

**PACIENTE CON SDT Y ED NO RESPONDEDOR A INHIBIDORES DE LA 5PDE**

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

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

<sup>1</sup>Servicio de Urología. Hospital de la Zaruela. Madrid. España.

**Resumen.-** Los andrógenos juegan un papel fundamental en el mecanismo corporo-venooclusivo que provoca la erección.

Según diversos estudios basados en modelos animales, el déficit de testosterona provoca una alteración del endotelio de los cuerpos cavernosos con disminución de secreción de NO, alteración en la estructura del músculo liso y la túnica albugínea del pene y aumento de la cantidad de adipocitos en el tejido eréctil lo que favorece la fibrosis y dificulta la erección. Todas estas alteraciones son reversibles con la administración exógena de andrógenos.

No existen estudios suficientes que permitan extraer conclusiones definitivas sobre que el aporte de andrógenos en pacientes con hipogonadismo mejore la función eréctil. Se han publicado estudios en los que parece que la testosterona exógena podría ser útil en el tratamiento de este tipo de pacientes. Sin embargo en la mayoría de estudios aleatorizados doble ciego y comparados con placebo publicados, la administración de testosterona no aporta mayor beneficio sobre la función eréctil que el tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) exclusivamente.

En lo que coinciden todos los estudios es en la necesidad de optimizar el tratamiento con inhibidores de la PDE5 ya que éstos sí han demostrado ser efectivos para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes con síndrome de déficit de testosterona.

**Palabras clave:** Síndrome déficit testosterona. Hipogonadismo. Disfunción eréctil refractaria a tratamiento. Inhibidores 5-fosfosdiesterasa.

**Summary.-** Androgens play an essential role in the corporo-venous occlusive mechanism that provokes erection. Accordingly to various studies based on animal models, testosterone deficit syndrome causes an endothelial disorder in the corpora cavernosa with diminished secretion of NO, alteration of penile smooth muscle and tunica albuginea structure, and increase of the number of adipocytes within the erectile tissue, which favors fibrosis and impairs erection. All these alterations are reversible with the exogenous administration of androgens.

There are not enough studies to get definitive conclusions about androgen supply improving erectile dysfunction in patients with hypogonadism. Studies have been published in which seems that exogenous testosterone could be useful in the treatment of this type of patients. Never-



## CORRESPONDENCIA

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

jims09@me.com

*theless, in most published randomized double blind studies comparing with placebo, testosterone supply does not provide greater benefit on erectile dysfunction than PDE-5 Inhibitors exclusively. All studies coincide in the need to optimize the treatment with PDE-5 Inhibitors since they do have proven to be effective for the treatment of erectile dysfunction in patients with testosterone deficit syndrome.*

**Keywords:** *Testosterone deficit syndrome. Hypogonadism. Treatment refractory erectile dysfunction. Phosphodiesterase 5 inhibitors.*

## INTRODUCCIÓN

Los andrógenos juegan un papel determinante en la función eréctil, actuando a través de diversos mecanismos fisiológicos que favorecen el mecanismo corporo-venooclusivo que mantiene la erección (1, 2).

Según estudios en modelos animales, la testosterona juega un papel decisivo en el mantenimiento estructural y funcional del nervio dorsal y nervios cavernosos (3, 4). La castración química o quirúrgica provoca una alteración estructural del nervio dorsal, reversible tras la administración de andrógenos.

Otro de los mecanismos mediante el cual los andrógenos influyen en la erección es a través del mantenimiento del músculo liso peneano (5). Con la edad avanzada y en pacientes con hipogonadismo se produce una disminución del tejido muscular liso y aumento del tejido conectivo (colágeno), lo que produce una alteración estructural que disminuye la presión intracavernosa tras estimulación nerviosa. Este aumento de tejido conectivo se asocia a una menor elasticidad lo que produce una fibrosis que conduce eventualmente a la disfunción eréctil.

Se ha postulado siguiendo modelos animales, que los andrógenos podrían regular la diferenciación celular, de manera que en la privación androgénica aumenta el número de adipocitos entre los cuerpos cavernosos y la túnica albugínea lo que podría relacionarse con alteración del mecanismo venooclusivo (6). La administración de estrógenos ha demostrado en modelos animales el aumento de adipocitos en el área descrita. Mención especial merece el hallazgo del aumento de adipocitos en animales diabéticos, ya que por su prevalencia, la DM es una de las principales causas que contribuyen a la disfunción eréctil (7).

El óxido nítrico (NO), producido por las células endoteliales está considerado como uno de los principales mediadores en la erección por su acción vasodilatadora. Según modelos animales, el déficit de testosterona provoca un daño estructural en el endotelio pudiendo afectar a la síntesis de NO y otros mediadores lo que podría conducir a alteraciones estructurales del endotelio aumentando el tejido fibroso y disminuyendo la compliance (8-10). El flujo sanguíneo peneano parece también verse afectado por la presencia o ausencia de andrógenos, independientemente de la existencia de comorbilidades como diabetes mellitus.

Asimismo se demuestra de manera experimental, que el déficit de testosterona puede provocar alteraciones en la estructura de la túnica albugínea (11), que influye negativamente en la función eréctil. La mayoría de estas alteraciones son al menos parcialmente reversibles tras la administración de andrógenos externos (12).

Los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa ejercen su acción inhibiendo la degradación del cGMP, disminuyendo los niveles de calcio intracelular que favorece en última instancia la relajación muscular necesaria para la erección.

Estos fármacos, de comprobada eficacia, son una de las herramientas más utilizadas para el tratamiento de la disfunción eréctil por su efectividad y seguridad (14). Únicamente están contraindicados en pacientes con cardiopatía inestable o de reciente aparición, pacientes en tratamiento con nitratos, pacientes con cáncer de próstata activo, cáncer de mama y otras entidades poco frecuentes como la retinitis pigmentaria. Tienen la limitación de que dependen de la secreción de NO por el endotelio para ejercer su efecto, lo que depende en parte de la presencia de testosterona.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 56 años.

**Antecedentes personales:** Hipertensión arterial en tratamiento con enalapril, diabetes mellitus tipo II controlada con dieta. Talla 175 cm, peso 88kg (IMC 29).

**Antecedentes quirúrgicos:** Apendicectomía en la adolescencia. Hernioplastia inguinal derecha en el 2006.

**Anamnesis:** El paciente acude a consultas de Urología para solicitar determinación de PSA como scree-

ning de cáncer de próstata y por disfunción eréctil de varios meses de evolución.

Presenta buena dinámica miccional con un IPSS de 6, tacto rectal II/IV adenomatoso no sospechoso de malignidad. Valor de PSA 3.05 ng/dl (PSA libre 0.7; índice 23%).

Refiere desde hace aproximadamente seis meses disminución de la cantidad y calidad de erecciones con deseo sexual ligeramente disminuido. Presenta una puntuación en el cuestionario IIEF abreviado de 13 y en el cuestionario AMS (Aging Males' Symptoms) en el apartado de sexualidad de 12. Comenta haber aumentado de peso en los últimos meses sin haber realizado transgresiones dietéticas significativas.

Se prescribe como primera opción de tratamiento medidas higienico-dietéticas y sildenafilo 100 mg a demanda.

Tras 5 semanas de tratamiento el paciente acude de nuevo a consulta refiriendo mejoría parcial con el tratamiento. Se repite el cuestionario IIEF-5 (SHIM) obteniendo una puntuación de 18.

Se solicita una analítica completa que evidencia niveles de testosterona total de 280 ng/dL con testosterona libre de 15 pg/dL por lo que se instaura tratamiento con testosterona en gel al 1% (5mg) manteniendo el tratamiento con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa a demanda.

El paciente es reevaluado a las 5 semanas extrayendo una nueva analítica que arroja unos valores de testosterona total de 475 ng/dL con testosterona libre de 48 pg/dL con un porcentaje de testosterona biodisponible del 41.7%.

Clínicamente el paciente refiere buen estado general con aumento de masa muscular subjetiva y mejoría de la libido. Se repite el test AMS con una puntuación en el apartado de sexualidad de 7. Como dato analítico el hematocrito aumenta de un 36% a un 40% en el último mes. La función eréctil también ha mejorado con una puntuación en la escala IIEF-5 (SHIM) 22.

Una vez alcanzados niveles de testosterona dentro de los límites normales se suspende el tratamiento con terapia hormonal sustitutiva, manteniendo el tratamiento con sildenafilo a demanda. Se repiten analíticas trimestrales en las que los valores hormonales permanecen estables.

### **Tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes con hipogonadismo no respondedores a tratamiento con inhibidores de PDE-5. Revisión de la literatura**

Existen diversos trabajos publicados sobre el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes con hipogonadismo con resultados poco concluyentes. Esto es debido en la mayoría de los casos a la ausencia de trabajos controlados, randomizados y con una cantidad de sujetos a estudio suficiente como para obtener resultados extrapolables a la población general (15).

Matthew Spitzer et al. (16) han publicado un estudio randomizado doble ciego controlado con placebo con el mayor número de sujetos a estudio (n=140) con niveles de testosterona sérica por debajo de 330ng/dl o testosterona libre por debajo de 50 pg/ml.

En una primera fase de entre 3 y 7 semanas los pacientes toman 50 mg de sildenafilo a demanda, pudiendo aumentar la dosis hasta 100 mg en caso necesario, pero nunca utilizando más de un comprimido diario. Se incluyeron pacientes que no habían tomado IPDE-5 (Inhibidores de la 5- fosfodiesterasa) previamente o los habían suspendido un mes previo al inicio del estudio.

Tras esta fase, se asignaron los sujetos aleatoriamente para recibir bien 10 mg de testosterona en gel al 1% o placebo. Esta dosis de testosterona ha demostrado normalizar los niveles de testosterona sérica en pacientes con hipogonadismo. Los participantes se aplican inicialmente 10 mg de testosterona en gel pudiendo aumentar o disminuir la cantidad según niveles de testosterona sérica tras 2 semanas de tratamiento.

El tratamiento con gel de testosterona o placebo se mantuvo durante 14 semanas con análisis tras el periodo de tratamiento con sildenafilo y a las 8, 11 y 14 semanas tras inicio del tratamiento con testosterona o placebo. Para evaluar la eficacia del tratamiento hormonal se utilizó el cuestionario IIEF-15 (International Index for Erectile Function), una escala ampliamente utilizada en estudios sobre disfunción eréctil así como el cuestionario SEP (Sexual Encounter Profile), el MSHQ ( Male Sexual Health Questionnaire), QOL-MED (Quality Of Life to Male Erection Difficulties) y DABS (Derogatis Affects Balance Scale).

La utilización de sildenafilo aislado se correlacionó con mejorías significativas en cuanto a la puntuación del valor del IIEF. No se observaron diferencias significativas al cabo de las 14 semanas

en los grupos de placebo y testosterona. Tampoco se obtuvieron resultados significativos a favor del gel de testosterona en cuanto a mejoría de la calidad de vida subjetiva, escala SEP y MSHQ, que sin embargo sí se obtuvieron resultados significativamente mejores tras el periodo de tratamiento con sildenafil sólo previo a la aleatorización.

Los resultados de este estudio concluyen que no se puede recomendar de forma generalizada el uso de testosterona en pacientes con disfunción eréctil e hipogonadismo ya que parece no aportar ventajas respecto al uso de IPDE5 de forma aislada.

Naif Alhathal et al. (15) llevaron a cabo una revisión sistemática del uso de testosterona en pacientes con hipogonadismo que no responden a tratamiento con IPDE5 en 2012. Basado en los efectos de la testosterona sobre el tejido eréctil en modelos animales, postulan la posibilidad de mejoría de la función eréctil en pacientes con hipogonadismo que no responden a inhibidores argumentando que la normalización de los niveles séricos de testosterona puede potenciar la respuesta a IPDE5. El uso concomitante de testosterona con IPDE5 ha demostrado, en estudios pequeños no aleatorizados, un efecto sinérgico potenciando la acción de los inhibidores.

Otro estudio histórico llevado a cabo por Buvat et al. con diseño de estudio multicéntrico randomizado doble ciego comparado con placebo (TADTEST) (17) estudió a 173 varones con niveles bajos de testosterona que no habían respondido a tratamiento con distintos tipos de IPDE5. Se inició tratamiento con 10 mg de tadalafilo durante 4 semanas tras las cuales los pacientes no respondedores fueron aleatorizados en 2 grupos; uno en el que se administró testosterona al 1% en gel y el otro con placebo. Tras 12 semanas de tratamiento no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos en casos de pacientes con déficit moderado de testosterona. Sin embargo en pacientes con niveles de testosterona basales menores o iguales de 300 ng/dl se objetivó mejoría significativa según la puntuación del IIEF en favor del grupo de la testosterona.

En un estudio realizado por JW Kim et al. (18) pretende investigar la utilidad de tratamiento adyuvante con testosterona en pacientes con disfunción eréctil y niveles bajos de testosterona sérica y la diferencia entre déficit leve-moderado y déficit grave.

En una primera fase se administró testosterona intramuscular a los 46 participantes del estudio cada 4 semanas. La segunda fase consiste en tratamiento combinado, manteniendo las inyecciones mensuales de testosterona y añadiendo 5 mg de ta-

dalafilo diario. En la última fase se mantiene el tratamiento con 5 mg de tadalafilo y se suspende la administración de testosterona.

Tras un primer análisis al final de la segunda fase, ambos grupos presentan mejoría estadísticamente significativa según la puntuación en el cuestionario IIEF. Llama la atención que la mejoría es significativamente superior en el grupo con déficit de testosterona grave.

De los 34 pacientes que finalizaron el estudio sólo se obtuvieron diferencias significativas al final de las 3 fases en el grupo de pacientes con déficit grave de testosterona en los que la puntuación en el cuestionario IIEF fue mayor que en el grupo con hipogonadismo leve-moderado. En este último grupo, la puntuación en los cuestionarios utilizados en el estudio no fueron significativamente diferentes a los obtenidos previo a iniciar el tratamiento.

Una de las últimas publicaciones sobre este tema en el BMJ (19) analizaba un estudio doble ciego comparado con placebo sobre la necesidad de administrar testosterona a pacientes con disfunción eréctil e hipogonadismo. Según este estudio, se trató a 140 pacientes con sildenafil durante 4-7 semanas hasta optimizar la dosis adecuada para cada uno de ellos. Posteriormente se aleatorizaron en dos grupos, utilizando testosterona en gel o placebo, además de la dosis adecuada de sildenafil. Ambos grupos mejoraron significativamente de manera similar durante el período de optimización con sildenafil. Tras la adición de la testosterona no se observaron diferencias significativas en ambos grupos, ni en análisis realizados por subgrupos divididos por edad, IMC o niveles de testosterona basales.

## RECOMENDACIONES GENERALES

El hipogonadismo se define por la presencia de niveles de testosterona por debajo del rango normal (en la mayoría de los laboratorios por debajo de 350 ng/dL). Puede ser primario (déficit de producción de testosterona por el testículo) o secundario (hipogonadotrópico).

En nuestro medio, la mayoría de pacientes con hipogonadismo se debe a hipogonadismo secundario por entidades muy prevalentes como la resistencia a insulina, edad avanzada, diabetes mellitus, obesidad, apnea del sueño y síndrome metabólico que afectan a los niveles de gonadotropinas disminuyéndolas. Parece lo más razonable aconsejar el tratamiento de estas entidades antes de plantear el inicio de tratamiento hormonal, ya que la corrección

de la causa subyacente mejoraría la sintomatología de hipogonadismo.

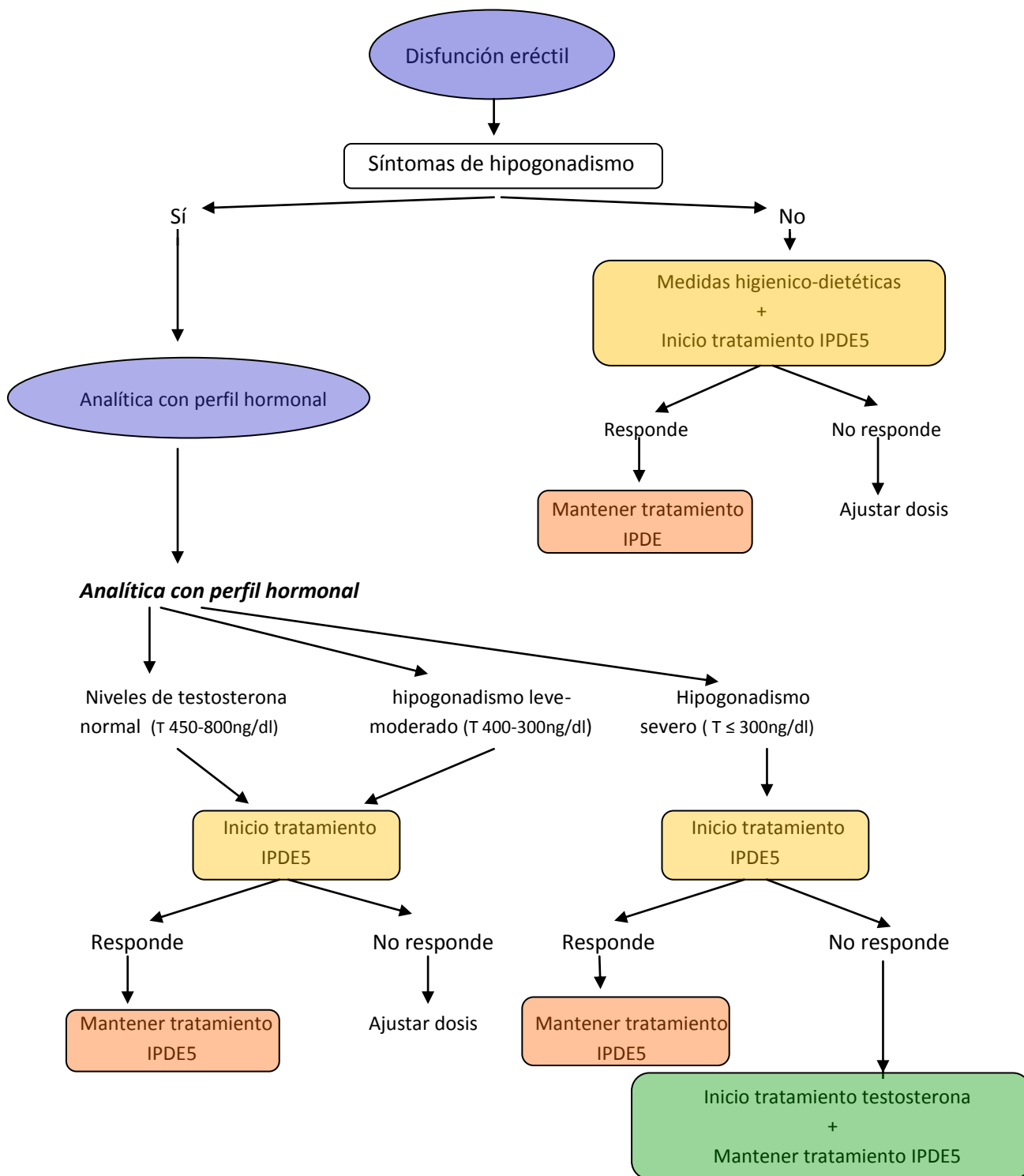
No existen suficientes estudios con un diseño adecuado y un número de sujetos a estudio lo suficientemente grande como para extraer conclusiones definitivas sobre este debate.

La mayoría de estudios randomizados doble ciego comparados con placebo indican que el aporte exógeno de testosterona en pacientes con disfunción

eréctil con hipogonadismo leve-moderado no aporta mayor beneficio que el tratamiento con IPDE5 sólo.

En alguna publicación se pone de manifiesto que esto sí sería beneficioso en casos de déficit grave de testosterona (niveles por debajo de 200 ng/dl).

En las guías clínicas de la EAU (European Association of Urology) (20) recomiendan la utilización de testosterona en estos casos con un nivel de evidencia 3C. Según un documento publicado por la ESSM (European Society for Sexual Medicine) (21) también



se recomienda el uso de testosterona en casos de pacientes con déficit de testosterona que no responden a IPDE5, aunque reconoce la escasez de estudios al respecto.

Sin embargo en las guías de práctica clínica de la AUA (American Urological Association) (22) no se considera la evidencia científica existente suficiente como para hacer ninguna recomendación al respecto.

En lo que prácticamente todos los estudios parecen estar de acuerdo es en la necesidad de optimizar el tratamiento con IPDE5 ya que éstos sí han demostrado invariablemente mejorar la disfunción eréctil de forma significativa independientemente del rango de testosterona basal del individuo.

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

- \*\*1. Abdulmaged M. Traish. Androgens play a pivotal role in maintaining penile tissue architecture and erection: A review. *J Androl.* 2009;30:363-369.
- \*2. Traish AM, Munarriz R, O'Connell L, Choi S, Kim SW, Kim NN, Huang YH, Goldstein I. Effects of medical and surgical castration on erectile function in an animal model. *J Androl.* 2003;24:381-387.
3. Armagan A, Hatsushi K, Toselli P. The effects of testosterone deficiency on the structural integrity of the penile dorsal nerve in the rat. *Int J Impot Res.* 2007;20:73-78.
4. Keast JR, Gleeson RJ, Shulkes A, Morris MJ. Maturation and maintenance effects of testosterone on terminal axon density and neuropeptide expression in the rat vas deferens. *Neuroscience.* 2002;112:391-398.
5. Saenz de Tejada I, Moroukian P, Tessier J, Kim JJ, Goldstein I, Frohrib D. Trabecular smooth muscle modulates the capacitor function of the penis. *Studies on rabbit model. Am J Physiol.* 1991b; 260 (5pt2): H1078-H1085.
6. Traish AM, Toselli P, Jeong SJ, Kim NN. Adipocyte accumulation in penile corpus cavernosum of orchietomized rabbit: a potential mechanism for veno-occlusive dysfunction in androgen deficiency. *J Androl.* 2005;26:242-248.
7. Watts GF, Chew KK, Stuckey BG. The erectile-endothelial dysfunction nexus: new opportunities for cardiovascular risk prevention. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4:263-273.
8. Saenz de Tejada I, Carson MP, de las Morenas A, Goldstein I, Traish AM. Endothelin: localization, synthesis, activity and receptor types in human penile corpus cavernosum. *Am J Physiol.* 1991a;261(4 pt 2): H1078-1085.
9. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology and disease. *J Androl.* 2003;24 (6 suppl): S17-S37.
- \*10. Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Low testosterone level is an independent determinant of endothelial dysfunction in men. *Hypertens Res.* 2007;30:1029-1034.
11. Akkus E, Carrier S, Baba K, Hsu GL, Padmanathan H, Nunes L, Lue TF. Structural alterations in the tunica albuginea of the penis: impact of Peyronie's disease, ageing and impotence. *Br J Urol.* 1997;79:47-53.
- \*12. Traish AM, Park K, Dhir V, Kim NN, Moreland RB, Goldstein I. Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology.* 1999;140:1861-1868.
13. Liu XM, Peyton KJ, Wang X, Durante W. Sildenafil stimulates the expression of gaseous monoxide generating enzymes in vascular smooth muscle cells via distinct signaling pathways. *Biochem Pharmacol.* 2012 Oct 15;84(8):1045-1054.
- \*14. Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Casey DE Jr, Forciea MA, Owens DK et al; Clinical efficacy assessment subcommittee of the American College of Physicians. Hormonal testing and pharmacologic treatment of erectile dysfunction: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2009;151:639-649.
- \*\*15. Naif Alhathal MD, Ahmed M, Elshal MD, Serge Carrier MD. Synergistic effect of testosterone and phosphodiesterase-5 inhibitors in hypogonadal men with erectile dysfunction: A systematic review. *Can Urol Assoc J.* 2012;6(4): 269-274.
- \*\*16. Matthew Spitzer MD, Shehzad Basaria MD, Thomas G. Travison PhD, Maithili N. Davda et al. effect of testosterone replacement on response to sildenafil citrate in men with erectile dysfunction. A parallel randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012; 157: 681-691.
- \*\*17. Buvat J, Montorsi F, Maggi M, et al. hypogonadal men nonresponders to the PDE5 inhibitor tadalafil benefit from normalization of testosterone levels with a 1% hydroalcoholic testosterone gel in the treatment of erectile dysfunction (TADTEST study). *J Sex Med.* 2011;8:284-293.
- \*\*18. Kim JK, Oh MM, Park MG, Park JY, Bae JH, Kim JJ, Moon DG. Combination therapy of testosterone enanthate and tadalafil on PDE5 inhibitor non-responders with severe and intermediate testosterone deficiency. *International Journal of Impotence Research.* 2013; 25:29-33.
- \*\*19. No need to add testosterone to sildenafil. *BMJ.* 2012;345:e8016.