

## **PACIENTE CON SÍNDROME DE DÉFICIT DE TESTOSTERONA TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL**

Estefanía Linares Espinós, Juan I. Martínez-Salamanca, Abraham Morgentaler<sup>1</sup>, Ignacio Moncada<sup>2</sup>, Luis del Portillo, Marta Rodríguez-Izquierdo, Jennifer Areche y Joaquín Carballido.

Servicio y Cátedra de Urología. Área de Medicina Sexual. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda.

<sup>1</sup>Division of Urology. Beth Israel Deaconess Medical Center. Harvard Medical School. Boston. Massachusetts. United States.

<sup>2</sup>Servicio de Urología. Hospital de la Zaruela. Madrid. España.

**Resumen.-** El síndrome de déficit de testosterona (SDT) define un cuadro clínico y bioquímico asociado a la edad que produce un detrimento en la calidad de vida de estos pacientes. Estudios recientes abogan por la seguridad del tratamiento hormonal con testosterona en pacientes con historia de cáncer de próstata (CP) al no haberse demostrado inducción de este tumor. Un total de cinco publicaciones presentan resultados de 110 pacientes tratados con testosterona con historia de CP intervenidos mediante prostatectomía radical (PR). Solo un paciente presentó recidiva bioquímica durante el tratamiento sustitutivo.

La terapia de reemplazamiento con testosterona ha de ser indicada en pacientes seleccionados que se encuentren sintomáticos y con historia de cáncer localizado de bajo riesgo tratado de manera satisfactoria y buen control oncológico. Las cifras de testosterona a alcanzar y mantener serán las mínimas eficaces que permitan obtener una respuesta sintomática. Una correcta y adecuada información de los beneficios y potenciales riesgos han de ser entendidos y aceptados por el paciente.

**Palabras clave:** Síndrome de déficit de testosterona. Tratamiento sustitutivo testosterona. Prostatectomía radical.

**Summary.-** Testosterone Deficiency Syndrome is associated with age. Recent studies advocate for the safety of hormonal treatment with testosterone in patients with history of Prostate Cancer (PC), once disease-free survival is confirmed. A total of five publications describe 110 patients treated with testosterone replacement therapy, having a history of PC, who had undergone radical prostatectomy (RP). Only one patient had biochemical recurrence during replacement therapy.

Testosterone replacement therapy must be indicated in selected patients with history of low risk localized prostate cancer treated satisfactorily who are symptomatic and have good oncological control. The testosterone levels to achieve should be the minimum effective to obtain a symptomatic response. Adequate information on the benefits and potential risks must be understood and accepted by the patient.



### CORRESPONDENCIA

J. I. Martínez-Salamanca  
Cerro del Castañar, 8 Letra C (Chalet)  
28034 Madrid (España)

jims09@me.com

**Keywords:** *Testosterone deficiency syndrome. Testosterone replacement therapy. Radical prostatectomy.*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) es el tumor sólido más frecuente en varones, su incidencia actual está en aumento debido al cribado universal en países desarrollados con más de 500.000 casos por año, a expensas de un incremento en CP localizado de bajo riesgo (1,2). Actualmente existe un debate abierto acerca de si el sobrediagnóstico ha llevado a un sobretratamiento en éste perfil de paciente. Sin entrar en las diferentes opciones de tratamiento en el CP de bajo riesgo, la situación actual demuestra un incremento de pacientes con historia de CP tratado, sin evidencia de recurrencia de su enfermedad. Se suele tratar de pacientes entre la 6ª y 7ª década de la vida que presentarán o no complicaciones derivadas de su tratamiento quirúrgico o radioterápico, así como la coexistencia de otras patologías entendidas como comórbidas frecuentes en la población de ese rango de edad.

Entre las patologías asociadas al envejecimiento existe una demostrada disminución de testosterona con la edad. El síndrome de déficit de testosterona (SDT) define un cuadro clínico y bioquímico asociado a la edad que produce un detrimento en la calidad de vida de estos pacientes (3). La prevalencia del SDT se sitúa aproximadamente en un 6%, y existen diversas publicaciones que demuestran el envejecimiento como causante de un hipogonadismo en el adulto de causa multifactorial que puede incluir disminución en número de células de Leydig, disminución de testosterona total y libre así como el aumento de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), presentándose con la edad una disminución fisiológica de la testosterona biodisponible (0,4%-2% por año, desde los 40 años de edad) (4), acompañada de una controvertida pérdida en el ritmo circadiano del control de la misma (5,6).

El cuadro, de inicio generalmente insidioso, esta compuesto por síntomas como disminución de la libido, disfunción eréctil, accesos de calor, cambios de comportamiento, apatía, fatiga, astenia, irritabilidad, tendencia a la depresión, alteraciones del sueño, pérdida de masa y fuerza muscular, aumento de grasa visceral, redistribución de tejido adiposo con aumento de perímetro abdominal, disminución de vello, disminución de densidad ósea, alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina, siendo éstos

de curso progresivo (4). No existe evidencia hasta la fecha que apoye un cribado poblacional de SDT (7), pero en aquellos pacientes sintomáticos el estudio de perfil hormonal es obligado. Las cifras han de ser confirmadas con una segunda determinación, considerando patológicos niveles inferiores a 250ng/dl testosterona total.

El tratamiento de elección es la terapia hormonal sustitutiva con testosterona en los pacientes sintomáticos (8). Es de vital importancia, aportar también cambios en los hábitos de vida con medidas generales como pérdida de peso y vida activa, pues recientes estudios asocian el SDT con el síndrome metabólico (9).

Un alto porcentaje de los pacientes diagnosticados de CP son tratados con intención curativa, con una supervivencia a los 10 años cercana al 85% (2). Aquellos con historia de CP no están exentos de presentar un déficit de testosterona asociado a la edad. Existe evidencia suficiente que la terapia hormonal sustitutiva mejora las cifras plasmáticas de testosterona y la sintomatología en pacientes con SDT. En 1941 Huggins describió por primera vez la dependencia hormonal del CP (10), y cómo la supresión hormonal de testosterona en el CP metastásico produce una remisión de la enfermedad con una marcada disminución de fosfatasa ácida, así como su aplicación exógena produce progresión.

Por otro lado, estudios recientes abogan por la seguridad del tratamiento hormonal con testosterona al no haberse demostrado inducción de CP en pacientes sin antecedentes, o con lesiones de neoplasia intraepitelial prostática (PIN) de alto grado (11,12). Pero lo duda actual se centra en un potencial riesgo en pacientes con antecedentes de CP, de una teórica recurrencia tumoral ante un tratamiento sustitutivo con testosterona.

## ESCENARIO CLÍNICO REAL

Varón de 68 años de edad remitido en 2009 a consultas de Urología desde Atención Primaria por elevación de PSA 6,12 ng/dl.

Entre los antecedentes personales, exfumador, hipertenso y dislipémico, no diabético. No intervenciones quirúrgicas previas. No antecedentes familiares de CP. A la exploración presentaba un tacto rectal no sospechoso de malignidad. PSA confirmado 6,20ng/dl e Índice Libre/Total 9%. Tras realización de biopsia transrectal es diagnosticado de adenocarcinoma de próstata Gleason 6 (3+3) en 2 cilindros (2/10), cT1cNxMx.

Fue intervenido mediante prostatectomía radical con preservación de haces neurovasculares en 2009 con diagnóstico anatómico-patológico de adenocarcinoma de próstata Gleason 6(3+3), localizado en lóbulo derecho, no rebasando los límites de la próstata ni tejidos periprostáticos. Porcentaje aproximado de volumen glandular afectado por tumor 25%. Márgenes negativos sin afectación extracapsular. Uretra prostática, vesículas seminales y conductos deferentes sin infiltración tumoral. No se identifica invasión linfovascular ni perineural (Estadio Patológico pT2aNxM0).

Desde la intervención se realiza un seguimiento trimestral con valores de PSA en cifras indetectables. Su situación funcional es de continencia plena y disfunción eréctil leve con buena respuesta a tratamiento con inhibidores 5PDE.

En síntesis, CP localizado de bajo riesgo según la clasificación de D'Amico (13), con PSA indetectable.

Durante una revisión programada refiere sensación de fatiga de reciente comienzo con estado de ánimo decaído. Describe a su vez una marcada disminución de libido con empeoramiento de respuesta a inhibidores 5PDE desde última revisión. Ante dichos síntomas de reciente aparición solicitamos determinación de testosterona: testosterona total 110ng/dl. Puntuación del cuestionario Aging Male Symptoms (AMS): 57 puntos (14).

Una vez expuestos al paciente, los beneficios y potenciales riesgos del tratamiento, iniciamos tratamiento con testosterona en gel con buena respuesta sintomática a las 5 semanas de tratamiento: AMS 33 puntos. Tras 12 meses de tratamiento y seguimiento trimestral la testosterona total es 550 ng/dl y PSA <0,04ng/dl sigue indetectable.

## DISCUSIÓN

La prevalencia del CP en pacientes con SDT es parecida a la de la población general en el mismo rango de edad. Existe evidencia de la seguridad del tratamiento (en relación a la génesis de un CP "de novo") en pacientes hipogonádicos sin antecedentes de CP (15); la duda se plantea en aquellos con alto riesgo de padecer un CP (antecedentes familiares, edad avanzada, raza negra, biopsias previas con PIN alto grado, PSA elevado) o historia de CP localizado tratado con intención curativa.

Existen evidencias sólidas de la dependencia hormonal del CP en base al modelo tradicional plan-

teado por Huggins. Ante la administración exógena de testosterona en pacientes con CP se producía una progresión clínica y bioquímica de la enfermedad. Dicho modelo fue corroborado por los trabajos de Prout, 1967, y Fowler, 1981, donde concluían la presencia de acontecimientos desfavorables o hasta la muerte tras la administración de testosterona en pacientes con CP metastásico (16,17). Dichas observaciones llevaron a la teoría hasta principios del siglo XXI, que niveles elevados de testosterona a cualquier concentración favorecerían la progresión del CP, llegando a un consenso en la contraindicación absoluta de testosterona en paciente con historia de CP.

El creciente interés en la terapia hormonal sustitutiva en pacientes con hipogonadismo, en los últimos 10-15 años, han obligado a endocrinos, urólogos y andrólogos a plantearse una reevaluación de la evidencia sobre la dependencia hormonal del CP.

En 2008 Morgentaler et al. presenta el modelo de saturación del receptor androgénico (18). El crecimiento prostático es sensible a variaciones bajas en la concentración de andrógenos, pero se convierte en insensible a variaciones a partir de un determinado nivel de concentración androgénica. Dicho modelo de saturación consiste en la observación del efecto androgénico a través de su unión con el receptor. En síntesis, dicho receptor presenta una capacidad limitada para su unión con andrógenos. Morgentaler explica que cambios hormonales por debajo del umbral de saturación influirían sobre el desarrollo del CP (60-90ng/dl), siendo éste umbral concentraciones séricas de testosterona muy por debajo del rango fisiológico. En cambio, fluctuaciones hormonales por encima del nivel umbral de saturación sería independientes en la evolución y progresión del CP. Así pues cambios por encima de 90ng/dl de testosterona no influirían sobre el receptor androgénico ni así sobre una estimulación del crecimiento prostático, tratándose de niveles muy por encima aquellos que se modifican en los tratamientos sustitutivos de testosterona por SDT.

Diversas publicaciones revelan la no relación entre los andrógenos y el desarrollo o progresión del CP. En el estudio del Massachusetts Male Aging Study (MMAS) se publicaron datos de un muestra de 1576 varones de edad avanzada en los cuales no se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de PSA y los niveles de testosterona sérica (19).

El Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, grupo multi-institucional formado por 18 centros, se creó con el fin de agrupar pacientes que añadiesen información para un deta-

llado estudio de riesgo de cáncer de próstata y su influencia hormonal. Dicho grupo publicó en 2008 datos de 3886 pacientes con CP frente a 6438 sin CP, concluyendo una ausencia de asociación entre los niveles de andrógenos y CP (20). Los pacientes con CP no presentaron cifras elevadas de testosterona ni de otros andrógenos, así como aquellos con cifras elevadas de testosterona no tenían un aumento de riesgo de presentar CP, pudiendo concluir que variaciones en cifras de testosterona no predisponen al desarrollo del CP.

El SDT se beneficia del tratamiento sustitutivo con testosterona, sin estar exento de complicaciones. El valorar si pacientes sin evidencia de enfermedad con historia de CP son candidatos a dicho tratamiento es una situación controvertida, pendiente de estudios que confirmen la ausencia de estimulación de carcinogénesis por andrógenos superior al umbral defendido por el modelo de saturación del receptor androgénico (21). Hasta la fecha sólo 5 publicaciones presentan resultados preliminares de pacientes tratados con testosterona con historia de CP intervenidos mediante PR.

Kaufman y Graydon (22) publican en 2004 la primera serie de 7 pacientes con antecedentes de PR tratados con testosterona. 4 de ellos habían recibido tratamiento sustitutivo antes del diagnóstico de CP, los resultados de las piezas de PR fueron Gleason 6-7 con márgenes quirúrgicos negativos en 6 de ellos. Cinco recibieron tratamiento transdérmico y 2 intramuscular. Ninguno presentó recidiva bioquímica durante el tratamiento con seguimiento hasta de 12 años y las cifras alcanzadas de testosterona fueron las mínimas para presentar respuesta clínica.

Agarwal et al. (23) publica un año después una serie de 10 pacientes con edad media 64 años intervenidos mediante PR con PSA preoperatorio 7 (6-9) y cifras indetectables durante seguimiento. La duración de tratamiento sustitutivo transdérmico fue de 19 meses (9-29), no registrándose recidiva bioquímica en ninguno de ellos.

Khera et al. (24) es la mayor serie publicada hasta la fecha, compuesta por 57 varones con un seguimiento de 36 meses (1-136) e inicio de tratamiento sustitutivo hormonal no antes de los 13 meses desde la cirugía. El 100% de los pacientes fueron tratados con formulación en gel. Los datos publicados fueron estratificados según la gradación histológica presentando 4 pacientes Gleason 8, no detectándose recidiva bioquímica alguna incluido dicho grupo.

Carrion et al. (25) presenta 20 pacientes con historia de CP tratados con testosterona, de los cuales

sólo 14 fueron intervenidos de PR. De los pacientes intervenidos el PSA pretratamiento fue de 6,1 ng/dl con Gleason 6 y seguimiento tras tratamiento sustitutivo de 12 meses, no habiendo presentado ninguna recidiva bioquímica.

Nabulsi et al (26) publica en 2008 un total de 22 pacientes tratados con terapia sustitutiva con historia de CP: Gleason 6-7 con seguimiento de 20 (14-30) meses presentando sólo un paciente (4,5%) de la serie recidiva bioquímica a los 17 meses de la intervención.

Tras una revisión exhaustiva de la literatura publicada, existen 110 pacientes con SDT y antecedentes de CP localizado tratados mediante PR que han sido tratados de manera segura y eficaz con terapia sustitutiva con testosterona presentando sólo un paciente (0,9%) recidiva bioquímica durante el tratamiento. Las limitaciones de dichos estudios fueron la ausencia de un grupo control.

Ante la evidencia publicada y las recomendaciones de las guías clínicas (EAU Guidelines 2012) el uso de tratamiento sustitutivo hormonal con testosterona en pacientes con antecedentes de PR está limitado a aquellos pacientes con CP con bajo riesgo de recidiva (Gleason <8, pT1-2, PSA <10 ng/dl) (8) tras un estudio completo y un adecuado consentimiento informado de los pacientes.

## CONCLUSIONES

La influencia de la testosterona en la carcinogénesis del CP está todavía por redefinir.

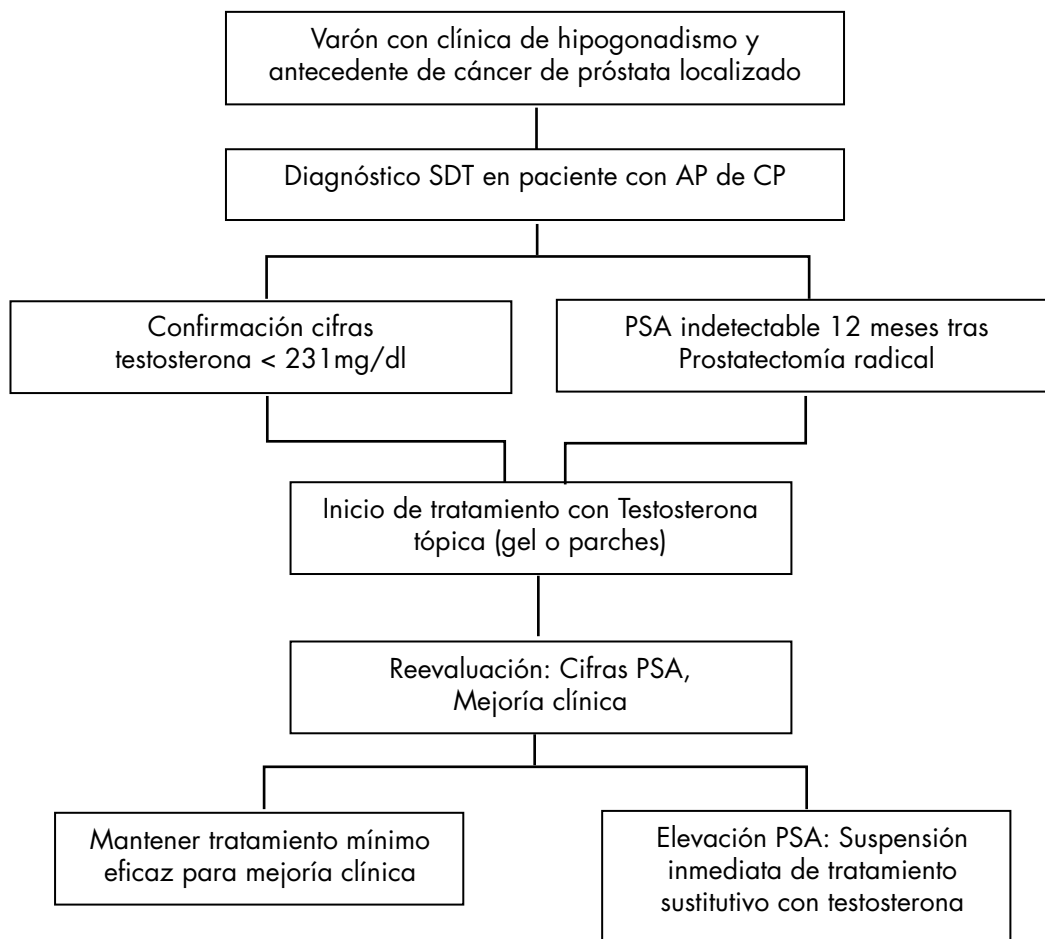
El tratamiento sustitutivo con testosterona ha de ser indicado en pacientes adecuadamente seleccionados que se encuentren sintomáticos, siempre que el beneficio del tratamiento supere los riesgos de los posibles efectos secundarios.

Aquellos pacientes subsidiarios de un tratamiento sustitutivo con testosterona presentando historia de CP intervenido, deberían no presentar grados histológicos mayores de Gleason 7, pT1-2, PSA preoperatorio menor de 10 ng/dl y seguimiento tras cirugía de mínimo 12 meses con cifras de PSA indetectables.

Las cifras de testosterona a alcanzar no serán aquellas que normalicen parámetros de laboratorio sino la mínima eficaz para la respuesta sintomática. Cualquier variación en la cifra de PSA durante el tratamiento sustitutivo debería ir seguido de la suspensión inmediata del tratamiento.

La correcta y adecuada información de los beneficios no exentos de riesgos han de ser entendidos y aceptados por el paciente.

**Algoritmo**



**BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS  
RECOMENDADAS (\*lectura de interés y \*\*  
lectura fundamental)**

1. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012;61(6):1079-92.
2. Kibel AS, Ciezki JP, Klein EA, Reddy CA, Lubahn JD, Haslag-Minoff J et al. Survival among men with clinically localized prostate cancer treated with radical prostatectomy or radiation therapy in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2012;187(4):1259-65.
3. Pantalone KM, Faiman C. Male hypogonadism: more than just a low testosterone. *Cleve Clin J Med* 2012;79(10):717-25.
4. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ et al. Investigation, Treatment, and

Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendations. *Eur Urol* 2009; 55: 121-30.

5. Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM, Vora JP, Fraser WD. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol* 2003;58(6):710-7.
6. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56(6):1278-81.
- \*7. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndro-

- mes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2536-59.
- \*8. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Kliesch S, Punab M, de Ronde W. Guidelines on male hypogonadism. EAU 2012
  9. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med* 2011;8(1):272-83.
  10. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer, I: the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-297.
  - \*\*11. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004;350(5):482-92.
  - \*\*12. Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2003;170(6):2348-51.
  13. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;16;280(11):969-74.
  14. Heinemann LA, 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 Qual Life Outcomes* 2003;1:1-15.
  15. Morley JE, Perry HM. Androgen treatment of male hypogonadism in older males. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;85(2-5):367-73.
  16. Prout GR Jr, Brewer WR. Response of men with advanced prostatic carcinoma to exogenous administration of testosterone. *Cancer* 1967;20(11):1871-8.
  17. Fowler JE, Whitmore WF. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981;126(3):372-5.
  - \*18. Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol* 2009;55(2):310-20.
  19. Mohr BA, Feldman HA, Kalish LA, Longcope C, McKinlay JB. Are serum hormones associated with the risk of prostate cancer? Prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Urology* 2001;57(5):930-5.
  20. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(3):170-83.
  - \*\*21. Morgentaler A. Testosterone therapy in men with prostate cancer: scientific and ethical considerations. *J Urol* 2013;189(1 Suppl):S26-33.
  - \*22. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2004;172(3):920-2.
  23. Agarwal PK, Oefelein MG. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol* 2005 ;173(2):533-6.
  24. Khera M, Grober ED, Najari B, Colen JS, Mohamed O, Lamb DJ et al. Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *J Sex Med* 2009;6(4):1165-70.
  25. Davila HH, Arison CN, Hall MK, Salup R, Lockhart JL, Carrion RE. Analysis of the PSA response after testosterone supplementation in patients who have previously received management for their localized prostate cancer. *J Urol suppl* 2008; 179: 428, abstract 1247.
  26. Nabulsi O, Tal R, Gotto G, Narus J, Goldenberg L, Mulhall JP. Outcomes analysis of testosterone supplementation in hypogonadal men following radical prostatectomy. *J Urol suppl* 2008; 179:406, abstract 1181.