

ENDOCRINOLOGIA UROLOGICA

Coordinador: Dr. Juan M. Ghirlanda, Relatores: Dra. M. Barontini, Dr. F. Fröm, Dr. M. Rivarola, Dr. A. Mancini, Dr. O. Mazza, Dr. I. Molocznic, Dr. J. Nadal

Sr. Coordinador (Dr. Ghirlanda): El título de esta Mesa Redonda, por todos los temas que tendría que abordar, es más tentativo que formal. No obstante, la finalidad o intención del mismo ha sido la de reconocer un grupo de enfermedades con aspectos endocrinológicos dentro de nuestra especialidad. Aspectos endocrinológicos importantes de conocer, reconocer y tratar, para encarar nuestra práctica diaria.

Vamos a intentar en forma esquemática, analizar ciertas patologías en base a preguntas previamente programadas.

Dr. Fromm: *¿Podría ilustrarnos sobre la incidencia del hiperparatiroidismo en la litiasis renal y su forma de investigación?*

Dr. Fromm: La incidencia del hiperparatiroidismo en la litiasis renal puede considerarse entre un 5 a 10% de las litiasis renales metabólicas. Estas cifras varían bastante. Por ejemplo, la Dra. McGown, en Belfast, refiere un 24%; pero, en ese sentido, debemos señalar la relatividad de toda estadística, puesto que son centros de referencia a los cuales son enviados prácticamente la inmensa mayoría de los casos en Gran Bretaña. La incidencia varía según esos centros, y en Buenos Aires se van a ver mucho más que en otras ciudades de la República, pero en general se admite entre un 5 y un 10%.

En nuestro país, por razones ecológicas, no existe una incidencia tan alta de hiperparatiroidismo como en los países nórdicos y en los Estados Unidos, donde esa afección es mucho más frecuente que entre nosotros. La incidencia del hiperparatiroidismo como causa de litiasis renal es en nuestro país algo más baja.

La segunda pregunta que efectúa el Dr. Ghirlanda es referente a la forma de distinguirla.

La calcemia sigue siendo un procedimiento sumamente idóneo así como la hipofosfatemia, pero mucho más la primera. En este caso, el calcio sérico está normal. Cuando la calcemia es muy alta y el fósforo está muy bajo no hay mayores problemas.

Se ha esclarecido mucho el panorama con la introducción del dosaje de la hormona paratiroidea. Este dosaje de la hormona no es uniforme sino que tiene dos o más segmentos, tales como el aminoterminal biológicamente activo y el inmunológicamente activo. Los resultados de la determinación de la hormona paratiroidea no satisfacen tanto como los de una hormona de crecimiento, de insulina o de la prolactina.

Puede afirmarse que ha cambiado por completo el panorama con su determinación. Aquellos casos en los que el paciente se encontraba afectado de litiasis renal bilateral recidivante y en los cuales el cuadro aparecía bastante confuso, el dosaje de parathormona, significativamente elevado, esclareció el panorama y el diagnóstico. Se practicó la investigación quirúrgica y con la extirpación del adenoma paratiroideal se solucionó el problema.

Sr. Coordinador (Dr. Ghirlanda): *Doctor Fromm: ¿qué es la hipercalcemia idiopática? ¿Cuáles o cuántas formas se le reconocen y qué forma sencilla se tiene para discriminarla?*

Dr. Fromm: Podemos definir a la hipercalcemia idiopática como un síndrome provocado por un agente no conocido y que se caracteriza fundamentalmente por una calcemia que puede estar elevada en dos circunstancias, ya bien por una dieta hipocalcémica o cuando esa calcemia es alta por la provocación del agregado de un gramo de calcio.

Todo esto sirve para responder a la segunda pregunta, sobre las formas que se reconocen. Es decir, que cuando la valoración del calcio urinario se efectúa con una dieta hipocalcémica no superior a 300 o 400 mgrs de calcio, la calcemia no debe superar los 180 a 200 mgrs. Esta no es la única forma de valoración ya que se ha difundido el concepto de considerar no solamente cuantitativamente al calcio urinario, sino también al cociente calcio-creatinina.

Muchos laboratorios informan juntos el calcio y la creatinina urinaria y el cociente no debe ser superior a 0,11. Este tipo de hipercalcemia nos permite una definición.

Con una dieta hipocalcémica, cuando el cociente es superior a 0,11 o a 180 mgr podemos señalar que la situación se debe a una insuficiencia renal tubular. Se estima que, a nivel del túbulo contorneado proximal existe un déficit que impide la reabsorción del calcio.

En cambio, existe otra forma que, por ahora, no la reconocemos y que, con la dieta habitual básica, está dentro de un margen no superior a 0,11. Esto puede ser o no una absorptiva, pero por el momento no podemos clasificarla como hipocalcemia.

Existe la forma mixta en la que con la dieta hipocalcémica ya tenemos un cociente superior a 0,11 o 180 a 200 mgrs de calcio. Cuando se haga la sobrecarga se verá que aumenta. Puede o no darse como tipo especial la mixta. Lo fundamental está entre la renal y la absorptiva. Por ahora, estas dos son formas renales tubulares.

A pesar de que deja de ser hipercalcemia idiopática, cuando se le reconoce el origen, vemos esto mismo.

El calcio urinario no permite un diagnóstico de precisión. Una prueba más precisa es agregarle a ese paciente que está en una dieta hipocalcémica una sobrecarga de 1 gr de calcio. Nosotros nos basamos en las pruebas de seis horas, en las cuales en períodos de dos horas, después de un período basal, se le da una sobrecarga de 1 gr de calcio y, como se acepta que la absorción de calcio demora dos horas luego de un período de 12 a 14 horas, se puede hacer esa valoración.

En esos casos, la renal no sufre ningún aumento. En cambio, la absorptiva que estaba por debajo de 0,10, ha aumentado mucho. Esto, que no lo calificábamos de hipocalcemia, ya es una absorptiva.

En la forma mixta. A 0,15, que existía en el cuadro anterior, se observa que la asocia como consecuencia del déficit de absorción cálcica y, posiblemente, por estimulación del 1-25 de hidróxidocolesterol, se produce un aumento de la absorción intestinal de calcio que supera en mucho al cuadro que aparece en esta diapositiva.

Resumiendo, consideramos dentro de la hipercalcemia fundamentalmente a la renal tubular basal, la que, en condiciones basales, tiene un cociente superior a 0,11, o una

cantidad superior a 180 a 200 mgrs o la absorbiva o provocada por calcio en la cual el cociente debe superar a 0,25.

Dr. Ghirlanda: *Dr. Fromm: ¿Cómo nos debemos manejar para prevenir la precipitación salina?*

Dr. Fromm: Este es un problema más bien físico que fisiológico. Nos manejamos con la técnica ya bien conocida de la hidratación, con más de 3 litros de líquido. Por otra parte, acompañando a la dieta hipocalcica con una dieta hiposódica; nosotros no tenemos experiencia, pero asociándola con fosfato de celulosa, sí.

Finalmente, fundados en que la precipitación cálcica que condiciona a la litiasis renal no solamente está condicionada por un aumento de productos de aniones cationes, fosfato de calcio, oxalato de calcio, sino también por otros factores, como la carencia del factor inhibitorio o la presencia de un factor precipitante, se ha recurrido al oxalato sintético del pirofosfato.

El pirofosfato es un elemento quelante, que tiene la propiedad de inhibir las precipitaciones minerales. Aparentemente, en la litiasis renal habría una carencia del mismo. Recurrimos a un difosfonato que tiene la ventaja sobre el pirofosfato que no es hidrolizado mediante la absorción. Con esa sustancia, en dosis que varían entre 8 y 15 mgrs por kilo de peso, se obtiene la reducción del número de cólicos, del número de formaciones de cálculos, se aumenta el producto de formación y se disminuye el período de actividad de precipitación.

Dr. Ghirlanda: *Podría referirse a las alteraciones esqueléticas asociadas a la litiasis renal?*

Dr. Fromm: Debemos hacer una discriminación entre lo que es lesión esquelética asociada con la litiasis renal exclusivamente o con la causa que la promueve. Desde el punto de vista clínico diremos que cuando una litiasis es promovida, por ejemplo, por un hiperparatiroidismo, pueden asociarse todas las formas, es decir, que puede haber un hiperparatiroidismo que se acompaña exclusivamente de litiasis renal sin ninguna repercusión esquelética y que puede haber una rarefacción y, en los casos más acentuados, una osteitis fibrosa.

En ese caso, es útil la colaboración de la fosfatasa alcalina que suele estar aumentada. A veces, la imagen radiológica es bastante tardía, y eventualmente, la punción biopsia revela las características de la osteitis fibrosa.

Otra afección, en orden de frecuencia, que se suele acompañar a la repercusión esquelética, es la acidosis renal tubular o acidosis renal hiperclorémica mucho menos frente, que en la niñez se acompaña de síndrome raquítrico y en el adulto de osteomalacia.

En una litiasis renal normal calcíurica es difícil que haya una repercusión esquelética crónica, pero cuando se trata de una litiasis provocada por una hipercalcúria o es muy persistente o bien, en otro orden de cosas, cuando estamos sometiendo a estos pacientes a una dieta hipercálcica muy constante, es posible que haya una repercusión esquelética que muchas veces no se verifica radiológicamente y que, por ahora, la valoramos con la llamada densitometría, que pareciera revelar una discreta disminución del tenor del contenido mielo-óseo, pero, con respecto a la repercusión esquelética de la litiasis renal per sé que no se ha promovido por una causa conocida, no puede darse todavía una respuesta definitiva.

Dr. Ghirlanda: *Dr. Nadal: ¿Podría en breve síntesis enumerar las hipertensiones nefrógenas y señalar las dependientes de alteraciones de sustancias vasoactivas?*

Dr. Nadal: La presión arterial es la resultante del gasto cardíaco y la resistencia periférica.

El riñón actúa regulando ambos factores de la ecuación. El riñón actúa a través de dos de sus funciones regulando la presión arterial por medio de la regulación de volumen, agua y composición electrolítica y de las denominadas hormonas vasoactivas, aquéllas del grupo de las vasopreso-

ras renina e hipertensiva y del grupo de las vaso-depresoras, especialmente el sistema de las calcireinas, quininas, prostaglandinas y el lípido medular.

En esta diapositiva se exponen las denominadas hipertensiones nefrógenas que responden, en su mayoría, a algunas de las alteraciones de los mecanismos de regulación normales. Del grupo de las hipertensiones por isquemia, hipertensión renovascular, trombosis de la arteria renal, embolia de la arteria renal y compresión pielorrrenal habitualmente por hematoma son hipertensiones denominadas hiperreninémicas. Es la reproducción clínica del modelo experimental de Goldblat, de estenosis de arteria renal. Son típicos ejemplos de hipertensiones por alteración del sistema vasopresor normal.

Otra nefropatía en la que puede encontrarse aumento de la actividad de la renina son la pielonefritis atrófica bilateral, la tuberculosis renal, particularmente, en la forma de atrofia unilateral y también, la hiplasia renal.

Otras hipertensiones hiperreninémicas son las que pueden observarse en nefropatías obstructivas, fundamentalmente, unilaterales, en algunas de las causas de hipertensión con trasplante renal, rechazo agudo, estenosis de la arteria renal del riñón trasplantado y finalmente, los tumores renales, el hemangiopericitoma, o reninoma, el tumor de Wils y el quiste cortical.

Esta diapositiva coloca dos hipertensiones en las que se puede cuestionar la etiología nefrógena de la misma, pero son hipertensiones hiperreninémicas anovulatorias. Son la hipertensión arterial maligna y por el uso de anovulatorios. La mayoría del resto de las hipertensiones no reninémicas puede depender de alteraciones en los sistemas vaso-depresores, tal vez por déficit del sistema de las prostaglandinas o de las quininas.

Otro grupo importante desde el punto de vista patogénico serían las hipertensiones dependientes de un aumento del volumen plasmático. Estudios recientes han dado especial interés a la investigación de las alteraciones de los sistemas vasodepresores.

Esta diapositiva expresa la experiencia en la excreción de calcireina urinaria en tres grupos de pacientes: un grupo de enfermos normales, normotensos; en enfermos con hipertensión arterial y en aquellos hipertensos por diferentes nefropatías. Todos estos pacientes tienen activoreninina baja.

Los resultados demuestran que los grupos de enfermos con hipertensión esencial y con nefropatías crónicas con hipertensión arterial tienen una excreción de calcireina urinaria menor que el grupo de los enfermos normales.

Esto plantea la importancia de los sistemas vasodepresores en la patogenia de la hipertensión arterial tanto esencial como nefrógena.

El sistema de las prostaglandinas, los resultados de las investigaciones experimentales y en clínica humana, son bastante controvertidos y podría aceptarse que hay una reducción de la excreción de prostaglandinas en la hipertensión esencial y con resultados más discordantes en las hipertensiones nefrógenas.

El resto de los mecanismos que intervienen en la patogenia de la hipertensión nefrógena serían aquellos dependientes de una mala regulación del volumen corporal.

La expansión de volumen que tienen la mayoría de las nefropatías crónicas, sería esencialmente el mecanismo generador de la hipertensión arterial en los casos en que no hay una evidente alteración de los sistemas vasoactivos.

Dr. Ghirlanda: *¿Cuál es el concepto de enfermedad vasculorrenal y de hipertensión vasculo-renal?*

Dr. Nadal: Este concepto anatomoclínico se debe a Maxwell. Enfermedad renovascular, la define Maxwell, a aquella estenosis en la arteria renal principal, en alguna accesoria o en alguna rama de división primaria, que se demuestra por arteriografía o por cirugía.

Eso es enfermedad renovascular, mientras que hipertensión renovascular es un diagnóstico retrospectivo, ya que es aquella que cura con reparación vascular o nefrectomía del lado de la estenosis.

La importancia estriba en que, aproximadamente, hay un 25% de sujetos normotensos en quienes por estudios angiográficos realizados por diferentes motivos o por alguna exploración vascular, se comprueba hasta un 25% de estenosis de alguna arteria renal principal en pacientes con presión arterial normal.

Por lo tanto, la diferenciación anatomoclínica de estas dos situaciones tiene connotaciones diagnósticas y terapéuticas.

Dr. Ghirlanda: *¿Cuál es la metodología en el estudio del paciente hipertenso en general y vascularrenal en particular y a qué casos se aplica la metodología para investigar la hipertensión vascularrenal?*

Dr. Nadal: La metodología que podría utilizarse frente a un paciente con hipertensión arterial sin particularizar su situación, que es importante, pero omitiendo distintas circunstancias, sería la siguiente:

Una historia clínica exhaustiva y un prolijo examen físico, la exploración de la repercusión cardiovascular, es decir, para estimar la gravedad hipertensiva con radiografía de tórax, fondo de ojo y electrocardiograma. Exploración de la función renal con depuración de la creatinina, prueba de concentración, ionograma en plasma y orina, y hemograma. Investigación de nefropatías crónicas a través de proteinurias en 24 horas con sedimento de orina, urografías dependiendo de las circunstancias, standard o por goteo, biopsia renal percutánea o a cielo abierto. Exploración de la etiología cuando no hay evidencia de nefropatía crónica parenquimatosa, con urografía minutada y ecografía renal, renograma con hipurato marcado con I_{131} , centelleografía renal, dosaje de renina periférica o de venas renales, prueba de saralasin o captopril, catecolamina, aldosterona, glucocorticoides, arteriografía renal, flebografía suprarrenal, centelleografía suprarrenal.

Todos estos estudios tienen un costo elevado.

Existen criterios en los cuales distintas alteraciones pueden orientar un estudio determinado con la idea de establecer un diagnóstico con la mayor probabilidad posible. Fundamentalmente, por razones de costo, esta metodología de estudio no se aplica en todos los pacientes hipertensos.

En particular, en la hipertensión renovascular, exponemos los criterios que siguen la mayoría de los hipertensiólogos que se ocupan de esta enfermedad que tienen una incidencia variable, pero que podría admitirse que oscila entre 2 al 5% del total de la población con hipertensión arterial.

Los elementos que se consideran de clínica sospechosa de hipertensión vascularrenal son: la edad, menos de 30 años o más de 55; una hipertensión arterial de brusco comienzo, hipertensiones denominadas graves, las formas severas con retinopatía grado 3 o la forma maligna con retinopatía grado 4; una retinopatía angioespástica en la que es característica la estrechez segmentaria arteriolar que sugiere fuertemente en la clínica la acción de vasoconstrictores circulantes y la resistencia a un tratamiento hipotensor adecuado.

Otro elemento clínico es la presencia de un soplo abdominal.

Esto que se denomina "clínica sospechosa", son los elementos que en este momento se admiten como aquellos que pueden llevar a hacer un estudio de la hipertensión arterial, fundamentalmente orientada a investigar una estenosis de arteria renal. En este caso, los estudios, aconsejados, en su orden, son: la pielografía o urografía con secuencia minutada, cuyos signos más conspicuos son el retardo en la aparición del lado de la estenosis, la hiperconcentración del lado de la estenosis, persistencia del

material de contraste en la pelvis renal, en tiempos muy alejados y una atrofia del lado de la estenosis mayor de 1,5 cm con respecto al riñón contralateral.

En segunda instancia, es la renografía con Hipurato de sodio. También, podrían realizarse estudios dinámicos, dependiendo de los centros hospitalarios, con tagnesio, es decir, en cámaragrama.

El test de Howard, cateterismo biuretural de elevada morbilidad, prácticamente, no se hace en nuestro medio y son pocas las escuelas extranjeras que siguen manteniendo este procedimiento, cuyos elementos son muy orientadores de estenosis de arteria renal. Y ellos son: volumen urinario disminuido del lado de la estenosis, con respecto al riñón sano; aumento de la osmolaridad siempre del lado de la estenosis, con aumento de la concentración de aquellos solutos no reabsorbibles (creatinina, inulina y paraaminopuratos).

Otro elemento es la determinación de renina que puede ser periférica aunque la mayoría se inclina por la determinación en venas renales, prueba con saralasin o captocril. Y si todos estos elementos sugieren la existencia de una nefropatía unilateral probablemente hipertensión vascularrenal, entonces, cabe realizar la comprobación anatómica mediante arteriografía renal.

Quiero señalar los resultados en pacientes con hipertensión arterial esencial y con hipertensión renovascular.

El soplo abdominal puede encontrarse en el 8% de los esenciales sin estenosis arteriorrenal, mientras que el soplo puede estar presente en el 50% de los vascularrenales. La urografía minutada puede dar algunos de esos signos en el 11% de los esenciales y si es positiva, en el 80% de los vascularrenales. La renografía tiene falsos positivos en el 24% y falsos negativos en el 17%, es decir, tiene sólo 16% de positividad.

El test de Howard tiene falsos positivos en la hipertensión arterial esencial y puede dar falsos negativos en la hipertensión vascularrenal. La renina en vena renal puede estar elevada en el 10% de los hipertensos esenciales y no mucho más del 50% en la hipertensión vascularrenal.

Finalmente, la arteriografía, y éste es el concepto de Maxwell, puede dar lesión de estenosis en el 25% y para algunos hasta en el 50% de pacientes con presión arterial normal.

Dr. Ghirlanda: *Dr. Nadal: En breve síntesis, ¿nos podría informar cuáles son los resultados de la cirugía en la hipertensión vascularrenal por aterosclerosis y displasias, y cuáles son las ventajas de la angioplastia percutánea transluminal como método terapéutico en la hipertensión vascularrenal y cuáles los criterios para decidir entre ella y la cirugía vascular?*

Dr. Nadal: Esta diapositiva es bastante elocuente de cuáles son los resultados de la cirugía de la hipertensión renovascular de naturaleza aterosclerótica.

Esto resume la experiencia, prácticamente, en un período de 15 años con más de 1.000 pacientes. Estos son todas las hipertensiones por aterosclerosis renal.

Las fallas de la cirugía han sido diferentes. Del 12% al 80% con curaciones frente a curaciones tan bajas como el 7% y con un elevado índice de mortalidad.

Mientras que los resultados de la cirugía en las displasias fibromusculares prácticamente no tienen mortalidad operatoria y tienen una mayor incidencia de curaciones con respecto a la hipertensión reno vascular de naturaleza aterosclerótica.

La diferencia estriba fundamentalmente en la selección del paciente. Los pacientes que han sido operados por aterosclerosis, ahora retrospectivamente, se ha visto que la morbi-mortalidad operatoria ha sido mucho mayor en los enfermos con otras lesiones ateroscleróticas vasculares en

cuello, en coronarias, en pacientes muy viejos, en aquellos que tenían insuficiencia renal, en diabéticos, por lo que la selección de enfermos en este momento para la cirugía es uno de los puntos de mayor discusión en el campo de la nefrología.

La selección de una determinada terapéutica para el tratamiento de una hipertensión renovascular depende de las condiciones clínicas de los pacientes. La edad es fundamental. Hay hospitales que no operan enfermos mayores de 50 o 60 años, aun con hipertensión renovascular.

La condición clínica de arteriopatía obstructiva arterioesclerótica cuando se realiza un estudio arteriográfico después de la metodología. Si hay sospecha clínica y fuerte evidencia de hipertensión renovascular, si se practica estudio arteriográfico no debe omitirse el examen de las coronarias y de los vasos del cuello.

La severidad de la hipertensión arterial. Fundamentalmente, en las formas leves sería aconsejable el tratamiento con hipotensores, quedando las formas graves para el tratamiento quirúrgico.

El grado de obstrucción, tipo de la obstrucción y respuesta a los hipotensores.

Cirugía: las indicaciones más precisas de la nefrectomía, la oclusión completa de la arteria renal o una atrofia renal severa o un aneurisma intrarrenal.

El problema está en decidir este procedimiento bastante reciente con el que se pretende tratar la estenosis de la arteria renal, ya que la angioplastia percutánea transluminal fue ideada por Dotter y Juckings en 1964, para la dilatación de arteriopatía periférica no renal.

Posteriormente, Gruntzig creó un catéter balón con doble luz y se estima en este momento que ya hay unos 100 enfermos con hipertensión vasculorrenal a quienes se les aplicó este procedimiento no quirúrgico.

Es bastante difícil decidir entre la angioplastia y la cirugía revascularizante, sobre todo porque éste es un procedimiento nuevo y todavía las desventajas no están perfectamente conocidas. La ventaja de practicar la angioplastia percutánea estriba en que es un procedimiento no quirúrgico, se hace con anestesia local, generalmente a través de la femoral. Existe la posibilidad de repetirlo en caso de recidiva o de falla, su costo es bajo y permite la ambulancia inmediata.

Ya se ha comentado la desventaja del procedimiento que es la embolización distal, que puede haber perforación de arteria renal, inclusive insuficiencia renal por iodo y aneurisma de la arteria femoral.

Los resultados son controvertidos y podría aceptarse en este momento que no hay experiencia de más de un año, pero es un procedimiento a tener en cuenta y con resultados halagüeños.

Por lo tanto, en los pacientes de elevado riesgo, podría ser un procedimiento antes que la revascularización, es decir, la revascularización podría ser un procedimiento a posteriori de la angioplastia.

Dr. Ghirlanda: *Dra. Barontini: ¿Cuáles son las características de la hipertensión por feocromocitoma y en qué situaciones debe pensarse en la existencia del mismo?*

Dra. Barontini: Tal como dijo el Dr. Nadal, es prácticamente imposible someter a un enfermo hipertenso a todos los estudios que requeriría para encontrar la etiología del proceso.

Es un concepto muy importante, tratar por todos los medios de diagnosticar la hipertensión secundaria en base a la posibilidad de curación que se ofrece al paciente.

Es importante poder orientarse clínicamente respecto a si un paciente puede tener una hipertensión arterial de origen nefrótico o por alguna endocrinopatía y voy a mencionar las características de la hipertensión en el feocromocitoma.

Les presento parte de nuestra experiencia en un estudio de

feocromocitoma en 40 pacientes.

La edad oscilaba entre 5 y 73 años con una mayor incidencia entre los 20, 30 y 40 años de vida.

El tiempo de evolución de la enfermedad, es decir, desde que el paciente manifestó sintomatología hasta que se llegó al diagnóstico correcto osciló entre 45 días y 18 años. Esto es lo que no debe suceder.

El tipo de hipertensión que presentaba esta serie era hipertensión permanente como si fuera un hipertenso esencial, 27 de los 40 pacientes.

Sobre esta hipertensión se agregaban crisis paroxísticas, en 21 de los mismos, es decir, en la mayor parte. Seis enfermos permanecían con hipertensión estable.

La clásica hipertensión paroxística sola se encontró en la minoría de los pacientes, es decir, 12 de los mismos y presión arterial normal en un paciente con feocromocitoma comprobado.

Es importante tener en cuenta que no solamente ante crisis paroxísticas hay que pensar en feocromocitoma, sino ante un hipertenso, sobre todo si es joven con hipertensión permanente y más todavía si se agregan crisis paroxísticas.

¿Qué otros elementos de juicio nos pueden acercar al diagnóstico clínico, a la presunción clínica de la existencia de un feocromocitoma?

En este cuadro se observa la sintomatología que acompaña a la hipertensión en estos pacientes.

Hay que prestar atención especial a las hipertensiones diastólicas elevadas. En un paciente con 140-160 mm de mercurio de hipertensión diastólica hay que pensar siempre en la presencia de un feocromocitoma.

En la misma serie de 40 pacientes en los cuales en 37 de ellos se presentó sudoración profusa. Este es un signo patognomónico. Cefaleas en 36 de los mismos, cefaleas postmicciones en uno de ellos, dolor retroesternal y palpitaciones en la gran mayoría de los pacientes lo mismo que cambio de carácter, especialmente angustia y síndrome depresivo, pérdida de peso, etc.

Diabetes o curva de tolerancia a la glucosa patológica, en 22 de los 40 enfermos. En un hipertenso con hiperglucemia o diabetes hay que pensar en la presencia de feocromocitoma. La mayoría de las estadísticas de feocromocitomas no diagnosticados sino en autopsias, fue precisamente en poblaciones de pacientes diabéticos.

Con frecuencia, se observan trastornos visuales. Ante un hipertenso que presente uno o más de estos síntomas hay que pensar en la presencia del feocromocitoma y tratar de descartarlo.

Como cosas raras, la presencia de un bocio, un tumor abdominal palpable, y síndrome de Raynaud. Es importante mencionar los antecedentes.

El antecedente de embarazo es capaz de desencadenar la presencia del feocromocitoma en muchos pacientes femeninos, en nuestros casos, tres.

Antecedentes personales, es decir, haber sido operado previamente de feocromocitomas, lo tuvieron tres personas.

El feocromocitoma no se puede dar por curado. Puede repetirse la presencia de tumor en un lapso variable.

Dr. Ghirlanda: *¿Cuáles son las características fundamentales del feocromocitoma de vejiga?*

Dra. Barontini: Cité las cefaleas postmicciones que presentaba un paciente. Les voy a mencionar el caso clínico porque es ilustrativo.

Se trataba de un niño de 12 años de edad que fue remitido a nosotros desde la provincia del Chaco, donde tenía desde los cinco años cefaleas postmicciones acompañadas de palpitaciones, de latido en cuello, no tenía hematuria ni ninguna otra alteración, excepto las cefaleas.

Fue revisado por diversos médicos y estuvo en tratamien-

to psicológico durante algunos años. Finalmente, apareció una alteración en el chorro miccional, motivo por el que se le realizó una urografía excretoria y se vio en vejiga una falta de relleno, por lo cual fue enviado a Buenos Aires con el diagnóstico de tumor de vejiga.

En esta enfermedad no sólo se hace el diagnóstico por la clínica sino también se efectúa el diagnóstico de localización de la enfermedad.

El feocromocistoma de vejiga tiene estas características: cefaleas postmicionales, dolor temporal, palpitaciones, y eventualmente hematuria. En este caso, no la tenía.

Se hace el diagnóstico tomando la presión en el momento postmiccional. El feocromocistoma de vejiga tiene una localización en la capacidad muscular, es intramural y puede crecer hacia la serosa o la mucosa. Si lo hace hacia la mucosa, puede provocar hematuria. Si va a la serosa, no.

El mecanismo de la hipertensión es la compresión de las fibras musculares sobre el tumor con una brusca liberación de catecolaminas en la circulación. En ese momento se produce toda la sintomatología, la que desaparece cuando se relaja el músculo vesical.

Según la ubicación que el feocromocistoma tenga en la vejiga, se puede visualizar en una urografía, con poco relleno y si afecta la zona del triángulo puede dar lugar a hidronefrosis.

Es importante recordar que no es tan raro y que suele pasar desapercibido y, según lo que se lee en la literatura, habitualmente los enfermos son tratados como enfermos urológicos. Este niño había llegado, tal era su malestar, a no querer orinar, tenía una sola micción diaria, porque la sensación de muerte es una cosa real y relatada en los casos publicados.

Dr. Ghirlanda: *¿Cómo se efectúa el diagnóstico y cuál es el tratamiento del feocromocistoma?*

Dra. Barontini: El diagnóstico clínico podemos presumirlo por lo que ya hemos mencionado.

El diagnóstico farmacológico con tests provocadores o inhibidores de hipertensión, entiendo que deben ser totalmente abandonados. Los tests provocadores son tests que significan gran riesgo para el paciente y además, tanto los provocadores como los inhibidores pueden dar falsos resultados positivos y falsos resultados negativos.

El diagnóstico se hace con seguridad por la determinación de catecolaminas urinarias.

En la diapositiva presentamos una serie de 8 niños que tuvimos oportunidad de ver. Se observa la cifra de ácido vainillin-mandélico, nor adrenalina, y adrenalina en orina. Para el adulto, lo normal de ácido vainillin-mandélico es hasta 8,5 mg por 24 horas, según el método utilizado por nosotros. El ácido vainillin-mandélico estaba aumentado en todos los casos.

Las noradrenalinas, cuyo valor normal oscila entre 80 y 100 mcgrs en 24 horas también estuvo aumentada en toda esta serie, mientras que la adrenalina, cuyo máximo normal es hasta 8 mcgr en 24 horas, estuvo aumentada en algunos pacientes y no se pudo detectar, lo cual es también metodológicamente normal, en otros.

Pueden existir pacientes con aumento de noradrenalina y de adrenalina o pacientes que tienen solamente aumento de noradrenalina, con adrenalina normal y en todos ellos, aumento de ácido vainillin-mandélico.

Veremos algunas cifras correspondientes a los adultos que tuvimos ocasión de ver.

Quiero remarcar algunos resultados del ácido vainillin-mandélico, que son relativamente bajos como éste que tiene 12 mgrs. Hay otro con 11 mgrs y tuvimos un enfermo con ácido vainillin-mandélico totalmente normal.

En este caso, existe noradrenalina normal con adrenalina aumentada para completar, junto con la diapositiva anterior, el esquema que podemos encontrar: existe ácido vai-

nillin-mandélico aumentado y aumento de adrenalina y/o adrenalina. Una cifra elevada de este ácido es confirmatoria de la presencia de feocromocistoma. Una cifra normal, por supuesto, obliga a repetir varias veces las determinaciones y, en la literatura, está descrito algún caso aislado de feocromocistomas con catecolaminas normales. Nosotros, en una experiencia de más de 70 pacientes, solamente vimos un caso con ácido vainillin-mandélico normal, pero en ese paciente había aumento de adrenalina y de noradrenalina.

Dr. Ghirlanda: *Ante un tumor no localizado por los medios habituales, ¿cómo se puede lograr la localización?*

Dra. Barontini: Siempre ha sido un problema la localización del feocromocistoma.

Cuando un paciente tiene adrenalina aumentada, ya está hecho el diagnóstico de localización. La adrenalina viene de la médula suprarrenal, de modo que si un paciente se presenta con aumento de la excreción urinaria de adrenalina, sabemos que el tumor tiene que estar en alguna de las dos adrenales.

Excepcionalmente, se ha descrito el feocromocistoma productor de adrenalina en el órgano de Zuckerkandl. Cuando el paciente tiene un aumento de noradrenalina sola el tumor también puede estar en la glándula suprarrenal o en cualquier lado donde hayan quedado restos de tejido cromatínico.

Se aconseja localizar el tumor por los medios más incruentos que sean posibles: a veces, una tomografía computada puede localizarlo. Hay quien practica la arteriografía, que es un procedimiento peligroso en estos casos. El paciente debe estar tratado, como bloqueado, porque puede haber problemas de crisis hipertensiva desencadenada por el catéter.

Personalmente, sabiendo que el paciente tiene un feocromocistoma, hay que ponerlo en manos de un cirujano experto que pueda explorar todo el abdomen. Estos tumores pueden ser únicos, pero muy frecuentemente pueden ser bilaterales o múltiples, es decir, pueden estar afectadas las dos suprarrenales o bien una sola suprarrenal y existir un paraganglioma, o sea, un feocromocistoma extraadrenal que esté en el mismo paciente.

Debe practicarse una exploración total del abdomen.

En caso de que no se logre localizar el tumor, puede recurrirse al dosaje de catecolaminas plasmáticas con cateterismo de la vena cava.

Diapositiva: Esta es la cistectomía parcial en el feocromocistoma de vejiga, el procedimiento de elección.

Tenemos aquí el caso de un paciente que tenía crisis hipertensivas. En la orina no se detectaban adrenalina ni noradrenalina, pues las cifras eran normales y el ácido vainillin-mandélico también era normal.

Este paciente fue sometido a un cateterismo. Las muestras de sangre se toman a nivel de cava superior, de cava supracardíaca, de cava inferior supradiafragmática, de cava inferior, por debajo del diafragma, de las venas renales y por debajo de la desembocadura de las renales. Las cifras están en este orden: adrenalina, noradrenalina y dopaminas plasmáticas. Las cifras fueron similares, con ligeras variantes, en todos los niveles. Este paciente, pues, no tenía feocromocistoma.

Diapositiva: Este otro caso tenía aumento de adrenalina en orina, aumento de noradrenalina y de ácido vainillin-mandélico. El paciente tenía seguramente un feocromocistoma y dado que existía adrenalina urinaria, el feocromocistoma debía ser suprarrenal.

Diapositiva: Vamos a referirnos, primero, a la adrenalina: aquí tenemos más de 420 gr por ml de sangre a nivel de la desembocadura de la renal izquierda; estamos con 564 pero a nivel de donde desemboca en la cava, la cifra se fue a 66.000. De manera que no existía ninguna duda de que este tumor estaba localizado en la suprarrenal del lado de-

recho. Lo mismo ocurría en este caso, con las cifras de noradrenalina y dopamina.

Las cifras que figuran son inmediatamente después de extirpado el tumor. Se tomó una muestra de la vena cava al mismo nivel en que se extrajo la muestra anterior y observen cómo la cifra de 66.000 se fue a 1.000, de 47.000 a 4.000 y de 9.000 a 2.000. Esto significa que la bajada de catecolaminas fue inmediata en el momento de la extirpación del tumor.

Considero que este procedimiento es útil pero es absolutamente de excepción en el caso en que se haya fracasado anteriormente en la búsqueda del feocromocitoma.

Dr. Ghirlanda: *Dr. Molocznik: ¿Cuál es la significación de las variaciones de los niveles de prolactina en relación con los hipogonadismos hipogonadotróficos?*

Dr. Molocznik: Se ha puesto énfasis en los últimos años en las modificaciones de las variaciones de la prolactina en distintas situaciones de hipogonadismo y con referencia a esta situación especial y particular, nuestra experiencia está basada en estudios realizados en patología tumoral del hombre.

En particular, haremos algo de énfasis sobre los hipogonadismos hipogonadotróficos secundarios a las hiperprolactinemias tumorales.

En ese sentido, voy a llamar la atención sobre la importancia de contar con una buena metodología diagnóstica. Los dosajes por radioinmunoensayo de prolactina introducidos por Freesen y otros autores, nos han permitido a través de los años recabar cierta experiencia numérica importante sobre 18 casos de hiperprolactinemias tumorales con hipogonadismos hipogonadotróficos simultáneos.

En estos casos, los dosajes de prolactina siempre fueron superiores a los 100 mg, no hemos tenido tumores prolactinémicos con cifras bajas.

Esta cifra de prolactina, en determinación horaria, realizando determinaciones basales a las 8, 14 y 22 horas, nos ha permitido evidenciar la patología en todos los casos.

En cuanto a la importancia e interés que tienen estos valores tremendos de prolactina en el plasma, en lo que hace a la correlación de los bloqueos de las hormonas gonadotróficas a nivel hipotalámico, se ha demostrado recientemente, a nivel experimental y clínico, que la interferencia se hace a nivel hipotalámico por liberación del factor LH-RH.

Se ha demostrado, además, que la prolactina tiene efecto directo sobre la gonada, a nivel de la biosíntesis hormonal testicular, impidiendo la conversión de la testosterona a dihidrotestosterona, que es la hormona que acciona a nivel de los receptores finales.

El complejo prolactina y bloqueo enzimático a nivel de las 3-beta-hidróxi de hidrogenasa y 17-beta-hidróxi de hidrogenasa nos explican por qué en clínica vemos pacientes con hiperprolactinemia e hipogonadismo, que no responden a la medicación exógena (testosterona, gonadotrofinas coriónicas). Es que está impedido el paso y la conversión de la testosterona a dihidrotestosterona.

Por otra parte, la importancia de la valoración funcional hormonal en estos pacientes a través de los dosajes de prolactina activados con hormonas o péptidos hipotalámicos como la TRH por vía intravenosa nos ha permitido hacer una detección funcional del tumor aun a nivel de situaciones de pre radiología.

Pacientes adultos que consultan por impotencia tratados en distintas formas con hiperprolactinemia, cuando son estimulados con esta hormona TRH por vía intravenosa nos permite hacer el diagnóstico de localización tumoral a través de la hiporreactividad de la curva específica de la determinación seriada.

El bloqueo dopaminérgico por inyección de metaclopramida, droga antiespasmódica de uso de rutina en la práctica clínica nos permite corroborar esta situación en 90

o más por ciento de los casos estudiados.

En síntesis, la prolactina como elemento de control clínico de todo paciente que consulte por impotencia sexual, hipogonadismo, que no responde a los tratamientos habituales por incompetencia en la transformación de testosterona en dihidrotestosterona, etc., debe ser explorado desde el punto de vista funcional mediante un delicado estudio que comprometa al médico a solicitar la radiología simple de la región selar, la tomografía lineal y los métodos de estudio por activación con péptidos hipotalámicos y con bloqueo dopaminérgico con el dosaje seriado sistemático de esta hormona.

Dr. Ghirlanda: *¿Puede referirse a la valoración de las pruebas funcionales mediante polipéptidos hormonales en la interpretación de los hipogonadismos gonadotróficos de distinto nivel lesional?*

Dr. Molocznik: Esta diapositiva ilustra sobre un aspecto práctico de este problema.

Habitualmente, los pacientes se presentan clínicamente con hipotricosis, impotencia sexual, tratamientos múltiples.

A este enfermo se le hizo durante 7 u 8 años testosterona y gonadotrofina por vía exógena. Puede advertirse la hipotricosis del paciente.

Este paciente tenía un gran prolactinoma que se visualiza en la tomografía computada, un desplazamiento de la zona carotídea; es intervenido. Había omitido referirme a la variación de la prolactina en el preoperatorio a niveles de mil, que es una cifra que no debe sorprender. Se han descrito casos de 5.000 y de 30.000. La prolactina descien- de después de la operación.

Cuando se le administra una droga agonista dopaminérgica a los niveles de dosis, la prolactina descien- de y la testosterona se recupera a su nivel ideal post estímulo con HCG. Esta combinación de agonista dopaminérgico y gonadotrofina coriónica permite recuperar los niveles de testosterona y el paciente, luego de 7 años de impotencia absoluta, logra normalizar su relación sexual y, al cabo de 3 meses de tratamiento, aparecen espermatozoides en el eyaculado.

La modificación o variación de los niveles de prolactina a bajos niveles basales permite la recuperación post estímulo con HCG.

Diapositiva: Esta es la biopsia del testículo del paciente con fallas evidentes de la serie espermática, atrofia llamativa de la célula de Leydig, cuadro característico del hipogonadismo hipogonadotrófico.

Aspecto preoperatorio del paciente con hipogonadismo hipogonadotrófico hiperprolactinémico. Esta serie de casos tenemos el privilegio de verlos por vez primera, ya que hay pocos descriptos en la literatura.

Tenemos una casuística de 6 casos de biopsia. Se repite esta imagen en las formas hiperprolactinémicas. Es prácticamente imposible diferenciar desde el punto anatomohistológico de los clásicos hipogonadismos hipogonadotróficos de distinto nivel lesional.

Diapositiva: los péptidos hipotalámicos, recientemente sintetizados han sido utilizados en la exploración funcional dinámica del eje hipotalamohipofiso-gonadotrófico.

Algunos péptidos superpotentes se han incorporado hace dos o tres años al ámbito médico, con los cuales hay experiencia en cuanto a recuperación del hipogonadismo hipogonadotrófico. Han sido utilizados en la valoración del polo hipofisario específicamente y en la respuesta gonadotrófica en ambas gonadotrofinas (FSH-LH) siempre que se estimulen a niveles de dosis superiores a las 100 gammas. Cuando se quiere estimular el polo gonadotrófico deben emplearse dosis superiores a las 100 gammas y en los adultos varones, cuando se quiera explorar todo el eje incluyendo la testosterona en el estudio dinámico debe recurrirse a dosis superiores a las 250 gammas.

Es un error habitual comprobar, cuando se leen estudios dinámicos del eje en los adultos, que se utilizan dosis de 100 gammas como dosis standard, ya que los niveles de activación de testosterona con esas dosis son totalmente insuficientes.

Diapositiva: En esta serie de pacientes con distintas patologías, se observan respuestas altamente significativas en los desvíos y en la normalidad. Se dan diferentes tipos de respuestas: algunas son limitadas, otras, insuficientes y otras normales.

Cuando se explora el eje hipotálamohipofisario mediante los péptidos hipotalámicos, lo que estamos valorando es la capacidad de reserva funcional de esa hipófisis en lo que hace al monto, calidad, biosíntesis o liberación de hormonas activadas y, a veces, ocurre en clínica que ninguna de esas dos hormonas (FSH-LH) nos responde.

En los últimos años se ha aplicado este estudio para detectar algunos casos de falla específica o limitada de FSH, de los que se ha publicado una media docena de casos.

En síntesis, estos péptidos pueden ser utilizados por vía de inyección directa, por vía iterativa, en polos sucesivos o con la técnica del estudio del segundo pool que hemos implementado recientemente. La perfusión más la inyección nos permite detectar la calidad de respuesta de la gonadotropina en ambos sectores o en cualquiera de ellos en los distintos estados patológicos que motivaron el cuadro clínico de presentación básica de nuestro paciente.

Diapositiva: Verán aquí algunas circunstancias que motivaron consultas del eje hipotalámico hipofisogonadal, pero en los cuales la patología no estaba en referencia directa a la hipófisis, sino a la región supra selar que comprometía distintas funciones, incluyendo la gonadal. Además, tenían respuestas del LH planas o negativas en pacientes que tenían tumores en la zona supraselar. Un mioma del nervio óptico, un tumor del tercer ventrículo suele verse también en la infancia y tumores de naturaleza histológica variable que producen fallas o alteraciones del eje específicamente a nivel del LH.

Cuando se realiza un estudio de esta categoría, el mismo no discrimina patologías ni hace diagnósticos anatomopatológicos. Se explora una situación anatómofuncional y el endocrinólogo se limita a informar: falla parcial, falla total, falla relativa o normalidad de ese eje. De esto no se infiere el momento evolutivo de la enfermedad ni se hace diagnóstico anatomopatológico de causalidad sino que, simplemente, el estudio forma parte de un contexto global en el cual los estudios neurorradiológicos, la cistern-tomografía, la tomografía computada, son los elementos que adelantan la situación que está siendo explorada.

Dr. Ghirlanda: ¿Cuál es el valor de la biopsia de testículo en los hipogonadismos hipogonadotróficos de origen hipotálamo-hipofisario?

Dr. Molocznik: A partir de 1966 tuvimos oportunidad de colaborar activamente con el profesor Mancini, ya fallecido, a quien rindo un homenaje en estos momentos, en el estudio de una serie de pacientes que consultaron por alteraciones de tipo funcional en su eje hipotálamo-hipofisogonadal. Se trataba de varones a los que se les había confirmado la patología intracraneal.

Se sistematizó una clasificación de distintos gradientes de evolución de las gonadas a nivel de la célula de Leydig y del ciclo espermático que fueron motivo de un trabajo que presentáramos con el Dr. Ghirlanda en 1973 en La Revista Argentina de Urología, donde se ha volcado toda nuestra experiencia hasta ese momento sobre la biopsia del testículo.

La biopsia del testículo es un método que no puede sistematizarse; hay que contar con la aceptación del paciente. Debe hacerse en un momento tal que de la apreciación de los datos de la misma podamos tener un diagnóstico de estado evolutivo.

Puede orientarnos acerca del diagnóstico y la capacidad de

reserva que pudieran tener esos testículos biopsiados con respecto a su futuro.

Pensábamos, entonces, que la biopsia nos definía toda la situación, incluso la anatómo-funcional, e implementamos una serie de estudios de capacidad, de reserva funcional testicular con la prueba de gonadotropina coriónica, dando testosterona antes y después.

Llegamos a la conclusión de que aquellos pacientes que no respondían con aumento de testosterona a la gonadotropina exógena, tenían mal pronóstico.

Sin embargo, estudios recientes permiten ser menos drásticos en la apreciación de la valuación pronóstica, incluso en enfermos que tenían una atrofia o invalidación total de las células de Leydig.

Mediante estimulación crónica y tratamiento combinado de gonadotropina coriónica y HMG a dos años, se han obtenido excelentes recuperaciones, incluso con espermatozoides viables y con capacidad reproductiva del hombre.

Se han logrado éxitos terapéuticos notables en ese tipo de biopsias, con la utilización de los factores liberadores hipotalámicos de acción prolongada, los derivados del TRG-LHRH.

La biopsia muestra un momento anatomofuncional clínico de ese paciente y no permite aseverar un pronóstico decididamente negativo para el enfermo. Solamente un plan de seguimiento y de tratamiento sistemático y seriado hará la definición del pronóstico.

Los resultados son variables y podrán ser discutidos pero las perspectivas no son tan malas como creíamos hasta no hace mucho tiempo.

Diapositiva: Este es un paciente con hipogonadismo hipogonadotrófico, portador de un tumor. Era un hombre joven que consultaba por esterilidad primaria. La biopsia demostraba su déficit a nivel del Leydig y su compromiso germinal. Después de la intervención y la radioterapia pudo recuperar su función.

Este es otro paciente joven que tenía una acromegalia evolutiva. No hay duda sobre el crecimiento peritubular, el déficit de las Leydig y el bloqueo de las células espermáticas. En nuestra serie tenemos 3 casos gigantes con hipogonadismo hipogonadotróficos, que nos permite definir una situación clave de la clínica sobre todo en lo que hace a su perspectiva de recuperar su función después del tratamiento quirúrgico a nivel de su hipófisis.

La biopsia es un método más del estudio funcional. Nos puede dar la posibilidad de la recuperación de la serie espermática y en algunas ocasiones lo hemos hecho como control del tratamiento, para verificar nuestros resultados del método.

El plan o programa de tratamiento tiene que ser seguido en forma sistemática a través del estudio de valoraciones esteroidales, a través del manejo y del estudio sistemático del esperma y en circunstancias especiales el control nos permitirá o no definir la situación táctica al cabo de cierto tiempo.

Siempre debe hacerse un pronóstico de relatividad. De acuerdo a la hipótesis que sostenía Donnini, deben proponerse tratamientos de recuperación hasta los dos años de programación terapéutica.

Dr. Ghirlanda: *Dr. Rivarola:* ¿Cómo diagnostica el hipogonadismo o hipogenitalismo antes de la etapa puberal?

Dr. Rivarola: Esta consulta se presenta en los niños a cualquier edad, desde los primeros meses hasta la etapa puberal. Generalmente, los padres, a veces los propios pacientes o el médico, temen que el niño sea portador de un pene demasiado chico.

Como ésta es una apreciación subjetiva, la actitud del médico ante una consulta de este tipo es decidir si el tamaño de los genitales es realmente chico. La única manera de decidirse es mediante mediciones: la medición de los genitales orientará al médico a situarse frente a la consulta, pero

la medición de los genitales no está bien estandarizada y no es sencillo decidir sobre lo que es normal.

Algunas publicaciones presentan tablas de normalidad en cuanto a medición del pene o de los testículos.

Para medir los testículos utilizamos un muestrario de tamaño testicular, llamado orquidómetro. Consiste en una serie de testículos de plástico con volúmenes distintos desde 1 c.c. hasta 25 c.c., que sería aproximadamente el tamaño adulto.

Se realiza la comparación del tamaño de este muestrario con el testículo del paciente. A través del escroto se evalúa un tamaño aproximado. El tamaño de los testículos de los niños oscila de 1 a 3 c.c. antes de la pubertad.

La segunda medición importante, que puede originar la consulta, es la del pene. Para ello, se han ideado tablas para medir la longitud del mismo. La medición del pene es variable, pues en estado de erección se va a modificar la longitud.

Suele medirse su longitud, estirándolo al máximo, presumiendo que, de ese modo, va a alcanzar una longitud similar a la que produce la erección. Entonces, el pene se mide estirado en su longitud y a partir de su inserción en la sínfisis pubiana hasta el extremo del glande, y se compara con la tabla.

Puede ocurrir que la longitud del pene sea normal, pero su diámetro sea fino. Para eso, no hay tablas, por lo menos de uso generalizado. Pero con la medición de la longitud se tiene una aproximación bastante buena.

El aparente hipogenitalismo es mucho más marcado en los obesos, donde los genitales están escondidos en la grasa prepúbiana.

Antes de la pubertad se puede sospechar un hipogonadismo y los dos síndromes más frecuentes, que son de difícil diagnóstico de certeza, son el hipogonadismo hipogonadotrófico y el síndrome de Klinefelter.

Pueden hacer pensar en un hipogonadismo hipogonadotrófico la existencia de un micropene, la asociación con criptorquidia, los antecedentes familiares (el hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático se presenta en forma familiar). En el retarde de crecimiento, el hipogonadismo es, probablemente, un componente de panhipopituitarismo. Aquí es probable una lesión orgánica, un tumor, y la presencia de hiposmia o anosmia que se asocia, a veces, al hipogonadismo hipogonadotrófico aislado.

Son síntomas de sospecha del síndrome de Klinefelter, la asociación con criptorquidia, el retardo mental, los trastornos en la conducta y si la cromatina sexual es positiva prácticamente, ya está hecho el diagnóstico de síndrome de Klinefelter antes de la pubertad.

Cuando están ausentes los testículos palpables, hay que hacer el diagnóstico diferencial entre testículos abdominales o anorquia y las pruebas hormonales de estímulo del testículo con falta de estímulo, son las que inclinan el diagnóstico hacia la anorquia.

Dr. Ghirlanda: *Dr. Rivarola: ¿Cómo se hace el diagnóstico diferencial entre pubertad retardada e hipogonadismo hipogonadotrófico?*

Dr. Rivarola: En este caso, el paciente consulta en la edad puberal y la decisión médica más importante es la de diferenciar si se trata de un individuo normal que aún no ha comenzado su desarrollo sexual o un paciente que tiene una alteración en la función gonadal.

Es importante conocer cómo es el desarrollo puberal normal y las edades de comienzo.

El desarrollo sexual en los varones se produce por el agrandamiento de los testículos. Es el primer signo, pero frecuentemente pasa desapercibido. El segundo signo es el comienzo del vello pubiano.

Estos dos signos tienen una distribución normal del comienzo en la población general con una media que se ubi-

ca entre los 12 y 14 años, pero puede comenzar a una edad temprana, como los 9 años, o tan tarde como a los 16 años.

Cuando llega a la consulta con ausencia de desarrollo sexual a los 14 o 15 años, puede estar aún dentro de la variación normal, pero puede tratarse de un hipogonadismo hipogonadotrófico, y éste es el diagnóstico diferencial que enfrenta el médico. Es un diagnóstico difícil de hacer y la certeza absoluta solamente la da el transcurso del tiempo, o sea, si el desarrollo sexual no aparece cuando tiene 18 a 20 años, las posibilidades de variación son remotas. Esta es una consulta que tiene una carga de emotividad y preocupación muy grande.

Para considerar esta situación, un elemento clínico importante es la evaluación de la maduración ósea. Los normales que tienen desarrollo puberal atrasado son los llamados maduradores lentos y, habitualmente, la maduración ósea puede estar atrasada con respecto a la edad cronológica.

Por lo general, los maduradores lentos tienen talla baja. Muy importante también son los antecedentes familiares. Generalmente, existen familias con retardos puberales, como así también otras con maduración sexual adelantada.

En general, los análisis hormonales han sido bastante frustrantes para ayudar en el diagnóstico diferencial de esta situación, sobre todo porque la gonada prepuberal se comporta en forma muy similar al hipogonadismo hipogonadotrófico.

Excepcionalmente, el hipogonadismo hipogonadotrófico de los adolescentes se debe a un prolactinoma.

Las pruebas de dosaje de gonadotrofinas y los estímulos funcionales frecuentemente no ayudan a hacer este diagnóstico diferencial.

Debe descartarse la presencia de un tumor endocraneano. La radiografía de cráneo descarta el craneofaringeoma, que es el tumor más común de los niños, que puede llegar a deformar la silla turca.

Dr. Ghirlanda: *Dr. Rivarola: ¿Qué patología se asocia frecuentemente a la criptorquidia?*

Dr. Rivarola: Cuando el médico ve a un niño con criptorquidia, rara vez piensa en que éste puede ser un signo asociado a un trastorno general.

En esta diapositiva se enumeran algunas de las patologías que pueden asociarse a la criptorquidia. En primer lugar, está el síndrome de Klinefelter, que es una alteración cromosómica que se traduce en una alteración de la función testicular y, frecuentemente, hay retardo mental. Tiene una distribución en la población de 1 cada 500 varones, pero en la población de pacientes con criptorquidia la relación es de 1 en 80. Es una alteración relativamente común en la criptorquidia y es fácilmente diagnosticable antes de la pubertad, ya que el examen de la cromatina sexual muestra la presencia del Corpúsculo de Bard positiva.

En segundo término, el hipogonadismo hipogonadotrófico. En estos pacientes existe gran cantidad de criptorquidias. Es difícil determinar en una población de criptorquidias cuántos pacientes tienen hipogonadismo hipogonadotrófico en la edad prepuberal. Con mucha frecuencia la criptorquidia es un componente del hipogonadismo hipogonadotrófico. Los niños con insuficiencia hipofisaria total frecuentemente también la presentan.

El diagnóstico del panhipopituitarismo es más sencillo en la niñez por el problema de la alteración del crecimiento.

El pseudohermafroditismo femenino, y también el masculino, a veces en la hiperplasia suprarrenal congénita de las mujeres, las viriliza de tal manera antes de nacer, al extremo de que se confunden con hombres. Si se llega al diagnóstico de criptorquidia bilateral, en realidad es una mujer. Aparentemente, parecen varones con criptorquidias, en los que no se palpan los testículos.

En los casos de pseudohermafroditismo masculino, hay testículos y genitales ambiguos, la criptorquidia es un componente del síndrome, pero el diagnóstico es obvio.

La criptorquidia es un componente de numerosos síndromes de anomalías congénitas múltiples. Se presenta frecuentemente en síndromes de alteraciones congénitas múltiples.

En los niños con criptorquidias hay mayor incidencia de anomalías renales y periuretrales.

Ha sido bastante controvertida la decisión de buscar estas anomalías en forma activa en toda la población de criptorquidias, aunque la molestia que significa un estudio de este tipo contrasta con los beneficios que se pueden obtener. De manera que es una actitud médica discutible.

Dr. Ghirlanda: *Dr. Rivarola: ¿Cómo se hace el diagnóstico etiológico en la pubertad precoz del varón?*

Dr. Rivarola: Así como para diagnosticar al retardo puberal hay que conocer los límites normales de comienzo de la pubertad, para realizar el diagnóstico de pubertad precoz es necesario saber cuál es el momento normal de iniciación de la pubertad.

En los varones se diagnostica como pubertad precoz a todo comienzo puberal antes de los 9 años de edad.

Cuando un paciente consulta por desarrollo sexual antes de esa edad, lo primero que debe hacer el médico es un examen del tamaño testicular. Previamente a eso, el interrogatorio debe descartar la administración de andrógenos o anabólicos que puede haber recibido el paciente, y que pudo dar lugar a los síntomas de desarrollo sexual. El aumento o no del tamaño testicular va a marcar la gran diferencia en este tipo de enfermos. Los pacientes sometidos a tratamiento con andrógenos, suelen tener agrandamiento testicular.

El androgenismo, el vello sexual y el estímulo del pene acompañan al aumento del testículo en forma relativamente armónica similar a la pubertad normal.

El examen de los testículos puede poner en evidencia la existencia de un tumor testicular funcionante.

Cuando los andrógenos que han producido el desarrollo sexual provienen de fuera del testículo, hay un contraste grosero entre el tamaño testicular y el del resto de los genitales externos. El diagnóstico debe orientarse hacia la glándula suprarrenal.

Dos causas pueden producir una alteración de la glándula suprarrenal con pubertad precoz: primero, la presencia de un tumor adrenal virilizante; y segundo, la hiperplasia renal virilizante, que es mucho más frecuente que el tumor adrenal.

Cuando existe una causa gonadal de agrandamiento testicular bilateral, es importante distinguir entre la pubertad precoz llamada idiopática y aquella secundaria a un tumor endocraneano.

Dr. Ghirlanda: *Dr. Mancini: ¿cómo se efectúa la evaluación hormonal de un paciente con esterilidad y alteraciones del espermograma?*

Dr. Mancini: Considero que la evaluación hormonal de un paciente infértil y con alteraciones del espermograma es fundamental, dado que esta situación clínica puede curarse a través de una multiplicidad etiológica, ya sea por una lesión a nivel de la gonada, de la hipófisis, del hipotálamo e, incluso, de estructuras superiores del sistema nervioso central.

A nivel del hipotálamo, se produce la hormona hipotalámica, liberadora de gonadotropinas, que va a estimular al gonadotropo hipofisario, que ha de determinar la secreción de la LH, cuya función fundamental es estimular el intersticio de la gonada, o sea, la célula de Leydig. Su resultante, la testosterona, va a determinar la modulación de la secreción gonadotrófica, a través de su concentración y del propio RH-LH.

La otra gonadotropina, la FSH, tiene acción sobre la línea germinal para que ésta pueda desarrollarse normalmente y es conocido que la destrucción de la línea germinal determina un desenfreno de la FSH.

A esa altura, se segrega la inhibina, una sustancia esteroidea, que es la responsable de la modulación de la secreción de la FSH. Para nosotros, cuando está desenfrenada la FSH creemos que se ha producido un daño en la línea germinal.

Es importante considerar la acción de la conversión correcta de la testosterona en dihidrotestosterona, que es la hormona metabólicamente activa. A veces, la hiperprolactinemia puede provocar una inhibición de esta enzima.

Es fundamental que ninguna alteración a nivel de la unidad hipotálamohipofisaria produzca una alteración de la secreción de prolactina, ya que su elevación, a través de la acción que puede tener sobre el hipotálamo, sobre el ritmo pulsátil gonadotrófico a través de la hipófisis y aun actuando sobre la gonada, determina alteraciones de este eje.

Los tres niveles son importantes y podemos explorarlos por medio de la prueba del citrato de clorifene, que ha de explorar el polo hipotálamo y en ciertas situaciones clínicas, como el síndrome de Kallman vemos que no existe respuesta por enfermedad del hipotálamo.

La exploración de la hipófisis la hacemos con la hormona sintética hipotalámica de LH-RH. Medimos la presencia, a través de una respuesta de las gonadotropinas, de tejido hipofisario funcionante y reserva gonadotrófica.

Por último, cuando queremos estimular la gonada en sí, lo hacemos a través de la prueba con gonadotropina coriónica que nos permite estimular el intersticio y comprobar el aumento de los niveles de testosterona.

Las alteraciones hormonales en la patología gonadal masculina podrían sintetizarse así: Un desenfreno de la FSH y de la LH nos orientaría hacia la presencia de disgenesias gonadales como, por ejemplo, el Síndrome de Klinefelter o de una anorquia. Cuando por el contrario tenemos una disminución de ambas gonadotropinas podremos pensar en una alteración de la unidad hipotálamo-hipofisaria a través de una patología supraselar o de la propia hipófisis, el síndrome de Kallman y los hipogonadismos hipogonadotróficos prepuberales.

Ante un aumento de la FSH asociada a una oligospermia hay que pensar en un daño de la línea germinal por falta de producción de la inhibina que regula la secreción de la FSH. En ese caso, puede pensarse en una detención de la espermatogénesis antes de cito-1.

Si existe una FSH elevada asociada a una azospermia, puede pensarse en un síndrome de Sertoli solo y, por último, la elevación de la prolactina en general nos orienta hacia una alteración de la hipófisis o del hipotálamo, a la producción ectópica de prolactina por tumores como puede ser el insulinoma, el hipernefoma, el corioepitelioma testicular y la utilización de fármacos tan usuales en la clínica diaria, donde el uso indiscriminado de psicofármacos, fenotiazinas, sulpiridas, cimetidina, alfa-metildopa y de los hipertensivos puede condicionar una situación de alteración del espermograma de tipo farmacológico.

Es necesario destacar que en estos casos, cuando la administración no es prolongada, los síntomas y la situación clínica se revierten con la suspensión de los fármacos.

Dr. Ghirlanda: Es evidente que se presentan situaciones bien definidas, ya sea que del examen de los estudios solicitados surjan alteraciones en esas determinaciones que demuestran un hipogonadismo hipo o hipergonadotrófico, una hiperprolactinemia o una anomalía de determinaciones.

Surgen tres preguntas que le agradeceríamos al doctor

Mancini en mérito al tiempo, que las intente contestar brevemente.

La primera sería con qué posibilidades terapéuticas se cuenta para el tratamiento de los hipogonadismos hipogonadotróficos?

Dr. Mancini: Cuando hablamos del tratamiento de los hipogonadismos hipogonadotróficos, como puede ser el síndrome de Kallman o de los prepuberales, si intentamos un tratamiento, lo haríamos únicamente con el propósito de lograr fertilidad, ya que esto lo podríamos hacer en dos situaciones: una, con el tratamiento de gonadotrofinas y otra con el uso de análogos súper activos que pueden producir o iniciar la espermatogénesis y, eventualmente, mantenerla.

Dado que estos tratamientos requieren tiempo prolongado por un lado, y en segundo término, inyecciones frecuentes, prácticamente diarias, no se justifica en estas situaciones clínicas el mantenimiento permanente, si no es con el objetivo de lograr fertilidad, porque estos pacientes desde el punto de vista de la aparición de los caracteres sexuales secundarios y de una función sexual normal con la terapia de reemplazo con testosterona, puede lograr su objetivo.

En cuanto al primero de los casos, el tratamiento combinado con gonadotrofina menopáusica humana y gonadotrofina coriónica, es interesante destacar la experiencia de Gairán y colaboradores, que trataron 6 hipogonadismos hipogonadotróficos prepuberales y lo hicieron a través de un tiempo muy prolongado, entre 9 meses y dos años, con dosis de HMG, o sea de gonadotrofina menopáusica humana, que oscilaba entre 450 a 825 U.I. semanales y de HCG, que la hicieron entre 1700 a 7000 U.I. semanales y lograron sobre seis pacientes la fertilidad en cuatro.

Llamaron la atención en el tiempo porque la característica de estos pacientes en cuanto a la respuesta es diferente a las condiciones fisiológicas y pueden reiniciar su espermatogénesis, pero con el mismo tratamiento en el curso del mismo tiempo, puede deprimirla, o sea, que tiene una respuesta variable.

En nuestra experiencia personal, en colaboración con el grupo endocrinológico del Hospital Alvarez, hace 2 ó 3 años, hemos publicado un estudio con un análogo súper activo cedido por el doctor Shaly: la deleucina-6-LHRH-dilamida con el resultado que muestra la diapositiva.

Después de 60 días de tratamiento, en 3 de los pacientes logramos valores basales de LH superiores a lo normal, lo mismo que para FSH y solamente un paciente para testosterona.

En todos estos pacientes apareció el vello pubiano, los pacientes recuperaron la libido, las erecciones en todos los casos, y el peso testicular aumentó significativamente.

La ventaja de estos análogos con respecto a otras sustancias, como las gonadotrofinas, es que su acción permanece por más de 24 horas, incluso hasta 36 horas, y ese estímulo continuado a la hipófisis promueve un mejor estímulo de la gonada y por ende, de la liberación de testosterona.

Además, la utilización de otro análogo cedido por el doctor Saly, el detriptofano-6-LH-RH, en un caso de hipogonadismo hipogonadotrófico prepuberal, con una inyección día por medio de 50 microgramos durante seis meses, hemos logrado en un paciente azoospermico, en 60 días, no solamente la reaparición de los zooides, sino una cuenta espermática de 15 millones de zooides por mililitro con una motilidad del 75% y un 20% de hiperactivos rápidos.

Esta terapia de análogos del LH-RH, donde fundamentalmente se cambia un aminoácido aparece como prometedora para el tratamiento de esta patología.

Dr. Ghirlanda: La segunda pregunta tendría que ser: ¿cuál es la actitud terapéutica ante una hiperprolactinemia?

Dr. Mancini: Podemos dividir esta pregunta en dos fa-

ses: la primera es que cuando existe hiperprolactinemia, debemos agotar las instancias para descartar una patología funcional u orgánica de la unidad hipotálamo-hipofisaria.

Debemos desechar el concepto de hiperprolactinemias idiopáticas. Son idiopáticas porque no podemos mostrar el factor causal, pero eso no obvia para que lo busquemos exhaustivamente y consideremos que una hiperprolactinemia que no tiene diagnóstico en el día de hoy puede manifestarse a través de algunos de los signos que exploramos dentro de seis meses. Por ende, todo paciente hiperprolactinémico debe ser evaluado desde ese punto de vista.

Sobre la primera parte de la pregunta diría que en los oligospermicos se reconoce en las estadísticas un 8% de hiperprolactinemias. Generalmente son moderadas. Específicamente, cuando hacemos un tratamiento en las oligospermias, en enfermos normogonadotróficos e hiperprolactinémicos, los resultados son alentadores con los agonistas dopaminérgicos, básicamente con el bromoergocristina.

En nuestra experiencia personal y en la de otros autores, entre otros, Nusimovich y colaboradores, hemos visto resultados alentadores en la recuperación de la espermatogénesis. Estos agonistas dopaminérgicos deben ser empleados con un criterio fisiopatológico y no con un criterio puramente empírico dado que, de otra manera, se desvirtúa su real efecto.

Por otro lado, quiero puntualizar las situaciones de las hiperprolactinemias secundarias a tumores de hipófisis del varón.

En nuestra experiencia personal con el grupo del Hospital Alvarez, hemos estudiado 21 pacientes portadores de prolactinomas que fueron operados y quedaron con una hiperprolactinemia residual. Esto es debido fundamentalmente a que los varones consultan tardíamente cuando tienen una patología hipofisaria y de esta serie de 21 enfermos, 15% de ellos consultaron por esterilidad primaria, como primer elemento, y tenían una grosera alteración sealar con un prolactinoma.

El problema se crea en el postoperatorio. Son tumores grandes y muchas veces los neurocirujanos se ven en la imposibilidad de extraerlos totalmente y cuando lo hacen, dejan una masa residual hipofisaria insuficiente. El hipogonadismo consecuente a esta patología puede obedecer a dos causas: a que exista un sector gonadotrófico escaso donde la producción del gonadotropo no alcance para estimular la gonada o que quede una hiperprolactinemia residual consecuencia de la falta de extracción total del tumor. En este caso, se impone el tratamiento con bromoergocriptina.

En 9 pacientes interesados en su fertilidad, a quienes se efectuó espermograma y fueron tratados con bromoergocriptina, puede apreciarse que esos pacientes antes del tratamiento en sus espermogramas tenían cuentas que estaban en los 10 millones de zooides y, después del tratamiento, superan cifras superiores a 46 millones de zooides. Antes del tratamiento, las cifras eran de 182 nanogramos y, después, bajaron a 57. La hiperprolactinemia fue la causa por la cual estos enfermos no recuperaban su fertilidad.

Dr. Ghirlanda: La última pregunta le pediría al Dr. Mancini la contestara en forma conceptual: si en los hipogonadismos normogonadotróficos y normoprolactinémicos sin evidencias de otra endocrinopatía debe intentarse tratamiento endocrinológico.

Dr. Mancini: Pienso que sí. Pero para ello, el paciente debe estar muy encuadrado porque la terapéutica con gonadotrofina y con los análogos superactivos se van a desvirtuar si ese paciente, no está bien estudiado, y si a los hipogonadismos normogonadotróficos no se los encuadra correctamente y se descarta cualquier otro proceso etiológico que puede ser el causante del problema.

Para ello, es interesante el tratamiento con gonadotropina menopáusica humana y con HCG. Aconsejamos hacer una inyección diaria de HMG durante 3 meses complementada con HCG cada 15 días, 5.000 U.I. Tanto en nuestra estadística como en la de otros, este tratamiento ha brindado resultados alentadores cuando los pacientes están bien clasificados.

Recientes publicaciones en *Andrology*, con un análogo facilitado por el Dr. Shaly, señalan estos resultados: 7 pacientes oligospermicos tratados con detriptofano-6-LH-RH —eran normogonadotróficos idiopáticos—. Aquí tenemos el zoides basal después de 3 meses de tratamiento con dosis bajas de este análogo, porque anteriormente habían sido publicados resultados de inhibición de la secreción gonadotrófica con dosis de 10 y 15 microgramos. Nosotros usamos 2 microgramos día por medio y estas dosis bajas dieron resultados satisfactorios.

Estos pacientes están evaluados, 30, 60 y 90 días con espermogramas seriados y al término del tratamiento se incrementó significativamente la cuenta espermática y los espermatozoides traslativos rápidos han tenido también un aumento notable.

No hubo modificaciones en cuanto a los espermatozoides vivos y móviles y los espermatozoides muertos decrecieron, pero no en forma importante.

La evaluación hormonal fue similar en el pre y en el postoperatorio, y no se modificaron los niveles de testosterona. De estos 7 pacientes tratados, dos lograron embarazo, lo que significa que el estímulo provocado a través de estas sustancias súper activas y la buena clasificación de los pacientes abre una perspectiva alentadora.

Dr. Ghirlanda: En forma muy breve, Dr. Rivarola, ¿podría referirnos la evolución de la fertilidad en pacientes con alteraciones en el descenso testicular tratados en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños?

Dr. Rivarola: En 1971, el Dr. Zamudio, junto con los Dres. Bergadá y Cullen, hicieron un estudio, volviendo a citar pacientes que habían sido tratados por criptorquidia, varios años antes, en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños.

De una consulta de alrededor de 3.000 historias clínicas lograron hacer estudios clínicos en 400 pacientes que ya estaban en edad postpuberal y se comprobó mediante espermogramas en 43 pacientes, o sea, una población seleccionada, no tenían otra causa probable de alteración de la fertilidad. En los 10 años siguientes, se ha ampliado este estudio, incorporándose el examen hormonal y los datos están en elaboración.

Esta diapositiva muestra el grupo de pacientes que habían tenido criptorquidia unilateral. Fueron tratados con HCG y cuando fracasó ese tratamiento fueron operados. En aquellos que tenían criptorquidia unilateral y se trataron con gonadotropina coriónica, las barras llenas muestran espermograma normal. En cambio, los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico, en su mayoría, tuvieron espermograma normal, pero uno de ellos tenía oligospermia.

En general, el pronóstico de la criptorquidia unilateral, cualquiera sea el tratamiento requerido, es bueno.

Resultados en la criptorquidia bilateral: Es mayor el número de los que respondieron con gonadotropina solamente y hay muy pocos con espermograma normal en aquellos que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico.

La conclusión es que en la criptorquidia bilateral el pronóstico de fertilidad es mucho peor que en la unilateral y en la criptorquidia bilateral, si el paciente no responde al tratamiento médico, es mucho peor el pronóstico.

Dr. Ghirlanda: *Dr. Mazza, ¿en qué se fundamenta el tratamiento endocrinológico del carcinoma de próstata?*

Dr. Mazza: Hace ya cuatro décadas que Huggins describió los formidables efectos de la castración y la estrogeno-

terapia sobre el carcinoma avanzado de la próstata y, en ese momento, estimó que el carcinoma de próstata era un sobrecrecimiento de células prostáticas y en aquellos pacientes que respondían en forma positiva al tratamiento endócrino sus células se comportarían como cualquier efector androgénico.

Del conocimiento de la fisiología de las células tumorales se obtiene el dato de que la dihidrotestosterona es captada por la célula por mecanismos activos de membrana o de diferencia de gradiente, desde la testosterona que es el primer andrógeno circulante, producido por las células de Leydig y, a su vez, éstas reciben el estímulo hipofisario de la LH y a su vez, el estímulo hipotalámico de los factores liberadores del LH. La testosterona representa la principal hormona circulante y el primer precursor de la dihidrotestosterona. La dihidrotestosterona se une a receptores que se encuentran en el citoplasma de la célula tumoral y forman un complejo de dihidrotestosterona receptor que, posteriormente, por cambios termodependientes, pasarán al núcleo y, desde allí, uniéndose a un aceptor nuclear activarán la síntesis del ARN mensajero. Este ARN mensajero favorecerá la síntesis proteica que determinará la duplicación de las células tumorales.

Otras hormonas segregadas por la glándula suprarrenal (dehidroepiandrosterona, androstenediona) intervienen en un porcentaje mucho menor en la formación de dihidrotestosterona. Esa intervención tiene lugar en individuos que han sufrido la orquidectomía, como uno de los tratamientos terapéuticos y, en ese caso, la glándula suprarrenal tomará el control de la liberación de andrógenos.

El conocimiento de todas estas vías metabólicas nos va a administrar diferentes estadios donde podemos interrumpir este metabolismo para actuar.

Dr. Ghirlanda: *¿Qué tratamientos serían factibles entonces?*

Dr. Rivarola: Por una parte, la supresión del principal andrógeno, que es la testosterona, mediante la ablación testicular.

Mediante la castración u orquidectomía efectuamos la supresión de las células de Leydig, productoras de testosterona.

Muchas veces, la glándula suprarrenal toma el control de la liberación de andrógenos, los que se tornan cuantitativamente importantes y es necesario actuar sobre esta glándula, ya sea, en forma quirúrgica directa con la adrenalectomía o en forma indirecta inhibiendo o impidiendo la eliminación de adrenocorticotrofina mediante la hipofisectomía.

Desde el punto de vista medicamentoso, se puede efectuar la supresión de la liberación de la hormona luteinizante hipofisaria mediante la estrogenoterapia, se puede recurrir a la inhibición de la esteroideogénesis o a la inhibición de la acción androgénica mediante la utilización de antiandrógenos.

Dr. Ghirlanda: *¿Cuál es la secuencia utilizada por ustedes?*

Dr. Mazza: La primera terapéutica que aplicamos, en el carcinoma avanzado de la próstata es la orquidectomía.

Consideramos que se trata de una intervención quirúrgica de mortalidad casi nula, de muy escasa morbilidad y que suprime en forma definitiva la producción de testosterona.

Además, no depende la persistencia de su acción de la ingesta de un fármaco, como en el caso de la estrogenoterapia en la cual el paciente debe recurrir a la ingestión del estrógeno indicado y muchas veces, ante la mejoría de los síntomas y la detección por parte del paciente, de efectos colaterales indeseables, como es la pérdida de su potencia, o la ginecomastia, la ingesta medicamentosa es suprimida.

Con la orquidectomía se obtiene un resultado definitivo hasta que el metabolismo del organismo por parte de las

suprarrenales o el cambio del metabolismo tumoral hace que se requiera otro paso terapéutico.

En caso de que el paciente no acepte la orquidectomía, podría recurrirse a la estrogenoterapia. Los estrógenos, como tratamiento de prueba, nos permitirá saber si ese paciente está incluido dentro del porcentaje que oscila entre 75 y 85% de los que responden a la acción hormonal.

Cuando al paciente se le practica orquidectomía, después de un período de remisión que puede ser de meses o a veces de 1 año, puede reaparecer la sintomatología de la enfermedad.

Si el paciente presenta metástasis, podemos estar ante una de estas dos situaciones: el tumor por proliferación de clones celulares independientes al metabolismo hormonal se ha convertido en resistente al tratamiento hormonal, o bien, la glándula suprarrenal ha tomado el control de la liberación de andrógenos y, en ese caso, quizá esté recibiendo estímulos androgénicos que hacen que las células tumorales vuelvan a duplicarse con velocidad y esté nuevamente en una situación de enfermedad tumoral.

La opción terapéutica sería la eliminación de los andrógenos suprarrenales que pueden efectuarse de tres modos:

1) Mediante la adrenalectomía bilateral. No indicamos esta intervención porque consideramos que es de alta mortalidad y morbilidad, por la terapia sustitutiva que hay que indicarle al paciente. 2) La adrenalectomía farmacológica mediante la ingesta de corticoides en forma prolongada y durante toda la vida del paciente que tiene también su iatrogenia. 3) Mediante la ejecución de la resección del lóbulo anterior de la hipófisis, con lo cual se tendrá el beneficio de la supresión de la ACTH, junto con el resto de las hormonas del lóbulo anterior hipofisario, entre ellas, la somatotrofina. Es un método terapéutico bastante bien tolerado cuando está efectuado por buenas manos y la indicación es correcta.

Dr. Ghirlanda: Una última pregunta: es habitual comprobar que frecuentemente se indica estrogenoterapia a continuación, o como tratamiento complementario de la orquidectomía. ¿Qué opinión tienen al respecto?

Dr. Mazza: Nosotros no indicamos estrogenoterapia como complemento de la orquidectomía.

La principal acción de los estrógenos es la inhibición de la secreción de LH por parte de la hipófisis anterior. Esta inhibición priva a la célula de Leydig del estímulo para la producción de testosterona, llevando los niveles de testosterona en los individuos bajo tratamiento estrogénico efi-

caz, a niveles de castración.

Se han relatado resultados de mejor sobrevida y mejor respuesta terapéutica en individuos en que se ha combinado la orquidectomía con la estrogenoterapia. En estos casos, quizá la orquidectomía no ha sido completa y se ha practicado la orquidectomía subalbugínea, que puede dejar células intersticiales en el paciente y, por eso, quizá la estrogenoterapia pudo haberla mejorado.

Sobre los efectos directos que tienen los estrógenos sobre las células tumorales, existen muchas comprobaciones.

Se refieren una serie de efectos directos como ser la reducción de la actividad de la 5-alfa-reductasa, la reducción de la actividad de la arginasa, la inhibición de la acción de la polimerasa.

Estos efectos han requerido la utilización de importantes dosis de estrógenos sobre los tejidos cultivados, por lo cual si son traspolados en experiencias clínicas no serían toleradas por el organismo humano. Para lograr una acción directa, pensamos que las dosis con las que podemos manejarlos son totalmente insuficientes.

Dr. Ghirlanda: Desgraciadamente, por haberse extendido la duración de la Mesa Redonda, no será posible contestar las preguntas que probablemente hubieran querido realizar.

Es misión del coordinador, al finalizar la Mesa Redonda, exponer las conclusiones que, a su criterio, hayan surgido de la misma.

Con la finalidad de no pecar de reiterativo, evitaré efectuar comentarios sobre los temas tratados para circunscribirme sólo a enfatizar algunos conceptos que creo importantes, en especial para los colegas que han querido dedicarse a nuestra querida especialidad.

Es así que: 1) Creo importante remarcar lo polifacético de la urología como especialidad. Difícilmente pueda encontrarse otra con mayores relaciones interdisciplinarias. 2) La endocrinología ocupa un lugar importante entre ellas. Creo que los temas abordados hoy son un fiel testimonio. 3) En ella encontrarán nuestros jóvenes colegas rumbos donde profundizar conocimientos y obtener satisfacciones profesionales.

Agradezco, finalmente, a las autoridades de la Sociedad Argentina de Urología por el alto honor de haberme designado para coordinar esta Mesa. A los señores Relatores por sus brillantes exposiciones y a los colegas por su presencia (Aplausos).