



Artículo de revisión

La próstata como riesgo principal en la aplicación de un tratamiento hormonal sustitutivo

Luis Lamm Wiechers,* Hans Porias Cuellar**

- * Cirujano urólogo. División de Urología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México D.F.
** Médico Endocrinólogo. Nuevo Sanatorio Durango, México D.F.

Correspondencia:
Luis Lamm Wiechers
División de Urología, Hospital General
"Dr. Manuel Gea González"
Calzada de Tlalpan 4800, Col. Toriello
Guerra, Del. Tlalpan. 14000
Tel/Fax: 5665 7681
Correo Electrónico:
luislamm@yahoo.com

Fecha de recepción: 17-October-2006
Fecha de aceptación: 27-Febrero-2007

Resumen

Desde el inicio de los años cuarenta se demostró la dependencia hormonal que tiene el cáncer de próstata con la testosterona (T). Se sabe perfectamente que la administración de T en un cáncer de próstata favorecerá su progresión. Por otro lado, curiosamente las personas castradas en una edad joven no desarrollan hiperplasia prostática ni cáncer de próstata, y por el contrario, la glándula prostática sufre una involución. Sin embargo, a medida que se ha incrementado la expectativa de vida en el hombre, ha surgido la posibilidad de tratamientos hormonales sustitutivos que mejoren su calidad de vida, y también la necesidad de un mejor entendimiento en la relación existente entre los andrógenos y el tejido prostático, así como sus riesgos y beneficios. Hoy día se ha demostrado que los cambios tanto benignos como malignos que pueda presentar el tejido prostático también están influenciados por la presencia de diversas hormonas, enzimas, factores de crecimiento y códigos genéticos, y que además requieren de la influencia androgénica para poder ejercer sus efectos.

Palabras clave: Cáncer de próstata, testosterona, andrógenos, hiperplasia prostática benigna. Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(1): 19-26.

Abstract

Since the early beginning's of the 1940's it was demonstrated that prostate cancer is testosterone (T) dependent. It is perfectly known that T administration will promote cancer progression. On the other hand, men who have been castrated in their early young life, will not develop either benign prostatic hyperplasia or cancer, and by the contrary, they will experience prostate involution. Anyway, since the male life expectancy has increased in the last decades, several hormonal replacement treatments have emerged as a goal to improve the quality of life. It is also necessary to achieve a better understanding of the existent relation between androgens and prostate tissue, as well as the risks and benefits related. Now a days, it has been well documented that either benign or malignant prostatic transformations are also related to other hormones, enzymes, growth factors and genetic codes, all of which need the androgenic influence in order to produce their effect.

Key words: Prostate cancer, testosterone, androgens, benign prostatic hyperplasia. Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(1): 19-26.

INTRODUCCIÓN

Si bien hemos observado con el paso de los años una experiencia creciente en los tratamientos hormonales sustitutivos enfocados principalmente en la mujer climatérica, no ha sido así en el hombre en proceso de envejeci-

miento debido a la presencia de diversos factores. En primer lugar, la dificultad técnica para establecer un diagnóstico certero en relación a una deficiencia androgénica verdadera acompañada del envejecimiento, o de una "andropausa" como tal; en segundo lugar, el potencial riesgo de desencadenar un cáncer prostático, o exacerbar los

síntomas obstructivos de una hiperplasia prostática pre-existente, debido a la influencia androgénica que durante años se le ha relacionado.

RELACIÓN E INFLUENCIA DE LOS ANDRÓGENOS SOBRE EL TEJIDO PROSTÁTICO

La prevalencia de la hiperplasia prostática es del 55% en hombres de 60 a 70 años, y ésta se incrementa gradualmente con el transcurso de los años. De tal manera que a la edad de 85 años, el 90% de los hombres la padecerán. Además, entre 10% a 14% de los hombres desarrollarán cáncer de próstata, el cual puede o no ser clínicamente significativo en algún momento de la vida.¹

Debido a las cifras anteriores, se trata de dos entidades patológicas que por su frecuencia no pueden ser minimizadas si se está pensando en instituir un tratamiento hormonal sustitutivo a base de andrógenos en el hombre. Por ello, es también necesario esclarecer si los andrógenos tienen una participación directa sobre el desarrollo de ambas enfermedades; si existe algún factor crítico entre la exposición hormonal temprana *versus* tardía, o una exposición hormonal prolongada; o si tiene alguna influencia los cambios de concentración hormonal que ocurren con el tiempo.

Definitivamente estas preguntas no son fáciles de responder ya que sería muy difícil establecer de manera global los niveles de andrógenos debido a las variaciones diurnas de la testosterona (T) y aun peor el determinar la exposición hormonal de la próstata.

La relación existente entre los andrógenos y sus efectos sobre el cáncer de próstata fue descrita desde los años cuarenta con los estudios realizados por Huggins y cols., donde observaron un control de la enfermedad con la castración quirúrgica.² De igual forma, otros estudios también señalan que los hombres castrados prepuberalmente no desarrollan hiperplasia prostática, y por el contrario, experimentan una involución del tejido prostático.^{3,4} Esto se explica debido a que el 90% de los niveles de T declinan a las 2 horas de haberse realizado la castración quirúrgica, y para las seis horas subsecuentes, el 98% de estos niveles de T han desaparecido. A las 12 horas de la castración, los estudios realizados sobre el tejido prostático demuestran ausencia de receptores androgénicos ocasionando la apoptosis del componente epitelial y la involución de la misma⁵ (Figura 1). Por lo tanto, el tejido prostático depende de una regulación hormonal necesaria para la proliferación y diferenciación epitelial, y gracias a esta dependencia hormonal se evita la apoptosis celular prostática.

Sin embargo, a pesar de estas evidencias, la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata tendrán progresión de la enfermedad a pesar del bloqueo hormonal (hor-

monoindependencia), y muchos pacientes que además presentaban sintomatología urinaria obstructiva baja por una hiperplasia tampoco tendrán una resolución de su sintomatología a pesar de la reducción en el volumen prostático.^{6,7} Esto se contrapone con las evidencias anteriormente citadas, por lo que despierta el cuestionamiento que por un lado los andrógenos son necesarios en el desarrollo del tejido prostático, aunque no necesariamente tienen una relación directa sobre el desarrollo de una neoplasia, y tampoco son responsables de los síntomas urinarios obstructivos de una hiperplasia prostática.

La dihidrotestosterona (DHT) es metabolizada a partir de la T por medio de la actividad de la enzima 5-alfa-reductasa-II presente en el tejido prostático. Este andrógeno se considera el más potente de todos debido a que amplifica 10 veces más el efecto de la T y sus acciones se centran principalmente sobre el tejido prostático. Debido a esto, mucha de la investigación en relación al cáncer y la hiperplasia prostática se ha enfocado en la actividad de este andrógeno. Los estudios realizados en cultivos de células prostáticas normales donde se han administrado diferentes dosis de DHT no han mostrado cambios proliferativos ni efectos mitogénicos. Sin embargo, sí se ha observado un incremento en la síntesis de proteínas y en la expresión de factores de crecimiento y sus receptores, lo que podría explicar que la DHT tiene una participación proliferativa indirecta.⁸

Aproximadamente a partir de los 50 años y en adelante, ocurre un incremento en las proteínas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG) que como consecuencia reflejará una disminución aproximada de 0.25 a 4% anual de los valores de T total, lo que a su vez también ocasionará una disminución de la T libre. Con el envejecimiento también habrá mayor ganancia de tejido adiposo, mayor aromatización androgénica y consecuentemente los niveles de estrógenos se incrementarán hasta en un 50%. Como consecuencia, esto se manifestará con una disminución de la libido, pérdida de masa muscular y densidad mineral ósea, y menor energía. Externamente, esta defi-

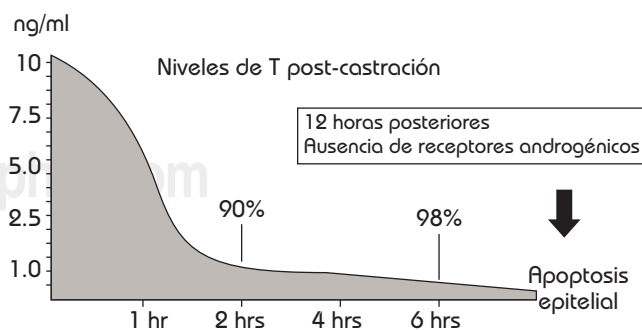


Figura 1. Descenso de los niveles de T en las primeras 6 horas a la castración quirúrgica.

ciencia androgénica puede manifestarse con una reducción en el vello púbico y del volumen testicular que a menudo no es clínicamente detectable (*Cuadro I*).^{9,10}

De acuerdo a estos cambios fisiológicos surge la siguiente pregunta: ¿por qué si hay una disminución de los niveles androgénicos relacionados con el envejecimiento no disminuyen el riesgo de padecer una hiperplasia prostática o un cáncer de próstata? Quizás porque se ha observado que los niveles bajos de T son suficientes para mantener los niveles elevados de DHT y así continuar ejerciendo una acción androgénica sobre la próstata y consecuentemente una acción proliferativa indirecta.

A pesar de no existir una evidencia contundente en relación a la influencia de los andrógenos sobre el desarrollo de la hiperplasia y el cáncer de próstata, aquellos que se oponen a un tratamiento hormonal sustitutivo en el hombre argumentan que los casos de cáncer de próstata latentes superan los casos de cáncer clínico, y que al administrar suplementos de T podría promoverse el desarrollo de un cáncer latente en un cáncer clínico e incrementar además la incidencia de hiperplasia prostática.¹⁰

OTROS FACTORES CON INFLUENCIA SOBRE EL TEJIDO PROSTÁTICO DURANTE EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO

Existen otras sustancias, enzimas y hormonas que parecieran tener cierta participación en el proceso celular proliferativo de la próstata, y con ello también una contribución tanto al desarrollo de una hiperplasia prostática como de un cáncer de próstata.

Durante el envejecimiento, los niveles de estrógenos en el hombre incrementan proporcionalmente a un aumento en la aromatización de los andrógenos secundarios por incremento de tejido adiposo. Se ha demostrado que los estrógenos tienen una influencia sobre la próstata ya que estimulan la proliferación de elementos del estroma aunque por otro lado ocasionan involución del com-

ponente epitelial.^{11,12} Adicionalmente, los estrógenos aumentan la sensibilización e incrementan el número de receptores androgénicos por lo que un crecimiento prostático podría ser suficiente incluso en presencia de niveles bajos de T. Los estrógenos también estimulan la producción de prolactina y es posible que esta hormona pudiera ser un estimulante del crecimiento prostático.¹³

Desde hace ya varios años, muchos estudios se han enfocado al uso de inhibidores de la 5-alfa-reductasa tipo II, con el objeto de bloquear la conversión de T en DHT. De esta manera, se evita la exposición hormonal prostática como un método preventivo.^{14,15} Sería lógico pensar en una medida como tal si se está planeando el uso de un tratamiento hormonal sustitutivo con el objeto de prevenir el desarrollo potencial de un cáncer de próstata, si además tomamos en cuenta que en esta patología se encuentra incrementada en un 70% la actividad de esta enzima. Sin embargo, algunos estudios que han evaluado el uso de finasteride como medicamento preventivo, han demostrado que aquellos pacientes con factores de alto riesgo desarrollan incluso tumores más indiferenciados que los pacientes que no toman el medicamento.¹⁶

Sin embargo, la mayoría de las investigaciones en el cáncer de próstata coinciden con un principal sospechoso: el receptor androgénico. Se estima que por cada célula se encuentran de 5,000 a 20,000 receptores donde se han identificado más de 200 mutaciones.¹⁷ La unión de la DHT con el receptor androgénico genera una respuesta estimuladora sobre la síntesis de factores de crecimiento con potencial proliferativo y mitogénico, como el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), el factor de crecimiento fibroblástico (FCF-10), y el factor de crecimiento queranocítico (FCQ). Una de las alteraciones genéticas más evidentes y que resultan más constantes, radica en el trinucleótido CAG localizado en el exon 1. Éste suele tener de 11 a 31 repeticiones en el DNA. En el cáncer de próstata, se ha observado que la secuencia de repeticiones es más corta.¹⁸ Esto, aunado a su polimorfismo gené-

Cuadro I. Cambios hormonales a partir de los 50 años.

Cambios hormonales en el hombre a partir de los 50 años	
Disminución de T y TL (0.25% = 0.4% anual) debido a:	Consecuencias clínicas
- Disminución de la perfusión testicular - Disminución en la secreción pulsátil de LH - Incremento sérico de SHBG	- Disminución del tamaño testicular - Disminución del vello púbico - Disminución de la libido - Disminución de la masa muscular - Incremento de grasa corporal - Disminución de la densidad mineral ósea - Menor calidad de erección - Menor energía
Incremento de estrógenos (50%) debido a:	
- Incremento de tejido adiposo - Incremento de aromatización	

tico, ocasiona que el receptor androgénico genere diversas respuestas frente a la exposición hormonal.¹⁹

Todas estas situaciones encontradas en el receptor androgénico tienen una participación ya sea directa o indirecta sobre el desarrollo de una hiperplasia prostática o un cáncer de próstata.

La obesidad es una enfermedad que se relaciona con diferentes patologías, y el cáncer de próstata no ha sido una excepción. Los cambios endocrinológicos que suceden en la obesidad incluyen la elevación de estrógeno, insulina y leptina; lo que a su vez ocasiona una baja en los niveles de testosterona libre.^{20,21} Es posible que los hombres con un IMC superior a 27 kg/m² tengan un riesgo de 2.4 veces superior de padecer cáncer de próstata y/o hiperplasia prostática comparado con los hombres no obesos.²² Se piensa que los posibles mecanismos involucrados radican en una responsabilidad directamente relacionada con los efectos anabólicos de la insulina. En primer lugar, el hiperinsulinismo incrementa los niveles de estrógenos, y esto a su vez disminuye los niveles de SHBG, incrementa la expresión de receptores androgénicos, y por lo tanto también la exposición androgénica. En segundo lugar, la insulina puede incrementar la actividad de IGF-1, la cual se sabe puede tener efectos proliferativos y posiblemente mitógenos.^{23,24}

Si bien no ha sido posible relacionar directamente a los andrógenos con el desarrollo de estas patologías prostáticas, sí ha surgido cierto interés en relación a la influencia de los niveles de andrógenos entre las diferentes razas. Esto resulta interesante pues está bien documentada la prevalencia de la raza negra para padecer cáncer de próstata.²⁵ A pesar de que los hombres de raza negra parecen tener niveles de andrógenos ligeramente más elevados que los hombres de raza blanca durante la edad de adulto joven, a partir de los 40 años y en adelante no parecen existir diferencias en estas determinaciones entre ambas razas.²⁶ De cualquier manera, más allá de las diferencias hormonales a nivel sérico sería más importante tratar de definir las diferencias de los niveles hormonales en el tejido prostático, y su influencia tanto en hombres de raza negra como de raza blanca. Aunque son pocos los estudios enfocados a medir las concentraciones hormonales en el tejido prostático, se coincide que tampoco hay diferencias significativas de andrógenos, particularmente de T y DHT, entre los hombres de raza negra y blanca.²⁷

Para hacer todavía más compleja esta situación, recientemente se han elaborado reportes que indican el desarrollo de cáncer de próstata incluso en presencia de niveles bajos de T. Estos hombres cuyos niveles séricos de T se reportan por debajo de 3 ng/mL en presencia de un cáncer prostático, suelen tener tumores más indiferenciados, menor producción de APE, mayor extensión de la

enfermedad y por lo tanto una menor supervivencia.²⁸ Sabemos que con el envejecimiento los niveles de T disminuyen gracias a una disminución fisiológica del número de células de Leydig, que a su vez es secundaria a una menor perfusión testicular y menor secreción pulsátil de hormona luteinizante.²⁹ Sin embargo, en el hipoandrogenismo relacionado al cáncer de próstata es posible que la deficiencia hormonal sea debida a la secreción neoplásica de proteínas con posible efecto inhibitorio sobre el eje hipotálamo-hipofisario-testicular. Esto ha sido corroborado ya que posteriormente a la prostatectomía radical se ha observado la normalización de los niveles androgénicos.³⁰

Es por ello, que todos estos sucesos ponen de manifiesto que la presencia de andrógenos es esencial para el desarrollo de patologías prostáticas tanto benignas como malignas, pero de ninguna manera se les puede atribuir una causa con responsabilidad específicamente relacionada (*Cuadro II*).

CONSIDERACIONES PROSTÁTICAS EN EL USO DE PREPARACIONES DE TESTOSTERONA

A continuación se enlistan 6 situaciones relacionadas a la próstata cuya consideración deberá ser tomada en cuenta antes de iniciar un tratamiento con T. El *cuadro III* resume las siguientes consideraciones:

- 1) Recordemos que el cáncer de próstata es un tumor andrógeno dependiente, por lo que la administración de andrógenos promueve el crecimiento tumoral. Por lo tanto, la administración de andrógenos queda totalmente contraindicada en los casos donde exista un cáncer de próstata activo.³¹
- 2) Los niveles de APE suelen incrementarse con la edad incluso en hombres que no tienen un cáncer clínicamente detectable. Los niveles de APE suelen ser incluso más elevados en hombres de raza negra que de raza blanca.³²
- 3) Algunos hombres con APE de 4.0 ng/mL desarrollarán un carcinoma prostático. El riesgo de desarrollar un cáncer clínico está en relación con el valor basal del APE.³³
- 4) Muchos hombres mayores tienen un foco microscópico de cáncer prostático oculto. Aún no se sabe si la administración de T hará que estos focos de cáncer subclínico puedan crecer y pasar a ser clínicamente importantes.³⁴
- 5) Los hombres mayores con niveles bajos de T pueden tener un cáncer clínico u oculto. Debido a que los niveles de APE pueden ser menores en los hombres con hipoandrogenemia más que en los eugonádicos, los niveles de APE en presencia de niveles bajos de T pueden no reflejar de manera confiable la presencia de un cáncer de próstata.³⁵

Cuadro II. Papel de los andrógenos y otras hormonas en la proliferación prostática.

Papel de los andrógenos con la proliferación de células prostáticas

- Evitan la apoptosis celular
- El mensaje generado intracelularmente sirve de estímulo para la síntesis y expresión de factores de crecimiento con posible efecto mitogénico
- Incrementan la expresión de receptores de factores de crecimiento

Otras hormonas y sustancias bioquímicas con probable influencia proliferativa sobre el tejido prostático

- Estradiol (principalmente con efecto sobre el componente estromal)
- Prolactina
- Hiperinsulinismo y leptina
- Actividad de 5-alfa-reductasa tipo II (conversión de T en DHT)
- Somatomedina (IGF-1)
- Mutaciones y otras alteraciones genéticas sobre el receptor androgénico
- Otros factores de crecimiento

Cuadro III. Consideraciones prostáticas bajo el empleo de andrógenos.

Consideraciones prostáticas con el uso de preparados de T

1. La administración de andrógenos progresará un cáncer de próstata previamente establecido
2. La administración de andrógenos puede evolucionar un carcinoma latente en un carcinoma clínico
3. Los niveles de APE se incrementan con la edad aun sin necesariamente tratarse de un cáncer
4. Los hombres con niveles bajos de T pueden tener un cáncer de próstata oculto y reflejado con un APE bajo
5. Tratar de determinar si el incremento del APE es mucho mayor de lo esperado tras la administración de T
6. Establecer los criterios y toma de decisiones para monitorear los cambios en el APE cuando se esté bajo tratamiento con T

6) Se ha observado que los niveles de APE pueden estar disminuidos en presencia de niveles bajos de T. Sin embargo, los niveles de T pueden ser restaurados a su nivel normal tras la administración de T. Por tal motivo, los pacientes que reciben tratamiento sustitutivo con T, es importante determinar si el incremento del APE, que en un momento dado pueda ocurrir, es o no mucho

mayor a lo esperado tras la administración de T en hombres sin cáncer de próstata. Los incrementos en el APE pueden ser debidos también a una prostatitis, variabilidad de la prueba, hiperplasia prostática, reemplazo con testosterona o en el peor de los casos, por un cáncer de próstata. Todas estas situaciones deberán ser consideradas cuando se observe un incremento abrupto en el nivel del APE antes de tomar la decisión de llevar a biopsias al paciente.³⁶

7) La monitorización más estrecha del APE y el seguimiento más intenso del paciente que recibe un suplemento de T finalmente llevará a un incremento en el número de biopsias prostáticas a efectuar, así como un incremento en la detección de cánceres subclínicos que muy probablemente nunca hubieran sido detectados. Por ello, es muy importante establecer los criterios para monitorear los cambios en el APE durante el tratamiento con T.³⁷

EXPERIENCIA Y CAMBIOS A NIVEL PROSTÁTICO CON EL USO DE PREPARADOS DE TESTOSTERONA

Los tratamientos de reemplazo con T incrementan la masa muscular, la densidad mineral ósea, la libido, disminuyen la grasa corporal y mejoran el bienestar general, particularmente en los individuos con concentraciones normales de T. Por ello, las ventas de los diferentes preparados de T han incrementado sus ventas de \$ 18 a \$400 mdd anuales a partir de 1988 al 2002.³⁸

Desde entonces y hasta el momento, se han realizado diversas publicaciones que reportan la experiencia del uso de T. El estudio de 10 años con undecanoato de T a dosis entre 80 a 200 mg/día no demostró cambios en el flujo urinario ni relación con los síntomas urinarios irritativos obstructivos bajos propios de una hiperplasia prostática preexistente. De hecho, el APE sólo mostró un 37% de elevación sobre su nivel basal. Otros estudios han empleado los preparados de T en gel reportando resultados similares sobre los efectos de la próstata.^{39,40}

Se estima que entre un 14% a 27% de hombres mayores con cifras de APE dentro de un rango inferior a 4 ng/mL y tacto rectal normal tendrán un cáncer subclínico, que incluso, muchos de ellos no evolucionarán a ser clínicamente manifestables. Por ello, una de las interrogantes que sobresale es el hecho de plantear si tras la administración de T es factible progresar un carcinoma prostático oculto a uno clínicamente significativo?³⁰ Aunque sería aventurado administrar T en pacientes con factores de alto riesgo, existen algunos estudios realizados donde se ha administrado T en pacientes cuya biopsia prostática pretratamiento reportaba neoplasia intraepitelial prostática (NIP) (situación que a pesar de no considerarse un hallazgo maligno se asocia frecuentemente al carcinoma prostático), y 12 meses después del tratamiento, al repetirse

la biopsia prostática, no ocurrieron casos significativos de transformación maligna, ni cambios significativos tanto en el tacto rectal como en la cifra basal del APE.⁴¹ En otro metaanálisis, se encontraron 7 estudios prospectivos con una muestra total de 461 hombres tratados con diferentes preparados de T, encontrando que tan sólo el 1.1% de estos hombres desarrollaron cáncer de próstata posterior al tratamiento. Esto indica que el riesgo de los pacientes bajo tratamiento con T para desarrollar cáncer de próstata es similar al de los hombres que no son tratados con T⁴² (Cuadro IV).

De cualquier manera, consideramos que todos estos estudios carecen de una muestra significativa de pacientes. Es necesario realizar grandes estudios clínicos para poder establecer la frecuencia con la cual la T pudiera incrementar los casos de cáncer de próstata. Por ejemplo, para poder detectar un 30% de diferencia en los índices de incidencia de cáncer de próstata entre hombres tratados con T y los tratados con placebo, se requerirían aproximadamente 6,000 hombres entre 65 a 80 años, con niveles bajos de T, y tendrían que ser aleatorizados a alguno de los dos tratamientos (placebo *versus* T). De igual manera, se estima que para efectos de resultados estadísticamente significativos, la duración de dicho tratamiento debería durar por lo menos 5 años.⁴³

ES POSIBLE EMPLEAR UN TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO EN HOMBRES CON ANTECEDENTE DE CÁNCER DE PRÓSTATA?

Durante el 3er Consenso Internacional de Cáncer de Próstata, celebrado por la OMS en París 2002, se concluyó que es una contraindicación absoluta el empleo de prepa-

rados de T en un individuo con antecedentes de cáncer de próstata. En los últimos años, esta aseveración incluso ha dado un giro, y para algunos autores, esto se ha convertido en una contraindicación relativa. Es decir, podría considerarse candidatos a tratamiento con T aquellos hombres con antecedente de cáncer de próstata que hayan sido tratados quirúrgicamente y cuya enfermedad se corroboró de haber sido órgano confinada; con tumores bien a moderadamente diferenciados (Gleason < 7); que el APE preoperatorio haya sido < 10 ng/mL, y postoperatoriamente no mayor a 0.4 ng/mL (de lo contrario indicaría progresión bioquímica).⁴²

Además de reunir las características citadas, es de suma importancia que el inicio de tratamiento a estos pacientes sea hasta un año después de la cirugía. A pesar de que no hay un consenso en la frecuencia de seguimiento, el paciente deberá tener un estrecho apego a la vigilancia realizando determinaciones seriadas de APE y niveles de T. Mediante estas determinaciones, se deberá evitar las dosis suprafisiológicas de T, por lo que los preparados inyectables estarían contraindicados (Cuadro V).

Obviamente, la decisión de emplear un tratamiento con andrógenos a estos pacientes podría justificarse siempre y cuando los beneficios superasen los riesgos inherentes a este tratamiento.¹⁶

CONCLUSIONES

Los andrógenos son hormonas fundamentales para el desarrollo de procesos proliferativos de la próstata. Su participación directa en el desarrollo de patologías prostáticas benignas como malignas es cuestionable, y sin duda alguna influye la participación e interacción de otros

Cuadro IV. Experiencia prostática con el uso de preparados de T.

Experiencia con el uso de preparados de T sobre el tejido prostático

- No ocasiona cambios en el calibre del chorro urinario (esto demostrado por uroflujometría pre y postratamiento)
- No se exacerbaban los síntomas urinarios irritativos-obstrucivos relacionados a una hiperplasia prostática preexistente
- El APE se incrementa sólo 37% sobre su valor basal
- No se modifican los hallazgos en volumen y consistencia prostática encontrados por tacto rectal tanto pre y postratamiento
- No incrementa la incidencia de cáncer en los pacientes con biopsias prostáticas previas y NIP asociado
- El riesgo de desarrollar carcinoma prostático tras la administración de T en sujetos sanos y debidamente estudiados es similar al de la población en general

Cuadro V. Potenciales candidatos con antecedente de cáncer de próstata a recibir preparados de T.

Potenciales candidatos con antecedente de cáncer de próstata a recibir tratamiento suplementario con T

- Evidencia de enfermedad órgano confinada erradicada por prostatectomía radical
- Tumor de bien a moderadamente diferenciado (Gleason < 7)
- APE preoperatorio < 10 ng/mL
- APE postoperatorio sin evidencia de recurrencia bioquímica (< 0.4 ng/mL)
- Iniciación del tratamiento hasta 1 año después de la cirugía
- Evitar preparados que ocasionen dosis suprafisiológicas (inyectables)
- Estrecho apego y seguimiento del paciente con determinaciones seriadas de APE y niveles de T

factores a nivel genético y molecular. De cualquier manera, la próstata ha sido hasta el momento un obstáculo para el empleo de preparados androgénicos. Por ello, es necesario una investigación más a fondo para evaluar la confiabilidad, seguridad, riesgos y beneficios de estos medicamentos, particularmente si tomamos en cuenta, que dentro de 50 años, en América Latina 1 de cada 4 varones será mayor de 60 años, mientras que en México, el 23.3% de los Mexicanos serán mayores a los 60 años. Seguramente, muchos de estos hombres, y debido al incremento en la expectativa de vida, demandarán una atención en los servicios de salud con respecto a este tema, con el único y solo objetivo de mejorar su calidad de vida durante el envejecimiento

BIBLIOGRAFÍA

- Claus GR et al. Campbell's Urology 8th edition. Chapter 38. *Etiology, Pathophysiology, Prevalence & Natural History of Benign Prostatic hyperplasia*. pp 2-15.
- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. The effect of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-297.
- Peters CA, Walsh PC. The effect of nafarelin acetate, a luteinizing hormone-releasing hormone agonist on benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1987; 317: 599-604.
- McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC et al. *Benign prostatic hyperplasia: diagnosis & treatment*. Clinical Practice Guideline, Number 8. Rockville, Md, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 1994.
- Denmeade SR, Lin XS, Isaacs JT. Role of programmed (apoptotic) cell death during progression of therapy for prostate cancer. *Prostate* 1996; 28: 251-265.
- Newling D. Antiandrogens in the treatment of prostate cancer. *BJU Urol* 1996; 77: 776-784.
- Isaacs J, Coffey D. Androgenic control of prostatic growth, regulation of steroid levels. *Prostate Cancer*. Geneva. UICC. 1979; 48: 112-122.
- Andriole G, Bruchovsky N. DHT & the Prostate: The scientific rationale for 5-alfa-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; 172: 1399-1403.
- Neaves WB, Johnson L. Leydig cell numbers, daily sperm production, and serum gonadotropin levels in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 55: 756-63.
- Hargreave TB, Meuleman EJH. Hormonal replacement therapy for the aging male? The debate goes on. *European Urology* 2004; 46: 155-161.
- Habenicht UF, El Etreby MF. The periurethral zone of the prostate of the cynomolgus monkey is the most sensitive part for estrogenic stimulus. *Prostate* 1988; 13: 305-316.
- Neubauer B, Bissler T. Antagonism of androgen and estrogen effects in the guinea pig seminal vesicle, epithelium and fibromuscular stroma. *Prostate* 1989; 15: 273-286.
- Kreewer A, Nedville R. The effects of estrogen and prolactin production on the benign prostatic hyperplasia. *European Urology* 2002; 42: 123-127.
- Silver RI, Wiley EL. Cell type specific expression of steroid 5 alfa-reductase II. *J Urol* 1994b; 152: 438-442.
- Andriole G, Bruchovsky N. DHT & the Prostate: The scientific rationale for 5-alfa-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; 172: 1399-1403.
- Andriole G, Bruchovsky N. DHT and the Prostate: The scientific rationale for 5-alfa-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003; 44: 82.
- Janda E, Litos G, Grunert S, Downward J, Beug H. Oncogenic Ras/Her-2 mediate hyperproliferation of polarized epithelial cells in 3D cultures and rapid tumor growth via the PI3K pathway. *Oncogene* 2002; 21: 5148.
- Boyer B, Valles AM, Edme N. Induction and regulation of epithelial-mesenchymal transitions. *Biochem Pharmacol* 2000; 60: 1091.
- Sato M, Muragaki Y, Saika S, Roberts AB, Ooshima A. Targeted disruption of TGF-beta1/Smad3 signaling protects against renal tubulointerstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. *J Clin Invest* 2003; 112: 1486.
- Tchernof A, Despres JP. Sex steroid hormones, sex hormone-binding globulin, and obesity in men and women. *Horm Metab Res* 2000; 32: 526.
- Haffner SM. Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; suppl. 24: S56.
- Dahle SE, Anand P. Body size and serum levels of insulin and leptin in relation to the risk of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2002; 168: 599-604.
- Chokkalingam AP, Gao Y-T, Deng J, Stanczyk FZ, Sesterhenn IA, Mostofi FK et al. Insulin-like growth factors and risk of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2002; 52: 98.
- Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001; 39: 151.
- Ellis L, Nyborg H. Racial/ethnic variations in male testosterone levels: a probable contributor to group differences in health. *Steroids* 1992; 57: 72.
- Kubricht WS, 3rd, Williams BJ, Whatley T, Pinckard P, Eastham JA. Serum testosterone levels in African-American and white men undergoing prostate biopsy. *Urology* 1999; 54: 1035.
- Mohler JL, Gaston KE. Racial differences in prostate androgen levels in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 2277-2280.
- Hoffmann M, De Wolf W, Morgenthaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol* 2000; 163: 824-827.
- Schatzl G, Madersbacher S. High grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *The Prostate* 2001; 47: 52-58.
- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 215.

31. Fowler JE Jr, Whitmore WF Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981; 126: 372-375.
32. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860-864.
33. Fang J, Metter EJ, Landis P, Carter HB. PSA velocity for assessing prostate cancer risk in men with PSA levels between 2.0 and 4.0 ng/mL. *Urology* 2002; 59: 889-894.
34. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, Haas GP. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994; 8: 439-443.
35. Schatzl G, Madersbacher S, Thurridl T, Waldmuller J, Kramer G, Haitel A, Marberger M. High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate* 2001; 47: 52-58.
36. Svetec DA, Canby ED, Thompson IM, Sabanegh ES Jr. The effect of parenteral testosterone replacement on prostate specific antigen in hypogonadal men with erectile dysfunction. *J Urol* 1997; 158: 1775-1777.
37. Tenover JS. Testosterone for all? *The 80th Endocrine Society Meetings*. New Orleans, Louisiana, June 24-27, 1998; abstract S-8-1.
38. 2002 *IMS sales data*, Philadelphia, Pa; BMC Corporation sales data, Minneapolis, Minn.
39. Hoffman MA, DeWolf WC, Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol* 2000; 163: 824.
40. Morales A. Andropause (or symptomatic late onset hypogonadism): Facts, Fiction and Controversies. *Aging Male* 2003; 7: 297-303.
41. Schatzl G, Broëssner C, Schmid S, Kugler W, Roehrich M, Treu T, Szalay A, Djavan B, Schmidbauer CP, Soëregi S, Madersbacher S. Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status, and LUTS function. *Urology* 2000; 55: 397-402.
42. Piyush K. Agarwal. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol* 2005; 173: 533-536.
43. Bhasin S, Buckwalter JG. Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not yet come. *J Androl* 2001; 22: 718.