

## Reseñas distinguidas

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

### 3 - Resultados de un Estudio Prospectivo, Aleatorizado y Controlado que Evalúa la Aceptabilidad y los Efectos del Asesoramiento Rutinario Previo de la Fertilización *In Vitro*

Emery M, Béran MD, Darwiche J y colaboradores

Reproductive Medicine Unit, Department of Obstetrics-Gynaecology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausana, Suiza

*[Results from a Prospective, Randomized, Controlled Study Evaluating the Acceptability and Effects of Routine Pre-IVF Counselling]*

**Human Reproduction** 18(12):2647-2653, Dic 2003

---

*En la mayoría de las parejas el asesoramiento rutinario basado en su capacidad narrativa antes del procedimiento de fecundación asistida representa una buena forma de brindar ayuda psicológica.*

---

La introducción de nuevas técnicas de reproducción asistida como fertilización *in vitro* (IVF) e inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI) permitió que muchas parejas infértiles logren la concepción y tengan hijos. La experiencia relacionada con la infertilidad, los procedimientos terapéuticos realizados y su éxito o fracaso son puntos esenciales a considerar en la historia clínica. Determinados factores psicológicos, sociológicos y religiosos influyen, sin duda, en el abordaje de estas parejas. Antes del tratamiento, la ansiedad es la manifestación psicológica principal; obedece al estrés que genera el propio procedimiento y al temor por el fracaso. Asimismo, el número de intentos sin éxito, la edad de la mujer y la duración de la infertilidad son elementos que pueden asociarse con la aparición de síntomas depresivos.

El asesoramiento psicológico puede ser individual o estar destinado a ambos integrantes. Existe consenso

internacional acerca de la necesidad de que los centros de infertilidad incluyan la evaluación de los distintos aspectos psicológicos y emocionales asociados con la infertilidad. Más aun, añaden los expertos, en algunos países como Suiza es obligatorio ofrecer contención psicológica antes, durante y después del tratamiento. Sin embargo, todavía se discute si el abordaje psicológico debe ser obligatorio o voluntario ya que en el primer caso podría inducir una conducta defensiva en algunos pacientes. Por su parte, el tratamiento voluntario podría reducir el alcance de la ayuda entre aquellos que realmente la necesitan.

En la *Reproductive Medicine Unit* (RMU) del Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausana, Suiza, se ha desarrollado el programa de asesoramiento preventivo en colaboración con el *Consultation/Liaison Psychiatry Service*. Se realizó un estudio cualitativo a partir de las entrevistas efectuadas a parejas infértiles que permitió definir el ofrecimiento de ayuda psicológica en relación con su capacidad narrativa. Esta capacidad narrativa indica la forma en que los integrantes comparten sus historias familiares y personales, desde el punto de vista del entrevistador. Dicha capacidad podría, en teoría, relacionarse con la habilidad para hacer frente al estrés emocional y con la "preparación para la paternidad". En la práctica, el programa incluye una entrevista inicial de 60 a 90 minutos en la cual los componentes de la pareja comparten la historia de infertilidad. Los antecedentes personales y familiares también se registran en esta oportunidad.

Una investigación retrospectiva reveló que el modelo permitía que la mayoría de las parejas no fértiles se sintieran seguras y contenidas y que identificaran los recursos propios para enfrentar una situación de estrés. Los resultados indicaron que las parejas aceptaron mejor el asesoramiento rutinario que la selección de supuestas parejas "más frágiles" según la opinión del profesional.

El objetivo de este trabajo es analizar el modelo propuesto por la RMU de asesoramiento rutinario previo a la IVF. Se seleccionó una población homogénea en términos de factores que aumentan la ansiedad; sólo se incluyeron parejas sin hijos en espera del primer ciclo de tratamiento de IVF con inhibición hipofisaria y estimulación ovárica. Los expertos trabajaron con la hipótesis de que el asesoramiento rutinario previo debería ser aceptado sin dificultades por la mayoría de las parejas y que podría contribuir con la reducción de la ansiedad y de los síntomas depresivos durante y después de la IVF.

El análisis se basó en 144 parejas, aproximadamente el 25% de todas las que se enrolaron en el programa de IVF entre mayo de 1999 y diciembre de 2000. Los participantes que aceptaron el asesoramiento y que estuvieron de acuerdo con la aleatorización fueron asignados al grupo A (asesoramiento) o al grupo B (sin

asesoramiento). Las parejas que solicitaron apoyo psicológico y que aceptaron completar los cuestionarios constituyeron el grupo C. Los participantes que rechazaron el asesoramiento (sin aleatorización) pero que completaron las entrevistas integraron el grupo D. Se permitió el pasaje de un grupo a otro. La muestra final de estudio estuvo formada por 282 participantes: 100 en el grupo A, 94 en el grupo B, 30 en el grupo C y 58 en el grupo D. Un total de 268 de los 282 completaron el cuestionario en T1 (antes del inicio del tratamiento de IVF) y en T2 (6 semanas después de la transferencia embrionaria).

Los instrumentos de medición incluyeron el *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) y el *Beck's Depressive Inventory* (BDI). El primero consta de 20 dominios relacionados con los sentimientos, cada uno de ellos evaluable en una escala de 4 puntos. El BDI, recuerdan los autores, se utiliza ampliamente para la detección de depresión en poblaciones normales y para establecer la gravedad del trastorno en distintas situaciones clínicas. Consiste en 21 secciones, cada una de ellas con 5 posibilidades de gravedad. La escala es sensible a los cambios sintomáticos. Los participantes refirieron el nivel de ayuda que, según ellos, se les brindó en cada uno de los momentos de evaluación (ausencia de ayuda, poca ayuda, ayuda moderada y mucha ayuda). Asimismo, indicaron las áreas en las cuales recibieron asistencia.

La edad promedio de hombres y mujeres fue de 34.4 y de 32.1 años, respectivamente. El 90% tenía una actividad profesional. La duración promedio de la vida en pareja y de la infertilidad fue de 6.9 años y de 3.8 años. El índice global de gestación luego del primer ciclo de IVF fue del 24.8%. Las características demográficas fueron semejantes en los cuatro grupos.

El asesoramiento previo a la IVF fue aceptado por el 79% de los participantes: 200 aceptaron la asignación aleatoria a los grupos A y B y otros 24 requirieron asesoramiento antes del tratamiento. Se comprobó un elevado nivel educativo en el 40% de las parejas de los grupos A y B, del 20% en las del grupo D y en el 70% de las del grupo C; las diferencias entre los 4 grupos, así como entre los grupos D y C, fueron significativas.

El nivel de ansiedad (rasgo y estado de ansiedad) de los integrantes de los 4 grupos estuvo dentro de la normalidad en T1 y T2 y no se registraron diferencias entre las parejas que recibieron o no asesoramiento. La evolución de la terapia influyó en la modificación de los puntajes de ansiedad entre T1 y T2. En las parejas con tratamiento exitoso (gestación), los valores descendieron en forma significativa entre los dos momentos de evaluación.

El puntaje promedio de la escala BDI estuvo por debajo del límite de depresión menor en todos los grupos en T1 y T2. Tampoco hubo diferencias entre parejas con asesoramiento o sin él. En la cohorte global, los valores fueron sustancialmente más altos en T2 respecto de T1, fenómeno que indica una elevación general de los síntomas depresivos. Las cifras en mujeres fueron sustancialmente más altas que las registradas en varones y los participantes con tratamiento exitoso (gestación) tuvieron un puntaje más bajo en T2 en comparación con las parejas en las que la terapia fracasó.

En T1, el 65% de los participantes esperaba ser ayudado mediante el asesoramiento. El porcentaje fue considerablemente más alto en los grupos A y C (destinados a recibir asesoramiento) en comparación con los grupos B y D (sin asesoramiento). En T2, la mayoría de los sujetos que participaron en el programa refirieron haber recibido ayuda: 86% en el grupo A y 96% en el grupo C. La ayuda esperada y recibida fue, en todos los casos, moderada.

En el grupo A, el 43% de los participantes recibieron ayuda a través de explicaciones técnicas, con una diferencia significativa respecto de la esperada en T1. En T2 el 65% recibió ayuda psicológica, cifra sustancialmente mayor a la esperada en el momento T1. El refuerzo de la solidaridad en la pareja y la discusión de las relaciones familiares fueron factores considerados de ayuda por el 33% de las parejas en T2, porcentaje más alto que el esperado en T1. No hubo diferencias entre los grupos A y C en T1 o T2.

Aproximadamente el 80% de los pacientes aceptaron participar en el asesoramiento rutinario, con lo cual se confirma la hipótesis de que la asistencia psicológica es aceptada por la mayoría de los casos. No se constató efecto significativo del asesoramiento sobre el nivel de ansiedad o depresión, que estuvo dentro de la normalidad en los dos momentos de evaluación. El programa fue de ayuda para el 86% de los participantes que inicialmente no solicitaron asistencia y para el 96% de las parejas que al principio requirieron una sesión. La ayuda se notó esencialmente en términos de asistencia psicológica, explicaciones técnicas y en la discusión de las relaciones familiares. Los grupos que aceptaron o rechazaron el asesoramiento fueron semejantes en edad, duración de la relación en pareja y tiempo de infertilidad. Es probable que el nivel educativo bajo se asocie con mayor dificultad para transmitir los sentimientos y emociones o con la creencia de que el proceso puede ser intimidatorio. En este sentido, surge la necesidad de planificar otros procedimientos destinados a brindar contención psicológica en este grupo en particular. En forma global, el estudio demuestra que para la mayoría de las parejas en programas de fecundación asistida, el asesoramiento rutinario antes del procedimiento y basado en su capacidad narrativa representa una forma de ofrecer ayuda psicológica, concluyen los expertos.



#### 4 - Los Hombres Nacidos en la Región de Leipzig (Sajonia, Alemania) entre 1960 y 1970 Mostraron Recuento Espermático Significativamente Reducido (Examen de 3 432 Individuos)

Paasch U, Thieme C y Glander HJ

Department of Dermatology/Andrology Unit, University of Leipzig, Leipzig, Alemania

[Men Born in the Region of Leipzig (Saxony, Germany) between 1960 and 1970 Showed a Significantly Decreased Sperm Count (Examination of 3432 Individuals)]

Andrologia 35(6):375-377, Dic 2003

---

*La calidad del semen puede variar endémicamente bajo ciertas circunstancias.*

---

##### Introducción

Diversos estudios informaron sobre la disminución de la calidad del semen en las últimas décadas. Los autores estiman que las diferencias regionales deben ser tenidas en cuenta. Compuestos hormonalmente activos como los niveles de hidrocarburos clorados en el ambiente fueron considerados responsables de producir efectos adversos sobre la espermatogénesis, incluso en individuos expuestos durante la gestación. En la actualidad, no sólo la disminución de los recuentos espermáticos sino también la mayor incidencia de neoplasia testicular, hipospadias y criptorquidia se relacionan más frecuentemente con la aparición de trastornos en el desarrollo del aparato reproductor masculino. Esto condujo a los autores a analizar los resultados de los espermogramas provenientes del Departamento de Andrología de la Universidad de Leipzig. Las muestras de semen fueron donadas por residentes de un área con importante nivel de contaminación desde su nacimiento.

##### Métodos

Los autores analizaron los parámetros de la primera muestra proveniente de sujetos que asistieron al Departamento de Andrología de la Universidad de Leipzig entre 1975 y 2000. La región de Leipzig fue el principal centro de la industria química y de contaminación ambiental en Alemania oriental hasta 1990. Debido a la escasa cantidad de casos, los individuos nacidos antes de 1952 o después de 1972 fueron excluidos. Finalmente se seleccionaron 3 432 muestras provenientes de sujetos con edades comprendidas entre 24 y 35 años. El grupo se

caracterizó por su muy baja movilidad geográfica debido a la situación política y social del país. El análisis de la concentración, recuento total y movilidad se efectuó entre los 30 y 45 minutos posteriores a la entrega de la muestra mediante la misma técnica. La información de los espermogramas fue transferida a una base de datos y vinculada con el año de nacimiento y el año de examen del semen.

##### Resultados

El análisis reveló que la concentración y el recuento total de espermatozoides mostraron una notable correlación negativa con los años de nacimiento comprendidos entre 1958 y 1968. En contraste, la motilidad no varió de manera significativa en el período investigado. Tampoco se comprobó una asociación importante cuando el recuento de espermatozoides y la motilidad fueron evaluados de acuerdo con el año de análisis del semen o edad al momento del examen. El análisis estadístico reveló una dependencia del recuento de espermatozoides con el año de nacimiento. La concentración y el recuento de células fueron significativamente menores en los hombres nacidos después de 1959 en comparación con los nacidos con anterioridad (52.38 vs. 70.79 millones/ml; 139.51 vs. 176.31 millones), independientemente del estudio. Por último, los sujetos que nacieron después de 1969 evidenciaron un recuento de espermatozoides superior.

##### Conclusión

La presente comunicación describe la influencia del año de nacimiento en el recuento de espermatozoides en residentes de un área de importante contaminación ambiental con escasas posibilidades de migrar. Las concentraciones y el recuento de espermatozoides en la población evaluada disminuyeron significativamente en los individuos nacidos entre 1960 y 1970. El motivo de esta observación no es claro, aunque los autores descartan defectos en la técnica. A partir de la década de 1950 y hasta los años '60, en Alemania oriental se introdujeron grandes cantidades de químicos con propiedades estrogénicas, mayormente 1,1,1-tricloro-2,2-bis (*p*-clorofenil) etano (DDT). Los efectos estrogénicos del DDT y las propiedades antiandrogénicas de su metabolito DDE podrían reducir la cantidad de espermatozoides y contribuir en el desarrollo de trastornos del desarrollo testicular y otras entidades relacionadas con alteraciones endocrinas. Debido a que los químicos tienen una vida media de 5 años, los efectos biológicos podrían actuar durante años. Desafortunadamente, no se dispone de detalles sobre el tipo y la intensidad de contaminación química en el área estudiada. Tampoco existe evidencia de que la mayor aplicación de químicos ambientales con efectos hormonales en la región de Leipzig esté vinculada con el fenómeno descrito. Un evento repentino que haya producido contaminación extremadamente importante en la zona evaluada también podría haber ocasionado la reducción de la cantidad de espermatozoides en la cohorte afectada. En opinión de los autores, sus observaciones indican que la calidad del semen puede variar endémicamente de manera momentánea bajo ciertas circunstancias.

## 5 - Síntomas del Tracto Urinario Inferior: Un Factor de Riesgo de Disfunción Sexual en el Paciente con Hipertrofia Prostática Benigna

Moncada I

Servicio de Urología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

[LUTS: A Risk Factor for Sexual Dysfunction in the BPH Patient]

European Urology Supplements 2:3-8, 2003

---

*La presencia de síntomas del tracto urinario bajo es un fuerte factor predictivo de disfunción sexual, independientemente de la edad y de otros factores de riesgo.*

---

### Introducción

El proceso de envejecimiento masculino se asocia con mayor susceptibilidad a varias alteraciones sexuales, como disfunción eréctil (DE) o trastornos de la eyaculación (TE). La actividad sexual desciende con la edad mientras que los problemas sexuales siguen una evolución inversa.

El *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS) reveló que más de la mitad de los varones de 40 a 70 años experimenta algún grado de impotencia. La DE moderada o completa ocurre en el 34.8% de estos hombres. Por el contrario, muchos varones y mujeres siguen siendo sexualmente activos en la séptima y octava décadas de la vida, por lo que la preservación de la función sexual debe ser especialmente tenida en cuenta en estas etapas.

Los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) son comunes en personas de edad avanzada y pueden afectar considerablemente la calidad de vida. Habitualmente son causados por hipertrofia prostática benigna (HPB) que afecta al 70% de los hombres de más de 70 años.

El *Multinational Survey of the Ageing Male* (MSAM-7) es una amplia investigación que analiza la relación entre los STUI y la disfunción sexual. El autor analiza los puntos sobresalientes de esa investigación y de otras semejantes.

### Actividad sexual en varones de mayor edad

El *Cologne Male Survey*, un estudio poblacional alemán en 4 489 hombres de 30 a 80 años, reveló que mientras que el índice de relaciones cae con el tiempo, el 71.3% de los individuos de más edad aún se sienten atraídos por la actividad sexual regular. En este estudio, entre los varones de 60 a 69 años y de 70 a 80 años, el 66.1% y el 41.5%, respectivamente, refirieron mantener la actividad sexual al menos una vez por semana. Asimismo, el estudio mostró que entre el 31.5% y el 44% de los hombres de todas las edades están insatisfechos con su calidad de vida sexual, fenómeno que demuestra que la importancia de este aspecto de la vida persiste en edades avanzadas.

### *Influencia de los STUI sobre la satisfacción y disfunción sexual*

La evidencia en conjunto sugiere que el riesgo de disfunción sexual se correlaciona fuertemente con la presencia de STUI. La insatisfacción sexual aumenta en la medida que los síntomas son más graves; la continuidad de la actividad y de la satisfacción sexual son preocupaciones principales en sujetos con STUI.

Una investigación de origen francés comunitaria en más de 2 000 hombres de 50 a 80 años mostró que la gravedad de los STUI se relaciona en forma inversa con la satisfacción en la vida sexual. El nivel de insatisfacción se duplica en sujetos con STUI moderados y crece 4 veces en aquellos con manifestaciones más importantes.

Se realizó un estudio anglo francés en 117 varones donde se analizó la importancia de la sexualidad y de otros factores de calidad de vida. Los investigadores encontraron que los hombres con un puntaje superior a 7 en la escala *International Prostate Symptom Score* (IPS) refieren que la actividad sexual y la satisfacción son las áreas más afectadas por las manifestaciones prostáticas, por encima de otros aspectos como alteraciones en el dormir, ansiedad y descenso de las actividades recreativas.

### International Continence Society BPH Study

Abarcó 423 varones de 40 años o más de la población general y 1 271 hombres de 45 años o más asistidos en forma regular en clínicas urológicas de 12 países. Los resultados indicaron que la disfunción sexual es común en los pacientes con HPB así como en los hombres sin diagnóstico de patología prostática. Mediante el cuestionario de DE (ICSsex) se comprobó alguna alteración en la erección en el 53% de los participantes de la comunidad y en el 60% de aquellos pacientes tratados en centros de urología. El 47% y el 62% de los individuos de la comunidad refirieron menor eyaculación y dolor durante la eyaculación, respectivamente. Los porcentajes en aquellos enfermos con síntomas urológicos fueron de 5% y del 17%, en el mismo orden. El riesgo de disfunción sexual se correlacionó con la existencia de STUI.

En forma global, el 8% de los habitantes de la población general sintieron que sus vidas sexuales se habían deteriorado por la presencia de manifestaciones urinarias en comparación con el 46% de los enfermos urológicos. Los varones de todas las edades mostraron importante preocupación al respecto por el efecto sustancialmente desfavorable sobre la calidad de vida.

### Cologne Male Survey

Abarcó 4 489 individuos de 30 a 80 años que completaron un cuestionario. La investigación demostró que la prevalencia global de DE era del 19.2% pero que alcanzaba el 72% en hombres con STUI. Nuevamente se registró mayor frecuencia de DE en pacientes de más edad, con síntomas urinarios o sin ellos. La presencia de DE también se asoció con el antecedente de cirugía pelviana, hipertensión y diabetes.

### *Epidemiología de la DE masculina (EDEM)*

El EDEM fue un estudio realizado en España que incluyó 2 476 varones de 25 a 70 años sometidos a

entrevista y a un cuestionario. La frecuencia global de DE fue del 18.9% según el dominio de DE del *International Index of Erectile Function* (IIEF). También hubo una fuerte correlación entre la mayor edad y el riesgo de DE. Además, el estudio identificó numerosos factores de riesgo de DE, entre ellos, enfermedad prostática, diabetes, hipertensión, trastorno vascular periférico, patología pulmonar y cardíaca, reumatismo y alergia. Se detectó una correlación entre la gravedad de los síntomas prostáticos según la escala IPSS y la probabilidad de DE. El índice de riesgo ajustado por edad aumentó de 2.39 en pacientes con síntomas moderados a 6.47 en sujetos con manifestaciones urinarias graves.

### Cross National Study

Se llevó a cabo con la finalidad de determinar la prevalencia de DE en habitantes de Brasil, Italia, Japón y Malasia. Unos 2 400 participantes en forma global fueron entrevistados con un cuestionario específico. La DE se definió como la imposibilidad de lograr y mantener una erección satisfactoria. Según la frecuencia, la patología pudo ser leve, moderada o grave. La prevalencia de DE aumentó con la edad, con un patrón similar en los pacientes de los cuatro países. También se confirmó la asociación entre DE y la presencia de STUI, diabetes, enfermedad cardíaca, tabaquismo intenso y depresión.

### Multinational Survey of the Ageing Male (MSAM-7)

Es el estudio más amplio realizado hasta la fecha. Fue diseñado para establecer la verdadera relación entre los STUI y la función sexual determinada con una escala internacional. Mientras que los otros estudios se basaron esencialmente en valoraciones de DE, el MSAM-7 valoró todos los dominios de la actividad sexual, incluso TE e influencia en la calidad de vida.

Unos 14 000 hombres de 50 a 80 años, representativos de la población general de Estados Unidos, Reino Unido, Francia, Alemania, Italia, España y los Países Bajos recibieron por correo un cuestionario. Se estableció la frecuencia de relaciones sexuales, la incidencia de DE y de TE así como el nivel de deseo y de satisfacción sexual. También se evaluó la prevalencia de STUI y su influencia sobre la actividad sexual luego del ajuste según diversos parámetros de confusión (patologías asociadas y edad).

Los resultados de la IPSS revelaron que el 31% de los sujetos que respondieron presentaban evidencia de STUI moderados o graves (29% en Europa y 34% en los Estados Unidos) mientras que otro 59% refería manifestaciones leves. La prevalencia de STUI se relacionó con la edad; fue del 22% en sujetos de 50 a 59 años y del 45.3% en varones de 70 a 80 años ( $p < 0.01$ ).

La frecuencia promedio de relaciones sexuales por mes fue de 5.8, con muy pocas diferencias entre los habitantes de los distintos países (6.4 episodios en sujetos con manifestaciones leves o moderadas y 3.4 en aquellos con síntomas más importantes,  $p < 0.001$ ).

El cuestionario DAN-PSS mostró que el 49% de la muestra global tenía menor rigidez en las erecciones. La incidencia de DE aumentó progresivamente a medida que los STUI empeoraron (43% en sujetos con síntomas leves, 65.8% en pacientes con manifestaciones moderadas y 82.5% en individuos con

STUI graves). Es de destacar, señala el experto, que la relación entre la DE y la gravedad de los STUI estuvo presente en forma independiente de la presencia de otras patologías asociadas (diabetes, hipertensión, hiperlipidemia y patología cardíaca).

El 46% de la muestra refirió TE y el 5% tuvo ausencia completa de eyaculación. El 7% manifestó dolor. La incidencia de TE aumentó en relación directa con la gravedad de los STUI (41.8%, 61.4% y 76% en pacientes con manifestaciones leves, moderadas y graves, respectivamente). La frecuencia de TE también se elevó en relación con la edad e independientemente de la presencia de otras enfermedades. Las dificultades asociadas con los TE también aumentaron en sujetos con STUI graves; aunque sólo el 7% de los individuos refirieron dolor o malestar asociado con la eyaculación, la influencia adversa fue sustancial. La frecuencia de dolor o malestar se incrementó progresivamente en relación con la gravedad de los STUI.

Tanto en términos de DE como de TE se registró una fuerte asociación entre la gravedad de los STUI en cada categoría de edad.

La satisfacción sexual, determinada con la escala IIEF, declinó en relación con la gravedad de los STUI; 11.3% en pacientes con síntomas leves; 10.4% en sujetos con manifestaciones moderadas; y 9.2% en aquellos con STUI graves. También se asoció inversamente con la edad.

### Discusión

El deseo sexual se mantiene en edades avanzadas y muchos hombres continúan con una vida sexual activa. El MSAM-7 demuestra fehacientemente que la presencia de STUI es un fuerte factor predictivo de disfunción sexual, independientemente de la edad y de otros factores de riesgo. Los estudios futuros seguramente contribuirán a la comprensión de los mecanismos que asocian los STUI con la disfunción sexual. La evidencia global también indica que la disfunción sexual asociada con STUI/HPB va más allá de la DE; se extiende a todos los dominios de la sexualidad.

El MSAM-7 reveló que los TE ocurren casi con igual frecuencia que la DE en hombres con STUI; la eyaculación anormal representa un motivo particular de preocupación. Aun así, el abordaje del problema en la práctica diaria no parece ser el adecuado. En el MSAM-7, la proporción de enfermos con STUI que busca ayuda médica fue de sólo el 19%, fenómeno que pone en evidencia el rechazo o la falta de motivación para buscar asistencia. La disponibilidad de numerosas estrategias de tratamiento debe estimular que los enfermos comuniquen sus problemas al profesional y que éste indague específicamente acerca de STUI y parámetros de funcionalidad sexual. Paralelamente, los individuos deben conocer los efectos asociados con algunos de los tratamientos de la HPB.

### Conclusiones

La presencia de STUI en hombres europeos y estadounidenses es un importante factor de riesgo de disfunción sexual en todos los dominios y no sólo en términos de DE. Los TE son casi tan frecuentes como la DE.

## 6 - Nivel Sérico de Antígeno Prostático Específico y Sobrevida luego de la Radioterapia Externa por Carcinoma de Próstata

Roach M, Weinberg V, McLaughlin PW y colaboradores

Departments of Radiation Oncology, Medical Oncology and Urology; University of California, San Francisco, EE.UU.

[Serum Prostate-Specific Antigen and Survival after External Beam Radiotherapy for Carcinoma of the Prostate]

*Urology* 61(4):730-735, 2003

---

*En pacientes con cáncer de próstata de reciente diagnóstico y confinado a la glándula, el nivel de antígeno prostático específico antes del tratamiento predice la sobrevida.*

---

El nivel sérico del antígeno prostático específico (PSA) antes del tratamiento (pPSA) se correlaciona con la presencia de cáncer en la glándula y con el estadio patológico y la probabilidad de recidiva postratamiento. Sin embargo, no se conoce su capacidad predictiva de sobrevida. El *Radiotherapy Oncology Group* (RTOG) describió cuatro categorías pronósticas según el estadio clínico y el índice Gleason que permiten estimar la sobrevida a los 5, 10 y 15 años. Se vio que un pPSA de más de 20 ng/ml se asocia con mayor riesgo de metástasis y con la necesidad de tratamiento hormonal en pacientes con riesgo relativamente bajo. En esta oportunidad los autores determinan el poder predictivo del nivel de pPSA en una amplia cohorte de enfermos sometidos sólo a radioterapia (RT) externa.

La población final de análisis estuvo integrada por 927 pacientes evaluables entre 1987 y 1998. Los enfermos fueron clasificados según las categorías de riesgo propuestas por el RTOG: grupo 1 (índice Gleason 2 a 6 y estadio T1-2Nx); grupo 2 (índice Gleason 2 a 6 y estadio T3Nx o N+ o índice Gleason 7 y estadio T1-2Nx); grupo 3 (índice Gleason 7 y estadio T3Nx o N+ o índice de 8 a 10 y estadio T1-2Nx) y grupo 4 (índice Gleason 8 a 10 y estadio T3Nx o N+). Los tumores T2 de 5 cm por 5 cm de diámetro se consideraron T3. En función de esta clasificación se ha

descrito la sobrevida a 5, 10 y 15 años para cada grupo: 96%, 86% y 72% en el grupo 1; 94%, 75% y 60% en el grupo 2; 83%, 62% y 39% en el grupo 3 y 64%, 34% y 27% en los pacientes del grupo 4.

El punto primario de análisis en este estudio es la sobrevida global (*overall survival*, OS) o la muerte por cualquier causa. También se considera la sobrevida libre de progresión (*progression-free survival*, PFS: muerte por cualquier causa luego de la recidiva bioquímica) y el tiempo libre de recidiva bioquímica del PSA (*freedom from biochemical failure*, FFPF).

La concentración promedio del pPSA aumentó en forma directa con el grupo de riesgo; el porcentaje de individuos con PSA de 20 ng/ml o más antes de la terapia aumentó de un 19% en sujetos del grupo 1 al 60% en los pacientes del grupo 4. La relación entre los grupos de riesgo según la clasificación del RTOG y el fracaso bioquímico, PFS y OS fue muy significativa ( $p < 0.0001$ ).

Para el análisis de variables únicas se establecieron tres subgrupos de pacientes según la concentración de pPSA: inferior a 10 ng/ml; entre 10 y 20 ng/ml y por encima de 20 ng/ml. El nivel de pPSA ejerció el efecto más fuerte sobre la FFPF ( $p < 0.0001$ ); de hecho, un pPSA de más de 20 ng/ml afectó sustancialmente la PFS ( $p < 0.0001$ ) y la OS ( $P = 0.001$ ). Aunque los pacientes de más de 75 años tuvieron la menor OS no se registró influencia de la edad sobre la FFPF o la PFS.

Con la finalidad de conocer el efecto del pPSA en forma independiente se aplicó el modelo de variables múltiples con inclusión de la edad (por debajo o por encima de los 75 años), la concentración de PSA (inferior o superior a los 20 ng/ml) y el riesgo RTOG. De esta manera se comprobó que el riesgo RTOG, el nivel de pPSA y la edad fueron factores predictivos independientes de OS. Asimismo, el riesgo RTOG y el pPSA predijeron independientemente la PFS y la FFPF.

Se han propuesto numerosos modelos pronósticos para pacientes con cáncer de próstata sometidos a RT o cirugía. Por lo general, estos modelos identificaron el pPSA como el factor predictivo más fuerte de recidiva bioquímica. En este estudio se confirma este fenómeno: el nivel de pPSA fue un elemento pronóstico significativo e independiente de la OS. Sin embargo, aún debe evaluarse la importancia del pPSA en el espectro intermedio (entre 10 y 20 ng/ml) en términos de evolución y la relación existente entre la recurrencia bioquímica y la progresión de la patología. Si bien la existencia de patologías simultáneas puede afectar considerablemente la evolución de los enfermos con cáncer de próstata no hay motivo para suponer que los pacientes con mayor concentración de pPSA tengan más situaciones patológicas asociadas, afirman los expertos. El análisis actual demuestra que el nivel de pPSA es un importante factor predictivo de sobrevida en sujetos con cáncer de próstata confinado a la glándula. Es de esperar que estos hallazgos faciliten el abordaje de los pacientes con cáncer prostático de reciente diagnóstico, concluyen.



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

## 7 - Evaluación del Daño del ADN Nuclear en los Espermatozoides de Hombres Infértiles con Varicocele

Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK y colaboradores

Glickman Urological Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, EE.UU.

[Evaluation of Nuclear DNA Damage in Spermatozoa from Infertile Men with Varicocele]

Fertility and Sterility 80(6):1431-1436, Dic 2003

---

*Los hombres con infertilidad y varicocele tienen mayor daño del ADN en espermatozoides, aparentemente como consecuencia del nivel elevado de estrés oxidativo seminal.*

---

En aproximadamente el 15% de la población general y en el 19% al 41% de los varones que consultan por esterilidad hay varicocele. Asimismo, la incidencia de varicocele en hombres con infertilidad secundaria oscila entre el 70% y el 80%. Muchos pacientes con varicocele también tienen alteración de la espermatogénesis, fenómeno que se atribuye a varios factores. Entre ellos cabe destacar el reflujo de metabolitos tóxicos de origen adrenal o renal, el estado hormonal alterado, la hipertensión en el lecho venoso espermático, la hipoxia testicular secundaria al trastorno circulatorio y la regulación térmica anormal. Un estudio mostró una reducción significativa en los niveles de ADN polimerasa en los extractos de tejido testicular de hombres infértiles con varicocele.

Otro factor que podría contribuir con el daño del ADN en esperma es el estrés oxidativo seminal (EOS). Una investigación reciente mostró un elevado nivel de EOS, a juzgar por el aumento en la concentración de especies reactivas de oxígeno (ERO) y la menor capacidad total antioxidante, tanto en hombres fértiles como infértiles con varicocele. El incremento del EOS podría originar disfunción espermática por diversos mecanismos, entre los cuales se debe mencionar la oxidación de lípidos de la membrana plasmática y la alteración del metabolismo, motilidad y capacidad fertilizante de los espermatozoides. Además, se ha visto que el EOS afecta la integridad de la cromatina espermática.

Estudios recientes indican que el incremento del daño del ADN nuclear afecta fuertemente y en forma negativa la fertilidad natural y asistida.

En opinión de los autores, la disfunción espermática en hombres con varicocele podría relacionarse, al menos en parte, con mayor EOS (hallazgo habitual en estos enfermos). En el trabajo actual se analiza y compara el nivel de daño de ADN nuclear mediante el estudio de la estructura de la cromatina y del estrés oxidativo.

La investigación abarcó 31 hombres con antecedente de infertilidad de al menos 1 año de duración. El diagnóstico de varicocele se basó en el examen clínico y estudio Doppler color. Un total de 16 enfermos tenían

varicocele izquierdo (grupo 1) mientras que 15 tenían examen testicular normal (grupo 2). También se estudiaron 16 voluntarios fértiles.

Las muestras de semen se obtuvieron por masturbación después de 48 a 72 horas de abstinencia sexual. La concentración y motilidad de los espermatozoides se evaluó en forma manual. La morfología se conoció en preparados teñidos con colorantes convencionales, según los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud. Se determinó la concentración de leucocitos en semen mediante tinción con mieloperoxidasa. El nivel de EOS y la capacidad antioxidante total se valoraron con quimioluminiscencia. Mediante citometría de flujo se conocieron los daños de la cromatina nuclear.

Los hombres infértiles con varicocele presentaron significativamente menor concentración, motilidad y formas normales en semen en comparación con los controles fértiles. La misma diferencia se registró en comparación con pacientes infértiles sin varicocele. Los índices de estrés oxidativo (ERO, capacidad antioxidante total y relación entre ambos parámetros) estuvieron alterados en pacientes con varicocele. La patología se correlacionó en forma significativa con menor capacidad antioxidante total aun después de considerar parámetros espermáticos convencionales y estado de fertilidad.

Los enfermos con varicocele tuvieron un índice de fragmentación del ADN (%DFI) significativamente más alto que los voluntarios fértiles (25% versus 15%,  $p = 0.002$ ). Asimismo, los pacientes con varicocele tuvieron %DFI más elevado que los sujetos infértiles con examen digital normal; no obstante, la diferencia entre estos dos grupos no fue significativa (25% versus 20%,  $p = 0.12$ ). El análisis de varianza reveló que el varicocele se asocia significativamente con %DFI luego del control según parámetros espermáticos convencionales y estado de infertilidad. En los sujetos con varicocele, el %DFI se correlacionó en forma negativa con la concentración espermática, motilidad y cantidad de formas normales. El nivel de ERO se correlacionó en forma positiva con el %DFI en sujetos con varicocele.

A pesar de la elevada frecuencia de varicocele en la población de hombres con infertilidad y de la demostración de que la patología afecta desfavorablemente la función espermática, sorprende la falta de conocimiento en relación con los mecanismos involucrados en dicha asociación. Los resultados de este trabajo sugieren que los hombres infértiles con varicocele tienen esperma con un nivel significativamente mayor de daño de la cromatina nuclear.

Los varicoceles, señalan los autores, se asocian fuertemente con estrés oxidativo. Esta relación puede obedecer a una mayor concentración de óxido nítrico y liberación de sintetasa de óxido nítrico y de xantina oxidasa en las venas espermáticas dilatadas. Debido a que la evidencia global sugiere que los niveles altos de óxido nítrico intervienen en la fragmentación del ADN en los espermatozoides de pacientes infértiles, puede concluirse que el daño del ADN se relaciona con el EOS. La investigación futura deberá dilucidar el mecanismo por el cual el estrés oxidativo induce daño de cromatina y si la reparación del trastorno vascular se asocia con recuperación de la fertilidad, concluyen los expertos.

## 8 - Duración Óptima de la Terapia Antibiótica en la Infección No Complicada del Tracto Urinario en Mujeres de Edad Avanzada

Vogel T, Verreault R, Gourdeau M y colaboradores

Unité de Recherche en Gériatrie de l'Université Laval, Hôpital du St.-Sacrement, Québec, Canadá

[Optimal Duration of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Urinary Tract Infection in Older Women: A Double-Blind Randomized Controlled Trial]

Canadian Medical Association Journal 170(4):469-473, Feb 2004

*El tratamiento con ciprofloxacina por vía oral durante 3 días es similar en eficacia al de 7 días, en mujeres de edad avanzada con infección urinaria no complicada. Además, el esquema de corta duración se asocia con menor frecuencia de efectos adversos.*

La infección del tracto urinario (ITU), una de las patologías infecciosas más frecuentes en mujeres seniles, se asocia con morbilidad considerable. Los factores que contribuyen con la mayor incidencia de ITU con la edad incluyen anomalías de la vía urinaria, cambios hormonales, declinación del funcionamiento del sistema inmunológico, incontinencia, desnutrición, incapacidad funcional y patologías intercurrentes. La duración óptima del tratamiento antibiótico en mujeres de edad avanzada aún es tema de debate. La terapia corta (por ejemplo, 3 días) aunque es eficaz en enfermas jóvenes no ha sido estudiada en pacientes seniles, tal vez por la creencia de que esta población es más vulnerable.

En muchas instituciones geriátricas el tratamiento antibiótico de las ITU oscila entre 5 y 10 días. Sin embargo, un curso más breve podría asociarse con mayor adherencia y menor riesgo de interacciones farmacológicas y efectos adversos. En este estudio controlado, aleatorizado y a doble ciego, los autores comparan la eficacia de ciprofloxacina oral durante 3 días y 7 días (Cip3 y Cip7, respectivamente) en mujeres de edad avanzada con ITU no complicada.

Se incluyeron pacientes de 65 años o más con cistitis o ITU bajo. El diagnóstico se basó en los siguientes criterios: bacteriuria significativa (como mínimo 105 unidades formadoras de colonias de un único uropatógeno por ml de orina) acompañada de al menos uno de seis síntomas: disuria, mayor frecuencia, urgencia, dolor suprapúbico, ardor e inicio o agravamiento de la incontinencia urinaria. Se excluyeron enfermas con pielonefritis o *shock séptico*, pacientes tratadas con antibióticos en los 3 días previos, mujeres con descenso de la depuración de creatinina, con hipersensibilidad a las quinolonas y con alteraciones estructurales o funcionales de la vía urinaria.

Las enfermas fueron asignadas en forma aleatoria a dos grupos de tratamiento: 250 mg de ciprofloxacina por vía oral dos veces por día seguida de placebo dos veces por día otros 4 días (Cip3) o ciprofloxacina en dosis de 250 mg dos veces por día, durante 7 días (Cip7). En la primera consulta se conocieron las

características demográficas e historia de ITU previas. El estado funcional se conoció con la *Système de mesure de l'autonomie fonctionnelle* (SMAF) de 29 secciones que evalúa la funcionalidad en las actividades cotidianas. Los valores más altos significan un nivel más bajo de autonomía funcional.

El cultivo de orina se repitió al quinto y al noveno día de iniciado el tratamiento. Seis semanas después de la aleatorización, las pacientes fueron nuevamente evaluadas para determinar el índice de recidiva.

Un total de 183 enfermas fueron aleatoriamente asignadas a Cip3 o Cip7 (n: 93 y 90, respectivamente). Las características basales fueron semejantes en ambos grupos, con excepción del dolor suprapúbico que fue más común en mujeres del grupo Cip7. En el 71% y 15.8% de los casos se cultivó *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae*, respectivamente. No hubo evidencia de resistencia bacteriana a la ciprofloxacina.

El análisis final se basó en 88 mujeres del grupo Cip3 y 75 del grupo Cip7.

No se comprobaron diferencias significativas en el índice de erradicación bacteriana a los 2 días de completado el tratamiento (98% en Cip3 y 93% en Cip7,  $p = 0.16$ ). El límite superior del intervalo de confianza (-11.9% a 1.9%) estuvo muy por debajo del establecido de antemano (10%), fenómeno que sugiere que el tratamiento durante 3 días no es inferior en eficacia al de 7 días. Tampoco se registraron diferencias en el índice de reinfección o recaída a las 6 semanas de completada la terapia.

Los síntomas mejoraron considerablemente en los dos grupos a los 2 días de finalizado el esquema terapéutico: el 98% de las enfermas de Cip3 y el 92% de las del grupo Cip7 refirieron desaparición o mejoría de al menos un síntoma.

La proporción de mujeres que refirió un efecto adverso asociado con el uso de ciprofloxacina fue mayor en el grupo Cip7. Específicamente, la mayor frecuencia de somnolencia, pérdida de apetito y náuseas o vómitos fue estadísticamente significativa en el grupo Cip7. Por su parte, el número promedio de efectos adversos por paciente fue más bajo en el grupo Cip3 respecto de Cip7 (0.9 *versus* 1.6 a los 5 días y 1.2 *versus* 2.1 a los 9 días, ambos con  $p < 0.001$ ).

Los resultados de este estudio a doble ciego aleatorizado y controlado sugieren que un curso de ciprofloxacina de 3 días no es inferior en eficacia al esquema de 7 días en mujeres de edad avanzada con ITU no complicada. En cambio, la frecuencia de efectos adversos fue considerablemente mayor en enfermas tratadas durante más días.

La elección del antibiótico de primera línea para la terapia de ITU es controvertida. La droga de elección en el tratamiento empírico de mujeres jóvenes es trimetoprima-sulfametoxazol, pero se asocia con elevado índice de resistencia bacteriana en pacientes de más edad, señalan los autores. La consideración de ciprofloxacina en este estudio tuvo que ver con su eficacia bien documentada contra la mayoría de los uropatógenos que se aíslan en enfermos seniles y con el bajo índice de resistencia bacteriana. El tratamiento de menor duración se acompaña de mayor cumplimiento y de menor posibilidad de interacciones farmacológicas, un punto de particular interés en enfermos de edad avanzada.

## 9 - Linfedema en la Neoplasia Urológica

Okeke AA, Bates DO y Gillatt DA

Bristol Urological Institute, Southmead Hospital; Microvascular Research Laboratories, Department of Physiology, Preclinical Veterinary School, University of Bristol, Reino Unido

[*Lymphoedema in Urological Cancer*]

*European Urology* 45(1):18-25, Ene 2004

---

*El linfedema asociado a neoplasias urológicas puede ser de origen iatrogénico o secundario al compromiso de los ganglios linfáticos.*

---

El linfedema se define como la tumefacción crónica de un tejido, congénita o adquirida, debido a trastornos en el drenaje linfático. La patología asociada con neoplasias puede deberse al compromiso tumoral de los linfáticos o a las intervenciones terapéuticas.

Las células tumorales producen factores angiogénicos, principalmente factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que permiten su crecimiento y metástasis. Sin embargo, se desconoce si el compromiso tumoral de los linfáticos lo ocasiona la inducción de la linfangiogénesis por la producción de estos factores. El VEGF-A está sobreexpresado en las neoplasias urológicas, el VEGF-C y su receptor VEGF R3 están involucrados en la metástasis hacia los ganglios linfáticos del cáncer de próstata. Se desconoce si los VEGF están involucrados en la generación de linfedema posquirúrgico. Aunque estudios recientes vincularon el linfedema en el cáncer de mama con problemas vasculares y linfáticos, el paralelismo con el linfedema de miembros inferiores no está establecido.

### *Drenaje linfático de los órganos urológicos*

Los riñones poseen un abundante drenaje linfático, que se une en troncos linfáticos que se dirigen hacia el hilio. Estos avanan en 2 o 3 ganglios hiliares, y en los ganglios paraaórticos en la izquierda y en los ganglios interaortocava y paracava en la derecha. El flujo linfático renal corresponde al 1% del flujo plasmático renal, y aumenta con la presión intersticial. Debido a la abundancia de linfáticos y a sus intercomunicaciones, el linfedema asociado con la neoplasia renal es extremadamente infrecuente, aunque la tumefacción de los miembros inferiores relacionada con el compromiso de la vena cava inferior por el carcinoma de célula renal no lo es.

Por otra parte, los capilares linfáticos de los testículos drenan el intersticio testicular. Los vasos linfáticos de las gónadas viajan a través del cordón espermático hacia los ganglios paraaórticos y paracava. Los tumores testiculares se diseminan hacia estos ganglios retroperitoneales, cuyo agrandamiento puede producir tumefacción bilateral de los miembros inferiores debido a obstrucción de la vena cava. La próstata y la vejiga son ricas en vasos linfáticos, que drenan en los grupos de ganglios linfáticos obturador, ilíaco interno y presacro y posteriormente en los ganglios ilíacos. Aunque el

cáncer de próstata es la neoplasia urológica más común, la incidencia y prevalencia del linfedema son desconocidas, y tema de investigación actual. Los linfáticos del pene drenan bilateralmente. Los linfáticos de la uretra del tejido eréctil drenan mediante los ganglios pudendos internos hacia los ganglios ilíacos internos. Los linfáticos del glande desembocan en los ganglios inguinales profundos e ilíacos externos. Los linfáticos de la piel del pene y del escroto avanan en los ganglios inguinales superficiales. Los tumores de pene con frecuencia se diseminan hacia los ganglios linfáticos inguinales produciendo linfedema en miembros inferiores y genitales.

### *Mecanismo del linfedema*

El drenaje linfático de la piel consta de los linfáticos iniciales, que se unen para formar los precolectores y colectores linfáticos. Estos drenan en los conductos linfáticos, que contienen músculo liso y válvulas, que desembocan en los ganglios linfáticos. El transporte linfático depende en gran medida de la contracción segmentaria de los linfangiones, que generan la fuerza de succión que promueve la absorción de líquido intersticial y expelen linfa hacia los conductos colectores. En el linfedema secundario asociado con neoplasias urológicas o con su terapia, uno o más de los mecanismos descritos se encuentran alterados.

La infiltración tumoral, la interrupción quirúrgica o la fibrosis asociada a la radioterapia podrían producir estasis linfática que evita la eliminación de proteínas y de metabolitos celulares en el espacio extracelular. El efecto osmótico coloidal de lo anterior aumenta las presiones oncótica e hidrostática intersticial. La infiltración de macrófagos produce una respuesta inflamatoria crónica que culmina con el depósito de fibroblastos, adipocitos y queratinocitos. La membrana basal de los vasos linfáticos incrementa su espesor, se produce fragmentación y degeneración de fibras elásticas, aumenta el depósito de fibras de colágeno que conduce a la tumefacción y a la fibrosis tisular progresiva. La presencia de linfedema predispone a celulitis y linfangitis, que exacerban la patología.

El mecanismo del linfedema de miembros inferiores en las neoplasias urológicas presenta similitudes y diferencias con el asociado al cáncer de mama. El linfedema posmastectomía es adjudicado a la obstrucción linfática con reducción del flujo linfático, dilatación de los linfáticos distales y acumulación de líquido extracelular con elevado contenido de proteínas.

Estudios recientes cuestionaron estos conceptos fundamentales. Un grupo de investigadores demostró que el líquido del edema posmastectomía presenta menores concentraciones de proteína. Además, en el linfedema asociado con el cáncer de mama los linfáticos iniciales en el brazo afectado son menores que los del miembro contralateral. Otros autores demostraron que la alteración linfática podría ser regional. En vista de lo anterior, los mecanismos de la microcirculación que producen linfedema deben ser evaluados. Las nuevas hipótesis formuladas respecto de otros factores que contribuyen en el linfedema crónico incluyen mayor tasa de filtración capilar, menor permeabilidad capilar frente a proteínas y mayor degradación de proteínas por los macrófagos tisulares.

La mayor tasa de filtración capilar podría deberse al aumento de capilares o a neovascularización. Respecto de la fisiopatología del linfedema existe gran confusión en cuanto a conceptos básicos, por ejemplo, se desconoce si el flujo linfático o su velocidad están disminuidos en el linfedema.

#### *Etiología y prevalencia en el cáncer urológico*

El linfedema en las neoplasias urológicas puede ser iatrogénico o secundario al compromiso tumoral de los ganglios linfáticos. El primero se debe a la lesión traumática quirúrgica o a la fibrosis por radiación que oblitera los canales linfáticos. El aumento de la resistencia linfática inicia los eventos del linfedema secundario. La entidad es poco común en caso de neoplasia de los órganos urológicos abdominales y pelvianos, debido a sus ricas anastomosis y a la bilateralidad del drenaje linfático. En contraste, la metástasis en los ganglios linfáticos afecta hasta el 35% de las neoplasias de pene, con valores que varían entre el 50% y 100% después de la disección de los ganglios inguinales. La incidencia y la prevalencia del linfedema en otras neoplasias urológicas son desconocidas.

#### *Importancia clínica del linfedema*

El miembro afectado presenta tumefacción con incremento de pliegues cutáneos, aumento del turgor dérmico, hiperqueratosis y papilomatosis. El signo de Stemmer, la imposibilidad de pellizcar la piel en la base del segundo dedo del pie debido al engrosamiento de los pliegues cutáneos, es un signo clínico útil. Otras características clínicas incluyen imposibilidad de usar calzado, prurito, sensación quemante, trastornos del sueño y caída del cabello. Las discapacidades incluyen dolor, pesadez, disminución de la movilidad, alteración de la función y problemas musculoesqueléticos y articulares progresivos. Estos pacientes también pueden manifestar ansiedad, depresión, problemas de adaptación y dificultades en las funciones doméstica, social y sexual. Las complicaciones a largo plazo comprenden episodios inflamatorios recurrentes y excepcionalmente, cambio maligno. El diagnóstico diferencial incluye insuficiencia venosa crónica, mixedema, lipedema y linfedema maligno.

#### *Diagnóstico*

En las etapas iniciales de la enfermedad y en pacientes con etiología mixta el diagnóstico no siempre es fácil, por lo que se necesitan procedimientos adicionales. La linfangiografía permite la visualización de los vasos y ganglios linfáticos, aunque es invasiva y de difícil realización, especialmente en presencia de tumefacción importante. Su empleo está limitado a la evaluación prequirúrgica. Por otra parte, la linfocentellografía isotópica es la prueba utilizada con mayor frecuencia para el diagnóstico de linfedema. La resonancia magnética y la tomografía computada ofrecen evidencia objetiva de los cambios estructurales. La ultrasonografía Doppler constituye una investigación auxiliar que permite la exclusión de edema de etiología venosa o mixta, particularmente importante cuando se considera la cirugía en miembros inferiores. Otros procedimientos incluyen microlinfangiografía con fluorescencia, impedancia bioeléctrica y tonometría tisular.

#### *Tratamiento*

Los objetivos terapéuticos comprenden la reducción de la tumefacción, restitución de la forma y la prevención de episodios inflamatorios como la celulitis recurrente. El tratamiento puede dividirse en tres partes que incluyen terapia física, medidas farmacológicas y cirugía, complementadas con la educación del paciente. El enfermo debe conocer los factores que empeoran la entidad, evitar lesiones en piel y el empleo de ropa o de accesorios que puedan provocar traumatismos cutáneos. Por otra parte, el objetivo de la terapia física incluye el control de la formación de la linfa y el mejoramiento del drenaje linfático.

La elevación del miembro afectado por encima de nivel del corazón mejora la circulación venosa y linfática. Los cambios en la presión tisular local asociada con la contracción muscular durante el ejercicio mejoran el drenaje del líquido y proteínas intersticiales hacia los linfáticos iniciales, fenómeno que produce mayor llenado de los linfangiones que son estimulados a contraerse por distensión. La compresión externa aumenta la presión del líquido intersticial, reduciendo el ingreso de líquido y proteínas del compartimento vascular hacia el espacio intersticial. Los dispositivos de compresión también protegen la piel de los traumatismos. Los métodos de compresión incluyen vendaje, prendas de vestir y dispositivos de compresión estática. La compresión neumática implica una bota inflable conectada a una bomba de aire que produce desplazamiento de líquido y reducción del volumen del miembro. Es ampliamente utilizada en combinación con el vendaje. El masaje suave facilita el transporte linfático a través de los canales sanos y colaterales.

En la actualidad la terapia linfática descongestiva es la base del tratamiento. Combina masaje suave de los linfáticos superficiales, cuidado de la piel, vendaje compresivo y ejercicio.

En cuanto a la terapia farmacológica, un estudio reveló que las benzopironas reducen el linfedema en miembros superiores e inferiores, probablemente por la proteólisis mediada por macrófagos. Los diuréticos poseen limitada eficacia en los estadios tempranos, sin efectos duraderos. Por otra parte, la cirugía no es una opción en el linfedema maligno. Puede ser considerada cuando los métodos conservadores fracasan y en miembros con tumefacción y fibrosis importantes si el paciente no presenta cáncer. Los procedimientos quirúrgicos comprenden anastomosis linfovenosa y reconstrucción linfática mediante técnicas microquirúrgicas que mejoran el drenaje. Las cirugías de reducción del miembro son la base del tratamiento quirúrgico en los estadios más avanzados. Estas incluyen la eliminación radical de la piel edematosa y del compartimento epifascial y el injerto de piel.

#### *Conclusión*

La epidemiología del linfedema asociada con neoplasias urológicas en la práctica cotidiana es desconocida. En el linfedema avanzado la eficacia terapéutica es limitada, posiblemente debido al escaso conocimiento de la fisiopatología. Por lo tanto, el diagnóstico temprano es vital debido a que la terapia es más eficaz.

## 10 - Metabolismo de la Testosterona, Relaciones entre Dosis y Respuesta y Polimorfismos del Receptor. Selección de Consideraciones Farmacológicas y Toxicológicas sobre los Beneficios Frente a los Riesgos de la Terapia con Testosterona en Hombres

Oettel M

Jena, Alemania

[*Testosterone Metabolism, Dose-Response Relationships and Receptor Polymorphisms: Selected Pharmacological/Toxicological Considerations on Benefits versus Risks of Testosterone Therapy in Men*]

**Aging Male** 6(4):230-256, Dic 2003

---

*La terapia con testosterona solamente debe ser utilizada en hombres con hipogonadismo que presentan sintomatología clínica clara y estable.*

---

### Introducción

En los últimos años, el riesgo relativo de los efectos adversos de la terapia con testosterona en el hombre con hipogonadismo disminuyó junto con el aumento de la experiencia clínica y la variedad de opciones terapéuticas. En la presente revisión el autor describe ciertos aspectos farmacológicos y toxicológicos de la testosterona y analiza las relaciones, probadas o hipotéticas, entre los efectos adversos y el metabolismo de la testosterona, las relaciones entre dosis y respuesta y los polimorfismos del receptor de andrógenos.

### Modo de acción

El principal modo de acción de la testosterona se produce mediante un receptor de andrógenos (RA). La diversidad de acciones androgénicas de la testosterona se debería a que también es una prohormona, y

muchas de sus acciones en diferentes tejidos están mediadas por sus metabolitos. Por ejemplo, la hormona es convertida de forma irreversible por dos subtipos de 5 $\alpha$ -reductasa en 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT), principal andrógeno de la próstata, y en 17 $\beta$ -estradiol por acción de una aromatasa.

Por otra parte, el músculo está casi desprovisto de actividad 5 $\alpha$ -reductasa y por lo tanto la testosterona es la principal hormona promotora del anabolismo en el músculo esquelético. La conversión de la testosterona en los diferentes tejidos en distintos metabolitos y la capacidad activadora de éstos en los RA es responsable de su perfil farmacodinámico diverso. Las acciones específicas de la testosterona podrían estar asociadas con que ciertos correguladores del RA están distribuidos heterogéneamente en el organismo. Respecto de la aromatización de la testosterona a 17 $\beta$ -estradiol, se conoce sólo un gen para la expresión de la aromatasa. Sin embargo, la especificidad de la aromatización de la testosterona depende del control de promotores específicos de tejidos y es regulada por distintas cohortes de factores de transcripción. La formación de estrógenos está controlada por los glucocorticoides y por diferentes promotores dependientes del AMPc del gen de la aromatasa.

Por último, la evidencia indica la rápida activación de cascadas de señalización de quinasas y de la modulación de los niveles intracelulares de calcio por los andrógenos. Esta acción no genómica rápida de la testosterona se produciría en varios efectos celulares. La acción no genómica de la testosterona también está mediada por al menos dos proteínas de unión a andrógenos, el RA nuclear y la globulina transportadora de hormona sexual.

### Mecanismo de acción anabólica en el músculo

La administración de testosterona a hombres con hipogonadismo produce un incremento de las proteínas del músculo esquelético contráctil y no contráctil y una mayor incorporación de la leucina en el músculo. Los andrógenos aumentan la masa y fuerza muscular mediante la mayor utilización eficiente de aminoácidos y acentúan la expresión del RA. La testosterona podría aumentar la masa muscular mediante la alteración de los factores de crecimiento muscular.

Uno de los mecanismos propuestos por los cuales la hormona incrementa la masa muscular comprende la alteración de los factores de crecimiento muscular. La administración de factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) estimula la síntesis de proteína en el músculo esquelético. Los andrógenos son necesarios en la producción local de IGF-I, independientemente de los niveles sistémicos de IGF-I y de la tasa de producción de la hormona de crecimiento. Las interacciones entre la testosterona y el sistema IGF-I son factores adicionales que explican los efectos anabólicos en el músculo. En contraste, los estrógenos y los andrógenos no aromatizables no elevan las concentraciones sistémicas de IGF-I en los seres humanos.

El incremento de los niveles de miostatina está asociado con pérdida muscular. Las deficiencias de hormona de crecimiento y de testosterona asociadas con el envejecimiento podrían producir un aumento en la expresión de miostatina y una disociación de los

efectos de IGF-I en la síntesis de proteínas musculares. En este contexto, podría considerarse que los andrógenos ejercerían sus efectos anabólicos, al menos en parte, mediante supresión directa o indirecta de la miostatina. En otro orden, la evidencia indirecta sugiere que los efectos anabólicos de la testosterona en el músculo esquelético estarían mediados por una acción antiglucocorticoidea. Existe un elevado grado de similitud entre RA y el receptor glucocorticoide. La testosterona posee un elevado nivel de afinidad por el receptor glucocorticoide y evidencia efectos antagónicos contra los glucocorticoides endógenos. Estas observaciones se ven confirmadas por el hecho de que el antagonismo de los glucocorticoides evita la atrofia muscular en hombres sometidos a orquidectomía.

Otro modo indirecto de acción de la acción antiglucocorticoidea de la testosterona radicaría en la interferencia con la acción glucocorticoidea a nivel del gen al actuar sobre los elementos de respuesta hormonal. A pesar de las acciones positivas de la testosterona en dosis fisiológicas sobre la fuerza muscular, las alteraciones del tejido conectivo en hombres eugonadales se asocian con efectos nocivos en la fortaleza del tendón. La evidencia indica que el uso exagerado de anabólicos produce displasia de las fibrillas del colágeno tendinoso.

### *Eritropoyesis*

Está bien documentado el efecto estimulante de la testosterona en la eritropoyesis, con una relación entre dosis y respuesta. La DHT es más activa que la testosterona en la estimulación de la eritropoyetina. La testosterona también fomenta la proliferación de los progenitores eritroides (en ausencia de eritropoyetina) y, en cierta medida, de progenitores mieloides. En tercer lugar, la administración de la hormona aumenta el 2,3-difosfoglicerato, fenómeno que facilita la liberación de oxígeno de la hemoglobina hacia los tejidos. La aplicación de DHT produce incrementos importantes en la hemoglobina y el hematocrito, con policitemia en algunos casos. La administración transdérmica de testosterona está asociada con una menor frecuencia de policitemia.

### *Metabolismo lipídico*

Normalmente, en hombres de mediana edad la testosterona endógena está positivamente correlacionada con los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y de apolipoproteína B, mientras que el 17 $\beta$ -estradiol se asocia con la apolipoproteína E. Sin embargo, la administración de testosterona podría afectar negativamente el perfil de las lipoproteínas e incrementa el riesgo de enfermedad cardíaca aterosclerótica. La administración de testosterona a ancianos con hipogonadismo se asocia con un leve aumento del HDLc. Estudios con sujetos de mediana edad indican una relación directa entre la hormona y el HDLc y una correlación inversa entre la testosterona y el volumen de grasa visceral. El empleo terapéutico de la testosterona en hombres con patología cardiovascular es un tema que genera polémica y que requiere mayor profundización.

La evidencia indica que los niveles de testosterona son inferiores en los varones con enfermedades cardiovasculares, indicativo de un posible papel protector de la hormona. Sin embargo, el autor estima necesaria la evaluación crítica mediante futuras investigaciones. Un grupo observó una relación inversa entre los niveles de testosterona y la aterosclerosis aórtica en 1 032 hombres no fumadores. Otros investigadores revelaron que la supresión de testosterona en sujetos con cáncer de próstata está asociada con rigidez arterial. Por otra parte, la disminución de los niveles de andrógenos está asociada con la menor expresión de los genes involucrados en la síntesis de ácidos grasos y de colesterol. Varios estudios demostraron los efectos favorables del tratamiento con testosterona en la distribución de la grasa tisular, sensibilidad a la insulina, perfil lipídico y presión arterial en hombres con síntomas de síndrome metabólico. La administración de la hormona en hombres con hipogonadismo reduce notablemente la grasa visceral. Investigadores comprobaron que la mesterolona no aromatizable (derivado de DHT) posee efectos sobre lípidos y lipoproteínas. La administración del agente reduce el tejido adiposo visceral, el índice de masa corporal, el colesterol total, los triglicéridos y la presión diastólica, indicativo de que los efectos androgénicos dependen en parte de la 5 $\alpha$ -reducción. Las acciones sobre el perfil lipídico y la distribución de la grasa corporal no pueden ser producidas por los estrógenos. Sin embargo, el índice de masa corporal y la grasa visceral están positivamente relacionados con los últimos.

### *Conducta agresiva*

La asociación entre agresividad y terapia con testosterona es una discusión permanente en la psiconeuroendocrinología. Aunque en animales está demostrada la influencia de los andrógenos en la conducta agresiva, estos modelos tienen un valor limitado en el hombre. Está confirmado que los efectos más importantes sobre el sistema nervioso central de la testosterona dependen totalmente o en parte en la aromatización local a estrógenos. Sin embargo, los niveles elevados de testosterona en varones parecen fomentar conductas dominantes, que algunas veces puede ser agresiva o adquirir la forma de comportamiento antisocial.

La testosterona afecta la conducta y responde a ella. El acto de competir para dominar afecta los niveles de la hormona de dos formas. En primer lugar, la testosterona aumenta ante un desafío, como respuesta anticipatoria a una competencia. Después de la última, la testosterona aumenta en los ganadores y disminuye en los perdedores. La mayoría de los estudios epidemiológicos no revela relación significativa entre los niveles de testosterona y una o varias medidas de agresividad. Sin embargo, la administración de dosis elevadas de la hormona produce un discreto riesgo de efectos psicológicos en la mayoría de los casos. Por otra parte, los hombres con hipogonadismo que experimentan ciertas variaciones en el estado de ánimo podrían beneficiarse con la administración de testosterona.

### *Andrógenos y próstata*

Los RA están ampliamente distribuidos en la próstata, por ende la testosterona puede afectar los niveles del antígeno prostático específico, aumentar el tamaño de la glándula y activar neoplasias ocultas. Los andrógenos podrían activar la proliferación de células prostáticas mediante la estimulación de la síntesis de factores de crecimiento. Aunque no existe evidencia de que los niveles normales de testosterona promuevan el desarrollo de cáncer de próstata, la administración exógena puede acentuar una neoplasia preexistente. Sin embargo, un estudio reveló que los sujetos con niveles elevados de testosterona o de IGF-I (cuartilo superior) duplican el riesgo de sufrir cáncer de próstata

Por otra parte, está probada la relación inversa entre los niveles de testosterona y la malignidad de la neoplasia. Los hombres con niveles bajos de testosterona total o libre presentan mayor prevalencia de lesiones detectables mediante biopsia. Existe polémica respecto de la relación entre la hipertrofia prostática benigna (HPB) y el control hormonal. Está demostrado que el volumen de la HPB se correlaciona con los niveles de testosterona libre y estrógenos. El hallazgo sugiere que los andrógenos, actuando de forma sinérgica con los estrógenos, serían factores importantes en la persistencia de la entidad. Podría asumirse que la estimulación androgénica persistente junto con cierta sinergia estrogénica está involucrada en el aumento de la HPB con el envejecimiento.

### *Reducción y aromatización*

El fenotipo de hombres con deficiencia congénita de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa tipo 2 demostró el papel crítico de la DHT en los genitales externos, próstata y piel. Los hombres con este defecto presentan próstata pequeña y genitales externos ambiguos. Por otra parte, la testosterona es la principal fuente de estradiol plasmático en el hombre. Sólo el 20% del estrógeno es secretado por las células de Leydig. La síntesis de estrógenos también estaría controlada por los glucocorticoides y promotores AMPc dependientes del gen de la aromatasa en el músculo. Los estrógenos ejercen un papel esencial en muchos procesos metabólicos del varón, y actúan sobre el estado de ánimo y cognición, patologías cardiovasculares, función sexual y metabolismo óseo.

La reducción de la testosterona a DHT ejerce efectos sobre el músculo esquelético (masa magra), eritropoyesis y perfil lipídico, incluida la distribución de la grasa corporal. En estos casos, existen relaciones lineales entre dosis y respuesta. La variación del esquema corporal está asociada con el riesgo de consumo excesivo de testosterona o de automedicación. Sin embargo, las dosis elevadas a largo plazo pueden producir aumentos importantes del hematocrito. Por lo tanto, toxicológicamente el hematocrito constituye un parámetro confiable para el control de la terapia con testosterona. Asimismo, el 17 $\beta$ -estradiol actúa sobre el estado de ánimo, la conducta, las actividades óseas y el sistema cardiovascular, con una relación no lineal entre dosis y respuesta. En este caso no existe riesgo de uso inadecuado de la hormona.

### *Polimorfismos del receptor*

Los polimorfismos de los genes de las enzimas que actúan sobre los andrógenos son fundamentales para la evaluación toxicológica de la terapia con testosterona. Más de 300 mutaciones en el gen del RA pueden producir un síndrome de insensibilidad a los andrógenos. En el extremo 5' de la región codificadora del primer exón del gen del RA, desde el codón 58, existe repetición de triplete polimórfica que codifica poliglutamina. La longitud de la última está inversamente relacionada con la actividad de transactivación del RA. El hombre normal presenta de 14 a 33 repeticiones CAG. Repeticiones CAG más cortas podrían aumentar el riesgo de cáncer y de su inicio más temprano. El aumento de las repeticiones CAG está asociado con disminución de la interacción del coactivador y de la actividad transcripcional. Las repeticiones más largas están asociadas con el síndrome de insensibilidad a los andrógenos o con alteración en la producción de semen y genitales submasculinizados. La cantidad de repeticiones CAG está asociada con el volumen de la próstata y con su crecimiento. Asimismo, la densidad ósea, la función endotelial y la concentración de HDLc están correlacionados con la cantidad de repeticiones CAG.

El polimorfismo regula la masa grasa corporal y las concentraciones de leptina e insulina. Además, un grupo de investigadores observó una correlación entre las repeticiones CAG y la depresión. Cabe destacar que no existe una vinculación obvia entre las repeticiones CAG y la testosterona plasmática. Sin embargo, un estudio reveló que la disminución de los niveles de la hormona en el anciano está asociada con la cantidad de repeticiones CAG. Aquellos con repeticiones más largas experimentaron mayores reducciones, indicativo de que los niveles de testosterona estarían modulados por el genotipo del RA. Futuras investigaciones determinarían si la detección de los polimorfismos del RA será recomendable para individualizar las dosis de testosterona y así disminuir el riesgo toxicológico.

