

PRÓSTATA

Inflamación en cepas de ratones con diferentes susceptibilidad a la prostatitis autoinmune experimental.

La prostatitis autoinmune experimental es una enfermedad inflamatoria autoinmune de la próstata caracterizada por respuestas autoinmunes periféricas específicas de la próstata asociadas con la inflamación de la próstata. La prostatitis autoinmune experimental se induce en roedores tras la inmunización con antígenos de próstata (PAg) más adyuvantes y comparte importantes características clínicas e inmunológicas con la enfermedad humana prostatitis crónica (CP) / síndrome de dolor pélvico crónico (CPPS).

Breser et al. (2017) indujeron prostatitis autoinmune experimental en ratones jóvenes diabéticos no obesos, C57BL / 6, y ratones macho albinos mediante inmunización con antígenos prostáticos más adyuvante completo de Freund. La alodinia táctil se evaluó utilizando fibras de Von Frey como una medida del dolor pélvico al inicio del estudio y en diferentes momentos después de la inmunización. Utilizando histología convencional, inmunohistoquímica, análisis FACS y matrices de proteínas, se realizó un estudio comparativo entre cepas de la infiltración e inflamación de las células prostáticas.

El desarrollo del dolor pélvico crónico fue similar entre los ratones diabéticos no obesos inmunizados y los ratones C57BL / 6, aunque la gravedad de la infiltración de leucocitos fue mayor en el primer caso. En resumen, se observó una infiltración mínima de células prostáticas en ratones albinos inmunizados, que no mostraron desarrollo de dolor pélvico. Se detectó un mayor número de mastocitos, en su mayoría desgranulados, en muestras de próstata de ratones diabéticos no obesos y ratones C57BL / 6, mientras que se observaron recuentos totales y reposo más bajos en ratones albinos. Revelado tejido prostático de ratones diabéticos no obesos niveles de expresión notablemente aumentados de citocinas inflamatorias, quimiocinas, moléculas de adhesión, factor de crecimiento endotelial vascular y metaloproteinasas. Se observaron resultados similares, pero en menor grado, al analizar el tejido prostático

de ratones C57BL / 6. Por el contrario, la expresión de los mediadores anteriores fue muy baja en el tejido prostático de ratones albinos inmunizados, mostrando incrementos significativamente leves sólo para CXCL1 e IL4.

Los resultados de Breser et al. (2017) proporcionan nueva evidencia que indica que los ratones diabéticos no obesos, C57BL / 6 y los ratones albinos desarrollan diferentes grados de dolor pélvico crónico, tipo y cantidad de infiltración de células prostáticas y secreción de mediadores inflamatorios. Estos resultados corroboran y respaldan la noción de que los ratones con diferentes antecedentes genéticos tienen diferente susceptibilidad a la inducción de prostatitis autoinmune experimental.

Dolor pélvico crónico e inflamación de la próstata en prostatitis autoinmune experimental en ratas: Efecto de un único tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 sobre el dolor pélvico crónico

La prostatitis autoinmune experimental (prostatitis autoinmune experimental) se usa con mayor frecuencia como modelo no bacteriano de prostatitis crónica / dolor pélvico crónico. Investigamos el desarrollo de dolor pélvico crónico y cambios inflamatorios en la prostatitis autoinmune experimental en ratas y examinamos el efecto de un único tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) sobre el dolor pélvico crónico.

Kurita et al. (2018) indujeron prostatitis autoinmune experimental en ratas mediante inyección intradérmica de antígeno prostático de rata y adyuvante completo de Freund los días 0 y 28. El día 42, después de la inyección del antígeno, se observaron cambios inflamatorios prostáticos, incluidos los niveles de ARN mensajero y proteínas de citocinas / quimiocinas. Se realizó un análisis medido e histológico de la próstata. El dolor pélvico se midió aplicando filamentos de von Frey en la parte inferior del abdomen. Para confirmar que este modelo es apropiado para evaluar el dolor pélvico, probamos dos medicamentos, celecoxib y pregabalina, que se utilizan clínicamente para el tratamiento del dolor relacionado con la prostatitis. Posteriormente, examinamos los efectos

de tratamientos únicos con tres inhibidores de la fosfodiesterasa 5, incluido tadalafilo, sobre el dolor pélvico en este modelo.

El día 42, después de la inyección de antígeno, los niveles de ARN mensajero de 44 de los 84 tipos de citocinas / quimiocinas y sus receptores aumentaron significativamente en ratas con prostatitis autoinmunes experimentales, al igual que los niveles de proteínas de siete de los 23 tipos de citocinas / quimiocinas. El análisis histológico reveló inflamación caracterizada por neutrófilos y / o células mononucleares en el tejido glandular y estromal de la próstata ventral de ratas en el grupo de prostatitis autoinmune experimental. Algunos animales de este grupo mostraron fibrosis y hemorragia en el tejido estromal. El dolor pélvico se había desarrollado en ratas experimentales con prostatitis autoinmune, que fue atenuado con un solo tratamiento con celecoxib o pregabalina, lo que sugiere que la prostatitis autoinmune experimental es un modelo apropiado para el dolor relacionado con la prostatitis. Un solo tratamiento con cualquiera de los tres inhibidores de la fosfodiesterasa 5 probados atenuó el dolor pélvico crónico.

Según Kurita et al. (2018), la prostatitis conduce a cambios inflamatorios en la próstata, que pueden contribuir al desarrollo y mantenimiento del dolor pélvico crónico. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, incluido el tadalafilo, pueden tener la capacidad de bloquear el dolor pélvico crónico.

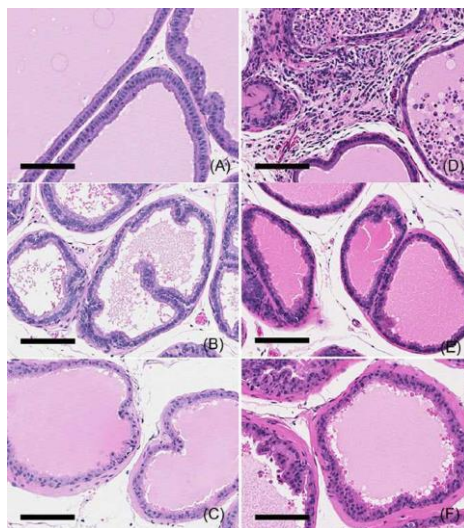


Figura 1. Cambios inflamatorios en el lóbulo prostático ventral de ratas experimentales con prostatitis autoinmunitaria (Kurita et al., 2018). Las ratas operadas simuladamente mostraron tejido normal en los lóbulos prostáticos ventral (A), lateral (B) y dorsal (C). Las ratas experimentales con prostatitis autoinmunitaria mostraron inflamación de leve a moderada en el tejido glandular e inflamación de leve a grave en el tejido

estromal solo en el lóbulo ventral (D), y no en el lóbulo dorsal (E) o lateral (F). En algunas ratas experimentales con prostatitis autoinmunitaria, el lóbulo ventral mostró fibrosis y hemorragia en el tejido estromal (D). Las secciones se tiñeron con hematoxilina-eosina. Las barras de escala indican 300µm.

Implicaciones de la inflamación de la próstata en la fertilidad masculina

La próstata es la sede de tres causas principales de morbilidad: hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata y prostatitis, tres afecciones en las que se ha implicado la inflamación. Un estado de inflamación de la glándula prostática, originalmente provocado por una infección, una respuesta autoinmune, un estímulo neurogénico u otro desencadenante puede tener consecuencias sobre la funcionalidad de la próstata. De hecho, la fertilidad masculina depende intrínsecamente del contenido de factores del líquido prostático secretados por el epitelio prostático.

Teniendo en cuenta que la glándula prostática es la principal glándula accesoria masculina que ejerce funciones esenciales para la fertilidad masculina, un estado de inflamación local puede alterar la fertilidad masculina al afectar directamente la calidad del espermatozoides o, indirectamente, al causar disfunción prostática.

En la revisión de Motrich et al. (2018), se resume el conocimiento actual con respecto a la prostatitis debido a infecciones bien conocidas como *Escherichia coli*, *Chlamydia trachomatis* y otros microorganismos comúnmente identificados que se centran en los marcadores inflamatorios detectados durante estas infecciones y en las alteraciones de la calidad seminal y la fertilidad masculina informadas. También se centran en la prostatitis tipo III o prostatitis crónica no bacteriana / síndrome de dolor pélvico crónico, de etiología desconocida, en las que se ha propuesto inflamación de origen autoinmune, estímulos neurogénicos u otro desencadenante y se han descrito alteraciones de la fertilidad.

Actualmente, la prostatitis se clasifica en cuatro categorías: prostatitis bacteriana aguda (I) o crónica (II), prostatitis crónica no bacteriana / síndrome de dolor pélvico crónico (CP / CPPS) (III) que puede ser inflamatorio (IIIa) o no inflamatorio (IIIb), y prostatitis asintomática (IV) (Khan et al., 2017).

La prostatitis tipo III o CP / CPPS es el tipo más común de prostatitis que abarca más del 90% de los casos. Los pacientes suelen experimentar disuria, nicturia, contracción del músculo liso de la próstata y el cuello de la vejiga, dolor crónico pélvico y perineal, alteraciones de la eyaculación y disfunción sexual (Khan et al., 2017).

La fisiología de la próstata depende estrictamente de los andrógenos, cuya secreción está regulada por el eje hipotalámico-pituitario-adrenal o gonadal. Curiosamente, las células epiteliales de la próstata expresan la enzima 5 α -reductasa, lo que les confiere la capacidad de convertir la testosterona sérica en el andrógeno dihidrotestosterona, más potente.

Estos últimos, junto con la expresión del receptor de andrógenos, son esenciales para la homeostasis y función de la glándula. La función principal de la próstata es producir el líquido prostático que contiene una mezcla compleja de factores que ejercen funciones esenciales para la reproducción y acompañan y protegen a los espermatozoides durante su recorrido por el tracto femenino (Gilany et al., 2015; Robertson y Sharkey, 2016; Zhao et al., 2016).

Las secreciones prostáticas contribuyen hasta en un 30% del volumen de semen y contienen varios factores que controlan la eyaculación, regulan los procesos de coagulación y licuefacción del semen, activación y capacitación de los espermatozoides, y también inducen varios cambios en el cuello uterino y endometrio y en el sistema inmunológico materno para asegurar implantación exitosa y crecimiento embrionario (Kalinska, et al., 2016; Robertson y Sharkey, 2016; Zhao et al., 2016).

TERAPIA MANUAL DE LA PROSTATA

Prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico: Influencia del tratamiento osteopático - un estudio controlado aleatorizado.

Antecedentes. La prostatitis es la enfermedad urológica más común en hombres mayores de 50 años. Como las bacterias se detectan en solo <5% de los casos, la enfermedad puede clasificarse principalmente como

prostatitis crónica no bacteriana. Los síntomas de este complejo problemático, a menudo descrito como prostatitis crónica y síndrome de dolor pélvico crónico (prostatitis crónica-síndrome de dolor pélvico crónico), parecen ser multifactoriales, de modo que rara vez se puede lograr una mejoría con formas convencionales de terapia.

Materiales y métodos. El objetivo del estudio de Marx et al. (2009), era investigar si el tratamiento osteopático puede influir en los síntomas de la prostatitis crónica-síndrome de dolor pélvico crónico estudio aleatorizado controlado, 5 sesiones, seguimiento a las 6 semanas y 1,5 años sin tratamiento). El estudio se llevó a cabo en una consulta de osteopatía. Los pacientes fueron reclutados por derivación de urólogos, artículos de periódicos y conferencias sobre el tema. Un total de 35 hombres con prostatitis crónica y síndrome de dolor pélvico crónico diagnosticado médicamente, de entre 29 y 70 años, participaron en el estudio. De los pacientes, 20 fueron asignados al grupo de tratamiento y 15 al grupo de placebo, por lo que 2 pacientes tuvieron que retirarse del estudio prematuramente. Los pacientes del grupo de tratamiento recibieron 5 sesiones de tratamiento osteopático separadas por 1 semana al principio y hasta 3 semanas al final (período total de 8 semanas). Las disfunciones osteopáticas de los pacientes se trataron de acuerdo con los principios de la osteopatía. El tratamiento con placebo en el grupo control consistió en un programa de entrenamiento con ejercicios gimnásticos y fisioterapéuticos sencillos. Las mejoras de las quejas por la micción, el dolor pélvico crónico y la calidad de vida se midieron utilizando los cuestionarios para la puntuación internacional de síntomas de próstata, el índice de síntomas de prostatitis crónica de los Institutos Nacionales de Salud y el índice de calidad de vida.

Resultados. La comparación de los resultados de los grupos de osteopatía y placebo reveló diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de osteopatía ($p < 0,0005$). Durante el período de estudio, la puntuación promedio internacional de síntomas de próstata en el grupo de osteopatía mejoró de 19,7 a 10,3 puntos (48%, $p < 0,0005$), el Instituto Nacional de Salud de 26,0 a 12,0 de 26,0 a 12,0 (54%; $p < 0,0005$) y la calidad de vida de 4,4 a 1,9 puntos (58%, $p < 0,0005$). En contraste, los valores correspondientes en el grupo de placebo se mantuvieron relativamente constantes. En el seguimiento 6 semanas después de la

última sesión, se encontró que las mejoras en el grupo de osteopatía eran estables y se mantuvieron así al menos hasta el segundo seguimiento después de 1,5 años.

Conclusiones. Los resultados positivos del estudio de Marx et al. (2009) indican que el tratamiento osteopático puede considerarse una alternativa genuina al tratamiento convencional de la prostatitis crónica-síndrome de dolor pélvico crónico y sería deseable una cooperación más estrecha entre urólogos / internistas y osteópatas. Se deben realizar más estudios con un mayor número de pacientes para corroborar estos resultados.

Efectos a largo plazo del tratamiento osteopático de la prostatitis crónica con síndrome de dolor pélvico crónico. Un seguimiento a 5 años de un ensayo controlado aleatorizado y consideraciones sobre el contexto fisiopatológico.

Antecedentes. La etiología de la prostatitis crónica síndrome de dolor pélvico crónico (prostatitis crónica / síndrome de dolor pélvico crónico) aún no está clara. Como no existen hallazgos patológicos, el diagnóstico de prostatitis crónica / síndrome de dolor pélvico crónico es esencialmente un diagnóstico por exclusión y trastornos funcionales, los llamados trastornos somatomorfos juegan un papel más importante. La osteopatía trata los trastornos funcionales del sistema musculoesquelético, incluidos todos los órganos internos asociados, pero hasta ahora se ha prestado poca atención a este método de tratamiento. Por lo tanto, el período de seguimiento de 5 años tuvo la intención de mostrar que esta es una forma sostenible de terapia que utiliza exclusivamente técnicas manuales y suaves y procedimientos de tratamiento simples que resultan en costos manejables.

Materiales y métodos. El objetivo del estudio de Marx et al. (2013), era investigar si la sostenibilidad del tratamiento osteopático podría demostrarse incluso después de 5 años. Este fue un estudio controlado

aleatorio que incluyó inicialmente 5 sesiones de tratamiento, un seguimiento sin tratamiento después de 6 semanas y un seguimiento posterior después de 1,5 y 5 años. De los 20 pacientes, 19 del grupo de prueba participaron en el seguimiento de 5 años. No se preguntó al grupo de control porque habría sido inaceptable esperar que los pacientes se abstuvieran de recibir tratamiento durante un período de hasta 5 años. Los hombres tenían entre 29 y 70 años. Se les pidió a los pacientes que completaran una vez más la puntuación internacional de síntomas de próstata, el índice de síntomas de prostatitis crónica de los Institutos Nacionales de Salud y los cuestionarios de calidad de vida y, en particular, que indicaran si habían recibido tratamiento osteopático específicamente para el problema de próstata y con qué frecuencia lo habían hecho. sido tratado.

Resultados. La evaluación de seguimiento de los síntomas de prostatitis crónica (índice de síntomas de prostatitis crónica de los Institutos Nacionales de Salud) mostró que habían mejorado aún más después de 1,5 años (diferencia intragrupo -1,8 puntos, intervalo de confianza del 95% IC = -3,8 a 0,3) y también después de 5 años (diferencia intragrupo -1,3 puntos IC del 95% = -3,4 a 0,8). Los síntomas del tracto urinario (puntuación internacional de síntomas de próstata) mostraron una mejoría estadísticamente significativa (diferencia intergrupar 8,9 puntos, IC del 95% = 4,7-13,1, $p < 0,0005$). En el segundo seguimiento después de 1,5 años hubo una mejoría adicional (diferencia intragrupo -2,2 puntos, IC del 95% = -3,9 a -0,4, $p = 0,02$) que se mantuvo constante después de 5 años (diferencia intragrupo 0,2 puntos). La calidad de vida con respecto a los síntomas mostró una mejora estadísticamente significativa al comparar ambos grupos durante la fase de estudio (diferencia intergrupar χ^2 : $p < 0,005$). En el seguimiento después de 5 años de los 19 pacientes, 15 respondieron la pregunta "¿cómo se sentiría si los síntomas actualmente presentes no cambiaran en el futuro?" con excelente o satisfactoria y 11 pacientes no hubieran querido más tratamiento osteopático. De los pacientes, 8 informaron que desde el segundo seguimiento (dentro de los 3,5 años) habían recibido tratamiento osteopático de una a ocho veces; sin embargo, esto fue parcialmente más profiláctico que debido al dolor.

Conclusiones. Según Marx et al. (2013), debido a la sostenibilidad del tratamiento osteopático y la poca cantidad de tiempo involucrado, la

osteopatía debe tomarse en serio como tratamiento para pacientes con prostatitis crónica / síndrome de dolor pélvico crónico. Además, gracias al tratamiento osteopático los pacientes aprendieron a aliviar o incluso eliminar sus propios síntomas al tratarse a sí mismos.

Síndrome de dolor pélvico crónico. Opciones de tratamiento osteopático.

Los problemas urogenitales están aumentando drásticamente, especialmente el síndrome de dolor pélvico crónico representa un gran desafío para los médicos y terapeutas. Pocas formas de terapia han podido prometer alivio porque la causa del síndrome de dolor pélvico crónico sigue sin estar clara.

Las quejas funcionales se discuten cada vez más como desencadenantes.

Se ha informado que el tratamiento osteopático ha ayudado a muchos pacientes en los últimos años. En el estudio de Marx et al. (2017), se presenta el abordaje y el punto de vista osteopático de las quejas funcionales. Además, se explican las posibles causas del desarrollo del síndrome de dolor pélvico crónico y las estructuras anatómicas importantes que están directamente involucradas en él.

REFERENCIAS

- Breser ML, Motrich RD, Sanchez LR, Rivero VE. Chronic Pelvic Pain Development and Prostate Inflammation in Strains of Mice with Different Susceptibility to Experimental Autoimmune Prostatitis. Prostate. 2017 Jan;77(1):94-104. doi: 10.1002/pros.23252. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27699823.
- Gilany K, Minai-Tehrani A, Savadi-Shiraz E, Rezadoost H, Lakpour N. Exploring the human seminal plasma proteome: an unexplored gold mine of biomarker for male infertility and male reproduction disorder. J Reprod Infertil. 2015 Apr-Jun;16(2):61-71. PMID: 25927022; PMCID: PMC4386088.

- Khan FU, Ihsan AU, Khan HU, Jana R, Wazir J, Khongorzul P, Waqar M, Zhou X. Comprehensive overview of prostatitis. Biomed Pharmacother. 2017 Oct; 94:1064-1076. doi: 10.1016/j.biopha.2017.08.016. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28813783.
- Kurita M, Yamaguchi H, Okamoto K, Kotera T, Oka M. Chronic pelvic pain, and prostate inflammation in rat experimental autoimmune prostatitis: Effect of a single treatment with phosphodiesterase 5 inhibitors on chronic pelvic pain. Prostate. 2018 Nov;78(15):1157-1165. doi: 10.1002/pros.23690. Epub 2018 Jul 15. PMID: 30009466.
- Marx S, Cimniak U, Beckert R, Schwerla F, Resch KL. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Influence of osteopathic treatment - a randomized controlled study. Urologe A. 2009 Nov;48(11):1339-45. German. doi: 10.1007/s00120-009-2088-z. Erratum in: Urologe A. 2010 Jan;49(1):55. PMID: 19705093.
- Marx S, Cimniak U, Rütz M, Resch KL. Long-term effects of osteopathic treatment of chronic prostatitis with chronic pelvic pain syndrome: a 5-year follow-up of a randomized controlled trial and considerations on the pathophysiological context. Urologe A. 2013 Mar;52(3):384-90. German. doi: 10.1007/s00120-012-3075-3. PMID: 23354911.
- Marx S. Chronic pelvic pain syndrome: Treatment options using osteopathy. Urologe A. 2017 Aug;56(8):1008-1016. German. doi: 10.1007/s00120-017-0388-2. PMID: 28401276.
- Motrich RD, Salazar FC, Breser ML, Mackern-Oberti JP, Godoy GJ, Olivera C, Paira DA, Rivero VE. Implications of prostate inflammation on male fertility. Andrologia. 2018 Dec;50(11): e13093. doi: 10.1111/and.13093. PMID: 30569650.
- Robertson SA, Sharkey DJ. Seminal fluid and fertility in women. Fertil Steril. 2016 Sep 1;106(3):511-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1101. Epub 2016 Jul 30. PMID: 27485480.
- Zhao J, Dong X, Hu X, Long Z, Wang L, Liu Q, Sun B, Wang Q, Wu Q, Li L. Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2016 Mar 2; 6:22386. doi: 10.1038/srep22386. PMID: 26932683; PMCID: PMC4773819.

