

## Artículos seleccionados

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

### 3 - Introducción: Disfunción Eréctil y Factores de Riesgo Cardiovascular

*Kloner RA*

Division of Cardiovascular Medicine, Keck School of Medicine of the University of Southern California; Heart Institute, Division of Research, Good Samaritan Hospital, Los Angeles, EE.UU.

*[Introduction: Erectile Dysfunction and Cardiovascular Risk Factors]*

**The American Journal of Cardiology** 92(9A):1M-2M, Nov 2003

---

*La disfunción eréctil debe ser diagnosticada lo más precozmente posible, ya que podría ser un indicador de insuficiencia arterial que se correlaciona de manera temprana con enfermedad coronaria*

---

Según la mayoría de las definiciones, la disfunción eréctil es una epidemia, es decir que tiene una ocurrencia que afecta a varios grupos de población y que se presenta en un número que supera la expectativa normal. Antes de que la Conferencia de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) estadounidense publicara una definición de disfunción eréctil en 1993,

varios grados de disfunción eréctil; 45% de la muestra tenía disfunción eréctil grave, lo que sugiere mayor gravedad en hombres con hipertensión que en la población general. Más aun, la medicación antihipertensiva puede exacerbar la disfunción eréctil, como efecto colateral. Si bien las correlaciones no alcanzaron significado estadístico, los pacientes tratados con betabloqueantes tendieron a presentar mayor incidencia de disfunción eréctil.

Hay abundante evidencia que liga la diabetes con la disfunción eréctil. Las tasas publicadas en hombres con diabetes van de 27.5% a 59%, y dependen de la edad y la gravedad de la enfermedad. En la muestra del MMAS, los hombres que informaron estar realizando tratamiento para la diabetes tenían 3 veces más probabilidades (ajustada por edad) de disfunción eréctil completa que la población total (28% vs. 9.6%).

Los factores psicológicos tienen fuerte correlación con la disfunción eréctil. Los hombres con mayor puntaje en las escalas de depresión tenían al menos 90% de probabilidad de disfunción eréctil moderada o completa, en comparación con 25% en el caso de personas menos deprimidas. Al igual que con algunos agentes antihipertensivos, los antidepressivos pueden empeorar la condición. El deterioro de la función sexual también se ha ligado a un deterioro en la posición social y económica (esto último indicado por disminución en el ingreso por hogar).

Sobre la base de datos epidemiológicos y observaciones de factores de riesgo compartidos entre disfunción eréctil, depresión y enfermedad cardiovascular, hay un modelo que postula una relación mutua. Un importante corolario de este modelo es la necesidad de buscar depresión y enfermedad cardiovascular en pacientes con disfunción eréctil. Los pacientes con depresión deben a su vez ser evaluados para descartar la presencia de disfunción eréctil y enfermedad cardiovascular.

En la muestra del MMAS, el tabaquismo exacerbaba el riesgo de disfunción eréctil completa dado por la enfermedad cardíaca y la hipertensión: 56% de los hombres tratados por enfermedad cardíaca que eran fumadores tenían disfunción eréctil completa, en comparación con 21% de los que no fumaban, y 20% de los hombres con hipertensión que fumaban tenían disfunción eréctil completa en comparación con 8.5% de los no fumadores. El tabaquismo también triplicaba la probabilidad de disfunción eréctil conferida por las drogas cardíacas y los agentes antihipertensivos.

Adicionalmente, el tabaquismo es un factor de riesgo independiente de disfunción eréctil, al igual que lo es para la enfermedad cardiovascular. En 1995 y 1997 se realizaron entrevistas de seguimiento a una subpoblación del MMAS de 513 hombres saludables; ninguno tenía disfunción eréctil al inicio ni enfermedades predisponentes ni estaba consumiendo ningún tipo de medicación en ese momento. El tabaquismo casi duplicó la posibilidad de padecer disfunción eréctil moderada o completa a los 8 a 10 años (24% vs. 14%). Los fumadores pasivos también tenían incrementado el riesgo. Otros factores de riesgo aterogénicos presentes al inicio (sobrepeso y puntaje compuesto de riesgo coronario) predijeron disfunción eréctil en el seguimiento. Si bien la inactividad física en la evaluación

inicial también predijo riesgo de disfunción eréctil (con mayor riesgo entre los hombres que permanecían sedentarios en el seguimiento), el incremento en la actividad física mostró disminuir la disfunción eréctil. Este efecto es otro nexo entre disfunción eréctil y enfermedad cardiovascular.

En conjunto, estos hallazgos significan que la disfunción eréctil podría ser un indicador sensible de mayor insuficiencia arterial y se correlacionaría en forma temprana con enfermedad coronaria. La evaluación del riesgo cardíaco luego de problemas de erección podría reducir la morbimortalidad.

Muchos de estos factores de riesgo aterogénicos compartidos entre enfermedad coronaria y disfunción eréctil pueden ser modificados. La adopción de un estilo de vida saludable (prevención primaria) puede ser el enfoque más efectivo de la disfunción eréctil y de la enfermedad coronaria. La perspectiva de una disfunción eréctil inminente puede ser lo que motive a fumadores mayores de 30 años con sobrepeso, más que la perspectiva distante de la enfermedad cardíaca.

Dada la prevalencia de disfunción eréctil, es aparente que hay una brecha entre el número de hombres afectados y los que buscan tratamiento para la condición. Por ejemplo, en una muestra de hombres con hipertensión, sólo 33% había buscado tratamiento para la disfunción eréctil, a pesar de su gravedad en esta población y de las visitas periódicas al médico. Una encuesta de 1992 de conducta sexual en adultos encontró que sólo 10% de los hombres que informaron disfunción sexual habían buscado ayuda médica. Algunos pacientes pueden creer que sus preocupaciones acerca de temas sexuales podrían ser minimizadas por los médicos.

De hecho, el *NIH Consensus Statement* describió que los médicos son reticentes a tratar temas sexuales. Es importante que los médicos en general y los cardiólogos en particular identifiquen a los hombres con disfunción eréctil y los alienten a buscar tratamiento.

La disponibilidad de tratamiento médico seguro y efectivo de la disfunción eréctil a través de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 puede lograr restaurar una función cercana a lo normal y mejorar el funcionamiento sexual en millones de hombres.

En la actualidad se está investigando una nueva droga dentro de esta familia, el tadalafil, un potente inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5.



Ante cualquier consulta o duda sobre los textos de esta edición, comunicarse con [atencionlector@siicsalud.com](mailto:atencionlector@siicsalud.com)

#### 4 - Fracaso Posterior a la Prostatectomía Radical

Neulander EZ y Soloway MS

Department of Urology, Soroka Medical Center, Ben Gurion University, Beer Sheva, Israel.

[Failure After Radical Prostatectomy]

Urology 61:30-36, 2003

---

*La elevación del nivel de antígeno prostático específico luego de la cirugía prostática radical predice, en la mayoría de los casos, recurrencia o enfermedad persistente. En estos enfermos debe considerarse la posibilidad de radioterapia o de tratamiento hormonal.*

---

##### Introducción

El análisis de amplias series de pacientes sometidos a prostatectomía radical (PR) demuestra que aproximadamente el 30% tiene recidiva bioquímica - elevación sérica del antígeno prostático específico (PSA). El 95% de las recurrencias ocurre en los primeros 5 años pero se necesitan entre 10 y 15 años para conocer el índice verdadero de progresión del cáncer de próstata luego de la PR.

En forma reciente, un grupo de investigadores observó un índice de recidiva bioquímica del 15% a los 5 años, mientras que otros encontraron un índice de 13% a los dos años. En otros estudios la frecuencia varió entre 19% y 22% a los 5 años. La elevación del APE es anterior a la recurrencia clínica: alrededor del 34% de los sujetos con elevación del APE presenta metástasis en el transcurso de 8 años. En estos enfermos, el tiempo promedio hasta el fallecimiento atribuible a la neoplasia es de 5 años. Sin embargo, los resultados en este sentido no son coincidentes. Por ejemplo, un trabajo mostró un índice de sobrevida a los 10 años del 90% luego de la PR, sin diferencias entre sujetos que presentaron o no recidiva bioquímica. Es por ello que la importancia clínica de la recurrencia del PSA sigue siendo tema de controversia. En esta situación, la mitad de los especialistas recomienda observación, el 30% indica terapia de ablación con hormonas y el resto opta por la radioterapia (RT).

##### Factores predictivos de fracaso

*Nivel quirúrgico de APE, estadio clínico e índice Gleason posquirúrgico.* En opinión de algunos, el nivel de APE antes de la cirugía es uno de los parámetros pronósticos de mayor importancia en relación con la recidiva bioquímica. El estadio clínico determinado mediante el examen digital rectal (EDR) también

parece tener importancia clínica; el índice Gleason es una de las variables de mayor utilidad. De hecho, se observó correlación inversa entre esta medición y el índice de recidiva bioquímica y de sobrevida libre de recurrencias. Los enfermos con recaída del PSA luego de la PR tienen 73% de probabilidad de estar libres de metástasis a los 5 años cuando el índice es de 7 o menos, en comparación con sólo 40% de pacientes con un valor superior a 7.

*Estadio patológico y estado de los márgenes tumorales.* Existe relación negativa entre el estadio patológico y el intervalo libre de recidiva bioquímica. La magnitud de la afección de la cápsula (focal o extensa) también es un parámetro predictivo pronóstico. Entre 30% y 40% de los enfermos con márgenes quirúrgicos positivos presentan recurrencia luego de la PR. Se ha visto que los pacientes con positividad de los márgenes tienen cuatro veces más riesgo de presentar recidiva respecto de los individuos con márgenes negativos (28% versus 7%).

El sitio y número de márgenes positivos también es de valor. La positividad a nivel del cuello de vejiga o en el borde posterolateral de la próstata, así como también la presencia de múltiples focos de positividad, se asocia independientemente con un menor intervalo hasta la recidiva.

*Modelos matemáticos de predicción.* Debido a que ningún factor por separado se asocia con suficiente poder predictivo, se han creado diversos modelos de riesgo. Estos nomogramas incluyen esencialmente el nivel de PSA antes de la cirugía, el índice Gleason y el estadio clínico y patológico. La estimación del riesgo sobre la base de estos modelos es de ayuda en la selección de la terapia más adecuada en cada caso.

##### Localización de la enfermedad recurrente o persistente

El EDR no es de gran ayuda para detectar recurrencia o persistencia de patología prostática. Sin embargo, los exámenes seriados en pacientes con elevación del PSA pueden ser útiles. El EDR casi nunca es anormal en sujetos con PSA normal. La mayoría de los estudios con seguimiento prolongado mostró un nivel de recidiva local inferior al 5% según el EDR.

La probabilidad de obtener una biopsia positiva en caso de elevación del PSA con o sin EDR anormal oscila entre 30% y 50%. El nivel de PSA por encima de 1 ng/ml y el estadio tumoral pT3 son parámetros clínicos que predicen una biopsia positiva. La biopsia de la anastomosis uretrovesical no se realiza en forma rutinaria. Cabe destacar que la biopsia negativa no descarta la posibilidad de recurrencia local mientras que la positividad no elimina el riesgo de enfermedad sistémica.

Cuando el PSA se eleva en el transcurso del primer año luego de la PR, es más probable la presencia de enfermedad sistémica. Luego de la intervención, una velocidad de ascenso del PSA superior a 0.75 ng/ml/año así como la duplicación de la concentración del antígeno en menos de 6 a 10 meses se correlacionan con recidiva sistémica. En cambio, cuando la velocidad de ascenso es más baja o cuando el nivel de PSA se torna detectable más de 1 año después de la cirugía, la recurrencia local es más probable. La positividad de los

márgenes y el estadio pT3a-b se correlacionan con recurrencia local mientras que el estadio pT3c (invasión de la vesícula seminal) y ganglios positivos se asocian con recaída sistémica. Asimismo, índices Gleason inferior o superior a 7 se correlacionan con recidiva local y sistémica, respectivamente.

### Estudios de imágenes

La tomografía computada en el contexto de elevación posquirúrgica del PSA es de escaso valor. El centellograma óseo puede ser útil pero algunos grupos consideran que dicho examen es negativo a menos que el PSA llegue a los 30 ng/ml. Recientemente se incorporó un equipo para la detección de antígeno de membrana específico de próstata (*ProstaScint*) para la evaluación de pacientes con recidiva bioquímica. La sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de este ensayo son de 62%, 72% y 68%, respectivamente.

### Tratamiento adicional

**Radioterapia (RT).** La RT puede indicarse como tratamiento adyuvante 3 a 6 meses después de la PR en pacientes con parámetros de mal pronóstico (enfermedad extracapsular [pT3] o con márgenes quirúrgicos positivos). También puede ser un tratamiento de rescate en presencia de recidiva bioquímica o clínica.

El índice de sobrevida libre de recidiva bioquímica con RT adyuvante en sujetos con márgenes positivos es de 70% a 90% a los 5 años y de 60% a los 10 años. Por otro lado, debido a que sólo 30% a 40% de los enfermos con márgenes positivos eventualmente presentará recurrencia luego de la cirugía sin tratamiento adicional, 60% a 70% de estos enfermos recibirían RT adyuvante en forma innecesaria. El tratamiento se asocia, sin embargo, con un mejor control local de la patología y con un índice más bajo de recidiva bioquímica.

En forma reciente Grossfeld y col. publicaron un modelo de decisión y sugirieron que los pacientes con múltiples márgenes quirúrgicos positivos, con un índice de Gleason inferior a 7 y sin invasión de la vesícula seminal, son los que tienen más posibilidad de beneficiarse con la RT adyuvante. Otro grupo mostró que dicha modalidad terapéutica reduce el índice de recaída bioquímica y clínica. Varios investigadores encontraron que la RT adyuvante mejora el intervalo libre de recidiva a los 3 años, de 48% a 86%. La dosis superior a los 61 Gy se acompaña de los mejores resultados. La RT adyuvante precoz en sujetos con invasión seminal (estadio pT3c) y con PSA no detectable se asocia con 86% de evolución libre de enfermedad a los 3 años en comparación con sólo 38% en los enfermos que no reciben TR adyuvante.

En pacientes con recurrencia local confirmada por biopsia luego de la PR, la RT de rescate se asocia, en el 48% de los casos, con ausencia de una segunda elevación del PSA a los 3 años. En la escala Gleason de 7 o menos y una concentración prequirúrgica de PSA inferior a los 4 ng/ml son parámetros predictivos de mayor beneficio con la RT de rescate.

Se estima que esta modalidad se asocia con una probabilidad del 46% de permanecer sin una nueva elevación del PSA a los 5 años. La invasión seminal, el índice Gleason y, fundamentalmente, el nivel

prequirúrgico de PSA son factores pronósticos significativos.

Esta última variable es el factor que en forma aislada predice mejor el éxito de la RT de rescate. Así, un nivel inferior a 2 ng/ml se correlaciona con 74% de sobrevida libre de progresión de la enfermedad a los 4 años *versus* sólo un 22% en sujetos con PSA por encima de los 2 ng/ml. Los enfermos con invasión seminal tienen 50% de probabilidad de estar libres de una segunda recidiva bioquímica cuando la concentración prequirúrgica del PSA está por debajo de los 2 ng/ml. El panel de consenso de la *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, sin embargo, recomienda que se realicen más estudios para determinar con precisión el efecto de la RT de rescate en enfermos con elevación posquirúrgica del PSA. No hay acuerdo en relación con la terapia hormonal en pacientes sometidos a RT como último recurso ante la elevación del PSA luego de la PR.

**Tratamiento hormonal.** La mayor información acerca de la terapia de ablación de andrógenos (TAA) proviene de enfermos con metástasis clínicamente detectables o con ganglios positivos. En cambio, la información en sujetos con elevación del PSA sin neoplasia clínica es escasa.

Los agonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante (LH) o la extirpación testicular con o sin antiandrógenos se consideran las modalidades más eficaces para pacientes con cáncer de próstata metastásico. Un buen estado general se considera requisito esencial para obtener mejores resultados con la terapia hormonal. En virtud de los efectos adversos de la terapia hormonal a largo plazo -reducción de la libido, disfunción eréctil, sofocos, astenia, pérdida de la masa muscular, anemia y cambios en la densidad mineral ósea- la monoterapia antiandrogénica no esteroide y la TAA intermitente pueden ser alternativas útiles. El tratamiento cíclico tiene por objetivo retardar la progresión tumoral en combinación con una mejor calidad de vida por la menor incidencia de efectos adversos. Se recomiendan ciclos de 6 a 9 meses con agonistas de la hormona liberadora de LH.

La monoterapia con antiandrógenos no esteroides (bicalutamida) parece asociarse con el mismo efecto que la castración en pacientes sin metástasis pero con patología localmente avanzada. El finasteride (inhibidor de la 5-alfa-reductasa), sólo o en combinación con flutamida, representa otra opción. Esta modalidad se acompaña con reducción de los niveles de dihidrotestosterona y con mayor disponibilidad de receptores hormonales a los agentes antiandrógenos. El uso simultáneo de ambas drogas se asocia con reducción del PSA del 90%.

Los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado y con recaída bioquímica luego de la PR tienen, en forma global, buen índice de sobrevida. La RT de rescate puede considerarse para enfermos en quienes los parámetros clínicos y anatomopatológicos sugieren elevada probabilidad de recurrencia local. Es preferible que la RT se inicie antes de que el nivel de PSA llegue a 1.5 ng/ml y, en este contexto, el *ProstaScint* podría ser de ayuda para seleccionar los mejores candidatos a esta forma de RT. Otras estrategias -terapia hormonal continua o intermitente y observación- merecen ser analizadas cuidadosamente con el enfermo.

## 5 - Papilomas Invertidos - Casuística del Servicio y Revisión de la Literatura

Xambre L, Prisco R, Carreira F y colaboradores

Servicio de Urología; Servicio de Anatomía Patológica; Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

[Papilomas Invertidos - Casuística del Servicio y Revisión de la Literatura]

Actas Urológicas Españolas 27(8):605-610, Sep 2003

---

*Los papilomas invertidos son neoformaciones raras, localizadas generalmente a nivel vesical, que en 10% de los casos se asocian a neoplasias de células de transición.*

---

### Introducción

Los papilomas invertidos son lesiones uroteliales poco frecuentes, responsables de cerca del 2.2% de las neoplasias uroteliales benignas y malignas. Se localizan mayormente en la vejiga, aunque se han descrito otras localizaciones en el sistema urinario, tales como la pelvis renal, unión pieloureteral, uréter e incluso uretra anterior. Hasta el momento hay alrededor de 300 casos aislados descritos en la literatura. El diagnóstico es histológico y está basado en criterios bien definidos. En este artículo se presentan seis nuevos casos de papilomas invertidos, cinco referidos a papilomas vesicales y uno de localización uretral.

### Casos clínicos

**Caso 1.** Paciente de sexo masculino, de 59 años, que refiere múltiples episodios de hematuria total con eliminación de coágulos desde hace aproximadamente 3 meses. Niega síntomas urinarios bajos. Se le realiza

urografía intravenosa, que demuestra defecto de substracción a nivel del suelo vesical, sin otras anomalías. Fue sometido a resección transuretral (RTU). Se observa neoformación de aproximadamente 20 mm de diámetro en la pared vesical posterior. Diagnóstico histológico: papiloma invertido. Luego de 8 años de control médico no se detectó recidiva de la lesión o neoplasia urotelial metacrónica.

**Caso 2.** Paciente de sexo masculino de 72 años, que consulta por síntomas urológicos bajos de tipo obstructivo de varios años de evolución. Refería cuadro de hematuria macroscópica abundante con coágulos, 5 días antes. A la ecografía se observó neoformación localizada en la base de la pared vesical izquierda, de aproximadamente 2.5 cm. Cistoscopia: se observa neoformación localizada en la región retrotrigonal izquierda, de aspecto pediculado, sangrante, que fue reseca. La histología confirmó papiloma invertido. A los 3 meses presenta nuevo episodio de hematuria. Ecografía: neoformaciones vesicales multifocales. Fue sometido a RTU. El estudio histológico demostró neoplasia vesical con infiltración de la capa muscular. Fue sometido a cistoprostatectomía radical con linfadenectomía iliacoobturadora y ureterostomía transileal. El estudio histológico de la pieza confirmó el diagnóstico de neoplasia urotelial invasiva.

**Caso 3.** Paciente de sexo masculino que se presenta con un cuadro de hematuria macroscópica con emisión de coágulos, de 15 días de evolución. No refería síntomas urinarios bajos. La ecografía vesical demuestra una voluminosa masa intravesical heterogénea, móvil, compatible con coágulo. Sometido a RTU, se evacuaron numerosos coágulos, tras lo cual se observó una neoformación de alrededor de 5 mm en el suelo vesical, la cual fue reseca. Histología: papiloma invertido. Después de 3 meses de seguimiento no hubo evidencia de recidiva o carcinoma urotelial.

**Caso 4.** Paciente de sexo masculino de 57 años, que refiere síntomas urinarios obstructivos e irritativos moderados. Niega antecedente de hematuria macroscópica. Antecedente de tuberculosis pulmonar. La ecografía vesículo-prostática muestra formación polipoidea de alrededor de 10 mm. Sometido a RTU, se confirma la presencia de neoformación vesical polipoide sésil en la transición del suelo vesical con la pared izquierda. Histología: papiloma urotelial invertido acompañado de lesiones exuberantes de cistitis glandular. Después de 36 meses de seguimiento no hay evidencia de recurrencia o señales de carcinoma urotelial.

**Caso 5.** Paciente de 14 años que consulta por dismenorrea. A la ecografía pélvica se evidencia una formación polipoidea en el suelo vesical. Niega quejas urinarias bajas o episodios de hematuria macroscópica. Sometida a RTU, se encuentra neoformación pediculada de 9 mm en la transición del suelo con la pared vesical izquierda. La histología evidencia papiloma invertido de tipo trabecular. Luego de 14 meses de seguimiento no hay registro de recidivas o

evidencia de carcinomas de células de transición.

**Caso 6.** Paciente de 54 años, de sexo masculino, que consulta por síntomas urinarios bajos mayormente de tipo obstructivo. Niega episodios de hematuria macroscópica. Sometido a RTU de próstata, el estudio histológico demostró papiloma invertido de la uretra prostática. Después de 50 meses de seguimiento se mantiene asintomático y no se verificó recidiva o aparición de carcinoma urotelial.

### Discusión

El papiloma invertido es una entidad patológica rara. En las series publicadas se observa un predominio en pacientes de sexo masculino, en relación 5:1 respecto del femenino, en contraposición con el carcinoma urotelial, donde la relación es de 2:1.

Habitualmente se presentan en la sexta o séptima décadas de vida, pero pueden presentarse a cualquier edad. La edad media de la casuística presentada en este trabajo fue de 52 años, lo que concuerda con otras series publicadas. Uno de los casos es muy particular, por presentarse en una edad infrecuente.

La mayoría de los casos descritos corresponden a la localización vesical, sobre todo a nivel del trigono, cuello vesical y uretra prostática. Normalmente se trata de lesiones únicas de dimensiones modestas (5-30 mm). La localización multifocal está descrita en menos del 10% de los casos. Entre estos casos, 4 correspondieron a neoformaciones vesicales, y 1 se localizaba en la uretra prostática.

Esta neoformación normalmente se manifiesta por hematuria macroscópica o síntomas urinarios bajos de tipo obstructivo, especialmente en los casos de lesiones localizadas a nivel del trigono, cuello vesical o uretra prostática. Los síntomas urinarios obstructivos son probablemente debidos a hipertrofia prostática concomitante. En el caso de lesiones de localización ureteral puede haber lumbalgia. También puede ser asintomática. En esta serie, 3 de los casos se presentaron con hematuria macroscópica, mientras que dos fueron asintomáticos y de hallazgo ecográfico. En otro caso habían síntomas obstructivos, probablemente a consecuencia de hipertrofia prostática asociada. El diagnóstico en este caso se hizo en forma retrospectiva durante el examen anatomopatológico de las piezas quirúrgicas.

Los hallazgos radiológicos son inespecíficos, encontrándose en ocasiones defectos de sustracción intraluminal o lesiones compatibles con obstrucción infravesical. En ocasiones los estudios son normales. Los hallazgos ecográficos son también inespecíficos e indistinguibles de los del carcinoma urotelial.

Al igual que en todas las neoplasias vesicales, la endoscopia es el método diagnóstico de elección. Estos tumores aparecen como pequeños nódulos elevados, generalmente sésiles, de superficie lisa o mamelonada. El aspecto papilar propio de los carcinomas de células de transición no es característico, ya que el crecimiento se realiza en forma endofítica y el epitelio que los recubre tiene aspecto normal.

Una vez que estos papilomas son recubiertos por epitelio de transición normal y que su crecimiento se

realiza en forma intramural, la citología urinaria carece de valor diagnóstico.

El diagnóstico es en última instancia anatomopatológico, fundamentado en los criterios histológicos específicos descritos por Henderson. Los hallazgos típicos son los de una lesión polipoide recubierta por epitelio de transición normal. Debajo de esta superficie se observan numerosas trabéculas, cordones o macizos celulares comunicantes e interdigitantes, envueltos en un estroma de tejido conectivo laxo. Las células presentan un patrón monomórfico con pocas o nulas mitosis, dando origen a un aspecto en empalizada en la periferia. En el centro pueden verse quistes o criptas comunicantes con contenido de material PAS positivo, dándole aspecto pseudoglandular adenomatoso. A pesar de los criterios histológicos bien establecidos, el diagnóstico diferencial puede ser difícil, especialmente en casos de cistitis quística, cistitis glandular, nidos de von Brunn o carcinoma urotelial de bajo grado. En dos de los casos presentados aquí coexistían lesiones de papiloma invertido con cistitis glandular en un caso y nidos de von Brunn en el otro.

La etiología de los papilomas invertidos continúa siendo desconocida. Se propuso que no se trataría de lesiones propiamente neoplásicas sino de tipo hiperplásico en respuesta a inflamación crónica o a agentes irritantes. Esto es apoyado por el hecho de que se localizan predominantemente en áreas de mayor potencial de irritación crónica, son raramente multicéntricas y presentan un índice de recurrencia muy bajo. Otros proponen que habría un papiloma invertido trabecular originado a partir de lesiones proliferativas de las células basales, y uno glandular de origen multifásico a partir de nidos de von Brunn que evolucionarían a lesiones de cistitis quística, cistitis glandular y, finalmente, papiloma. La mayoría de los autores opina que las lesiones corresponden a una verdadera neoplasia, aunque de bajo grado de agresividad.

Otro aspecto no clarificado es el carácter benigno o maligno de las lesiones. Por un lado, los aspectos histológicos, la baja tasa de recurrencia, la escasa multifocalidad, ausencia de comportamiento invasivo y ausencia de metastatización hablan a favor de benignidad. Por otro lado está bien establecida la relación de estas lesiones con el carcinoma urotelial, que en diversas series se presenta en forma sincrónica o diferida en cerca del 10% de los casos, o aún más en el caso de papilomas del tracto urinario alto. Esto sugiere que los factores involucrados en la génesis de estas lesiones son similares o comunes. En esta serie, uno de ellos presentó a los 3 meses del diagnóstico de papiloma invertido una neoplasia de células de transición con características de invasividad.

Por otro lado, las tentativas de identificar la agresividad potencial de las lesiones o la probabilidad de desarrollo subsecuente de carcinoma transicional con determinación de las alteraciones nucleares y celulares, actividad proliferativa y estudio de la proteína p53 presentan resultados dispares.

El tratamiento de elección para el papiloma invertido es la resección endoscópica. La instilación de citostáticos no está indicada, excepto que la coexistencia con un tumor urotelial así lo indique.

## 6 - Actividad Sexual y Enfermedad Cardiovascular

Cheitlin MD

Department of Medicine, University of California, San Francisco, EE.UU.

[Sexual Activity and Cardiovascular Disease]

The American Journal of Cardiology 92(9A):3M-8M, Nov 2003

---

*El riesgo absoluto de infarto de miocardio durante la actividad sexual es extremadamente bajo aun en pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida, y no existe evidencia de que los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 incrementen ese riesgo.*

---

### Introducción

La conocida coexistencia de disfunción eréctil (DE) y enfermedad cardiovascular debería alertar a los médicos acerca de la importancia, una vez descubierta una de las patologías, de investigar cuidadosamente la otra. Desgraciadamente los cardiólogos, así como los médicos de hospitales y de familia, raramente preguntan sobre la función sexual de sus pacientes con patologías cardiovasculares.

Sin embargo, la DE disminuye en forma importante la calidad de vida de algunos pacientes, por lo que su detección y tratamiento puede constituir una importante contribución al cuidado de dichos pacientes.

### Efectos hemodinámicos de la actividad sexual (AS)

Los datos que caracterizan el efecto de la actividad sexual sobre la demanda metabólica, especialmente sobre la demanda de oxígeno, son limitados. En 1984 varios autores estudiaron a 10 voluntarios sanos con edades entre 25 y 43 años, durante cuatro actividades sexuales específicas con sus mujeres que llevaban al

orgasmo: autoestimulación, estimulación de la pareja, coito con la mujer arriba y coito con la mujer abajo. Los hombres se monitorearon con respecto a la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el consumo miocárdico de oxígeno. Según la actividad, el período de estimulación varió desde 3 hasta casi 6 minutos, el orgasmo promedió 19 a 16 segundos y la fase de resolución duró, en promedio, menos de 40 segundos para la actividad no coital y 1 a 2 minutos para la actividad del coito.

Se observaron relativamente pequeños incrementos de la frecuencia cardíaca durante la etapa de excitación y estimulación. La frecuencia cardíaca más alta, de 127 latidos por minuto, se encontró en la relación sexual con el hombre colocado encima. De manera similar, el consumo de oxígeno corporal total se incrementó desde un valor basal promedio < 10% del consumo máximo de oxígeno, hasta el 22% de ese consumo máximo, durante la estimulación y el orgasmo en el coito con el hombre arriba.

De todas maneras, los estudios realizados demuestran que la presión arterial y las respuestas de la frecuencia cardíaca se incrementan solo brevemente durante 1 o 2 minutos en el curso de la actividad sexual.

Comparadas con los equivalentes metabólicos de las actividades diarias cotidianas, la demanda total de oxígeno y el incremento de la demanda miocárdica durante la actividad sexual son moderadas y la duración del incremento es breve.

### AS y riesgo de infarto de miocardio

Sobre la base del estudio Framingham, el riesgo de aparición de infarto de miocardio en un hombre sano de 50 años se estima en 1% por año, o aproximadamente 1 en 1 000 000 cada hora. La actividad sexual multiplica el riesgo relativo para el infarto por 2 o por 3, e incrementa el riesgo horario a 2 o 3 en 1 000 000, y solamente durante un período de dos horas. La actividad sexual en un hombre sano de 50 años, sin enfermedad arterial coronaria conocida, podría aumentar su riesgo anual de presentar infarto de miocardio de 1% a 1.01%. Para un individuo con infarto previo, el riesgo anual de reinfarto o muerte se estima en 10%, o en 3% si presenta buena tolerancia al ejercicio.

La actividad sexual en pacientes con riesgo anual del 10%, incrementa transitoriamente el riesgo desde 10 por cada 1 000 000 por hora, hasta 20 o 30 por cada 1 000 000 por hora.

### AS en hombres con enfermedad arterial coronaria conocida

Estudios previos encontraron que el 31% de los pacientes presentaban depresión del segmento ST coincidente con isquemia miocárdica durante el coito, la mayoría de ellos sin angina. Todos los individuos con isquemia del miocardio inducida por el coito, presentaban también isquemia durante el test de ejercicio. Los pacientes sin isquémica miocárdica durante la actividad física no tuvieron tampoco isquemia miocárdica durante el coito, por lo que el test de ejercicio sirve para detectar este subgrupo de pacientes.

### *AS y muerte súbita*

La probabilidad de que la muerte súbita sea desencadenada por la actividad sexual es baja y tiene soporte estadístico. En los EE.UU. el riesgo de muerte súbita cardíaca es mucho menor que el de infarto de miocardio no mortal, ya que ocurren aproximadamente 1 200 000 infartos no mortales por año, que representan 4 veces la incidencia anual de 300 000 muertes súbitas cardíacas.

La evidencia de los estudios sugiere que el incremento de la actividad sexual en realidad disminuye la mortalidad. En efecto, durante un período de seguimiento de 10 años, el aumento de la actividad sexual mostró una asociación con riesgo disminuido de muerte, especialmente debida a enfermedad arterial coronaria.

### *Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y riesgo cardiovascular*

El desarrollo de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE5), que ofrecen una terapia oral efectiva para la DE, ha planteado si estos agentes incrementan el riesgo cardiovascular.

Los efectos potenciales directos incluyen vulnerabilidad de la placa aterosclerótica, agregación plaquetaria, trombogenicidad, producción de arritmias, aumento de la contractilidad miocárdica, vasoconstricción y disminución de la presión de perfusión.

Los efectos potenciales indirectos incluyen el aumento de la demanda miocárdica de oxígeno, la acción sobre el tono simpático y la aparición de arritmias. Estos efectos pueden contribuir a la presentación de infarto de miocardio o isquemia, arritmias y muerte súbita. En particular, si aumenta la demanda de oxígeno por parte del miocardio es importante conocer la magnitud de aumento del riesgo, en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Los IPDE 5 prolongan la relajación muscular lisa y la relajación arterial, arteriolar y venosa, al producir disminución de la resistencia periférica. El IPDE 5 sildenafil provoca disminución de la presión arterial sistólica de 8 a 10 mm Hg, y de la presión arterial diastólica de 5 a 6 mm Hg. El mayor riesgo reconocido con el empleo de sildenafil, el primer IPDE 5 aprobado para su uso clínico, es la disminución marcada de presión arterial que puede producirse debido a su interacción con los nitratos orgánicos. En pacientes con vasos gravemente obstruidos, el flujo sanguíneo miocárdico depende de la presión de perfusión, por lo que una pequeña disminución de la presión arterial podría producir isquemia grave e infarto.

Se analizaron los datos provenientes de más de 6 884 pacientes por año tratados con sildenafil, y 543 individuos por año que recibieron placebo. La incidencia de infarto agudo de miocardio no mortal, muerte cardiovascular y mortalidad general, no se incrementó en los pacientes con sildenafil, en relación con los individuos que recibieron placebo. Por lo tanto, no parece probable que algún efecto directo de los IPDE 5 aumente el riesgo cardiovascular en pacientes con patología preexistente, salvo en los casos de administración conjunta con nitratos orgánicos.

### *Conclusión*

El riesgo absoluto de infarto de miocardio con la actividad sexual es extremadamente bajo, aun en pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida. No existen datos que demuestren que los IPDE 5 aumentan el riesgo de infarto de miocardio, si bien hay evidencia suficiente que sugiere existe un pequeño incremento de dicho riesgo relacionado con la actividad sexual. Sin embargo, en general, los costos en trabajo miocárdico y metabólico de la actividad sexual son moderados, y la actividad física regular puede casi eliminar el pequeño incremento del riesgo que ocurre durante la actividad sexual. Por otra parte, no parece que ningún efecto directo de los IPDE 5 aumente el riesgo cardiovascular en pacientes con patología cardiovascular, salvo en el caso de administración junto con nitratos orgánicos.



Ante cualquier consulta o duda sobre los textos de esta edición, comunicarse con [atencionlector@siicsalud.com](mailto:atencionlector@siicsalud.com)



## 7 - Nivel Sérico de Andrógenos en Hombres: Influencia de la Edad y del Estado de Salud

Schatzl G, Madersbacher S, Temml C y colaboradores

Department of Urology, University of Vienna; Department of Preventive Health, Viena, Austria

[Serum Androgen Levels in Men: Impact of Health Status and Age]

Urology 61(3):629-633, 2003

---

*El descenso del nivel de andrógenos que acompaña al envejecimiento se asocia con el estado de salud global. Sin embargo, parece esencial establecer valores de normalidad acordes con la edad para evitar el diagnóstico falso de deficiencia hormonal.*

---

### Introducción

Los cambios hormonales que ocurren en las mujeres durante el envejecimiento son bien conocidos. Aunque no ocurre lo mismo en varones, las modificaciones hormonales que se detectan en sujetos de edad avanzada, esencialmente el nivel de testosterona (T) y de testosterona libre (TI), comenzaron a ser un importante foco de atención en los últimos años. De hecho, varios estudios a gran escala mostraron categóricamente cambios en la concentración de T, TI, dehidroepiandrosterona y globulina de unión a hormonas sexuales (GUHS) con el paso de los años. Las hormonas, particularmente andrógenos, han sido involucradas en la patogenia de diversos trastornos comunes en hombres de edad avanzada: disfunción eréctil, osteoporosis y patología prostática. En forma opuesta a lo que ocurre en mujeres, no hay evidencia de falta de continuidad en la función reproductiva en hombres de más edad y las modificaciones hormonales son mucho más sutiles; la deficiencia parcial de andrógenos se define cuando el nivel de T es inferior a

los 3 ng/ml. El tratamiento hormonal de reemplazo aún es tema de controversia al igual que la verdadera importancia clínica del hipoandrogenismo en el contexto del envejecimiento.

En el estudio actual, los autores determinan la influencia del estado de salud sobre el nivel sérico de andrógenos y evalúan las modificaciones en el nivel de estas hormonas en relación con la edad. Se estudiaron 526 hombres de 20 a 89 años en un proyecto de investigación en salud (grupos 1 y 2) y 35 varones según el protocolo del *European Community's Concerted Action Programme on Ageing* (grupo 3).

### Material y métodos

Los autores recuerdan que en Viena, desde el año 1974, se realizan exámenes clínicos de rastreo que, por lo general, no incluyen estudios endocrinológicos. Sin embargo, para este proyecto se tomaron muestras de sangre en los 526 participantes para valoración endocrina. A fin de establecer los valores normales, se estudiaron entre 108 y 110 hombres consecutivos por década de edad, desde los 30 hasta los 60 años. Asimismo se evaluaron 88 varones en la séptima y octava década de la vida. En todos los casos se realizó un interrogatorio completo y examen físico. Se tuvieron en cuenta el uso de fármacos, el índice de masa corporal (IMC), la frecuencia cardíaca, la presión arterial, ecocardiografía y espirometría. Asimismo, se registraron antecedentes demográficos (estado civil, tabaquismo, consumo de alcohol, nivel de educación) y factores relacionados con estrés. Se efectuó análisis de orina y estudio de la funcionalidad hepática, renal y del metabolismo de lípidos y glucosa.

A partir del grupo 1 se estableció una población sana: IMC inferior a los 30 kg/m<sup>2</sup>, colesterol plasmático por debajo de los 200 g/dl y presión arterial diastólica de menos de 95 mm Hg. Se adoptaron estos criterios de acuerdo con el *Massachusetts Male Aging Study*. El 25.4% de los 526 hombres evaluados (n = 133) cumplió con estos criterios. Los restantes 393 participantes integraron el grupo 2.

El *Human Immunology Group of the European Community's Concerted Action Programme on Ageing* ha establecido criterios estrictos para la admisión de enfermos en estudios en geriatría en el protocolo SENIEUR, que brinda la base estructural para el análisis del envejecimiento en una población sana bien definida. Dicho protocolo permite el estudio del proceso de envejecimiento *per se*, sustrayéndolo de la interferencia de factores de confusión por patologías subyacentes y tratamientos que pueden modificar el perfil endocrinológico o inmunológico. El protocolo emplea tres grupos mayores de criterios de exclusión: historia médica, valores de laboratorio y tratamientos farmacológicos. Cualquier trastorno maligno o infeccioso elimina la posibilidad de participar. El grupo 3 incluyó dos subgrupos: jóvenes -edad promedio de 25.3 años (n = 18)- y ancianos -edad promedio de 72.1 años (n = 17). En los tres grupos se determinó el nivel de TI, T y GUHS.

### Resultados

Se estudiaron 526 participantes en el Proyecto de Salud, con una edad que osciló de 20 a 89 años. El

nivel de T declinó gradualmente de 5.3 ng/ml entre los 20 y 29 años, a 4.2 ng/ml entre los 40 y 49 años y a 3.7 ng/ml en sujetos de 70 años o más. El descenso promedio anual de T fue de 0.5%.

En los mismos grupos de edad, la concentración de TI bajó de 20.4 pg/ml a 15 pg/ml y a 8.8 pg/ml, con una disminución de 0.9% por año. El nivel de GUHS se elevó en forma continua de 31.4 nmol/l en participantes de 20 a 29 años a 54.4 nmol/l en sujetos de 70 años o más, con un incremento de aproximadamente 1.2% por año.

En hombres seleccionados según el protocolo SENIEUR, la T disminuyó de 6.2 ng/ml en el subgrupo de menos edad a 5.4 ng/ml en individuos de más edad. La TI bajó de 20.9 pg/ml a 14.6 pg/ml, respectivamente.

La concentración de T fue significativamente más alta en todos los hombres seleccionados según criterios SENIEUR en comparación con los varones de los otros dos grupos. La comparación de los hombres del grupo 1 y 2 reveló una concentración más alta de T en el subgrupo de individuos sanos de 30 a 49 años; en los demás subgrupos no se detectaron diferencias considerables. El nivel de TI fue similar en hombres de 20 a 29 años de los tres grupos. En cambio, la concentración fue sustancialmente mayor en individuos del grupo 1 respecto de los del grupo 2. Los hombres de 70 años o más del grupo 3 presentaron los niveles más altos de TI, seguidos por los del grupo 1 y del grupo 2. La concentración de T y de TI se asoció en forma significativa y negativa con el peso, el IMC y el nivel de colesterol, triglicéridos y glucosa en sangre.

En varones del grupo 2, el porcentaje de hombres con T y TI por debajo de los valores ajustados por edad aumentó establemente con la edad (para T: de un 4% en sujetos de 20 a 29 años a un 6% en participantes de 60 a 69 años y a un 7% en individuos de 70 años o más; para TI la proporción aumentó de 5% a 7% y a 9%, respectivamente). Ningún hombre del grupo 3 tuvo valores de T o TI inferiores al límite de normalidad ajustado por edad.

### Discusión

El objetivo del estudio transversal fue determinar la influencia del estado de salud sobre los niveles de T y TI en una población no seleccionada y establecer las modificaciones asociadas con la edad en el nivel sérico de andrógenos en los hombres. Aunque el análisis longitudinal podría ser de mayor valor, el amplio espectro de edad del estudio actual (6 décadas de vida) es casi imposible de lograr en un ensayo longitudinal, añaden los autores.

El envejecimiento en hombres se acompaña de una declinación gradual en la concentración de T y de TI, tal como lo demuestra el estudio actual y diversas investigaciones previas. Los participantes incluidos en el grupo 1 (seleccionados según los criterios del *Massachusetts Male Aging Study*) no recibían ninguna medicación antidiabética ni cardiológica. Con excepción de los del subgrupo de menos edad, todos los varones presentaron concentraciones de TI más alta que los individuos del grupo 2. El grupo "supersaludable" (según el protocolo SENIEUR) presentó un nivel de TI significativamente superior al de los sujetos de edad comparable en los restantes grupos.

Los hallazgos sugieren que el envejecimiento en sí mismo se asocia con disminución gradual del nivel circulante de andrógenos y que dicha declinación depende del estado de salud. El hecho de que los participantes seleccionados según el protocolo SENIEUR tuvieran una concentración sustancialmente más alta de hormonas masculinas parece sugerir que la presencia de patologías asociadas, tratamientos farmacológicos y determinados factores de estilo de vida ejercen influencia sobre el perfil hormonal. Ninguno de los varones seleccionados según el protocolo SENIEUR tuvo nivel de TI inferior al valor normal ajustado por edad. La obesidad se asocia con descenso de los niveles de TI y el IMC se correlaciona en forma negativa con la concentración de testosterona.

Aún se discute si las modificaciones hormonales en individuos de edad avanzada se deben al envejecimiento *per se* o a la presencia de patologías frecuentes en este grupo etario. En los participantes del grupo 1 se constató un descenso anual promedio de T del 0.4% y de TI del 0.8%, datos que concuerdan con los obtenidos en el *Massachusetts Male Aging Study* que abarcó una población de 1 709 hombres de 30 a 70 años residentes en el área de Boston, 415 de los cuales estaban libres de obesidad, alcoholismo, problemas prostáticos y enfermedades crónicas como cáncer, patología coronaria, hipertensión y diabetes, entre otras entidades. En estos varones sanos, el descenso anual promedio de T y de TI fue de 0.4% y 1.2%, respectivamente.

La disminución asociada con la edad indica que los valores de normalidad deben establecerse en dependencia de ella para estimar correctamente la prevalencia de hipoandrogenismo en diferentes grupos etarios. La mayoría de los estudios empleó un punto de corte fijo, habitualmente 3 ng/ml, 300 ng/dl o 10.4 nmol/l. Según el estudio actual, este límite inferior de normalidad sólo es apto para hombres jóvenes de menos de 40 años. En cambio, claramente es muy elevado para pacientes de más edad. La importancia clínica de los hallazgos deberá confirmarse en investigaciones prospectivas, añaden los expertos.

En conclusión, el artículo confirma el descenso del nivel de andrógenos en relación con el envejecimiento y con el estado global de salud. Es por ello que en el diagnóstico de hipoandrogenismo deben considerarse distintos valores de normalidad, ajustados por edad. La consideración de un punto de corte fijo puede ofrecer una interpretación errónea, especialmente en personas de más edad. El límite de 3 ng/ml subestima la situación en hombres jóvenes y es demasiado elevado para varones de más edad.



Ante cualquier consulta o duda sobre los textos de esta edición, comunicarse con [atencionlector@siicsalud.com](mailto:atencionlector@siicsalud.com)

## 8 - Las Parejas de Hombres con Síndrome de Klinefelter Pueden Beneficiarse con Técnicas de Reproducción Asistida

Ulug U, Bener F, Akman MA y Bahceci M

Bahceci Women Health Care Center and German Hospital at Istanbul; Estambul, Turquía

[Partners of Men with Klinefelter Syndrome can Benefit from Assisted Reproductive Technologies]

Fertility and Sterility 80(4):903-906, Oct 2003

---

*Las técnicas de reproducción asistida pueden ayudar a las parejas de hombres con síndrome de Klinefelter a lograr embarazos; y se podrían realizar pruebas de diagnóstico preimplantación para detectar embriones con aberraciones cromosómicas.*

---

El síndrome de Klinefelter es una de las causas más comunes de hipogonadismo masculino, y se caracteriza por la presencia de un cromosoma X extra. Los cromosomas X supernumerarios se generan por falta de disyunción meiótica, y su incidencia es de 1 en 500-600 hombres. Las características clínicas del síndrome se asocian típicamente con insuficiencia testicular pospuberal con testículos hipoplásicos, ginecomastia y esterilidad. El 85% de los pacientes con síndrome de Klinefelter carece de mosaicismo y tienen azoospermia no obstructiva debida al acortamiento de la vida media de las células germinales y la hialinización de los túbulos testiculares.

Varios estudios abordan la espermatogénesis en los testículos de hombres con síndrome de Klinefelter sin

mosaicismo. En la era de las técnicas de reproducción asistida, es posible en estos pacientes recuperar espermatozoides testiculares que pueden ser usados para lograr el embarazo.

En este estudio se documenta la experiencia de los autores con un grupo de hombres con diagnóstico de síndrome de Klinefelter sometidos a extracción de espermatozoides testiculares para intentar la concepción asistida. Además, se informa el nacimiento de una niña saludable, hija de un hombre con síndrome de Klinefelter sin mosaicismo, luego de inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI).

Durante el período comprendido entre enero de 2000 y agosto de 2002, 12 pacientes con diagnóstico de síndrome de Klinefelter fueron sometidos a tratamiento de concepción asistida en la unidad de fertilización *in vitro* del Hospital Alemán de Estambul. El diagnóstico de síndrome de Klinefelter se realizó de acuerdo con la evaluación citogenética de las metafases de linfocitos periféricos. Como el manejo primario de los pacientes no sería diferente, no se solicitaron cultivos tisulares para confirmar la falta de mosaicismo. A todos los pacientes se les realizó examen de los genitales externos para descartar anomalías coexistentes.

Se les informó a las parejas acerca del procedimiento de extracción de esperma testicular (TESE), tasa de embarazos, y consecuencias de la transmisión del cariotipo anormal a la descendencia. También se les informó acerca de inyección de espermátides redondas (ROSI) en caso de no poder recuperar espermatozoides testiculares. Previo al procedimiento los hombres fueron sometidos a un nuevo análisis de esperma para confirmar la azoospermia.

El protocolo de inducción de la ovulación para estimulación ovárica se inició en las mujeres con desensibilización hipofisaria con agonistas GnRH en la mitad de la fase lútea del ciclo menstrual precedente. La administración de gonadotrofinas se inició cuando las concentraciones séricas de E<sub>2</sub> estaban por debajo de 50 pg/ml. Las dosis de gonadotrofina se indicaron según la respuesta ovárica observada. Cuando al menos 2 folículos alcanzaban los 18 mm de diámetro, se administraba gonadotropina coriónica humana (GCh).

Se recuperaban los oocitos a las 32-38 horas de la inyección de GCh, para ser utilizados en ICSI o ROSI. Los embriones se transfirieron transcervicalmente a los 3 días de la obtención de los oocitos, bajo guía ecográfica. En la fase lútea se administraron 100 mg/día de progesterona intramuscular.

Los procedimientos TESE, ICSI y ROSI se realizaron en forma convencional. Se obtuvieron varias muestras de tejido testicular por biopsia a cielo abierto bajo anestesia general. Los testículos se observaban bajo microscopía invertida, con magnificaciones de X200 y X400, para detectar la presencia de espermatozoides o espermátides redondas.

La suspensión de tejido testicular se centrifugaba para separar las espermátides y los espermatozoides. Se realizaba la inyección en los oocitos. La presencia de 2 pronúcleos a las 18-24 horas del ICSI o ROSI se consideraba fertilización. Se definió como embarazo a la visualización de un saco gestacional intrauterino con valores crecientes de β-GCh.

La edad promedio de las mujeres fue 30.4 años, y la

de los hombres de 33.4 años. Los niveles séricos promedio de FSH, LH y testosterona fueron de 39.0 mUI/ml, 27.3 mUI/ml, y 3.2 mg/l, respectivamente. Todos los hombres tenían volúmenes testiculares reducidos. La transferencia de embriones se realizó en 11 de 12 ciclos. En 6 de las 11 biopsias testiculares se encontraron espermatozoides lo suficientemente móviles como para ser inyectados en oocitos maduros.

En el caso 9, los espermatozoides usados para ICSI se obtuvieron del eyaculado del paciente. Se realizó ROSI con posterior transferencia de embriones en otros 4 de los 11 casos. Las tasas de fertilización para ICSI y ROSI fueron de 54.2% y 41.6%, respectivamente. La tasa total de implantación fue de 17.8%. Se lograron embarazos en 3 pacientes. Ninguno de los procedimientos ROSI culminó en embarazo.

En el caso 4 se usó diagnóstico genético antes de la implantación en los 10 embriones que se estaban desarrollando, para detectar aneuploidía para cromosomas X, Y, 21, 18 y 13. Dos embriones tenían células multinucleadas, por lo que fueron descartados.

En el caso 2 la ecografía transvaginal demostró un saco gestacional sin polo embrionario, y la paciente tuvo un aborto espontáneo a las 8 semanas de gestación.

En el caso 9 se logró un embarazo triple tricoriónico, pero se produjo un aborto a las 18 semanas. Durante el embarazo hubo hemorragia vaginal persistente debido a un hematoma subcoriónico. La pareja se negó al examen de los fetos luego de producido el aborto.

En el caso 10 se produjo el nacimiento por cesárea de una niña saludable de 2 750 g a las 36 semanas de gestación. La pareja había optado por continuar el embarazo sin realizar ningún tipo de diagnóstico prenatal; el hombre se sometió a biopsia de piel para confirmar mosaicismo, y se detectaron en los fibroblastos 26 metafases con 47,XXY.

El análisis cromosómico de sangre periférica de la recién nacida mostró un cariotipo normal 46 XX.

Avances recientes en técnicas de reproducción asistida han posibilitado que los espermatozoides recuperados de hombres con síndrome de Klinefelter puedan fertilizar, si bien la tasa de nacimientos no es muy elevada, y se presenta generalmente como informe de casos. En este estudio se describen varias características de las técnicas de reproducción asistida que pueden ser usadas en combinación en pacientes con síndrome de Klinefelter y se documentan 3 embarazos con un nacimiento.

Los hombres con síndrome de Klinefelter tienen varios problemas en relación con los tratamientos de concepción. En primer lugar está la tasa de recuperación de espermatozoides móviles de los testículos. Se realizaron evaluaciones de parámetros clínicos y de laboratorio para predicción de espermatogénesis en pacientes con síndrome de Klinefelter, y se vio que el volumen testicular, los niveles de testosterona y las pruebas de GCh son factores predictores importantes. En varios estudios se evaluó la eficacia de TESE en hombres con síndrome de Klinefelter sin mosaicismo y se vio que la tasa de recuperación testicular de espermatozoides era comparable con la de la población general de pacientes con azoospermia no obstructiva. Se detectaron espermatozoides testiculares adecuados para ICSI en 42% a 70.4% de los procedimientos

TESE.

Algunos estudios informan tasas significativas de recuperación de espermatozoides en el eyaculado en este tipo de pacientes, así como el nacimiento de gemelos saludables en un caso.

La segunda preocupación es el potencial de fertilización de los espermatozoides testiculares obtenidos. En esta serie la tasa de fertilización fue de 55.4%. En casos en que no sea posible la obtención de esperma testicular se pueden usar espermátides redondas para la fertilización asistida. En un estudio, se evaluaron las espermátides redondas de 24 pacientes con síndrome de Klinefelter sin mosaicismo y se vio que 93% eran haploides. En el trabajo aquí presentado, los oocitos de 4 pacientes fueron sometidos a ROSI, y 41.6% fueron fertilizados y desarrollaron embriones. Sin embargo, se puede concluir que ROSI no es eficiente para pacientes con este tipo de alteración en términos de lograr embarazos.

El tercer problema es la probabilidad de transmitir material cromosómico sexual anormal a la descendencia. Las células germinales testiculares de pacientes con síndrome de Klinefelter pueden tener diferentes aberraciones cromosómicas, y se sugirió que estaría aumentada la proporción de espermatozoides con cromosomas hiperhaploides, aunque esto no pudo ser demostrado en estudios. Más aún, se vio que las espermatogonias 47,XXY pueden realizar meiosis y completar la formación de espermatozoides citogenéticamente normales. Por otro lado, se han descrito diagnósticos prenatales y posnatales de fetos 47,XXY, de padres con síndrome de Klinefelter. Se podría recomendar el diagnóstico genético preimplantatorio en el caso de hombres con este síndrome que se someterán a técnicas de fertilización asistida, para la selección de embriones diploides normales. En la presente serie se usó este método en 10 embriones de una pareja, y ninguno presentaba anomalías en los cromosomas sexuales.



Ante cualquier consulta o duda sobre los textos de esta edición, comunicarse con [atencionallector@siicsalud.com](mailto:atencionallector@siicsalud.com)

## 9 - Cambio de la Terapia de Citrato de Sildenafil a Tadalafíl en Pacientes con Disfunción Eréctil

Ströberg P, Murphy A y Costigan T

Department of Urology, Skövde Hospital and ED Clinic, Skövde, Suecia

[Switching Patients with Erectile Dysfunction from Sildenafil Citrate to Tadalafil]

Clinical Therapeutics 25(11):2724-2737, Nov 2003

---

*La mayoría de los pacientes con diagnóstico de disfunción eréctil y tratados con sildenafil prefieren la continuación de la terapia con tadalafíl.*

---

### Introducción

El mayor conocimiento de la vía de señalización del óxido nítrico - nucleótido cíclico asociada con la función eréctil masculina facilitó la introducción de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) como terapia oral de la disfunción eréctil. En la actualidad son 3 los agentes disponibles: citrato de sildenafil, vardenafil y tadalafíl; numerosas experiencias sustentan su eficacia y tolerabilidad. Investigaciones en marcha están completando esta información al centrarse en las expectativas de los pacientes con disfunción eréctil, incluyendo su impacto en la calidad de vida y salud sexual.

El sildenafil fue el primer inhibidor de la PDE5 que recibió la aprobación, y es eficaz en la disfunción de distintas etiologías. La eficacia y perfil de seguridad de la droga están basados en más de 11 000 pacientes-año de observación en estudios clínicos. En el año 2001, más de 10 millones de individuos fueron tratados con el agente.

El tadalafíl es comercializado en algunos países de Europa y Latinoamérica. Su perfil farmacocinético es diferente del que caracteriza al sildenafil, con una vida media de 17.5 horas y una absorción que no se ve comprometida por la ingesta de alimentos.

Aunque numerosas experiencias evaluaron la

satisfacción con el tratamiento en los pacientes que cambian de una modalidad terapéutica a otra, la información sobre las preferencias respecto de los inhibidores de la PDE5 recién están surgiendo. La eficacia y tolerabilidad de esta clase de drogas son sólo 2 de los diversos factores involucrados en la decisión del individuo de continuar con el tratamiento. La función sexual también comprende factores asociados con la relación, intimidad y calidad de vida. En la presente experiencia los autores evaluaron las preferencias respecto del sildenafil y tadalafíl, en un grupo de hombres tratados con el primero de los agentes, por medio de la determinación de la proporción de hombres que elegiría continuar la terapia con sildenafil o cambiar a tadalafíl 20 mg por un período mayor.

### Métodos

Los autores definieron disfunción eréctil como la incapacidad de alcanzar o mantener una erección suficiente para una relación sexual satisfactoria. La muestra incluyó a heterosexuales mayores de 18 años que experimentaron la patología por un período mínimo de 3 meses tratados con dosis fijas de sildenafil (25, 50, 100 mg) durante 6 a 24 semanas. Para asegurar que la población de estudio representara a los pacientes tratados en la práctica clínica en Europa, la proporción de los individuos incluidos que recibían 100 mg del fármaco no debió superar el 35%, límite que se basó en estadísticas de los 12 meses previos al estudio. La experiencia, realizada en Suecia e Italia, comprendió 6 fases; una semana de pesquisa, 3 semanas de evaluación del sildenafil, una semana sin tratamiento, 6 semanas de terapia de inicio con tadalafíl, 3 semanas de evaluación del último y una extensión de 6 meses. Luego de la fase de evaluación del tadalafíl, a los pacientes se les ofreció tratamiento con cualquiera de los 2 agentes durante 6 meses. La variable de valoración primaria fue la proporción de individuos que eligió cada uno de los fármacos durante la fase de extensión. Antes de iniciar cada intervención, los pacientes recibieron instrucciones específicas con respecto al empleo de las drogas, con énfasis en los perfiles farmacocinéticos de los agentes. Al recibir el tadalafíl, a los participantes se les informó que podían intentar el desarrollo de actividad sexual a partir de los 30 minutos de la dosis y durante las 24 horas posteriores, y que los alimentos no interferían en su absorción. También se les advirtió que su vida sexual podía ser más flexible y espontánea si utilizaban el fármaco con anticipación. Por otra parte, al inicio de las 3 semanas de evaluación de la terapia con sildenafil, a los pacientes se les informó que debían ingerir la droga entre las 0.5 y 4 horas previas a la actividad sexual y que el consumo de alimentos ricos en grasas podía retrasar el inicio de la acción del agente. Al inicio de cada fase, los investigadores distribuyeron y revisaron los diarios de actividad sexual que reflejaron el momento y fecha en el que cada tratamiento, así como los intentos de encuentros. La selección de uno u otro fármaco para la fase de extensión sirvió como indicador de la preferencia del paciente. De acuerdo a la hipótesis, el 50% de los participantes elegiría tadalafíl. En la visita inicial los investigadores confeccionaron la

historia clínica (incluyó la duración del empleo del sildenafil) y realizaron la evaluación física que incluyó electrocardiograma, bioquímica sanguínea y perfil hematológico. En cada control se determinaron los signos vitales y consignaron los eventos adversos. La principal medida de tolerabilidad comprendió la incidencia de reacciones colaterales durante la terapia por 3 semanas con sildenafil y tadalafil. Los eventos adversos asociados con la terapia fueron definidos como los episodios que aparecieron o empeoraron durante cada fase del estudio después de la segunda visita. Los autores evaluaron el impacto de factores como la edad, gravedad y etiología de la entidad, presencia de patologías asociadas y dosis inicial de sildenafil en las elecciones de la muestra.

### Resultados

La población de estudio incluyó a 155 sujetos con una media de edad que ascendió a 55.2 años. La duración de la terapia con sildenafil al inicio de la experiencia varió entre los 5.3 y 28.9 semanas, y el 67.1% consumía 50 mg. El 80% de la muestra experimentó disfunción de leve a moderada. De los 147 sujetos que completaron la fase de evaluación de la terapia con tadalafil, el 90.5% eligió continuar con el agente (20 mg) durante 6 meses. La edad, intensidad y etiología de la entidad y la presencia o ausencia de patologías asociadas no influyeron en las elecciones. Durante la fase de evaluación del sildenafil, el 96.5% de los intentos de actividad sexual se produjo dentro de las 4 horas posteriores a la ingesta de la droga, valor que descendió al 54.2% con la otra droga. De los 530 intentos efectuados después de las 4 horas de administrado el tadalafil, el 23.2% se produjo a partir de las 8 horas y el 13.6% después de las 12 horas. En otro orden, los 2 fármacos fueron bien tolerados; el 98% de los eventos adversos fue de carácter leve a moderado. El 27.9% de los que recibieron tadalafil experimentó una reacción colateral como mínimo. Los eventos sufridos por más del 2% de la muestra tratada con tadalafil incluyeron cefalea, congestión nasal, dispepsia, rubor, lumbalgia, diarrea y náusea. El 3.4% de los pacientes experimentó efectos inesperados, como retorno de las erecciones nocturnas con el tadalafil. El 19.4% de los sujetos tratados con sildenafil sufrió más de un evento adverso. Las reacciones colaterales experimentadas por más del 2% de los individuos durante la fase evaluación del sildenafil incluyeron rubor, congestión nasal, cefalea y nasofaringitis. El 1.9% de la muestra interrumpió el tratamiento durante la fase de inicio con tadalafil debido a sensación quemante, dolor abdominal y diplopia.

### Conclusión

La eficacia y tolerabilidad son puntos importantes a considerar en la elección de un tratamiento farmacológico. Sin embargo, cuando distintos agentes ofrecen eficacia y perfil de seguridad similares, otros elementos influyen en las preferencias del paciente. La presente fue una de las primeras experiencias en investigar las preferencias de los pacientes entre inhibidores de la PDE5, y permitió determinar si los

sujetos diagnosticados con disfunción eréctil tratados con sildenafil preferirían el tadalafil, fármacos que presentan similares perfiles de eficacia y seguridad. Después de 9 semanas de terapia, el 90.5% de los participantes prefirió continuar el tratamiento con tadalafil 20 mg, en una proporción de 9:1. El resultado no se vio afectado por factores como la edad, intensidad y origen de la entidad, dosis de sildenafil y presencia de patologías asociadas. Los autores consideran necesario el desarrollo de estudios que incluyan a hombres no tratados con sildenafil o que no responden a la droga para determinar si el fenómeno se mantiene. Asimismo, los trabajos con cuestionarios que permitan conocer los motivos de la elección también serán de utilidad. Aunque en la experiencia los investigadores no determinaron eficacia ni utilizaron instrumentos convencionales para evaluar el éxito terapéutico, es discutible el hecho de que la preferencia del paciente para el tratamiento de su patología se base únicamente en su capacidad de facilitar erecciones en respuesta a la estimulación sexual. El paciente con disfunción eréctil y su pareja aceptan un tratamiento no sólo por su eficacia y seguridad, sino también por la espontaneidad y naturalidad que le confiere a la actividad sexual, posibilidad que ofrece el tadalafil con su mayor período de respuesta. La profundización sobre la manera en que los inhibidores de la PDE5 cumplen con las expectativas de estos individuos permitirá complementar la información tradicional sobre eficacia y seguridad.



Ante cualquier consulta o duda sobre los textos de esta edición, comunicarse con [atencionlector@siicsalud.com](mailto:atencionlector@siicsalud.com)

## 10 - Tratamiento del Cáncer de Próstata (1): Puesta al Día en Enfermedad Localizada

Londres, Reino Unido

Bott SR, Birtle AJ, Taylor CJ y Kirby RS

Institute of Urology; St. George's Hospital, Londres, Reino Unido

[Prostate Cancer Management: (1) An Update on Localised Disease]

Postgraduate Medical Journal 79(936):575-580, 2003

---

*Los avances en el tratamiento del cancer de prostata se asociaron con reducción de los efectos adversos. En la revisión se comentan las ventajas y desventajas de cada una de las posibilidades de terapia.*

---

### Introducción e incidencia

Muchos aspectos de esta neoplasia son enigmáticos y a menudo su tratamiento es difícil. Cada hombre que nace en el mundo occidental tiene a lo largo de su vida 40% de riesgo de presentar cáncer de próstata, 10% de riesgo de tener patología sintomática y 3% de probabilidad de fallecer como consecuencia de la enfermedad. En el Reino Unido, se diagnostican 21 400 nuevos casos de cáncer de próstata cada año, lo cual representa una incidencia de 74 casos por 100 000. La frecuencia en relación con la edad (un mejor indicador de la incidencia verdadera de una patología que obviamente se asocia con la edad) se ha mantenido relativamente estable en los últimos 7 a 8 años. Aunque la frecuencia de cáncer de próstata es casi dos veces superior en los Estados Unidos respecto del Reino Unido, los índices de mortalidad son semejantes en ambos casos. Probablemente la diferencia en incidencia obedezca al mayor control del nivel de antígeno prostático específico (APE) como herramienta diagnóstica en América.

El cáncer de próstata representa en la actualidad la segunda causa de muerte por cáncer en Europa y en los Estados Unidos y es posible que supere al cáncer pulmonar en los años venideros. En cambio, la mortalidad mostró un descenso desde 1993 en ambos países, aunque más marcado en los Estados Unidos. El mayor uso del APE permitió que cada vez fuese más frecuente el diagnóstico de enfermedad confinada a la glándula. Sin duda, el mejor abordaje terapéutico o algunos factores adicionales también contribuyeron con el cambio observado.

### Cáncer de próstata localizado

Es un tumor en estadio T2 o inferior (según la clasificación de tumor, ganglios y metástasis –TNM– de la *Union Internationale Contre Cancer* (UICC) sexta edición de 2002). El 58% de los hombres en quienes se diagnostica esta neoplasia tiene patología en estadio localizado, potencialmente curable.

La anatomía de la próstata complica el tratamiento curativo. La presencia de poca fascia alrededor de la

glándula dificulta la extirpación de los márgenes. Además, a su alrededor existen estructuras vitales (recto, vejiga). Esta cercanía no sólo es responsable de la dificultad en la eliminación quirúrgica de los márgenes tumorales sino que también complica el tratamiento con radioterapia.

No se dispone de un estudio prequirúrgico que determine con seguridad la extensión del cáncer. Los modelos de predicción han incluido el APE, el grado Gleason en la biopsia del cáncer y los hallazgos del examen digital rectal (EDR). Por ejemplo, las tablas de Partin permiten calcular la probabilidad de que un paciente determinado tenga patología localizada sobre la base de amplias series de hombres americanos. Sin embargo, aunque las tablas han sido validadas tanto en Europa como en los Estados Unidos, son más útiles desde el punto de vista poblacional que individual.

En hombres con diagnóstico de cáncer de próstata localizado hay básicamente tres estrategias terapéuticas: cirugía radical, radioterapia (radioterapia externa –EBRT– o braquiterapia) y vigilancia activa. No existen estudios que comparen la cirugía *versus* radioterapia o braquiterapia, hasta tanto surjan resultados de estudios actualmente en marcha. La decisión se basa en la naturaleza del cáncer en la biopsia (grado Gleason); extensión; nivel de APE; estado general del enfermo y preferencia del paciente.

### Prostatectomía radical

Consiste en la remoción de toda la glándula, vesículas seminales y, frecuentemente, de los ganglios linfáticos. Se la realiza a través de una incisión abdominal (abordaje retropúbico) o, en forma alternativa, por vía transperineal o laparoscópica. La incidencia de tumor en el margen de resección (margen tumoral positivo) es similar en cada uno de estos casos pero la localización de los límites depende de la intervención. Así, el ápice es el sitio más común de márgenes positivos en la vía retropúbica y laparoscópica mientras que la próstata anterior es la localización más frecuente cuando se emplea el abordaje perineal. Algunos grupos sostienen que este último se acompaña de menos pérdida de sangre y dolor. Sin embargo, al no extraerse los ganglios linfáticos se complica la estadificación; además es imposible extirpar una glándula muy grande. La vía laparoscópica, con la cual se tiene cada vez más experiencia, se asocia con menor internación. La incontinenencia remite más rápidamente porque la anastomosis entre la vejiga y uretra se realiza bajo magnificación.

Cualquiera sea la vía que se elija, la evolución es similar. El índice de curación a los 10 años excede el 80% en las series de América del Norte. La mayoría de estos pacientes se diagnostican por elevación del APE, con lo cual es posible que la patología esté en un estadio menos avanzado. Una investigación del Reino Unido mostró que en los 25 meses de seguimiento en promedio, la supervivencia libre de elevación de APE luego de la prostatectomía radical retropúbica es del 78%.

Recientemente se publicaron los resultados preliminares del primer estudio que comparó la evolución de la cirugía con la de la vigilancia. Un total de 695 varones con cáncer de próstata localizado

fueron asignados a cirugía radical o a vigilancia activa. A los 5 años sólo se registró una diferencia en la sobrevida del 2% en relación con la cirugía. Sin embargo, la evolución comenzó a diferir sustancialmente a partir de entonces de manera tal que, hacia el octavo año, la sobrevida fue considerablemente mayor en los enfermos sometidos a cirugía (diferencia absoluta en la sobrevida del 6.6%). No obstante, añaden los expertos, deben esperarse los resultados definitivos de la investigación antes de establecer conclusiones firmes. Una de las ventajas de la cirugía es que ésta se acompaña de caída del APE a valores indetectables dentro del mes que sigue a la intervención. Las determinaciones rutinarias de APE pueden indicar recidiva tumoral y, en esta circunstancia, se puede ofrecer la posibilidad de radioterapia externa o de otras estrategias de terapia.

#### *Efectos adversos de la prostatectomía radical*

El mejor conocimiento anatómico del complejo dorsal venoso y de los nervios cavernosos permite un mejor control del sangrado durante la cirugía y una mejor disección alrededor del esfínter uretral. Los índices de continencia urinaria se acercan al 95% en la mayoría de los centros aunque una minoría de enfermos pueden presentar incontinencia de estrés durante unas pocas semanas después de la operación.

La observación de que los nervios cavernosos corren a lo largo de la próstata y no dentro de la cápsula permite que en la mayoría de los casos estas estructuras se mantengan intactas, con lo cual se mejora la potencia sexual posquirúrgica. La decisión de preservar una o las dos ramas nerviosas depende de la localización y extensión de la enfermedad en la biopsia así como de la capacidad eréctil antes de la cirugía. El cáncer de próstata tiende a invadir los espacios perineurales y el pedículo neurovascular inferior. En pacientes con cáncer apical extenso es preferible sacrificar uno o los dos haces nerviosos y, por ende, la potencia sexual con la finalidad de lograr la curación. Sin embargo, en la gran mayoría es posible respetar las estructuras nerviosas. Cuando la cirugía es realizada por un cirujano con experiencia, se estima que el 80% de los pacientes recuperan la funcionalidad sexual. La edad y el estadio de la patología son otros factores que contribuyen en la evolución. Los sujetos que persisten con disfunción eréctil pueden beneficiarse con el tratamiento oral con sildenafil o con alprostadil por vía intrauretral o intracavernosa.

#### *Radioterapia externa*

Representa una alternativa terapéutica en hombres con enfermedad localizada. Es similar en eficacia a la cirugía pero difiere en la incidencia de complicaciones. La dosis está limitada por la tolerancia del tejido normal en el área de irradiación; oscila entre 55 y 64 Gy. El índice de control, definido en presencia de un nivel de APE de menos de 2 ng/ml, a los dos años del tratamiento está entre el 35% y el 80%. Algunas estrategias especiales se asocian con un mejor control. La aplicación de dosis escalonadas parece ser particularmente beneficiosa en sujetos con enfermedad con grado 8 a 10 de Gleason.

#### *Efectos adversos de la radioterapia*

Las manifestaciones agudas surgen como consecuencia del daño de tejido normal hacia el final de la cuarta semana, con una incidencia pico a los 10 días de completada la terapia. Incluyen diarrea, tenesmo y proctitis así como síntomas urinarios. Los efectos que se presentan más de tres meses después del tratamiento se consideran tardíos. Incluyen impotencia en el 10% al 30% de los casos. Las alteraciones en la calidad y frecuencia de las deposiciones ocurren en menos del 20% de los pacientes y la incontinencia es muy rara. En una minoría de enfermos aparece proctitis crónica que puede ocasionar sangrado y fibrosis. Las complicaciones intestinales que persisten más de 6 meses merecen investigación especial para descartar neoplasia.

#### *Braquiterapia*

Consiste en la colocación de una fuente de radiación directamente en la próstata, con lo cual es posible aplicar una dosis importante sin afectar el tejido normal adyacente.

El implante de semillas con yodo 125 puede considerarse en sujetos con una expectativa de vida de más de 10 años, con enfermedad grado 6 o menos de Gleason, con un volumen prostático pequeño (menos de 50 ml) y sin cirugía previa de próstata. Se colocan entre 20 y 30 agujas por vía percutánea bajo control ecográfico. Las agujas contienen casi 120 semillas en total. Las complicaciones incluyen irritación uretral y síntomas urinarios obstructivos que pueden persistir hasta 60 días (vida media del yodo 125). El índice de incontinencia es inferior al 1% pero se eleva a un 50% en los pacientes que fueron sometidos a resección glandular transuretral por hiperplasia benigna. Por este motivo, actualmente no se emplea esta opción de terapia en dichos individuos. Ocurre disfunción eréctil en el 10% al 15% de los pacientes.

Las varillas que liberan alta dosis de iridio 192 se utilizan en pacientes con enfermedad menos favorable (APE de más de 10 ng/ml o grado 8 a 10 de Gleason). Esta técnica se emplea en combinación con un curso de 4.5 semanas de radioterapia externa. Las complicaciones –incontinencia y disfunción eréctil– son similares a las que se observan con la terapia tradicional. El riesgo de estrechez uretral es del 6%.

#### *Ablación de andrógenos en cáncer de próstata localizado*

La terapia de ablación de andrógenos como tratamiento adyuvante de la radioterapia estándar consiste en la administración de agonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante antes de la terapia de radiación. La estrategia se asocia con reducción del volumen tumoral, con lo cual se reduce el tejido normal que será irradiado. El procedimiento se acompaña de menor índice de fracaso local a los 8 años y con mejor sobrevida libre de progresión.

Se ha visto que el tratamiento hormonal reduce la incidencia de márgenes positivos y de patología extracapsular después de la cirugía. Sin embargo, aún se desconoce la evolución a largo plazo en términos de recaída del APE o de sobrevida. En función de la



evidencia disponible a la fecha, el uso rutinario de terapia de ablación de andrógenos antes de la prostatectomía radical no está justificado.

#### *Ablación de andrógenos y radioterapia externa*

Varios estudios confirmaron el beneficio de al menos dos años de terapia de ablación luego de la radioterapia radical en pacientes con patología de alto grado (8 a 10 puntos en la escala Gleason). Pueden emplearse inyecciones de depósito mensuales o cada tres meses. El *Early Prostate Cancer Program*, iniciado en 1995 con más de 8 000 pacientes en 23 países, proporcionará información definitiva en relación con este tratamiento. Los participantes fueron asignados a 150 mg diarios de bicalutamida o placebo en combinación con la terapia estándar: prostatectomía radical, radioterapia o vigilancia activa. Los resultados preliminares a 3 años de iniciado el estudio revelaban una reducción del 28% en el tiempo de progresión en pacientes tratados con terapia hormonal *versus* placebo. El efecto favorable parece abarcar todos los subgrupos de enfermos. La ginecomastia y el dolor mamario son los síntomas adversos más frecuentes en pacientes tratados con bicalutamida. Sin embargo, añaden los autores, aunque los resultados son muy alentadores se requiere mayor investigación a largo plazo para conocer la influencia de la terapia sobre la densidad mineral ósea y el metabolismo endocrino.

#### *Tratamiento adyuvante y de rescate luego de la prostatectomía radical*

La radioterapia posquirúrgica sigue siendo una estrategia controvertida. La detección posoperatoria de APE, la presencia de patología extracapsular, la invasión de vesículas seminales, el compromiso ganglionar y los márgenes quirúrgicos positivos son algunas de las posibles indicaciones de este procedimiento. No obstante, la combinación de radioterapia y cirugía radical se acompaña de mayor índice de complicaciones como disfunción eréctil e incontinencia. Más aun, los beneficios locales no se tradujeron en mejor sobrevida. Es por ello que algunos grupos consideran demorar la radioterapia adyuvante hasta el momento en que exista evidencia de recurrencia por elevación del APE o por biopsia. En este contexto aún se discute cuál es el umbral adecuado de APE para iniciar el tratamiento adyuvante.

El panel de consenso de la *American Society of Therapeutic Radiology and Oncology* evaluó el uso de la terapia de rescate en sujetos con recidiva del APE luego de la prostatectomía radical. Recomiendan la aplicación de 64 Gy cuando la concentración es inferior a 1.5 ng/ml. La progresión libre de enfermedad se define en presencia de APE persistente por debajo de 0.2 ng/ml, lo cual se asocia con una sobrevida libre de patología a los 5 años del 43%. La evolución de los pacientes asignados a terapia adyuvante o de rescate fue equivalente cuando la irradiación se administró en presencia de APE por debajo de 1 ng/ml.

Los enfermos en quienes el APE se eleva más de un año después de la cirugía así como los sujetos con tumor de grado bajo o moderado tienen una mejor respuesta a la radioterapia de rescate. Posiblemente la

recidiva bioquímica sea reflejo de recurrencia local y no de metástasis a distancia. Algunos grupos recomiendan considerar un umbral de APE de 0.3 ng/ml. Sin embargo, no todos los pacientes con indicadores pronósticos adversos o con elevación del APE luego de la intervención son candidatos a radioterapia y los enfermos con metástasis ganglionares pueden beneficiarse con la terapia de ablación de andrógenos.

#### *Tratamiento de rescate luego del fracaso de la radioterapia*

La *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* define el fracaso bioquímico luego de la radioterapia radical a tres elevaciones consecutivas en el nivel de APE en intervalos de 3 meses durante los dos primeros años del tratamiento. La cirugía en este contexto se asocia con una elevada incidencia de complicaciones y casi el 50% de los enfermos presentan incontinencia a largo plazo. Puede considerarse en individuos seleccionados sin evidencia de patología metastásica y con un buen estado general. En sujetos con aumento del APE luego de la radioterapia radical, la ablación de andrógenos es la estrategia de elección.

#### *Vigilancia activa*

En el 52% de los pacientes bajo vigilancia activa se requiere tratamiento activo dentro de los 5 años que siguen al diagnóstico. El reconocimiento de factores predictivos de progresión permitiría una mejor selección. Varios estudios sugieren que el índice de progresión en hombres bajo vigilancia se relaciona con el grado en la escala Gleason y con el nivel de APE en el momento del diagnóstico. La sobrevida a 10 años es del 87% en individuos con patología de grado leve o moderado (2 a 7) pero de sólo un 34% en hombres con enfermedad grado 8 a 10, resultados que han sido confirmados en amplias investigaciones. Los autores de un estudio epidemiológico realizado en Suecia en 658 hombres concluyeron que el riesgo de presentar cáncer de próstata y de morir a causa de la neoplasia se relacionaba con el nivel de APE a los 67 años. El 5% de los sujetos con APE por debajo de los 3 ng/ml a esa edad presentó cáncer clínico. Los porcentajes fueron del 30% en sujetos con APE entre los 3 y 10 ng/ml y del 50% en aquellos con antígeno por encima de los 10 ng/ml.

En pacientes con patología de bajo grado, enfermedad localizada y baja concentración de APE, la vigilancia activa puede ser una estrategia segura. Lo mismo ocurre en sujetos con poca esperanza de vida ya que así se evitan los efectos adversos del tratamiento. No obstante, la falta de terapia activa no se acompaña necesariamente de mejor calidad de vida.

#### *Conclusiones*

Todo hace suponer que cada vez serán más los pacientes que requerirán tratamiento por cáncer de próstata. En enfermos con patología localizada, las posibilidades de terapia son similares en eficacia pero difieren en los efectos adversos