

Artículos seleccionados

Revisiones y trabajos de investigación sobre temas de la especialidad cuyos contenidos se consideran estrechamente relacionados con el ejercicio profesional.

4 - Consecuencias de una Política Institucional de Tratamiento No Quirúrgico de las Lesiones Renales Grado I a IV

Hammer CC y Santucci RA

Department of Urology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan, EE.UU.

[Effect of an Institutional Policy of Nonoperative Treatment of Grades I to IV Renal Injuries]

The Journal of Urology 169:1751-1753, May 2003

Los traumas renales cerrados grados I a IV pueden ser tratados con un enfoque conservador, sin que se observe mayor tasa de complicaciones.

Introducción

La bibliografía sobre el manejo del trauma renal presenta controversias. En centros que cuentan con profesionales de habilidad internacionalmente reconocida en el tratamiento de las lesiones renales, el enfoque suele ser más agresivo. Por ejemplo, un informe reciente de la Universidad de California en San Francisco refiere cirugía en 76%, 78% y 93% de las lesiones renales grados III, IV y V, respectivamente. Sin embargo, lo habitual es limitar la cirugía a pacientes con avulsión del pedículo grado V o con inestabilidad hemodinámica a pesar del tratamiento agresivo con derivados hemáticos, por lo que la tasa de cirugías es inferior. Asimismo, en centros donde se realizan tratamientos más conservadores, la tasa de cirugías para lesiones grados I, II, III y IV es baja, incluso en caso de lesiones más graves: 8%, 16%, 18% y 28%, respectivamente.

Hasta el momento no se han hecho comparaciones entre tratamiento conservador tipo 1, en el cual casi el 80% de los pacientes con lesiones grados III a V son sometidos a cirugía, y otro enfoque más conservador, en el que menos del 28% son intervenidos. Se desconoce la tasa de exploraciones renales. El tratamiento más agresivo se apoya en la comprobación de que hay 2.8-3.7 veces menos complicaciones tempranas en pacientes con lesiones renales graves tratados con renorrafia. Las complicaciones tardías también disminuyen cuando se adopta esta estrategia. Si bien se había señalado que la hipertensión, como complicación del tratamiento de las lesiones renales contusas, era 3 veces más frecuente en el tratamiento conservador que en el quirúrgico, un informe reciente indica que el primero no necesariamente se relaciona con mayor tasa de complicaciones, al tiempo que se evitan las más graves inherentes a la nefrectomía y

transfusiones masivas, o el fallecimiento.

Los defensores del tratamiento conservador se apoyan en el principio básico de que la tasa de nefrectomías sería inferior si no se interviniera quirúrgicamente el riñón. Este principio parece ser verdadero, dado que aun en centros donde se desempeñan cirujanos experimentados en trauma renal la tasa de nefrectomía puede ser superior con un enfoque más agresivo. En 2 estudios, realizados en Francia, se logró disminuir la tasa de nefrectomía para lesiones grado IV de 15%-33% a 0%, sólo con la adopción de criterios conservadores estrictos para las exploraciones. Lo mismo sucedió en un estudio suizo, donde las nefrectomías para traumas grados II a IV disminuyeron de 79% a 42%.

Para evaluar el impacto de un enfoque conservador para el trauma renal, los autores presentan los datos de un centro urbano traumatológico donde no había urólogos para el tratamiento de lesiones renales. En estos casos, los cirujanos seguían un enfoque ultraconservador para el tratamiento de la lesión renal. Básicamente, si el paciente se estaba desangrando a causa del trauma, se practicaba rápidamente una nefrectomía; de otra manera, se realizaba tratamiento no quirúrgico. Nunca se realizaba renorrafia.

Métodos

Los autores realizaron un análisis retrospectivo de los registros de la base de datos de trauma del *Detroit Receiving Hospital*, buscando códigos diagnósticos de lesión o trauma renal, o códigos de tratamiento que incluyeran renorrafia o nefrectomía. Fueron incluidos todos los pacientes ingresados en el período de diciembre de 1997 a febrero de 2001. Se registró la edad del paciente, sexo, mecanismo de lesión, grado de hematuria, grado de lesión renal según la escala de gravedad de lesión de órganos de la *American Association for the Surgery of Trauma (AAST)*, renorrafia, nefrectomía, complicaciones y resultados de la tomografía computarizada (TC).

Las lesiones se graduaron por TC cuando el paciente se encontraba lo suficientemente estable para poder realizarla (45 de 51) y por laparotomía si la TC no era posible (6 de 51). Las lesiones grado V se determinaron por visualización directa durante la laparotomía exploradora.

Los pacientes sometidos a tratamiento conservador fueron observados por inestabilidad hemodinámica y disminución del hematocrito. Se evaluó la presencia de complicaciones tempranas mientras el paciente estaba internado. Las complicaciones tardías fueron registradas a partir de los pacientes que volvían al hospital.

Resultados

Se analizaron los registros de 51 pacientes de 14 a 87 años: 43 casos (84.3%) con trauma contuso y 8 (15.7%) con trauma penetrante (2 heridas de arma blanca y 6 de arma de fuego). Las lesiones fueron clasificadas en los

grados I a V en 15, 7, 11, 14 y 4 casos, respectivamente. Todas las lesiones grado IV implicaron extravasación urinaria. De los 51 pacientes, 29 (57.9%) tenían hematuria macroscópica, mientras que 21 (41%) tenían microhematuria. Sólo 1 paciente fue operado de urgencia antes llevarse a cabo un análisis de orina.

Sólo los pacientes con lesiones grado V (4) fueron sometidos a nefrectomía inmediata; 2 fallecieron por exanguinación y lesiones asociadas. No hubo fallecimientos entre los que no requirieron cirugía.

Las complicaciones tempranas fueron infrecuentes: fiebre sin absceso perirrenal en 1 caso de lesión grado IV y hematuria leve tardía en otro caso de lesión grado II. No se presentaron complicaciones renales a largo plazo, si bien cabe señalar que el seguimiento de pacientes con traumas urbanos no es bueno.

Discusión

El tratamiento no quirúrgico de las lesiones renales contusas grados II a IV no es algo nuevo, aunque el 0% de tasa quirúrgica de este estudio es inferior al de trabajos previos. Otra diferencia es el tratamiento no quirúrgico exitoso de 2 lesiones grado III y 3 grado IV por arma de fuego, que tiene el 96% de tasa de cirugía en la serie de la Universidad de California en San Francisco.

La bibliografía indica que la renorrafia produce menos complicaciones en los traumas renales. En esta serie, la tasa de complicaciones tempranas relacionadas con el trauma renal fue de sólo 4%, y no se observó mayor tasa de complicaciones vinculada con el tratamiento conservador. De hecho, se evitó la complicación más grave, que es la pérdida del riñón por nefrectomía.

Al aplicar terapias más conservadoras para los

traumas renales cerrados, se observaron disminuciones en la tasa de nefrectomías de 19% a 30%. En 2 centros, la tasa disminuyó a 0%. Estos datos, junto con los del presente informe, parecen apoyar la teoría de que, si no hay intervención quirúrgica del riñón, no se realizan nefrectomías.

El tratamiento conservador no carece de complicaciones: pielonefritis, acumulación de líquido perinefrítico, extravasación de orina, etc., que también se presentan en caso de tratamiento quirúrgico.

En la mayoría de los casos de lesión renal contusa grado V, de inmediato se realizan nefrectomías, por lo general a causa de la hemorragia y la inestabilidad hemodinámica. Algunos autores proponen tratamiento conservador incluso para este tipo de lesiones, refiriendo, con ello, menor cantidad de pérdida de sangre y de días en terapia intensiva. No se observaron complicaciones graves, y la tasa de fallecimientos fue inferior.

Aunque todavía no se sabe cuál es el mejor enfoque para el tratamiento de los traumatismos renales, parece haber consenso en que la intervención debería realizarse en pacientes hemodinámicamente inestables, con lesión vascular grado V, que requieran laparotomía por otras lesiones, y en aquellos que presenten lesión no estadificada. Las cirugías exploradoras suelen ser llevadas a cabo por cirujanos generales; en manos expertas esto significa pocas complicaciones, bajas tasas de nefrectomía y tasas de cirugía renal algo superior a la de enfoques conservadores.

La estrategia conservadora adoptada por el centro donde se realizó el presente estudio fue exitosa, con una tasa de cirugía renal para las lesiones de grado III a V del 0%, 0% y 75%.

5 - Actividad Sexual, y Satisfacción Sexual y con la Vida en Pareja, en Hombres de Edad Avanzada. Resultados de un Estudio Representativo de la Comunidad Masculina Alemana

Beutel ME, Schumacher J, Weidner W y colaboradores

Department of Psychosomatic Medicine, Justus Liebig University, Giessen, Alemania.

[Sexual Activity, Sexual and Partnership Satisfaction in Ageing Men - Results From a German Representative Community Study]

Andrologia 34:22-28, 2002

El estudio pone de manifiesto la importancia de los factores psicosociales en la calidad de vida sexual y de la vida en pareja.

Introducción

En comparación con las mujeres, se ha prestado mucha menos atención a los efectos del envejecimiento masculino sobre la calidad de vida global y sexual. En

1939, Werner introdujo el concepto de climaterio masculino vinculado a la declinación de la función gonadal con la edad. Sin embargo, este fenómeno es más gradual, incompleto y variable en hombres que en mujeres. En el año 2000, diversos estudios pusieron de manifiesto la importancia de los cambios sexuales y generales asociados con la edad (menor interés sexual, alteraciones en la erección, mayor debilidad, fatiga y otras manifestaciones vegetativas y físicas). Los cambios físicos que ocurren al envejecer, como aumento de la grasa abdominal y descenso de la fuerza muscular y masa ósea, son similares a los que se observan en hombres más jóvenes con hipogonadismo; probablemente estén relacionados con la disminución de los niveles de testosterona en suero. La prevalencia de hipogonadismo (testosterona por debajo de los 300 ng/dl) aumenta de 7% en varones de menos de 60 años a 20% en pacientes de edad avanzada. No obstante, la terapia de reemplazo con testosterona sólo está recomendada en hombres con los síntomas clínicos mencionados en combinación con bajo nivel sérico de testosterona. No se ha observado una asociación firme entre la concentración de esta hormona y la disfunción eréctil y el interés sexual. Diversas investigaciones también revelaron que la falta

de satisfacción con los cambios físicos, con la vida en pareja y con el trabajo contribuyen considerablemente con el distrés que se observa en hombres de 40 a 60 años. El *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS), una investigación a gran escala, mostró que la disfunción eréctil aumentaba en relación con la edad y la depresión. La impotencia completa aumentó de 5% en hombres de 40 años a 15% en los de 65 años o más. El mismo patrón se observó en relación con la impotencia mínima. El nivel de satisfacción con la vida global y sexual se redujo en varones con disfunción eréctil. En cambio, el estado civil no tuvo influencia sobre este parámetro.

En opinión de los autores, en investigación y en la clínica, el envejecimiento debe considerarse en el contexto de factores biológicos y psicosociales. Tal como lo ilustra el MMAS, la distinción entre el proceso normal de envejecimiento y el estado patológico está fuertemente influida por el medio social. En el estudio actual, los expertos determinan el nivel de satisfacción sexual y con la vida en pareja (VP) en relación con la edad y diversos factores psicosociales contribuyentes.

Métodos

El estudio se basa en una cohorte de hombres de Alemania, representativa de la población nacional masculina. Abarcó 1 299 individuos de 18 a 92 años, residentes en estados del este y del oeste de Alemania. La edad promedio de los participantes fue de 47.4 años. El análisis se efectuó por grupos etarios: 18 a 40 años ($n = 521$; 40.1%); de 41 a 60 años ($n = 431$; 33.2%) y de 61 a 92 años ($n = 347$; 26.1%). Los dos tercios estaban casados y el 68.7% vivía en pareja. La mayoría no tenía un nivel educativo alto y casi el 70% residía en áreas urbanas.

Los participantes respondieron un cuestionario de variables sociodemográficas y psicológicas. El nivel de satisfacción con la VP y la vida sexual se conoció con el *Life Satisfaction Questionnaire* (LSQ). El *Giessen Test* (GT) permitió analizar la influencia de rasgos de personalidad mientras que el *Giessen Complaint* en su versión corta (GBB-24) evaluó aspectos físicos subjetivos. El *Inventory of Interpersonal Problems* (IIP-D) determinó las dificultades en el contacto con otras personas. También se empleó el *Questionnaire of Recalled Parental Rearing Behaviour* (QRPRB), basado en el instrumento de medición de Suecia –EMBU– sobre VP. Además de estas escalas, los hombres completaron preguntas relacionadas con la vida sexual en el año previo al estudio.

Resultados

El 75% de los 1 299 participantes refirió contacto íntimo en el año previo al estudio (83% de los hombres con pareja y 59% de los varones sin pareja). Casi el 90% de los participantes por debajo de los 60 años que vive en pareja refirió actividad sexual en el año previo al estudio. Este porcentaje descendió a 61% en sujetos de más de 60 años. La declinación de la actividad sexual relacionada con la edad fue más marcada en individuos sin pareja: el 74% de los sujetos de 18 a 40 años refirió un contacto íntimo en los 12 meses anteriores al estudio pero el porcentaje descendió a 56% en los hombres de 41 a 60 años y a 17% en los de más de 60 años.

En forma global, los hombres de menos edad

estuvieron más satisfechos que los sujetos de más edad con su sexualidad, ($p < 0.001$). Si bien la mayoría de los participantes de 18 a 40 años refirió satisfacción, una proporción considerable de varones de más de 60 años mostró poca satisfacción. Al contrario de lo que ocurrió con la satisfacción sexual, la satisfacción por la VP aumentó en relación con la edad pero las diferencias en los tres grupos de edad fueron, sin embargo, comparativamente pequeñas.

El modelo de regresión múltiple permitió predecir el nivel de satisfacción sexual y con la VP en función de características sociodemográficas, psicológicas y físicas. Las variables sociodemográficas –edad, residencia en el este u oeste de Alemania, VP, nivel de educación, creencias religiosas, ingreso económico y valores de las escalas GT, GBB, IIP y QRPRB– se consideraron variables independientes. Un porcentaje considerable de la variabilidad en la satisfacción sexual y con la VP pudo atribuirse a dichas variables. Sin embargo, la influencia fue más marcada en lo concerniente a satisfacción sexual (41%) que a satisfacción con la VP (27%).

Asimismo, se comprobó que un porcentaje considerable de la variación en la satisfacción sexual pudo explicarse por el antecedente de relaciones sexuales recientes, por mejor estado subjetivo de salud y por la VP. La fatiga, síntomas musculoesqueléticos y mayor edad redujeron el nivel de satisfacción sexual.

El bienestar asociado con la VP fue inferior en hombres que refirieron mayor rechazo y castigo por parte de la madre durante la niñez, en sujetos con más síntomas gastrointestinales y en hombres con mayores dificultades en las relaciones interpersonales. El nivel de satisfacción fue mayor en hombres extravertidos, con autocontrol y con mayores ingresos económicos.

Se detectó correlación significativa entre la actividad sexual y el nivel de satisfacción sexual ($r = 0.42$) así como entre la satisfacción sexual y la VP ($r = 0.50$). La actividad sexual, en forma exclusiva, sólo se asoció levemente con la satisfacción de la VP ($r = 0.06$).

Discusión

Los hallazgos de este estudio confirman que la actividad sexual en los hombres disminuye sustancialmente con la edad. Entre los individuos que viven en pareja, el contacto íntimo en el año previo desciende de 90% en menores de 60 años a 61% en personas de más edad. La declinación en la actividad sexual ocurre más precozmente y es más marcada en hombres que no viven en pareja. Aunque el nivel de bienestar sexual también desciende con la edad, la declinación es mucho menos marcada.

La actividad sexual es un fuerte factor de influencia en la satisfacción de la vida sexual: los hombres que refirieron relaciones sexuales en el año anterior al estudio tuvieron, en general, mayor grado de satisfacción. Algunas características de la personalidad también influyeron en este aspecto.

La descripción más precisa del envejecimiento masculino depende de una adecuada diferenciación entre el proceso normal y patológico. Los hallazgos del estudio indican que la edad, si bien es un elemento determinante en la actividad sexual, ejerce una influencia distinta en el nivel de satisfacción sexual y de

satisfacción con la VP. Así, los hombres de menos edad estuvieron más satisfechos con su vida sexual mientras que los varones de más edad lo estuvieron con la VP. La falta de diferencias sustanciales en participantes del este u oeste de Alemania (con

antecedentes sociodemográficos muy distintos) agrega valor a los resultados obtenidos. Los estudios futuros deberán tener en cuenta los parámetros psicosociales que se ponen de manifiesto en la investigación actual, concluyen los expertos.

6 - Efecto de la Terapia de Suplementación con Andrógenos sobre la Próstata

Kaufman JM

Aurora Urology, Aurora, EE.UU.

[The Effect of Androgen Supplementation Therapy on the Prostate]

The Aging Male 6(3):166-174, Sep 2003

La suplementación con testosterona a corto plazo puede considerarse segura en pacientes que no tienen cánceres prostáticos preexistentes.

Introducción

En EE.UU., el cambio en la expectativa de vida está alterando las características demográficas de la población, con un número creciente de hombres en la sexta década de vida y más. Esos hombres tienen la esperanza de que la ciencia médica preserve su vitalidad y salud sexual. Como resultado, se verifica creciente interés en la influencia del envejecimiento sobre las concentraciones séricas de testosterona. Se ha demostrado en estudios transversales, y confirmado en los longitudinales, que los niveles de testosterona disminuyen con la edad. En consecuencia, una proporción sustancial de hombres mayores tienen niveles de la hormona por debajo del rango de los hombres jóvenes, lo cual se puede asociar con síntomas tales como disfunción eréctil, pérdida de la libido y debilidad muscular.

Con el reciente advenimiento de fórmulas transdérmicas, la terapia de suplementación con testosterona es cada vez más utilizada. Actualmente es posible retornar los valores de testosterona a niveles eugonadales, sin el inconveniente de tener que recurrir a inyecciones quincenales de testosterona de depósito o a preparaciones orales con biodisponibilidad inconstante. De acuerdo con estimaciones de la industria farmacéutica, la prescripción de testosterona aumentó casi un 30% entre 2001 y 2002.

Este incremento de hombres que reciben productos derivados de testosterona genera preocupación acerca de los riesgos a largo plazo de la terapia de reemplazo, particularmente en relación con la próstata. Por lo tanto, corresponde revisar lo que se conoce hasta el momento acerca de la seguridad de la terapia de reemplazo hormonal con testosterona en términos de riesgo potencial de desarrollo de hipertrofia prostática benigna (HPB) o cáncer de próstata (CP).

Mecanismos celulares de crecimiento de las células de la próstata

La próstata normal es pequeña, pesa alrededor de 30 g y su tamaño y forma son similares a los de una nuez. Está constituida por diferentes tejidos que incluyen músculo liso, fibroblastos y una variedad de células epiteliales. La dihidrotestosterona (DHT) es el andrógeno con mayor efecto mitogénico en la próstata, y resulta del metabolismo enzimático de la testosterona por la 5 α -reductasa en células blanco (piel, hígado, próstata, etc.) que contienen la enzima. La testosterona también es metabolizada a estradiol por el complejo de enzimas aromatasas en el cerebro, grasa y testículos. En los hombres sanos, la proporción en suero de DHT y estradiol respecto de testosterona es de alrededor de 1:10 y 1:200, respectivamente.

Las células epiteliales glandulares y un subgrupo de células endoteliales son dependientes de andrógenos; sin niveles suficientes de andrógenos circulantes, su tasa de proliferación será inferior a la de muerte celular. El efecto mitogénico de los andrógenos en la próstata no es directo, sino que actúa a través de receptores en las células estromales, los cuales inducen la síntesis y secreción de factores de crecimiento que regulan el crecimiento y la diferenciación de las células epiteliales. Varios factores de crecimiento participan en la regulación celular de la próstata.

En el CP se identificaron cambios en los niveles hormonales, mutaciones en los receptores de andrógenos, cambios en la síntesis de factores de crecimiento y mutaciones en los receptores de factores de crecimiento, si bien no hay ninguna indicación de que éstos eventos produzcan malignidad. Se requieren andrógenos para el crecimiento, mantenimiento y funcionalidad de las células prostáticas y, sin lugar a dudas, tienen un papel permisivo en la carcinogénesis prostática. Pero el inicio, crecimiento y progresión del CP microscópico a uno clínicamente importante es probablemente el resultado de múltiples factores, entre los que se cuentan alteraciones genéticas, y agentes alimentarios y ambientales.

Información epidemiológica

Los hombres castrados antes de la pubertad o con síndromes de insensibilidad a andrógenos no presentan HPB o CP, por lo que está claro que los andrógenos tienen un papel en el desarrollo de tales enfermedades. Se buscaron pistas para entender la relación entre los niveles séricos de testosterona y CP en los estudios epidemiológicos. Los estudios de poblaciones arrojaron resultados confusos. En un metaanálisis de 5 estudios epidemiológicos de predictores hormonales de CP, se vio que los hombres con concentraciones séricas de

testosterona en el cuartilo superior tienen alrededor del doble de riesgo de cáncer que los ubicados en el cuartilo inferior. Por otro lado, al revisar la información de 8 estudios prospectivos (incluyendo los 5 anteriores) no se vieron grandes diferencias en los andrógenos circulantes entre hombres que más tarde presentaron CP y los que no. De igual modo, otros autores opinan que el vínculo entre niveles de testosterona y CP es débil, lo que se puede explicar de dos modos: la testosterona no tendría un papel directo en la aparición de cáncer, o la influencia de la testosterona podría ser modificada por otras circunstancias, como la predisposición genética, dieta, infecciones, etc. Considerando el número de genes que impactan en el metabolismo de los andrógenos, esto último parece ser lo más probable.

Otras observaciones apoyan la idea de que el riesgo de CP por el uso de testosterona no es tan importante como se temía. De hecho, puede ser que suceda lo opuesto. Algunos investigadores hallaron que bajos niveles de testosterona total en suero predicen enfermedad más agresiva, peor pronóstico y falta de respuesta al tratamiento con hormonas en pacientes con CP metastásico. Específicamente, las bajas concentraciones de testosterona en hombres con CP recientemente diagnosticado se asocia con mayor densidad de vasos tumorales y receptores androgénicos, puntajes Gleason más alto y probabilidades aumentadas de enfermedad no confinada al órgano.

Revisión de datos de ensayos clínicos

Hiperplasia prostática benigna. Es infrecuente la aparición de HPB en pacientes que están recibiendo suplementos de testosterona, según las series publicadas. Fueron tratados 32 hombres de edad media con testosterona transdérmica, DHT transdérmica o placebo, durante 9 meses, y no se observaron cambios detectables en el volumen prostático, concentración de antígeno prostático específico (APE), problemas genitourinarios o mediciones de flujo urinario entre los participantes.

En otro estudio multicéntrico de 29 hombres con hipogonadismo, que recibieron inyecciones de testosterona y testosterona transdérmica separados por un período sin andrógenos, se vio que el volumen prostático promedio disminuyó cuando se retiraban las hormonas, y luego aumentaba con el tratamiento transdérmico, lográndose el tamaño máximo a los 3 meses. Ningún paciente presentó HPB. Los niveles de APE disminuyeron al retirar la hormona y luego aumentaron con la administración transdérmica; pero, a pesar del aumento de sus valores, el nivel promedio estuvo dentro de los límites normales y por debajo de los valores registrados con las inyecciones.

Al tratar con testosterona durante 3 años a 18 hombres con hipogonadismo, se vio que el volumen prostático aumentaba a valores normales en los 6 primeros meses.

En un estudio transversal se midió el volumen prostático, APE, niveles de hormonas sexuales y parámetros de flujo urinario en 3 grupos de pacientes: hombres con hipogonadismo tratados con testosterona por al menos 6 meses, hombres con diagnóstico

reciente de hipogonadismo que no recibieron tratamiento, y sujetos normales; se vio que con el tratamiento se alcanzaban niveles eugonadales de testosterona, así como volumen prostático y APE, comparables con los hombres normales.

Una evaluación comparativa retrospectiva de ancianos con hipogonadismo que recibían o no tratamiento con testosterona no registró diferencias significativas en los valores de APE.

En un estudio cruzado aleatorizado de tratamiento con inyecciones de testosterona y placebo se demostró incremento sostenido en los niveles de APE durante el tratamiento con testosterona, pero no en el volumen prostático, mientras que en otro trabajo de testosterona oral vs. placebo se observó lo contrario. Luego de un año de tratamiento con la hormona no se encontraron diferencias en valores de APE en comparación con los que recibieron placebo, en una investigación de efectos a largo plazo; lo mismo sucedió al investigar a 33 hombres tratados durante 10 años.

En un estudio multicéntrico paralelo aleatorizado que comparó el uso de dos fórmulas de testosterona (gel o parches), se observó que el aumento de APE se correlacionó con los niveles séricos de testosterona. El mayor incremento se verificó en el grupo que recibió gel de 100 mg luego de 3 meses de tratamiento, momento en que los valores se estabilizaron.

Cáncer de próstata. Es la mayor preocupación asociada al tratamiento con testosterona en ancianos. No hay evidencias de que los valores normales de esta hormona promuevan la aparición de CP, pero es claro que su administración exacerba la actividad de los cánceres preexistentes. Un estudio investigó si la efectividad de la quimioterapia mejora con la administración conjunta de testosterona y concluyó que pacientes con adenocarcinoma metastásico de próstata presentaron mayor morbilidad con la administración de la hormona.

Como la testosterona es un cofactor en el desarrollo del CP, se teme que un tratamiento que la incluya pueda tener un efecto permisivo en el CP oculto en hombres con hipogonadismo. De hecho, muchos ancianos pueden tener focos microscópicos de CP, si bien se desconoce su importancia. Hay muy pocos informes de que el tratamiento con testosterona revele cánceres clínicamente ocultos. Se desconoce el impacto de los suplementos de andrógenos en focos latentes de CP, pero la mayoría de los investigadores coincide en que no se justifican biopsias previas al tratamiento con testosterona.

Todos los ensayos realizados con APE como marcador de CP mostraron que no se producen cambios en sus niveles, o que éstos son leves, luego de la administración de testosterona. Luego de un análisis retrospectivo se informó que, en pacientes con hipogonadismo y disfunción eréctil tratados con testosterona por un promedio de 30.2 meses, los niveles de PSA aumentaron de valores promedio de 1.86 ng/ml a 2.82 mg/ml. De los 54 pacientes incluidos, 6 (11.1%) requirieron biopsia prostática por aumento de los valores de APE por encima de los 4 ng/ml, y uno fue diagnosticado con CP.

En forma conjunta, los estudios no muestran correlación entre aumentos de APE o de la incidencia de CP y tratamientos a corto plazo con testosterona.

Discusión y recomendaciones

Los estudios de suplementación con andrógenos generalmente han sido de corta duración, carentes de grupos de control y sin potencia suficiente como para evaluar los efectos de la terapia de reemplazo en las tasas de eventos prostáticos adversos. Por lo tanto, no es posible sacar conclusiones definitivas acerca de los efectos de la terapia con testosterona en la incidencia de CP o HPB sintomática. Sería muy importante poder determinar la seguridad del tratamiento con testosterona a largo plazo. Se calcula que para detectar una diferencia del 30% en la incidencia de CP habría que aleatorizar y seguir a 6 000 pacientes por 5 años.

También interesa saber si en los ancianos tratados con suplementos de hormonas empeoran los signos clínicos de obstrucción urinaria. Se sabe bien que los hombres con hipogonadismo tratados con andrógenos desarrollan próstatas de volúmenes similares a las de los eugonadales. Los estudios no mostraron diferencias entre pacientes tratados y controles en la necesidad de procedimientos invasivos por HPB, si bien las poblaciones estudiadas fueron pequeñas y los plazos de seguimiento breves. No se vio aumento de marcadores de HPB.

Se debería realizar un estudio de CP en los pacientes que iniciarán tratamiento con testosterona, incluyendo

la evaluación de factores de riesgo y determinación de escalas de puntajes de síntomas. La determinación de los niveles séricos de APE y el examen digital rectal se debería realizar antes del inicio del tratamiento y luego en forma periódica. Se contraindica el uso de andrógenos en pacientes con sospecha de CP o cáncer de mama. Otra contraindicación absoluta es la obstrucción vesical severa debida a hipertrofia prostática. En caso de pacientes curados de CP locales, de patología favorable, se puede administrar testosterona en caso de manifestaciones de hipogonadismo.

Resumen y conclusiones

En indudable que los andrógenos están involucrados en el crecimiento de nódulos prostáticos benignos y en el crecimiento de CP activos, y son factores permisivos en la etiología del CP, pero no está claro su papel en el inicio de la enfermedad. Si bien no se cuenta con información concluyente acerca de la seguridad de los suplementos de andrógenos a largo plazo, se sabe que por períodos cortos de tiempo son seguros. No hay evidencia acerca de mayor riesgo de CP o HPB sintomática luego de tratamiento con andrógenos por hasta 3 años. Sin embargo, aún se requieren de estudios más extensos y a largo plazo, controlados por placebo, para poder analizar estas cuestiones.

7 - Infertilidad Masculina e Infección Genital por *Chlamydia*

Krause W y Bohring C

Department of Andrology and Venerology, University Hospital, Philipp University, Marburg, Alemania

[Male Infertility and Genital Chlamydial Infection: Victim or Perpetrator?]

Andrologia 35(4):209-216, Ago 2003

Las clamidias no serían responsables de problemas de infertilidad en los hombres, pero sí en las mujeres, que estarían más expuestas porque las glándulas accesorias masculinas actuarían de reservorio del microorganismo.

Resumen

El papel de *Chlamydia trachomatis* en la infertilidad masculina está en discusión. En este artículo los autores intentan resumir la información disponible. Las siguientes observaciones se basan en la bibliografía: 1) *C. trachomatis* es un patógeno frecuente en las inflamaciones genitales masculinas, pero los microorganismos rara vez están presentes en los hombres saludables; 2) sin dudas *C. trachomatis* causa inflamación de la uretra y el epidídimo, y se discute su papel en la prostatitis y glandulitis vesicalis; 3) el antígeno o ADN de *C. trachomatis* no se puede demostrar en secreciones de las glándulas accesorias

masculinas, incluyendo el semen, si bien es fácilmente demostrable en hisopados uretrales y en orina; 4) la determinación de anticuerpos en suero o semen no indica en forma concluyente infección presente por *C. trachomatis*; 5) no hay estudios concluyentes que demuestren que los hombres infectados sean menos fértiles que los no infectados; y 6) la infección masculina por clamidias constituye una amenaza para los órganos genitales femeninos, porque la infección en la mujer puede disminuir su fertilidad.

Chlamydia trachomatis como patógeno de enfermedades genitales masculinas

La información epidemiológica indica que, aun considerando la existencia de infecciones asintomáticas, la incidencia en la población general es baja. Otros trabajos agregaron datos de interés. La evaluación de la presencia de *C. trachomatis* por cultivo en 438 pacientes sin uretritis aisló el patógeno en 29 (6.6%), mientras que se encontró *Neisseria gonorrhoeae* en 6 (1.3%). Una investigación por hisopado del área periuretral de 125 hombres no circuncisos y 46 circuncisos detectó en ambos grupos predominio de cocos grampositivos facultativos. No se identificó ningún caso de *C. trachomatis*.

En un estudio transversal de 2 984 pacientes de una clínica de enfermedades de transmisión sexual, la prevalencia de infección por *Chlamydia* fue de 12.1% en mujeres y 12.3% en hombres, mientras que en el caso de gonorrea la prevalencia fue de 3.2% y 6.0%, respectivamente. En los hombres, la gonorrea se asoció en forma independiente con parejas múltiples en el

último mes, actividades homosexuales, antecedente de gonorrea, último contacto sexual en los 4-14 días previos y parejas casuales. En contraste, la infección por *C. trachomatis* fue menos frecuente en hombres homosexuales o usuarios de drogas endovenosas. Además, se asoció en forma independiente con menor edad y parejas múltiples en los últimos 6 meses. Respecto de las diferencias en las correlaciones epidemiológicas, los autores sugieren que la infección por *C. trachomatis* está más diseminada en la población general que la gonorrea. También se examinó la transmisión de ambas infecciones entre hombres y sus parejas. Las tasas de infección en mujeres expuestas a parejas con *C. trachomatis* fue de sólo el 65%, y con gonorrea de sólo el 73%.

C. trachomatis parecería ser el agente más importante transmitido sexualmente en varones adolescentes con uretritis. En contraste, se aislaron especies de micoplasma y *Ureaplasma urealyticum* en pacientes sanos, sexualmente activos. Estos agentes pueden considerarse marcadores de actividad sexual en varones adolescentes.

El método de aislamiento es importante para evaluar la presencia de *C. trachomatis* en los órganos genitales masculinos, lo cual no es el caso cuando se producen grandes cantidades de secreciones. En pacientes asintomáticos es difícil de aislarlo. Hay 3 métodos para detectar la presencia de *C. trachomatis* en un sustrato biológico: cultivos celulares, demostración inmunológica de antígenos de *C. trachomatis* y pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para el ADN de *C. trachomatis*. Antes se consideraba que el cultivo era el estándar de diagnóstico, pero actualmente se sabe que la amplificación de ácidos nucleicos es superior.

Inflamación de órganos genitales masculinos

Luego de reconocer a *C. trachomatis* como causal de uretritis, los estudios brindaron evidencia de su participación en la epididimitis. *C. trachomatis* puede ser la causa más frecuente de epididimitis en hombres jóvenes, mientras que en los mayores son más habituales bacterias coliformes y pseudomonas.

En los estudios se prueba en forma indirecta la presencia del patógeno en el epidídimo al aislarlo de la uretra. Mediante aspiración epididimaria en 24 hombres, se pudieron aislar microorganismos en forma directa en 15 casos, 10 de los cuales fueron clamidias, y 5 se localizaban tanto en uretra como en epidídimo. En 1982, se publicó un estudio en que se intentó aislar clamidias del semen de pacientes con cultivos de orina e hisopados uretrales positivos, y no fue posible.

La información sugiere que la próstata y las vesículas seminales también están involucradas en el proceso inflamatorio de la epididimitis aguda. Un trabajo aisló el germen de hisopados uretrales en 43 de 233 pacientes con prostatitis, luego de masaje prostático. Otro autor argumentó que sólo la prueba directa de *C. trachomatis* en tejido o fluido prostático sería un argumento convincente de infección. En 1996 se demostró ADN de clamidias en 9 de 20 biopsias de pacientes con prostatitis. No se pudieron encontrar asociaciones constantes entre anticuerpos anticlamidia en suero con cultivos celulares, PCR, leucocitos peroxidasa positivos o niveles de elastasa en semen. Tampoco los anticuerpos

anticlamidia en líquido seminal se correlacionaron con diagnóstico clínico de infección, cultivos celulares positivos, o niveles de elastasa y leucocitos en semen.

Las técnicas de inmunofluorescencia sólo pudieron aislar clamidias de la uretra en 1 de 50 hombres con prostatitis abacteriana crónica. No se pudo aislar el microorganismo del tejido prostático ni se pudo demostrar su presencia en suero. En 100 pacientes asintomáticos sometidos a prostatectomía transuretral por hiperplasia prostática benigna, sólo se pudo aislar *C. trachomatis* en 3 casos.

Hay autores que opinan que la búsqueda de *C. trachomatis* genital en los hombres no está completa hasta que se incluyan muestras de semen. La observación de que en algunos casos se puede detectar al microorganismo sólo de las muestras de semen insinúa que estos pueden crecer en el epidídimo, las vesículas seminales o la próstata.

Infertilidad

C. trachomatis podría influir en la función espermática. Se vio *in vitro* que los lipopolisacáridos extraídos de *C. trachomatis* disminuyen el porcentaje de espermatozoides viables. Por microscopía electrónica se observó la presencia de formas elementales y reticulares de *C. trachomatis* en espermatozoides; se demostró el ingreso de cuerpos elementales en la cabeza de los espermatozoides, tras lo cual se observan todos los estadios de la formación de cuerpos reticulares. También se lo observó en el tejido conectivo testicular y en las células de Leydig.

Dado que era muy difícil poder demostrar la presencia de *C. trachomatis* en semen, se buscaron asociaciones entre infecciones uretrales por clamidias y parámetros espermáticos. No se pudieron hallar tales correlaciones, y se concluyó que la presencia del microorganismo en pacientes infértiles no hace más que reflejar la amplia diseminación que éste tiene. Al investigar la presencia de anticuerpos anticlamidia en pacientes infértiles, no se encontró asociación clara entre su presencia y la calidad del esperma. Pero las mujeres de los pacientes con altos niveles séricos o seminales de IgA anticlamidia también tuvieron IgA positiva en suero, en ausencia de indicaciones clínicas de infección.

También se vio que los anticuerpos anticlamidia en el semen no influyeron en la fertilidad masculina en términos de parámetros espermáticos o tasa de embarazos en 1 303 parejas infértiles asintomáticas.

Se publicaron otros resultados conflictivos, como el hallazgo de anticuerpos anticlamidia en 15.4% de 209 hombres infértiles. El nivel promedio de elastasa de granulocitos (marcadora de inflamación) estaba aumentada en estos pacientes, que también presentaban niveles de ácido cítrico disminuidos; los autores concluyeron que esto era indicador de daño inflamatorio de la próstata, inducido por *C. trachomatis*. Otros investigadores confirmaron en parte estas afirmaciones.

La presencia de anticuerpos en plasma, pero no en líquido seminal, y sin signos de infección clínica, hablarían de antecedente de infección urogenital.

La presencia de ADN o antígenos de *C. trachomatis* parece apoyar la utilidad de la determinación de anticuerpos anticlamidia en semen, si bien esta asociación no está descrita en la literatura.

Un fenómeno interesante es la asociación potencial de anticuerpos antiesperma e infección por clamidias. Hay opiniones encontradas al respecto, y algunos consideran que *C. trachomatis* reduciría la capacidad de penetración del óvulo por parte de los espermatozoides, por aumento de los anticuerpos ASA. Esto estaría inducido a partir de alguna similitud entre el microorganismo y los espermatozoides.

Se plantea si la determinación de anticuerpos anticlamidias en suero es útil en la determinación del papel que tienen en la infertilidad. Al respecto, no se vieron diferencias entre el porcentaje de pacientes seropositivos en el grupo fértil y el infértil sin antecedente de infección genitourinaria. Sin embargo es indudable que el antecedente de infección genital por clamidias aumenta la incidencia de anticuerpos en suero.

Conclusiones

Basados en la literatura, parece que no existe ninguna asociación entre infertilidad masculina e infección genital por *C. trachomatis*, independientemente de la evidencia de que la bacteria puede infectar las glándulas accesorias masculinas. Desafortunadamente, no hay estudios prospectivos de largo plazo que investiguen la infertilidad masculina luego de infecciones agudas por *C. trachomatis*. Pero hay que tener en cuenta que las parejas de los hombres infectados pueden presentar estos trastornos ya que el microorganismo provocaría alteraciones en la fertilidad femenina. La importancia de la infección en los hombres estaría en el hecho de que las glándulas accesorias actuarían de reservorio del organismo, aumentando la posibilidad de infección en las mujeres.

8 - Prevalencia de Hombres con Prostatitis Categoría IV según los *National Institutes of Health* y Asociación con el Nivel Sérico de Antígeno Prostático Específico

Carver BS, Bozeman CB, Williams BJ y colaboradores

Department of Urology, Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, EE.UU.

[The Prevalence of Men with National Institutes of Health Category IV Prostatitis and Association with Serum Prostate Specific Antigen]

The Journal of Urology 169:589-591, 2003

La prostatitis grado IV es una patología muy prevalente en varones de la comunidad; en algunos casos se acompaña de elevación de los niveles séricos de antígeno prostático específico.

Introducción

En 1995, los *National Institutes of Health* (NIH) crearon un sistema de clasificación de prostatitis crónica (PC) para disponer de una mejor definición de la patología en estudios clínicos y de investigación. Se sabe que la PC es causa de síntomas del tracto urinario inferior y de dolor pélvico crónico en hombres. La prevalencia de PC sintomática oscila entre 4% y 11%. Si bien son numerosos los estudios en pacientes con PC, la enfermedad ha sido poco evaluada según el sistema de clasificación mencionado. La categoría IV de PC se define por la presencia de células inflamatorias en secreción prostática o durante el examen histológico de una muestra de biopsia en pacientes asintomáticos.

Diversos estudios han señalado vinculación entre PC y aumento del nivel de antígeno prostático específico (APE).

En un estudio previo, los autores evaluaron pacientes con aumento de la concentración de APE y prostatitis grado IV. El 43.6% de los hombres con aumento del antígeno presentó evidencia de prostatitis; en casi la mitad de ellos el nivel de APE descendió a valores

normales luego del tratamiento adecuado durante 4 semanas con fluoroquinolonas y antiinflamatorios. Los datos en general parecen indicar que la PC puede ser una causa común de elevación del APE. En esta oportunidad, los autores analizan la relación entre prostatitis asintomática y los niveles de APE en la población general, en una cohorte de individuos en la que se efectuó rastreo de cáncer de próstata.

Materiales y métodos

En año 2001 se llevó a cabo el programa anual de detección de cáncer de próstata, con la participación de 717 individuos. Todos completaron un cuestionario especial destinado a conocer la edad, raza, síntomas de obstrucción miccional, historia de problemas prostáticos y antecedente familiar de cáncer de próstata. Se tomaron muestras de sangre para la medición de APE y, en una subpoblación aleatoriamente seleccionada de 300 individuos, se practicó examen digital rectal y evaluación microscópica de las secreciones prostáticas. Se tuvo en cuenta el tamaño de la glándula, la presencia de nódulos y los hallazgos en la secreción prostática.

La población final de estudio estuvo integrada por 227 hombres. Se consideró PC grado IV de los NIH a la presencia de 10 o más glóbulos blancos por campo de gran aumento en las secreciones prostáticas. Se revisaron, entre otras variables, las historias de los hombres para conocer edad, escala sintomática de la *American Urological Association* (AUA), hallazgos en las secreciones y antecedente personal o familiar de cáncer de próstata.

Resultados

Los 227 participantes fueron clasificados en 2 grupos: los que tenían evidencia de prostatitis y los que no presentaban la alteración. En 32.2% de los varones hubo evidencia de PC, mientras que en el resto (67.8%) los hallazgos en las secreciones prostáticas eran normales. La edad promedio de los hombres fue de 58.6 (con PC) y 59.3 años (sin PC); el 61.2% era de raza blanca. En el 40.7% de los hombres de raza negra y en el 28.7% de los de raza blanca se observó PC

($p < 0.0001$). En cambio, no se registraron diferencias raciales en términos de concentración de APE.

El 9.1% de todos los pacientes refirió historia familiar de cáncer de próstata, y el 12.1% había efectuado previamente una consulta por hiperplasia prostática benigna (HPB). Ninguno refirió historia de prostatitis, de dolor pelviano crónico, síntomas graves del tracto urinario inferior o de cáncer de próstata. El puntaje promedio de la escala de la AUA fue de 7 y 8 en hombres con PC o sin ella, respectivamente. Asimismo, el tamaño de la glándula fue semejante en ambos grupos. El examen digital rectal fue anormal en el 2.7% de los individuos con prostatitis y en el 3.2% de los que no presentaban la enfermedad.

Los hombres con evidencia de PC en las secreciones prostáticas tuvieron una concentración promedio de APE de 2.3 ng/ml, significativamente más alta que la media de 1.4 ($p < 0.0004$) de los que no tenían tal evidencia. A su vez, los individuos con inflamación prostática presentaron mayor nivel de APE en comparación con la población general rastreada en la oportunidad ($n = 490$ hombres en quienes no se realizó estudio de secreciones; $p < 0.0002$). El nivel de APE estuvo por encima de los 4 ng/ml en el 17.8% de los pacientes con evidencia de prostatitis y en el 5.2% de aquellos sin la alteración.

Discusión

La prevalencia de PC grado IV según la clasificación de los NIH fue de 32.2%. Estudios anteriores habían comunicado frecuencias de 4% a 11%.

El APE, señalan los autores, es producido por las células epiteliales de los acinos y conductos de la próstata. Se considera que la inflamación distorsiona la

integridad de los conductos glandulares y causa liberación de antígeno hacia la circulación.

Investigaciones anteriores confirmaron la asociación entre la PC y el nivel de APE en suero. Potts y col. refieren que el 42% de los sujetos con elevación antigénica presentó evidencia de PC; la alteración bioquímica desapareció después del tratamiento y no fue necesaria la biopsia con ecografía transrectal. Otros estudios prospectivos confirmaron estos hallazgos. No obstante, añaden los expertos, aún se requiere investigación más amplia, en particular para establecer si los varones en quienes el nivel de APE desciende con el tratamiento no presentan, posteriormente, evidencia de cáncer.

Si bien la PC fue más prevalente en hombres de raza negra, la concentración plasmática de APE no difirió en hombres de distinta raza. Series más numerosas también revelaron que los sujetos de raza negra tienen APE considerablemente superior respecto de individuos blancos. Sin embargo, cabe destacar que la edad promedio de los grupos de raza negra (56.5 años) y blanca (60.7 años) evaluados en este estudio fue diferente, lo cual podría explicar en parte las discrepancias en los niveles de APE.

En conclusión, los autores señalan que la PC grado IV según la clasificación de los NIH tiene importante prevalencia, y las observaciones del presente estudio confirman la asociación entre la prostatitis y la concentración del APE. Aunque cierta evidencia demuestra que la anomalía bioquímica se normaliza con el tratamiento antibiótico y antiinflamatorio, son necesarios estudios más prolongados para conocer con exactitud la historia natural de la enfermedad inflamatoria prostática.

9 - Control del Cáncer de Próstata a Largo Plazo en Hombres de Menos de 50 Años Sometidos a Prostatectomía Radical: Actualización

Khan MA, Han M, Partin AW y colaboradores

Department of Urology, James Buchanan Brady Urological Institute and Pathology, Johns Hopkins University School of Medicine, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland, EE.UU.

[Long-Term Cancer Control of Radical Prostatectomy in Men Younger than 50 Years of Age: Update 2003]

Urology 62(1):86-92, 2003

Los hombres de menos de 50 años en quienes se diagnostica cáncer de próstata y que son candidatos a cirugía radical tienen mayor probabilidad de tener patología confinada a la glándula. El control a largo plazo también es mejor en individuos más jóvenes.

Se sabe que el cáncer de próstata afecta, en forma característica, a pacientes de edad avanzada. Los estudios efectuados en la década del setenta y del ochenta revelaron que aproximadamente el 1% de los hombres en quienes se diagnostica cáncer de próstata tenía menos de 50 años. Sin embargo, el programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales del *Cancer National Institute (Cancer National Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER)* reveló que la introducción masiva de pruebas para la determinación del antígeno prostático específico (APE) y la adquisición de un mayor nivel de conciencia por parte de la población permiten detectar, en porcentajes más altos, cáncer de próstata en estadio más precoz y a menor edad (3.7% a 4% en individuos de menos de 50 años). Algunas investigaciones sugirieron que la neoplasia diagnosticada en personas de menos edad tiende a ser más avanzada y que, por lo tanto, no es pasible de cirugía radical. En cambio, otros estudios indican que el cáncer de próstata en personas jóvenes se asocia con mejor pronóstico. En este estudio se evalúa el efecto de la edad en el control del cáncer en sujetos que pueden ser sometidos a prostatectomía radical retropubiana (PRR).

Pacientes y métodos

Entre 1982 y 2001, 2 993 hombres fueron sometidos a PRR y a extirpación de ganglios pelvianos por cáncer de próstata clínicamente localizado (estadio T1 a T3a). Los enfermos se dividieron en grupos según la edad: menos de 50 años; de 50 a 59 años; de 60 a 69 años y de más de 70 años. Se estudiaron 341 y 2 556 individuos de menos y de más de 50 años, respectivamente.

El estadio de la neoplasia se estableció según las recomendaciones del *American Joint Committee on Cancer Staging* de 1992. Todos los participantes fueron sometidos a examen digital rectal (EDR) y a determinación de APE. También se determinó el nivel de fosfatasa ácida en suero y se efectuó centellografía ósea. En los últimos 7 años de la investigación, este último estudio se realizó en forma sistemática sólo en pacientes con APE por encima de los 10 ng/ml. El diagnóstico anatomopatológico se efectuó por biopsia transrectal guiada por ecografía. La progresión del tumor, luego de la PRR se definió en presencia de APE superior a 0.2 ng/ml. Ninguno de los pacientes del estudio recibió terapia adyuvante (quimioterapia o tratamiento hormonal) ni radioterapia. El tiempo de seguimiento fue de un año como mínimo y la longitud fue inferior en sujetos de menos de 50 años respecto de aquellos con más edad.

Resultados

Las variables anatomopatológicas de estadio fueron semejantes en pacientes de 50 a 59 años en comparación con pacientes de menos de 50 años. Sin embargo, la presencia de márgenes tumorales positivos fue más frecuente en los primeros. En enfermos de 60 a 69 años y de más de 70 años, ambos parámetros fueron más desfavorables respecto de los más jóvenes. Los pacientes de menos edad tendieron a tener menor incidencia de extensión extraprostática, de compromiso de vesícula seminal y de márgenes quirúrgicos positivos.

La probabilidad de evolución libre de progresión se redujo en patología en estadios más avanzados y en aquellas con mayor positividad de los márgenes, en todos los grupos de edad.

La progresión libre de recidiva bioquímica a los 5, 10 y 15 años fue del 88%, 81% y 69% en los hombres de menos de 50 años, respectivamente. Los pacientes de 50 a 59 años presentaron índices semejantes de progresión libre de patología (87%, 78% y 71%, en igual orden). Si bien los hombres de 60 a 69 años mostraron tendencia a menor evolución libre de aumento de APE a los 5, 10 y 15 años (84%, 74% y 67%, respectivamente) en comparación con los sujetos de menos de 50 años, la diferencia no fue significativa. En cambio, los enfermos de 70 años o más presentaron evolución más adversa con índices del 72%, 58% y 58%, respectivamente, en comparación con los individuos de menos de 50 años.

Discusión

La introducción de equipos para la determinación de APE, en 1987, en combinación con mejores estrategias de tratamiento modificaron las características demográficas de los pacientes con cáncer de próstata

diagnosticado en la década del noventa. Estos factores motivaron un aumento considerable del diagnóstico de esta neoplasia en pacientes de menos edad.

La mayoría de los estudios anteriores al respecto tuvieron utilidad limitada por el escaso número de enfermos jóvenes y por el corto seguimiento. En forma previa, los autores mostraron que un pequeño grupo de 85 pacientes de menos de 50 años con esta neoplasia y sometidos a PRR tuvieron menor positividad de márgenes quirúrgicos y características patológicas similares a las de enfermos de más edad. Más aún, se comprobó menor progresión de la patología, especialmente en los primeros 5 años posteriores a la intervención. En otra investigación sobre 444 pacientes consecutivos también observaron estadio patológico más avanzado en sujetos de más edad. El estudio actual, en una población numerosa de enfermos de menos de 50 años con seguimiento promedio de 5.7 años, confirma el pronóstico relativamente más benigno en individuos de menos edad. En este ensayo, los hombres de menos de 50 años y los de 50 a 59 años tuvieron variables patológicas semejantes y, no sorprendentemente, evolución libre de enfermedad similar. En cambio, los de 60 a 69 años hubo parámetros de evolución desfavorable y de menor evolución libre de recidiva bioquímica. Aunque la diferencia en esta última variable no fue estadísticamente significativa, el seguimiento de mayor duración podría ser de gran valor.

Este estudio abarcó enfermos con cáncer de próstata con un amplio espectro de edades sometidos a PRR antes y después de que se dispusiera del equipamiento para la determinación en forma rutinaria del nivel de APE. Sin embargo, la inclusión de pacientes de todas las edades elimina la posibilidad de sesgo en relación con este último punto. En conclusión, afirman los especialistas, los varones de menos de 50 años candidatos a PRR tienen patología con mayores probabilidad de curación y tiempo de evolución libre de enfermedad. La PRR fue más curativa en los enfermos más jóvenes, fenómeno que pone de manifiesto la importancia del diagnóstico precoz, favorecido en la actualidad por la posibilidad de detección de APE. Es razonable pensar que en el futuro próximo aumente el porcentaje de individuos de menos edad con diagnóstico de cáncer de próstata, por lo que los resultados de este estudio son de gran trascendencia.



Ante cualquier consulta o duda sobre los textos de esta edición, comunicarse con atencionlector@siicsalud.com

10 - Cáncer de Próstata Temprano: Prevención, Modalidades de Tratamiento y Calidad de Vida

Moul JW, Anderson J, Penson DF y colaboradores

Center for Prostate Disease Research, Uniformed Services University of Health Sciences, Rockville, EEUU; Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, Reino Unido

[*Early Prostate Cancer: Prevention, Treatment Modalities, and Quality of Life Issues*]

European Urology 44(3):283-293, Sep 2003

Los estudios realizados y en curso acerca del tratamiento del cáncer de próstata temprano muestran beneficios con la intervención precoz. Debe tenerse en cuenta la calidad de vida al proceder a la elección terapéutica

Introducción

El cáncer de próstata (CP) es el cáncer más común entre los hombres de los países occidentales, y es la segunda causa de muerte por cáncer. La prueba de antígeno prostático específico (APE) hizo posible que se lo pudiera detectar en forma temprana, y en hombres más jóvenes. Muchos pacientes son asintomáticos, y física y sexualmente activos al momento del diagnóstico. Además, más hombres pueden ser tratados con intención curativa. Este marco condujo a mayor número de pacientes bajo tratamiento por CP por períodos más prolongados. Sin embargo, en los últimos años se observaron cierta estabilización en la tasa de diagnóstico de CP y tendencia a presentación en estadios clínicos o grados patológicos inferiores.

Las opciones terapéuticas para el CP clínicamente localizado incluyen la prostatectomía radical (PR), radioterapia y conducta expectante (CE). A los pacientes con expectativa de vida superior a 10 años se les ofrecen procedimientos curativos. La terapia adyuvante con privación de andrógenos mejora la sobrevida, si se administra adicionalmente a la radioterapia; hay también evidencia de que la terapia hormonal demora la progresión en pacientes con mal pronóstico.

En este artículo se revisan los ensayos acerca del CP temprano, y se examina el impacto del tratamiento en la calidad de vida (CV) relacionada con la salud.

Detección del cáncer de próstata

El *European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC), aún en curso, recluta a hombres de entre 55-67 años. Aquellos cuyo APE es de 4.0 ng/ml o más son derivados para examen de tacto rectal (ETR), ecografía transrectal y biopsia, mientras que a los que tienen valores APE de 3.0-3.9 ng/ml sólo se les realiza ETR. La tasa de detección global fue de 2.6% (desde 1% en pacientes de 55 años, hasta 5% en los de 67).

Otro estudio en curso de pacientes entre 55-75 años, *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian trial* (PLCO),

demonstró que 10% de los enrolados tenían valores de APE de 4.0 ng/ml o más, y este valor se usó como punto de corte para biopsia.

En base a resultados del PLCO, sus autores recomiendan la realización de APE cada 5 años en los que tienen valores inferiores a 1 ng/ml, y cada 2 años en los de valores comprendidos entre 1-2 ng/ml.

Estrategias de prevención primaria

El curso natural lento del CP hace que se requieran ensayos de prevención grandes y a largo plazo. Además, es importante la estratificación de los participantes en grupos de riesgo para permitir generar conclusiones.

La indicación de uso de selenio y vitamina E para la prevención del CP aún debe ser más estudiada. En un estudio de suplementación con selenio para prevención del cáncer en pacientes con antecedente de cáncer de piel, se vio reducción del riesgo de CP del orden del 63% a los 2.5 años, en comparación con el grupo placebo.

Luego de 6.1 años de seguimiento, se vio reducción del 41% en la mortalidad por CP en pacientes que recibieron 50 mg de alfa-tocoferol.

Un estudio en curso de finasteride en la prevención primaria del CP culminará en 2003, por lo que se esperan sus resultados para 2004-2005. También se están realizando investigaciones con inhibidores de Cox-2, y de prevención de lesiones precursoras, como la neoplasia prostática intraepitelial.

Tratamiento del cáncer de próstata temprano

Las opciones terapéuticas actuales incluyen la PR, radioterapia, terapia hormonal y CE. Para pacientes jóvenes con enfermedad T1 o T2, la alternativa más usada es la PR, seguida por la radioterapia y la CE. El uso de terapia de privación de andrógenos está siendo cada vez más habitual en grupos de riesgo intermedio y alto.

En un estudio controlado que comparó PR con CE, con seguimiento por 6.2 años, se vio que la prostatectomía reducía la mortalidad específica de la enfermedad, pero en un período de seguimiento tan corto no hubo diferencia significativa entre ambos procedimientos en términos de sobrevida. Se están realizando varios estudios acerca del enfoque de CE.

En el caso de CP de bajo riesgo, las diferencias en la sobrevida pueden ser difíciles de demostrar. Los estudios que incluyen CV como variable secundaria de valoración pueden generar tasas de sobrevida ajustadas a la calidad, que incidirán sobre la selección del tratamiento. Los ensayos modernos a menudo basan sus evaluaciones en variables como la progresión bioquímica (tiempo de duplicación de APE) o de la enfermedad (de 1-2 puntos en el puntaje Gleason). Un programa de terapia hormonal neoadyuvante previa a la PR demostró disminución de los niveles APE luego del tratamiento.

En una investigación del antiandrógeno no esteroideo bicalutamide (en curso) se vio 42% de reducción en el riesgo de progresión objetiva tanto en la enfermedad local como en la localmente avanzada. También disminuyó 33% el riesgo de metástasis óseas y 59% el de progresión de APE. De todos modos, los resultados son muy tempranos y deben ser mirados con cuidado.

Los pacientes con CP localmente avanzado que

reciben radioterapia se beneficiarían con tratamiento adyuvante hormonal (goserelin u orquiectomía). Los beneficios de la terapia de privación de andrógenos estarían referidos a la reducción de niveles de APE, reducción del volumen tumoral, mejor estado de márgenes de resección, menor estadio patológico y reducción del riesgo de progresión. El tiempo de progresión del CP fue superior en pacientes que recibieron terapia hormonal precoz.

Definición de fracaso bioquímico luego del tratamiento del cáncer de próstata temprano

El manejo de pacientes con niveles ascendentes de APE luego de la PR o la radioterapia es un problema común.

Prostatectomía radical. En estos pacientes se define como fracaso bioquímico a la elevación posoperatoria de los niveles de APE, si bien no se ha establecido el valor umbral. Basados en estudios realizados, se propuso un punto de corte de 0.4 ng/ml.

Radioterapia. El fracaso bioquímico luego de radioterapia se define como 3 aumentos consecutivos en los niveles APE, luego de que se alcanzó el máximo valor postratamiento. Una limitación de la definición es la incapacidad de definir "curación". En otros trabajos se demostró que el requerimiento de que los incrementos consecutivos de APE sean superiores a 1.5 ng/ml aumenta la especificidad del fracaso bioquímico y que, para una especificidad dada, la definición de fracaso bioquímico basada en 2 aumentos consecutivos podría incrementar la sensibilidad en hasta 20%, llevando a detección más temprana de recurrencias. En el caso de braquiterapia, la definición de fracaso bioquímico es igual a la primera mencionada. Hay autores que proponen reemplazar este criterio por un punto de corte de 0.2 ng/ml en los valores de APE.

Terapia hormonal primaria. La recurrencia bioquímica se define en este caso como 3 aumentos en los niveles de APE con al menos 2 semanas de diferencia. Si el paciente está recibiendo terapia antiandrogénica, ésta debe ser suspendida cuando se sospecha recurrencia.

Terapia adyuvante o neoadyuvante. Hasta el momento no existe una definición de recidiva luego de este tipo de terapia. Un estudio reciente mostró que el tiempo de recuperación de los niveles de testosterona por encima de los valores de castración era de 11 meses luego de terapia hormonal neoadyuvante previa a la radioterapia. Por lo tanto, es importante medir los niveles de testosterona cuando se interpretan los valores APE postratamiento.

Conducta expectante. Históricamente implicaba el control de los pacientes buscando síntomas y progresión clínica, interviniendo con privación de andrógenos en caso de progresión de síntomas. Más recientemente se describió un nuevo enfoque de "vigilancia activa", que se basa en el control del APE y la extensión local de la enfermedad, con intervención activa en caso de demostrarse progresión. La definición de progresión de APE en pacientes en vigilancia activa es variable (3 elevaciones consecutivas, valores superiores a 20 ng/ml, velocidad de aumento de APE, etc.). Se informó que el tiempo promedio de duplicación de APE en CP de riesgo bajo es de 10.1 años.

Cuestiones sobre la calidad de vida

Al elegir el tratamiento del CP temprano, el paciente sopesa los beneficios y los efectos adversos que puede traer en la CV. La CV relacionada con la salud comprende el bienestar físico, emocional y social, y se verá afectada por la enfermedad así como por el tratamiento. Se cree que los componentes de CV que más preocupan a los pacientes con CP son la impotencia y la incontinencia. Por lo tanto, en tratamientos con resultados similares en términos de sobrevida o tiempo de progresión, es importante considerar como variable discriminadora las mediciones de ambos eventos con una herramienta de CV que las incluya.

La CE evita el efecto colateral perjudicial inmediato de las intervenciones tempranas, pero los hombres con CP no tratado suelen ver alterada su CV por síntomas locales y sistémicos que afectan su vida diaria. La PR puede asociarse con pérdida de la función sexual e incontinencia, y la radioterapia con pérdida de la función sexual y efectos colaterales gastrointestinales. Las terapias hormonales varían en sus perfiles de efectos colaterales, pero en general la CV puede verse afectada por efectos en la actividad física y sexual, interés sexual, anemia, densidad mineral ósea, ginecomastia y dolor de mamas.

Diversas herramientas miden la CV relacionada con la salud, y probablemente el *Medical Outcomes Study Group Short-Form Health Survey* (SF-36) sea la herramienta genérica de referencia; también hay otras, específicas para cáncer o para problemas sexuales.

Varios cuestionarios se diseñaron en forma específica para el CP. En el *Prostate Cancer Outcomes Study* (PCOS), se determinaron tasas inferiores de impotencia en grupos de pacientes sometidos a PR que respetaba la inervación vs. la que no la respetaba, así como tasas de potencia y continencia muy inferiores en pacientes ancianos vs. jóvenes sometidos a PR. Con la misma herramienta se vio en otro grupo de pacientes que los que tomaban agonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) como terapia primaria presentaban peores puntajes en varios dominios comparados con los castrados quirúrgicamente, si bien las tasas de función sexual eran similares. Al comparar la privación de andrógenos (castración) con la ausencia de tratamiento en pacientes con CP de reciente diagnóstico, se vieron tasas superiores de impotencia y menor vitalidad entre los primeros, si bien estaban más satisfechos con la decisión de tratamiento que los últimos.

La monoterapia con bicalutamide brindó mejor CV relacionada con la salud en comparación con la castración en pacientes con CP localmente avanzado sin metástasis, especialmente en los dominios de interés sexual y capacidad física.

En el CP temprano, en que la mayoría de los pacientes son asintomáticos, la ginecomastia y el dolor de mamas por la terapia por privación de andrógenos son un inconveniente para muchos de ellos. El problema es mayor en caso de utilización de antiandrógenos como monoterapia que con la privación de andrógenos. Estos efectos colaterales se revierten si se suspende el tratamiento luego de pocos meses de la aparición de los síntomas.

11 - Linfoma Renal Primario

Torrecilla García-Ripoll JR, Samaniego MP, Blanco SM y colaboradores.

Servicio de Urología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España.

[Linfoma renal primario]

Actas Urológicas Españolas 27(7):555-558, Jul 2003

El linfoma renal primario es una patología infrecuente. Clínicamente se parece al resto de los tumores renales y, por lo tanto, el diagnóstico debe hacerse en forma histológica.

Caso clínico

Los autores comentan el caso de un paciente de 78 años sometido a cirugía por úlcera duodenal y hernia inguinal derecha. El paciente estaba tratado con alfuzosina por hipertrofia prostática benigna. Consulta por dolor continuo, diario y con exacerbaciones en la región lumbar derecha de 5 meses de evolución. En los dos meses precedentes el dolor se irradiaba al hipocondrio derecho y extremidad homolateral con respuesta parcial al tratamiento con analgésicos. El paciente refiere además anorexia, astenia y pérdida de 8 kg de peso.

El examen físico revela un abdomen blando y ligeramente doloroso sin que se palpen masas ni agrandamiento visceral. La puño-percusión renal derecha es positiva.

El estudio sanguíneo muestra discreta leucocitosis con fórmula normal y eritrosedimentación de 23 mm en la primera hora. La ecografía reveló una masa de 3 x 4 cm en el polo superior del riñón derecho, con adenopatías interaortocava de 2.3 a 3 cm. La tomografía puso en evidencia una importante afectación del parénquima renal, espacio perirrenal y glándula suprarrenal derecha con trombosis de la vena renal derecha que compromete su desembocadura en cava superior; mostró también adenopatías retroperitoneales, cercanas al hilio renal. La centellografía ósea fue normal, mientras que en la

arteriografía renal se observó una masa no vascularizada que ocupaba el polo superior y la parte inferior del riñón derecho correspondiente a la arteria polar derecha. La biopsia reveló ocupación difusa por células de aspecto linfocitario muy proliferativas; la inmunohistoquímica confirmó linfocitos B (L-26+) con escasa proliferación de linfocitos T. El paciente es derivado al servicio de hematología donde comienza el tratamiento quimioterápico con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (CHOP). El tratamiento se tolera bien y el dolor disminuye parcialmente.

Discusión

El primer paciente con linfoma renal primario se describió en 1956. Los autores recuerdan que el compromiso linfomatoso de los órganos genitourinarios se observa en el 3% de los casos, aproximadamente. Los órganos más afectados suelen ser los testículos. En la serie de Freeman de 1 467 pacientes, hubo lesión renal sólo en el 0.7% de los casos. El grupo de Meletios y colaboradores comunicó una frecuencia de linfoma renal primario del 3% de las tumoraciones renales. El origen de la neoplasia es discutido, ya que el riñón carece de tejido linfático. Es probable que el tumor se inicie en los ganglios del seno renal o de la red linfática de la cápsula renal. Algunos grupos de investigadores sugieren un origen inflamatorio (pielonefritis) que actuaría como factor desencadenante del cáncer. Hasta la fecha no se encontró asociación con infección por el virus Epstein Barr, pero se describió mayor frecuencia de neoplasias linfoides en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En algunos enfermos, el linfoma renal primario fue la primera manifestación de sida.

El tumor es más frecuente en individuos de 43 a 79 años y, en la mayoría de las series, se refleja un ligero predominio masculino. Las manifestaciones clínicas simulan las del resto de los tumores renales (dolor en flanco, hematuria, compromiso del estado general, fiebre e hipertensión arterial). El dolor, sin embargo, es el síntoma más común.

Los estudios de imágenes no suelen ser diagnósticos. La angiografía revela masas con menor vascularización, rara vez con compromiso intravascular. Sin embargo, añaden los autores, en el paciente descrito en esta oportunidad, los hallazgos de la arteriografía motivaron la biopsia y, por ende, el diagnóstico específico. El tipo histológico del tumor de este enfermo es el que más frecuentemente se observa: linfoma no Hodgkin de células B.

El tratamiento de elección es la quimioterapia con CHOP, pero lamentablemente en muchas oportunidades la terapia farmacológica sólo puede iniciarse después de la nefrectomía y del estudio anatomopatológico. La radioterapia también puede ser de utilidad. El pronóstico es desfavorable; en la mayoría de los enfermos la supervivencia promedio es cercana al año, comentan finalmente los expertos.



Ante cualquier consulta o duda sobre los textos de esta edición, comunicarse con atencionallector@siicsalud.com