



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN UROLOGÍA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

TÍTULO

NIVELES DE TESTOSTERONA SÉRICA TOTAL Y SU RELACIÓN CON LA PATOLOGÍA
PROSTÁTICA EN PACIENTES SOMETIDOS A BIOPSIA TRANSRECTAL DE PRÓSTATA
GUIADA POR ULTRASONIDO

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

UROLOGÍA

PRESENTA

DRA. MARIALUISA PAULETTE AVILA BOZA

ASESOR DE TESIS:

DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCIA

MEDICO URÓLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE UROLOGÍA HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO

CO-ASESOR DE TESIS:

DR. LEOPOLDO MATEO GARDUÑO ARTEAGA

JEFE DE ENSEÑANZA Y DEL SERVICIO DE UROLOGÍA HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

CIUDAD DE MÉXICO 16 DE NOVIEMBRE DEL 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

**A Dios y a mi familia que han caminado junto a mí,
apoyándome en cada paso; sin ellos esto no sería posible.**

**A mis maestros que me han dado las herramientas para
desempeñarme como futura uróloga.**

**A esas personas especiales que encontré durante este
tiempo y que dejaron en mí una huella imborrable.**

INDICE:

TÍTULO	4
RESUMEN ESTRUCTURADO	6
ANTECEDENTES	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
JUSTIFICACIÓN	19
HIPÓTESIS	20
OBJETIVOS	21
METODOLOGÍA	22
MÉTODO	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	35

TÍTULO

NIVELES DE TESTOSTERONA SÉRICA TOTAL Y SU RELACIÓN CON LA PATOLOGÍA PROSTÁTICA EN PACIENTES SOMETIDOS A BIOPSIA TRANSRECTAL DE PRÓSTATA GUIADA POR ULTRASONIDO

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: La testosterona es una hormona esteroidea que se produce en las células de Leydig en el testículo bajo efectos reguladores que se originan en el eje hipotálamo-hipófisis cuya principal acción en la próstata es mejorar la función y crecimiento de ésta. En estudios recientes se ha observado la estrecha relación que guarda esta hormona y el cáncer de próstata así como otras patologías presentes en esta glándula, determinando que en el cáncer de próstata debido a una inhibición in situ de la testosterona, los niveles de testosterona séricos se encuentran disminuidos no siendo así en la hiperplasia prostática benigna, prostatitis crónica u atrofia.

Planteamiento del problema: La testosterona juega un papel clave en la formación del epitelio prostático, si hay niveles apropiados de esta hormona la próstata muestra un crecimiento y proliferación epitelial normal, a diferencia de cuando hay niveles anormales. El mecanismo de retroalimentación y las formas en que la próstata puede modificar los niveles de testosterona aún se encuentran en estudio, sin embargo se ha sugerido que la próstata podría inhibir in situ la producción hormonal de andrógenos. En la hiperplasia prostática benigna y otras patologías prostáticas benignas no hay alteración en los niveles de testosterona sérica total, ya que el epitelio prostático cuenta con un menor número de sitios de fijación para esta hormona, a diferencia del tejido canceroso, que podría tener un mayor número de sitios de fijación, como lo sugieren los diferentes grupos de investigación. Existen muy pocos estudios que abordan la relación entre los niveles de testosterona con la patología prostática benigna y maligna.

Justificación: Contribuir a aclarar la controversia sobre la relación existente entre los niveles de testosterona sérica total y las patologías prostáticas consideradas, ya que en México no existe ningún estudio sobre dichas relaciones.

Hipótesis: Si la testosterona juega un papel importante en el desarrollo normal y diferenciación celular del tejido prostático; entonces aquellos pacientes con niveles bajos de testosterona presentaran un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata en el resultado histopatológico a diferencia de las patologías prostáticas benignas.

Objetivo general: Correlacionar los niveles de testosterona sérica total con la patología prostática reportada en los resultados histopatológicos de los pacientes a quienes se les realizó biopsia transrectal de próstata.

Metodología: Es un estudio retrospectivo y transversal, se seleccionaran a través de la revisión de expedientes en un periodo de 8 meses a pacientes masculinos, con determinación de testosterona sérica total y que cuenten con resultado histopatológico obtenido de la realización de biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonido.

Análisis estadístico: El análisis de los datos incluyó estadística descriptiva con estimación de medias y desviación estándar.

Resultados: No se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre los niveles de testosterona y los resultados de histopatología proporcionados por la biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonografía.

Palabras clave: Testosterona, biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonido, cáncer de próstata, escala Gleason, patología prostática.

ANTECEDENTES

ANDRÓGENOS

Los andrógenos son hormonas sexuales masculinas conformadas por la testosterona, la androsterona y la androstenediona. Estas hormonas esteroideas derivan del ciclopentanoperhidrofenantreno (colesterol), básicamente la testosterona es secretada en su mayoría por los testículos y en menor cantidad por la corteza suprarrenal, en ésta se secreta principalmente la dehidroepiandrosterona; por lo que solamente el 10% de los andrógenos tienen un origen suprarrenal ⁽¹⁾.

TESTOSTERONA

La testosterona es una hormona esteroide y es el principal andrógeno circulante en el hombre. Aproximadamente el 90% de la testosterona se sintetiza en las células de Leydig del testículo y el 10% restante a partir de los andrógenos circulantes, provenientes de la corteza suprarrenal (zona reticular) ⁽²⁾.

ESTRUCTURA QUÍMICA

La testosterona es un andrógeno, esteroide derivado del ciclopentanoperhidrofenantreno, que tiene 19 átomos de carbono, un doble enlace entre C4 y C5, un átomo de oxígeno en C3 y un radical hidroxilo (OH) en C12. Su fórmula es C₁₉H₂₈O₂. Esta estructura es necesaria para el mantenimiento de la actividad androgénica. La testosterona puede ser metabolizada a través de la aromatización en varios tejidos, hasta formar estradiol ⁽³⁾ (Fig A).

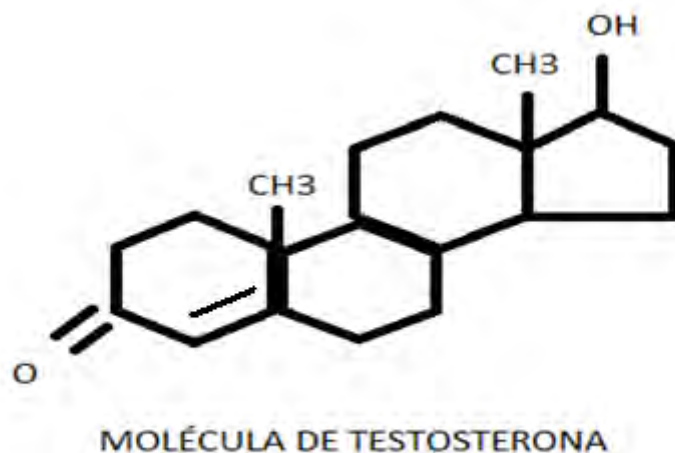


Fig. A. Estructura molecular de la testosterona.

BIOSÍNTESIS DE LA TESTOSTERONA

La testosterona se produce a partir del colesterol en las células de Leydig, bajo la influencia de la hormona luteinizante. Las enzimas mitocondriales escinden la cadena lateral del colesterol en dichas células para formar pregnenolona. Otras enzimas contribuyen al desarrollo de una serie de pasos biosintéticos como se muestra en la Fig. B para transformar la pregnenolona en testosterona⁽⁴⁾.

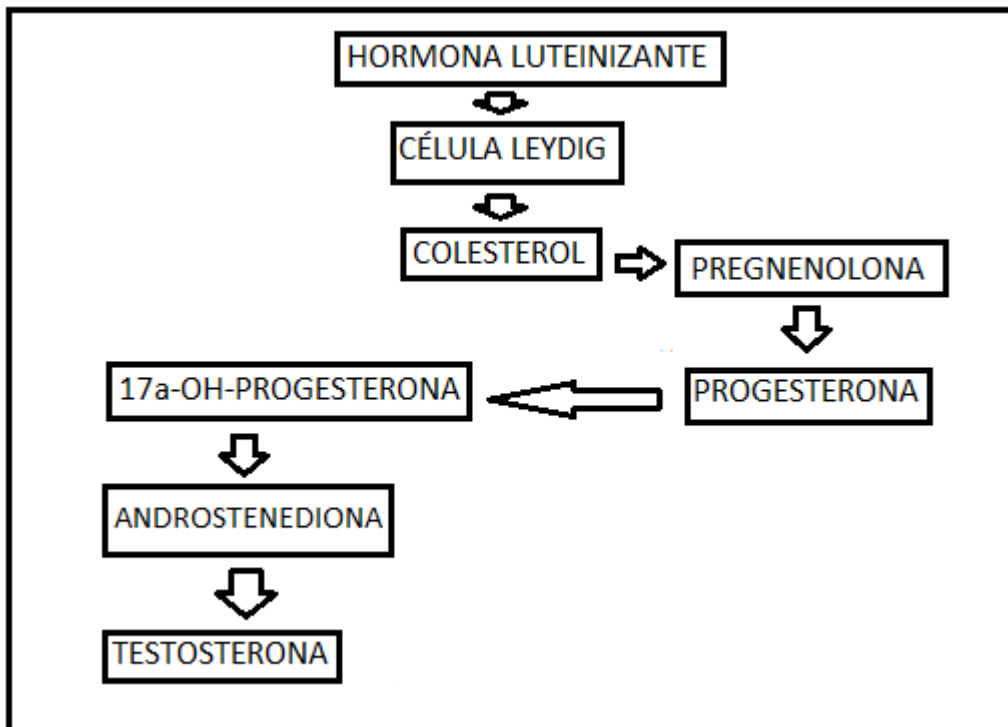


Fig. B. Biosíntesis de la testosterona.

PRINCIPIOS FISIOLÓGICOS

- Regulación de la producción de testosterona: mecanismos centrales.

En los hombres, la testosterona es principalmente sintetizada en las células de Leydig. El número de células de Leydig es regulado por la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH). La cantidad de testosterona producida por las células de Leydig existentes está bajo el control de la hormona luteinizante que regula la expresión de la 17-beta hidroxisteroide deshidrogenasa.

La cantidad de testosterona sintetizada es regulada por el eje hipotálamo-hipofisario-testicular (Fig. C). Cuando los niveles de testosterona están bajos, la hormona liberadora de gonadotropina

(GnRH) es liberada por el hipotálamo que a su vez estimula la glándula pituitaria para liberar FSH y LH. Estas dos últimas hormonas estimulan los testículos para sintetizar la testosterona. Finalmente, los altos niveles de testosterona actúan en el hipotálamo y la pituitaria a través de un retroalimentación negativa para inhibir la liberación de la GnRH y FSH/LH respectivamente⁽⁵⁾.

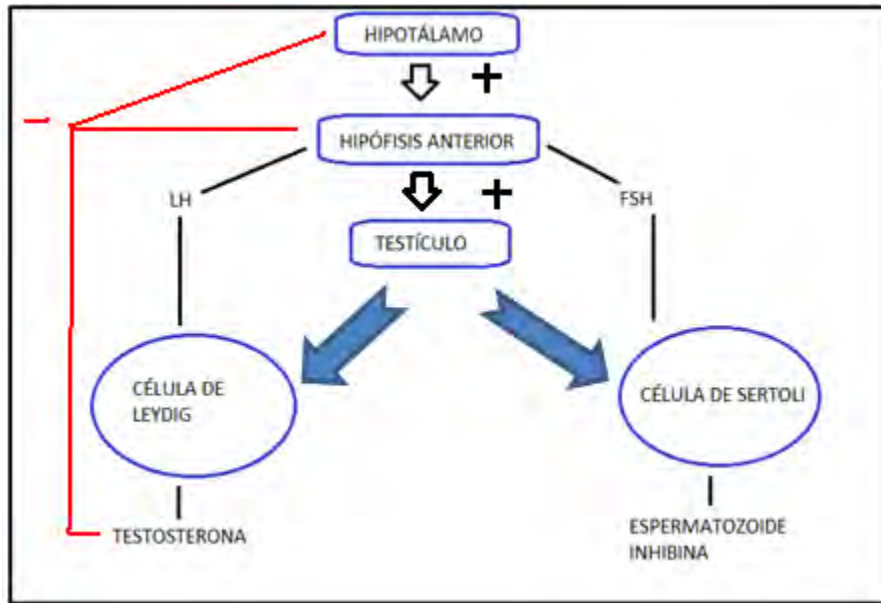


Fig. C. Control del eje hipotálamo-hipófisis-testículo.

TRANSPORTE Y METABOLISMO DE LA TESTOSTERONA

El total de testosterona que ingresa al plasma es denominado tasa de producción de testosterona sanguínea y en los seres humanos es de 6 o 7 mg/día, si bien otros esteroides por ejemplo la androstenediona de las glándulas suprarrenales, pueden convertirse en testosterona por metabolismo periférico, es probable que represente menos del 5%, de la producción global de testosterona plasmática, la vida media de esta hormona es de 10 a 20 min.

La concentración promedio de testosterona en el varón adulto es de unos 611ng/100mL +/- 186 con un rango normal de 300 a 1.000 que equivale de 10.4 a 34.7 nmol/L.

La testosterona pasa de la circulación, en donde va unida en un 98% a la proteína fijadora de hormonas sexuales y albúmina, al medio extracelular de los tejido diana gracias a su liposolubilidad, aquí la testosterona se puede aromatizar a 17β -estradiol o reducir a 5α -DHT. La aromatización por el sistema citocromo P_{450} y el aporte del sustrato testosterona determinan la disponibilidad de estrógeno en las células dependientes de esta hormona, como las de testículo, hígado, folículos pilosos y encéfalo. Hay dos isoformas de 5α -reductasa y la disponibilidad celular de 5α -reductasa depende de la reducción de la testosterona y la velocidad del metabolismo de la DHT⁽⁶⁾.

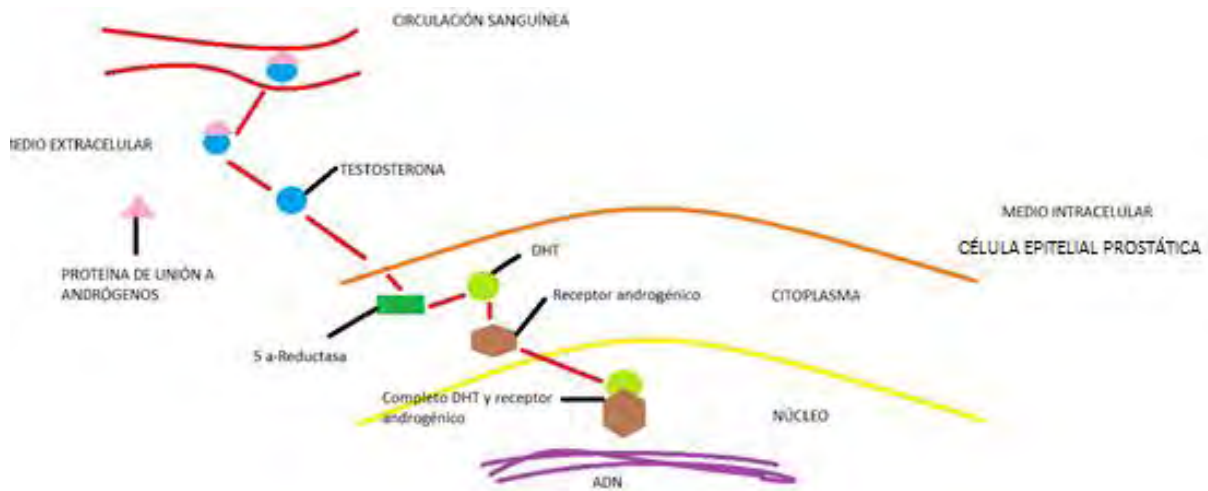


Fig. D. Transporte de la testosterona

EFFECTOS OBJETIVOS DE LA TESTOSTERONA EN EL METABOLISMO CORPORAL

Composición corporal y fuerza

La testosterona tiene una función principalmente anabólica ya que permite el incremento en la masa muscular y fuerza.

Hueso

El tratamiento con testosterona reduce la velocidad de degradación ósea y aumenta en forma significativa la densidad mineral, en especial la de la columna lumbar.

Aparato cardiovascular

Los niveles séricos de testosterona más elevados se correlacionan con una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular para los hombres. El tratamiento con testosterona en personas mayores logra una disminución de la concentración de colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad, sin cambios en la concentración de lipoproteínas de alta densidad.

Función sexual

Los hombres con hipogonadismo suelen experimentar hipoactividad sexual. Se requiere una cantidad adecuada de testosterona para que se desencadene la cascada de mecanismos que conducen al desarrollo de la respuesta eréctil del pene, producción de óxido nítrico sintetasa, liberación de óxido nítrico y aumento de la síntesis de monofosfato cíclico de guanina, que generan dilatación arteriolar y relajación del músculo liso, cuando hay un nivel bajo crítico de andrógenos este proceso complejo se reduce o fracasa.

Próstata

El metabolito principalmente activo de la testosterona, la dihidrotestosterona es el que tiene mayor actividad en la próstata estimulando su función y crecimiento⁽⁸⁾.

TESTOSTERONA Y EDAD

Los niveles circulantes de testosterona disminuyen de manera individual en las personas, en algunos hombres los niveles de testosterona no disminuyen hasta el rango de hipogonadismo hasta la 7a década⁽⁹⁾.

Diversos estudios en la literatura han analizado los cambios en los niveles de testosterona con el envejecimiento. Mientras que en general se acepta que los niveles de testosterona libre y total disminuyen con la edad del paciente, múltiples estudios tienen poblaciones estratificadas en jóvenes y grupos de mayor edad que demuestran estas diferencias. Tenover y cols. Señalaron una disminución de la testosterona libre en suero de 24 horas en hombres de 65 a 84 años en comparación con los jóvenes de 22 a 35 años. Mitchell y cols. Observaron una disminución en la testosterona total después de agrupar a sus pacientes en jóvenes (20 a 39 años) y mayores (60-79 años). De acuerdo a estos estudios se tienen niveles bajos de testosterona en las poblaciones de 60 a 84 años⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

ENFERMEDADES Y FÁRMACOS QUE ALTERAN LOS NIVELES DE TESTOSTERONA

Algunas sustancias que pueden interferir en los valores de testosterona son: los estimulantes del apetito, prednisona, cocaína, marihuana y tabaco.

Actualmente hay evidencia de que múltiples condiciones médicas se pueden acompañar de niveles bajos de testosterona tales como: insuficiencia renal, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, DM2, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, infección por VIH y síndromes autoinmunes⁽¹²⁾.

TESTOSTERONA LIBRE Y VOLUMEN PROSTÁTICO

Michael A. Hoffman y cols. En su estudio no observaron ninguna correlación entre el valor de testosterona libre y el antígeno prostático, el volumen prostático por ultrasonido, porcentaje de biopsias positivas, o el grado de diferenciación celular por Gleason, esto puede ser explicado por la saturación del receptor de andrógenos, por lo tanto los cambios dependientes de andrógenos en la próstata pueden ser detectados solamente en el extremo inferior de la testosterona en suero. En la serie reportada por los autores se demostró una correlación débil del volumen prostático con la testosterona libre hasta un nivel de 1.2 ng/dL, lo que sugiere la cinética de saturación⁽¹³⁾ (Fig 3).

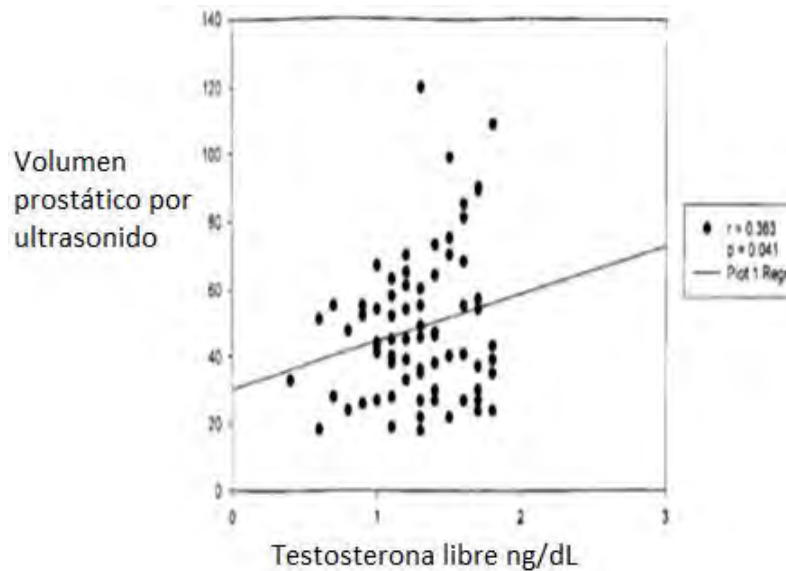


Fig 3. Relación entre la testosterona libre y el volumen prostático por ultrasonido. Correlación de la testosterona libre y el volumen prostático entre valores de 0.2 y 1.2 ng/dL.

TESTOSTERONA E HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

Luigi Mearini y cols. Describen que en la hiperplasia prostática aparentemente no hay un mayor número de sitios de unión para la testosterona, por lo que no se alteran los niveles de testosterona, en su análisis observó que en sus múltiples modelos de regresión logística en los que se incluyó edad, volumen prostático, APE y resultado del tacto rectal, obteniendo una predicción correcta del 91% para diagnóstico de HPB; cuando añadieron los niveles de testosterona como variable continua, la predicción de HPB fue de 89%, y cuando incluyeron a la testosterona como variable binaria con un valor de corte de 2,4 ng / ml, la predicción correcta para HPB alcanzó 95,2%. En efecto, 92% de los pacientes con HPB tuvo valores de testosterona $\geq 2,4$ ng / mL⁽¹⁴⁾.

TESTOSTERONA Y SU RELACIÓN CON OTRAS PATOLOGÍAS REPORTADAS EN LA BIOPSIA TRANSRECTAL DE PRÓSTATA

TESTOSTERONA Y PROSTATITIS CRÓNICA

En el estudio realizado por Donadio et al. En el modelo de rata para evaluar la respuesta inmune y el metabolismo de la testosterona en la prostatitis crónica se observó la disminución de la actividad de la 5 α -reductasa en el día 14, debido a la destrucción de las células prostáticas endócrinas condicionada por la respuesta inmune⁽¹⁵⁾.

TESTOSTERONA Y CÁNCER DE PRÓSTATA

En la próstata el principal andrógeno es la 5 α -dihidrotestosterona (DHT), la cual se metaboliza de manera intracelular a partir de la testosterona por la enzima 5 α -reductasa (5-AR). Los receptores androgénicos tienen una alta afinidad por la DHT. El complejo receptor-andrógeno entra al núcleo y estimula transcripción de genes⁽¹⁶⁾.

La importancia de la DHT en la próstata se demuestra por la presencia de próstatas poco desarrolladas en hombres con deficiencia congénita de 5-AR, puesto que es bien conocido el efecto de los inhibidores de la 5-AR que disminuyen el volumen de la próstata y la producción de APE. La testosterona también contribuye a la función de la próstata independientemente de la DHT, al igual que la hormona liberadora de gonadotrofinas disminuye el volumen prostático y los niveles del antígeno prostático, por lo tanto puede haber niveles de castración de DHT sin disminución de la testosterona sérica.

La importancia relativa de la testosterona frente a la DHT parece ser tejido dependiente: La DHT juega un papel importante en la diferenciación celular prostática, piel cabelluda, genitales y cuerpos cavernosos, así como la testosterona es dominante para la espermatogénesis, desarrollo de músculo y hueso⁽¹⁷⁾.

En 1941 Charles Huggins y Clarence Hodges describieron por primera vez la relación existente entre la testosterona y el cáncer de próstata, a través de un estudio en el que se menciona que la castración causa una regresión del cáncer de próstata, mientras la administración de testosterona ocasiona una rápida progresión del mismo⁽¹⁸⁾.

Sin embargo, como lo demuestran los siguientes estudios, la evidencia actual no apoya el concepto de que a niveles séricos altos de testosterona o DHT se observe aumento en el volumen prostático maligno o benigno o en los niveles de antígeno prostático: Wang y cols. Incluyeron a 163 hombres con una edad media de 51 años, a quienes se les administró testosterona en gel por 42 meses, en este tiempo el antígeno prostático incrementó desde 0.85 ng/mL a 1.1 ng/mL en los 6 meses posteriores, sin cambio significativo en los próximos 3 años, 3 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata, lo que representa una tasa menor del 1% por año de tratamiento⁽¹⁹⁾.

Cooper y cols. llevaron a cabo un metaanálisis de 19 ensayos controlados de testosterona y placebo; en los que no se encontró un mayor riesgo de cáncer de próstata en aquellos que recibieron testosterona y placebo, tampoco se observaron cambios a nivel del antígeno prostático mayores a 4.0 ng/mL. Cabe destacar que la administración de dosis suprafisiológicas de testosterona durante 9 meses en hombres sanos no dio lugar a ningún aumento en el volumen de la próstata o de los valores de antígeno prostático específico (APE)⁽²⁰⁾. Grandes estudios prospectivos han revelado de manera universal la relación existente entre las concentraciones de andrógenos séricos endógenos y el riesgo de cáncer de próstata, estos resultados indican la poca o nula relación entre la testosterona sérica y la biología de la próstata a través de la administración suprafisiológica moderadamente baja de testosterona, en contraste, el modelo por saturación hace las observaciones relacionadas entre los cambios del tejido prostático maligno o benigno ante las concentraciones de andrógenos séricos⁽²¹⁾.

En el modelo de saturación se explican las observaciones paradójicas de que el tejido prostático es exquisitamente sensible a los cambios a bajas concentraciones de testosterona sérica, sin embargo se vuelve indiferente a los cambios a concentraciones elevadas de testosterona, este efecto conocido como techo, en el cual los cambios producidos por los andrógenos alcanzan un límite en el que más allá de este no hay capacidad de inducir cambios en el crecimiento de la próstata como se explica en la figura 1.

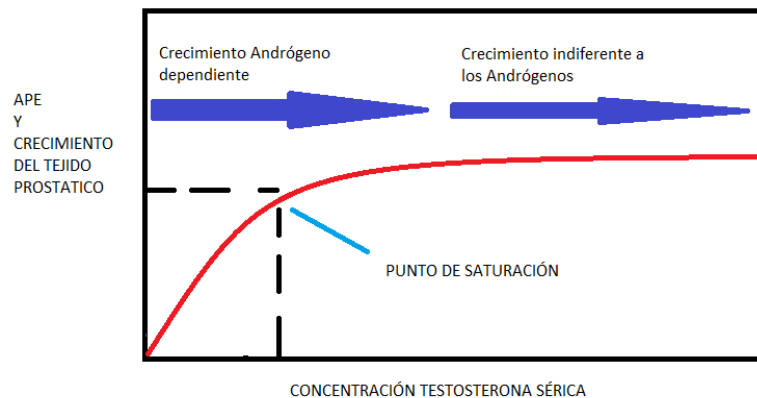


Fig 1. El modelo de saturación.

El incremento en las concentraciones de andrógenos produce un aumento en el tejido y función prostática, esto se refleja en las concentraciones de antígeno prostático, mientras se alcanza un límite (el punto de saturación), más allá del cual no es posible inducir cambios impulsados por los andrógenos. El cáncer de próstata es exquisitamente sensible a los cambios inducidos por los andrógenos a bajas concentraciones (andrógeno dependiente), pero no responde a los cambios por encima del punto de saturación. La evidencia sugiere que el punto de saturación para el tejido prostático en humanos es de aproximadamente 250ng/dl (8 nmol/l). El punto de saturación puede diferir entre individuos y diferentes tipos de tejido.

Esto explica por qué se observaron cambios dramáticos en el APE cuando la testosterona en suero se manipula dentro o fuera de la gama de la castración, mientras que cambios mínimos o ausentes de APE se producen cuando las dosis suprafisiológicas de testosterona se administran a hombres normales.

Un mecanismo importante que contribuye al modelo de saturación es la capacidad finita de los andrógenos para unirse a sus receptores.

La unión máxima de andrógenos con sus receptores se produce a concentraciones bastante bajas en tejido prostático de ratas y humanos, reportados en la próstata humana in vitro en aproximadamente 4 nmol/l (125 ng/dL). En la práctica clínica, el punto de saturación parece ser aproximadamente de 8 nmol/L o 250 ng/dL, sujeto a variaciones individuales. Esta diferencia se explica probablemente por las interacciones in vivo con otras moléculas (globulina fijadora de hormonas sexuales). Existen otros mecanismos fisiológicos que pueden contribuir; por ejemplo las concentraciones de testosterona intraprostáticas y de DHT se mantuvieron sin cambios después de 6 meses de inyecciones intramusculares de testosterona a pesar de los grandes cambios en suero de las concentraciones, lo que sugiere la presencia de mecanismos de regulación local.

Observaciones adicionales en estudios con animales sugieren que la reposición de testosterona o DHT en machos castrados causan restitución de masa prostática hasta el tamaño previo a la castración pero no mayor. Se han realizado numerosos experimentos en laboratorio con células sensibles a los andrógenos demostrando curvas dosis-respuesta con incremento en el volumen y número celular al incremento androgénico, pero cuando rebasan el máximo ya no se observa crecimiento adicional a mayores concentraciones androgénicas. Algunos estudios en cáncer de

próstata metastásico que recibieron LHRH fallaron al demostrar algún incremento en el antígeno prostático durante el intervalo del efecto flama (Fig 2).

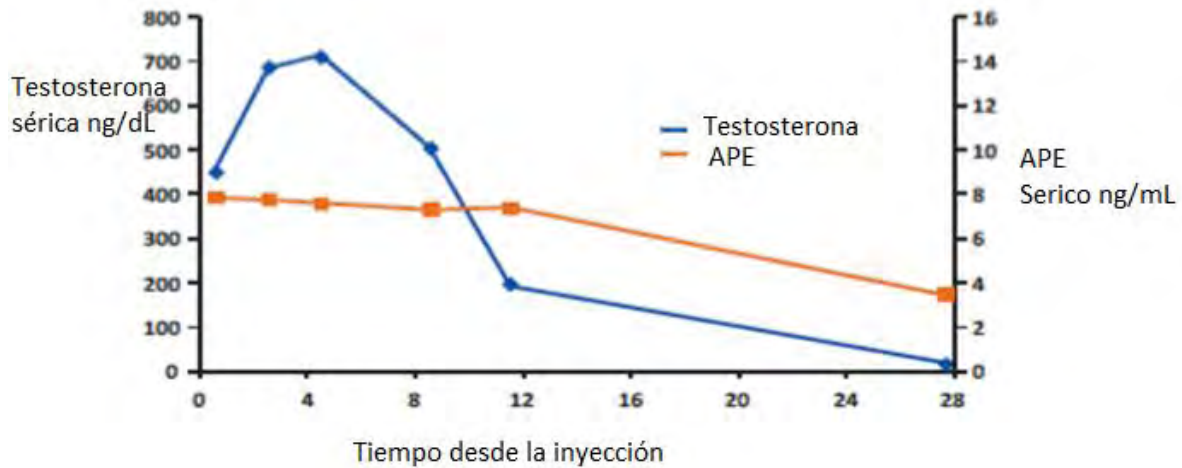


Fig 2. El APE responde al efecto flama de la testosterona en 25 hombres con Cáncer de próstata en estadio D. Las concentraciones de testosterona aumentaron en aproximadamente un 50% en hombres con enfermedad metastásica que recibieron la hormona luteinizante. El APE se mantuvo sin cambios durante la llamarada, y luego cayó rápidamente cuando la testosterona sérica disminuyó hacia el rango de castración, estos resultados proporcionan el sustento para el modelo de saturación al revelar que no hay ningún cambio en las concentraciones de andrógenos-APE, mientras que varían con la gama indiferente androgénica, y entonces se introducen cambios dramáticos después de las concentraciones de andrógenos se mueven en el rango dependiente de andrógenos, cosa que ocurre a bajas concentraciones.

TERAPIA CON TESTOSTERONA Y RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA

Se han realizado varios estudios prospectivos, controlados con muestras de tamaño y duración adecuadas, para evaluar el riesgo de cáncer de próstata con la terapia a base de testosterona, pero la evidencia hasta la fecha no sugiere un mayor riesgo. En un metaanálisis de 19 estudios en donde se incluyeron a pacientes con terapia de testosterona y con placebo no se encontró un aumento significativo de desarrollo de cáncer de próstata o niveles superiores de antígeno prostático mayores de 4.0 ng/ml, en hombres tratados con terapia de testosterona versus placebo. Shabsigh y otros llevaron a cabo una revisión sistemática de 11 estudios controlados con placebo, y terapia con testosterona observando que no hay aumento de riesgo de desarrollar cáncer en ninguno de los dos así como el grado de diferenciación medido por la escala de Gleason no aumentó entre los que desarrollaron cáncer de próstata⁽²²⁾.

TESTOSTERONA SÉRICA Y RIESGO DE DETECCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA POR BIOPSIA

Varios estudios sugieren que niveles bajos de testosterona incrementan el riesgo de tener una biopsia positiva.

Morgentaler y cols en 1996 reportaron un riesgo de cáncer de próstata del 14% en 77 hombres con deficiencia de testosterona y niveles normales de antígeno prostático (≤ 4 ng/ml) y tacto rectal

normal, una proporción similar a la relación de cáncer de próstata diagnosticado mediante biopsia transrectal por sextantes en una serie de pacientes con antígeno prostático elevado ⁽²³⁾.

Hoffman y cols. Reportaron un 47% de mayor riesgo de cáncer de próstata en hombres con niveles menores de testosterona (≤ 300 ng/dl) versus 28% en hombres con niveles normales de testosterona ⁽²⁴⁾.

García-Cruz y otros igualmente encontraron una relación inversa entre los niveles séricos de testosterona y el riesgo de cáncer de próstata en 137 hombres que fueron sometidos a biopsia transrectal por sospecha de neoplasia prostática. Se encontró una alta relación entre los niveles de testosterona y APE con el incremento de riesgo de cáncer de próstata en hombre con moderada elevación del APE (3-10ng/ml) y la deficiencia de testosterona en hombres con antígeno menores a 4 ng/ml, estos resultados sugieren que los niveles bajos de testosterona incrementan el riesgo de cáncer para cualquier nivel de APE ⁽²⁵⁾.

TESTOSTERONA SÉRICA Y RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO GRADO, MAYOR ESTADIO Y BAJA SUPERVIVENCIA

El efecto trófico de la testosterona ha sido bien documentado, recientemente se han presentado pruebas en un intento por definir la influencia de la próstata en los niveles hormonales séricos. Miller y otros observaron un aumento en suero de la hormona luteinizante, hormona folículo estimulante, testosterona libre y total después de la prostatectomía radical retropúbica, lo que sugiere un papel inhibitorio de la próstata. Anteriormente Ghoshy otros informaron que la testosterona así como las enzimas implicadas en su producción aumentaron en ratas después de la prostatectomía. Estos estudios plantean la cuestión de que el cáncer de próstata generalmente inhibe la producción hormonal in situ, por lo que se ha planteado la cuestión de que las lesiones de alto grado inhiben la producción de testosterona ya que todos los tumores con un grado de Gleason (8 o mayor) se asocian con niveles bajos de testosterona, lo que continúa siendo motivo de estudio y aún es controversial ^{(27) (28)}.

El cáncer de próstata inhibe la producción de testosterona, al parecer por la producción local de inhibina u otras sustancias que inician la retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipófisis, y, de hecho, después de la prostatectomía radical, se reporta que las concentraciones de testosterona aumentan bruscamente ⁽²⁹⁾.

Recientemente algunos investigadores encontraron que la testosterona juega un papel clave en la formación del epitelio prostático, cuando hay niveles apropiados de testosterona, ésta muestra un crecimiento y proliferación epitelial normal, en contraste con los niveles de testosterona bajos encontrando cánceres de próstata de alto grado y pobremente diferenciados ⁽³⁰⁾.

TESTOSTERONA LIBRE Y TOTAL COMO RIESGO DE DETECCIÓN CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO GRADO POR BIOPSIA TRANSRECTAL

Es controversial aún este dato ya que diferentes estudios analizan la relación entre la determinación de testosterona libre y total como factor de riesgo de detección de cáncer de próstata de alto grado por biopsia transrectal entre éstos se mencionan a los siguientes, tomando para este trabajo la última referencia publicada en el año 2015.

Michael A. Hoffman y cols. Encontraron en las conclusiones de su estudio que los hombres con niveles bajos de testosterona libre tenían una enfermedad más extensa, sobre la base de un mayor

número de biopsias positivas, así como un alto grado de tumores con puntuación de Gleason ≥ 8 , planteando así la posibilidad de que los niveles bajos de testosterona libre en suero pueda ser un marcador de cáncer de próstata más agresivo. En contraste, no se observaron diferencias significativas con la determinación de testosterona total ⁽³¹⁾.

Juhyun Park y cols. Demostraron que un nivel bajo de testosterona está asociado de manera independiente con un riesgo de detección de cáncer de próstata de alto grado en la población que estudiaron ⁽³²⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La testosterona juega un papel clave en la formación del epitelio prostático, si hay niveles apropiados de esta hormona la próstata muestra un crecimiento y proliferación epitelial normal, a diferencia de cuando hay niveles anormales. El mecanismo de retroalimentación y las formas en que la próstata puede modificar los niveles de testosterona aún se encuentran en estudio, sin embargo se ha sugerido que la próstata podría inhibir in situ la producción hormonal de andrógenos.

En la hiperplasia prostática benigna y otras patologías prostáticas benignas no se ha observado una alteración en los niveles de testosterona sérica total, ya que el epitelio prostático cuenta con un menor número de sitios de fijación para esta hormona, a diferencia del tejido canceroso, que podría tener un mayor número de sitios de fijación, como lo sugieren los diferentes grupos de investigación. En nuestro país no hay estudios que aborden la relación entre los niveles de testosterona sérica total con la patología prostática benigna y maligna obtenida mediante biopsia transrectal guiada por ultrasonido de la glándula prostática.

JUSTIFICACIÓN

Contribuir a aclarar la controversia sobre la relación existente entre los niveles de testosterona sérica total y las patologías prostáticas como: cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, prostatitis crónica y atrofia glandular, así como trasladar dicha información a nuestra población ya que en México no existe ningún estudio sobre dichas relaciones.

HIPÓTESIS

Si los niveles séricos normales de testosterona se relacionan con el desarrollo y diferenciación del epitelio normal de la glándula prostática; entonces es posible que las alteraciones en los niveles séricos de testosterona se relacionen con la degeneración del epitelio prostático que incluya el desarrollo de hiperplasia o inclusive carcinoma de próstata.

OBJETIVOS

A) Objetivo general:

Investigar si los niveles séricos de testosterona total se relacionan con los resultados histopatológicos de los pacientes con sintomatología prostática que fueron sometidos a biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonido.

B) Objetivo específicos:

1. Investigar si hay relación de los niveles de testosterona sérica total con cáncer de próstata.
2. Investigar si hay relación de los niveles de testosterona sérica total con la hiperplasia fibroglandular.
3. Investigar si hay relación de los niveles de testosterona sérica total con la prostatitis.
4. Investigar si hay relación de los niveles de testosterona sérica total con la atrofia de la próstata.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio de tipo retrospectivo, transversal y descriptivo.

UNIVERSO

Pacientes que acudieron al servicio de urología del Hospital General de México con sintomatología prostática.

POBLACIÓN

Pacientes con sintomatología prostática y reporte de testosterona sérica total que fueron sometidos a biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonido durante el período comprendido entre el 17 de Septiembre del 2015 al 31 de Mayo del 2016.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes del sexo masculino entre 40 y 70 años que se les realizó biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonido que cuenten con expediente completo, resultado histopatológico y de testosterona.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con enfermedades que alteren los niveles de andrógenos (Alcoholismo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, infección por VIH, DM2, anemia de células falciformes, consumo de cocaína/marihuana/tabaco)
2. Pacientes que tomen algún medicamento que modifique los valores de andrógenos (estimulantes del apetito, agentes antimicóticos o cimetidina)
3. Pacientes que consuman inhibidores de la 5 α -reductasa
4. Pacientes con biopsias previas
5. Pacientes con cirugías prostáticas previas

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes con reporte histopatológico de Neoplasia intraepitelial de bajo y alto grado.
2. Pacientes con reporte histopatológico de Proliferación microacinar atípica.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR

VARIABLE	TIPO	UNIDAD DE MEDIDA	DEFINICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Testosterona	Independiente/Cuantitativa continua	ng/ml	Hormona producida por las células de Leydig en el testículo.	Bajo: ≤ 3 ng/ml Normal: 3-7 ng/ml Alto: ≥ 7 ng/ml
Hiperplasia prostática benigna	Dependiente/ Cualitativa/Categórica	Presente/Ausente	Aumento en el número de células del estroma, lo cual forma nódulos que desplazan el tejido prostático normal.	Reporte histopatológico
Prostatitis Aguda y Crónica	Dependiente/ Cualitativa/Categórica	Presente/Ausente	Abscesos diminutos diseminados, como áreas necróticas focales grandes y confluentes, o como edema difuso, congestión y supuración espesa de la totalidad de la glándula.	Reporte histopatológico
Atrofia prostática	Dependiente/Cualitativa/Categórica	Presente/Ausente	Disminución importante del tamaño celular.	Reporte histopatológico
Cáncer de próstata	Dependiente/ Cualitativa/Categórica	Presente/Ausente	Acinos que infiltran el estroma prostático, entre las glándulas benignas. Atipia nuclear, asociada o no a macronúcleos prominentes. Citoplasma basófilo. Contenido intraluminal del tipo de cristaloides o necrosis eosinofílica. Ausencia de la capa de células basales. Gleason (Grado de diferenciación celular)	Reporte histopatológico

MÉTODO

Utilizando una base de datos pre existente se seleccionó al grupo de pacientes en base a los criterios de inclusión y exclusión ya descritos; se recolectaron los datos a través de un cuestionario, la información recolectada se descargaron en el formato estadístico para su procesamiento.

PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA PARA DETERMINAR LA TESTOTERONA SÉRICA TOTAL

La testosterona sérica total se determinó con ayuda del procesador Access ImmunoassaySystemsTestosterone REF 33560 de la marca BeckmanCoulter® el cual trabaja por medio de un ensayo inmunoenzimático de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas para la determinación cuantitativa de los niveles de testosterona total en suero y plasma humano. Fig 4.

Se añade una muestra de sangre previa punción con aguja estéril principalmente de vena basilica como se muestra en la figura 5; se añade al recipiente de reacción junto con solución de tratamiento de muestra (anticuerpo monoclonal de ratón anti- testosterona conjugado con testosterona-fosfatasa alcalina y partículas paramagnéticas recubiertas con anticuerpo de cabra anticuerpo policlonal de ratón). La testosterona de la muestra es liberada por la solución de tratamiento de muestra de las proteínas transportadoras y compite con el conjugado testosterona-fosfatasa alcalina para unirse a los sitios de unión con una cantidad limitada de anticuerpo monoclonal anti-testosterona específico. Los complejos resultantes antígeno-anticuerpo se quedan entonces unidos a la fase sólida por la captura del anticuerpo. Tras la incubación en un vaso de reacción, los materiales unidos a la fase sólida son retenidos en un campo magnético mientras que los materiales que no han quedado unidos a la fase sólida se eliminan mediante lavado. A continuación, se añade al vaso de reacción el sustrato quimioluminiscente Lumi-Phos 530 y se mide la luz generada por la reacción utilizando un luminómetro. La producción de luz es inversamente proporcional a la concentración de testosterona en la muestra. La cantidad del elemento analizado en la muestra se determina a partir de una curva de calibración de puntos múltiples almacenada



Fig. 4. Equipo procesador de testosterona (Access ImmunoassaySystemsTestosterone REF 33560)

Fig. 5. Toma de muestra de sangre periférica para determinación de testosterona.

TÉCNICA PARA LA TOMA DE BIOPSIA TRANSRECTAL DE PRÓSTATA GUIADA POR ULTRASONIDO

La biopsia transrectal de próstata se realizó mediante la técnica sistemática de 12 cilindros en la cual, previa preparación mediante enemas evacuantes en número de 2 a las 19:00 horas del día previo a la biopsia y el día de la realización de ésta a las 7:00 horas, además de profilaxis con antibiótico (fluoroquinolona) 3 días previos al procedimiento. Primero se coloca al paciente en decúbito lateral izquierdo, en un principio se realiza el ultrasonido transrectal, con la vejiga a repleción, para delimitar la glándula prostática y vesículas seminales. La anestesia regional se coloca mediante el ultrasonido transrectal y aguja especial con xilocaína simple al 2% con 10 mL se realiza lateral a la unión de la próstata con la vesícula seminal colocando 5 mL de cada lado, después de 5 minutos se procede a la realización de la biopsia; con la ayuda de la pistola de biopsia se toman los fragmentos de la siguiente manera: se obtienen 6 cilindros de la línea parasagital a medio camino entre el borde lateral y la línea media de la próstata en ambos lóbulos a la altura de la base, porción media y ápex⁽³⁵⁾. Fig 6 y 7.

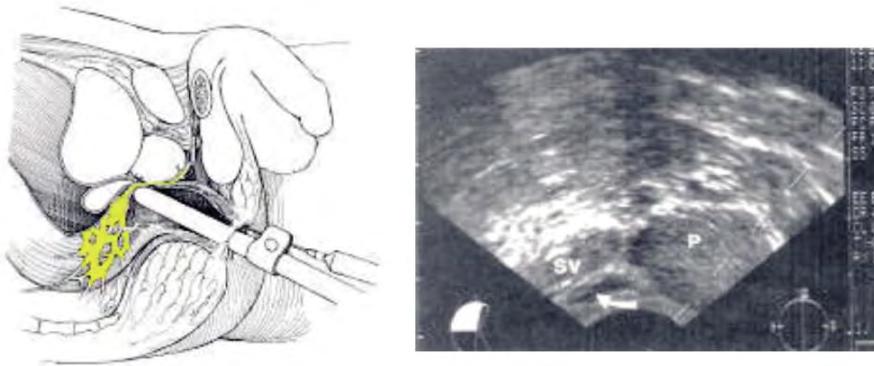


Fig 6. Técnica de la infiltración anestésica de los plexos neuro-vasculares (en amarillo) de Nash. En la imagen ecográfica longitudinal la introducción del anestésico entre la vesícula seminal y la pared rectal se observa como una imagen anecoica.

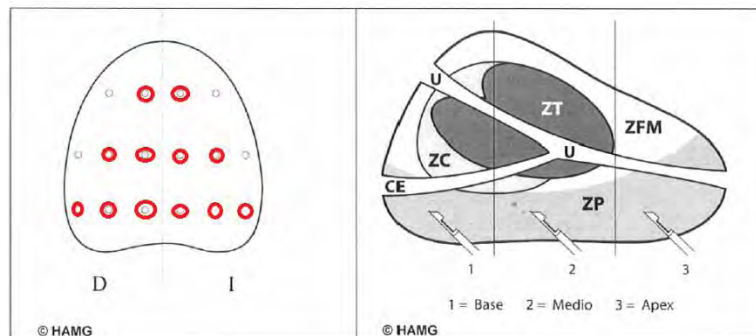


Fig 7. Técnica de toma sistemática de 12 cilindros propuesta por Singh.

Después de la realización de los procedimientos antes mencionados, se revisaron los expedientes completos (reporte de testosterona y reporte histopatológico) para vaciar la información en la hoja de recolección de datos siguiente:

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
Dr. Eduardo Liceaga

FECHA: _____

NOMBRE: _____

EDAD: _____ PESO: _____ TALLA: _____ IMC: _____

DETERMINACION DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO: _____

HALLAZGOS DE TACTO RECTAL: _____

VOLUMEN PROSTÁTICO: _____

NIVEL DE TESTOSTERONA SÉRICA: _____

REPORTE DE BIOPSIA TRANSRECTAL, FOLIO: _____

DESCRIPCION: _____

BIOPSIAS PREVIAS: _____

CIRUGÍAS PROSTÁTICAS PREVIAS: _____

PRESCRIPCIÓN DE FINASTERIDA SI ? NO ?

ALCOHOLISMO SI ? NO ? INTENSIDAD DE CONSUMO _____

INSUFICIENCIA RENAL SI ? NO ?

INSUFICIENCIA HEPÁTICA SI ? NO ?

INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA SI ? NO ?

ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES SI ? NO ?

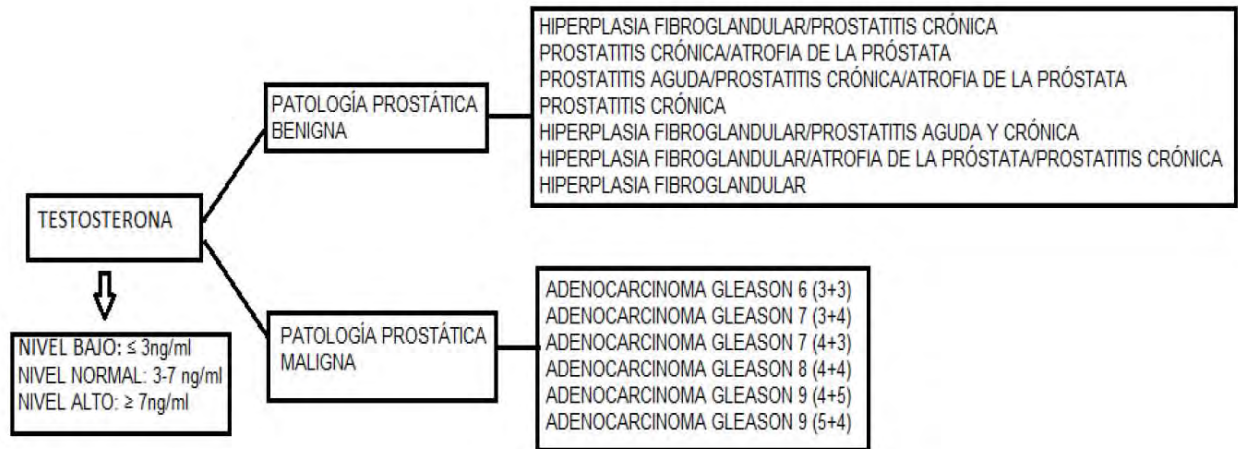
CONSUMO DE ALGUNA FORMA DE COCAÍNA SI ? NO ?

CONSUMO DE MARIHUANA SI ? NO ?

TABAQUISMO SI ? NO ? DURACIÓN EN AÑOS _____ CONSUMO PROMEDIO _____

MEDICAMENTOS (ESTIMULANTES DEL APETITO, AGENTES ANTIMICÓTICOS (KETOCOCONAZOL), CIMETIDINA ESPECÍFICO (E...))

La información recolectada se clasificó de acuerdo al siguiente esquema:



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos incluyó estadística descriptiva con estimación de medias y desviación estándar. Las frecuencias se expresaron en porcentajes. Las variables categóricas se compararon mediante χ^2 y las numéricas continuas con t de Student. La correlación entre las variables estudiadas se estableció mediante la prueba de Pearson. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 18.0 (Chicago, Illinois, USA).

RESULTADOS

Se incluyeron 26 pacientes con PPB (50% del total), con edad promedio de 61.69 ± 6.44 años, quienes fueron sometidos a biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonido. Los resultados del estudio histopatológico se muestran en la **Tabla 1**. La hiperplasia fibroglandular sin asociación a alguna otra patología concurrente se encontró en 4 de 26 casos (15.38%) y asociado a alguna otra patología concurrente en 14 casos (53.84%). La hiperplasia fibroglandular como única patología o concurrente a otro cuadro se encontró en 18 casos (69.23%). La patología concurrente más frecuente encontrada fue la prostatitis crónica con 20 casos (84.61%), como enfermedad única encontrada en 2 casos (7.69%), atrofia prostática como enfermedad concurrente (AP) en 8 casos (30.76%) y prostatitis aguda en 4 casos como enfermedad concurrente (15.38%).

Se identificó cáncer de próstata en 26 pacientes (50%), con edad promedio de 62.81 ± 5.39 años. La distribución de acuerdo a la escala de Gleason fue ≤ 6 en 2 pacientes y ≥ 7 en 24 pacientes (Tabla 1).

Tabla 1. Histopatología de la enfermedad prostática benigna y maligna

	PPB	PPM
n	26	26
HFG/PC	4	0
PC/AP	4	0
PA/PC/AP	2	0
PC	2	0
HFG/PA/PC	2	0
HFG/AP/PC	8	0
HFG	4	0
Ca. P Gleason 6 (3+3)	0	2
Ca. P Gleason 7 (3+4)	0	4
Ca. P Gleason 7 (4+3)	0	9
Ca. P Gleason 8 (4+4)	0	8
Ca. P Gleason 9 (4+5)	0	1
Ca. P Gleason 9 (5+4)	0	2

HFG=Hiperplasia fibroglandular; PC=Prostatitis crónica; AP=Atrofia prostática; PA=Prostatitis aguda; Ca.P= Cáncer de próstata; PPB=Patología prostática benigna; PPM=Patología prostática maligna.

La **tabla 2** muestra las características generales de los grupos con PPB y PPM. El IMC y el volumen prostático fueron mayores, con diferencias estadísticamente significativas, en el grupo de PPB, mientras que el APE resultó significativamente mayor en el grupo con PPM. Las concentraciones séricas de testosterona fueron similares en ambos grupos, estadísticamente sin diferencias significativas.

Tabla 2. Demografía, mediciones clínicas y de laboratorio en patología prostática benigna y maligna

	PPB	PPM	<i>p</i>
n	26	26	
Edad (años)	61.69 ± 6.44	62.81 ± 5.39	0.171
Peso (kg)	70.31 ± 8.45	68.54 ± 12.39	0.053
Talla (cm)	1.64 ± 0.88	1.62 ± .080	0.805
IMC	25.84 ± 2.34	25.75 ± 3.82	0.032*
APE (ng/ml)	12.01 ± 7.76	56.86 ± 74.06	<0.001*
Volumen prostático (ml)	68.25 ± 42.62	50.45 ± 30.10	0.035*
Testosterona (ng/ml)	3.87 ± 1.47	3.67 ± 1.41	0.677

PPB= Patología prostática benigna; PPM= Patología prostática maligna; IMC= Índice de masa corporal; APE= Antígeno prostático específico.

Al momento de realizar correlaciones entre los niveles de testosterona (bajo, normal y alto) con la PPB (**Tabla 3**), las concentraciones séricas bajas de testosterona solo mostraron asociación con la edad, por otra parte no hay asociación con el IMC, APE y volumen prostático en los otros niveles de testosterona sérica total.

Tabla 3. Correlación entre los niveles séricos de testosterona y la patología prostática benigna

	Testosterona baja ≤ 3ng/ml		Testosterona normal 3-7 ng/ml		Testosterona alta ≥ 7ng/ml
n	6		19		1
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	
Edad (años)	-0.963	0.002*	0.082	0.738	
IMC	-0.331	0.522	-0.108	0.659	
APE (ng/ml)	-0.027	0.960	-0.238	0.327	
Volumen prostático (ml)	-0.434	0.390	0.077	-0.755	

IMC= Índice de masa corporal; APE= Antígeno prostático específico.

La **tabla 4** muestra la correlación entre los niveles séricos de testosterona y la PPM, demostrando únicamente una asociación positiva con el IMC en el nivel sérico de testosterona normal (3-7 ng/ml).

Tabla 4. Correlación entre los niveles séricos de testosterona y la patología prostática maligna

	Testosterona baja \leq 3ng/ml		Testosterona normal 3-7 ng/ml		Testosterona alta \geq 7ng/ml
	n		n		n
Edad (años)	8	<i>r</i>	17	<i>P</i>	1
IMC	0.541	<i>p</i>	0.171	0.513	
APE (ng/ml)	0.414	0.166	0.623	0.008*	
Volumen prostático (ml)	-0.052	0.912	-0.109	0.686	
	-0.177	0.704	0.434	0.078	

IMC= Índice de masa corporal; APE= Antígeno prostático específico.

El análisis de la PPM y los grados de malignidad establecidos por el sistema Gleason, mostró que las concentraciones de APE son mayores en los pacientes con cáncer de próstata Gleason 9 (5+4); (233.50 \pm 163.4); el volumen prostático fue mayor en Gleason 6 (86.50 \pm 0) y la testosterona fue más baja en el Gleason 6 (2.06 \pm 1.23), como se muestra en la **tabla 5**.

Tabla 5. Características de la patología prostática maligna de acuerdo a la Clasificación Gleason.

Variables	Gleason 6 (3+3)	Gleason 7 (3+4)	Gleason 7(4+3)	Gleason 8 (4+4)	Gleason 9 (4+5)	Gleason 9 (5+4)
N	2	4	9	8	1	2
Edad (años)	64 \pm 1.41	59 \pm 5.59	65.33 \pm 4.24	62.50 \pm 7.03	62.0	59.50
IMC (%)	25.23 \pm 5.60	25.23 \pm 2.38	27.90 \pm 2.77	24.3 \pm 4.51	24.52	23.84 \pm 6.7
APE (ng/ml)	68.49 \pm 88.39	229.57 \pm 438.3	39.13 \pm 31.52	40.18 \pm 36.89	96.0	233.50 \pm 163.4
VP (ml)	86.50	33.82 \pm 12.09	52.39 \pm 26.86	42.6 \pm 22.38	22.30	52.50 \pm 21.92
Testosterona (ng/ml)	2.06 \pm 1.23	3.52 \pm .24	3.64 \pm .72	3.71 \pm 1.59	3.0	3.67 \pm 1.54

IMC= Índice de masa corporal; APE= Antígeno prostático específico; VP= Volumen prostático

DISCUSIÓN

En los últimos años, la relación entre las concentraciones séricas de testosterona y la patología prostática ha sido un tema de gran interés para los urólogos, ya que actualmente se sabe que el epitelio prostático se desarrolla y crece gracias a la estimulación androgénica.

Estudios recientes demuestran que la testosterona juega un papel importante en la formación del epitelio prostático, de tal manera que cuando hay un nivel suficiente de la hormona, el desarrollo del epitelio es adecuado, contrariamente a lo observado cuando existen concentraciones anormales⁽³²⁾. No obstante, existen estudios con resultados contradictorios que han favorecido el desarrollo de múltiples líneas de investigación, cuyo objetivo es demostrar el verdadero papel de la testosterona en la patología prostática. El presente estudio es uno de ellos. Nuestros resultados indican que no hay una diferencia significativa entre las concentraciones de testosterona sérica total y la PPM o PPB reportada a través de estudios histopatológicos de piezas obtenidas mediante biopsia transrectal guiada por ultrasonido. Los valores de testosterona que obtuvimos en el grupo de pacientes con PPB y PPM fueron de 3.87 ± 1.47 ng/mL vs 3.67 ± 1.41 ng/mL, con una $p=0.677$, resultando similares a los reportados por Botelho y Cols.⁽³⁵⁾ quienes estudiaron un grupo considerable de sujetos (1570), 618 con cáncer de próstata, 278 con hiperplasia prostática benigna, 623 con prostatitis y 51 con neoplasia intraepitelial alto grado (reportando niveles de testosterona de 4.26 pg/mL, 4.16 pg/mL, 4.31 pg/mL y 4.44 pg/mL, respectivamente, $p=0.643$, sin encontrar diferencia). Otro estudio que sugiere la relación de testosterona sérica total baja (≤ 300 ng/dl) y riesgo de patología prostática maligna es el realizado por García Cruz y Cols.⁽²⁵⁾, el cual incluyó 174 pacientes con hipogonadismo mas cáncer de próstata o PPB, encontraron valores promedio de testosterona sérica total en la PPM (235 ± 95 ng/dl) y en la PPB (270 ± 58 ng/dl), con una $p=0.004$ estadísticamente significativa, resultados que les permitieron sugerir que los hombres con hipogonadismo y niveles de testosterona sérica total de 235 ng/dl, tienen predicción positiva para PPM. En el estudio de Luigi Mearini y Cols.⁽¹³⁾ se estudiaron a 63 pacientes con PPB y 65 con PPM, cuyas determinaciones de testosterona fueron de 4.7 ng/ml ± 1.8 y 3.3 ng/ml ± 2.5 ; un valor de $p \leq 0.05$, lo que sugiere que los valores de testosterona sérica tota ≤ 2.4 ng/dl asumen un valor predictivo independiente para PPM.

También existe controversia sobre la relación entre los niveles séricos bajos de testosterona y el desarrollo de cáncer de próstata agresivo determinado a través de la escala de Gleason. Nuestro estudio involucró 26 pacientes con cáncer de próstata, 2 pacientes con valores de testosterona de 2.06 ± 1.23 ng/mL en Gleason 6 (3+3) y 2 pacientes con niveles de testosterona de 3.0 ng/mL en Gleason 9. Basados específicamente en las concentraciones de testosterona, los resultados obtenidos por nuestro grupo son similares a otros estudios en donde los niveles séricos bajos de testosterona total no se relacionan con el riesgo de presentar PPM de alto riesgo. Morote J y Cols.⁽³⁶⁾ estudiaron 216 pacientes con cáncer de próstata, con concentraciones de testosterona total de 433 ng/dL en pacientes con bajo riesgo, 467 ng/dL en aquellos con riesgo intermedio y 468 ng/dL en los de alto riesgo. Resultados similares fueron obtenidos por Albisinni y Cols.⁽³⁷⁾, quienes estudiaron 136 pacientes con Gleson ≤ 6 con concentraciones de testosterona total de 3.80 ng/mL y 185 con Gleason ≥ 7 con niveles de testosterona de 3.56 ng/mL.

En términos generales, el análisis de estos 3 estudios no demuestra relación entre concentraciones bajas de testosterona y la presencia de cáncer de próstata agresivo. Sin embargo, contrariamente a lo señalado, también existen algunos estudios que demuestran relación entre los niveles bajos de testosterona y el cáncer de próstata agresivo. Juhyun Park y Cols.⁽³²⁾, estudiaron 86 pacientes con niveles de testosterona menores a 300 ng/dL y encontraron que 27 presentaban cáncer de próstata

agresivo (OR 95%, $p=0.035$). Asimismo, Hoffman y Cols. ⁽¹⁴⁾ encontraron que los individuos con niveles séricos de testosterona ≤ 1.5 ng/dL presentaron cáncer de próstata agresivo. Sin embargo, en un meta-análisis reciente, Klap y Cols. ⁽⁴⁰⁾, realizaron un análisis de la literatura médica buscando la relación entre la testosterona sérica total y el cáncer de próstata que abarcó los años 1994 a 2014. Ellos seleccionaron 45 artículos donde se estableció la relación entre las concentraciones de testosterona sérica total y el cáncer de próstata, 18 de éstos evidenciaron relación con las concentraciones bajas de testosterona total, 17 con testosterona total alta y 10 no mostraron relación. Con base en estos resultados, la asociación entre la testosterona y patología prostática, en especial para el cáncer de próstata, sigue siendo un tema de gran interés entre los médicos y seguramente continuará generando controversia. El motivo de la controversia está relacionado con los diseños en los estudios, muchos de los cuales son inadecuados, y con la falta de apego a las definiciones y metodologías aprobadas por las sociedades médicas.

Por otra parte, nuestro estudio no demostró asociación entre el volumen prostático y las concentraciones séricas de testosterona ($p=0.851$ en PPB y $p=0.138$ en PPM), lo anterior contrasta con lo encontrado por Nukui y Cols. ⁽³⁸⁾, quienes estudiaron 226 pacientes con PPB, 101 con volumen prostático ≤ 25 ml y determinación de testosterona 4.86 ± 1.81 ng/ml y 125 con volumen prostático ≥ 25 ml y determinación de testosterona de 4.91 ± 1.84 ng/ml, encontrando que existe una relación positiva entre el volumen prostático mayor de 25 ml y los niveles de testosterona sérica total ($p=0.303$). Desafortunadamente, en la literatura médica no hay más información que nos permita contrastar nuestros resultados.

Nuestro grupo, tampoco encontró asociación entre los niveles de APE y las concentraciones séricas de testosterona total, tanto en PPB como en PPM ($p=0.833$; $p=0.184$, respectivamente), contrariamente a lo reportado por Antonio y Cols. ⁽³⁹⁾, quienes estudiaron un grupo de 220 pacientes con cáncer de próstata divididos según la clasificación de riesgo de D'Amico's, demostrando ausencia de correlación entre las concentraciones de APE y la testosterona sérica total ($p=0.90$), pero sí entre el APE y testosterona sérica libre ($p=0.46$).

Nuestro análisis no mostró asociación entre las concentraciones de APE (≥ 10 ng/dl) y la mayor puntuación Gleason (≥ 6) ($p=0.066$), presentes en 15 pacientes, lo que traduce que el APE elevado no se relaciona con la gravedad de la PPM, sin embargo muestra una posible correlación aun cuando no es significativo.

En términos generales, se requiere la realización de más estudios y de preferencia de tipo prospectivo, idealmente un ensayo clínico controlado, cuyo poder permita la obtención de resultados inequívocos.

CONCLUSIONES

En el presente estudio no encontramos una relación significativa entre el nivel de testosterona y el riesgo de patología maligna prostática, así como su nivel y la relación con una patología maligna más agresiva traducido en un Gleason mayor; de la misma forma no encontramos una correlación del nivel de testosterona con patología prostática benigna. Dichos hallazgos pueden ser ocasionados por el diseño del estudio retrospectivo y por el limitado tamaño de la muestra. En términos metodológicos, nuestra muestra (26 pacientes por grupo), pudo favorecer el desarrollo de un error tipo II, esto es, que debido al reducido número de pacientes, no se encuentren diferencias estadísticamente significativas donde si las hay.

Sin embargo es necesaria la realización de más estudios para confirmar los hallazgos reportados y aclarar la controversia del nivel de testosterona anormal (elevado o disminuido) y su relación con patología maligna o benigna prostática.

Concordamos con los resultados expuestos por Klap J et al ⁽⁴⁰⁾, en que los resultados de la mayoría de los estudios son contradictorios debido a las metodologías dispares utilizadas, ya que no se adhieren a las directrices de la sociedades médicas en las mediciones de testosterona total y muchos están limitados por el tamaño de la muestra.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-NUSSEY SS, WHITEHEAD SA,eds 2001. Endocrinology: An Integrated Approach.BIOS Scientific Publishers, Ltd. Oxford, UK.
- 2.-TUREK PJ, eds2012. CAMPBELL-WALSH UROLOGY. 10thed. Saunders Elsevier, Philadelphia.Vol 2.
- 3.-NUSSEY SS. Op. cit.
- 4.-MORLEY JE, eds 2003.Testosterone and behavior.ClinGeriatr Med. 2003 Aug;19(3):605-16.
- 5.-MORLEY JE. Op. cit.
- 6.-TUREK PJ. Op. cit.
- 7.- ROJAS-DURAN F, MANZO-DENES J. The androgen receptor in the prostate physiopathology. (internet) RevistaNeurobiología 2(4):230511-2011-1.
- 8.- TUREK PJ. Op. cit.
- 9.- JONES H, 2012 eds, Testosterone Deficiency in Men 2ndedition. Oxford University Press.Oxford.UK.
- 10.-TENOVER JS, MATSUMOTO AM. The effects of aging in normal men on bioavailable testosterone and luteinizing hormone secretion: response to clomiphene citrate. J ClinEndocrinolMetab. 1987 Dec;65(6):1118-26.
11. MICHELL R, HOLLIS S. Age related changes in the pituitary-testicular axis in normal men; lower serum testosterone results from decreased bioactive LH. .ClinEndocrinol.1995 May;42(5):501-7.
- 12.- JONES H. Op cit.
- 13.-HOFMAN MA, DEWOLF WC, MORGENTALER A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer?.J Urol. 2000 Mar;163(3):824-7.
- 14.-MEARINI L, CONSTANTITNI E, ZUCCHINI A Testosterone levels in benign prostatic hypertrophy and prostate cáncer. Urol Int. 2008;80(2):134-40.
- 15.DONADIOAC, GAGLIANO H, REMEDIMM. Timecourse study of cellular immune response and testosterone metabolism in an autoimmune model for chronic prostatic inflammation. J Urol. 1998 Oct;160(4):1546-50.

- 16.- TINDALL DJ, RITTMASER RS. The rationale for inhibiting 5 α -reductase isoenzymes in the prevention and treatment of prostate cancer. *J Urol*. 2008 Apr;179(4):1235-42.
- 17.-KHERA M, CRAWFORD D, MORALES A. A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):115-23.
- 18.-MORGENTALER A. Testosterone and prostate cancer: what are the risks for middle-aged men?. *Urol Clin North Am*. 2011 May;38(2):119-24.
- 19.-KHERA M. Op. cit.
- 20.-COOPERS CS, PERRY PJ, SPARKS AE. Effect of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men. *J Urol*. 1998 Feb;159(2):441-3.
- 21.-KHERA M. Op. cit.
- 22.-SHABSIG R, CRAWFORD ED, NEHRA A. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *J Impot Res*. 2009 Jan-Feb;21(1):9-23.
- 23.-MORGENTALER A, BRUNING CO, DEWOLF WC. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA*. 1996 Dec 18;276(23):1904-6.
- 24.-HOFFMAN MA, DEWOLF WC, MORGENTALER A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer?. *J Urol*. 2000 Mar;163(3):824-7.
- 25.- GARCIA-CRUZ E, PIQUERAS M, HUGUET J. Low testosterone levels are related to poor prognosis factors in men with prostate cancer prior to treatment. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11b): 541-6.
- 26.-RHODEN EL, RIEDNER CE, MORGENTALER A. The ratio of serum testosterone-to-prostate specific antigen predicts prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol*. 2008 May;179(5):1741-4.
- 27.- MILLER LR, PARTIN AW, CHAN DW. Influence of radical prostatectomy on serum hormone levels. *J Urol*. 1998 Aug;160(2):449-53.
- 28.-GHOSH PK, GHOSH D, GHOSH P. Effects of prostatectomy on testicular androgenesis and serum levels of gonadotropins in mature albino rats. *Prostate*. 1995 Jan;26(1):19-22.
- 29.-MEARINI L, CONSTANTINI E, ZUCCHI A. Testosterone levels in benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *Urol Int*. 2008;80(2):134-40.
- 30.-SONG W, KHERA M. Physiological normal levels of androgen inhibit proliferation of prostate cancer cells in vitro. *Asian J Androl*. 2014 Nov-Dec;16(6):864-8.
- 31.-HOFFMAN MA. Op. cit.

32.-PARK J, CHO SY, JEONG SH. Low testosterone level is an independent risk factor for high-grade prostate cancer detection at biopsy.BJU Int. 2015 Jun 18.

33.-. BECKMAN COULTER, Inc. Acces testosterone, 2007.

34.-HERRANZAMO F, DIAZ CORDERO JM, CABELLO BENAVENTE R. Evolution of the transrectal ultrasound guided prostatic biopsy technique. Arch Esp Urol. 2006 May;59(4):385-96.

35.-BOTHELO F, PIÑA F, FIGUEIRDO L, CRUZ F. Does baseline total testosterone improve the yielding of prostate cancer screening?.Eur J Cancer. 2012 Jul;48(11):1657-63.

36.- FAIDACY G, KUYUMCUOGLU U.The relationship between total and free serum testosterone and the risk of prostate cancer and tumour aggressiveness.BJU Int. 2010 Jan;105(2):281.

37.- ALBISSINI S, DE NUNZIO C,TUBARO A. Greater percent-free testosterone is associated with high-grade prostate cancer in men undergoing prostate biopsy. Oncology 2012. Jan (13): 162-168.

38.-NUKUI M, TAKADAH, NAKAGAWA S. Cross-sectional analysis between prostate volumes and serum sex hormones in Japanese men attending a urological clinic.AgingMale. 2016 Mar 30:1-7.

39.- PORCARO AB, CARUSO B, TERRIN.The preoperative serum ratio of total prostate specific antigen (PSA) to free testosterone (FT), PSA/FT index ratio, and prostate cancer.Results in 220 patients undergoing radical prostatectomy. Arch ItalUrolAndrol. 2016 Mar 31;88(1):17-22.

40. KLAP J. SCHMID M. The relationship between total testosterone levels and prostate cancer: a review of the continuing controversy. J Urol. 2015. Feb ; 193 (2): 403-13.