

---

# Terapia de reemplazo de testosterona en pacientes con cáncer de próstata

## Testosterone Replacement Therapy in Patients with Prostate Cancer

*Isabella Cordero-Moreno\**

*Valeria Castro-Corrales\*\**

---

---

### Resumen:

La testosterona es una hormona importante para el adecuado mantenimiento de la salud. Consecuentemente, el hipogonadismo disminuye la calidad de vida y afecta múltiples dominios. Es más prevalente en hombres adultos mayores y debido a la asociación entre el aumento de la incidencia del cáncer de próstata y el aumento de la edad, los pacientes con mayor riesgo de cáncer de próstata a su vez tienen el mayor riesgo para desarrollar hipogonadismo.

---

\* Médico General. Central, San José, Costa Rica. Correo electrónico: isacorderom@gmail.com. Teléfono: 88960955

\*\* Médico General. Curridabat, San José, Costa Rica. Correo electrónico: valeriacastroco@gmail.com. Teléfono: 60551075

Se consideraba que el antecedente de cáncer de próstata era una contraindicación absoluta para la terapia de reemplazo de testosterona (TRT), sin embargo, estudios recientes han demostrado que su uso puede ser más seguro de lo que se asumió. Debido a la discusión sobre el uso de TRT, prevalencia del hipogonadismo y su efecto en la calidad de vida, en este artículo se abordará la evidencia que existe sobre la TRT en pacientes con cáncer de próstata.

**Palabras claves:** TESTOSTERONA - HIPOGONADISMO - CÁNCER - PRÓSTATA - REEMPLAZO HORMONAL.

**Abstract:**

Testosterone is an important hormone for the proper maintenance of health. Consequently, hypogonadism is a condition that diminishes the quality of life of those who suffer from it and can affect multiple domains. Hypogonadism is more prevalent in older men and due to the association between the increase in the incidence of prostate cancer and the increase in age, patients at higher risk of prostate cancer in turn have the highest risk to develop hypogonadism.

The antecedent of prostate cancer was considered an absolute contraindication for testosterone replacement therapy (TRT), however recent studies have shown that its use may be safer than previously assumed. Due to the discussion on the use of TRT, the high prevalence of hypogonadism and its effect on the quality of life, this article will address the evidence that exists about TRT in patients with prostate cancer.

**Keywords:** TESTOSTERONE - HYPOGONADISM - PROSTATE - CANCER - HORMONAL REPLACEMENT.

Recibido: 16 de septiembre del 2019

Aceptado: 20 de abril del 2020

## Introducción

El hipogonadismo es una condición con alta prevalencia en la población de edad avanzada (cerca al 25%) (Nguyen y Pastuszak, 2016), se caracteriza por la disminución en los niveles séricos de testosterona (Kaplan y Hu, 2013), y su tratamiento se basa en la suplementación con testosterona exógena (Kovac, Pan, Lipshultz y Lamb, 2014). Tiene un severo impacto en la calidad de vida (Nian, Ding, Hu, He, Cheng, Yi y Wang, 2017; Teeling, Raison, Shabbir, Yap, Dasgupta y Ahmed, 2018) y sus efectos incluyen; disfunción sexual, fatiga, disminución de la masa y fuerza muscular, disminución de la densidad mineral ósea, disminución de la cognición, síntomas depresivos y síndrome metabólico (Pastuszak, Pearlman, Lai, Godoy, Sathyamoorthy, Liu y Khera, 2013; Selph y Carson, 2013; Kaplan, Trinh, Sun, Carter, Nguyen, Shih y Hu, 2014; Nguyen y Pastuszak, 2016; Nian et al, 2017; Shigehara, Konaka, Nohara, Izumi, Kitagawa, Kadono, y Namiki, 2018; Fode, Salonia, Minhas, Burnett y Shindel, 2019; Taniguchi, Kawakita, Kinoshita, Murota y Matsuda, 2019). Es una condición común en adultos mayores, quienes a su vez son la población más afectada por cáncer de próstata (Kaplan et al, 2014; Nguyen y Pastuszak, 2016). Gracias a los avances de la medicina, la mortalidad por cáncer prostático ha disminuido, por lo que hay cada vez más sobrevivientes con mayor probabilidad de desarrollar hipogonadismo (Kaplan y Hu, 2013; Nguyen y Pastuszak, 2016).

Se ha reconocido que la testosterona es una hormona importante para el mantenimiento de la salud en hombres adultos mayores. La TRT ha demostrado beneficios importantes, entre ellos la disminución de síntomas de hipogonadismo, mejora de la fatiga y disfunción eréctil, aumento de la densidad mineral ósea, inmunomodulación, disminución de la grasa corporal, mejora de la concentración de hemoglobina y de la anemia y disminución del riesgo cardiovascular (Khera, 2013; Pastuszak et al, 2013; Selph y Carson, 2013; Kaplan et al, 2014; Kobak et al, 2014; Nguyen y Pastuszak, 2016; Tsametis y Isidori, 2018). Sin embargo, en pacientes con cáncer de próstata su uso ha sido controversial por la creencia de que la administración exógena de esta hormona estimula el crecimiento del cáncer de próstata desde lo publicado

por Huggins and Hodges en 1941 (Kaplan y Hu, 2013; Khera, 2013; Selph y Carson, 2013; Kaplan et al, 2014; Davidson y Morgentaler, 2016; Kaplan, 2016; Morgentaler y Traish, 2018). Por lo que por muchos años se declaró que el antecedente de cáncer prostático era una contraindicación absoluta para el uso de TRT (Kobak et al, 2014).

Estudios recientes contradicen este modelo andrógeno-dependiente, debido a la observación de la relación entre niveles bajos de testosterona y aumento de riesgo de cáncer de próstata (Kaplan, Lenis, Shah, Rajfer y Hu, 2015; Nguyen y Pastuszak, 2016). Por los numerosos beneficios que la TRT ofrece y la falta de evidencia clínica que apoyen los efectos tróficos de la testosterona en el cáncer de próstata, se han realizado múltiples estudios que apoyan su uso (Pastuszak et al, 2013). Sin embargo, aún no se ha establecido adecuadamente la seguridad de su uso en pacientes con historia de cáncer prostático (Kaplan et al, 2014).

### **Fisiología de la testosterona**

La testosterona es el principal andrógeno circulante, un 90% se sintetiza por el estímulo de la hormona luteinizante sobre las células testiculares de Leydig (Kobak et al, 2014; Tyagi, Scordo, Yoon, Liporace y Greene, 2017). El 10% restante se origina de las glándulas suprarrenales. La hormona metabólicamente activa circula en el plasma en su forma libre o asociada a la albúmina en un 2% y 38% respectivamente. El 60% restante viaja asociado a la globulina fijadora de hormonas sexuales, en su estado inactivo. Al envejecer dicha globulina aumenta, lo cual puede explicar la mayor prevalencia de hipogonadismo en adultos mayores (Kobak et al, 2014).

La testosterona ingresa a las células por difusión y una vez intracelular, puede ser convertida a 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona. Tanto la testosterona como la 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona, se unen al receptor intracelular de andrógenos dependiendo de dos factores: la afinidad del receptor y la concentración intracelular de andrógenos (Kobak et al, 2014). Una vez unida al receptor puede desarrollar sus propiedades anabólicas, metabólicas y de desarrollo al promover la transcripción de ADN (Tyagi et al, 2018).

## Relación entre los niveles endógenos de testosterona y cáncer de próstata

### *Testosterona sérica disminuida*

Diferentes estudios sugieren que los niveles bajos de testosterona aumentan el riesgo de cáncer de próstata (Teeling et al, 2018); se han demostrado mayores tasas de incidencia de cáncer de próstata, enfermedad de más alto grado, más probabilidad de extensión extraprostática, recurrencia bioquímica y márgenes quirúrgicos positivos (Khera, 2013; Davidson y Morgentaler, 2016; Nguyen y Pastuszak, 2016). Un análisis retrospectivo evidenció que se detectaba más cáncer de próstata en hombres con niveles de testosterona menor de 250 ng/dL, en comparación a aquellos con niveles mayores en hombres con hipogonadismo (Davidson y Morgentaler, 2016; Nguyen y Pastuszak, 2016). Además, los niveles bajos de testosterona correlacionan con cáncer de próstata más agresivo asociando calificaciones de Gleason mayores, enfermedad más extensiva, mayor frecuencia de biopsias positivas, tumores de más alto grado y enfermedad extraprostática en hombres con niveles más bajos de testosterona (Khera, 2013; Nguyen y Pastuszak, 2016).

Investigadores han concluido que niveles séricos bajos de testosterona preoperatorios son un predictor de enfermedad agresiva y enfermedad extraprostática. De igual forma, niveles de testosterona séricos menores a 1 ng/mL son un factor predictor independiente de invasión de vesículas seminales (Nguyen y Pastuszak, 2016). Estos estudios descritos anteriormente son consistentes con la epidemiología del cáncer de próstata, en la cual hay una prevalencia aumentada de cáncer de próstata de alto grado, conforme los hombres envejecen y sus niveles de testosterona disminuyen (Davidson y Morgentaler, 2016).

Cabe destacar que, no sólo tener niveles bajos de testosterona es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de próstata; sino que el cáncer de próstata tiene además un impacto significativo en el eje hipotálamo hipófisis, y que este impacto es mayor en el cáncer de alto grado. Además, Miller et al encontraron que el efecto inhibitorio sobre la síntesis de testosterona ejercido por el cáncer resolvía un año después de haberse realizado prostatectomía radical (Khera, 2013).

## *Testosterona sérica normal y elevada*

La evidencia de los estudios que analizan los efectos de niveles séricos de testosterona normal o elevados en cáncer de próstata es sumamente inconsistente. Un estudio prospectivo asoció niveles séricos normales y altos de testosterona con aumento de riesgo de cáncer de próstata. Otro estudio evidenció que los niveles de testosterona pretratamiento fueron mayores en aquellos con cáncer de próstata que en los que asociaban procesos benignos. Solonia observó que los pacientes con mayor riesgo de cáncer de próstata eran aquellos con niveles más altos y bajos de testosterona (Nguyen y Pastuszak, 2016). Por otro lado Sttattin et al, concluyó en su estudio que los niveles fisiológicos de andrógenos no estimulan el crecimiento ni desarrollo del cáncer prostático (Selph y Carson, 2013). Además, se ha evidenciado que una testosterona pretratamiento aumentada correlaciona con una disminución de recurrencia bioquímica luego de la prostatectomía radical (Nguyen y Pastuszak, 2016).

En adición, los datos de 18 estudios prospectivos en los que se evaluaron 3886 hombres con historia de cáncer de próstata no encontraron asociación entre el riesgo de esta enfermedad y los niveles séricos de la hormona (Selph y Carson, 2013; Nguyen y Pastuszak, 2016). Platz también demostró que no había asociación entre los niveles de testosterona totales y el cáncer de próstata. Sin embargo, si reportó que niveles más elevados se asocian positivamente con una enfermedad con un Gleason menor a 7 e inversamente con enfermedad con Gleason de 7 o más (Nguyen y Pastuszak, 2016).

### **PSA y testosterona sérica**

La secreción del antígeno prostático específico (PSA) está bajo control androgénico. La deprivación androgénica resulta en disminución de sus niveles y sigue siendo crucial para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. Se dice que la sensibilidad y la especificidad de la testosterona como marcador diagnóstico de la enfermedad varían según diferentes umbrales del PSA. Sin embargo, los intentos de asociar los niveles androgénicos y del antígeno no han sido exitosos, por lo que se dice que, incluso corregidos por peso y edad, la determinación de la hormona sérica no mejora la sensibilidad ni la especificidad del PSA como marcador (Nguyen y Pastuszak, 2016).

Por décadas se aceptó la práctica de evitar utilizar testosterona exógena en pacientes con historia de cáncer prostático por temor a aumentar el riesgo de recurrencia y crecimiento de este. Sin embargo, mediante estudios *in vitro* y clínicos se han logrado evidenciar diferentes mecanismos por los cuales los andrógenos interactúan con el tejido prostático. Dichos estudios desacreditan la idea que los andrógenos estimulan el tejido conduciendo a crecimiento de células cancerígenas. Existen dos modelos que explican la asociación; el modelo de saturación prostática y el modelo tiempo dependiente; el cual no es apoyado por evidencia actual (Nguyen y Pastuszak, 2016).

El modelo de saturación prostática, propuesto por Morgentaler, establece que los receptores de andrógenos en la próstata son sensibles a la estimulación androgénica hasta su punto de saturación, posterior al cual no existe una respuesta adicional a pesar del aumento de niveles de andrógenos, debido a que todos los receptores están ocupados (Selph y Carson, 2013; Davidson y Morgentaler, 2016; Nguyen y Pastuszak, 2016; Morgentaler y Traish, 2018). Este modelo de saturación es apoyado por diferentes estudios, entre ellos el de Marcs et al el cual demostró que al brindar TRT no se evidenciaron cambios en la histología de la próstata, PSA, biomarcadores tisulares, expresión génica, incidencia o gravedad del cáncer; es decir que al aumentar los niveles de testosterona sérica no se producía efecto sobre los niveles androgénicos en el tejido prostático (Selph y Carson, 2013; Kaplan, 2016; Davidson y Morgentaler, 2016). Incluso, el elevar la testosterona a niveles suprafisiológicos no generó aumento significativo en los niveles de PSA o del volumen prostático (Khera, 2013; Kaplan, 2016). Además, se ha evidenciado que si bien se puede producir un aumento de PSA, los niveles de este llegan a una meseta independiente del aumento en los niveles de testosterona (Selph y Carson, 2013).

Morgentaler y Traish argumentaron que la administración de testosterona exógena a hombres hipogonadales generaría una fluctuación sérica de testosterona a niveles superiores al punto de saturación (Davidson y Morgentaler, 2016; Kaplan, 2016). Lo cual no debería afectar la tasa de recurrencia o crecimiento del cáncer, pero puede proporcionar un beneficio notable a hombres hipogonadales que han recibido tratamiento para el cáncer de próstata (Kaplan, 2016).

El comportamiento de aumentos leves de la PSA con niveles bajos de testosterona que posteriormente se mantienen relativamente constantes, apoya dicha teoría. Cabe destacar que, el punto de saturación de dichos receptores podría variar entre personas. Sin embargo, la evidencia apoya que posiblemente niveles muy bajos de testosterona son requeridos para saturar al receptor. Un estudio realizado en el 2013 de Rastrelli et al establecen que el punto de saturación es aproximadamente 8 nmol/L (250 ng/dL) (Davidson y Morgentaler, 2016; Nguyen y Pastuszak, 2016). La evidencia de un estudio *in vitro* que observa la respuesta de bajas concentraciones de testosterona en células cancerígenas de próstata, apoya esta teoría debido a que dichas células asociaron un período breve de crecimiento y posterior inhibición de crecimiento aún al administrar mayor cantidad de andrógenos (Khera, 2013; Kaplan, 2016; Nguyen y Pastuszak, 2016).

### TRT e historia de cáncer prostático

Desde la llegada y difusión de las pruebas de PSA, el cáncer de próstata se diagnostica generalmente cuando está limitado al órgano. La terapia quirúrgica o la radiación a menudo proporcionan control o curación por largo tiempo. Cabe destacar que, la mayoría de los pacientes son eugonadales antes y después del tratamiento empleado, lo cual sugiere que los niveles séricos de testosterona por encima del punto de saturación no afectan adversamente el control de la enfermedad (Kaplan, 2016).

Se ha establecido que hombres que reciben TRT luego de la prostatectomía radical (PR) tienen una tasa más baja de recurrencia y progresión del cáncer en comparación con los hombres que no la reciben. Incluso, las tasas de recurrencia en los hombres suplementados luego del tratamiento del cáncer son más bajas que en los pacientes con patología favorable después de la PR y no suplementados (Khera, 2013; Teeling et al, 2018). Además, en un estudio de 6 años de seguimiento por Kaplan et al, se identificó que incrementar la duración de la TRT no afectaba la mortalidad general ni la mortalidad específica por cáncer de próstata (Kaplan et al, 2018). Otro hallazgo fue que la exposición a TRT a mediano o largo plazo no aumentó el uso de la deprivación androgénica de rescate, lo cual sugiere que aumentos subsecuentes en el PSA no demandan el uso de la terapia de rescate (Kaplan et al., 2015).

En cuanto a las recomendaciones en el manejo, la guía de la Asociación Europea de Urólogos (AEU) sugiere medición de PSA de rutina en todos los pacientes que reciben suplementación. Por el contrario, la guía de la Asociación Americana de Urólogos (AAU) hace una recomendación fuerte a informar a los pacientes sobre la ausencia de evidencia que relacione la suplementación con el cáncer y no recomienda el cribado de rutina con PSA aparte del cribado único en todos los hombres mayores de 50 años (Fode et al., 2019).

En el caso de los pacientes con antecedente de cáncer de próstata, las guías de la AEU no muestran un riesgo aumentado de recurrencia con TRT y dictan que la terapia puede ser considerada con precaución posterior para el tratamiento del cáncer de bajo riesgo que no tuvo signos de recurrencia por al menos un año. La AAU recomienda que todos los pacientes son candidatos a TRT luego de una cirugía o tratamiento de radiación exitosos, según la estratificación del riesgo del paciente. Además, dictan que la suplementación está contraindicada en pacientes con enfermedad local avanzada o cáncer metastásico (Fode et al., 2019).

El consenso actual radica en que no se debe negar la suplementación bajo el único principio de miedo a desarrollar la enfermedad o su recurrencia. El tratamiento debe ser brindando y analizado de forma individualizada. Es importante recordar que el cáncer de próstata recurre en un porcentaje significativo, incluso sin recibir TRT. Este riesgo basal de recurrencia es cercano al 15% (Khera, 2013; Davidson y Morgentaler, 2016). Se dice que dentro de los hombres con antecedente de cáncer de próstata, los candidatos más seguros para TRT son aquellos que tienen enfermedad de bajo riesgo con PSA indetectable luego de la PR, o aquellos con excelentes respuestas en el PSA luego de la radioterapia (Davidson y Morgentaler, 2016).

### *Prostatectomía Radical*

La PR es un procedimiento utilizado en el manejo del cáncer de próstata, en el cual se procede a la extirpación quirúrgica de todo el tejido prostático (Kobak et al, 2014). Estudios recientes apoyan la seguridad del uso de TRT en pacientes tratados con PR (Davidson y Morgentaler, 2016; Nguyen y Pastuszak, 2016). Entre estos, un

estudio retrospectivo de pacientes con hipogonadismo posterior a PR tratados con TRT no encontró evidencia de recurrencia local o distante después de un seguimiento de 1-12 años (Kobak et al, 2014). De la misma forma, otro estudio que utilizaba en esta población testosterona tópica, transdermal e intramural no encontró PSA detectable en un seguimiento de 19 meses, sin embargo sí evidenciaron mejoría en las escalas de calidad de vida y disminución de la sintomatología hipogonadal (Khera, 2013; Pastuszak et al, 2013; Davidson y Morgentaler, 2016; Nguyen y Pastuszak, 2016). Por otro lado, un grupo de investigadores establecieron mediante un seguimiento de 12 meses tras el inicio de la terapia que es seguro administrar testosterona exógena en los pacientes con Gleason 7 o menos, enfermedad confinada, PSA indetectables y con probabilidades de más de 90% de no progresión en 7 años (Selph y Carson, 2013).

En adición se documentaron tras un seguimiento de 27.5 meses, niveles mayores de testosterona en pacientes con hipogonadismo tratados con testosterona transdermal en comparación a pacientes sin hipogonadismo al ser prostatectomizados. En dicho estudio, de los pacientes del grupo de alto riesgo tratados con testosterona sólo cuatro presentaron recurrencia mientras que en el grupo de alto riesgo sin tratar ocho pacientes presentaron recurrencia (Kaplan, 2016; Nguyen y Pastuszak, 2016). De igual manera en un seguimiento de 36 meses de pacientes con PR y TRT se evidenció que dicha terapia era efectiva y a pesar de la posibilidad de conllevar a un aumento de PSA, no aumenta la recurrencia del cáncer prostático ni siquiera en pacientes de alto riesgo. No obstante, señalan la importancia de la vigilancia constante a los pacientes con TRT (Pastuszak et al., 2013; Kobak et al., 2014).

### *Radioterapia y Braquiterapia*

Pacientes sometidos a braquiterapia presentan disminuciones significativas de los niveles de testosterona a partir de los 3 meses posteriores a la terapia, alcanzando un nadir a los 6 meses. Aproximadamente 18 meses después, los niveles de testosterona aumentan progresivamente hasta los niveles previos al tratamiento. Así mismo, aquellos que recibieron radioterapia asocian una disminución de los niveles de testosterona, estos pueden llegar a ser menores a los reportados en pacientes sometidos a PR (Taniguchi et al., 2019).

A pesar de que aún no se tiene evidencia de alto nivel sobre el uso de testosterona en pacientes que recibieron radiación, estudios han evidenciado ausencia de progresión o recurrencia de cáncer en esta población (Khera, 2013; Kaplan et al, 2014; Kobak et al, 2014; Nguyen y Pastuszak, 2016). Algunos estudios han arrojado resultados en los que pareciera, que la TRT en hombres con antecedente de cáncer prostático tratados con radioterapia puede conllevar a leves aumentos de PSA. Sin embargo, estos estudios también señalan la falta de datos disponibles y la ausencia de estudios prospectivos controlados lo cual dificulta tener conclusiones definitivas acerca de la terapia con testosterona en esta población. La selección de los pacientes de esta población para el tratamiento con testosterona debería de considerar aquellos quienes por su hipogonadismo estén en mayor riesgo de una menor calidad de vida (Nguyen y Pastuszak, 2016).

Por otro lado, en los estudios realizados por Sarosdy y Pastuszaks no se evidenció recurrencia bioquímica en pacientes tratados con braquiterapia suplementados luego con testosterona (Kaplan et al, 2014; Davidson y Morgentaler, 2016; Kaplan, 2016). Esto también aplicó en pacientes que se sometieron a radioterapia externa en los que no se observó recurrencia a los 14 meses de la duración del estudio (Davidson y Morgentaler, 2016; Kaplan, 2016). De igual forma, Kaplan et al concluyeron que los pacientes que recibieron TRT posterior a braquiterapia no presentaron mayores tasas de recurrencia en comparación con aquellos que no recibieron TRT (Taniguchi et al., 2019).

### *Vigilancia Activa*

Este manejo se realiza en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo de progresión, en quienes los riesgos del tratamiento superan los beneficios. Sólo tres estudios se han realizado en esta población para la TRT. En dos de ellos no se obtuvieron resultados de progresión del cáncer de manera significativa en comparación con el control, sin embargo, el tercer estudio reportó respuestas variables a la terapia. Ninguno de los tres fue randomizado o controlado y tenían un pequeño cohorte, por lo que se requieren más estudios para poder dar conclusiones contundentes (Kaplan et al, 2014; Davidson y Morgentaler, 2016; Kaplan, 2016; Nguyen y Pastuszak, 2016).

Grosso modo, la literatura disponible sobre el uso de TRT en pacientes bajo vigilancia activa, sugiere que la TRT es segura. No obstante, es necesario ser cauto si se decidiera utilizar debido a la falta de estudios randomizados (Kobak et al., 2014).

### *Pacientes con cáncer prostático localmente avanzado*

Incluso en pacientes con cáncer prostático avanzado y síntomas de hipogonadismo, la TRT no aumenta de manera significativa el riesgo de progresión. En un estudio realizado por Ferreira et al. en el 2006, los pacientes con cáncer prostático avanzado en quienes se les realizó castración quirúrgica presentaron mejoras en su sintomatología al ser tratados con TRT y tras un seguimiento de 18 meses no se evidenció recurrencia local o metástasis (Nguyen y Pastuszak, 2016). Sin embargo, los pacientes con enfermedad metastásica pueden responder diferente a la TRT con respecto a aquellos con una enfermedad localizada (Kaplan et al., 2014).

### **Efecto bifásico de la testosterona en el cáncer prostático**

Estudios in vitro establecen que los andrógenos tienen un efecto bifásico en las células del cáncer de próstata (Nguyen y Pastuszak, 2016; Teeling et al., 2018). A niveles fisiológicos extremadamente bajos las células sobreviven pero se detiene su crecimiento, y a niveles fisiológicos bajos la proliferación de dichas células depende de los andrógenos. Este hallazgo puede explicar el mecanismo de la recurrencia en pacientes castrados. Posterior a la castración, los niveles son extremadamente bajos por lo que se detiene el crecimiento de las células cancerígenas. No obstante, de 12 a 33 meses después los niveles aumentan levemente. Por tanto, se sugiere mantener los niveles de andrógenos extremadamente bajos para evitar la recurrencia a pesar de la impotencia sexual, bochornos y disminución de la actividad funcional (Nguyen y Pastuszak, 2016).

Por otro lado, por esta terapia prolongada de privación de andrógenos, se puede llegar a desarrollar cáncer prostático resistente a castración, debido a que este ambiente promueve mutaciones en los receptores de andrógenos, amplificación de genes que codifican para receptores y aumento de expresión de variantes de receptores de andrógenos ligando independientes.

Niveles suprafisiológicos de testosterona promueven la apoptosis de las células resistentes a la castración por medio de alteraciones letales en el ADN (Nguyen y Pastuszak, 2016).

Se realizó un estudio para evaluar la terapia bipolar de andrógenos, en el cual se ciclaba a los pacientes entre niveles altos de testosterona por medio de inyecciones de esta, seguido de regreso a niveles de castración en ciclos de 28 días. Los investigadores se fundamentaron en la hipótesis que las células con alta expresión de receptores de andrógenos eran vulnerables a la apoptosis al exponerse a niveles suprafisiológicos de testosterona y las que sobrevivieron, por tener escasos receptores, eran vulnerables al volver a exponerse a niveles bajos de la hormona. En dicho estudio se obtuvo una disminución de la PSA, evidenciando la adaptación de las células a concentraciones bajas de testosterona y vulnerabilidad a concentraciones altas, sugiriendo que la respuesta del cáncer prostático puede verse afectado por la cantidad y tiempo de circulación de andrógenos (Nguyen y Pastuszak, 2016).

## Conclusión

El hipogonadismo se asocia a síntomas que deterioran considerablemente la calidad de vida. Esta condición es cada vez más común conforme los pacientes envejecen y de ahí nace la importancia de la TRT. Esta ha proporcionado beneficios significativos, sin embargo, su uso ha sido controversial especialmente en pacientes con antecedente de cáncer de próstata, que son a su vez principalmente adultos mayores. Esto debido a la creencia antigua de que la administración de esta hormona estimula el crecimiento del cáncer de próstata.

Actualmente, hay múltiples estudios que apoyan el modelo de saturación prostática; el cual establece que los receptores androgénicos en la próstata son sensibles a la estimulación androgénica hasta su punto de saturación, posterior al cual no existe una respuesta adicional ya que los receptores están ocupados. Es decir, la administración de la TRT no genera cambios en la histología, biomarcadores tisulares, expresión génica o

gravedad de la enfermedad, y proporciona beneficios importantes en la calidad de vida de los pacientes. Además, estudios recientes demuestran que niveles bajos de testosterona aumentan el cáncer de próstata, e incluso se relacionan a enfermedad de más alto grado, más probabilidad de extensión en extraprostática, recurrencia bioquímica y márgenes positivos.

Las recomendaciones actuales radican en que la TRT se debe considerar de forma individualizada según cada paciente. No se debe negar la suplementación únicamente por miedo a recurrencia de la enfermedad, ya que el cáncer de próstata recurre en un porcentaje no despreciable de pacientes, con o sin recibir suplementación hormonal. Se dice que los pacientes con más seguridad para recibirla son aquellos con enfermedad de bajo riesgo con PSA indetectable luego de la prostatectomía radical o los que tienen respuestas en el PSA excelente luego de la radioterapia.

Diferentes investigaciones señalan que es seguro el uso de la TRT en pacientes a los cuales se les realizó PR. Esto también aplica en la mayoría de los estudios con pacientes que se sometieron a braquiterapia o radioterapia, e incluso en pacientes con vigilancia activa. A diferencia de pacientes con enfermedad metastásica que se cree que pueden responder diferente a la terapia. Sin embargo, muchos de los estudios concuerdan y establecen la necesidad inminente de más investigación sobre el tema por la falta de estudios randomizados.

## Bibliografía

- Davidson, E., & Morgentaler, A. (2016). Testosterone Therapy and Prostate Cancer. *Urologic Clinics of North America*, 43(2), 209–216.
- Fode, M., Salonia, A., Minhas, S., Burnett, A. L., & Shindel, A. W. (2019). Late-onset Hypogonadism and Testosterone Therapy—A Summary of Guidelines from the American Urological Association and the European Association of Urology. *European urology focus*.
- Kaplan, A. L., Lenis, A. T., Shah, A., Rajfer, J., & Hu, J. C. (2015). Testosterone replacement therapy in men with prostate cancer: a time-varying analysis. *The journal of sexual medicine*, 12(2), 374-380.
- Kaplan, A. L., Trinh, Q. D., Sun, M., Carter, S. C., Nguyen, P. L., Shih, Y. C. T., & Hu, J. C. (2014). Testosterone replacement therapy following the diagnosis of prostate cancer: outcomes and utilization trends. *The journal of sexual medicine*, 11(4), 1063-1070.
- Kaplan, AL., Hu, JC. (2013). Use of Testosterone Replacement Therapy in the United States and Its Effect on Subsequent Prostate Cancer Outcomes. *Urology*, 82(2), 321–326.
- Kaplan, J. R. (2016). Testosterone Therapy in Hypogonadal Men with Prostate Cancer. In *Prostate Cancer*, 633-639.
- Khera, M. (2013). Testosterone replacement in men with treated and untreated prostate cancer. *Sexual medicine reviews*, 1(3), 143-149.
- Kovac, J. R., Pan, M. M., Lipshultz, L. I., & Lamb, D. J. (2014). Current state of practice regarding testosterone supplementation therapy in men with prostate cancer. *Steroids*, 89, 27-32.
- Morgentaler, A., & Traish, A. (2018). The history of testosterone and the evolution of its therapeutic potential. *Sexual medicine reviews*, 1-11.

- Nguyen, TM., Pastuszak, AW. (2016). Testosterone Therapy Among Prostate Cancer Survivors. *Sexual Medicine Reviews*, 4(4),376–388.
- Nian, Y., Ding, M., Hu, S., He, H., Cheng, S., Yi, L., & Wang, Y. (2017). Testosterone replacement therapy improves health-related quality of life for patients with late-onset hypogonadism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Andrologia*, 49(4), e12630.
- Pastuszak, A. W., Pearlman, A. M., Lai, W. S., Godoy, G., Sathyamoorthy, K., Liu, J. S., ... & Khera, M. (2013). Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *The Journal of urology*, 190(2), 639-644.
- Selph, J. P., & Carson, C. C. (2013). Testosterone replacement therapy in men with prostate cancer: what is the evidence?. *Sexual medicine reviews*, 1(3), 135-142.
- Shigehara, K., Konaka, H., Nohara, T., Izumi, K., Kitagawa, Y., Kadono, Y., & Namiki, M. (2018). Effects of testosterone replacement therapy on metabolic syndrome among Japanese hypogonadal men: A subanalysis of a prospective randomized controlled trial (EARTH study). *Andrologia*, 50(1), e12815.
- Taniguchi, H., Kawakita, S., Kinoshita, H., Murota, T., & Matsuda, T. (2019). Testosterone Profiles After Brachytherapy for Localized Prostate Cancer. *Urology*, 126, 121-127.
- Teeling, F., Raison, M. N., Shabbir, M. M., Yap, M. T., Dasgupta, P., & Ahmed, M. K. (2018). Testosterone therapy for high-risk prostate cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Urology*, 126, 16-23.
- Tsametis, C. P., & Isidori, A. M. (2018). Testosterone replacement therapy: For whom, when and how?. *Metabolism*, 86, 69-78.
- Tyagi, V., Scordo, M., Yoon, R. S., Liporace, F. A., & Greene, L. W. (2017). Revisiting the role of testosterone: are we missing something?. *Reviews in urology*, 19(1), 16-24.