

## SÍNDROME DE DEFICIENCIA DE TESTOSTERONA Y SU IMPACTO EN LA SALUD MASCULINA

### TESTOSTERONE DEFICIENCY SYNDROME AND ITS IMPACT IN ADULT MALE PATHOLOGY

CHRISTIAN HUIDOBRO A<sup>1</sup>, BÁRBARA HUIDOBRO B<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Urología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. <sup>2</sup>Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

#### RESUMEN

*El Síndrome de Deficiencia de Testosterona constituye hoy en día una entidad relevante dentro de las patologías del hombre adulto.*

*Contrariamente a los mitos existentes, la evidencia científica actual demuestra que la Testosterona no sólo está involucrada en el área sexual y reproductiva, sino también en muchos otros sistemas como el cardiovascular, el metabolismo lipídico, la composición corporal, el metabolismo óseo, la función cerebral y el sistema hematopoyético. En todos ellos, su deficiencia puede generar serios efectos que implican un severo impacto en la calidad de vida del hombre mayor.*

*Por otra parte, el conocimiento médico actual permite hoy en día reemplazar esta hormona sin temores. Sabemos que la testosterona no induce la aparición de cáncer de próstata así como también aquellos hombres con testosterona plasmática baja tienen más riesgo de hacer este cáncer así como también más agresivos.*

*El reemplazo hormonal, con la consecuente restauración de los niveles plasmáticos de testosterona genera una mejoría en cada uno de los sistemas afectados lo que finalmente se traduce en una mejoría en la calidad de vida.*

*Palabras claves: Deficiencia androgénica, testosterona, terapia hormonal.*

#### ABSTRACT

*The testosterone deficiency syndrome is currently a well established entity amongst adult male pathology. Current evidence demonstrates testosterone involvement not only in sexual and reproductive physiology but also as an active participant in other systems. Cardiovascular system, lipid metabolism, body composition, bone metabolism, brain function and hemathopoyetic system are all severely affected by androgen deficiency. It is well known that testosterone administration does not induce prostate cancer nor it is associated with a higher risk of high grade cancer in the hypogonadic male. Now a days testosterone can be administered without fear.*

*Hormone replacement therapy with normalization of plasmatic testosterone levels is associated with a recovery of all systems affected and consequently an improvement in quality of life.*

*Key words: Androgenic deprivation, testosterone, hormonal therapy*

Correspondencia a: Prof. Dr. Cristián Huidobro A, Departamento de Urología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

E-mail: christianhuidobro@gmail.com

Recibido: 18 de mayo de 2009. Aceptado: 02 de junio de 2009.

## INTRODUCCIÓN

El creciente aumento en la población mundial<sup>1</sup>, especialmente como consecuencia del aumento de hombres y mujeres por sobre los 60 años implicará la aparición de una serie de patologías relacionadas con el envejecimiento. Tanto las políticas gubernamentales como el conocimiento y la participación activa de especialistas en estas distintas áreas se hace necesaria para prevenir y tratar las consecuencias que ésta tienen en la salud de esta población.

Por otro lado, se evidencia un aumento significativo en las expectativas de vida de la población, existiendo una diferencia cada vez mayor entre el hombre y la mujer<sup>2</sup>, siendo esta última quien vive hoy en día en promedio, al menos cinco años más que el hombre.

Este traspaso de la denominación del sexo débil de la mujer al hombre parece evidente; la pregunta es: ¿por qué sucede esto?

Es ampliamente aceptado en la literatura que hombres y mujeres son diferentes:

- Los hombres escuchan diferente.
- Los hombres son más llevados de sus ideas.
- Creen que son más autosuficientes.
- No les gusta buscar ayuda.
- Prefieren ignorar las necesidades de salud por miedo a perder status en su trabajo.
- Rechazan compartir aspectos íntimos de salud por miedo a aparecer débiles y vulnerables.
- Están menos dispuestos a estrategias preventivas en salud que la mujer.

Las estrategias propuestas con la finalidad de cambiar esta situación estarán orientadas a áreas como Salud cardiovascular, Cáncer de piel y Gastrointestinal, Salud Mental, Depresión, Aspectos Nutricionales, Búsqueda de factores de riesgo, Salud prostática y sexual.

En relación a esto último existen algunas patologías relevantes como son Síntomas del Tracto Urinario Bajo (LUTS), generalmente por Hiperplasia benigna de la próstata, diagnóstico precoz del Cáncer de Próstata (CaP), Disfunción Eréctil (DE), y finalmente el Reemplazo Hormonal ("andropausia", hipogonadismo, síndrome de deficiencia de testosterona), este último de especial relevancia además por su vinculación con todas las otras patologías mencionadas.

## DEFINICIÓN

Hay algo que descansa en el corazón de todas las "cosas" masculinas. Determina en parte su personalidad y comportamiento, lo hace un reproductor, un amante, un guerrero y un conquistador, en pocas palabras, lo hace un hombre. Este destacable algo se denomina testosterona. En los últimos años hemos asistido a la aparición de importante evidencia científica que relaciona su disminución con importantes consecuencias en la salud masculina. El reloj biológico del hombre<sup>3</sup> determina que a partir de los 30 años se produce un descenso progresivo de la testosterona, lo que se traducirá en un deterioro sostenido de una serie de funciones que destacaremos en esta oportunidad.

Se define como Síndrome de Deficiencia de Testosterona como un "Síndrome bioquímico asociado al envejecimiento y caracterizado por una deficiencia en los niveles plasmáticos de testosterona con o sin disminución de la sensibilidad genómica a andrógenos. Puede significar un marcado deterioro en la calidad de vida y afectar negativamente la función de múltiple órganos"<sup>5</sup>.

Entre los signos y síntomas más destacados están: disminución de la densidad mineral ósea, masa muscular y fuerza, aumento de la obesidad abdominal, pérdida progresiva de la libido, disfunción erectiva, disminución de la hematopoyesis, depresión, deterioro de la función cognitiva y disminución de la sensación de bienestar general.

## DIAGNÓSTICO

La aparición de signos y síntomas mencionados anteriormente en conjunto con la detección de niveles bajos de testosterona en sangre hacen el diagnóstico de esta entidad. No hay consenso sobre los valores normales de testosterona, debiendo considerar ajustes por edad, sin embargo, es generalmente aceptado que niveles menores a 10 nmol/l de testosterona total, 0,255 nmol/l de testosterona libre son consistentemente anormales. Para la testosterona biodisponible un nivel bajo 3,8 nmol/l ha sido recomendado. Este último parámetro puede ser calculado en base al valor de testosterona total y de SHBG (proteína transportadora) en [www.issam.ch/freetests.htm](http://www.issam.ch/freetests.htm)

Se utiliza como herramienta diagnóstica un cuestionario (ADAM)<sup>4</sup> que ha sido estandarizado y se aplica a cada paciente. Las preguntas realizadas son:

1. ¿Disminución de la libido?
2. ¿Disminución de la energía?
3. ¿Disminución de fuerza muscular?
4. ¿Disminución de talla?
5. ¿Menos sensación de bienestar?
6. ¿Depresión y ansiedad?
7. ¿Calidad de las erecciones?
8. ¿Capacidad deportiva?
9. ¿Se queda dormido después de las comidas?
10. ¿Rendimiento laboral?

Un cuestionario es positivo si las respuestas son afirmativas en las preguntas 1 ó 7, o a tres preguntas cualquiera.

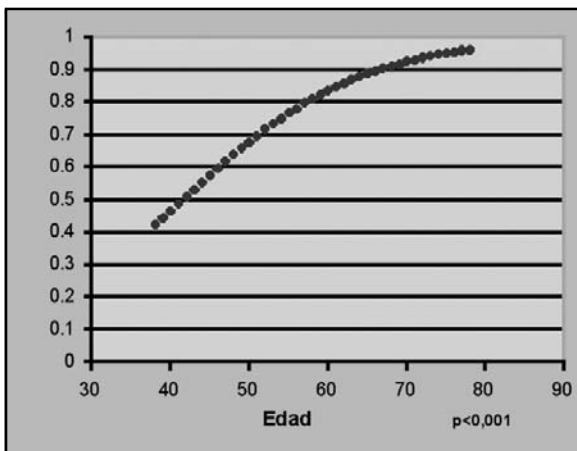


Figura 1.

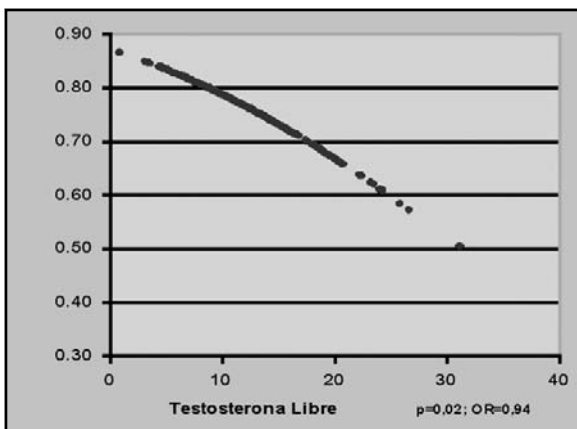


Figura 2.

Hemos analizado la asociación de este cuestionario en hombres chilenos mayores de 45 años y los niveles de testosterona observando los resultados que se presentan en las siguientes figuras (Figuras 1 y 2)<sup>6</sup>.

#### Sistema óseo

Es reconocido que la densidad mineral ósea (DMO) disminuye con la edad en el hombre, y que además se correlaciona con los niveles de testosterona biodisponible, pero no siempre con la testosterona total, así como también con los niveles de estradiol biodisponible y algunas veces con el estradiol total<sup>7</sup>. Por esta razón la frecuencia de fractura de cadera es tan frecuente en el hombre como en la mujer. La terapia de reemplazo con undecanoato de testosterona significa un incremento en la densidad mineral ósea (Figura 3).

#### Composición corporal

Sarcopenia es definida como la pérdida de la masa y fuerza muscular que ocurre con el envejecimiento. Está asociada a disminución en el rendimiento funcional físico, discapacidad, fragilidad y aumento del riesgo de caídas. Si bien la fisiopatología de la sarcopenia es multifactorial, el estado de hipogonadismo y disminución de los andrógenos juega un importante rol. Existe

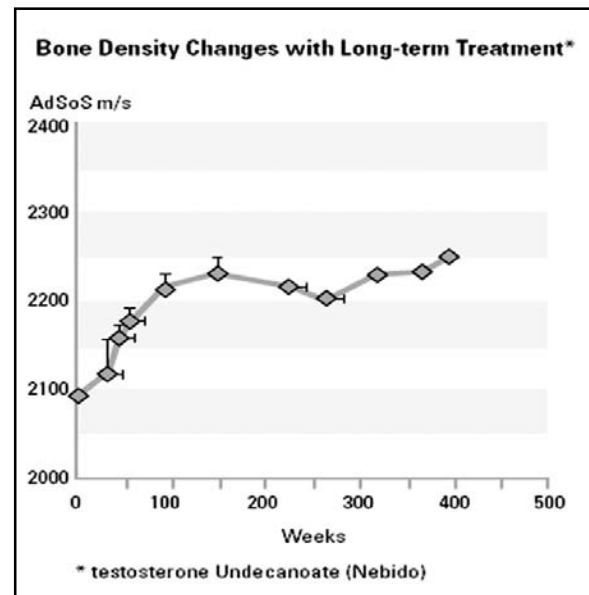


Figura 3.

además un claro aumento de la masa grasa, especialmente abdominal, una disminución en la masa magra, y un aumento en el índice de masa corporal, situación que ha sido demostrado tener un claro factor de riesgo cardiovascular<sup>8</sup>.

#### *Sistema cardiovascular*

La incidencia y mortalidad cardiovascular aumenta con el envejecimiento. La deficiencia de testosterona está asociada a dislipidemia<sup>9</sup>, aumento de la masa corporal, alteraciones de la fibrinólisis, resistencia a la insulina y obesidad abdominal. Por otra parte, predice en forma independiente el desarrollo de diabetes mellitus tipo II. Todos estos factores contribuyen a que el hipogonadismo está asociado con un aumento del riesgo cardiovascular<sup>10</sup>.

#### *Función cerebral*

La prevalencia de depresión en el hombre que envejece es baja, siendo la distimia más frecuente. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con depresión tienen niveles de testosterona plasmática menores comparados con controles sanos. Estos mismos hallazgos son comunes en pacientes con distimia.

La función cognitiva disminuye con la edad. Algunos estudios han demostrado que hombres con niveles bajos de testosterona tienen deteriorada la función cognitiva, evidenciando un menor rendimiento en la memoria visual y fluidez verbal.

#### *Función sexual*

Estudios epidemiológicos han demostrado que adecuados niveles de testosterona en el plasma son necesarios para mantener la libido normal y que esta disminuye con la edad.

La deficiencia de testosterona disminuye la libido, particularmente cuando los niveles de esta son muy bajos.

Por otra parte, numerosos estudios evidencian un incremento en la prevalencia de disfunción eréctil y severidad de esta con la edad<sup>11</sup>.

La deficiencia de testosterona parece jugar un importante rol en esta deterioro a través de varios mecanismos: una disminución en la relajación de la musculatura lisa a nivel del cuerpo cavernoso, disminución en la concentración del óxido nítrico, un aumento en la actividad apoptótica de las células musculares lisas, aumento de la sensibilidad adrenérgica y disminución de la expresión de receptores a fosfodiesterasa 5.

Se ha demostrado además una estrecha relación entre la deficiencia de testosterona, el síndrome metabólico y la disfunción eréctil, es decir pacientes con glucosa elevada en sangre, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad tienen claramente una prevalencia aumentada de trastornos de la erección, siendo esta última considerada hoy en día un elemento de alerta de riesgo cardiovascular (Figura 4).

La fisiopatología está constituida por una disfunción endotelial, aterosclerosis que induce

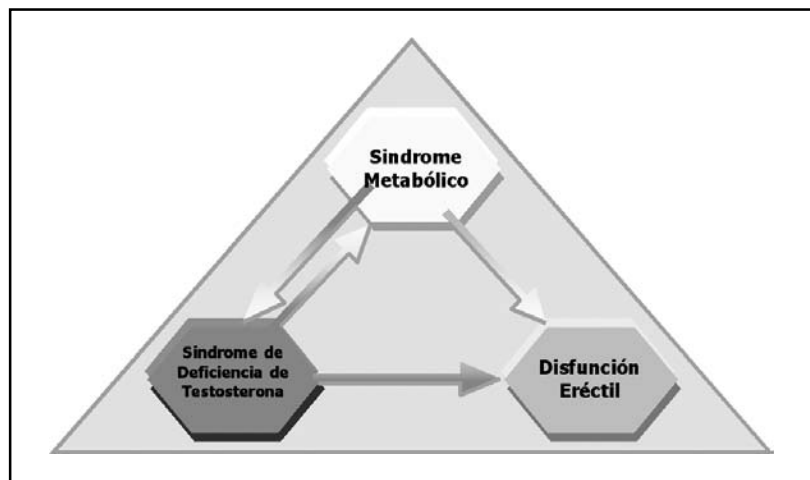


Figura 4.

isquemia en el cuerpo cavernoso con fibrosis consecutiva lo que lleva a un trastorno del fenómeno venooclusivo. Por otra parte, el aporte de testosterona en pacientes con hipogonadismos, ha demostrado permitir una mejor respuesta a inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Esta asociación se basa en que los andrógenos son responsables del trofismo del cuerpo cavernoso mejorando los mecanismos venooclusivos, aumentando la concentración de óxido nítrico y disminuyendo la apoptosis en las células musculares lisas<sup>12</sup> (Figura 5).

### Próstata

La Hiperplasia Benigna de la próstata (HPB) es un agrandamiento de la próstata que provoca en grado variable una obstrucción uretral que se caracteriza por la aparición de síntomas del tracto urinario bajo (LUTS) y flujo urinario bajo. El volumen prostático y los LUTS se incrementan con la edad.

No se ha documentado una asociación entre los niveles de testosterona y la aparición de LUTS o la reducción del flujo urinario, ni tampoco con el riesgo de desarrollar una HPB.

El miedo de tener cáncer de próstata está profundamente arraigado entre médicos y pacientes, ésta por ser la segunda causa de muertes por cáncer en hombres mayores de 50 años. Además, muchos datos apoyan una conexión entre hormonas y el cáncer de próstata, pero el valor predictivo de la testosterona plasmática y los niveles de PSA es in-

satisfactorio. Estudios prospectivos han entregado resultados conflictivos con una contradicción al parecer fundamental: mientras más bajo es el nivel de testosterona en el plasma, se observa una incidencia más alta de carcinoma de próstata<sup>13</sup>, siendo éstos de mayor agresividad y, por lo tanto, con una menor sobrevida.

Recientemente han sido publicados algunos estudios que sugieren incluso tratar a pacientes hipogonádicos que hayan sido tratados y curados de un cáncer de próstata, así como también prevenir la aparición de este cáncer con el uso de ella.

### TRATAMIENTO

En general, en la actualidad hay consenso en cuanto a que hombres sintomáticos y con bajos niveles plasmáticos de testosterona deben ser tratados. El aporte de andrógenos puede ser por varias vías incluyendo la oral, transcutánea e intramuscular y debe ser considerado en forma permanente. Entre las alternativas intramusculares están los propionatos, fenil propionatos y enantatos (Figura 6) en los cuales la vida media y duración en sus formulaciones de depósito dependen del vehículo oleoso. Esta última forma ha sido una de las más usadas, en aplicaciones cada 14-21 días, sin embargo, las amplias fluctuaciones en los niveles séricos que implica cambios marcados en el equilibrio psicológico y comportamiento sexual de los pacientes ha llevado a buscar

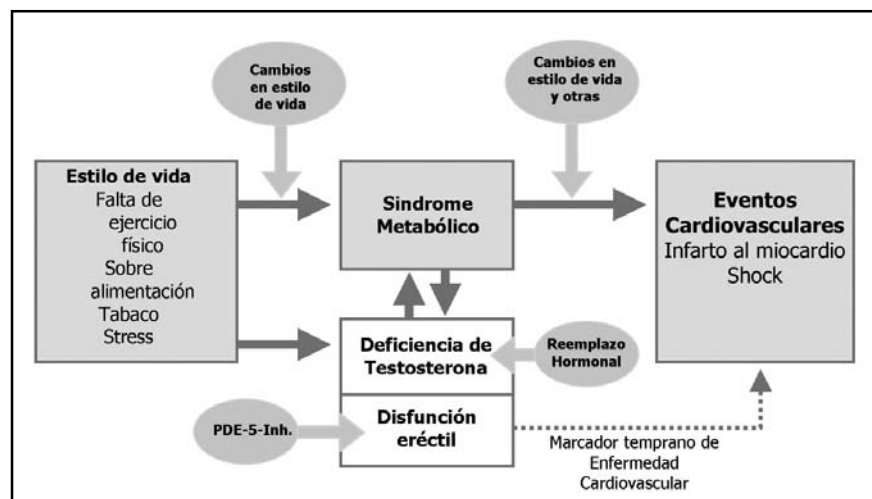


Figura 5.

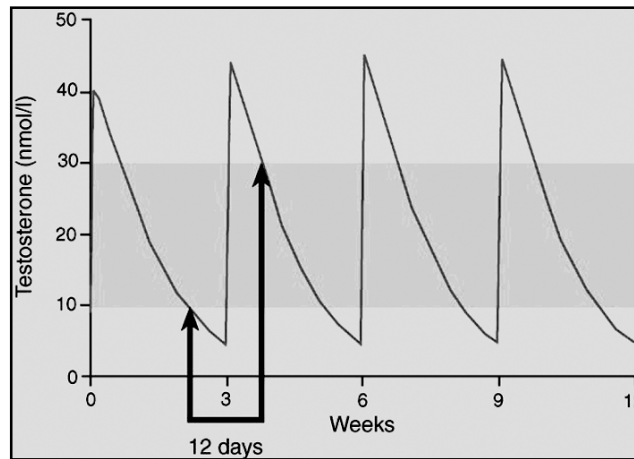


Figura 6.

nuevas y más cómodas formulaciones para el reemplazo hormonal. Uno de los compuestos más usados hoy en día es el undecanoato de testosterona de acción prolongada (NEBIDO®) vía intramuscular, el que se administra entre 10 a 12 semanas, logrando mantener niveles plasmáticos de testosterona estables durante este período. Dada la farmacocinética de esta formulación y la comodidad de su aplicación, la hacen especialmente preferida por los pacientes (Figura 7).

Las formulaciones orales de testosterona también han sido usadas, sin embargo, su errática absorción y biodisponibilidad, asociada a los riesgos

inherentes al metabolismo hepático de andrógenos, los hace particularmente no recomendables.

Otra forma de uso de testosterona la constituye la formulación en sistemas de liberación de gel en absorción cutánea (Testogel®, Testim®, Actiser®). Estas administran testosterona al 1% en dosis de 5 a 10 gr diarios (50-100 mg Testosterona) y se aplican en el abdomen, hombros o extremidades superiores. Al suspender su aplicación, los niveles de testosterona vuelven a los niveles originales a las 72-96 horas, lo que permitiría la rápida desaparición de efectos adversos que se hayan originado con la terapia de reemplazo.

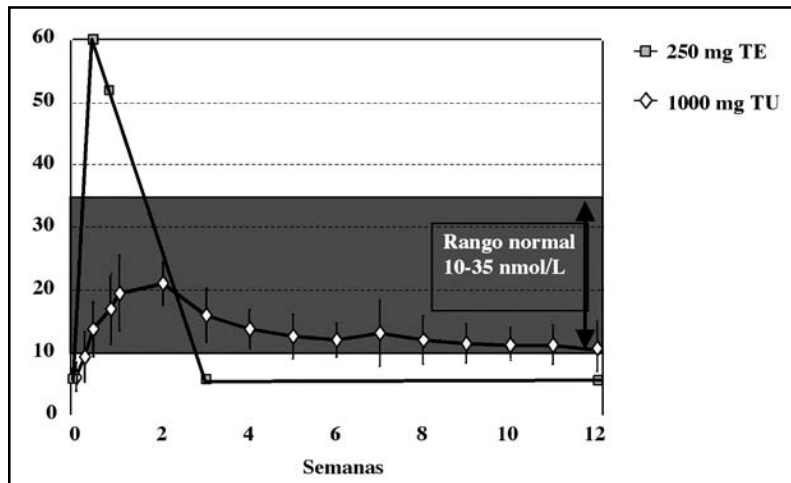
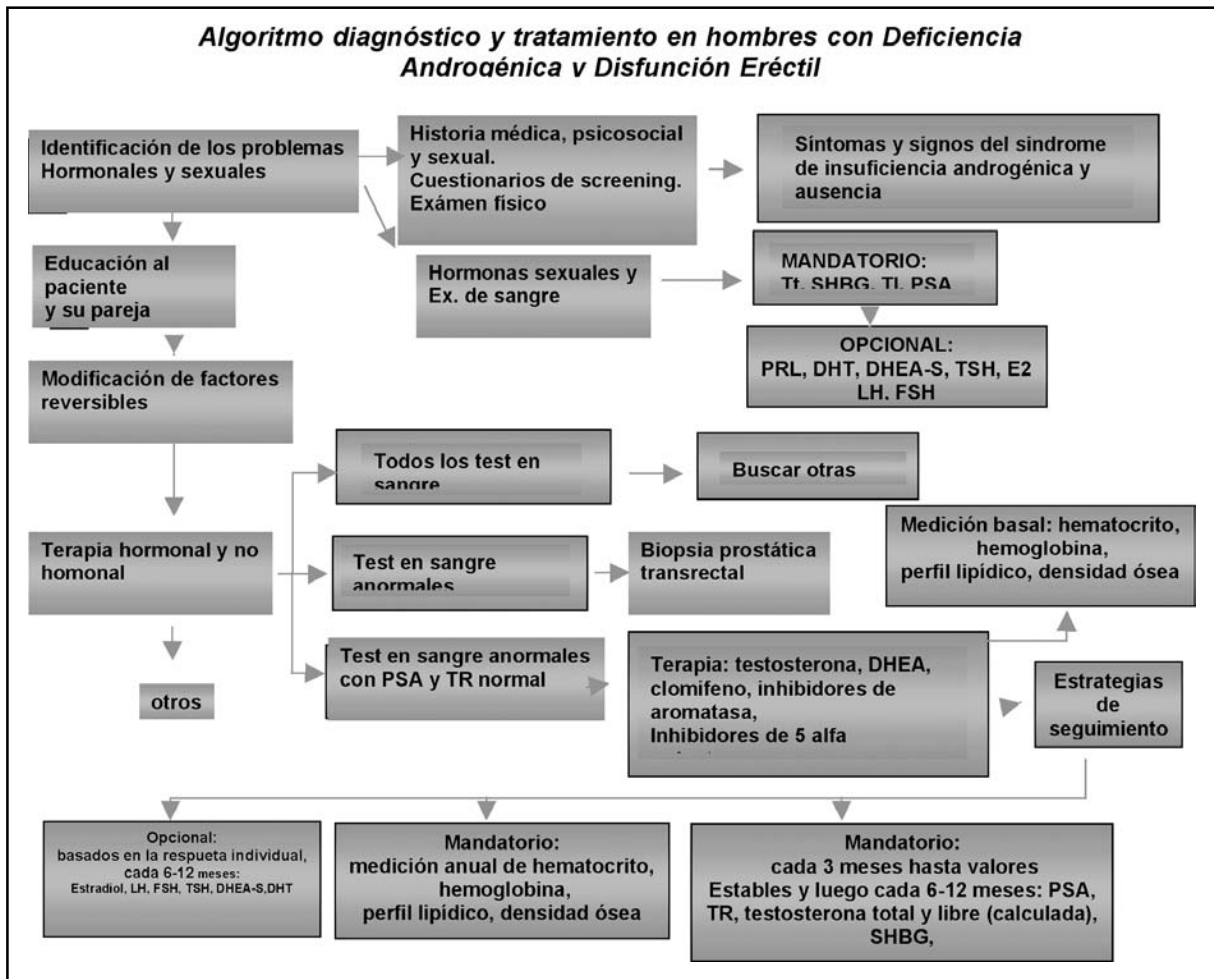


Figura 7.



Debemos tener presente algunas recomendaciones:

HPB con obstrucción urinaria moderada a severa es una contraindicación relativa de administración de testosterona.

El cáncer de próstata y mama son contraindicaciones absolutas.

Hombres sometidos a tratamiento curativo de cáncer de próstata, que permanecen clínica y bioquímicamente libres de recurrencia pueden ser candidatos a reemplazo hormonal bajo estricto control.

El monitoreo de hombres que reciben Testosterona exógena es esencial y constituye una seria responsabilidad para el médico.

Este monitoreo debe incluir, además de los síntomas, el tacto rectal y PSA, Hematocrito y Perfil lipídico. Esto debe repetirse a los 3, 6 y 12 meses luego de iniciada la terapia, para continuar anualmente.

Con la terapia de reemplazo debiéramos esperar beneficios en todos los sistemas previamente analizados, es decir:

- Aumento de la masa magra.
- Disminución en la masa grasa y la grasa abdominal.
- Aumento en la masa muscular y fuerza.
- Aumento en la densidad mineral ósea, disminución de fracturas.
- Mejoría en la función física.
- Mejoría de la función cerebral.
- Aumento de la libido y función sexual.
- Mejoría en la sensación de bienestar, energía.
- Disminución de la irritabilidad y depresión.
- Aumento de la función cognitiva.
- Mejora la calidad del sueño.
- Aumento del hematocrito.
- Disminución del riesgo cardiovascular.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. UN Department for Economic and Social Information and Policy Analysis, 1995 Diczfalusy E. *Aging Male* 1998.
2. National Center for Health Statistics: 2000
3. *Science* Oct 1997; 278: 17.
4. ADAM Questionnaire. Morley JE, Charlton E, Patrick P et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; 49: 1239-42.
5. MORALES, LUNENFELD. *Aging Male* 2002; 5: 74-86.
6. HUIDOBRO C ET AL. *Rev Chil Urología* 2005.
7. Burger et al. 1998; Khosla et al. 2001; Kenny et al. 2000; Amin et al. 2000; Szulc et al. 2001; Legrand et al. 2001
8. FORBES AND REINA. *Metabolism* 1970; 19: 653-63.
9. Goodman-Gruen and Barrett-Connor, 1996; Gyllenborg et al, 2001; Glueck et al, 1993.
10. ENGLISH ET AL. *Eur Heart J* 2000; 21: 890-4.
11. HUIDOBRO ET AL. *Rev Chil Urol* 2001.
12. SHABSIGH ET AL. *J Urol* 2004; 172: 658-63.
13. COMHAIRE FH. Hormone replacement therapy in the aging male. *Eur Urol* 2000; 38: 655-62.