

¿Es suficiente el tratamiento androgénico sustitutivo para mejorar la función eréctil en pacientes con síndrome de déficit de testosterona?

Josep Rodríguez Tolrà, Josep Torremadé Barreda, Arturo Domínguez García, Daniel Rodríguez Pérez y Eladio Franco Miranda

Unidad de Andrología. Servicio de Urología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

RESUMEN

Objetivo: Tratar de demostrar que si el tratamiento androgénico en pacientes con síndrome de déficit de testosterona (SDT) no es suficiente para mejorar la función eréctil, habrá que añadir a la testosterona otros tratamientos para la disfunción eréctil, pues habitualmente coexisten otras patologías concomitantes, igualmente responsables de dicha disfunción.

Material y métodos: Entre agosto de 2007 y diciembre de 2009, 80 pacientes fueron diagnosticados de SDT. Recibieron tratamiento con 50 mg de gel de testosterona 66 pacientes. A estos 66 pacientes se les realizó en la visita basal, y a los 3, 6 y 9 meses: analítica general, albúmina, testosterona total y globulina transportadora de hormonas sexuales, para calcular la testosterona libre, cuestionario Aging Male Symptoms (AMS) y dominio de la función eréctil del Índice Internacional de Función Eréctil (IIFE).

Resultados: La evolución de la testosterona libre calculada fue buena durante todos los meses de tratamiento, pero no así el cuestionario AMS (basal: 44,06; 3 meses 37,4) y el dominio de la función eréctil del IIFE (basal: 10,98; 3 meses 15,4), por lo que se añadieron tratamientos concomitantes para la disfunción eréctil, pasando el AMS a los 6 meses a 33,6 y a los 9 meses a 30,46. El dominio de la función eréctil del IIFE pasó a los 6 meses a 19,08 y a los 9 meses a 22,40.

Conclusiones: Los pacientes con SDT presentan comorbilidades que ayudan a alterar la función eréctil, por lo que habrá que añadir un tratamiento específico para la disfunción eréctil al tratamiento con testosterona. Algunos pacientes con el paso del tiempo podrán suprimir este tratamiento y seguir sólo con testosterona.

Palabras clave: Síndrome de déficit de testosterona. Gel de testosterona. Inhibidores de la PDE-5

Is androgen treatment sufficient to improve erectile function in patients with testosterone deficiency syndrome?

Objective: In this article we propose that other treatments for erectile dysfunction should be added to testosterone if androgen treatment is insufficient to improve erectile function in patients with testosterone deficiency syndrome (TDS), since there are usually other concomitant disorders that could also cause the dysfunction.

Material and methods: Between August 2007 and December 2009, 80 patients were diagnosed with TDS. Of these, 66 were treated with 50 mg of testosterone gel. All patients were examined at baseline and at 3, 6 and 9 months. General analytical parameters, albumin, total testosterone and sex-hormone binding globulin to calculate free testosterone levels were determined and the Aging Male's Symptoms (AMS) questionnaire and the International Index of Erectile Function (IIEF) were administered at these intervals.

Results: Changes in calculated free testosterone was appropriate throughout the treatment, but not those in the AMS questionnaire (baseline: 44.06; 3 months: 37.4) or the IIEF domain (baseline IIEF: 10.98; 3 months: 15.4). Due to these results, concomitant treatments for erectile dysfunction were added. AMS decreased to 33.6 at 6 months and to 30.46 at 9 months. The IIEF domain increased to 19.08 at 6 months and to 22.40 at 9 months.

Conclusions: TDS patients have comorbidities that alter erectile function. Therefore, specific treatments for erectile dysfunction should be added to testosterone. Some patients may not require this additional treatment in the future and may continue with testosterone alone.

Key words: Testosterone deficiency syndrome. Testosterone gel. PDE-5 inhibitors.

Correspondencia: Dr. J. Rodríguez Tolrà
Unidad de Andrología. Servicio de Urología. Hospital Universitari de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: jrtol@wanadoo.es

INTRODUCCIÓN

La evaluación inicial de todos los varones con disfunción eréctil y/o disminución de la libido debe incluir determinaciones séricas de testosterona. Estas disfunciones suelen además estar relacionadas con comorbilidades: diabetes mellitus, dislipemias, hipertensión arterial (HTA), etc. Cuando se demuestra el déficit de testosterona, estos pacientes serán candidatos a un tratamiento androgénico sustitutivo.

Si se produce una respuesta inadecuada al tratamiento, habrá que realizar una reevaluación de los mecanismos responsables de dicha disfunción eréctil. En este punto, el tratamiento combinado con inhibidores de la PDE-5 debe de ser considerado, ya que hay evidencias que sugieren sinergias terapéuticas con el uso de dichos inhibidores y la testosterona conjuntamente.

No está claro si los varones con síndrome de déficit de testosterona (SDT) y disfunción eréctil deben ser tratados inicialmente con inhibidores de la PDE-5, testosterona o la combinación de ambos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre agosto de 2007 y diciembre de 2009, se estudiaron 203 pacientes que consultaron por trastornos de su salud sexual. A todos se les realizó una analítica general que constaba de: hemograma, glucemia, HbA_{1c}, transaminasas, perfil lipídico y PSA. También se determinó la albúmina, la testosterona total y la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) para calcular la testosterona libre. Las extracciones se realizaron por la mañana antes de las 11 h.

Presentaban una testosterona libre calculada < 250 pmol/l 80 pacientes y una puntuación del cuestionario AMS en español (Aging Male Symtoms) > 26 puntos. Todos ellos también contestaron al dominio de función eréctil del Índice Internacional de Función Eréctil (IIFE). Recibieron tratamiento con 50 mg/día de gel de testosterona 66 pacientes.

La misma analítica que en la visita de inicio se realizó a los 3, 6 y 9 meses, respondiendo también a los cuestionarios AMS y dominio de función eréctil del IIFE.

Si a los 3 meses la función eréctil no mejoraba suficientemente y los pacientes aceptaban, se les añadía tratamiento con inhibidores de la PDE-5. A partir de los 6 meses, los pacientes que no mejoraban con el tratamiento combinado tenían la posibilidad de dejar los inhibidores de la PDE-5 y pasar a fármacos vasoactivos en inyección intracavernosa, y a partir de los 9 meses si tampoco había respuesta se les ofrecía la posibilidad de colocarles una prótesis de pene.

RESULTADOS

De los 80 pacientes diagnosticados, 66 han seguido tratamiento por un período mínimo de 9 meses.

La edad media fue de 59,75 años (47-70). El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 28,56. Diecinueve pacientes tenían un IMC < 26 (28,8%), otros 19 un IMC entre 26-30 (28,8%) y 28 un IMC > 30 (44,4%) (tabla 1).

Tenían una vida sedentaria (57,5%) 38 pacientes, 40 eran fumadores activos o ex fumadores recientes (60,6%). Presentaban HTA 37 (56%) y de ellos 7 (10,62%) tenían antecedentes de enfermedad coronaria. Patología vascular periférica presente en 3 pacientes (4,5%), 36 dislipémicos (48,5%), 15 con diabetes mellitus (22,7%) y 10 presentaban cuadro de depresión en tratamiento (15,1%) (tabla 2).

La evolución de la testosterona libre calculada fue: basal 185 pmol/l; a los 3 meses 295 pmol/l; a los 6 meses 423 pmol/l, y a los 9 meses 420 pmol. La evolución del cuestionario AMS fue: basal 44,06 puntos; a los 3 meses 37,4 puntos; a los 6 meses 33,6 puntos, y a los 9 meses 30,46 puntos. La evolución del dominio del IIFE fue: basal 10,98; a los 3 meses 15,4; a los 6 meses 19,08, y a los 9 meses 22,40 (tabla 3). In-

TABLA 1. Distribución según índice de masa corporal (IMC)

IMC	n	%
< 26	19	28,8
26-30	19	28,8
> 30	28	44,4

TABLA 2. Distribución según comorbilidades

	n	%
Vida sedentaria	38/66	57,5
Fumadores o ex fumadores recientes	40/66	60,6
HTA	37/66	56
Enfermedad coronaria	7/66	10,6
Patología vascular periférica	3/66	4,5
Dislipemias	32	48,5
Diabetes mellitus	15	22,7
Depresión	10	15,1

HTA: hipertensión arterial.

TABLA 3. Evolución de la testosterona libre calculada (TLC), Aging Male Symptoms (AMS) y dominio de la función eréctil del Índice Internacional de Función Eréctil (FE-IIFE)

	Basal	3 meses	6 meses	9 meses
TLC (pmol/l)	185	295	423	420
AMS	44,06	37,4	33,6	30,46
FE-IIFE	10,98	15,4	19,08	22,40

La situación de los pacientes después de 9 meses de seguimiento era: 14 pacientes normalizaron su función eréctil sólo con tratamiento androgénico (21,2%); 8 pacientes que estaban siendo tratados con testosterona e inhibidores de la PDE-5 pudieron suprimir los inhibidores a los 9 meses porque habían recuperado su función eréctil sólo con testosterona (12,12%); 32 pacientes seguían tomando testosterona e inhibidores de la PDE-5 (48,48%); 3 pacientes estaban con testosterona y fármacos vasoactivos en inyección intracavernosa (4,54%); 6 pacientes que no mejoraban su función eréctil con testosterona, no deseaban realizar otro tratamiento (9,09%), y 3 pacientes con un seguimiento superior a 9 meses optaron por la prótesis de pene (2 ya están operados y 1 está pendiente de recibirla) (4,54%).

DISCUSIÓN

Cuando se evalúan los resultados del tratamiento androgénico hay que tener en cuenta que mientras aspectos como la libido y la función sexual deberían mejorar entre los 3-6 primeros meses, otros aspectos como la DMO, el aumento de masa muscular y la disminución de la masa grasa requieren de un intervalo de tiempo más largo, entre 1-2 años, para demostrar su mejoría¹.

Cuando la función eréctil no mejora con el tratamiento con testosterona habrá que plantearse, antes de tomar la resolución de suspender el tratamiento, reevaluar los mecanismos causales responsables de dicha disfunción eréctil. La prevalencia del hipogonadismo, según Mulligan et al², es del 38,7% en varones de más de 45 años, pero con el agravante de que las ratios para tener hipogonadismo son significativamente mayores en varones con HTA (1,84), dislipemia (1,47), diabetes (2,09) y obesidad (2,38). Por tanto, parecería lógico pensar que un tratamiento combinado con testosterona e inhibidores de la PDE-5 va a ser más eficaz.

Hay estudios que avalan que no más allá de un tercio de varones con hipogonadismo y disfunción eréctil responderán adecuadamente sólo al tratamiento androgénico^{3,4}. Algunos autores que trataban la disfunción eréctil en pacientes con hipogonadismo sólo con sildenafil, pudieron comprobar que los no respondedores mejoraban si se les añadía testosterona^{5,6}. Pero otros autores, para comprobar mejor el efecto beneficioso de la testosterona, en los no respondedores a sólo sildenafil, compararon el tratamiento de sildenafil más testosterona con el de sildenafil más placebo y vieron como los pacientes del primer grupo tenían una mejor respuesta sobre su función eréctil

que los del segundo grupo⁷. También se ha comprobado que si se añadía testosterona a los que tenían una respuesta escasa al sildenafil, todos mejoraban sus resultados⁸.

Pero si tenemos en cuenta que estamos hablando de pacientes con hipogonadismo, parecería más lógico, tal como nosotros pensamos, que primero se iniciara el tratamiento con testosterona y luego, a los 3-6 meses, si no hubiera una respuesta adecuada, añadir los inhibidores de la PDE-5. En esta línea estaría el trabajo de Rosental et al⁹ y, sobre todo, el de Greenshtein et al¹⁰ en el que añadiendo sildenafil a los 3 meses a los pacientes que no respondían al tratamiento androgénico (17 de 49), no superando la puntuación 26 del dominio de función eréctil del IIFE, se normalizaban al añadirlo.

Queda claro, por tanto, que el tratamiento combinado es necesario en un número importante de pacientes que presentan síndrome de déficit de testosterona, sobre todo si éste va acompañado de síndrome metabólico. Pero además, hay trabajos en los que se puede ver como pacientes con disfunción eréctil de origen arteriogénico, que no responden al tratamiento con sildenafil, si les añadimos testosterona transdérmica o placebo, los primeros mejoran su función eréctil, y esta mejoría se produce por un incremento significativo en el flujo arterial de las arterias cavernosas medido por eco-Doppler color dinámico¹¹; incluso hay estudios experimentales en el cuerpo cavernoso del conejo que demuestran que los andrógenos regulan positivamente la PDE-5 en dicho cuerpo cavernoso produciendo mejor relajación¹².

No debería sorprender que la testosterona rescatara a pacientes que no respondían al sildenafil, ya que tanto la testosterona como los andrógenos tales como la dehidroepiandrosterona se sabe que tienen un efecto significativo en la producción de óxido nítrico en los sistemas nerviosos central y periférico, así como una acción directa sobre el endotelio vascular^{13,14}.

Con todo esto estaríamos de acuerdo con Wang et al¹⁵ en que la única duda estaría en si cuando sospechamos comorbilidades importantes que puedan dañar la función sexual, sería mejor iniciar el tratamiento con inhibidores de la PDE-5 desde el principio, junto con la testosterona, o esperar a añadirlos en el tercer mes si el tratamiento, sólo con testosterona, no se muestra efectivo para mejorar la función eréctil.

CONCLUSIONES

Los pacientes con SDT suelen presentar comorbilidades que ayudan al deterioro de la función eréctil y, por tanto, es lógico que en muchas ocasiones el trata-

miento androgénico por sí solo no sea capaz de normalizar dicha función eréctil, teniendo que asociar algún tratamiento específico para la disfunción eréctil al tratamiento ya establecido con testosterona.

Algunos pacientes a los que hay que añadir tratamiento con inhibidores de la PDE-5 con el paso del tiempo pueden dejar los inhibidores y seguir sólo con la testosterona.

Bibliografía

1. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, et al. Long-term testosterone gel (androGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2085-98.
2. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen C, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract.* 2006;60:762-9.
3. Morales A, Johnston B, Heaton JPW, Lundie M. Testosterone supplementation for hypogonadal impotence. Assessment of biochemical measurements and therapeutic outcomes. *J Urol.* 1997;157:849-54.
4. Black AM, Day AG, Morales A. The reliability of clinical and biochemical assessment in symptomatic late-onset hypogonadism: can a case be made for a 3-month therapeutic trial? *BJU International.* 2004;94:1066-70.
5. Hwang TS, Chen HE, Tsai TF, Lin C. Combined use of androgen and sildenafil for hypogonadal patients unresponsive to sildenafil alone. *Int J Impot Res.* 2006;18:400-4.
6. Kalinchenko SY, Kozlov GI, Gontcharov NP, Katsiya GV. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. *Aging Male.* 2003;6:94-9.
7. Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol.* 2004;172:658-63.
8. Samloul R, Ghanem H, Fahmy I, El-Meilegy A, Ashoor S, El-nashaar A, et al. Testosterone therapy can enhance erectile function response to sildenafil in patients with PADAM: a pilot study. *J Sex Med.* 2005;2:559-64.
9. Rosental BD, May NR, Metro MJ, Harkaway C, Ginsberg C. Adjunctive use of androGel testosterone with sildenafil to treat erectile dysfunction in men with acquired androgen deficiency syndrome after failure using sildenafil alone. *Urology.* 2006;67: 571-4.
10. Greenstein A, Mabeesh NJ, Soler M, Kaver I, Matzkin H, Chen J. Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed? *J Urol.* 2005;173: 530-2.
11. Aversa A, Isidori AM, Spera G, Lenzi A, Fabbri A. Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol.* 2003;58: 632-8.
12. Morelli A, Filippi S, Mancina R, Luconi M, Vignozzi L, Marini M, et al. Androgens regulate phosphodiesterase type c expression and functional activity in corpora cavernosa. *Endocrinology.* 2004;145:2253-63.
13. Zwain IH, Yen SSC. Dehydroepiandrosterone: biosynthesis and metabolism in the brain. *Endocrinology.* 1999;140:880-7.
14. Simoncini T, Manella P, Fornari L, Varone G, Caruso A, Genazzani AR. Dehydroepiandrosterone modulates endothelial nitric oxide synthesis via direct genomic and non-genomic mechanism. *Endocrinology.* 2003;144:3449-55.
15. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Bhore HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, 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.