

Expertos Invitados

Artículos originales e inéditos expresamente escritos para por médicos de renombre internacional. La información editorial complementaria puede consultarse en las páginas de dedicadas a los autores.

1 - Valor de la Investigación Invasiva y No Invasiva en la Evaluación Preoperatoria de la Hiperplasia Postática Benigna



Dr. Daniele Porru*

Pacientes y métodos

Urodinamica Neurology, Continnence and Pelvic Floor 12(3):123-124, 2002.

Introducción

Resultados

Q_{máx} fue 9.8 ± 2.2 ml/seg, y el de volumen residual de orina de 91 ± 15 ml. En la tabla 1 se enumeran los parámetros urodinámicos en pacientes, con obstrucción y sin ella. En cada grupo el promedio de IPSS prequirúrgico no varió significativamente para los que tenían o no obstrucción. Se encontraron anomalías urodinámicas en 42 pacientes (93.3%): inestabilidad del detrusor en 19 (42.2%); sola en 3 casos, en combinación con OFV en 16), deterioro de la contractilidad en 5 (11%), y obstrucción en 37 (82.2%). Ocho pacientes (17.8%) tenían obstrucción leve o ausente (clase I-II según Schäfer).

Tabla 1. Parámetros clínicos preoperatorios y posoperatorios promedio en 45 pacientes (± SD)

Preoperatorio		
	Obstrucción	S/obstrucción
Volumen miccional (ml)	250 ± 42	280 ± 38
Q _{máx} (ml/seg)	9.8 ± 2.2	12.8 ± 4.1
Orina residual (ml)	91 ± 15	72 ± 20
IPSS	16.9 ± 6	15.5 ± 5
Calidad de vida IPSS	4 ± 1	3 ± 1
3-6 meses posoperatorio		
	Obstrucción	S/obstrucción
Volumen miccional (ml)	320 ± 120	305 ± 45
Q _{máx} (ml/seg)	22 ± 8	15.1 ± 4
Orina residual (ml)	30 ± 22	60 ± 18
IPSS	4 ± 3	14.2 ± 4
Calidad de vida IPSS	1 ± 1	3 ± 1

El puntaje de calidad de vida del IPSS también mejoró en forma significativa luego del tratamiento. Hubo mejora posoperatoria significativa en todos los ítems ($p < 0.001$). El vaciamiento incompleto y el chorro débil fueron los síntomas que más se aliviaron. En ocasiones los síntomas posoperatorios de retención reemplazaban a los miccionales (tabla 2). El IPSS preoperatorio no se correlacionó con los resultados objetivos del tratamiento, si bien los puntajes mejoraron en forma significativa luego de la cirugía sólo en el grupo con obstrucción, en comparación con el que no tenía obstrucción ($p = 0.001$).

Se pudo sospechar obstrucción en 32 de los 37 pacientes que en realidad la tenían (86.4%) cuando se usaron, como puntos de corte para la sospecha de obstrucción, un flujo máximo de orina de 10 ml/seg y un

Tabla 2. Perfil de síntomas en 45 pacientes antes y después de la resección transuretral.

	Puntaje IPSS antes de RTUP	Puntaje IPSS luego de RTUP
Vaciamiento	2.7 (0.5)	0.6 (0.2)
Polaquiuria	2.3 (0.6)	1.3 (0.3)
Intermitencia	2 (0.4)	0.3 (0.2)
Urgencia	1.7 (0.4)	0.7 (0.3)
Chorro débil	3 (0.6)	0.2 (0.1)
Esfuerzo	2.4 (0.5)	0.1 (0.1)
Nocturia	2.8 (0.4)	0.8 (0.3)

Puntaje promedio de cada síntoma antes y después de la RTUP (± SD)

índice de síntomas de 16 o más. Cuando se combinaron los puntajes de síntomas, flujometría de orina y volumen residual de orina, se pudo obtener éxito clínico en 32 de 45 pacientes (71.1%). El IPSS sólo (puntaje > 16) pudo predecir éxito clínico en 25 de 45 pacientes (55.5%). La flujometría de orina sola, y en particular Q_{máx} < 10 ml/seg, fue capaz de predecir buen resultado clínico en 29 de los 45 pacientes (64.4%).

La tabla 3 muestra parámetros objetivos en pacientes que tuvieron éxitos y fracasos en el tratamiento. La gravedad de la obstrucción a la salida determinada por la presión del detrusor al momento del flujo máximo se correlacionó pobremente con el puntaje de síntomas y el flujo urinario máximo ($p > 0.05$).

Tabla 3. Parámetros objetivos promedio en 45 pacientes con éxitos y fracasos en el tratamiento (± SD).

	Éxito en el tratamiento	Fracaso en el tratamiento
Volumen miccional (ml)	320 ± 120	310 ± 80
Q _{máx}	22 ± 8	16 ± 4.5
Orina residual (ml)	30 ± 22	50 ± 20
IPSS	4 ± 3	13 ± 4

Evaluación a los 3-6 meses de la cirugía

Discusión y conclusiones

Se comprobó que la resección transuretral de la próstata es un tratamiento efectivo para la OFV. Sin embargo, no todos los síntomas de HPB se relacionan con OFV. Informes recientes indican que el puntaje de los síntomas se asocian con ciertos parámetros urodinámicos, pero estos parámetros no se correlacionan con obstrucción a la salida vesical.^{4,5} Los niveles de IPSS al momento de la evaluación inicial estaban significativamente elevados en la mayoría de los pacientes, demostrando que los hombres de este grupo buscaban tratamiento principalmente para el alivio de los síntomas. Al momento de la evaluación final, el IPSS se había reducido en forma significativa, y la reducción se acompañó de mejora importante en el puntaje de calidad de vida. Con respecto a los cambios posoperatorios en la flujometría de orina, otros autores notaron una mejora similar a la que nosotros observamos, 13 y 9 ml/seg, en la tasa de flujo máximo, luego de la RTUP.^{6,7} Con respecto al cambio en IPSS luego de RTUP, se publicaron mejoras promedio de 10.5-16 puntos.^{1,8,9} Estos resultados resaltan la importancia del IPSS en la evaluación de los STUB. En nuestra experiencia, no se pudo encontrar una correlación entre IPSS y los estudios de presión-flujo ($r = 0.40$, $p > 0.05$). Otros autores¹⁰ no encontraron correlación entre IPSS y evaluación urodinámica de la obstrucción y contractilidad del detrusor. Sin embargo, como otros ya lo informaron,¹¹ cuando se combinaron el puntaje de síntomas de 16 o más y la tasa de flujo de 10 ml/seg o menos para mejorar la predicción de la obstrucción a la salida, encontramos que se pudo identificar a 40 pacientes, incluyendo a 32 de 37 (86.4%) con obstrucción a la salida vesical comprobada urodinámicamente. Los 8

© **Atención al Lector:** Las referencias bibliográficas de los artículos originales, información complementaria y otros detalles o consultas pueden solicitarse a SIIC <atencionlector@siicsalud.com> o ingresando en <www.siicsalud.com>.

pacientes restantes tenían obstrucción leve o ausente.

Creemos que hay varias razones para apoyar el uso de estudios de flujometría y presión-flujo, si bien la evidencia de que este último sea necesario es aún débil. La débil relación observada entre parámetros objetivos y subjetivos de disfunción del tracto urinario bajo en varios ensayos clínicos no es atribuible a defectos de los cuestionarios de síntomas, ya que se obtuvieron resultados similares con el AUA, IPSS, ICS-BPH y el puntaje de síntomas danés. Es común que el alivio de la OFV luego de RTUP se asocie casi invariablemente con desaparición de los síntomas. Bosch y colaboradores¹² sugirieron que podría existir un nexo entre los dos efectos y recientemente indicaron una asociación entre resultados sintomáticos y urodinámicos de varias alternativas de tratamiento de la HPB. Todos coincidimos en que la información obtenida a partir de la evaluación prequirúrgica de la inestabilidad del detrusor y del deterioro de la contractilidad se debería usar para advertir al paciente acerca del riesgo de obtener un resultado clínico no satisfactorio. El punto en debate es: ¿el estudio de presión-flujo es necesario en este proceso? Las guías de la Cuarta Consulta Internacional de HPB recomiendan realizar flujometría de orina en la evaluación inicial de los pacientes con HPB.¹³ La prueba no puede discriminar entre aumento de la resistencia uretral y deterioro de la contractilidad del detrusor,¹⁰ por lo que sólo se puede sospechar OFV. En promedio, se encuentra una incidencia de OFV en 90%, 67% y 30% de los pacientes con tasas máximas de flujo (Q_{máx}) de < 10, 10-14 y > 15 ml/seg, respectivamente.¹³

Se presume que la necesidad de atención médica para las disfunciones del tracto urinario bajo aumentarán en las próximas décadas debido al incremento en la población mundial y a su envejecimiento relativo en los países industrializados. Sin embargo, los recursos serán limitados y será necesario un mayor nivel de eficacia en la práctica clínica.

Los pacientes con HPB que se quejan de STUB pueden o no tener obstrucción. La herramienta ideal para la evaluación preoperatoria de hombres con HPB sintomática no complicada debería ser una prueba validada no invasiva, capaz de cuantificar los síntomas, determinar el grado de OFV y tener gran valor predictivo respecto del éxito del tratamiento.

Además, las diferentes herramientas pronósticas (PSA, volumen prostático) ¿son capaces de seleccionar qué pacientes requerirán en el futuro un tratamiento invasivo de la HPB? Algunas respuestas a esta pregunta surgieron del ensayo MTOPS, que hasta el momento es el mayor y más prolongado que se ha realizado para STUB y HPB. En el ensayo hay enrolados 3 047 hombres,¹⁴ que fueron aleatorizados en 4 grupos de tratamiento: placebo, el inhibidor de la 5-alfa-reductasa finasteride (5 mg diarios), el bloqueante del receptor alfa adrenérgico doxazosin (titulado según respondieran a 4 u 8 mg), o una combinación de finasteride (5 mg) y doxazosin (4 u 8 mg diarios).

¿Las mediciones basales son capaces de predecir el riesgo de progresión de la HPB en pacientes tratados con placebo? En total, 737 hombres fueron asignados aleatoriamente a recibir placebo, y fueron controlados por un promedio de 4.5 años.¹⁵ Se analizaron los datos para

determinar si era posible predecir la progresión de la HPB a tratamiento invasivo, retención urinaria aguda (RUA), progresión sintomática o progresión en general, basados en varios parámetros basales. En el análisis de la información, la edad al inicio probó ser altamente significativa para predecir progresión en general. La progresión sintomática, que representó 3 de 4 eventos de progresión, también pudo ser predicha en forma significativa por la edad.

Los pacientes por debajo de la media de PSA de 1.6 ng/ml tienen menor riesgo de progresión general y sintomática, RUA o progresión a tratamiento invasivo, en comparación con los que tienen valores de PSA por encima de la media. Los datos fueron relativamente similares para el cálculo de volumen prostático medido por ecografía transrectal (ETR), donde el promedio fue de 31 ml. Esta información es de interés, ya que el estudio PLESS (Proscar Long-term Efficacy and Safety Study) documentó que el PSA así como el volumen prostático son predictores significativos de progresión a RUA o tratamiento invasivo de HPB. La nueva observación que brinda el ensayo MTOPS es que los parámetros objetivos basales de PSA sérica y volumen prostático medido a través de ETR pueden predecir progresión de una variable subjetiva de valoración, tal como el desmejoramiento sintomático. También hay que notar el hecho de que la tasa máxima de flujo urinario al inicio fue predictora de progresión general y sintomática, así como de progresión a tratamiento invasivo.

La información observada en el grupo placebo del estudio MTOPS es de fundamental importancia para los médicos que deben aconsejar a hombres con STUB y HPB. Ningún ensayo previo intentó correlacionar resultados subjetivos, como empeoramiento de los síntomas, con parámetros objetivos iniciales. El ensayo MTOPS claramente demuestra que el tamaño de la próstata y el nivel de PSA basales son predictores de empeoramiento sintomático y de progresión, estableciendo por lo tanto una correlación entre un parámetro objetivamente mensurable al inicio y un cambio en un parámetro subjetivo, como el puntaje de síntomas, en el tiempo.

Otra cuestión examinada fue el cambio en el volumen prostático con el tiempo en los pacientes del grupo placebo del ensayo MTOPS.¹⁵ El estudio PLESS estableció que la PSA sérica puede ser importante predictor de crecimiento prostático futuro.¹⁶ El análisis inicial del MTOPS reveló que los pacientes tratados ya sea con placebo o con el bloqueante de receptores alfa adrenérgicos doxazosin eran virtualmente idénticos en términos de incremento del volumen prostático en el tiempo.

Mientras que el volumen basal total y de la zona de transición aumentó con el transcurso tiempo, no hubo correlación entre los cambios absolutos o porcentuales del volumen en el tiempo, y la edad.

El PSA sérico fue, de hecho, un predictor clínico de la historia natural de la enfermedad en términos de crecimiento prostático futuro, empeoramiento de los síntomas, progresión a retención urinaria o tratamiento invasivo.

Respecto de la cuestión de si los parámetros basales pueden predecir progresión clínica en el grupo de tratamiento médico del ensayo MTOPS,¹⁷ los pacientes fueron estratificados por edad promedio, PSA, volumen por

ETR, tasa de pico urinario máximo y residuo de orina posmiccional. El análisis de la hazard ratio demostró que a mayor edad al momento de presentación, mayor riesgo de progresión de la HPB en todos los grupos de tratamiento médico. Altas concentraciones de PSA, grandes volúmenes prostáticos y bajas tasas de flujo urinario probaron ser significativos sólo en el grupo de pacientes tratados con doxazosin. Esto indica que en los pacientes tratados con el inhibidor de la 5-alfa-reductasa finasteride, o con tratamiento combinado, los parámetros de estratificación PSA sérica y volumen prostático son irrelevantes. Se vio que la PSA > 1.6 al inicio es predictora de progresión general de HPB y de progresión de síntomas en los pacientes tratados con doxazosin, de RUA en todos los grupos de tratamiento, y de tratamiento invasivo en los grupos tratados con doxazosin solo o combinado.

Un análisis retrospectivo corroboró los resultados del MTOPS respecto de la relación entre PSA sérica basal y progresión subjetiva en términos de empeoramiento de los síntomas.^{18,19} El análisis mostró que el PSA promedio era una variable importante para pacientes tratados con placebo en el ensayo PREDICT.

Una vez más, el estudio MTOPS brindó datos basales que demostraron correlación entre edad, STUB y disfunción sexual, medidos en 5 dominios.¹⁵

Los pacientes tratados con el bloqueante del receptor alfa-adrenérgico doxazosin tuvieron reducción significativa de la probabilidad de progresión sintomática mientras que la PSA fuera < 2.0 ng/ml. En el grupo de pacientes con PSA > 2.0 ng/ml, el tratamiento combinado fue más efectivo.

En conclusión, nuestra experiencia demuestra que en pacientes que han sido seleccionados para cirugía mediante nuestros criterios, con la combinación de IPSS, flujometría de orina libre y volumen residual de orina por ecografía, una alta proporción de los que tenían IPSS >16 y tasa de flujo máximo < 10 ml/seg tenían OFV y buen resultado clínico (71.1%), si bien no era posible predecir la OFV. Los pacientes con obstrucción infravesical leve o ausente sólo tenían mínima mejoría posoperatoria en IPSS y Q_{máx} luego de la RTUP.

Más aún, se obtuvieron resultados nuevos e interesantes de la historia natural de STUB y HPB a partir de los ensayos recientes en grandes poblaciones de pacientes con HPB. Dado que hay muchos parámetros basales que son predictores de progresión, parece que los esfuerzos, como los presentados por Boyle y Katan,^{20,21} señalan el camino correcto. Deben elaborarse modelos de predicción o nomogramas que incorporen información de varios ensayos a gran escala, para permitir a los médicos, cuando están aconsejando a pacientes con STUB o HPB, predecir en forma precisa el riesgo individual de progresión sintomática a RUA o cirugía, aconsejándolos en forma apropiada acerca de las opciones terapéuticas. Más aún, los tratamientos médicos deberían elegirse en base a la determinación del riesgo de cada paciente, o a la capacidad de esos tratamientos de reducir los riesgos. Es posible que la combinación de varias bases de datos, tales como las del ensayo PLESS, el MTOPS o el Olmsted County, permita formular tales modelos de predicción y nomogramas.

Bibliografía

1. M. Emberton, D.E. Neal and N. Black , The National Prostatectomy Audit: the clinical management of patients during hospital admission. *Br. J. Urol.* 75 (1995), pp. 301-316.
2. O.W. Hakenberg, C.B. Pinnock and V.R. Marshall , Does evaluation with the International Prostate Symptom Score predict the outcome of transurethral resection of the prostate?. *J. Urol.* 158 (1997), pp. 94-99.
3. W. Schäfer, F. Waterbar, P.H. Langen and F.J. Deutz , A simplified graphic procedure for detailed analysis of detrusor and outlet function during voiding. *NeuroUrol. Urodynam.* 8 (1989), pp. 405-407. Abstract-ScienceDirect Navigator
4. N.R. Netto, Jr., C.A.L. D'Ancona and M.L. de Lima , Correlation between the International Prostate Symptom Score and a pressure-flow study in the evaluation of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 155 (1996), pp. 200-204.
5. K. Ameda, G.S. Steele, M.P. Sullivan et al., Detrusor contraction duration as a urodynamic parameter of bladder outlet obstruction for evaluating men with lower urinary tract symptoms. *J. Urol.* 160 (1998), pp. 482-487.
6. P.H. Abrams, D.J. Farrar, W.R.T. Turner, C.G. Whiteside and R.C.L. Feneley , The results of prostatectomy: a symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. *J. Urol.* 121 (1979), pp. 640-643.
7. D.E. Neal, P.D. Ramsden, L. Sharples, A. Smith, P.H. Powell, R.A. Styles et al., Outcome of elective prostatectomy. *Br. Med. J.* 299 (1989), pp. 762-764.
8. M.J.F.J. Barry, Jr., M.P. O'Leary, R.C. Bruskewitz, H.L. Holtgrewe and W.K. Mebust , Cockett ATK and the Measurement Committee of the American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 148 (1992), pp. 1549-1552.
9. Horninger W, Janetschek G, Pointner J, Watson G, Bartsch G. Are TULIP interstitial laser and contact laser superior to TURP. *J Urol* 1995;153(part 2):413A [Abstract 738].
10. M.J. Barry, A.T.K. Cockett, H.L. Holtgrewe, J.D. McConnell, S.A. Sihelnik and H.N. Winfield , Relationship of symptoms of prostatism of commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 150 (1993), pp. 351-354.
11. G.S. Steele, M.P. Sullivan, D.J. Sleep and S.V. Yalla , Combination of symptom score, flow rate and prostate volume for predicting bladder outflow obstruction in men with lower urinary tract symptoms. *J. Urol.* 164 (2000), pp. 344-348. Abstract-ScienceDirect Navigator
12. J.L.K.R. Bosch, W.C.J. Hop, W.J. Kirkels and F.H. Schroder , The International Prostate Symptom Score in a community-based sample of men between 55 and 74 years of age: prevalence and correlation of symptoms with age prostate volume flow rate and residual urine volume. *Br. J. Urol.* 75 (1995), pp. 622-626.
13. Koyanagi T, Artibani W, Correa R, et al. Initial diagnostic evaluation of men with lower urinary tract symptoms. In: Denis L, Griffiths K, Koury S, et al., editors. Proceedings of the Fourth International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), vol. 4. United Kingdom: Plymbridge Distributors Ltd., 1998. p. 209.

Dr. Daniele Porru

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



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

2 - Influencia de las Hormonas Sexuales en el Envejecimiento Masculino



Dr. Alex Vermeulen
Columnista Experto
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Sección de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, University Hospital, Gante, Bélgica.

Otro trabajo de su autoría: Vermeulen A. Androgen replacement therapy in the aging male-A critical evaluation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86:2386-2395, 2001

El incremento en la expectativa de vida en décadas recientes ha conducido progresivamente a un mayor interés por el estudio de la fisiopatología del envejecimiento y de la participación del sistema endocrino, más específicamente el de las hormonas sexuales, en la aparición de la sintomatología que presentan los hombres de edad avanzada.^{1,2}

Los estudios realizados, tanto longitudinales como transversales, han mostrado que el envejecimiento masculino se acompaña de disminución progresiva de los niveles plasmáticos de testosterona total. Este descenso es más marcado para la testosterona no ligada a proteínas (testosterona libre) y para la testosterona ligada a la albúmina que para la testosterona total, una consecuencia del incremento de los niveles de hormona sexual ligada a globulina (HSLG), que se verifica en asociación con la edad.

La testosterona libre y la testosterona ligada a la albúmina representan la fracción biodisponible. En efecto, debido a la fuerte unión de la testosterona a la globulina, el complejo testosterona-HSLG, no se separa durante el tiempo del pasaje tisular, a diferencia de la unión débil de la testosterona ligada a la albúmina, que se separa casi en forma completa. Solamente la fracción de la testosterona no ligada a la proteína se disemina libremente en la célula, donde por fin, luego de la reducción a dihidrotestosterona, se une al receptor androgénico y activa la transcripción. Una fracción reducida de la testosterona es aromatizada a estradiol y se liga al receptor estrogénico. En consecuencia, los efectos biológicos de la testosterona son mediados por la testosterona, la dihidrotestosterona y el estradiol. Recientemente ha sido demostrado que el complejo testosterona-HSLG puede interactuar con el receptor de membrana y producir algunos efectos rápidos no genómicos, a través de la activación del AMP cíclico. El exacto significado clínico de este mecanismo no genómico de acción permanece poco conocido.

La mayoría de los signos y síntomas del envejecimiento, como la disminución de la virilidad, libido y actividad sexual, la reducción de la cantidad de pelo de origen

sexual, masa y fuerza muscular, el incremento en la grasa abdominal, la disminución de la masa ósea con mayor tasa de fracturas, son recordatorios de la sintomatología del hipogonadismo en hombres jóvenes y es por lo tanto razonable la sospecha del papel que desempeña la edad, asociada a la declinación de los niveles de andrógenos, en la producción de esta sintomatología.

Esta última, no obstante, presenta un origen multifactorial; el envejecimiento está acompañado por declinación de casi todas las funciones fisiológicas. La edad asociada con la reducción en los niveles de hormona de crecimiento, así como la relativa inactividad física de muchos hombres en edad avanzada, desempeñan participan en la disminución de la masa y fuerza muscular o en el incremento de la grasa corporal abdominal, asociada con la edad.

No sorprende, por consiguiente, que las correlaciones entre los síntomas y los niveles de andrógenos plasmáticos sean poco convincentes. La presencia definitiva de una correlación significativa, por otro lado, tampoco demuestra la existencia de una relación causal.

La declinación de los niveles de andrógenos asociados a la edad es, además, una característica no constante del envejecimiento; en efecto, mientras que a los 70 años más del 30% de los hombres presenta niveles de testosterona en plasma por debajo de los niveles normales, el 20% conserva niveles aún en el tercio superior de los valores correspondientes a hombres jóvenes.¹ La deficiencia de andrógenos en el hombre de edad avanzada es solamente parcial, y la expresión «deficiencia de andrógenos parcial del envejecimiento masculino (DAPEM)» es más apropiada que la expresión andropausia, que en analogía con la menopausia, sugiere la finalización del período fértil (que no ocurre en hombres)⁴ y la casi completa interrupción de la secreción de hormonas sexuales por las gónadas.

Otro problema es el diagnóstico de hipogonadismo y la evaluación de los requerimientos de andrógenos en los hombres de edad avanzada. Hasta el presente no contamos con un parámetro clínico útil y confiable de la actividad de los andrógenos y debemos confiar en los niveles de andrógenos plasmáticos.

De cualquier forma no conocemos si los requerimientos de andrógenos en los hombres jóvenes y ancianos son similares y existen argumentos a favor del aumento y la reducción de los requerimientos de andrógenos en el anciano. Además los requerimientos de andrógenos difieren entre los tejidos: para la libido normal y la actividad sexual, por ejemplo, los niveles de andrógenos requeridos se corresponden con el límite inferior de los niveles normales de los hombres jóvenes.

En ausencia de pruebas convincentes para la alteración de los requerimientos de andrógenos, nosotros consideramos el intervalo de valores normales de los hombres jóvenes, válidos también para los ancianos, con límites inferiores normales de 11 nmol/l para la testosterona total y 0.225 nmol/l para la testosterona libre.²



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

Los niveles de andrógenos disminuidos y el papel que desempeñan en la aparición de la sintomatología del envejecimiento masculino y en el incremento de la masa grasa abdominal, en hombres de edad avanzada, se correlacionan negativamente con los niveles de testosterona libre; sin embargo, un papel causal de esta última es aún cuestionable; la obesidad por sí misma genera disminución en los niveles de testosterona. La correlación de los niveles de testosterona libre con la masa muscular es menos evidente,^{5,6-8} si bien se ha detectado cierta correlación entre los niveles de testosterona libre con la fuerza muscular.^{8,9}

La disminución de la masa ósea asociada con la edad se correlaciona con los niveles plasmáticos de testosterona libre, pero la correlación con los niveles de estradiol originados a partir de la testosterona es aún más fuerte.^{10,11}

Definitivamente, los niveles descendidos de testosterona libre se acompañan de un incremento en la frecuencia y severidad de la aterosclerosis coronaria¹²⁻¹⁵ y del espesor de la capa íntima-media de la arteria carótida,¹⁷ mientras que la mayoría de los autores informan la existencia de una correlación positiva altamente significativa entre los niveles de andrógenos y el colesterol HDL y la apolipoproteína-A.^{13,17,18} Pero nuevamente la aterosclerosis puede ser la causa más que la consecuencia de la disminución de los niveles de testosterona libre, mientras que la obesidad observada con frecuencia en hombres ancianos, puede ser la responsable de la resistencia a la insulina, la aterosclerosis y los niveles reducidos de testosterona.

Finalmente, mientras que la libido requiere de niveles de testosterona adecuados,^{19,21} los niveles requeridos son solamente la mitad de los niveles medios de los hombres jóvenes¹⁹ y la correlación entre los niveles de testosterona libre y la libido es bastante pobre. Debería además comprenderse que la impotencia en los hombres de edad avanzada casi nunca es la consecuencia de la deficiencia de andrógenos²² y la vasculopatía y los factores neurológicos, en pacientes diabéticos especialmente, son la causa de mayor frecuencia;²³ la deficiencia de testosterona solamente desempeña un papel secundario. En los ancianos no se observó correlación entre los niveles de testosterona libre y la disfunción eréctil.^{23,24}

De este estudio es posible concluir que, si bien aún esperamos la comprobación final de la relación causal de los niveles disminuidos de andrógenos en la producción de los síntomas del envejecimiento masculino, se evidencian por lo menos pruebas sugestivas del papel de los andrógenos en la aparición de esos signos y síntomas.

En vista de lo inespecífico de los síntomas y de nuestra ignorancia en la comprensión de los requerimientos de andrógenos, la indicación de suplemento con andrógenos en hombres ancianos solamente debe ser considerada en presencia conjunta de síntomas (disminución de la fuerza y masa muscular, menor masa ósea, disminución de la virilidad, libido y capacidad de trabajo) y de niveles de andrógenos por debajo de lo normal.

Mientras que en hombres jóvenes con hipogonadismo la terapia de reemplazo con andrógenos presenta efectos impresionantes en casi todos los síntomas, en el caso de

hombres ancianos con deficiencia parcial de andrógenos los efectos clínicos, si bien reales, son mucho menos espectaculares: mejoramiento de la libido,^{25,26} ligero incremento en la masa muscular,^{27,30} posible aumento de la fuerza muscular,^{28,29,31} moderada disminución de la masa grasa,²⁵ incremento de la sensibilidad de la insulina, disminución moderada del colesterol total, LDL y HDL, reducción del fibrinógeno, incremento ligero de la masa ósea,^{27,28,32,33} con efectos más pronunciados en los niveles basales de testosterona más bajos.

La mayoría de los autores, sin embargo, no observaron mejoramiento de la calidad de vida.^{25,30,34} De esta forma, no existe evidencia de mejoría clínica de importancia en los parámetros finales como el infarto cardíaco, la mortalidad, las caídas y la tasa de fracturas óseas.

La indicación de suplemento con andrógenos no está desprovista de efectos colaterales. El carcinoma de próstata es un tumor³⁵ andrógeno-dependiente y por lo tanto constituye una contraindicación absoluta para la terapia de sustitución con andrógenos. Debe ser descartado cuidadosamente con examen rectal, determinación del antígeno prostático específico y eventual ecografía antes del inicio de cualquier tratamiento de sustitución.^{36,37} Hasta ahora no existe evidencia de que la estimulación con andrógenos favorecería la evolución de un carcinoma subclínico a un carcinoma clínico,³⁷ pero son necesarios el examen rectal cada 6 meses y la determinación del antígeno prostático específico. La hiperplasia benigna prostática no obstructiva, cuyo volumen se incrementa difícilmente, no constituye una contraindicación.^{38,42}

El incremento del hematocrito que conduce a una eventual policitemia es otro posible efecto colateral. La ginecomastia no es infrecuente, si bien es un efecto colateral benigno; algunos autores han referido apnea obstructiva de sueño, en especial en fumadores empedernidos obesos.⁴³

La inyección intramuscular de ésteres de testosterona (enantato o cipionato, 200-250 mg, cada dos semanas) es la forma galénica utilizada con mayor frecuencia. El cambio más pronunciado se observa en la evolución de los niveles plasmáticos de testosterona luego de la inyección, desde valores suprafsiológicos los dos o tres primeros días luego de la inyección, a niveles bajos, debajo de lo normal justo antes de la inyección siguiente; estas variaciones en los niveles tisulares son reconocidas como desagradables por el paciente.

Los parches transdérmicos de testosterona que liberan aproximadamente 5 mg/d alcanzan los niveles de testosterona fisiológicos durante la noche y pueden causar menos efectos colaterales.

El undecanoato de testosterona, en cápsulas de 40 mg en aceite, 120-160 mg/día, en 2 o 3 dosis divididas, constituye la única forma oral que alcanza niveles fisiológicos de testosterona; no obstante, los niveles de dihidrotestosterona se incrementan ligeramente.

Conclusiones generales

Muchos de los signos clínicos y síntomas que acompañan el envejecimiento masculino, con la progresiva declinación de los niveles de testosterona libre, recuerdan la sintomatología del hipogonadismo en hombres jóvenes. Ya que existe a menudo una débil, pero estadísticamente significativa, correlación entre los

niveles plasmáticos de testosterona libre y la aparición de manifestaciones, es tentador involucrar en cierta medida a la reducción de los niveles de andrógenos asociados a la edad en la producción de la sintomatología. Esta última, sin embargo, tiene un origen multifactorial; el envejecimiento se acompaña de disminución de casi todas las funciones fisiológicas. La relación causal de la disminución de los niveles de andrógenos (asociados con la edad) en la producción de esta sintomatología aún debe ser determinada.

Es evidente que los síntomas clínicos aislados por sí mismos no permiten el diagnóstico de hipogonadismo; se requiere la confirmación por los niveles de andrógenos plasmáticos. Solamente una fracción de los hombres ancianos presenta niveles de testosterona libre por debajo de lo normal y se supone, si bien aún es tema de debate, que los requerimientos de andrógenos son los mismos en los individuos jóvenes y en los de edad avanzada.

En vista de la poca especificidad de la sintomatología y la poca certeza en relación con los requerimientos de andrógenos en los ancianos, la indicación de terapia de sustitución con andrógenos debe solamente ser considerada en presencia de ambos elementos (síntomas clínicos y evidencia bioquímica de hipoandrogenismo), luego de descartar eventuales contraindicaciones.

Durante el tiempo de la terapia de sustitución con andrógenos, de preferencia con preparaciones transdérmicas (costo elevado), se requiere la vigilancia cuidadosa de los efectos colaterales.

Dr. Alex Vermeulen

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004

Bibliografía

- Vermeulen A. 1991 Androgens in the aging male. *Clinical Review* 24. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 73:221-224.
- Vermeulen A. 2001 Androgen replacement therapy in the aging male-A critical evaluation. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 86:2386-2395.
- Rosner W, Hryb BJ, Kahn MS et al. 1994 Sex hormone binding globulin mediates steroid signal transduction at the plasma membrane. *J.Ster.Bioch.Mol.Biol.* 69:481-485.
- Nieschlag E, Lammers U, Freischem W et al. 1982 Reproductive function in young fathers and grandfathers. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 55:676-681.
- Vermeulen A, Goemaere S, Kaufman JM. 1999. Sex hormones, body composition and aging. *The aging Male* 2:8-16
- Van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE et al. 2000 Measure of bio-available serum testosterone and estradiol and their relationship with muscle strength, bone mineral density and body composition in elderly men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 85:3276-3282.
- Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. 1994 Pathogenesis of decreased androgen levels in obese men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 79:997-1000.
- Roy TA, Blackman MR, Harman SM, et al. 2002 Interrelationships of serum testosterone and free testosterone with FFM and strength in aging men. *Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.* 283: E284-E294.
- Abassi AA, Drinka PJ, Mattson DE et al. 1993 Low circulating levels of insulin-like-growth factors and testosterone in chronically institutionalized elderly men. *J.Am.Geriatr.Soc.* 41:975-981.
- Khosla S, Melton LJIII, Atkinson EJ et al. 2001. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 86:3555-3561.
- Van Pottelbergh I, Goemaere S, Kaufman JM. 2003 Bio-available estradiol and an aromatase gene polymorphism are determinants of bone mineral density changes in men over 70 years of age. *J.Clin Endocrinol.Metab.* 88:2075-2081.
- Alexandersen P, Haarbo J, Christiansen C. 1996. The relationship of natural androgens to coronary heart disease in males: a review. *Atherosclerosis* 125:1-13.
- Barrett-Connor E. 1996 Testosterone, HDL-cholesterol and cardiovascular disease. In: Bhasin S, Gabelnick HC, Spieler JM, Swerdloff RS, Wang C, Kelly C (eds) *Pharmacology, biology and clinical applications of androgens : current status and future prospects.* N.Y. Wiley-Liss pp 215-223.
- English KM, Mandour O, Steeds RP, Diver MJ, Jones TH, Channer KS. 2000 Men with coronary heart disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur.Heart J.* 21:890-894.
- Hak AE, Witteman JC, De Jongh FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA. 2002 Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men. The Rotterdam study. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 87:3632-3639.
- van den Belt AW, Bots ML, Janssen JAMLL, Pols HAP, Lamberts SWJ, Grobbee DE. 2003 Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am.J.Epidemiol.* 157 :25-31
- Freedman DS, O'Brien, TR, Flanders WD, Di Stefano F, Barboriak JJ. 1991 Relation of serum testosterone levels to high density lipoprotein cholesterol and other characteristics in men. *Arterioscl.Thromb.* 11:307-315.
- Haffner SM, Mykkänen L, Valdez RA, Katz MS. 1993 Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in non-diabetic men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 77:1610-1615.
- Bagatell CJ, Heiman JR, Rivier JE et al. 1994 Effects of endogenous testosterone and oestradiol on sexual behavior in normal aging men. *J.Clin. Endocrinol.Metab.* 78:711-716
- Gooren LSG. 1987 Androgen levels and sex functions in testosterone treated hypogonadal men. *Arch.Sex.Beh.* 16:463-467.
- Schiavi T.C. 1996 Androgens and sexual function in men. In: Oddens B, Vermeulen A (eds) *Androgens and the aging male.* Parthenon Publishing group New York pp 111-128.
- Korenman SG, Morley JE, Mooredian AD et al. 1990 Secondary hypogonadism in older men: the relation to impotence. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 71:963-969.
- Kaiser FE. 1996 Impotence in the elderly. In: Morley J, Krenman P. (eds) *Endocrinology and metabolism in the elderly.* Blackwell - Cambridge pp 268—271.
- Rhoden EL, Teloken C, Mafissoni R et al. 2002. Is there any relation between serum levels of total testosterone and the severity of erectile dysfunction *Int.J. Impot. Res.* 14:167-170.
- Gruenewald DA, Matsumoto AM 2003. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J.Am.Geriatr.Soc* 51:1010-1015.



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