

IMPACTO DEL USO DE MALEATO DE CITRULINA EN LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES CON BLOQUEO ANDROGÉNICO TOTAL POR CANCER AVANZADO DE PRÓSTATA.

Servicio y Cátedra de Urología del Hospital Vargas de Caracas, Escuela de Medicina Vargas de la Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela

Duin, Rubén^a. Melean, Eliezer^b. Palomo, Sarai^c. Angel, Tatiana^d. Perez, Eliu^e. Giorgianni, Giovanni^f. Cepeda, Ana^g. Pardo, Jose^h. Paez, Albertoⁱ. Parra, Gonzalo^j. Aguilar, Ramon^k. Garcia, David^l. Arreaza, Yara^m. Estrada, Alejandroⁿ. Escorcia, Manuel^ñ. Duarte, Daniel^o. Cepeda, Ana^p. Gonzalez, Eddy^q.

RESUMEN

PALABRAS CLAVE

- Hipogonadismo
- Bloqueo androgénico
- Maleato de Citrulina
- Calidad de vida
- AMS

INTRODUCCIÓN: El Maleato de citrulina ha mostrado beneficio en el tratamiento de astenia, poca fuerza muscular, concentración, entre otros. Estos síntomas inespecíficos se presentan en el hipogonadismo asociado a bloqueo androgénico total (BAT) por cáncer de próstata avanzado (CaP), impactando sobre la calidad de vida. **OBJETIVOS:** Determinar el impacto de la indicación de Maleato de Citrulina sobre la calidad de vida de los pacientes en bloqueo androgénico total por CaP. **Métodos:** los pacientes masculinos con edad > 40 años que acudan por la consulta de urología del Hospital Vargas de Caracas (periodo 2010-2014), se realizó un interrogatorio a través del cuestionario validado de calidad de vida en hipogonadismo Aging Male Symptoms Score (AMS) antes y después de la indicación de Maleato de Citrulina 1 gramo dos veces al día por vía oral. Se determinó de esta manera la mejoría en la calidad de vida de nuestros pacientes gracias a las ventajas metabólicas que ofrece el Maleato de citrulina. **RESULTADOS:** Edad promedio fue de 72,1. Se obtuvo un AMS promedio previo al tratamiento de 48,1 y AMS promedio post tratamiento de 32,6, con un porcentaje global de mejoría de un 32,8% a expensas de los componentes somato-vegetativos y psicológicos ($p < 0,01$), ya que hubo una mejoría también del componente sexual menos evidente. **CONCLUSIÓN:** El Maleato de citrulina tiene efectos beneficiosos sobre la calidad de vida en pacientes con CaP en BAT, mejorando los aspectos somatovegetativos y psicológicos y sexual.

ABSTRACT

KEYWORDS

- Hypogonadism
- Androgen deprivation
- Citrulline maleate
- Quality of life
- AMS

INTRODUCTION: The maleate of citrulline has shown beneficial effects in the treatment of fatigue, low muscle strength, even metal concentration, among others. Several of these nonspecific symptoms are associated to hypogonadism and Total androgen blockade (BAT) for advanced prostate cancer, having an impact on quality of life. **OBJECTIVES:** To determine the impact of Citrulline maleate indication over patient's quality of life, treated with total androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer. **Methods:** male patients aged > 40 years at the urology department of "Hospital Vargas de Caracas" during the 2010-2014 period, they underwent through a validated quality of life questionnaire in Aging Male hypogonadism Symptoms Score (AMS) before and after indication of Citrulline Maleate (1 gram twice daily orally). We determinate the improvement over quality of life in our patients through metabolic advantages with citrulline maleate indication. **RESULTS:** The average age was 72.1. AMS average was obtained prior to treatment average AMS 48,1 and 32,6 post-treatment, with an overall percentage improvement of 32,8% supports by somatic-vegetative and psychological components ($p < 0.01$), but the sexual component shown a improvement too. **CONCLUSION:** Citrulline Maleate has a beneficial effect on the quality of life in patients with advanced prostate cancer on androgen deprivation improving overall somatovegetativos and psychological aspects without influence on the sexual sphere.

INTRODUCCIÓN

La calidad de vida en Urooncología está cada vez cobrando un mayor auge como consecuencia de la aparición de tratamientos altamente agresivos y de la capacidad de decisión del propio enfermo sobre su autonomía. Actualmente se considera que debería añadirse a los objetivos de los ensayos clínicos (supervivencia, respuesta tumoral e intervalo libre de enfermedad) la repercusión del tratamiento o estrategia terapéutica sobre la calidad de vida del paciente, es decir, como la intervención médica afecta al bienestar físico, mental y social del individuo.

La calidad de vida se constituye como una pieza fundamental del llamado cuidado farmacéutico. La determinación de este parámetro debe ser considerada como un factor importante dentro del análisis de decisión farmacoterapéutica. Sin embargo, su evaluación y cuantificación es compleja, no existiendo un test común que pueda ser aplicado de forma global a todos los pacientes oncológicos.

El Cáncer de próstata avanzado en bloqueo androgénico total conduce al paciente a un hipogonadismo inducido y de esta manera la experiencia de vida se verá afectada. Hasta la fecha hay una ausencia de estrategias dirigidas a mejorar con herramientas farmacológicas la calidad de vida de estos pacientes y en vista del efecto ya demostrado del Maleato de citrulina sobre la astenia y la fuerza muscular quisimos verificar los beneficios probables en pacientes como tratamiento coadyuvante.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo. La población estuvo conformada por pacientes masculinos que acudieron a consulta de urología del Hospital Vargas de Caracas durante el periodo enero del 2010 hasta diciembre del 2014. La muestra fue de todos los pacientes masculinos con edad mayor o igual de 40 años que estén recibiendo tratamiento para bloqueo androgénico total por Cáncer de próstata.

Criterios de inclusión:

- Pacientes masculinos
- Edad > 40 años
- En bloqueo androgénico total por Cáncer avanzado de próstata por diagnóstico histopatológico e imagenológico.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con otras causas de hipogonadismo distintas a la terapia con bloqueo androgénico total.
- Pacientes con deterioro de la calidad de vida por otras causas orgánicas diferente al Cáncer de próstata avanzado y a la terapia para bloqueo androgénico total

Todos los pacientes con cáncer avanzado de próstata, en bloqueo androgénico total y edad mayor o igual a 40 años que acudan por la consulta de urología del Hospital Vargas de Caracas, previo consentimiento informado, se sometieron a interrogatorio en base a un cuestionario validado para hipogonadismo (AMS Aging Male Symptoms) posteriormente se indicó Maleato de Citrulina 1 gramo dos veces al día vía oral por un mes y posterior a esto se repitió el cuestionario AMS y determinó la puntuación del mismo posterior a el tratamiento. Se utilizó el paquete de manejo de datos estadísticos SPSS versión 21.

RESULTADOS

Se llevó a cabo la administración de Maleato de Citrulina a 50 pacientes con edad promedio de 72,17 a quienes se encontraban con diagnóstico de cáncer de próstata avanzado en tratamiento con bloqueo androgénico total.

Se logró observar una mejoría global de la calidad de vida al mes de tratamiento con Maleato de Citrulina de un 32,8 % dada por una puntuación promedio previo al tratamiento de 48,1 vs 32,6 en la puntuación total del AMS.

El aspecto somato-vegetativo mejoró de 19,44 vs 10,84 (T de Student. p valor <0,01). El aspecto psicológico tuvo una puntuación inicial de 12,86 vs 6,08 (T de Student. p valor <0,01).

Sin embargo el aspecto sexual tuvo igualmente una mejoría pero mas discreta con un 16,12 vs 15,66 que resultó estadísticamente significativo (Rangos de Wilcoxon. p valor <0,01) al mes de tratamiento.

Se aplicó un Coeficiente de Pearson a las diferentes preguntas del AMS identificando como las más influyentes sobre la mejoría en el puntaje del AMS y por tanto de la calidad de vida las que hacían referencia a el agotamiento físico, trastornos del sueño, nerviosismo (coeficiente de Pearson 0,98), ansiedad (coeficiente de Pearson 0,97) y depresión (coeficiente de Pearson 0,96)

Las preguntas relacionadas a la esfera sexual como el caso de las erecciones matutinas llegaron a tener un coeficiente de Pearson de -0,06.

Figura 1.

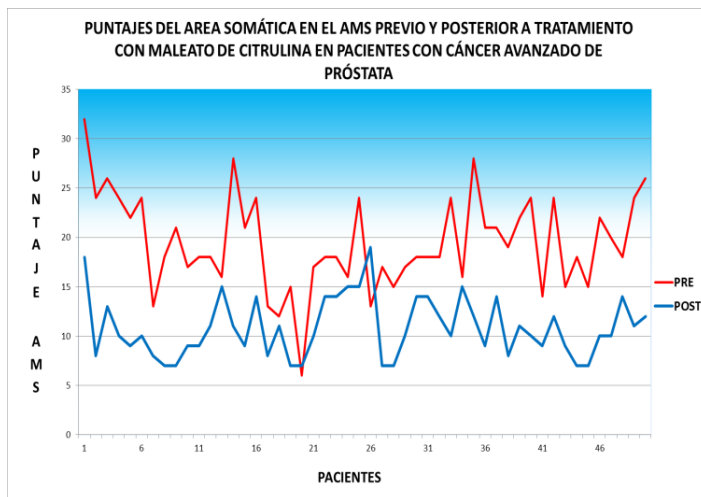


Tabla 1.

Promedios de puntuación del AMS pre y post tratamiento con Maleato de Citrulina

PROMEDIOS	SOMATOVEGETATIVO	PSICOLÓGICO	SEXUAL	TOTAL
PUNTUACIÓN PREVIA	19,44	12,86	16,12	48,1
PUNTUACIÓN POSTERIOR	10,84	6,08	15,66	32,6

Tabla 2.

Preguntas que mayor influencia tuvieron en la puntuación

Preguntas AMS	Coefficiente de Pearson
9. Agotamiento físico/falta de vitalidad (disminución general en el rendimiento, actividad reducida, falta de interés por las actividades de ocio, sensación de hacer o acabar menos cosas, de tener que forzarse a sí mismo para realizar actividades)	0,98
4. Problemas de sueño (dificultad para quedarse dormido, dificultad para dormir de un tirón, se despierta temprano y se siente cansado, sueño ligero, insomnio)	0,98
7. Nerviosismo (tensión interior, agitación, se siente inquieto)	0,98
8. Ansiedad (sentimiento de pánico)	0,97
11. Estado de ánimo depresivo (se siente desanimado, triste, a punto de llorar, con falta de energía, cambios de humor, sensación de que nada sirve para nada)	0,96

Figura 2.

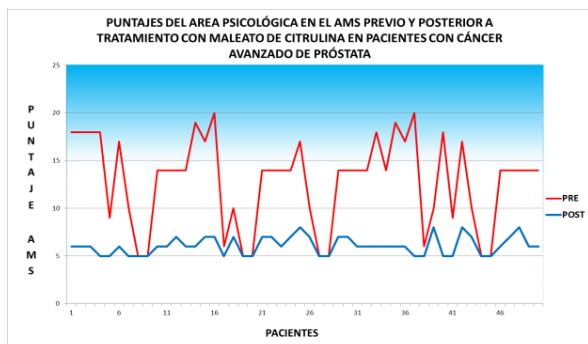
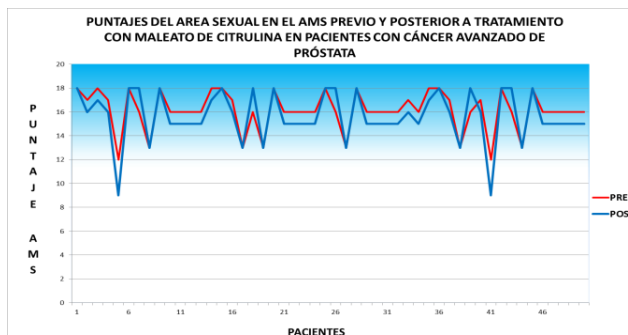


Figura 3.



DISCUSIÓN

El Maleato de Citrulina ha sido considerado desde hace varios años como una herramienta efectiva para mejorar condiciones como la astenia, rendimiento físico, desde el punto de vista cardiovascular e incluso se ha propuesto como agente de efectos beneficiosos sobre el área sexual (1,2,3,5). La evidencia que podemos encontrar en la literatura es realmente escasa e incluso confusa ya que no logran delimitar cuales son las reales ventajas y mitos alrededor de la terapia con Maleato de Citrulina.

Se puede intervenir el metabolismo para corregir los tiempos de recuperación física, la astenia a través de lograr un mayor aporte de ATP en el ciclo de Krebs, además, disminuyendo la acumulación de ácido láctico muy relacionado con la astenia y por último recidando y eliminando amonio por su participación en el ciclo de la urea. Una de las razones que han llevado a continuar estudios con este fármaco además de sus efectos benéficos, es la seguridad farmacológica de la molécula.

En nuestro estudio logramos probar que el uso de Maleato de Citrulina logra tener un impacto favorable sobre la calidad de vida. Y se logró delimitar, con absoluta claridad que el Maleato de Citrulina logra su efecto sobre la sensación de bienestar del paciente a través de los componentes somatovegetativos, psicológicos y en menor medida también otorga beneficios en el área sexual apoyando experiencias como la de Cormio, en la cual recomiendan la citrulina como una alternativa farmacológica para la disfunción eréctil leve a moderada(6).

CONCLUSIONES

El tratamiento con maleato de citrulina disminuye la puntuación total del cuestionario AMS lo cual se traduce en una mejoría de la calidad de vida. Las subareas donde se evidenció esta mejoría fueron mayormente la psicológica y somatovegetativa. La sexual lo hizo pero en menor proporción. El uso de maleato de citrulina puede considerarse como una alternativa para incrementar la calidad de vida en pacientes sometidos a bloqueo androgénico total por cáncer avanzado de próstata.

REFERENCIAS

1. J. Ibáñez, J. Roca, L. Palacios, M. Riera y J. Palomeque. Efecto del Malato de cítrulina sobre el rendimiento físico. Departamento de Bioquímica y Fisiología, Universidad de Barcelona. APUNTS-1989-Vol. XXVI. <http://www.apunts.org>
2. Joaquín Perez-Guisado y Philip M. Jakeman. Citrulline malate enhances athletic anaerobic performance and relieves muscle soreness. Department of Medicine, University of Córdoba, Córdoba, Spain.
3. Kamiyama Ricardo. Eficacia clínica de malato de citrulina en fatiga. Ministerio de Salud Barranca. Rev Farmacol Terap (Lima) 6 (1-2), 1999.
4. Greenfield Diana et al. Quality of Life, Self-Esteem, Fatigue, and Sexual Function in Young Men After Cancer. American Cancer Society. Sheffield, United Kingdom. March 15, 2010. www.interscience.wiley.com
5. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to citrulline-malate and faster recovery from muscle fatigue after exercise pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2012;10(5):2699. [13 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2012.2699. Disponible en: : www.efsa.europa.eu/efsajournal.
6. Cormio Luigi et al. Oral L-Citrulline supplementation improves erection hardness in men with mild eréctil dysfunction. Urology. 77: 119-122, 2011.
7. Gualberto Buela Casal et al. Evaluación de Calidad de Vida. Universidad Autónoma de Madrid. Manual de Evaluación en Psicología clínica y de la Salud. Páginas: 1045-1070. Madrid. 1996.
8. Urzúa Alfonso y Caqueo-Urizar. Calidad de Vida: una revisión teorica del concepto. Terapia Psicológica. Chile. 2012. Vol 30 N1, 61-71
9. Fernandez Gloria y Rojo Fermina. Calidad de Vida y Salud: Planteamientos Conceptuales y Métodos de Investigación. Universitat de les Illes Balears. 2005. Num 5, pp. 117-135.
10. Moncada Ignacio. Testosterone and men's quality of life. The Aging Male, December 2006;

- 9(4): 189–193. <http://www.hqlo.com>
11. Saad Fred et al. Skeletal Morbidity in Men with Prostate Cancer: Quality-of-Life Considerations throughout the Continuum of Care. *European Urology* 46 (2004) 731–740.
 12. Nguyen Paul, et al. Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy and Strategies to Mitigate Them. *EUROPEAN UROLOGY* 67 (2015) 825–836. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.010>
 13. L. A.J. Heinemann, T. Zimmermann, A. Vermeulent, C. Thiel and W. Hummel. A new 'aging males' symptoms' rating scale. *The Aging Male* 1999;2:105-114. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/13685539909003173>
 14. Isolde Daig et Al. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: review of its methodological characteristics. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003, 1:77 Disponible en: <http://www.hqlo.com/content/1/1/77>
 15. Moore Claudia, Huebler Doris, Zimmermann Thomas, Heinemann Lothar, Saad Farid, Thai Do Minh. The Aging Males' Symptoms Scale (AMS) as Outcome Measure for Treatment of Androgen Deficiency. *European Urology* 46 (2004) 80–87. Berlín, Germany.
 16. Heinemann LAJ, Saad F, Zimmermann T, Novak A, Myon E, Badia X, et al. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: update and compilation of international versions. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003;1:15 (1 May 2003). <http://www.hqlo.com/artides/browse.asp>
 17. Peter R. Carroll, MD. Report to the Nation on Prostate Cancer 2004. <http://www.medscape.com/prostatecancer>.
 18. M.E. Beutel et al. Correlations between Hormones, Physical, and Affective Parameters in Aging Urologic Outpatients. *European Urology* 47 (2005) 749–755.
 19. Bayne CE, et al. Treatment of the Primary Tumor in Metastatic Prostate Cancer: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Urol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.04.036>
 20. Kloz Laurence. Active Surveillance, Quality of Life, and Cancer-related Anxiety. *EUROPEAN UROLOGY* 64 (2013) 37–40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.01.009>.
 21. Bourke Liam, et al. Lifestyle Changes for Improving Disease-specific Quality of Life in Sedentary Men on Long-term Androgen-Deprivation Therapy for Advanced Prostate Cancer: A Randomised Controlled Trial. *EUROPEAN UROLOGY* 65 (2014) 865–872. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.040>
 22. Booth Neill, et al. Health-Related Quality of Life in the Finnish Trial of Screening for Prostate Cancer. *EUROPEAN UROLOGY* 65 (2014) 39–47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.11.041>.
 23. Bourke L, et al. Survivorship and Improving Quality of Life in Men with Prostate Cancer. *Eur Urol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.04.023>