antecedentes de RAO</b> | <b>Pacientes sin antecedentes de RAO (%)</b> |
|---------------------------|--|--|
| <b>Glandular</b>          | 71%                                      | 20   |
| <b>Estromal</b>           | 14 %                                     | 60   |
| <b>Mixto</b>              | 14 %                                     | 20   |

**TABLA D-III. TABLA COMPARATIVA DEL PATRÓN HISTOLÓGICO PROSTÁTICO SEGÚN EL ANTECEDENTE DE RAO (DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS) (90).**

Otro mecanismo implicado podría ser el incremento de la resistencia de salida derivado de la hiperactividad adrenérgica del esfínter. Este mecanismo fue propuesto por Caine y Perlberg como causa de retención urinaria(91). En su trabajo hallaron un aumento de la presión en el cuello vesical, con un pico máximo a nivel de la uretra prostática en los pacientes que presentaban una RAO.

2. En segundo lugar, puede presentarse un episodio de RAO por la falta de linervación sensorial del detrusor o del control nervioso de la pared muscular vesical.

3. En tercer lugar, la RAO puede presentarse en aquellos casos en los que por alguna causa, se produce una sobredistensión vesical debido a un residuo progresivo.

Para Powell, la disminución de la eficacia en el vaciado vesical provoca un incremento progresivo del residuo postmiccional que culmina en una RAO por "descompensación" del detrusor (92). Sin embargo, en la serie de Ball citada anteriormente no se ha observado que un incremento en el residuo postmiccional suponga un mayor riesgo de padecer una retención urinaria (8).

4. Finalmente, la inestabilidad vesical *per se*, sin relación clara con la obstrucción puede producir un residuo postmiccional creciente y acabar en RAO (39).

## 7.2. SINTOMATOLOGÍA INICIAL

### 7.2.1. Tiempo de evolución

El número de trabajos en la literatura que valoran la relación entre el tiempo de evolución de la sintomatología del tramo urinario inferior y la morfometría del detrusor es escaso. Uno de los principales problemas es la dificultad de valorar objetivamente este tiempo de evolución, que depende principalmente del criterio subjetivo del paciente. La exactitud de este parámetro se ve influenciada muchas veces por énfasis del propio médico a la hora de discernir el inicio de los síntomas.

Andersen y cols. estudiaron los hallazgos obtenidos en 95 pacientes con un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 4 años (0,1- 6.6 años). En este trabajo los pacientes fueron clasificados de acuerdo a 3 grupos: obstrucción infravesical sin hiperreflexia del detrusor, obstrucción e hiperreflexia del detrusor y pacientes con vejigas descompensadas, entendiéndose como tal aquellos casos con capacidades superiores a 650 ml o acomodaciones superiores a 200 ml/cm de H<sub>2</sub>O. Atendiendo a esta clasificación, estos autores no hallaron diferencias en relación al tiempo de evolución de la sintomatología entre los tres grupos (93).

En nuestro trabajo no hemos hallado diferencias en el tiempo de evolución entre los dos grupos de pacientes (obstrucción versus RAO), lo que confirma los hallazgos de otros autores.

En relación a los parámetros de morfometría, si se encontró una relación directa entre el tiempo de evolución referido por el paciente y el incremento de diámetro del miocito (hipertrofia celular), hecho que puede ser atribuido al desarrollo progresivo de un mecanismo de compensación fisiológica a la obstrucción.

### 7.2.2. Medición de la severidad de los síntomas

El cuestionario IPSS ha sido concebido con el objeto de estandarizar la medición de síntomas en los pacientes prostáticos. El IPSS fue desarrollado inicialmente por un comité multidisciplinario de la Asociación Americana de Urología (65). Este cuestionario ha demostrado una amplia consistencia interna y discrimina correctamente aquellos pacientes con HBP sintomática de los pacientes control. Además, ha demostrado una excelente fiabilidad test-retest y una alta correlación con la impresión subjetiva de los síntomas urinarios (94). Al tratarse de un cuestionario auto-administrado elimina la posibilidad de influencia del médico sobre los resultados, principalmente en la valoración postoperatoria (95). Aunque individualmente sus ítems distinguen síntomas de llenado y vaciado, está diseñado para utilizar la puntuación global (95). En nuestro medio, el cuestionario IPPS validado al castellano tiene una viabilidad o aplicabilidad del 92%, lo que implica que solo un 8% de los pacientes no responden completamente al cuestionario administrado (95).

Sin embargo, varios trabajos publicados en la literatura destacan que no existe relación entre el grado de obstrucción infravesical y el IPSS (96). Ichiyanagi y cols. estudiaron 32 pacientes intervenidos de RTUP, 10 de los cuales fueron intervenidos por su sintomatología (no obstruidos en el estudio urodinámico). Preoperatoriamente no hallaron diferencias en el resultado del IPSS entre de los pacientes obstruidos y los no obstruidos. Tras la intervención, el IPSS mejoró en los pacientes obstruidos (descenso de puntuación desde 21.1 a 6.9 puntos), pero no en los pacientes no obstruidos(97).

En general se acepta que el cuestionario IPSS no es específico de la HBP. En este sentido, Lepor y cols. llevaron a cabo un trabajo relacionando los datos obtenidos del cuestionario IPSS en 101 varones y 96 mujeres seleccionados al azar de un grupo de población (94). Los datos más interesantes se reflejan en la siguiente tabla.

| Edad         | Varones |      | Mujeres |      | p    |
|--------------|---------|------|---------|------|------|
|              | n       | IPSS | n       | IPSS |      |
| 55-59        | 4       | 10.3 | 9       | 11.7 | 0.74 |
| 60-64        | 16      | 5.9  | 17      | 7.7  | 0.27 |
| 65-69        | 29      | 5.5  | 26      | 7.4  | 0.21 |
| 70-74        | 33      | 6.9  | 35      | 7.0  | 0.94 |
| 75-79        | 19      | 8.3  | 9       | 7.1  | 0.67 |
| <b>Total</b> | 101     | 6.7  | 96      | 7.4  | 0.35 |

**TABLA D-IV. DISTRIBUCIÓN DE LOS RESULTADOS DEL CUESTIONARIO IPSS SEGÚN LOS GRUPOS DE EDAD Y SEXO (94).**

El resultado global del cuestionario fue de 6.7 y 7.4 para los varones y mujeres respectivamente (diferencias no significativas), manteniéndose esta igualdad si se evaluaban los resultados de acuerdo a los grupos de edad. Tampoco se hallaron diferencias si se evaluaban separadamente los síntomas de vaciado (vaciado incompleto, intermitencia, chorro urinario y disuria) y llenado (frecuencia, urgencia y nicturia), o si se dividía el resultado en sintomatología leve (0-7), moderada (8-19) o severa (20-36) (94). La HBP microscópica y clínica en los pacientes entre 60 y 80 años tiene una prevalencia del 71 % y 69 % respectivamente (98). Por lo tanto para Lepor y cols. si la prevalencia de HBP es tan elevada en estos grupos de edad y las puntuaciones de IPSS son similares en ambos sexos y grupos de edad, los síntomas de tramo urinario inferior no pueden atribuirse a una diferencia en el sexo o a la HBP (94).

Kojima y cols. relacionaron el IPSS con la ratio del área circular prostática esperada (PCAR), que es el área prostática que más se aproxima a la circunferencia (ecografía transrectal prostática). Según estos autores, el PCAR se correlaciona con la severidad de los síntomas de la HBP. Al estudiar 197 pacientes diagnosticados de HBP (ecografía y síntomas), estos autores relacionaron la edad, el volumen total prostático y la PCAR con los resultados del cuestionario IPSS. La correlación fue más intensa para la edad y menor para el PCAR y el análisis de regresión múltiple demostró que la edad y la PCAR eran determinantes independientes de la puntuación de síntomas.

Para Kojima y cols. la forma de la próstata es más importante que el tamaño de cara al desarrollo de la HBP, estableciendo el criterio diagnóstico de HBP cuando el PCAR supera el 0.75 (99). Estos estudios serían más completos si incluyeran una valoración más extensa del ciclo miccional. Desde un punto de vista teórico, la frecuencia miccional o los síntomas de vaciado deberían relacionarse más con las características funcionales de la vejiga que con las características histológicas de la próstata.

El IPSS es una herramienta muy útil en la valoración inicial y especialmente en la evaluación del seguimiento del paciente prostático. Se ha demostrado que pacientes diagnosticados de HBP clínica sometidos a una prostatectomía desobstructiva presentan un descenso de los valores del cuestionario IPSS de 17 a 7 puntos a las cuatro semanas de la intervención, alcanzando los 5 puntos a los 6 meses de seguimiento (65).

La finalidad del cuestionario IPSS como escala evaluativa es medir el cambio en sintomatología de los pacientes con HBP sometidos a un tratamiento. El cuestionario IPSS no sirve para diferenciar los síntomas en varones y mujeres ni varones sanos de varones enfermos, aunque sabemos que la mayoría de la población normal tiene valores de IPSS inferiores a 8 (75).

Los pacientes con RAO tienen un IPSS menor que los pacientes obstruidos sin antecedentes de RAO. En un trabajo sobre 50 pacientes intervenidos de prostatectomía desobstructiva, los pacientes intervenidos de RTUP con antecedentes de RAO obtuvieron un IPSS menor que los pacientes con obstrucción infravesical sin RAO (19 versus 24,  $p < 0.05$ ) (95).

Para Powell y cols., la mayor parte de los pacientes con antecedentes de RAO presentaban una historia evolutiva más corta (92). En la siguiente tabla se reflejan los síntomas según grupos en estudio sobre 60 pacientes intervenidos de RTUP.

|                                | <b>Pacientes con antecedentes de RAO</b> | <b>Pacientes con HBP y síntomas (%)</b> |
|--------------------------------|--|---|
| Urgencia                       | 33 %                                     | 80 %                                    |
| Incontinencia por imperiosidad | 13 %                                     | 40 %                                    |
| Dificultad miccional inicial   | 60 %                                     | 26 %                                    |
| Chorro débil                   | 76 %                                     | 100 %                                   |

**TABLA D-V. PORCENTAJE DE SÍNTOMAS EN EL GRUPO SEGÚN EL ANTECEDENTE DE RAO (92).**

Los resultados obtenidos en nuestro estudio confirman que los pacientes que han sufrido un episodio de RAO presentan una puntuación de IPSS menor a la de los pacientes con obstrucción infravesical sin RAO. Al analizar individualmente el grupo de estudio, llama la atención que tres pacientes del grupo RAO (25%) tuvieron un IPSS menor de 8, presentando un paciente un valor de 2. No obstante y como hemos mencionado anteriormente, en relación al tiempo de evolución de síntomas no se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

### 7.2.3. RAO y factores de riesgo

Para Murray y cols., la RAO puede ser la primera manifestación de la enfermedad prostática hasta en un 30-40% de los pacientes. Los síntomas previos al episodio agudo de retención son principalmente el chorro débil y la micción entrecortada. Sin embargo, y para este autor, la urgencia miccional puede ser un factor de protección, al evitar la sobredistensión vesical (100).

En general y desde el punto de vista urodinámico, no se han encontrado parámetros que puedan predecir la aparición de RAO durante el seguimiento de pacientes con obstrucción infravesical. Tan sólo, según Powell, los volúmenes residuales elevados podrían asociarse a un mayor riesgo de retención urinaria. Para este autor, los pacientes no obstruidos responden al aumento de la capacidad vesical con un mayor aumento del volumen miccional sin que esto implique un incremento de la presión del detrusor. Sin embargo, en casos de obstrucción infravesical, el incremento de la capacidad vesical se acompaña de diversos grados de fallo de contractilidad del detrusor. Así, un incremento rápido de la capacidad vesical podría precipitar un episodio de RAO. Por el contrario, la presencia de síntomas de llenado, asociados a bajos volúmenes residuales, podrían ser un factor de protección frente a la retención urinaria debido a que se asocian a capacidades vesicales más bajas (92). Como hemos mencionado anteriormente, este autor postula la sobredistensión del detrusor como una de las principales causas de precipitación de un episodio de RAO.

La relación entre el volumen prostático, el nivel de PSA y el riesgo de RAO se ha demostrado en varios estudios con gran número de pacientes y un seguimiento largo. Tanto el estudio *PLESS* como el *Olmsted County Study* se han desarrollado en base a la población americana (101), (57). El estudio *PLESS* ha sido el primer estudio clínico controlado con placebo que ha demostrado que el volumen prostático y el nivel de PSA son factores importante a la hora de desarrollar un episodio de RAO. Según este trabajo, el riesgo de presentación de una retención urinaria aguda aumenta según los niveles de PSA. McConnell y cols. demuestran que los varones con niveles de PSA superiores a 1.4 ng/ml tienen un riesgo 4 veces mayor de sufrir un episodio de RAO (seguimiento a 4 años) (101). Estos resultados son similares a los presentados por Jacobsen y cols. en el *Olmsted County Study* (57), donde el riesgo de presentar una retención fue aproximadamente 3 veces mayor en los varones con niveles de PSA superiores a 1.4 ng/ml y 4 veces mayor en los pacientes con volúmenes prostáticos superiores a 30 ml.

A nivel europeo, Marberger y cols. realizaron un meta-análisis sobre tres grandes ensayos multinacionales, multicéntricos, doble ciego y con dos años de seguimiento (*SCARP*; *PROSPECT* y *PROWESS*). La suma de los tres supone el seguimiento de un total de 4.222 varones. Según sus resultados, en los pacientes tratados con placebo el riesgo de sufrir un episodio de RAO fue 3 veces superior en los pacientes con tamaño prostático mayor (> 40 ml). De la misma forma y en este mismo grupo, el riesgo de RAO fue 8 veces superior en los pacientes con niveles de PSA superiores a 1.4 ng/ml (61). En relación al grupo de pacientes tratados con finasteride, se observó que en todos los subgrupos de pacientes evaluados disminuía el riesgo de retención urinaria. No obstante, los pacientes más beneficiados fueron aquellos con próstatas de tamaño superior a 40 ml o PSA superior a 1.4 ng/ml.

Nosotros no disponíamos de una valoración prospectiva de los pacientes con sintomatología miccional hasta el episodio de RAO y por lo tanto no podemos determinar factores desencadenantes en el estudio urodinámico o en la sintomatología miccional.

#### **7.2.4. Recuperación de la micción tras un episodio de RAO**

El riesgo de una nueva retención urinaria tras la retirada de la sonda vesical es del 68% durante el primer año. Este riesgo se incrementa en pacientes mayores de 75 años y en aquellos casos en los que el volumen de retención supera los 1.000 cc (88). En nuestra serie, en el 71% de los pacientes fracasó el intento de retirada de sonda vesical tras la retención inicial. A pesar de que el volumen de retención fue mayor en los pacientes con fracaso que en los pacientes de retirada con éxito no se hallaron diferencias significativas.

Se ha intentado relacionar la severidad de los síntomas con la capacidad o no de recuperar la micción tras la retirada de sonda. Kumar y cols., en un trabajo sobre 40 pacientes que acudieron a urgencias por un episodio de RAO (y después de haber descartado los principales factores que puedan precipitar un episodio), no encontraron diferencias en el éxito o no del intento de retirada en función de la sintomatología previa. Para estos autores, el único factor que influía era el tamaño prostático. Aquellos pacientes con próstatas grandes, tenían un menor porcentaje de éxito al retirar la sonda. El antecedente de episodio previo no tenía influencia en el riesgo posterior al retirar la sonda (73).

## 7.3. VALORACIÓN FISIOLÓGICA INICIAL

### 7.3.1. Residuo postmiccional

Existen varios métodos de valoración del residuo postmiccional. En nuestro estudio se ha medido mediante cateterismo durante el estudio urodinámico, que ha demostrado ser el método más eficaz (102). Al tratarse de un método invasivo, se cuestiona su uso sistemático. Por otra parte, Roehrborn y Peters han demostrado una buena correlación entre el residuo por sondaje y el volumen residual medido ecográficamente al aplicar la fórmula del elipsoide ( $v = 4/3 \times r1 \times r2 \times r3$ ) (103).

La utilidad de la medición del residuo postmiccional en los pacientes con HBP ha sido y es un tema conflictivo. En muchos protocolos, como en el del *Consenso Internacional de Próstata de 1.995*, se ha utilizado como criterio de valoración de la HBP (104). Otros autores lo utilizan como medida de éxito del tratamiento. Wasson y cols. realizaron un estudio comparativo entre pacientes sometidos a RTUP y aquellos seguidos con espera vigilada. En su trabajo utilizaron la presencia de un volumen residual superior a 350 cc como criterio de fallo del tratamiento (105). Según Abrams y Griffiths, el residuo postmiccional expresa una alteración de la función vesical y no está relacionado directamente con el efecto mecánico de la obstrucción infravesical (39).

Kolman y cols., en su estudio sobre la población del Condado de Olmsted, midieron el residuo postmiccional de todos los pacientes (57). A partir de 2.115 pacientes valorados mediante encuesta domiciliaria de la escala de síntomas y flujo, 477 pacientes fueron elegidos al azar para realizar un estudio más completo que incluía ecografía prostática, medición de PSA y residuo postmiccional ecográfico (102). El residuo postmiccional medio en este grupo poblacional fue de 9.5 ml. Comparando los resultados obtenidos se observó una modesta correlación entre el volumen prostático y el RPM. Sin embargo, la correlación entre la edad, el resultado del cuestionario IPPS, el flujo máximo y el RPM fue muy baja. Hay que destacar que este trabajo estaba basado en una población general y no en un grupo seleccionado de pacientes con sintomatología del tramo urinario inferior.

Por otra parte, en el seguimiento de esta población durante 4 años se observó que el residuo postmiccional era un factor de riesgo para la aparición de un episodio de RAO, de forma similar al aumento del tamaño prostático. Así, pacientes con un volumen prostático superior a 30 ml y un residuo postmiccional superior a 50 ml tenían un riesgo 3 veces superior de presentar un episodio de RAO (102).

Para Batista y cols. la medición del RPM tras la flujometría fisiológica no aporta datos relevantes de cara al diagnóstico, ya que los resultados obtenidos son equívocos. Así, al valorar el RPM en 51 pacientes posterior a flujometría, encontraron que el 20 % de los pacientes con residuos superiores a 50 ml no estaban obstruidos por flujometría y el 17 % de los pacientes obstruidos no tenían residuos valorables (106).

En nuestro estudio, se ha demostrado que los pacientes con RAO tienen un residuo postmiccional superior a los pacientes con obstrucción infravesical. Sin embargo, con los datos disponibles, no podemos afirmar que el residuo como tal sea un factor de riesgo para desencadenar una retención urinaria. Para nosotros y de acuerdo con Abrams, el residuo postmiccional puede implicar una alteración contráctil del detrusor (39).

### 7.3.2. Estudio urodinámico

Por razones éticas, existen pocos trabajos con estudios urodinámicos realizados en personas asintomáticas y en pacientes obstruidos a los que por diversas razones no se les realiza ningún tratamiento.

#### 7.3.2.1. Estudio urodinámico en pacientes asintomáticos

Wyndaele llevó a cabo un estudio urodinámico en 38 voluntarios sanos, sin antecedentes urológicos (10 mujeres nulíparas y 28 varones) (87). Los principales hallazgos se reflejan en la siguiente tabla.

| Parámetros    |   | Varones | Mujeres | p      |
|---------------|---|---------|---------|--------|
| Flujometría   | Volumen (ml)                            | 337     |         |        |
|               | Tiempo de micción (s)                   | 27.6    |         |        |
|               | Qmax (ml/s)                             | 24.2    | 30.5    | 0.0492 |
|               | Flujo medio (ml/s)                      | 13.6    | 21.5    | 0.0298 |
| Cistometría   | Acomodación (ml/cm de H <sub>2</sub> O) | 56.1    | 70.9    | 0.0398 |
|               | Capacidad (ml)                          | 552     | 453     | 0.0178 |
| Presión/flujo | Volumen miccional (ml)                  | 541.3   | 424.9   | 0.0353 |
|               | RPM (ml)                                | 19.7    |         |        |
|               | Pves Qmax                               | 87      | 63.5    | 0.0022 |
|               | Pdet Qmax                               | 47.9    |         |        |
|               | Qmax                                    | 16.6    |         |        |

**TABLA D-VI. PARÁMETROS DEL ESTUDIO URODINÁMICO EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS (MEDIA) (87).**

A pesar de que la resistencia uretral es mayor en los hombres, no se hallaron diferencias significativas en las presiones máximas entre hombres y mujeres.

En este estudio se cuantificó la actividad del esfínter durante la fase de llenado y vaciado y el patrón de flujo, tanto en la flujometría fisiológica como en el estudio presión-flujo. En la fase de llenado, el 45% de los pacientes tuvo una actividad estable con un incremento gradual de la presión, en el 11% la actividad del esfínter fue estable sin incremento gradual, un 5% tuvo una pérdida de presión y en un 39% la actividad del esfínter fue inestable durante la fase de llenado. En la fase de vaciado, un 55% de los pacientes tenían una relajación normal, un 11% tenían una relajación intermedia y un 8% no relajaban el esfínter. Respecto al patrón de flujo en la flujometría fisiológica, en 29 de los 38 pacientes era normal, tres tenían una curva de inicio lento, un paciente tenía un flujo alargado y un Qmax bajo y en 5 pacientes el flujo era ondulante (87).

Un 11% de los pacientes tenía contracciones involuntarias del detrusor durante la fase de llenado (87). Estos datos concuerdan con los hallados por Van Waalwijk y cols. al efectuar estudios urodinámicos ambulatorios, en los que un 18% de las mujeres asintomáticas estudiadas tenía contracciones involuntarias del detrusor (107).

La capacidad vesical normal varía ampliamente, aunque está aceptado en la literatura un rango de normalidad entre 300 y 550 ml. La capacidad vesical es mayor en hombres que en mujeres (87).

### 7.3.2.2. Diferencias atribuibles a la edad

Algunos autores han encontrado diferencias en el estudio urodinámico en función de la edad de los pacientes. Kojima y cols. practicaron un estudio preoperatorio en 436 pacientes intervenidos de RTUP y observaron una disminución de la capacidad vesical máxima en aquellos pacientes mayores de 80 años respecto a los menores de 69 años (211 versus 276 ml) . De la misma forma, el flujo máximo postoperatorio fue menor en los pacientes intervenidos mayores de 80 años (108).

### 7.3.2.3. Hallazgos en el estudio urodinámico

#### 7.3.2.3.1. Estudio urodinámico evolutivo

Uno de los temas más controvertidos y a la vez más interesantes dentro del estudio y seguimiento de los pacientes con obstrucción infravesical es la presencia preoperatoria de inestabilidad del detrusor .

Cucchi realizó el seguimiento longitudinal de 40 pacientes durante una media de 18 meses (rango:5 - 64). En todos ellos el estudio urodinámico era compatible con obstrucción infravesical y por diversas causas no recibieron tratamiento (109). Al final del seguimiento, Cucchi hizo un estudio urodinámico y valoró los factores implicados en la aparición de inestabilidad del detrusor. Finalizado de este periodo, el 50% de los pacientes había desarrollado una inestabilidad del detrusor.

En el estudio inicial, el único parámetro urodinámico que mostraba diferencias entre ambos grupos (siendo el grupo 1 pacientes que no desarrollaban una ID y el grupo 2 pacientes que en el seguimiento desarrollaban una ID) era la "ratio de incremento en la presión de apertura" (mayor en el grupo 2). Este parámetro, definido por estos autores, se obtenía al dividir la presión de apertura por el tiempo de apertura.

En el estudio control, los pacientes del grupo 2 presentaron un menor tiempo al flujo máximo y una mayor presión de apertura del detrusor, un mayor ratio de incremento de la presión de apertura, una mayor presión del detrusor en el flujo máximo y una mayor presión del detrusor.

En relación a los cambios evolutivos en el estudio dentro de cada grupo, en el grupo 1 no se produjo ninguna variación y en el grupo 2, únicamente se observó un descenso de la máxima capacidad cistométrica.

El autor teoriza estos hallazgos con las alteraciones a nivel de las conexiones intercelulares presentes en los pacientes con ID. La denervación colinérgica hallada en los pacientes con ID implica un descenso en la resistencia eléctrica entre las células musculares lisas y las alteraciones urodinámicas descritas son compatibles con una mayor sincronización del acortamiento muscular en los pacientes con ID. Así, para Cucchi, la ratio de incremento de la presión de apertura de la fase de llenado puede predecir o puede ser el primer hallazgo urodinámico en pacientes obstruidos que desarrollaran una ID.

No se ha hallado relación entre la inestabilidad del detrusor y la severidad de la obstrucción infravesical (93). Para Andersen y cols. los parámetros urodinámicos de la fase de llenado de pacientes con obstrucción infravesical no difieren entre los pacientes con inestabilidad o no del detrusor, siendo similares sus residuos postmicciones, primera sensación y máxima capacidad cistométrica Tampoco existen diferencias en la fase de vaciado, con similares presiones de apertura, máxima presión vesical, resistencia uretral o flujo máximo(93).

Andersen y cols., en este mismo estudio (95 pacientes intervenidos de HBP) determinaron un grupo de pacientes que identificaron como pacientes descompensados o con vejiga "flácida" (pacientes con capacidad vesical superior a 650 ml o acomodación superior a 200cc/cm H<sub>2</sub>O). Estos pacientes presentaban en el estudio urodinámico preoperatorio un volumen residual superior, un retraso en la primera sensación y lógicamente una mayor capacidad vesical cistométrica que el resto de los pacientes estudiados con obstrucción infravesical (93).

En nuestro trabajo, los pacientes obstruidos y los pacientes con RAO tenían un porcentaje similar de inestabilidad del detrusor y en su capacidad, medida indirecta de la severidad de la ID. Como ya hemos mencionado, no hallamos diferencias en el tiempo de evolución de ambos grupos y tampoco en los principales parámetros urodinámicos.

### **7.3.2.3.2. Estudio urodinámico durante el episodio de retención urinaria aguda**

Uno de los trabajos más completos sobre pacientes con RAO es el de Murray y cols. en el que estudiaron 30 pacientes que acudieron a urgencias con una retención urinaria aguda (100). Estos autores realizaron un perfil uretral y una cistografía de relleno (a través del catéter suprapúbico tras evacuar 50 ml de orina) antes de aliviar la RAO mediante la sonda de cistostomía. Después de evacuar la RAO, en todos los pacientes se llevó a cabo un estudio urodinámico que se repitió a las 96 horas. Los principales hallazgos se resumen a continuación:

- En el perfil uretral se observó un descenso en la presión uretral máxima y un incremento de la máxima presión uretral de cierre y de la longitud funcional. Los autores atribuyeron estos cambios a un efecto mecánico de compresión de la próstata por la vejiga a máxima repleción. Con la RAO, se produce un acortamiento de la longitud funcional de la uretra prostática y un incremento de la presión uretral, debido a que la cápsula prostática es relativamente inelástica. Por lo tanto, la resolución de la RAO propicia la modificación de estos parámetros.
- En la cistografía de relleno se observó un cierre del cuello vesical, sin paso a uretra prostática. Según Murray, estos datos ponen en entredicho los hallazgos de Caine y Pelberg sobre la hiperactividad adrenérgica como factor causal de la RAO, ya que no se observó paso de contraste a la uretra posterior. Según ellos, si hubiera una hipertonia de la uretra prostática, debería representarse con contraste el cuello vesical.
- Un 33% de los pacientes tenían inestabilidad de detrusor tras aliviar la retención. Este parámetro era independiente de la duración, volumen de retención y presión del detrusor.
- La capacidad cistométrica máxima fue significativamente menor que el volumen de retención (370 ml versus 935 ml,  $p < 0.001$ )
- En la fase de vaciado, un 43% de los pacientes fueron capaces de generar una contracción voluntaria del detrusor y un 13% presentaron flujo miccional. En nuestro trabajo, el 71% de los pacientes presentó una contracción voluntaria del detrusor con flujo miccional. No obstante, los datos no son equiparables ya que el estudio urodinámico no se realizó de forma tan precoz y fue precedido de un periodo de tape y destape.
- Se relacionó el intento miccional fallido con el tiempo de duración de la RAO, el volumen de retención aumentado, la tensión del detrusor y el coeficiente tiempo-tensión (definido por los autores como el producto de la tensión del detrusor por el tiempo de duración de la RAO). Según estos autores, la distensión vesical prolongada provoca isquemia de la pared vesical y degeneración axonal.

- En el estudio urodinámico realizado a las 96 horas, los pacientes que permanecieron con la sonda vesical abierta, tenían una menor capacidad cistométrica máxima y un mayor % de ID. A pesar del escaso número de pacientes, estos datos no estaban relacionados con la presencia de ID en el estudio inicial.
- En el perfil uretral realizado a las 96 h del episodio de RAO no se observaron alteraciones. Este dato contradice los postulados de Spiro, que atribuye el infarto prostático como causa de RAO. Si este mecanismo estuviera implicado en la retención, el edema celular post-infarto de los pacientes de Murray produciría alteraciones en el perfil uretral. Sin embargo, este autor no observó alteraciones del perfil uretral a las 96 horas del episodio.

### **7.3.3. Diferencias entre pacientes obstruidos y pacientes con retención urinaria aguda**

En nuestro estudio no hemos hallado diferencias significativas en los parámetros urodinámicos valorados entre los dos grupos. Los pacientes del grupo obstrucción y RAO tienen los mismos parámetros de la fase de llenado y de vaciado.

En nuestro estudio, los pacientes obstruidos con antecedentes de RAO no difieren funcionalmente de los que no han presentado una RAO. La retención urinaria aguda no implica un mayor grado de obstrucción infravesical. Este hecho se correlaciona con el hallazgo de que tampoco existen diferencias en el diámetro del miocito entre ambos grupos, aunque claramente diferentes en relación al grupo control. Podemos considerar con los datos obtenidos que ambos grupos son equiparables desde el punto de vista urodinámico y que las diferencias morfométricas entre ambos grupos, probablemente sean la consecuencia y no la causa de la retención urinaria.

## 7.4. VALORACIÓN MORFOMÉTRICA INICIAL

Según algunos estudios, un 30% de los pacientes intervenidos de HBP no están obstruidos en el estudio urodinámico (110). Debido a ello, la etiología de los síntomas que afectan a estos pacientes debe ser explicada dejando de lado estrictamente el crecimiento prostático. Por otra parte, algunos autores han comunicado la presencia de síntomas similares en mujeres y en varones con HBP (para el mismo rango de edad) (94). Estas y otras observaciones resaltan la importancia de valorar y tener en cuenta los cambios morfológicos que se producen en el detrusor y relacionarlos en lo posible tanto con la sintomatología que refiere el paciente como con los hallazgos urodinámicos.

### 7.4.1. Morfometría: aspectos técnicos

#### 7.4.1.1. Obtención de la muestra

Se han descrito varias técnicas para la obtención de la muestra en el estudio morfométrico del detrusor.

Holm y cols. realizaron un estudio morfológico en 17 pacientes intervenidos de RTUP con diagnóstico de obstrucción infravesical. Para ello tomaron preoperatoriamente una biopsia del detrusor mediante aguja de punción tipo *trucut* por vía hipogástrica (guiados con ecografía abdominal). Para ello, tras la pertinente ecografía hipogástrica, introducían una aguja de 14G que obtenía una muestra del detrusor de 17 mm de longitud. Posteriormente, estas muestras eran evaluadas mediante microscopía electrónica. Según los autores, se trata de una técnica segura ya que sólo uno de los 17 pacientes tuvo una hemorragia en el punto de punción vesical que precisó de electrocoagulación posterior (110).

#### 7.4.1.2. Localización de la toma

En el estudio de Holm y cols., estos autores demuestran que no existen diferencias estructurales entre la biopsia obtenida de la cara anterior de la vejiga y la muestra obtenida de forma transuretral de otras localizaciones de la vejiga (110). De la misma forma, Uvelius y cols. consideran que, a excepción del triángulo, el resto de la vejiga manifiesta un comportamiento biomecánico similar (85).

Por nuestra parte y de acuerdo con lo expuesto en Material y Métodos, para la valoración de la ratio CM y del diámetro del miocito se valoraron distintos campos microscópicos. Ello es debido a que prácticamente todos los autores coinciden en que los cambios de fibrosis no se observan de forma regular en todo el detrusor (12).

### 7.4.1.3. Eficacia de la técnica

Existen pocas referencias en la literatura acerca de la rentabilidad de la pieza de estudio de morfometría del detrusor.

En el estudio morfométrico de Holm y cols., un 76% de las muestras obtenidas para estudio mediante biopsia transuretral fueron validas. Cifra similar obtuvieron con la biopsia hipogástrica con aguja (110). Sin embargo, hay que resaltar que se trataba de un trabajo de microscopia electrónica, por lo que la cantidad necesaria de tejido para estudio era mucho menor.

En nuestro caso, se pudo medir la ratio en el 68% de los pacientes. Esto equivale a un porcentaje del 32% de muestras no valorables (asumidas como Tx si se compara con una RTU de tumor vesical). Estas cifras, son asimilables e incluso mejores que las de Holms, si consideramos que las muestras de microscopia óptica deben contener mayor cantidad de tejido para ser útiles.

Por otra parte, es interesante comparar estos resultados con los datos obtenidos en trabajos sobre tumor superficial de vejiga. Herr estudió 150 pacientes intervenidos mediante RTU (111). De ellos, el 39.6% no presentó músculo en la muestras remitidas a anatomía patológica y deberían ser considerados como Tx al aplicar la clasificación TNM (112).

La comparación del tipo de pacientes y rentabilidad de la técnica se detallan en la siguiente tabla.

| <b>Autor</b>        | <b>Tipo de pacientes</b> | <b>Obtención biopsia</b> | <b>Porcentaje de muestras valorables</b> |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| Holms y cols. (110) | Obstrucción infravesical | Biopsia hipogástrica     | 76 %                                     |
| Herr y cols. (111)  | Tumor vesical            | RTU                      | 60.4 %                                   |
| Collado y cols.     | Obstrucción infravesical | RTU                      | 68 %                                     |

**TABLA D-VII. RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA BIOPSIA DEL DETRUSOR SEGÚN AUTORES.**

### **7.4.2. Historia evolutiva del detrusor en la obstrucción infravesical**

Uno de los principales problemas en el estudio morfológico es que no se puede etiquetar correctamente el tiempo de evolución de la obstrucción infravesical, y por lo tanto, es difícil describir los cambios secuenciales que se producen (113).

Los estudios experimentales en animales evitan este problema. Al provocar la obstrucción infravesical de forma artificial se puede determinar el orden cronológico de las modificaciones del detrusor.

No obstante, los estudios experimentales en animales deben tomarse con cierta cautela. En primer lugar, porque tal como hemos citado anteriormente, existen diferencias en la cantidad y distribución del colágeno entre el detrusor humano y el animal. En segundo lugar, hay que contemplar que la instauración artificial de una obstrucción infravesical puede ser una situación no fisiológica o no equiparable a la HBP obstructiva, que lleva consigo ciertos problemas de necrosis mural y hemorragia de la pared vesical (por sobredistensión marcada) que pueden alterar los resultados obtenidos (11).

Se han descrito varios mecanismos fisiopatológicos implicados en las modificaciones estructurales del detrusor. Los más relevantes son el aumento de la carga de trabajo debido a la elevación de la presión vesical, la reducción del flujo tisular y la alteración de la inervación sensitiva (15).

Las alteraciones estructurales descritas hasta el momento en la obstrucción infravesical son tres (114):

1. Hipertrofia del miocito.
2. Infiltración de tejido conectivo.
3. Disminución de las terminaciones nerviosas.

Tal como hemos expuesto en Fundamentos, algunos de estos hallazgos han sido descritos en trabajos con un mal diseño (falta de estudio funcional, falta de grupo control, etc.). Por lo tanto, hemos desarrollado nuestro estudio con el objeto de describir métodos de medición más precisos y sencillos y de ratificar estos hallazgos (hipertrofia del detrusor y medición del ratio colágeno/músculo).

Las fases iniciales de la obstrucción infravesical suponen una descompensación para el músculo detrusor. El miocito inicia los mecanismos moleculares que conducirán a la hipertrofia del mismo para incrementar la presión necesaria para mantener el flujo miccional.

No obstante, si se mantiene la obstrucción, se produce una descompensación del detrusor. Esta descompensación se caracteriza por un incremento de la matriz extracelular y una incapacidad de las células musculares lisas para mantener la fuerza necesaria, con lo que empeora la fase de vaciado vesical.

Para Chacko y cols., la capacidad de las células musculares lisas para responder al incremento funcional se asocia con la alteración en la expresión y función de muchas proteínas implicadas en las cadenas del aparato contráctil, afectando a la interacción entre actina y miosina. De la misma forma, la obstrucción infravesical afecta a aquellas proteínas implicadas en el control del calcio (liberación y almacenamiento), pieza fundamental en la contractilidad muscular (114).

En relación a la disminución de las terminaciones nerviosas, Dixon y cols. han demostrado en estudios experimentales una disminución en la densidad de terminaciones nerviosas en ratas sometidas a obstrucción infravesical parcial (113). Estos hallazgos han sido corroborados en estudios sobre detrusor humano (10). Al igual que los fenómenos descritos en el tejido conectivo, estos cambios no son uniformes a nivel del detrusor. Se producen de forma parcheada. Hay zonas con mayor densidad que otras. Estos cambios quizás obedezcan a fenómenos de hipoxia local o diferencias en la tensión que ocurren entre diferentes haces musculares (113).

No obstante, no se ha podido demostrar diferencias en la disminución de las terminaciones nerviosas en pacientes obstruidos con inestabilidad vesical, sin inestabilidad vesical y pacientes con antecedentes de RAO (11).

En nuestro caso, hemos intentado realizar una aproximación mediante la variable tiempo de evolución registrada en la primera consulta. Considerando el tiempo de evolución, se ha observado que existe una relación directa entre el tiempo de evolución y la hipertrofia del miocito. Se ha descrito una relación directa entre la obstrucción infravesical y la hipertrofia del miocito (16) y es lógico pensar que a mayor tiempo de evolución, mayor hipertrofia.

### **7.4.3. Miocito**

En histología, el término hipertrofia significa aumento en el tamaño celular. El concepto que se ha utilizado habitualmente para describir el detrusor de vejigas obstruidas ha sido el de trabeculación, en relación directa a la observación endoscópica de estas vejigas. Desafortunadamente, en muchas ocasiones estos términos se han utilizado de forma indistinta, sobre la base no demostrada ni cuantificada de que las crestas trabeculadas representaban haces musculares hipertróficos (45).

Sin embargo, muchos autores han descrito que la trabeculación no se asocia estrictamente con la hipertrofia muscular y que en las trabéculas del detrusor se hallan tanto haces musculares infiltrados de colágeno como haces musculares estructuralmente normales (45).

Por otra parte, en los trabajos que se presentan sobre morfometría del detrusor, existen escasas alusiones al término atrofia o disminución del volumen (45).

En el detrusor, a diferencia de otros músculos lisos, no se observan unas capas perfectamente delimitadas ni haces musculares perfectamente alineados siguiendo una misma dirección. Una muestra de microscopía óptica y electrónica, contiene una proporción variable de haces musculares seccionados transversalmente, longitudinalmente o haces oblicuos (45).

En nuestro trabajo hemos observado que tanto los pacientes del grupo obstrucción como los que presentaron RAO tienen un incremento del diámetro celular del miocito. Nuestros datos coinciden con las observaciones de Gilpin y cols. (16). Estos autores encontraron una relación entre el aumento del diámetro celular y la obstrucción infravesical. Los datos obtenidos en nuestro trabajo están basados en otra técnica, pero los resultados son equiparables.

Estos hallazgos han sido corroborados en estudios experimentales en animales sometidos a obstrucción infravesical. Uvelius y cols. demostraron a nivel experimental que existe una hipertrofia de las células musculares que se constata con un aumento en el recuento del área de sección del miocito. De acuerdo con estos autores, esta hipertrofia se acompaña de hiperplasia celular, ya que se observa un aumento en la densidad nuclear y un incremento de la cantidad de DNA (52).

Se sabe que la obstrucción infravesical provoca cambios a nivel de función celular. La respuesta del músculo a la obstrucción queda reflejada en una concentración de RNA muscular aumentada, lo cual significa que se produce un aumento de la síntesis proteica que queda reflejado también en la mayor presencia de nucleolos (52).

En animales se ha demostrado que se produce una disfunción mitocondrial y una alteración en la capacidad del retículo sarcoplásmico para almacenar y liberar  $Ca^{++}$  (115). Levin y cols. han demostrado estas mismas alteraciones en pacientes con obstrucción infravesical por HBP. Para ello han estudiado vejigas de pacientes con obstrucción infravesical y pacientes control midiendo la actividad de 3 enzimas: la malato deshidrogenasa, la citrato sintetasa y la ATPasa dependiente de  $Ca^{++}$ . Los resultados obtenidos demuestran que las 3 enzimas presentan menor actividad en aquellos pacientes con obstrucción infravesical. Además, estos resultados son similares a los registrados en estudios experimentales con conejos, aunque globalmente la actividad enzimática del detrusor humano es menor (116).

La hipertrofia del miocito se ha correlacionado con la disminución en la capacidad contráctil. Se ha demostrado que la capacidad contráctil por área muscular descende en las vejigas con hipertrofia de miocito (11). Realizando un estudio bioquímico sobre el miocito de animales y humanos, Uvelius y cols. demostraron un incremento en la ratio de actina/miosina que puede estar relacionado con esta disminución de la contractilidad (117). Este déficit se cubre con la neoformación de miocitos que se unen entre si (46).

Los hallazgos de nuestro estudio en cuanto al diámetro del miocito han demostrado que existe un aumento del diámetro en los pacientes del grupo obstrucción y RAO frente a los pacientes control. Hemos demostrado la hipertrofia del miocito con una técnica mucho más sencilla que las descritas hasta el momento (16). En relación a los pacientes obstruidos, hemos demostrado que no existen una mayor hipertrofia del miocito en los pacientes con que han sufrido un episodio de RAO. Por otra parte, no se hallado correlación entre el diámetro celular y la edad. El crecimiento celular no depende del tiempo de vida, pero si está relacionado con el tiempo de evolución de la obstrucción infravesical, como hemos expuesto anteriormente.

## 7.4.4. Colágeno

### 7.4.4.1. Utilidad de la medición de la ratio colágeno/músculo

Como se ha expuesto en Fundamentos, existen discrepancias entre algunos autores a la hora de evaluar las técnicas de medición y los resultados de la cuantificación total del colágeno en el detrusor. Mientras la mayoría de publicaciones avalan el incremento del contenido total de colágeno (22), (21), Deveaud y cols. no han observado este incremento mediante la determinación de hidroxiprolina (118). Por lo tanto, la determinación de la cantidad global de colágeno no ofrece los resultados esperados al estudiar la modificaciones que se producen en el detrusor con la obstrucción infravesical.

Sin embargo, la medición de la ratio CM mediante el análisis computerizado de imágenes ha demostrado su utilidad en muchos estudios, ya no sólo en detrusor con obstrucción infravesical. Ichyanagi y cols., mediante un sistema digitalizador de imagen (EM manual, Rise Corp, Sendai, Japan), estudiaron la composición de la próstata en pacientes con diagnóstico histológico de HBP con y sin obstrucción infravesical. Para ello valoraron los siguientes componentes en cada muestra: músculo liso, tejido fibroso, epitelio glandular, luz glandular, componente estromal (músculo + tejido fibroso) y componente glandular (epitelio + lumen) (tinción de tricrómico de Masson). De acuerdo con los datos obtenidos, no encontraron diferencias en los componentes estromal y glandular entre los pacientes obstruidos y los no obstruidos. En relación al componente glandular no existían diferencias entre ambos grupos en el epitelio ni en la luz. Sin embargo, los pacientes con obstrucción infravesical severa tenían una proporción más baja de músculo liso en relación a los pacientes con moderada obstrucción y los no obstruidos y no había diferencias en la relación entre ambos grupos (97).

Shapiro y cols. realizaron un estudio sobre la relación entre tejido muscular liso y conectivo en vejigas de pacientes con mielodisplasia. Las piezas estudiadas provenían de autopsias de fetos recién nacidos con mielodisplasia, y mostraban escasez de fibras musculares así como un menor tamaño de las mismas. Las vejigas estudiadas de pacientes a los que se les realizaba una cistoplastia de aumento mostraban un intenso infiltrado interfascicular e intrafascicular de tejido muscular en lugar de tejido conectivo. Estos pacientes presentaban un incremento de la ratio colágeno-músculo en comparación con el grupo control. Dicho aumento también se observó en los fetos recién nacidos (119).

Otros autores han utilizado la ratio colágeno-músculo para valorar la evolución de las extrofias vesicales intervenidas. En un interesante trabajo, Lais y cols. estudiaron el comportamiento del detrusor tras el cierre del cuello vesical en pacientes con extrofia vesical (120). El análisis morfométrico en estos casos evidenció un incremento en el porcentaje del contenido muscular tras la cirugía. Estos cambios fueron atribuidos según los autores al estímulo mecánico que produce la proliferación de las células musculares lisas.

#### 7.4.4.2. Alteración de la ratio colágeno/músculo

Freedman y cols. estudiaron mediante análisis digital de imagen la vejiga de 9 fetos fallecidos con patología obstructiva del tramo urinario inferior (válvulas uretrales y atresia uretral) y la compararon con 10 fetos fallecidos por causas no urológicas (54).

| Parámetros           | Control <30 semanas | Obstrucción <30 semanas | Control >30 semanas | Obstrucción >30 semanas |
|----------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
| Grosor muscular (mm) | 1.1 ± 0.08          | 2.3 ± 0.4*              | 1.8 ± 0.07          | 4.8 ± 1.1               |
| Ratio CM             | 1.11                | 1.51                    | 1.02                | 1.22                    |

**TABLA D-VIII. COMPARACIÓN MORFOMÉTRICA DE VEJIGAS OBSTRUIDAS Y CONTROL EN RELACIÓN A GESTACIÓN INICIAL O TARDÍA (54).**

\* Diferencias estadísticamente significativas

Los datos expuestos confirman que existe un aumento del grosor de la pared vesical en los fetos que presentaban obstrucción infravesical independientemente del momento de la obstrucción. Aunque no observaron diferencias en relación a la ratio CM entre los fetos obstruidos y los del grupo control, ésta era siempre mayor en los obstruidos. Inicialmente sólo se producía un incremento del diámetro del miocito (que se traduce en hipertrofia de la pared vesical). La fase posterior de acúmulo de colágeno no se observó debido al corto tiempo de evolución y por lo tanto, no se apreció un incremento significativo de la ratio.

En cuanto al depósito de colágeno en el detrusor de los pacientes con obstrucción infravesical, los principales hallazgos de nuestro trabajo han sido:

- La medición del colágeno interfascicular (ratio CM 10x) e intrafascicular (ratio CM 40x) están correlacionados de forma positiva.
- Existe un aumento del depósito de colágeno interfascicular (ratio CM 10x) en los pacientes con obstrucción infravesical (grupo obstrucción y RAO) frente a los pacientes control.
- No existen hay diferencias en el depósito de colágeno interfascicular (ratio CM 10x) entre los pacientes con obstrucción infravesical y obstrucción con RAO.
- Existe un incremento del depósito de colágeno intrafascicular (ratio CM 40x) en los pacientes con obstrucción infravesical (grupo obstrucción y RAO) frente a los pacientes control.
- Existen diferencias en el depósito de colágeno intrafascicular (ratio CM 40x) entre los pacientes con obstrucción infravesical y los pacientes con obstrucción y RAO.

La mayoría de autores reconocen que en las vejigas obstruidas se produce un incremento en el depósito de colágeno. Este depósito se lleva a cabo tanto a nivel del perimisio como del endomisio. La infiltración del endomisio no es tan regular como la del perimisio, por lo que coexisten áreas infiltradas con áreas respetadas (118).

En estudios inmunohistoquímicos se ha demostrado que el aumento de colágeno depende principalmente del tipo III, y que éste se deposita principalmente a nivel del endomisio (118). Este depósito predominante de colágeno tipo III no resulta habitual en los demás tejidos de la economía. De hecho, a excepción del detrusor y del miocardio, cuando un órgano experimenta un proceso de fibrosis el colágeno que se deposita en mayor porcentaje es el colágeno tipo I (121).

Estas diferencias en el depósito perimisio-endomisio y de colágeno tipo III son equiparables a nuestros hallazgos. Teóricamente y de acuerdo al campo microscópico, la ratio CM 40x debería medir con mayor precisión el colágeno depositado en el interior de los fascículos (endomiso). Según nuestros resultados, mientras que en la ratio CM 10x no se observan diferencias entre el grupo Obstrucción y RAO, en la ratio CM 40x si se demuestra un mayor depósito en el grupo RAO. Esto se podría asimilar a un mayor depósito de colágeno en el endomisio de los pacientes con RAO.

#### **7.4.4.3. Ratio y edad**

Holm y cols. no hallaron diferencias entre el grado de fibrosis de pacientes varones con obstrucción infravesical y mujeres del mismo intervalo de edad. Su estudio esta basado en microscopia óptica con tinción de tricómico de Masson y mediante análisis semi-cuantitativo (0, + y ++ ) de las muestras(12).En nuestro estudio no hemos demostrado la relación entre la ratio y la edad en ninguno de los tres grupos, pero si entre los pacientes control y con obstrucción infravesical. No creemos que los datos sean comparables, ya que en nuestro caso, la valoración es cuantitativa, los tres grupos están perfectamente definidos y todos los pacientes se han valorado con estudio urodinámico.

Tal como se ha citado previamente, Lepor y cols. realizaron un estudio morfométrico comparativo entre diferentes grupos de edad, hallando que la fibrosis depende de la edad y no de la obstrucción infravesical(6). Para este autor, este incremento de la ratio CM podría explicar la similitud de síntomas al realizar el cuestionario IPSS a varones y mujeres de la misma edad (94). No obstante, este estudio carece también de confirmación urodinámica, y por lo tanto sus resultados deben ser valorados con mucha cautela. Además, según sus datos no se produce un incremento del IPSS en los grupos de edad de pacientes asintomáticos. Por lo tanto si los síntomas se tuvieran que atribuir al incremento de la ratio CM con la edad (según estos autores), tendríamos que observar un aumento paralelo de la escala de síntomas con los años (que no se produce).

#### **7.4.4.4. Síntesis del colágeno**

Devaud y cols. observan que existe un aumento en la detección de RNAm, principalmente para el colágeno tipo III (118). Si bien este aumento es mas evidente para aquellas vejigas de baja acomodación de etiología neurógena, también se produce en los de causa obstructiva.

Este dato, corroborado por otros autores, deja claro que el aumento de colágeno se produce vía transcripcional y no como una simple respuesta a una agresión mecánica del detrusor (122). Por lo tanto, se demuestra que el incremento de la cantidad de colágeno responde a mecanismos celulares de acomodación a la obstrucción infravesical.

#### **7.4.4.5. Ratio colágeno/músculo y diámetro del miocito**

Tras una exhaustiva búsqueda bibliográfica, no hemos hallado ningún trabajo que relacione la ratio de colágeno/músculo con la hipertrofia del miocito en los pacientes con obstrucción infravesical.

Según nuestros datos, existe una correlación significativa entre ratio CM 40 x y la hipertrofia del miocito en los pacientes con obstrucción infravesical (grupo obstrucción y RAO). Estas diferencias, sin embargo, no se observan en la ratio CM a 10 aumentos. Por tanto, la hipertrofia del miocito se asocia a un aumento de colágeno intrafascicular.

## 7.5. RELACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS MORFOLÓGICOS Y FISIOLÓGICOS

### 7.5.1. Estudios comparativos

Hasta la fecha, pocos trabajos han comparado los hallazgos morfológicos con los parámetros urodinámicos.

#### 7.5.1.1. Parámetros macroscópicos y valoración urodinámica

La obstrucción infravesical produce hipertrofia del detrusor. El avance de la ecografía ha permitido correlacionar de forma no invasiva este parámetros con algunos datos urodinámicos.

Kojima y cols. han demostrado que la estimación del peso vesical ecográfico predice la obstrucción infravesical en el 86.2% de los casos (considerando el punto de corte en los 35g de peso vesical estimado) (123). Estos autores no relacionan el peso vesical estimado con el IPSS (123). Sin embargo, si se ha observaron relación entre el RPM y el peso vesical estimado.

| Variable           | p       |
|--------------------|---------|
| Edad               | NS      |
| IPSS               | NS      |
| RPM                | <0.0001 |
| Volumen prostático | NS      |
| PCAR*              | <0.0001 |

**TABLA D-IX. ANÁLISIS DE REGRESIÓN MÚLTIPLE DEL PESO VESICAL ESTIMADO COMO VARIABLE DEPENDIENTE (123).**

\* PCAR: área circular prostática esperada

En la Tabla D-IX se observa la relación existente entre la PCAR y el peso vesical estimado (99). Para estos autores la fisiopatología de la obstrucción infravesical está basada en un componente mecánico. La glándula prostática hiperplásica presiona la cápsula quirúrgica, adoptando la próstata una forma circular (elevando el área circular prostática esperada o PCAR). La misma presión ejercida sobre la cápsula se transmite a la uretra prostática, causando la obstrucción (123). Por lo tanto, para Kojima y cols. los dos parámetros determinantes para la decisión clínica quirúrgica en la HBP son el RPM y el PCAR.

### 7.5.1.2. Parámetros microscópicos y estudio urodinámico

Tras la introducción de la morfometría del detrusor que ha permitido valorar la ratio colágeno/músculo, Landau y cols. realizaron un estudio comparando la ratio CM con dos nuevos parámetros urodinámicos, la "presión específica en relación al volumen vesical" y el "análisis dinámico de la acomodación vesical".

La "presión específica en relación al volumen vesical" viene determinada por el volumen de llenado en el cual se alcanza una presión de 30 cm de H<sub>2</sub>O (presión máxima para preservar el tramo urinario superior). Para Landau, este parámetro es el adecuado para valorar las alteraciones de la fase de llenado vesical. El "análisis dinámico de la acomodación vesical" corresponde a la valoración de la acomodación de forma dinámica durante la fase de llenado, calculando la acomodación de forma lineal a intervalos de 0.5 segundos. Este valor evalúa la elasticidad de la vejiga y es un dato más objetivo que la acomodación, ya que no precisa establecer un punto de corte para calcularla.

De acuerdo a estos parámetros, estos autores estudian pacientes con baja acomodación (en su mayoría con disfunción vesical neurógena), con daño del tramo urinario superior, en programa de autocateterismos y fallo del tratamiento anticolinérgico. Según los datos de la siguiente tabla, observan un incremento del contenido total de colágeno y de la ratio de colágeno/músculo en las vejigas patológicas (50).

| <b>Biopsia vesical</b>    | <b>Porcentaje tejido conectivo<br/>(media ± DE)</b> | <b>Ratio colágeno/músculo<br/>(media ± DE)</b> |
|---------------------------|---|--|
| <b>Vejiga patológica*</b> | 35.19 ± 2.84  | 0.6 ± 0.08                                     |
| <b>Vejiga normal</b>      | 10.6 ± 2.0  | 0.131 ± 0.021                                  |
| <b>p</b>                  | <b>&lt; 0.05</b>                                    | <b>&lt; 0.05</b>                               |

**TABLA D-X. RELACIÓN DE PARÁMETROS MORFOMETRICOS Y URODINÁMICOS (50).**

\* Definida de acuerdo a los parámetros de "presión específica en relación al volumen vesical" y el "análisis dinámico de la acomodación vesical".

### 7.5.2. Correlaciones de la ratio colágeno/músculo

Algunos autores han estudiado la ratio CM en pacientes con vejigas de baja acomodación. Ohnishi y cols. realizaron un estudio morfométrico sobre dos grupos de pacientes con baja acomodación (causa neurógena y causa no neurógena) y un grupo control. En todos ellos se realizaba un estudio de morfometría mediante análisis digital (similar a nuestro estudio), obteniendo la ratio colágeno/músculo. En los pacientes con vejiga de baja acomodación no neurógena se observaba un aumento significativo de la cantidad de colágeno en relación al grupo control. Este incremento se producía en la misma magnitud en pacientes con vejiga neurógena. Por lo tanto podría decirse que en el primer grupo se observaba un incremento de la acomodación de causa orgánica y en el segundo probablemente de causa funcional (124).

En un trabajo similar al nuestro, Inui y cols. realizaban un estudio comparativo entre los hallazgos urodinámicos y la ratio colágeno/músculo de acuerdo a la técnica descrita previamente (125). La ratio CM obtenida oscilaba entre 12.9 % y el 53.3 %. Existía una correlación directa entre este ratio CM y el peso vesical estimado mediante ecografía hipogástrica (55). En relación a los parámetros urodinámicos se ha halló un correlación positiva entre la ratio CM y la acomodación. Sin embargo, no hallaron correlación con otros parámetros valorados tales como la capacidad cistométrica máxima ni el residuo postmiccional. Tampoco hallaron correlación de la ratio CM con el PSA, IPSS o el tamaño prostático

En comparación y según nuestros datos, no hemos hallado relación entre la ratio CM y los parámetros del estudio urodinámico de la fase de llenado, incluida la acomodación vesical. Sin embargo, a nivel de grupo obstrucción si se ha demostrado una relación entre la Pdet Qmax y la ratio CM 40x. Estos datos son asimilables a las diferencias halladas entre grupos, y demuestran la mayor sensibilidad de la ratio CM 40x frente al ratio CM 10x para detectar cambios a nivel del detrusor.

En nuestro trabajo hemos hallado una relación inversa entre la ratio CM y la sintomatología. Estos hallazgos están en consonancia con los demás resultados. Se ha observado que los pacientes del grupo obstrucción tienen mas sintomatología que los pacientes del grupo RAO. Además hemos observado que los pacientes con antecedente de RAO tienen mayor fibrosis. Por lo tanto, es lógico observar que exista una relación inversa entre el IPSS y la ratio CM.

Por otra parte, aceptamos la aparición de la fibrosis como parte del proceso evolutivo de la obstrucción infravesical. Por lo tanto, en los pacientes con el detrusor con mayor fibrosis (menor contenido muscular) la capacidad de respuesta (sintomatología) debería ser menor.

En relación a la inestabilidad del detrusor, hemos demostrado que la ratio CM y la ID son independientes, tanto a nivel global como para cada grupo.

Por otra parte, hemos demostrado que la ratio CM no está relacionada con la desaparición o de la inestabilidad del detrusor durante el seguimiento postoperatorio.

## 7.6.CIRUGÍA

### 7.6.1 Intención de tratamiento

La intención actual en el tratamiento de la HBP aparece perfectamente reflejada en el trabajo presentado por Jacobsen y cols. (1). Aunque dicha muestra de la población del *Olmsted County Study* ha sido referenciada previamente, se trataba de 2.115 varones sin antecedentes de cirugía prostática, cáncer prostático ni otras enfermedades que pudieran afectar a la función vesical, valorados mediante encuesta de síntomas, PSA, flujometría y medición del diámetro prostático. Tras el seguimiento a 4 años, 167 pacientes habían recibido tratamiento. Globalmente, 113 recibieron terapia médica, 19 un procedimiento mínimamente invasivo y 45 cirugía. En los 45 pacientes intervenidos mediante cirugía, en 37 pacientes fue la indicación inicial y en 8 se optó por cirugía tras el fracaso del tratamiento médico. En la Tabla D-XI se observan los riesgos relativos ajustados de tratamiento en función de las diversas variables.

|   | <b>Parámetro</b> | <b>Riesgo relativo</b> |
|---|------------------|------------------------|
| <b>Edad (años)</b>                      | 40-49            | 1.0 *                  |
|   | 50-59            | 10.4 *                 |
|   | 60-69            | 23.3 *                 |
|   | 70-79            | 25.0 *                 |
| <b>Severidad de los síntomas (IPSS)</b> | 7                | 1.0 *                  |
|   | > 7              | 5.1 *                  |
| <b>Flujo máximo (ml/s)</b>              | >12              | 1.0 *                  |
|   | 12               | 2.6 *                  |
| <b>Tamaño prostático (ml)</b>           | 30               | 1.0                    |
|   | >30              | 9.2                    |
| <b>PSA (ng/ml)</b>                      | 1.4              | 1.0                    |
|   | >1.4             | 9.3                    |

**TABLA D-XI. RIESGO RELATIVO DE INTERVENCIÓN SEGÚN ALGUNOS PARÁMETROS DE DISFUNCIÓN DEL TRAMO URINARIO INFERIOR (1).**

\* Ajustado por edad

Todos nuestros pacientes fueron intervenidos de forma electiva tras el episodio de RAO. En relación a la cuestión de si los pacientes deben ser intervenidos tras el episodio de RAO o deben ser dados de alta con la sonda y programar posteriormente la cirugía electiva, Pickard y cols, solo hallaron diferencias en que el segundo grupo tiene una mayor tendencia a la infección urinaria postoperatoria y los primeros al sangrado postoperatorio. Sin embargo, no hallaron diferencias en cuanto al número de días para retirar la sonda tras la cirugía ni respecto a la evolución posterior (58).

A pesar de que no presentan un diferencias en la escala de síntomas, los pacientes intervenidos de forma diferida tienen una mayor tasa de éxito postoperatorio (88).

### **7.6.2. Complicaciones del tratamiento**

En nuestro estudio solo presentaron complicaciones intraoperatorias y postoperatorias 3 pacientes, una excavación subtrigonal y dos reintervenciones por hematuria persistente postquirúrgica. Debido al limitado número de pacientes, no se puede afirmar que existan diferencias significativas entre el grupo Obstrucción y RAO en relación a las complicaciones postoperatorias.

Los estudios realizados en series más numerosas son contradictorios. Mientras que para Featherston y cols. no existen diferencias en la evolución postoperatoria entre los pacientes con obstrucción infravesical y los pacientes con antecedentes de RAO (126), Mebust y cols. hallaron que estos últimos pacientes tienen un riesgo de complicaciones postoperatorias del 24%, cifra superior al 15.7% de los pacientes sin historia de retención urinaria (36).

Pickard y cols. también hallaron una mayor incidencia de morbilidad peroperatoria en los pacientes con antecedentes de RAO. Tras descartar algunas variables de confusión, como la edad, el tamaño prostático y el riesgo anestésico, el antecedente de RAO se mantenía como factor de riesgo para las complicaciones, especialmente la necesidad de una segunda intervención (RTU hemostática entre otras). A pesar de haber sido excluidos para el análisis estadístico, en este estudio se observó claramente que los pacientes con RAO tenían mayor edad y próstatas de mayor tamaño (58).

## 7.7. EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA

### 7.7.1. Cambios de la sintomatología tras la cirugía

Los criterios de seguimiento de los pacientes intervenidos fueron similares a los practicados por otros autores. Así, Kumar y cols. utilizan el cuestionario IPSS y calidad de vida, el flujo urinario máximo en la flujometría fisiológica y el residuo postmiccional (73). No obstante, en nuestro trabajo hemos añadido el estudio urodinámico postoperatorio. Al tratarse de una prueba invasiva, no está indicada su realización de forma rutinaria en los pacientes intervenidos de RTUP, pero sí en los estudios de investigación.

No todos los pacientes con antecedentes de RAO recuperan la micción tras la intervención. Para Patel y cols., el 13% de los pacientes intervenidos de RTUP tras un episodio de RAO no recuperan la micción tras la cirugía(127). Para Pickard y cols., el 9.2% de los pacientes operados con antecedentes de retención son dados de alta con sonda vesical, que se convierte en permanente en el 0.9% de los casos. Sin embargo, en los pacientes sin antecedentes de retención las tasas son del 2.3% y 0.1% respectivamente. Estas diferencias entre grupos no se reproducen en los pacientes con micción espontánea, ya que estos autores no hallan diferencias significativas en la sintomatología postoperatoria de ambos grupos (58).

En nuestro estudio, todos los pacientes del grupo RAO recuperaron la micción tras retirar la sonda vesical. Sin embargo, es difícil comparar estos estudios entre sí, ya que provienen de poblaciones distintas (en edad, tiempo de evolución, tipo de cirugía, etc.).

El manejo del paciente con RAO tras el episodio agudo se ha relacionado con la evolución postoperatoria. Así, Patel y cols. dividen los pacientes intervenidos en tres grupos: los pacientes sometidos a cateterismo limpio intermitente, los portadores de sonda vesical a tape y destape y los pacientes con sonda vesical abierta. En su trabajo, todos los pacientes tras cateterismos intermitente recuperaron la micción, a diferencia de los otros dos grupos (127). Por otra parte, estos autores también describen un mayor porcentaje de infecciones urinarias tanto en el periodo preoperatorio como durante el postoperatorio en aquellos pacientes con sonda vesical permanente (127).

### 7.7.2. Cambios fisiológicos

De acuerdo con los criterios de otros autores, el estudio urodinámico de control se realizó a los 6 meses de la cirugía (93).

Ichiyangi y cols. evaluaron los cambios del estudio urodinámico que se producían en 32 pacientes intervenidos de RTUP (97). De los 32 pacientes, 22 estaban diagnosticados de obstrucción infravesical y 10 pacientes no estaban obstruidos y fueron intervenidos por sintomatología del tramo urinario inferior. El 80% de los pacientes intervenidos por HBP con síntomas experimentaron una mejoría de los mismos, a pesar de que un 7% de ellos seguían con obstrucción infravesical. Los datos más importantes se reflejan en la siguientes tabla.

|                                     |                   | Pre-RTUP | Post-RTUP | p      |
|-------------------------------------|-------------------|----------|-----------|--------|
| <b>Obstrucción infravesical</b>     | IPSS              | 21.1     | 6.9       | p<0.05 |
|                                     | Qmax              | 7.9      | 15.4      | p<0.05 |
|                                     | Volumen miccional | 157.0    | 219       | p<0.05 |
|                                     | RPM               | 34.8     | 18        | p<0.05 |
|                                     | Pdet Qmax         | 107.1    | 59.4      | p<0.05 |
|                                     | Numero de A/G     | 91.3     | 29.5      | p<0.05 |
| <b>Sin obstrucción infravesical</b> | IPSS              | 20.5     | 14.9      | p<0.05 |
|                                     | Qmax              | 12.2     | 13.7      |        |
|                                     | Vol miccional     | 196.6    | 222.4     |        |
|                                     | RPM               | 29.9     | 13.6      | p<0.05 |
|                                     | Pdet Qmax         | 40.7     | 50.3      |        |
|                                     | Numero de A/G     | 16.4     | 22.8      |        |

**TABLA D-XII. RESULTADOS PREOPERATORIOS Y POSTOPERATORIOS DEL ESTUDIO URODINÁMICO Y CUESTIONARIO IPSS EN PACIENTES INTERVENIDOS DE RTUP (97).**

Los datos reflejados en esta tabla hacen relación a las diferencias intragrupo que se producen tras la cirugía. Las observaciones son similares si realizamos la comparación entre ambos. En el estudio urodinámico preoperatorio, todos los parámetros valorados presentaban diferencias significativas entre ambos grupos (pacientes obstruidos versus pacientes no obstruidos). Sin embargo, al comparar los dos grupos entre sí en el postoperatorio, solo se hallaron diferencias en el resultado del cuestionario IPSS y del RPM (97).

Por otra parte, en nuestro trabajo se observó una mejoría global de todos los parámetros del estudio urodinámico (preoperatorio versus postoperatorio). Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas entre los parámetros del grupo obstrucción y RAO, lo que indica que los pacientes con RAO tienen una recuperación funcional satisfactoria.

Uno de los cambios más llamativos del estudio postoperatorio es la desaparición de la inestabilidad del detrusor. La ID desapareció en un 67% de los pacientes del grupo control y en un 54% de los pacientes del grupo RAO. Estos hallazgos son similares a los publicados por otros autores. Así, Abrams y cols. presentan una tasa desaparición del 64% (128) y Andersen y cols. obtienen una cifra del 69% (93).

Aunque parece improbable, se ha propuesto que una de las causas de persistencia de la ID tras la cirugía sea la no resolución de la obstrucción (129). En nuestro estudio solo en tres pacientes fracasó la cirugía y no se pueden sacar conclusiones. De los tres, uno tenía ID preoperatoria, que persistió en el estudio control.

### 7.7.3. Cambios morfológicos tras la cirugía

El principal problema de la morfometría durante el seguimiento es la obtención de nuevas biopsias. A pesar de que hemos demostrado su baja morbilidad, es difícil justificar éticamente la obtención de un fragmento de resección transuretral en pacientes ya tratados y pacientes asintomáticos. Por lo tanto, es necesario desarrollar técnicas más sencillas para obtener material de biopsia durante el seguimiento.

El número de trabajos publicados que valoren los cambios morfológicos del detrusor tras la cirugía desobstructiva es escaso a pesar de su importancia. El conocer la reversibilidad o no de los hallazgos preoperatorios y el comportamiento de estas vejigas tras la cirugía podría ser un dato importante tanto a la hora de decidir la intervención como para determinar el momento evolutivo en el que es preciso realizarla.

Freedman y cols. han estudiado las modificaciones histológicas que se producen en los pacientes con válvulas uretrales. Estos autores han observado que los niños con obstrucción infravesical antenatal desarrollan vejigas hipertróficas con notable fibrosis y escasa capacidad. Tras la cirugía no observan una modificación de esta histología, hecho que contribuye al deterioro del tramo urinario superior (54). Para Freedman habría que considerar el papel que juega la reabsorción del colágeno tras la desobstrucción y la probable atrofia de las células musculares. Según este autor, la fibrosis postnatal que se produce en las pacientes con válvulas uretrales se debe más a un déficit en la reabsorción del colágeno tras la desobstrucción que no a un incremento en la ratio CM durante el proceso obstructivo (54).

Se ha observado que en ratas con obstrucción infravesical se produce un descenso del peso vesical, disminuyendo hasta valores similares al grupo control (130). Además, se ha demostrado un descenso del peso vesical estimado mediante ecografía en pacientes intervenidos de prostatectomía desobstructiva (42), hecho que concuerda con la recuperación funcional comentada en la sección previa.

Gabella y Uvelius estudian los cambios morfológicos tras aliviar la obstrucción infravesical provocada en ratas de laboratorio. Para ello miden los cambios producidos a las 6 semanas de realizar la segunda cirugía (alivio de la obstrucción) (131). Tras el estudio cualitativo mediante microscopía óptica, estos autores atribuyen la modificación del peso vesical a la pérdida de contenido muscular, (dato objetivado mediante microscopía electrónica). El área celular media del miocito decrece significativamente entre la vejigas obstruidas y las desobstruidas a las 6 semanas ( $65.8 \mu\text{m}^2$  versus  $20.5 \mu\text{m}^2$ ), aunque no retorna a los valores control ( $13.3 \mu\text{m}^2$ ), hecho que concuerda con la recuperación funcional comentada en la sección previa. Además, no se observan signos de degeneración celular y permanece el acúmulo de colágeno observado en el interior de los haces musculares. Para Gabella y Uvelius no hay reabsorción de colágeno, ya que no se ha observado actividad catabólica en el miocito de las vejigas desobstruidas. Estos hallazgos son similares a los de otros tejidos, a excepción del útero donde si se ha demostrado experimentalmente una reabsorción de colágeno durante en el postparto.

## **8. CONCLUSIONES**

- 8.1.** El análisis morfométrico mediante medición planimétrica del diámetro del miocito y la cuantificación de la ratio colágeno/músculo con microscopía óptica y digitalización de imagen ha demostrado ser una técnica asequible, fiable y reproducible para el estudio morfológico del detrusor.
- 8.2.a.** No existen diferencias en cuanto al tiempo de evolución de los pacientes con obstrucción infravesical en relación al antecedente o no de retención urinaria aguda, por lo que el tiempo de evolución no puede implicarse como factor causal.
- 8.2.b.** Se ha evidenciado una menor sintomatología en aquellos pacientes que han presentado un episodio de RAO, por lo que no puede atribuirse la sintomatología como factor pronóstico de un episodio de RAO.
- 8.2.c.** La retención urinaria aguda no afecta a los parámetros de la fase de llenado del estudio urodinámico. Los pacientes con obstrucción infravesical y antecedentes de RAO tienen un mayor residuo postmiccional que los pacientes sin este antecedente y no se diferencian en otros parámetros de la fase de vaciado.
- 8.3.a.** Se han hallado diferencias significativas en el análisis morfométrico del detrusor de pacientes con obstrucción infravesical en relación a los pacientes control.
- Los pacientes con obstrucción infravesical presentan un incremento del diámetro celular del miocito en relación a los pacientes del grupo control (hipertrofia celular).
  - Existe un mayor depósito de colágeno, tanto perifascicular como intrafascicular en los pacientes con obstrucción infravesical.
- 8.3.b.** Existen diferencias morfométricas en los pacientes con obstrucción infravesical en relación al antecedente o no de retención urinaria aguda.
- Hay un mayor depósito de colágeno intrafascicular en los pacientes con obstrucción infravesical y antecedentes de retención urinaria aguda.
  - No existen diferencias en el diámetro del miocito entre los pacientes con obstrucción infravesical en relación al episodio de retención.
- 8.3.c.** El diámetro del miocito y el depósito de colágeno en la matriz extracelular no están relacionados con la edad.

- 8.4.** Se ha demostrado una relación directa entre el tiempo de evolución de los síntomas y la hipertrofia del miocito, pero no con los valores del estudio urodinámico inicial.
- 8.5.** No se han observado diferencias en los parámetros del estudio urodinámico en la evolución temprana (6 meses) de la cirugía desobstructiva de los pacientes obstruidos en función del antecedente de RAO.
- 8.6.a.** La hipertrofia del miocito está relacionada con la mejoría del flujo máximo miccional postoperatorio.
- 8.6.b.** No se ha hallado relación entre la evolución postoperatoria funcional a los 6 meses y la ratio colágeno/músculo.
- 8.7.** Es necesario trabajos con mayor tiempo de evolución para intentar afirmar la relación entre la ratio colágeno/músculo obtenida y el comportamiento funcional y establecer grupos de riesgo en función de los parámetros morfométricos.
- 8.8.** El estudio morfométrico abre las puertas a futuros trabajos de investigación, tales como la relación de estos hallazgos con determinados factores de crecimiento tisular y correlación con la microscopía electrónica.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**

- 1 Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA et al. Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: the Olmsted County study of urinary symptoms and health status. *J Urol* 1999; 162(4):1301-1306.
- 2 Chicharro JA, Burgos R, Sanchez JJ, Del Rosal JM, Rodero P, Rodriguez JM. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in Spanish men 40 years or older. *J Urol* 1998; 159, 878-882.
- 3 Chicharro JA, Burgos R. Epidemiología e historia natural. En: Vicente J, editor. HBP 2001 Hiperplasia benigna de próstata. Madrid: Acción Medica SA, 2001: 3-19.
- 4 Brading AF, Elbadawi A, Horn T, Keuppens F, Rocha FT, Steers W et al. Pathophysiology of the urinary bladder in obstruction and ageing. En: Denis L, Griffiths K, Khoury S, Cockett ATK, McConnell J, Chatelain C et al., editors. Proceedings of the 4th International Consultation on Bening Prostatic Hyperplasia. Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd, 1998: 129-178.
- 5 Griffiths DJ, Hofner K, van Mastrigt R, Rollema HJ, Spanberg A, Gleason D. Estandarización de terminología sobre la función del tramo urinario inferior: estudios de presión-flujo, resistencia uretral y obstrucción uretral. *Urod A* 1999; 1999:22-27.
- 6 Lepor H, Sunaryadi I, Hartanto V, Shapiro E. Quantitative morphometry of the adult human bladder. *J Urol* 1992; 148:414-417.
- 7 Kim KM, Kogan BA, Massad CA, Huang YA. Collagen and elastin in the normal fetal bladder. *J Urol* 1991; 146:524-527.
- 8 Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH. The natural history of untreated "prostatism". *Br J Urol* 1981; 53(6):613-616.
- 9 Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132:474-479.
- 10 Gosling JA, Gilpin SA, Dixon JS, Gilpin CJ. Decrease in the autonomic innervation of human detrusor muscle in outflow obstruction. *J Urol* 1986; 136:501-504.
- 11 Chapple CR, Smith D. The pathophysiological changes in the bladder obstructed by benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1994; 73:117-123.

- 12 Holm NR, Horn T, Hald T. Detrusor in ageing and obstruction. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 29:45-49.
- 13 Charlton RG, Morley AR, Chambers P, Gillespie JI. Focal changes in nerve, muscle and connective tissue in normal and unestable human bladder. *BJU Int* 1999; 84:953-960.
- 14 Algaba F, Moreno A, Trias I. Via urinaria inferior. En: Algaba F, Moreno A, Trias I, editors. *Uropatología no tumoral*. Barcelona: Pulso ediciones, 1997: 91-122.
- 15 Nordling J, Hald T, Horn T, Keuppens F, Levin RM, Thuroff J. Pathophysiology of the urinary bladder in obstruction and ageing. En: Chatelain C, Denis L, Foo KT, Houry S, McConnell J, editors. *Bening Prostatic Hyperplasia*. Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd, 2000: 107-166.
- 16 Gilpin SA, Gosling JA, Barnard RJ. Morphological and morphometric studies of the human obstructed, trabeculated urinary bladder. *Br J Urol* 1985; 57:525-529.
- 17 Dahms SE, Piechota HJ, Dahiya R, Lue TF, Tanagho EA. Composition and biochemical properties of the bladder acellular matrix graft: comparative analysis in rat, pig and human. *Br J Urol* 1998; 82:411-419.
- 18 Ewalt DH, Howard PS, Blyth B, Snyder M, Duckett JW, Levin RM et al. Is lamina propria matrix responsible for normal bladder compliance?. *J Urol* 1992; 148:544-549.
- 19 Chang SL, Chung JS, Yeung MK, Howard PS, Macarak EJ. Roles of the lamina propria and the detrusor in tension transfer during bladder filling. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 201:38-45.
- 20 Dobrin P, Canfield T. Identification of smooth muscle series elastic component in intact carotid arteries. *Am J Physiol* 1977; 232:122-130.
- 21 Uvelius B, Mattiasson A. Collagen content in the rat urinary bladder subjected to infravesical outflow obstruction. *J Urol* 1984; 132:587-590.
- 22 Susset JG, Servot-Viguié D, Lamy F, Madernas P, Black R. Collagen in 155 human bladders. *J Urol* 1978; 16:204-206.
- 23 Kim KM, Kogan BA, Massad CA, Huang YA. Collagen and elastin in the obstructed fetal bladder. *J Urol* 1991; 146:528-531.
- 24 Junqueira LC, Montes GS, Kristzan RM. The collagen of the vertebrate peripheral nervous system. *Cell Tissue Res* 1979; 202:453.
- 25 Fernandez A. Vejiga. En: Fernandez A, editor. *Alteraciones de la matriz extracelular en el aparato urinario*. Logroño: Madaus, 2000: 23-29.
- 26 Fernandez A. Generalidades. En: Fernandez A, editor. *Alteraciones de la matriz extracelular en el aparato urinario*. Logroño: Madaus, 2000: 9-19.

- 27 Monllor J, Martín C. Conceptos actuales en anatomía, fisiología y farmacología del tracto urinario inferior. En: Salinas J, Romero J, editors. Urodinámica clínica. Madrid: Jarpyo editores, 1995: 15-36.
- 28 Madersbacher S, Pycha A, Schatzi G, Mian C, Klinger CH, Marberger M. The aging lower urinary tract: a comparative urodynamic study of men and women. *Urology* 1998; 51:206-212.
- 29 Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. II. Aging detrusor: Normal versus impaired contractility. *J Urol* 1993; 150:1657-1667.
- 30 Gosling JA, Dixon JS. Detrusor morphology in relation to bladder outflow obstruction and instability. En: F.Hinman Jr, editor. BPH. New York: Springer-Verlag, 1983: 666-671.
- 31 Cortivo R, Pagano F, Passerini G, Abatangelo G, Castellani I. Elastin and collagen in the normal and obstructed urinary bladder. *Br J Urol* 1981; 53:134-137.
- 32 Gilpin SA, Gilpin CJ, Dixon JS, Gosling JA, Kirby RS. The effect of age on the autonomic innervation of the urinary bladder. *Br J Urol* 1986; 58:378-381.
- 33 Homma Y, Imajo C, Takahashi S, Kawabe K, Azo Y. Urinary symptoms and urodynamics in a normal elderly population. *Scand J Urol Nephrol* 1994; 157:27-30.
- 34 Malone-Lee J, Wahedna I. Characterisation of detrusor contractile function in relation to old age. *Br J Urol* 1993; 72:873-880.
- 35 Balslev-Jargensen J, Jensen KME, Bille-Brahe NE, Mogensen P. Uroflowmetry in asymptomatic elderly males. *Br J Urol* 1986; 58:390-395.
- 36 Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett ATK, Peters PC, Writing committee. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3885 patients. *J Urol* 1989; 141:243-247.
- 37 Cetinel B, Turan T, Talat Z, Yalcin V, Alici B, Solok V. Update evaluation of benign prostatic hyperplasia: when should we offer prostatectomy. *Br J Urol* 1994; 74:566-571.
- 38 Jensen KM, Jorgensen JB, Mogensen P. Urodynamics in prostatism. III. Pronostic value of medium-fill water cystometry. *Scand J Urol Nephrol* 1988; 114:78-83.
- 39 Abrams PH, Griffiths DJ. The assessment of prostatic obstruction from urodynamic measurement and from residual urine. *Br J Urol* 1979; 51:129-134.
- 40 Salinas J, Virseda M. Los estudios urodinámicos en la valoración de la hiperplasia benigna de próstata. En: Salinas J, Romero J, editors. Urodinámica clínica. Madrid: Jarpyo Editores, 1995: 205-228.

- 41 Lepor H, Rigaud G. The efficacy of transurethral resection of the prostate in men with moderate symptoms of prostatism. *J Urol* 1990; 143:533-537.
- 42 Kojima M, Inui E, Ochiai A, Naya Y, Kamoy K, Ukimura O et al. Reversible change of bladder hypertrophy due to benign prostatic hyperplasia after surgical relief of obstruction. *J Urol* 1997; 158:89-93.
- 43 Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. IV Bladder outlet obstruction. *J Urol* 1993; 150:1681-1695.
- 44 Kojima M, Inui E, Ochiai A, Naya Y, Ukimura O, Watanabe H. Ultrasonic estimation of bladder weight as a mesure of bladder hypertropy in men with infravesical obstruction: a preliminary report. *Urology* 1996; 47:942-947.
- 45 Elbadawi A, Meyer S. Morphometry of the obstructed detrusor: I. Review of the issues. *Neurourol Urodyn* 1989; 8:163-171.
- 46 Mattiasson A, Uvelius B. Changes in contractile properties in hypertrophic rat urinary bladder. *J Urol* 1982; 128:1340-1342.
- 47 Mayo ME, Lloyd-Davies RW, Shuttleworth KED, Tighe JR. The damaged human detrusor: functional and electron microscopic changes in diseases. *Br J Urol* 1973; 45:116-125.
- 48 Low RB, Stirewalt WS, Hultgren P, Low ES, Starcher B. Changes in collagen and elastin in rabbit right-ventricular preasure overload. *Biochem J* 1989; 263:709-713.
- 49 Barnes MJ, Morton LF, Levene CJ. Synthesis of collagens tipe I and III by pig medial smooth muscle cells in culture. *Biochem Byophys Res Commun* 1976; 70:339-347.
- 50 Landau EH, Jayanthi VR, Churchill BM. Loss of elasticity in dysfunctional bladders. urodynamic and histochemical correlation. *J Urol* 1994; 152:702-705.
- 51 Pagano F, Passerini G, Cortivo R, Daga-Gordini D, Abatangelo G. The elastic component of nromal and dilated ureters in children: chemical and histochemical characterisation. *Br J Urol* 1976; 48:13-17.
- 52 Uvelius B, Persson L, Mattiasson A. Smooth muscle cell hypertrophy and hyperplasia in the rat detrusor after short-time infravesical outflow obstruction. *J Urol* 1984; 131:173-176.
- 53 Workman SJ, Kogan BA. Fetal bladder histology in posterior urethral valves and the prune belly syndrome. *J Urol* 1990; 144:337-339.
- 54 Freedman AL, Qureshi F, Shapiro E, Lepor H, Jacques SM, Evans MI et al. Smoth muscle development in the obstructed fetal bladder. *Urology* 1997; 49:104-107.

- 55 Inui E, Ochiai A, Naya Y, Ukimura O, Kojima M. Comparative morphometric study of bladder detrusor between patients with benign prostatic hyperplasia and controls. *J Urol* 1999; 161:827-830.
- 56 Meigs JB, Barry MJ, Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Kawachi I. Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: the Health Professionals followup study. *J Urol* 1999; 162:376-382.
- 57 Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rodhes T, Guess HA et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol* 1997; 158:481-487.
- 58 Pickard R, Emberton M, Neal DE. The management of men with acute urinary retention. National Prostatectomy Audit Steering Group. *Br J Urol* 1998; 81(5):712-720.
- 59 Gelabert A. Retención aguda de orina: un problema de salud pública. *Rev Clin Esp* 2001; 1992(2):24-29.
- 60 Hunter D, Berra-Unamuno A, Martín-Gordo A. Prevalence of urinary symptoms and other urological conditions in Spain men 50 years old or older. *J Urol* 1996; 155:1965-1970.
- 61 Marberger M, Andersen JT, Nickel JC, Malice M, Gabriel M, Pappas F et al. Prostate volumen and serum prostate-specific antigen as predictors of acute urinary retention. Combined experience from three large multinational placebo-controlled trials. *Eur Urol* 2000; 38, 563-568.
- 62 Klarskov P, Andersen JT, Asmussen CF, Brenoe J, Jensen SK, Jensen IL et al. Symptoms and signs predictive of the voiding pattern after acute urinary retention in men. *Scand J Urol Nephrol* 1987; 21:23-28.
- 63 Girman CJ. Natural history and epidemiology of benign prostatic hyperplasia: relationship among urologic measures. *Urology* 1998; 51(4A Suppl):8-12.
- 64 Radomski SB, Herschorn S, Naglie G. Acute urinary retention in men: a comparison of voiding and nonvoiding patients after prostatectomy. *J Urol* 1995; 153:685-688.
- 65 Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992; 148:1549-1557.
- 66 Barry MJ, Cockett ATK, Holtgrewe HL, McConnell JD, Sihelnick SA, Winfield HN. Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1993; 150:351-358.
- 67 Djavan B, Madersbacher S, Klingler C, Marberger M. Urodynamic assessment of patients with acute urinary retention: is treatment failure after prostatectomy predictable. *J Urol* 1997; 158:1829-1833.

- 68 Gabella G, Yalla SV. Structural Changes in the rat bladder after acute outlet obstruction. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 201:32-37.
- 69 Mereciano FJ, Rafie W, Romero P, Amat M. ¿Constituyen los pacientes que presentan retención urinaria completa un subgrupo definido entre los pacientes afectados de prostatismo por hiperplasia benigna? *Urod A* 1997; 10(3):143-147.
- 70 Vicente J. Hiperplasia benigna de próstata. En: Vicente J, editor. *Pautas de actuación y protocolos asistenciales de la Fundación Puigvert*. Barcelona: Pulso Ediciones, 1995: 97-104.
- 71 Vicente J. Carcinoma vesical superficial. En: Vicente J, editor. *Pautas de actuación y protocolos asistenciales de la Fundación Puigvert*. Barcelona: Pulso Ediciones, 1995: 159-168.
- 72 Abrams PH. Urodynamics in clinical practice. En: Abrams PH, editor. *Urodynamics*. London: Springer-Verlag, 1997: 148-172.
- 73 Kumar V, Marr C, Bhuvangiri A, Irwin P. A prospective study of conservatively managed acute urinary retention: prostate size matters. *BJU Int* 2000; 86(7):816-819.
- 74 Susset JG. Cystometry. In: Krane RJ, Siroky MB, editors. *Clinical Neurourology*. Boston: Little, Brown and Company, 1991: 163-184.
- 75 Batista JE, Regalado R, Chechile G, Rios M, Vegas E, Martinez de Hurtado J et al. Cuestionario IPSS en pacientes y controles. Validación psicométrica. *Actas Urol Esp* 1995; 19[2]: 93-101.
- 76 Hald T, Brading AF, Elbadawi A, Horn T, Keuppens F, Rocha FT et al. Pathophysiology of bladder obstruction in ageing. En: Denis L, Griffiths K, Khoury S, Cockett ATK, McConnell J, Chatelain C et al., editors. *Proceedings of the 4th International Consultation on Bening Prostatic Hyperplasia*. Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd, 1998: 129-178.
- 77 Salinas J, Virseda M. Guías urodinámicas II. Urodinámica en el varón. *Urod A* 2000; 13(2):163-182.
- 78 Haylen BT, Asby D, Sutherst JR, Frazer MI, West CR. Maximun and average flow rates in normal male and female populations. *Br J Urol* 1989; 64:30-38.
- 79 Kadow C, Howell S, Lewis P, et al. A flow rate nomogram for normal males over the age of 55. *Proceedings of the International Continence Society*. London: 1985: 138-139.
- 80 Siroky MB, Olsson CA, Krane RJ. The flow rate nomogram. II Clinical correlation. *J Urol* 1980; 123:208-210.
- 81 Virseda M, Salinas J, Teba F, Vazquez A. Guías Urodinámicas. I. Técnicas urodinámicas. *Urod A* 2000; 13:56-78.

- 82 Arañó P, Batista JE, Millán F, Palou J, Vayreda JM. Estudio presión flujo. In: Arañó P, Batista JE, Millán F, Palou J, Vayreda JM, editors. Exploración Urodinámica: casos clínicos. Barcelona: Pulso Ediciones SA, 1999: 28-37.
- 83 Abrams PH. Urodynamics techniques. En: Abrams PH, editor. Urodynamics. London: Springer-Verlag, 1997: 17-117.
- 84 Montlleó M, Vicente J. Instrumental endoscópico. En: Vicente J, editor. Tratado de endourología. Barcelona: Pulso Ediciones, 1996: 13-74.
- 85 Uvelius B, Gabella G. Relation between cell length and force production in urinary bladder smooth muscle. *Acta Physiol Scand* 1980; 110:357-365.
- 86 Chechile G. Valoración clínico-diagnóstica. Manifestaciones clínicas. En: Vicente J, editor. HBP 2001. Hiperplasia benigna de próstata. Madrid: Acción Médica SA, 2001: 63-71.
- 87 Wyndaele JJ. Normality in urodynamics studied in healthy adults. *J Urol* 2001; 161, 899-902.
- 88 Emberton M, Anson K. Acute urinary retention in men: an age old problem. *BMJ* 1999; 318: 921-925.
- 89 Spiro LH, Labay G, Orkin LA. Prostatic infarction: Role in acute urinary retention. *Urology* 1974; 3:345-347.
- 90 Anjum I, Ahmed M, Azzopardi A, Mufti GR. Prostatic infarction/infection in acute urinary retention secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 160, 792-793. 1998.
- 91 Caine M, Pelberg S. Dynamics of acute retention in prostatic patients and role of adrenergic receptors. *Urology* 1977; 9: 399-403.
- 92 Powell PH, Smith PJ, Feneley RCL. The identification of patients at risk from acute urinary retention. *Br J Urol* 1980; 52:520-522.
- 93 Andersen JT. Prostatism III. Detrusor hyperreflexia and residual urine. Clinical and urodynamic aspects and the influence of surgery on the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 1982; 16:25-30.
- 94 Lepor H, Grace M. Comparison of AUS symptom index in unselected males and females between fifty-five and seventy-nine years of age. *Urology* 1993; 42:36-40.
- 95 Batista JE, Regalado R, Huguet J, Montlleó M, Arañó P. Uso del cuestionario IPSS en pacientes operados. *Actas Urol Esp* 1995; 19: 227-233.
- 96 Madersbacher S, Klingler HC, Djavan B, Stulnig T, Schatzl G, Schmidbauer CP et al. Is obstruction predictable by clinical evaluation in patients with lower urinary tract symptoms? *Br J Urol* 1997; 80 (1):72-77.

- 97 Ichiyanagi O, Sasagawa I, Ishigooka M, Suzuki Y, Nakada T. Morphometric analysis of symptomatic benign prostatic hyperplasia with and without bladder outlet obstruction. *Urol Res* 2000; 28, 29-32.
- 98 Guess HA, Arrighi HM, Metter EJ, Fozard JL. Cumulative prevalence of prostatism matches the autopsy prevalence of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2001; 17: 241-246.
- 99 Kojima M, Naya Y, Inoue W, Ukimura O, Watanabe M, Saitoh M et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia as a function of age, volume and ultrasonic appearance of the prostate. *J Urol* 1997; 157(6):2160-2165.
- 100 Murray K, Massey A, Feneley RCL. Acute urinary retention- a urodynamic assessment. *Br J Urol* 1984; 56:468-473.
- 101 McConnell J, Bruskewitz RC, Walsh P, Andriole G, Lieber MM, Holtgrewe HL et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. *N Eng J Med* 1998; 338: 557-563.
- 102 Kolman C, Girman CJ, Jacobsen SJ, Lieber MM. Distribution of post-void residual urine volume in randomly selected men. *J Urol* 1999; 161(1):122-127.
- 103 Roehrborn CG, Peters PC. Can transabdominal ultrasound estimation of postvoiding residual (PVR) replace catheterization. *Urology* 1988; 31:445-449.
- 104 Abrams PH, Bruskewitz RC, De la Rosette J, Griffiths DJ, Koyanagi T, Nordling J. The diagnosis of bladder outlet obstruction: urodynamics. En: Cockett ATK, Khoury S, Azo Y, Chatelain C, Denis L, Griffiths DJ et al., editors. *Proceedings of the 3rd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia*. Paris: S.C.I., 1996: 297-368.
- 105 Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elison J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. *N Eng J Med* 1995; 332:75-79.
- 106 Batista JE, Regalado R, Martinez de Hurtado J, Chéchile G, Arañó P. ¿Dedemos medir el residuo postmiccional para evaluar mejor la flujometría? *Actas Urol Esp* 1993; 17:651-654.
- 107 van Waalwijk van Doorn ES, Remmers A, Janknegt RA. Conventional and extramural ambulatory urodynamic testing of the lower urinary tract in female volunteers. *J Urol* 1992; 147: 1319-1325.

- 108 Kojima M, Hayakawa T, Saito T, Mitsuya H, Hayase Y. [Age-related changes in lower urinary tract symptoms and urodynamic parameters in patients with benign prostatic hyperplasia treated by transurethral resection of the prostate]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2001; 92(4):513-519.
- 109 Cucchi A. A possible condition of pre-instability in prostatic obstruction. *J Urol* 1995; 153: 681-684.
- 110 Holm NR, Horn T, Elbadawi A, Skjoldby B, Nordling J. A new technique for detrusor biopsy and its applicability in the ultrastructural study and diagnosis of voiding dysfunction. *Br J Urol* 1996; 77(6):785-791.
- 111 Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999; 162 (1):74-76.
- 112 Millan-Rodriguez F, Palou J, Chéchile-Toniolo G, Montlleo Gonzalez M, Huguet-Perez J, Salvador-Bayarri J. Re: The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladders tumors. *J Urol* 2000; 163:1258-1258.
- 113 Dixon JS, Gilpin CJ, Gilpin SA, Gosling JA, Brading AF, Speakman MJ. Sequential morphological changes in the pig detrusor in response to chronic partial urethral obstruction. *Br J Urol* 1989; 64(4):385-390.
- 114 Chacko S, DiSanto M, Wang Z, Zderic SA, Wein A. Contractile protein changes in urinary bladder smooth muscle during obstruction-induced hypertrophy. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 184 (suppl):67-76.
- 115 Lin ATL, Chen KK, Yang CH, Chang LS. Effects of outlet obstruction and its reversal on mitochondrial enzyme activity in rabbit urinary bladders. *J Urol* 1998; 160: 2258-2262.
- 116 Levin RM, Albany NY, Haugard N, Philadelphia PA, Mogavero L, Legget LE et al. Biochemical evaluation of obstructive bladder dysfunction in men secondary to BPH. 94 th AUA Meeting, Dallas, Texas Abstract 0454. 1999.
- 117 Uvelius B, Arner A, Malquist U. Contractile and cytoskeletal proteins in detrusor muscle from obstructed rat and human bladder. *Neurourol Urodyn* 1989; 8:396-398.
- 118 Deveaud CM, Macarack EJ, Kucich U, Ewalt DH, Abrams WR, Howard PS. Molecular analysis of callagens in bladder fibrosis. *J Urol* 1998; 160:1518-1527.
- 119 Shapiro E, Becich MJ, Perlman E, Lepor H. Bladder wall abnormalities in myelodysplastic bladders: a computer assisted morphometric analysis. *J Urol* 1991; 145, 1024-1029.

- 120 Lais A, Paolocci N, Ferro F, Bosman C, Boldrini R, Caione P. Morphometric analysis of smooth muscle in the extrophy-epispadias complex. *J Urol* 1996; 156:819-821.
- 121 Muckherjee D, Sen S. Alteration of cardiac collagen phenotypes in hypertensive hypertrophy: role of blood pressure. *J Mol Cell Cardiol* 1993; 25:1835-1896.
- 122 Kaplan EP, Richier JC, Howard PS, Ewalt DH, Lin BK. Type III collagen messenger RAN is modulated in non-compliant human bladder tissue. *J Urol* 1997; 157:2366-2369.
- 123 Kojima M, Inui E, Ochiai A, Naya Y, Ukimura O, Watanabe H. Noninvasive quantitative estimation of infravesical obstruction using ultrasonic measurement of bladder weight. *J Urol* 1997; 157(2):476-479.
- 124 Ohnishi N, Kishima Y, Hashimoto K, Kiwamoto H, Esa A, Sugiyama T et al. [Morphometric study of low compliant bladder]. *Hinyokika Kyo* 1994; 40(8):657-661.
- 125 Inui E, Kojima M, Inaba M, Iwata T, Ochiai A, Naya Y et al. Histological changes in bladder detrusor in benign prostatic hyperplasia: significant correlation with bladder hypertrophy and compliance. 94 th AUA Meeting, Dallas, Texas Abstract 0464. 1999.
- 126 Featherston M, Chéchile G, Sanchotene E, Segarra J, Caicedo P, Ortiz A et al. Evolución de los pacientes con HBP operados por retención aguda de orina. *Actas Urol Esp* 1994; 18:39-42.
- 127 Patel MI, Watts W, Grant A. The optimal form of urinary drainage after acute retention of urine. *BJU Int* 2001; 88(1):26-29.
- 128 Abrams PH, Feneley RCL. The urodynamic changes following prostatectomy. *Urol int* 1978; 33:181-186.
- 129 Warwick RT, Whiteside CG, Arnold EP, Bates CP, Worth PHL, Milroy EG et al. A urodynamic view of prostatic obstruction and the results of prostatectomy. *Br J Urol* 1973; 45:631-645.
- 130 Lindner P, Mattiasson A, Persson L, Uvelius B. Reversibility of detrusor hypertrophy and hyperplasia after removal of intravesical outflow obstruction in the rat. *J Urol* 1988; 140:642-646.
- 131 Gabella G, Uvelius B. Reversal of muscle hypertrophy in the rat urinary bladder after removal of urethral obstruction. *Cell Tissue Res* 1994; 277:333-339.