

NOVEDADES DIAGNOSTICAS Y TERAPEUTICAS DEL DEFICIT DE TESTOSTERONA EN EL VARON ADULTO

Dr. Santiago Cedrés

Desde hace años, se habla de los riesgos que la mujer enfrenta al producirse su déficit hormonal, pero hoy también adquiere relevancia los cambios hormonales en el hombre cuando el reloj biológico marca 45 o 50.

A diferencia de la menopausia que de golpe deja a la mujer sin estrógenos, en los varones la caída de la T (Testosterona) es gradual, progresiva y a veces imperceptible. Esto provoca que la adaptación y acostumbamiento a los síntomas sea mejor. La consulta masculina relacionada con los trastornos asociados a la caída T está en aumento. Para las mujeres, el climaterio supone el fin de la reproducción, para los hombres no. Mientras que los hombres envejecen, los niveles de T caen, con un descenso acusado de la T libre en comparación con las concentraciones totales.

El Hipogonadismo de inicio tardío es un Síndrome clínico causado por la deficiencia androgénica que afecta adversamente las funciones de múltiples órganos y la calidad de vida del varón.

La prevalencia aumenta significativamente con la edad. También en hombres sanos (1-2).

En hombres de edad media, la incidencia del Hipogonadismo bioquímico varía de 2.1 – 12.8 % (3). La incidencia de baja testosterona sintomática en varones entre 40-79^a varía de 2.1-5.7 % (3,4).

Los bajos niveles de T se han asociado con diabetes, alteración del perfil lipídico, hipertensión arterial, insulinoresistencia y obesidad generando el síndrome metabólico, capaz de provocar un mayor riesgo de sufrir un accidente vascular o una enfermedad arterial coronaria. Por lo tanto, la causalidad inversa tiene que ser considerada, porque una enfermedad sistémica puede resultar en una disminución de los niveles de T. Así, la fuerza de estas asociaciones y la dirección probable de la causalidad debe ser cuidadosamente considerado. Además, estas condiciones pueden coincidir, por ejemplo, el

envejecimiento, niveles bajos de T, la disfunción eréctil y las enfermedades cardiovasculares están relacionadas entre sí. (1)

También se relaciona la baja testosterona con alteraciones cognitivas, del humor, de la fuerza y resistencia muscular y con la densidad mineral ósea (osteopenia/obesidad).

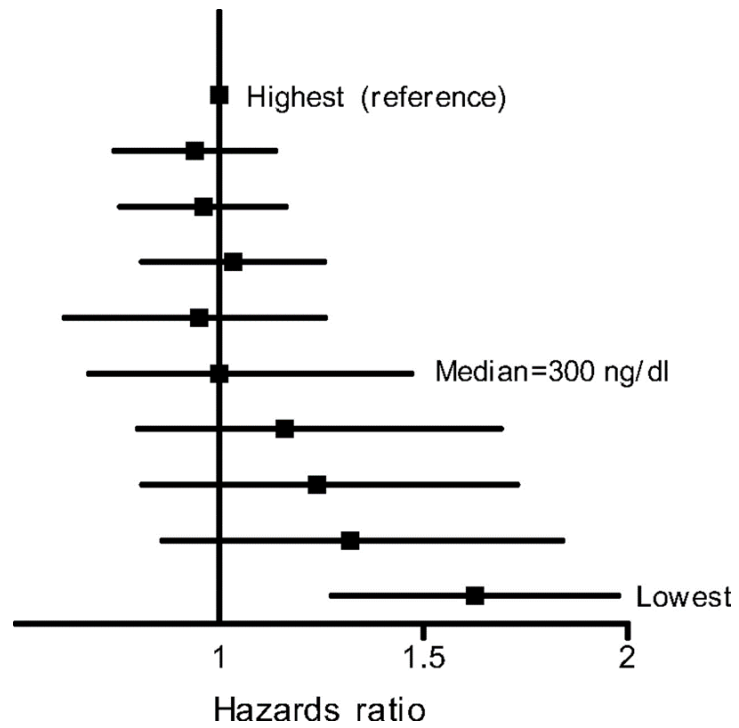
La última década ha sido testigo de importantes avances en el estudio y la comprensión del hipogonadismo masculino y los cambios naturales hormonales del envejecimiento masculino . A medida que la comprensión de los efectos biológicos del envejecimiento ha avanzado, también lo ha hecho la comprensión de los efectos sintomáticos que llevan a muchos hombres a buscar tratamiento.

HIPOGONADISMO Y MORTALIDAD

Araujo AB, et al publicaron en la Sociedad de Endocrinología de San Diego en el 2011 el trabajo sobre “Endogenous Testosterone and Mortality in Men”. De 820 estudios identificados, se incluyeron 21 y 12 fueron seleccionados para el meta análisis. 11 estudios de mortalidad, 16184 sujetos, 7 estudios de mortalidad cardiovascular 11831 sujetos. El seguimiento promedio fue 9.7 años, la edad promedio 61 y el nivel de testosterona 487 ng/dl. Concluyeron que el descenso de testosterona se relaciona con aumento de mortalidad cardiovascular y de cualquier causa (2).

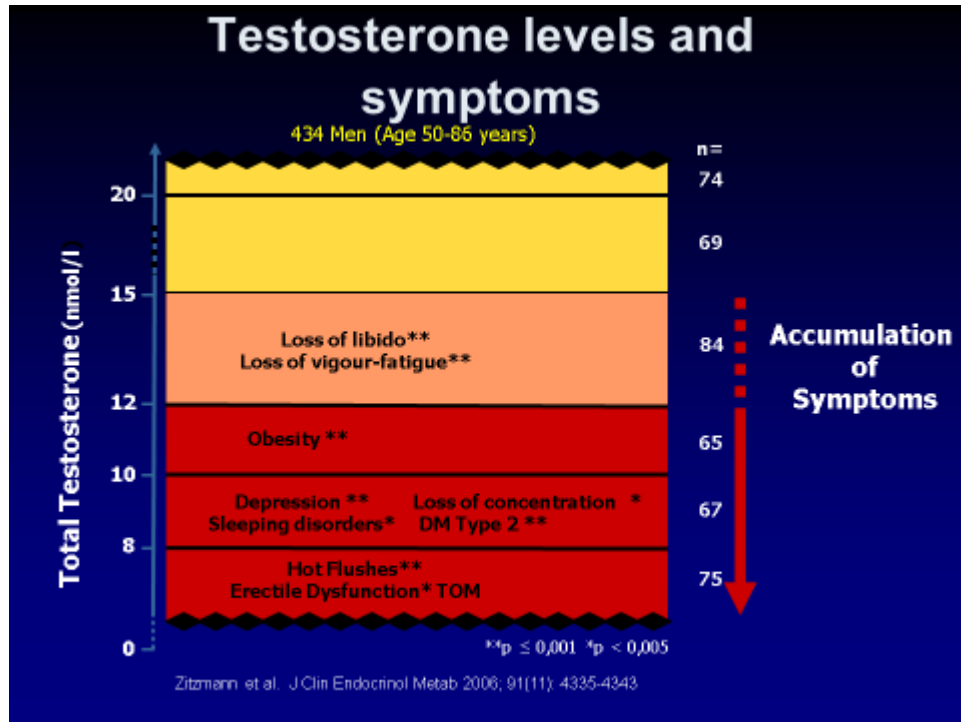
Laughlin, G. A. et al. publican en el J Clin Endocrinol Metab (2008) el análisis de todas las causas de mortalidad acorde a los descenso de testosterona ajustada por edad, IMC, perímetro de cadera, hábito tabáquico, uso de alcohol y ejercicio. (3)

Los resultados se ejemplifican en la siguiente gráfica:



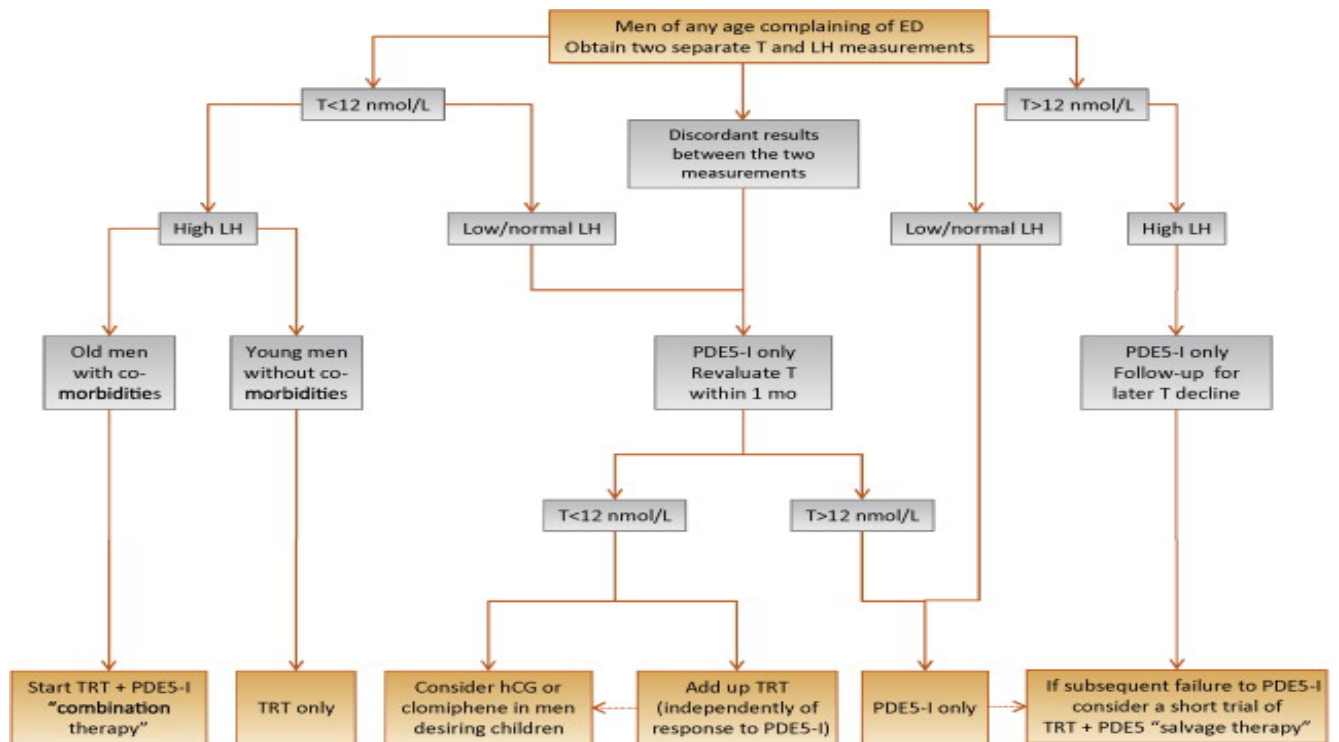
SINTOMAS DEL HIPOGONADISMO

El Prof. Dr. Zitzmann publica en en J Clinic Endocrinology and Metabolism en el 2006 los síntomas atribuibles al Hipogonadismo en función de los niveles de testosterona que cada paciente persenta (4) :



ALGORITMO DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICO

Andrea M. Isidori , Jacques Buvat Y Giovanni Corona publican en European Urology en el 2014 un análisis sobre el rol de la testosterona en la función eréctil, desde la fisiopatología a el tratamiento (6). Se ilustran las conclusiones a continuación:



TRATAMIENTO

Es consenso que se debe tratar solo el Hipogonadismo sintomático, y no solo los valores de laboratorio.

Los objetivos del tratamiento son: restaurar los niveles testosterona al rango fisiológico, revertir los signos y síntomas y prevenir las consecuencias negativas de salud a largo plazo por el déficit hormonal. (mortalidad, depresión y osteoporosis)

Se describen como complicaciones para el tratamiento de sustitución con testosterona (7-8)

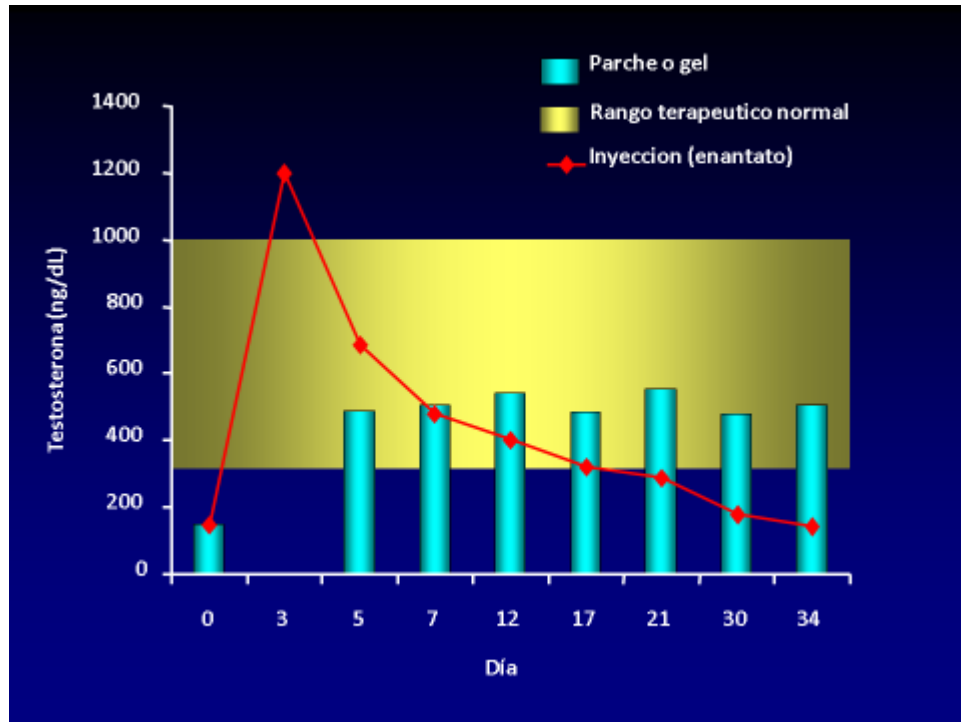
- La Sospecha o diagnóstico de carcinoma de próstata
- Sospecha o diagnóstico de cáncer de mama
- Nódulo o induración prostática
- PSA > 3ng/ml
- Hcto > 50%
- SAOS sin tratar
- Severa HBP sin tratar
- Insuficiencia cardíaca descompensada
- Deseo de paternidad.

El tratamiento primario ofrecido para la mayoría de los hombres con hipogonadismo sintomático sigue siendo reemplazo de T a través de diversos métodos de administración, incluyendo transdérmica, bucal (no existente en nuestro país todavía) e inyección intramuscular de corta y larga duración.

Las dos formulaciones de testosterona inyectada y el gel de testosterona existentes en nuestro país, presentan ventajas y desventajas.

Formulación	Administración	Ventaja	Desventaja
Enantato testosterona	IM Cada 2 -3 semanas	Acción corta por si debe ser interrumpida	Fluctuación de los niveles plasmáticos (9)
Undecanato de testosterona	IM Cada 10–14 semanas	Menor fluctuación	Larga acción, no puede ser interrumpida en caso de efectos secundarios.(10)
Testosterona transdérmica	Aplicación diaria	Sin fluctuación plasmática	Irritación de piel, riesgo de transferencia pasiva (a otras personas) (11)

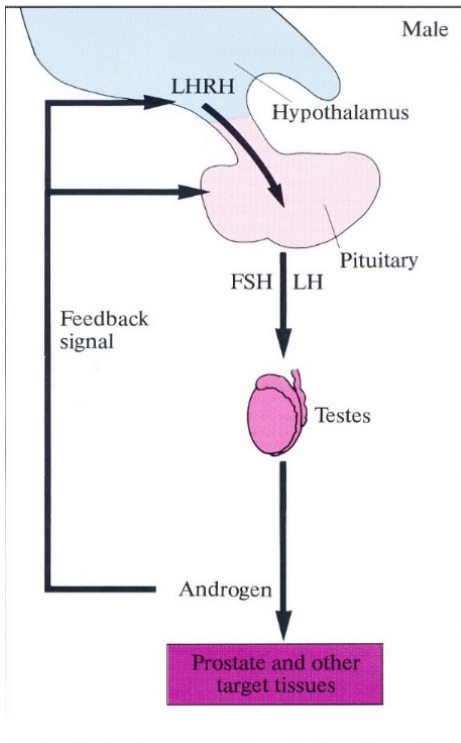
Bhasin S, et al. publican en el J Clin Endocrinol Metab. 1997 las variaciones plasmáticas de cada modalidad de administración de testosterona (inyección de enantato vs gel)



ADMINISTRACION DE TESTOSTERON EN PACIENTES CON DESEO DE FERTILIDAD

Aunque la administración exógena de T es eficaz en la elevación de T en el suero dentro del rango de normalidad y en la mejoría de los síntomas que el paciente presente, ejerce una retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis, genera la baja producción de la hormona luteinizante sérica (LH) y la hormona foliculo estimulante (FSH), lo que resulta en una menor producción endógena de T y disminución de la espermatogénesis (12).

Ha aumentado el interés en el uso de citrato de clomifeno (CC) para el tratamiento del hipogonadismo masculino y la infertilidad masculina. CC es un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM) que bloquea la inhibición de la retroalimentación de estradiol a nivel del hipotálamo, lo que aumenta la liberación pituitaria de LH y FSH. Estas dos hormonas luego de actuar sobre el testículo a través de Leydig y las células de Sertoli, respectivamente, pueden aumentar los niveles séricos de T y la espermatogénesis. La dosis recomendada son 3 veces a la semana 50 mg o diario para bloquear el feed back negativo a nivel hipotalámico (12).



CONTROLES DURANTE EL TRATAMIENTO

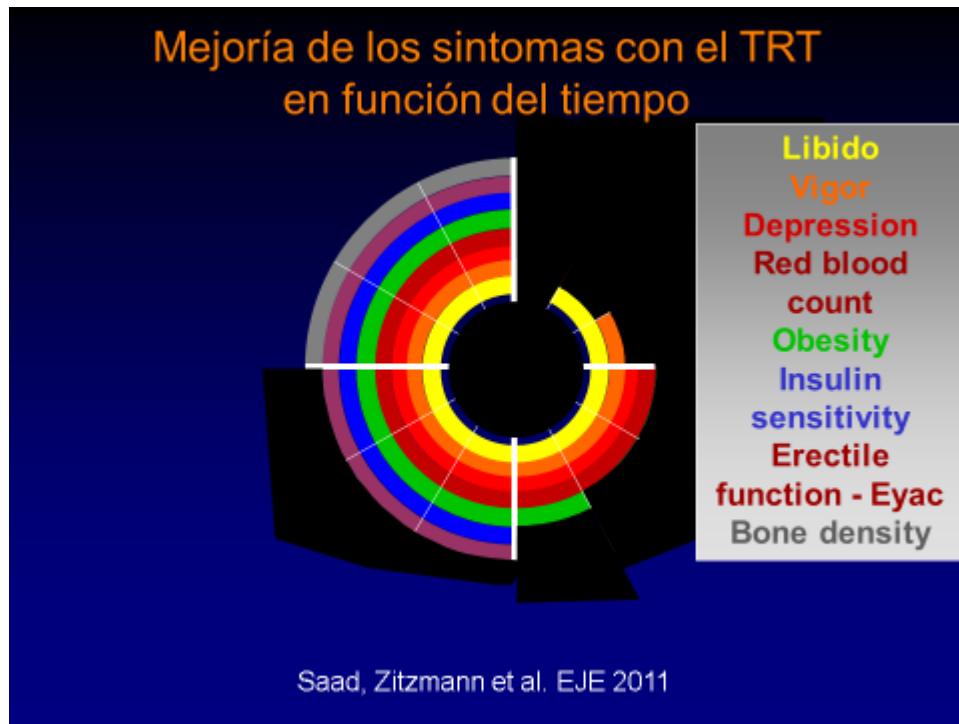
Es fundamental adecuar los niveles de testosterona para realizar el tratamiento efectivo. En ensayos clínicos, el ajuste de dosis ha sido necesario en 25-50% de los pacientes.

Las guías de la European Association of Urology 2016 indican monitorización del tratamiento de sustitución con testosterona (TRT) con:

- Densitometría ósea (DMO) : solo en hombres cuya DMO fue anormal previo al tratamiento
- Seguridad prostática: dosificación de Antígeno Prostático Específico
- Hematocrito: la elevación es el efecto secundario mas frecuente. Debe ser < 0.54 . Estimulación eritrocitosis: es evidente desde los 3 meses, con pico a los 12 meses.
- Efectos cardiovasculares: cuidado en pacientes con pre existencia de Insuficiencia cardíaca por la retención líquidos.

MEJORIA DE LOS SINTOMAS CON EL TRATAMIENTO DE SUSTITUCIÓN

El Prof. Dr. Zitzman ha descrito la mejoría de los síntomas en función del tiempo de remplazo hormonal.



Comienza la mejoría con la libido, luego mejora cronológicamente la falta de vigor, la depresión, aparece el aumento de GR, la mejoría de la obesidad e insulinoresistencia. Luego se ha descrito que mejora la función eréctil y los trastornos eyaculatorios y por ultimo mejora la densidad mineral osea.

Una alternativa para la detección de los hombres con hipogonadismo sería desarrollar las intervenciones no farmacológicas potencialmente aplicables a gran escala para mejorar o prevenir la declinación relativa a la edad de los niveles de testosterona. Por lo tanto, la terapia de reemplazo hormonal debe necesariamente ser acompañada de una vida sexual frecuente y satisfactoria, abandono de tabaquismo, ejercicio físico regular, sueño nocturno reparador y estrategias de manejo de estrés, ansiedad y trastornos adaptativos.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Morley JE, et al. Hypogonadism Task Force *Endocrine Pract.* 2002;8:439-456
- 2) Araujo AB, et al: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):3007-19

- 3) Laughlin, G. A. et al. Mortality and Testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:68-75
- 4) L Zitzmann et al. **Testosterone levels and symptoms** *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4335-4343
- 5) L Svartberg et al. Testosterona and weist circumference *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 657-663
- 6) Andrea M. Isidori , Jacques Buvat . A Critical Analysis of the Role of Testosterone in Erectile Function: From Pathophysiology to Treatment—A Systematic Review. *European Urology*, Volume 65, Issue 1, 2014, 99 - 112
- 7) L Bhasin S, et al. Testosterone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1995–10.
- 8) Nieschlag E, et al. Testosterone treatmente contraindications *Eur Urol.* 2005;48:1–4
- 9) Wang, C. el atl. Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men. *J Androl*, 2010. 31:457
- 10) Comhaire, FH Andropause: hormone replacement eherapy in the ageing male. *Eur Urol*, 2000. 38:655
- 11) Lakshman, K.M., et al. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging*, 2009. 4:397
- 12) Taylor F, Testosterone and Fertility. *J Sex Med* 2010; 47:34-67