

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO EN EL HOMBRE ADULTO

Terapia de reemplazo: ¿cuándo, cómo y con qué?

*XXI Encuentro de Endocrinólogos
Julio 2013*

Dr. Pablo Knoblovits

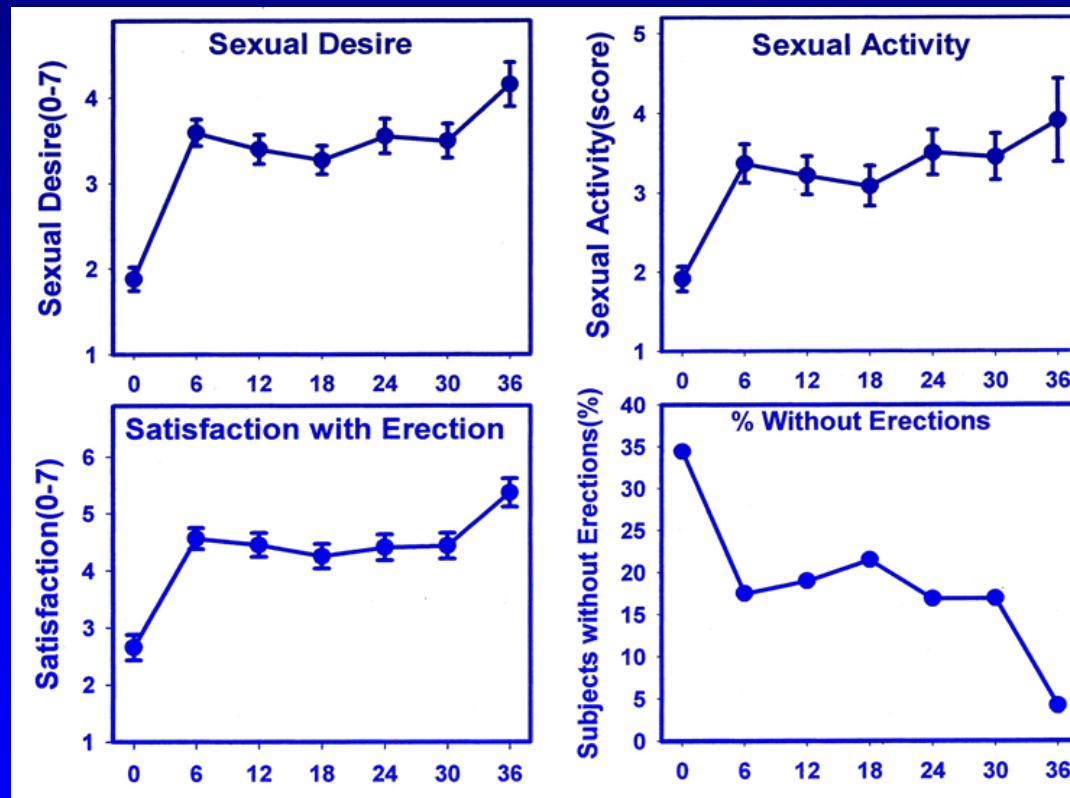
Servicio de Endocrinología y Metabolismo

Hospital Italiano de Buenos Aires

pablo.knoblovits@hospitalitaliano.org.ar

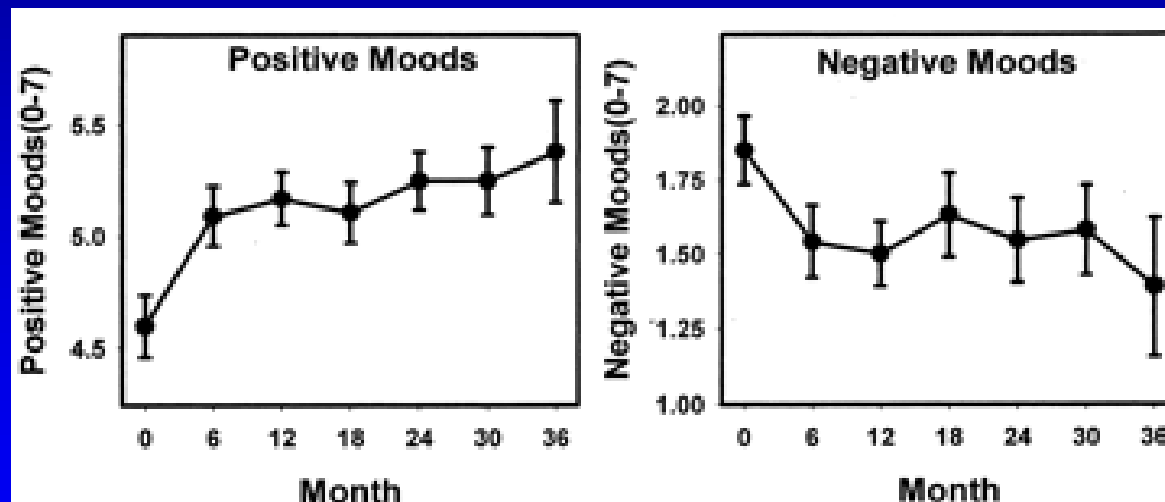
¿Para qué?

El TRT Mejora la Función Sexual en Hombres Adultos con Deficiencia de Testosterona



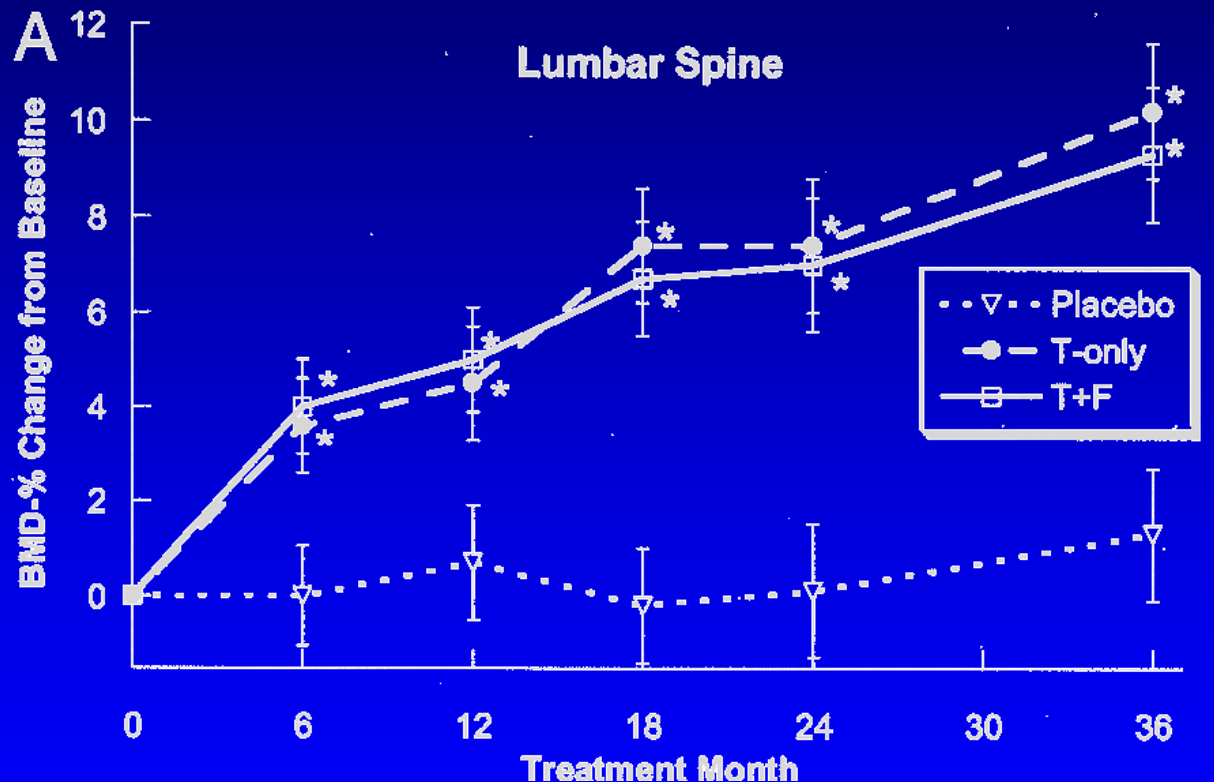
Wang C. J Clin Endocrinol Metab 89:2085, 2004

El TRT Mejora los Parámetros del Humor en Hombres Adultos con Deficiencia de Testosterona



Wang C. J Clin Endocrinol Metab 89:2085, 2004

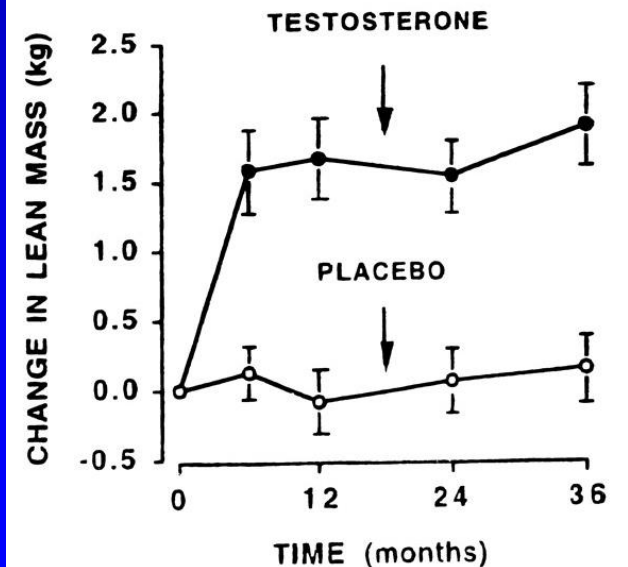
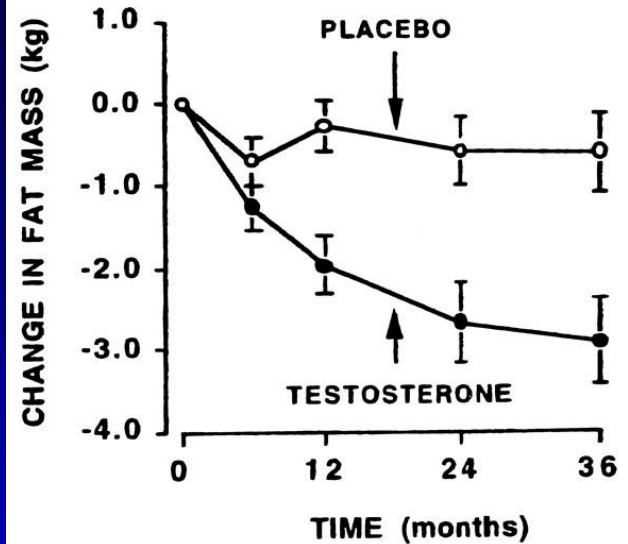
El Tratamiento con Testosterona Mejora la Densidad Osea de Columna en Hombres Adultos



Amory JK. J Clin Endocrinol metab 89:503, 2004

El TRT Mejora la Composición Corporal en Hombres Adultos con Deficiencia de Testosterona

Snyder P. J Clin Endocrinol Metab 84:2647, 2004



Testosterone therapy in hypogonadal men results in sustained and clinically meaningful weight loss

A. A. Yassin¹ and G. Doros²

What is already known about this subject

- Hypogonadism is associated with increased fat mass and reduced muscle mass, which contributes to obesity and health risks, such as cardiovascular disease.
- Testosterone treatment of hypogonadal men improves muscle mass and reduces fat mass; however, many of these studies are of short duration.
- Thus, the long-term effects of testosterone on body anthropometry are not known.

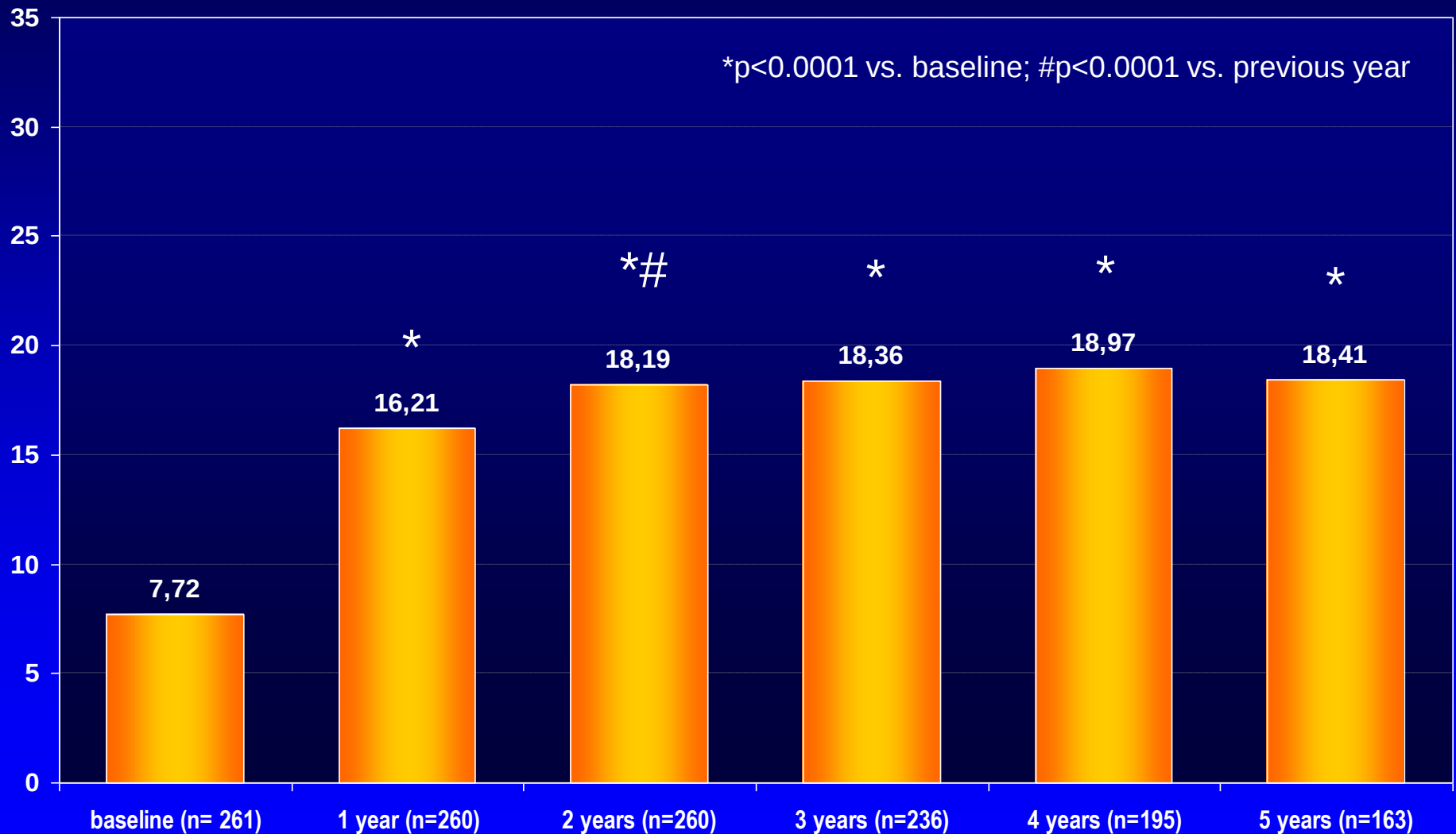
What this study adds

- Long-term testosterone treatment of hypogonadal men, up to 5 years duration, produced marked and significant decrease in body weight, waist circumference and body mass index.

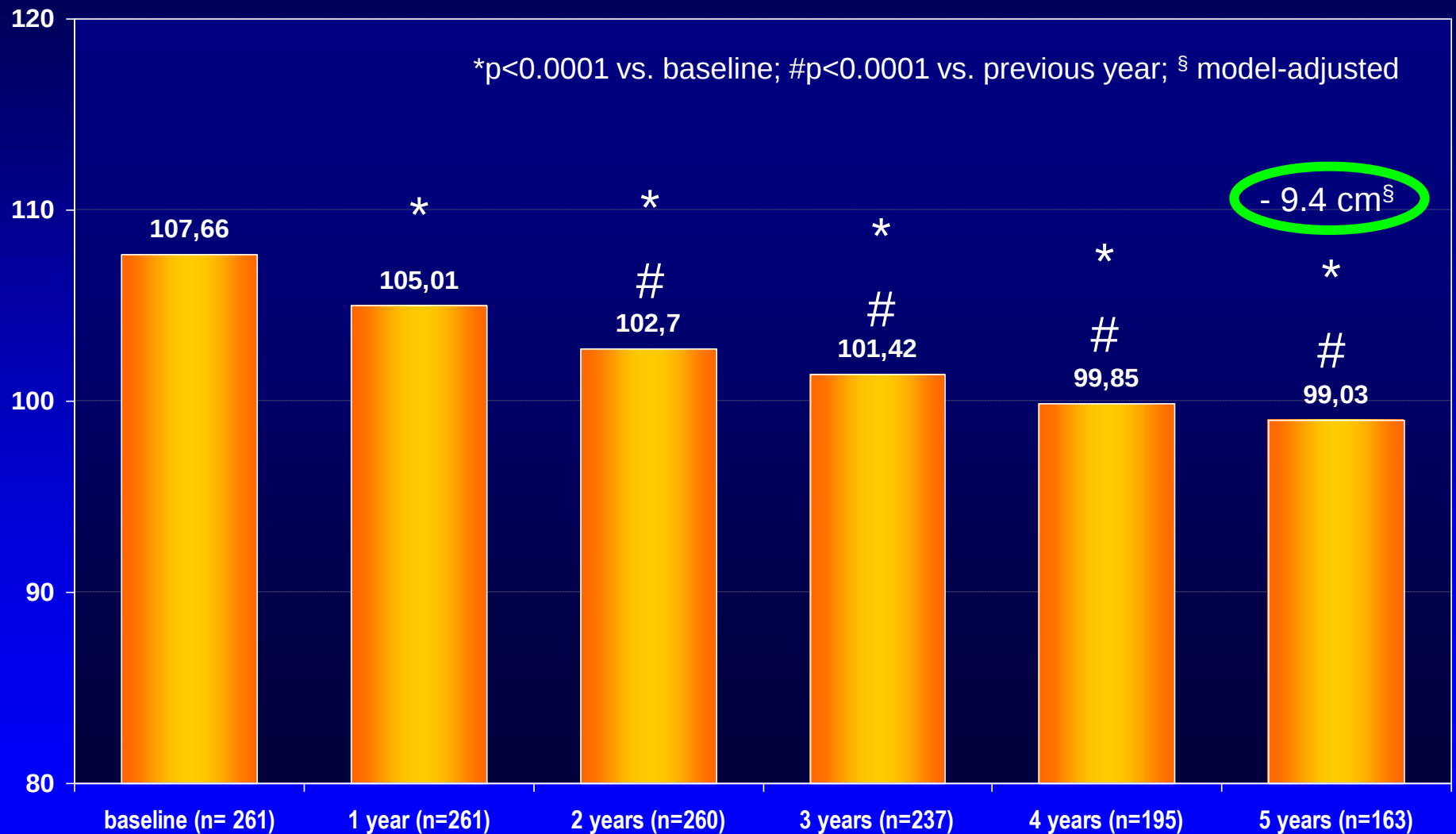
Población y Métodos

- Estudio prospectivo no controlado
- 261 hombres de 32 a 84 años que consultaron por Disfunción Eréctil
- Testosterona < 3.5 ng/ml
- Testosterona Undecanoato 1000 mg cada 12 semanas. Seguimiento hasta 5 años

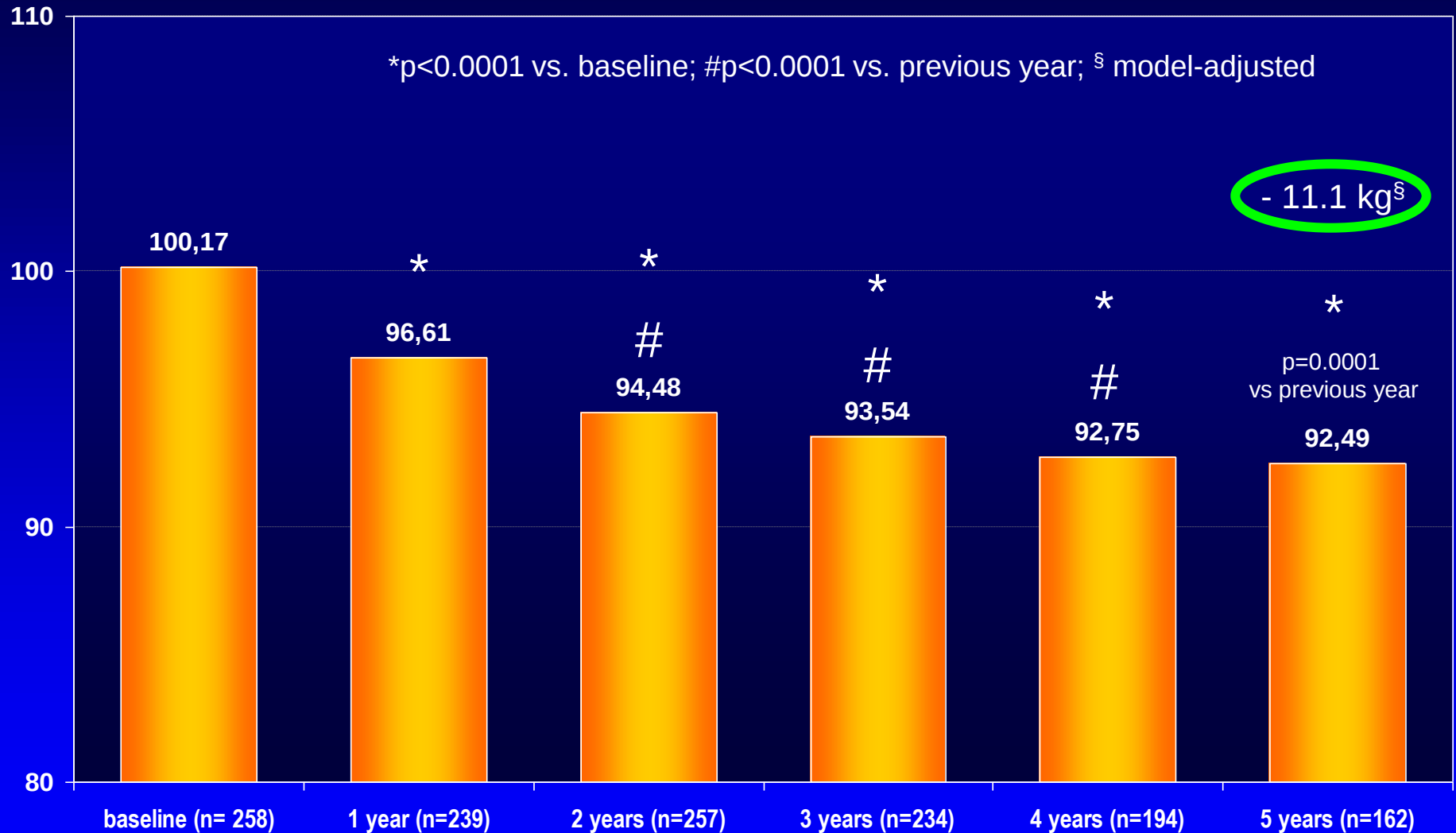
Cambios en los Niveles de Testosterona



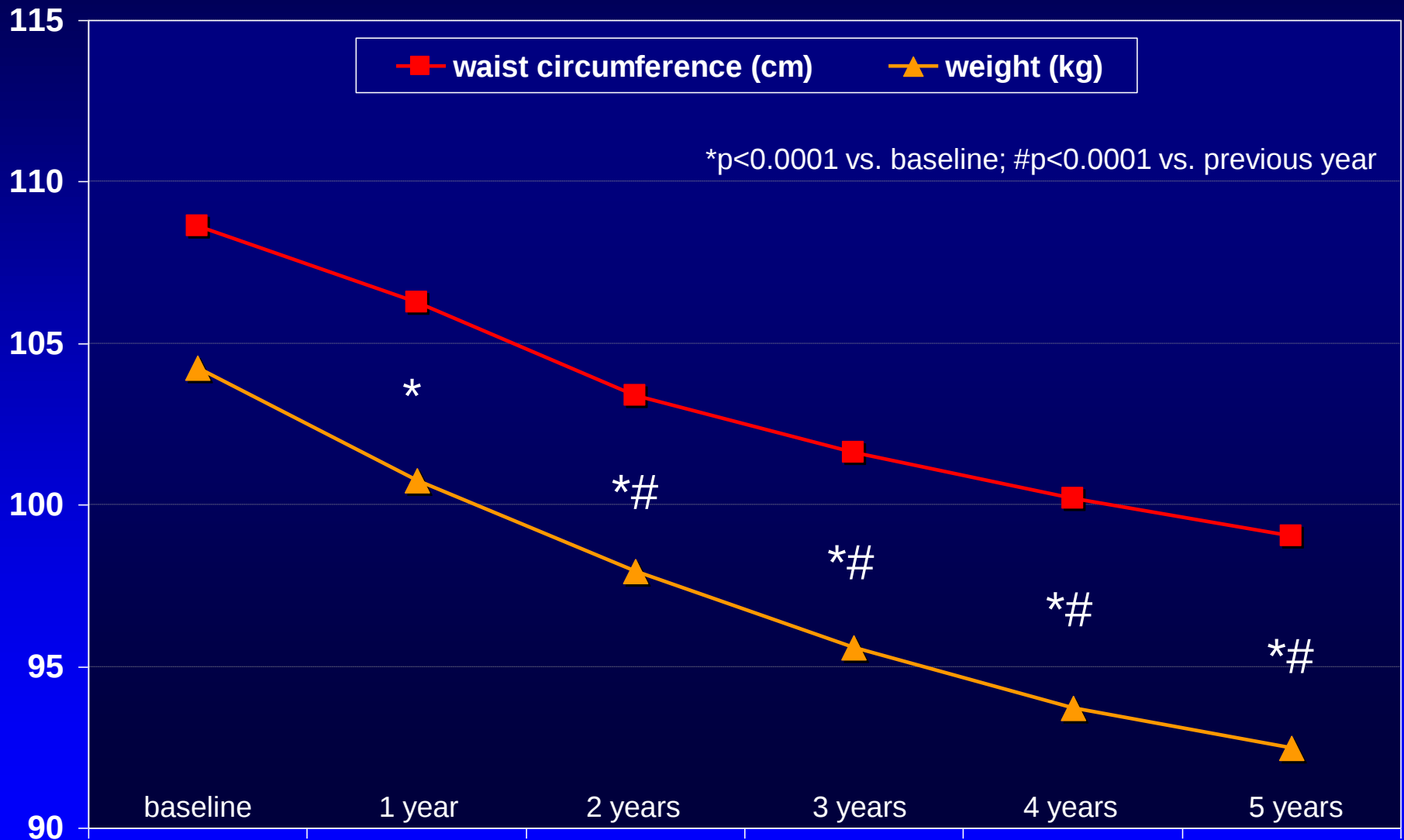
Cambios en el Perímetro de Cintura (cm)



Cambios en el peso (kg)



Perímetro de Cintura y Peso en 164 Hombres Hipogonádicos que Completaron el Tratamiento con Testosterone por 5 años



El estudio sugiere...

- ✓ La elevación de la Testosterona a niveles fisiológicos en hombres hipogonádicos produce una disminución del Perímetro de Cintura, peso y BMI.
- ✓ Estos cambios fueron progresivos a lo largo de 5 años.

Times2 Study

Reemplazo con Testoserona en
Hombres Hipogonádicos con
Diabetes o Síndrome Metabólico

Estudio multicéntrico, doble ciego, controlado-placebo
Hombres hipogonádicos con DBT2 o SM

Hombres > 40 años
Testosterona total < 320 ng/dl o libre < 255 pmol/l

220 randomizados

Testosterona 108

Placebo 112

60 mg de Testosterona gel por día x 1 año

HOMA: ↓ 16%
HbA1c: ↓ 0.43%

Objetivos

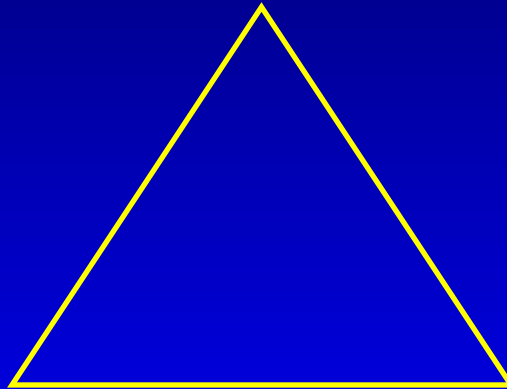
HOMA
Comp. Corporal
Control glucémico
Función sexual

Problemas del paciente

- ✓ Ginecomastia
- ✓ Dislipemia
- ✓ Disfunción sexual (libido y erección)
- ✓ Falta de motivación y energía
- ✓ IMC 29.8
- ✓ Diabetes 2

¿Cuándo?

SINDROME CLÍNICO



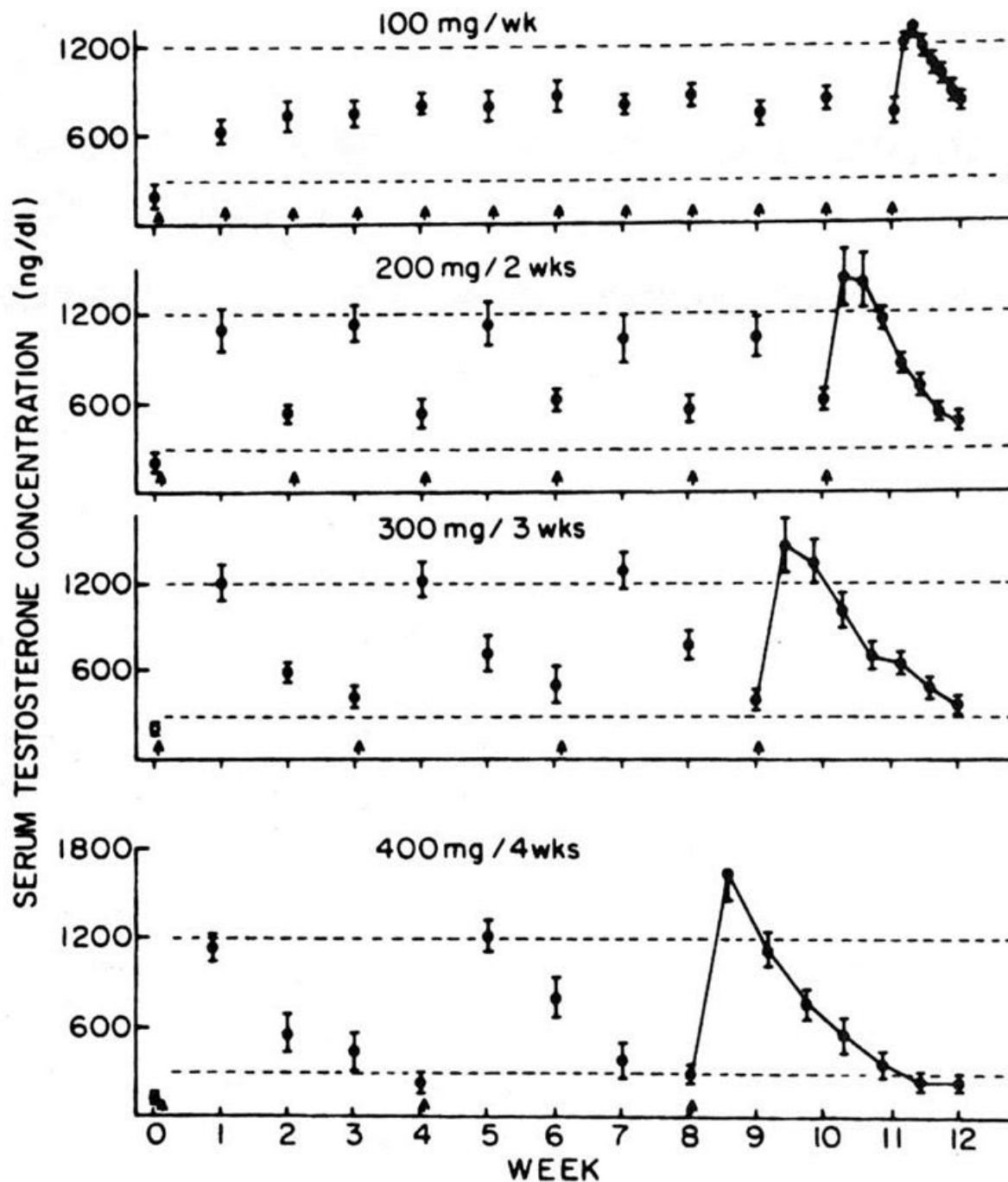
**SINDROME
BIOQUÍMICO**

**EXCLUIR OTRAS
ETIOLOGIAS**

¿Con qué y cómo?

**Forma
Farmacéutica**

To Cipionato o
Enantato



ventajas/
desventajas

efectos
secundarios y valles

Formas Farmacéuticas

Forma Farmacéutica	Dosis	Farmacocinética	DHT - E2	Ventajas/Desventajas
To Cipionato o Enantato	100 mg c/1-2 sem 250 mg c/3-4 sem	Niveles Suprafisiol iniciales	Niveles Fisiolog.	V: precio D: picos y valles
To Gel	25 a 100 mg/día Sobres 50 mg = 4 puff frasco dosif.	Niveles Fisiológicos	↑ DHT	V: fácil aplicac. Vida $\frac{1}{2}$ corta D: ↓ To/DHT Trasp. X Contacto

Formas Farmacéuticas

Forma Farmacéutica	Dosis	Farmacocinética	DHT - E2	Ventajas/Desventajas
To Cipionato o Enantato	100 mg c/1-2 sem 250 mg c/3-4 sem	Niveles Suprafisiol iniciales	Niveles fisiolog.	V: precio D: picos y valles
To Gel	25 a 100 mg/día Sobres 50 mg = 4 puff frasco dosif.	Niveles Fisiológicos	↑ DHT	V: fácil aplicac. Vida ½ corta D: ↓ To/DHT Trasp. X Contacto
To Undecanoato IM	1000 mg c/12 a 14 sem	Niveles fisiológicos	Niveles Fisiolog.	V: aplicac < frec D: Volumen (4 ml).

Informar sobre todas las formulaciones

- ✓ La formulación se elige en base a las posibilidades y deseos del paciente
- ✓ La dosis se elige en base a las recomendaciones y la respuesta sintomática
- ✓ En el hombre mayor es aconsejable comenzar con formas farmacéuticas de corta vida media para poder suspender sin inconveniente en caso de efectos adversos iniciales

Monitoreo del Tratamiento con Testosterona

Monitoreo de la Concentración de Testosterona

Los niveles de testosterona deben ser normales:

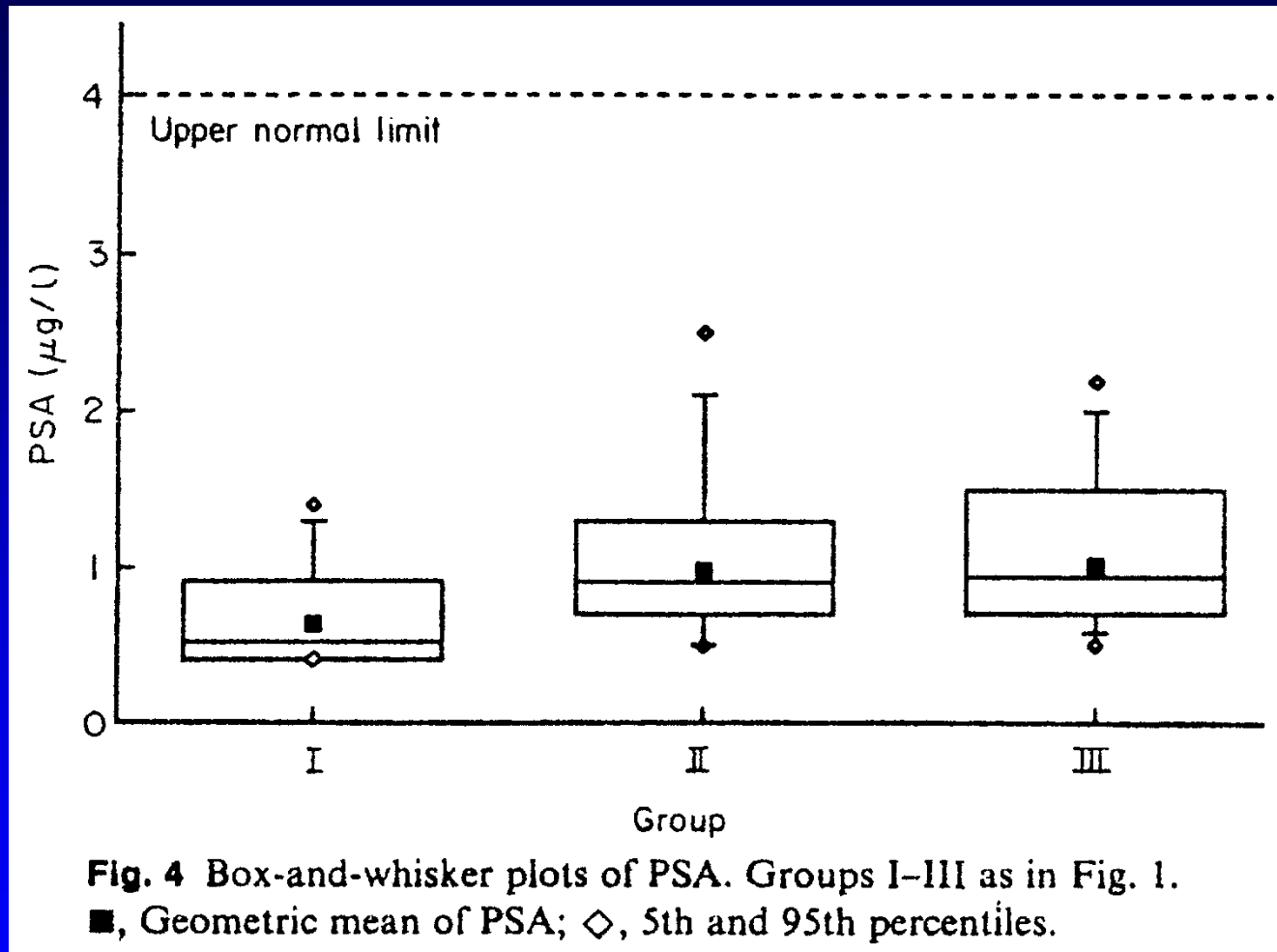
- Antes de la siguiente inyección (en el caso de los ésteres inyectables)
- En cualquier momento luego de la aplicación del gel

(Esperar un mes para chequear los tratamientos transdérmicos)

.....efectos adversos.....

Andrógenos y Próstata

Behre y col, Clin Endocrinol (Oxf), 1994, 40:343



El TRT de hombres hipogonádicos aumenta el PSA y el volumen prostático al nivel de hombres eugonádicos

Material y métodos



n = 62

Estudio retrospectivo

- > 40 años
- Con HIT y bajo TRT

Se definió HIT con síntomas compatibles y niveles bajos de T total (TT) y/o T biodisponible (TB) (resultados confirmados con una segunda evaluación).

(36 con T transdérmica y 26 con T intramuscular)

Se midió:

PSA QL

Normal : 40-49 años: ≤ 2.0 ng/mL

50-59: ≤ 4.0 ng/mL

60-69: ≤ 6.7 ng/mL

70 o más: ≤ 9.0 ng/mL

TT: RIA DSL, normal: 2.8-8.8 ng/mL

TB: cálculo de Vermeulen, normal: 0.8-6.0 ng/mL

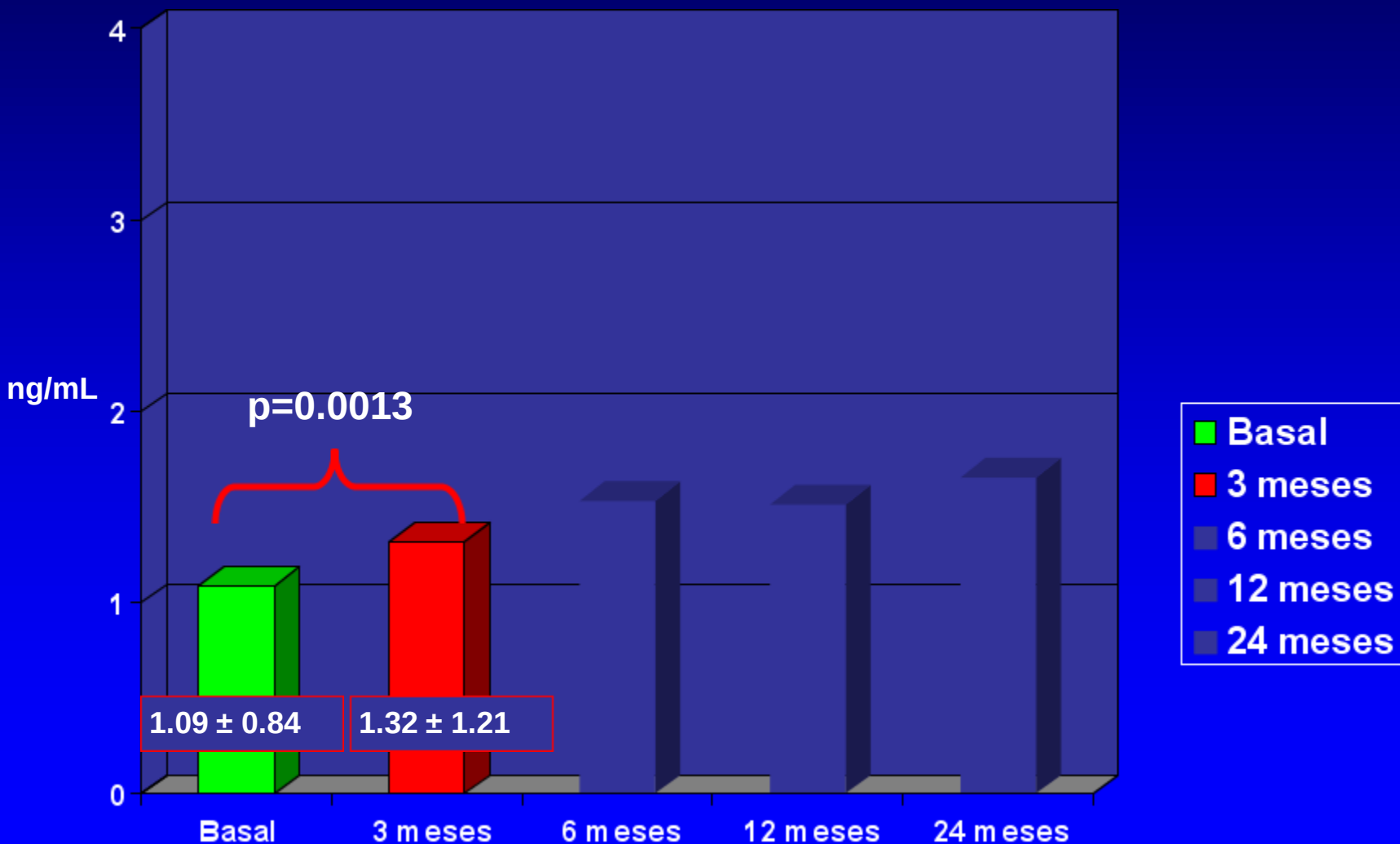
Análisis estadístico: Instat Statistical Software (GraphPad, versión 3.01), se utilizó test de t para muestras apareadas y no apareadas. Los datos se presentan como $X \pm DE$. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

- La edad media de los pacientes fue de 64.43 11.38 años.
- Ningún paciente presentaba síntomas de prostatismo en el momento de iniciar TRT.
- El tiempo de tratamiento fue de 11.7 meses.

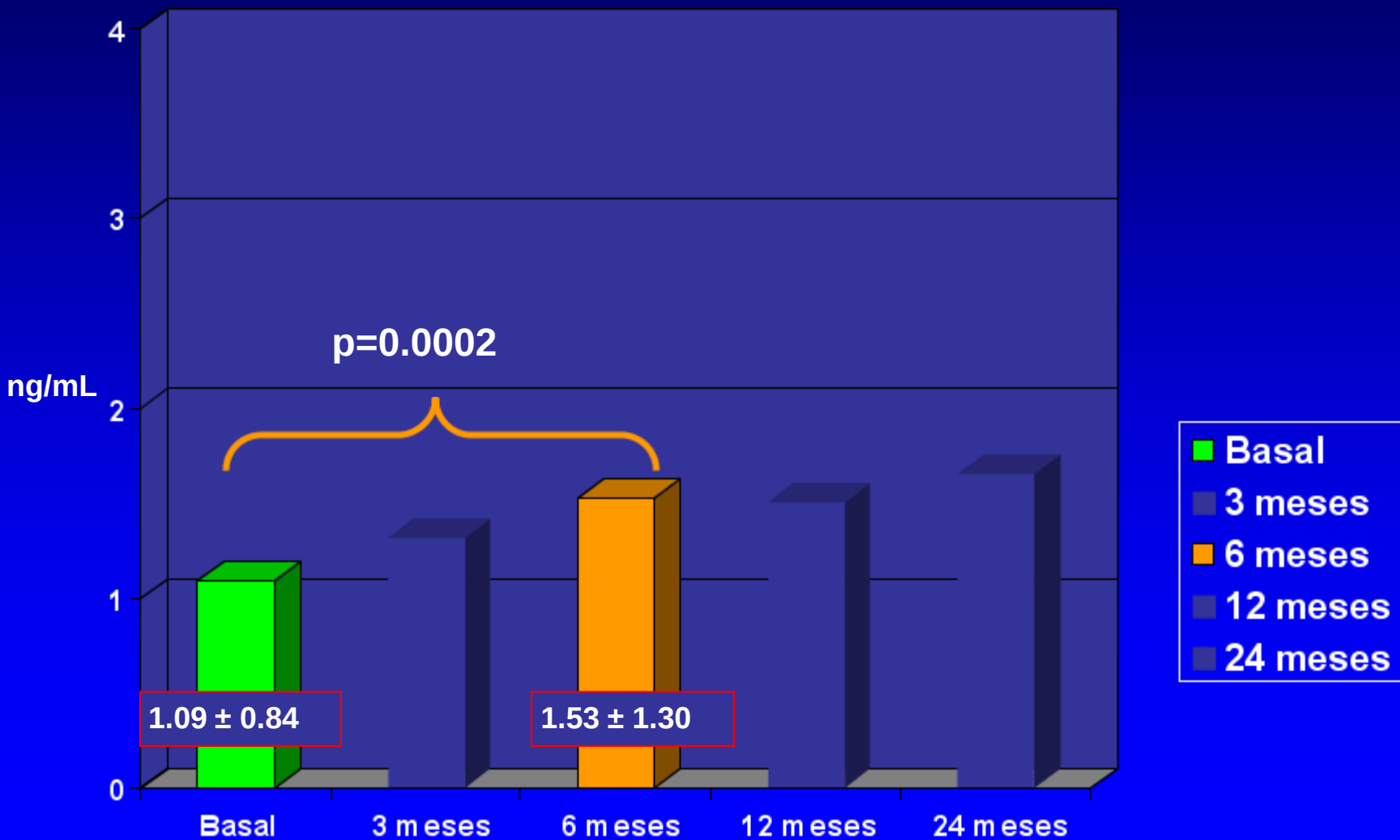
RESULTADOS

Valores de PSA bajo TRT



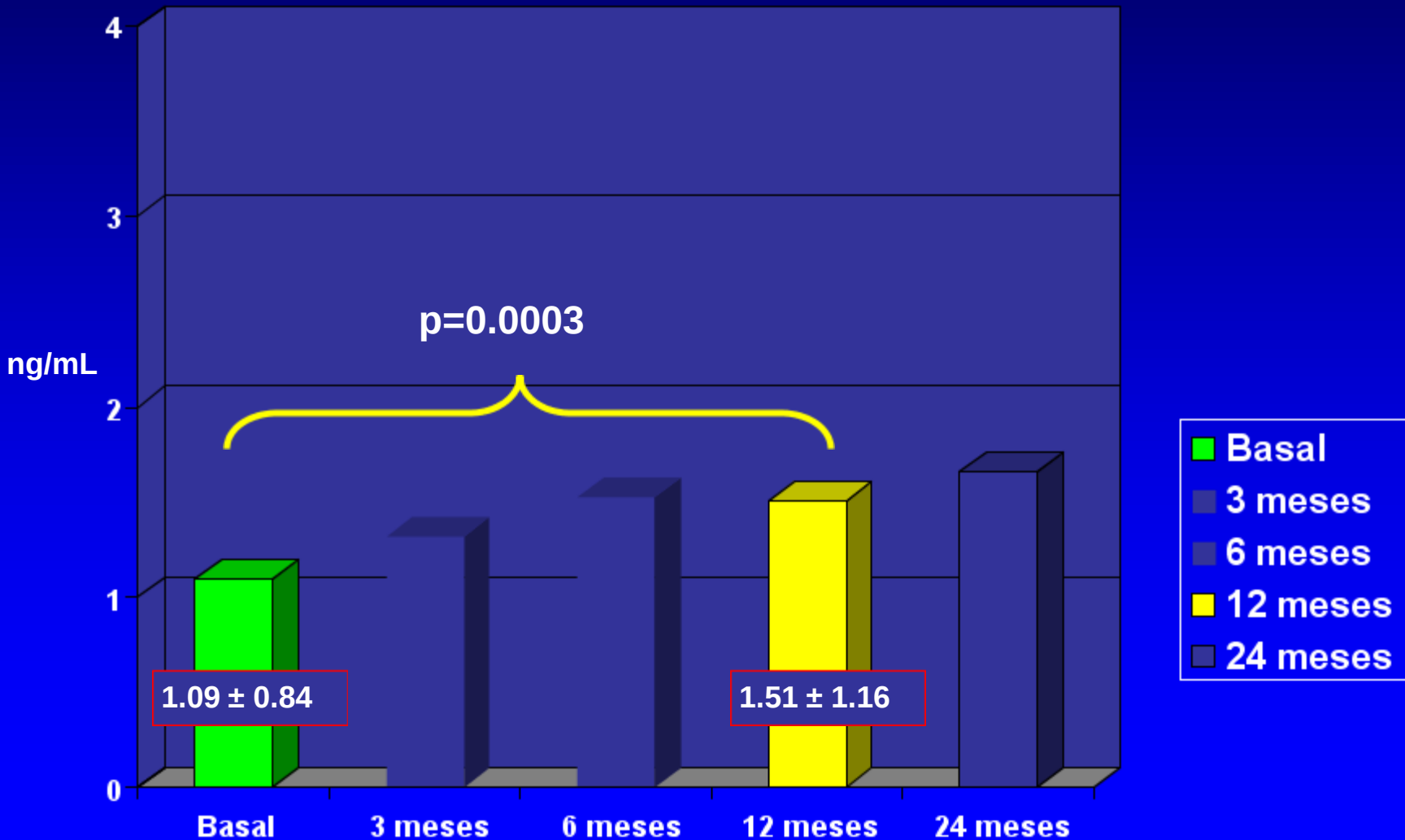
RESULTADOS

Valores de PSA bajo TRT



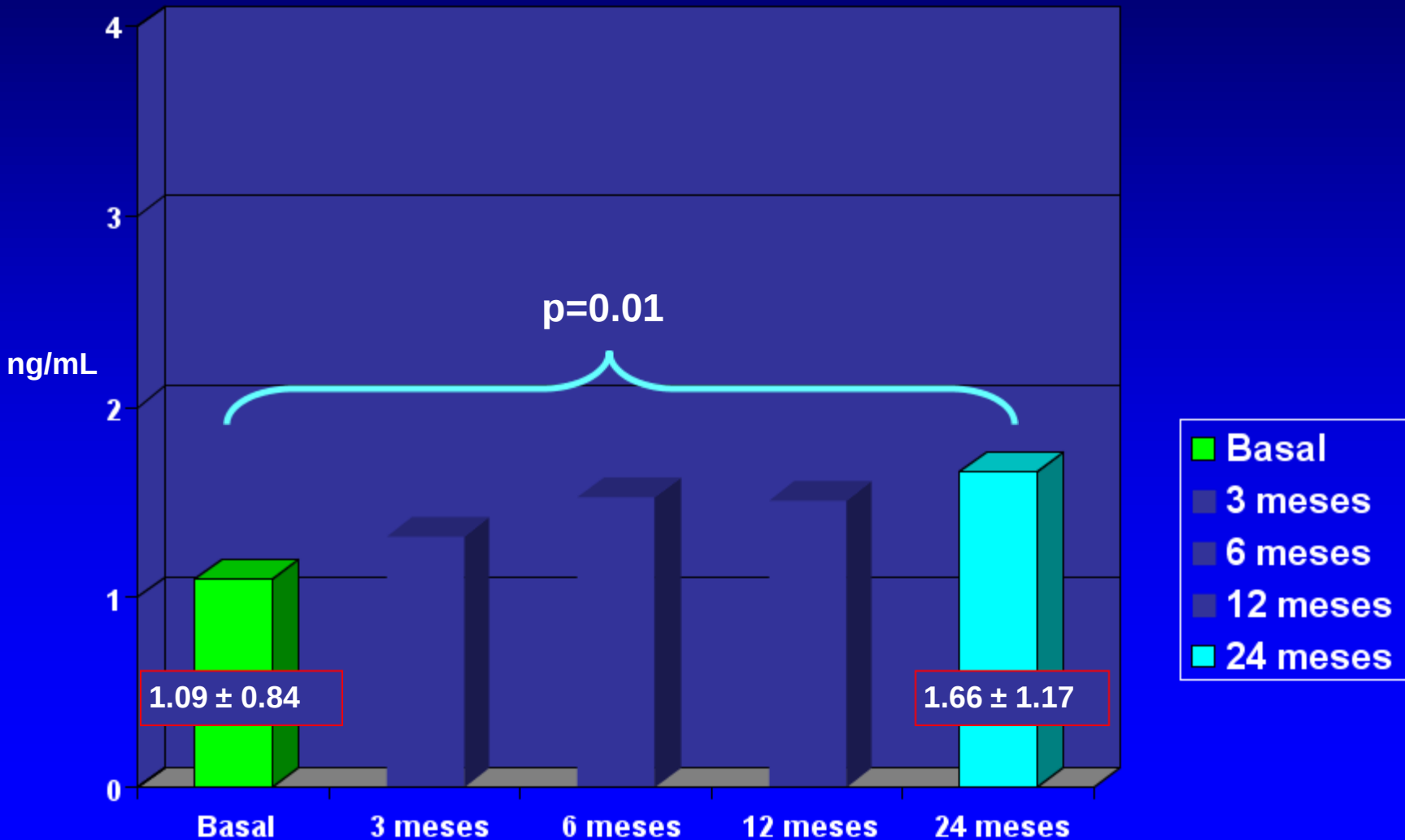
RESULTADOS

Valores de PSA bajo TRT



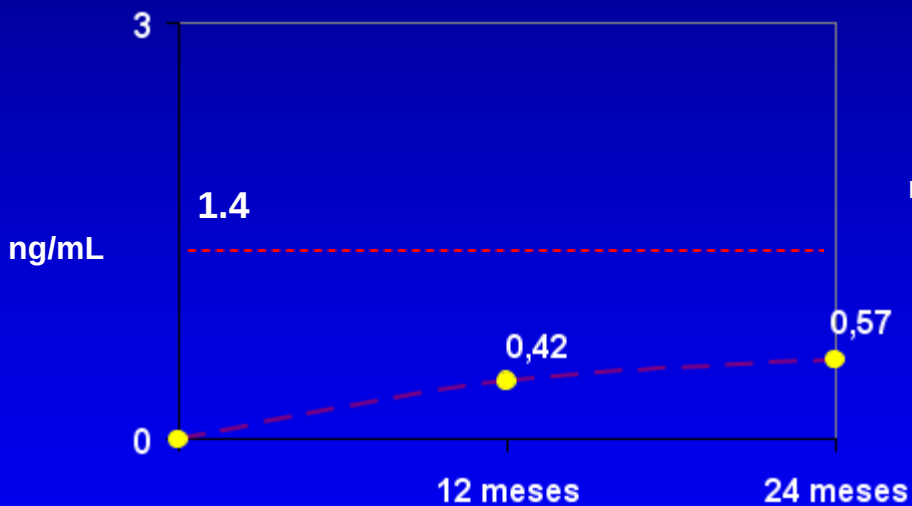
RESULTADOS

Valores de PSA bajo TRT

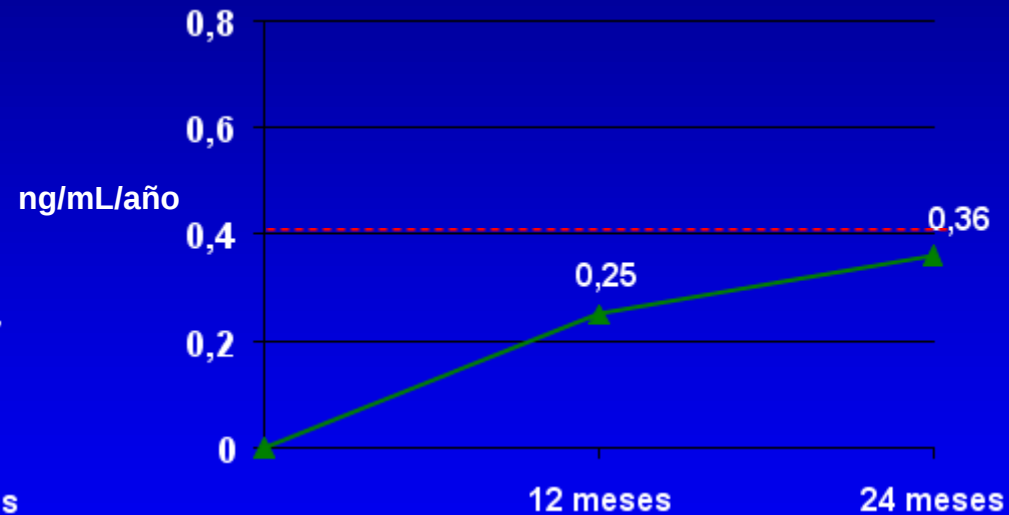


RESULTADOS

Δ PSA



VPSA



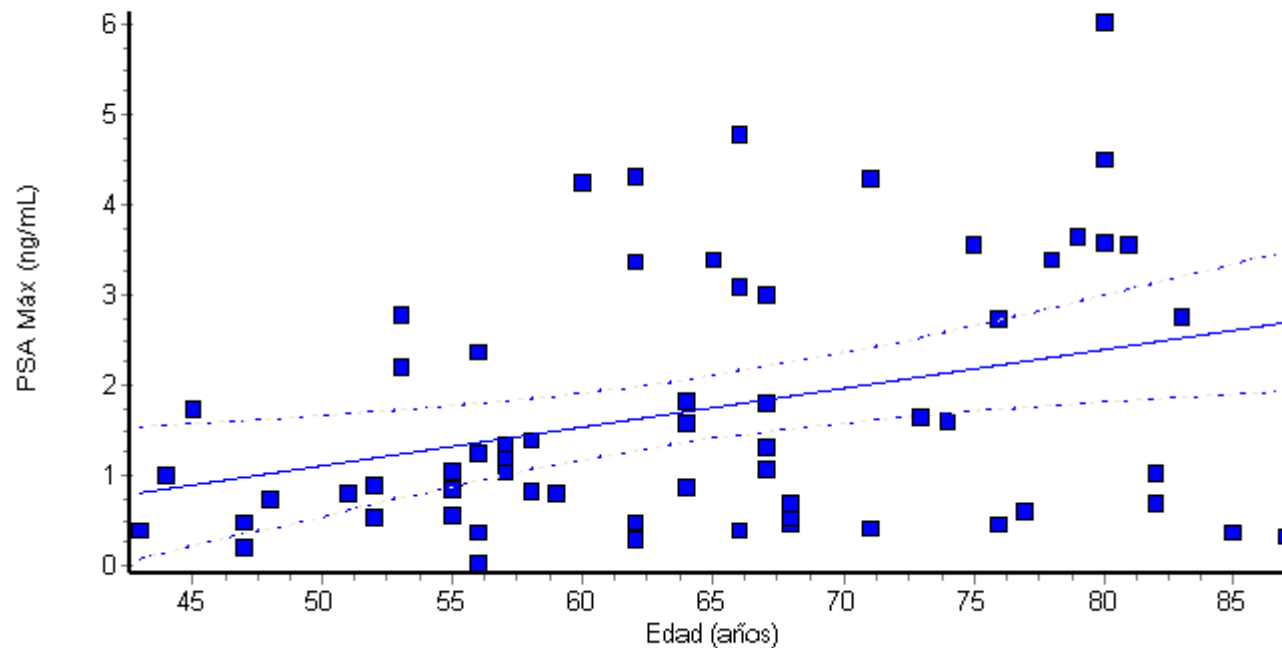
El Δ PSA y la velocidad de incremento de PSA por año se mantuvieron dentro de los rangos considerados como aceptables.

RESULTADOS

Cinco pacientes presentaron valores de PSA >4.0 ng/mL y un incremento de los valores de PSA >1.4 ng/mL al año, sin síntomas prostáticos (en ningún caso el valor de PSA fue superior al valor de referencia para su edad).

RESULTADOS

Correlación entre PSA máximo y edad



$r: 0.34$ $p=0.006$

No se halló correlación entre el valor de PSA máximo y los niveles de TT y TB

CONCLUSIONES

- Los pacientes con HIT bajo TRT presentaron elevación significativa de los niveles de PSA.
- Los valores y la velocidad del incremento del PSA se mantuvieron dentro del rango aceptado.
- Sólo el 8% de los pacientes presentaron PSA > 4.0 ng/mL ó un incremento de PSA >1.4 ng/mL al año de TRT, sin síntomas prostáticos.

CONCLUSIONES

- El valor de **PSA máximo** alcanzado parece estar relacionado con la **edad del paciente** y no con el incremento de testosterona.
- Estos datos deben complementarse con datos semiológicos (tacto rectal) y ecográficos para evaluar adecuadamente el significado de un aumento de PSA en hombres con TRT.

Los efectos del TRT sobre el tejido prostático, en hombres adultos

Un estudio randomizado

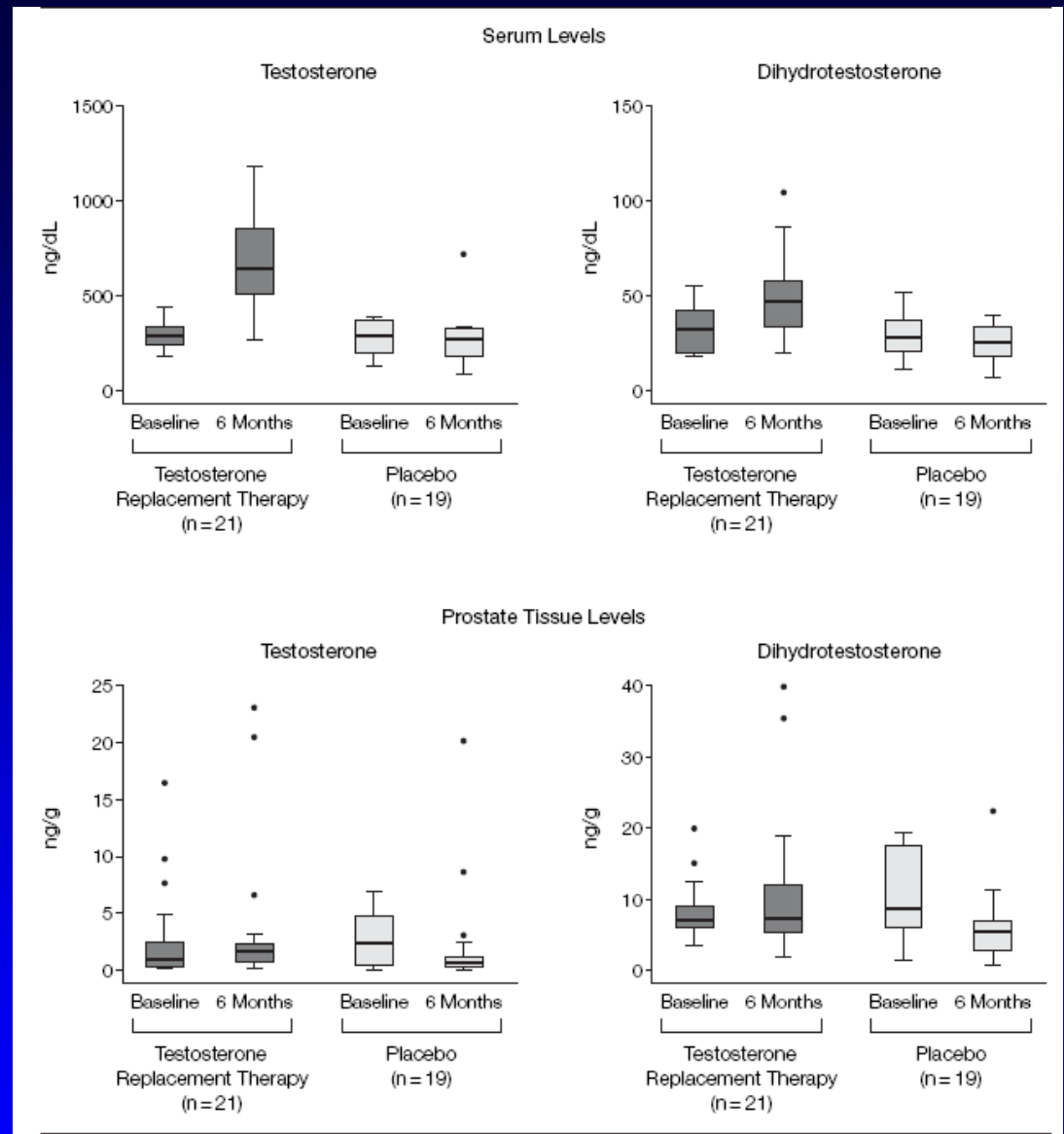
- 40 hombres de 44 a 78 años.
- Testo < 3 ng/ml (Mediana 2.3)
- 21 Hombres con TRT (150 mg cada 2 semanas por 6 meses) 19 recibieron placebo
- **Objetivo principal: ver nivel de TO y DHT en tejido prostático.**
- **Objetivos secundarios:** cambios en la clínica e histología prostáticas, marcadores biológicos (de proliferación celular -Ki 67, MIB 1-, receptor de andrógenos, angiogénesis) y expresión génica en células epiteliales.

Los efectos del TRT sobre el tejido prostático, en hombres adultos

Un estudio randomizado

Ca de Próstata
TRT 2
Placebo 4

Sin cambios en ninguno de los demás parámetros estudiados



Los efectos del TRT sobre el tejido prostático, en hombres adultos

Un estudio randomizado

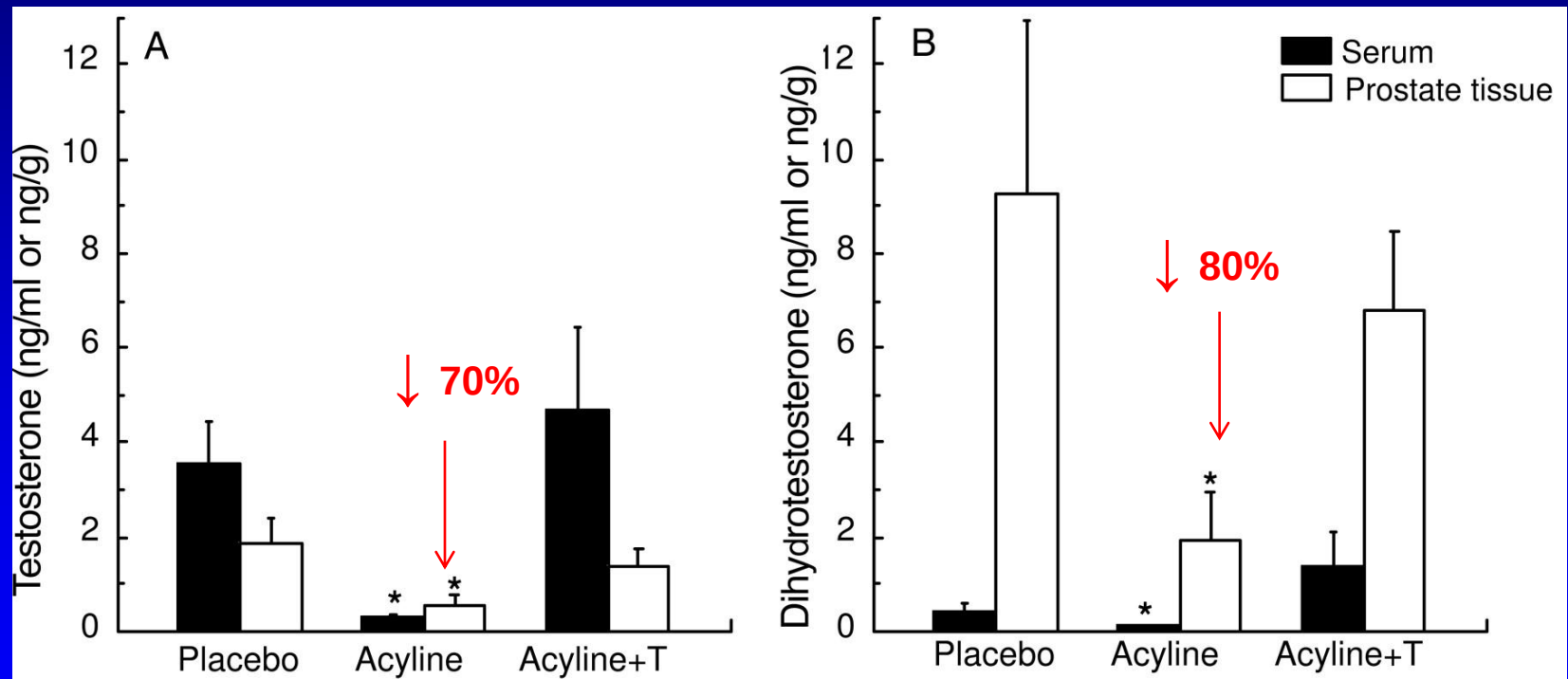
- En un ambiente de baja concentración de testosterona los tejidos de la próstata pueden secuestrar la cantidad de andrógenos suficientes para mantener la expresión génica (*Cell. 2005;122:751-762*).
- Niveles superiores a este umbral no producen mayor actividad del R de andrógenos
- En este estudio los pocos individuos con un aumento marcado del nivel de andrógenos en tej prostático no mostraron un aumento significativo en la expresión génica ni parámetros fisiológicos

Persistent Intraprostatic Androgen Concentrations after Medical Castration in Healthy Men

Stephanie T. Page, Daniel W. Lin, Elahe A. Mostaghel, David L. Hess, Lawrence D. True, John K. Amory, Peter S. Nelson, Alvin M. Matsumoto, and William J. Bremner

Departments of Medicine (S.T.P., E.A.M., J.K.A., P.S.N., A.M.M., W.J.B.), Urology (D.W.L.), and Pathology (L.D.T.), University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington 98195; Veterans Affairs Puget Sound Health Care System (S.T.P., D.W.L., A.M.M.), and Geriatric Research, Education and Clinical Center (A.M.M.), Seattle, Washington 98108; Oregon National Primate Research Center (D.L.H.), Oregon Health & Science University West Campus, Beaverton, Oregon 97006; and Divisions of Human Biology and Clinical Research (P.S.N.), Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington 98109-1024

12 hombres normales de 35 a 55 a, 28 días de tratamiento
4 **análogos de GnRH** y placebo de testo
4 con **análogos de GnRH** más **100 mg de testo gel**
4 **placebo** de analógos de GnRh y placebo de testo



✓ Sin cambios en tejido prostático:

- Ki-67 (marcador de proliferación celular)
- Caspasa-3 (marcador de apoptosis)
- PSA (a pesar de disminución de PSA sérico)
- Expresión del receptor de andrógenos

- ✓ Estos hallazgos sugieren que los niveles prostáticos de andrógenos, a pesar de disminuir significativamente en este modelo de castración, pueden ser suficientes para sostener muchos procesos biológicos en el tejido prostático normal.
- ✓ Los niveles de andrógenos séricos luego de la manipulación terapéutica, pueden estar disociados de los niveles prostáticos.

Cáncer de Próstata en Estudios Controlados de TRT en Hombres Mayores

	Snyder 1999		Amory 2004			Kenny 2001	
	P	T	P	T	T+F	P	T
Aumento PSA Transitorio	6/54	10/54				3/33	6/34
Aumento PSA Persistente	1/54	3/54				0/20	2/24
Nódulo Prostático	1/54	1/54				0/33	0/34
Cáncer de Próstata	0/54	1/54	1/24	2/24	0/22	0/33	0/34

Testosterone in Older Men With Mobility Limitations

The TOM trial

Basaria S y col . N Engl J Med 2010;363:109-22

- Estudio doble-ciego, randomizado, controlado-placebo
- Testosterona transdérmica o placebo por 6 meses
- Fase de observación de tres meses

- Estudio placebo randomizado, doble ciego
- Objetivos:
 - Determinar los efectos de la administración de To sobre la fuerza en MMII y funciones físicas en hombres de edad con limitaciones de la movilidad y bajos niveles séricos de To total o libre.

- Estudio doble-ciego, randomizado, controlado-placebo
- Testosterona transdérmica o placebo por 6 meses
- Fase de observación de tres meses

Hombres > 65 años
Limitaciones de la movilidad
Testosterona total <350 ng/dl o T Libre < 50pg/l

Ca de Próstata
PSA > 4 ng/ml
AUA score > 21
IM tres meses antes
Angina inestable
HTA no controlada
ICC no controlada
Hematocrito > 48%
AOS no tratadas

209 randomizados

Testosterona 106

Testosterona 103

Dosis de inicio: 10 gr/día
Objetivo: rango 500 a 1000 ng/dl

Ajuste dosis
a las 2 sem

500-1000 = →
< 500 = ↑ 15 gr/d
> 1000 = ↓ 5 gr/d

- En diciembre de 2009 un comité de evaluación de datos y seguridad del National Institute of Aging, determinó que la incidencia de eventos adversos cardiovasculares en el TOM trial era significativamente mayor en el grupo To que en el placebo y solicitaron la discontinuación del estudio

	TESTOSTERONA	PLACEBO
CV	23	5
Ateroescleróticos	7	1
Respiratorios	8	1
Dermatológicos	19	8

Muerte súbita, Infarto de miocardio, Stroke, desmejoría de la ICC, dolor de pecho, síncope, edema periférico, arritmias, hipertensión arterial

¿Por qué mayor prevalencia de ECV?

- Población distintiva:
 - Limitaciones de la movilidad
 - Alta prevalencia de enf crónicas (ECV pre 53%, DBT2 25%, HTA 85%, dislipemia en el 60%).
- Por Chance:
 - Estudio pequeño
 - Detenido prematuramente
- Dosis de testosterona alta → ↑ Estradiol → Trombosis

El tipo de evento fue muy diverso en la población.
Difícil pensar en un mecanismo único de producción del evento

Los datos de este estudio no son generalizables pues:

- No se evaluaron en forma estructurada los EA CV pues no eran un outcome primario o secundario (fueron recabados por examen de la historia clínica o por examen médico).
- El tamaño de la muestra era pequeño y el número de EA también.
- Los trials terminados tempranamente tienden a aumentar la diferencia entre grupos.
- Las características clínica de la población estudiada difiere de aquella características de la población a la cual habitualmente se administra To (disminución de movilidad y alta prevalencia de morbilidades)

Guía para el Control de TRT en Hombres Adultos

- ✓ Hematocrito Basal, 3, 6 y 12 meses y luego cada año
- ✓ Si es mayor de 52% disminuir la dosis, cambiar de forma farmacéutica o suspender el tratamiento

Guía para el Control de TRT en Hombres Adultos

- Control de PSA
 - Basal
 - 3, 6 y 12 meses
 - Luego cada año
- Tacto Rectal
 - Basal
 - Luego cada año

¿Cuándo no?

En una investigación reciente se descubrió que la testosterona disminuyó en una gran parte de los hombres mayores de 60 años. Esto puede hacer que el hombre enveja más rápido y se siente más débil de lo que realmente es. ¿Qué puede ayudar?

Té Verde

Ajo

Acido
Fólico

Antioxidantes

DHEA

TESTOSTE
RONA

Chocolate
amargo



Anawalt B. J Clin Endocrinol Metab. 2010 June; 95:2614

Contraindicaciones Absolutas

- ✓ Hiperplasia Prostática Benigna Sintomática
- ✓ Cáncer de Próstata
- ✓ Cáncer de Mama
- ✓ Hematocrito Mayor de 52 %
- ✓ Deseo de fertilidad