

Article

# Tratamiento con testosterona combinado con ejercicio para mejorar la fuerza muscular, la función física y la calidad de vida en hombres afectados por miositis por cuerpos de inclusión: un ensayo cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo

Sophia G. Connor, Timothy J. Fairchild, Yvonne C. Learmonth, Kelly Beer, Ian Cooper, Glenn Boardman, Shaun Y. M. Teo, Behnaz Shatahmasseb, Rui Zhang, Krystyne Hiscock, Jerome D. Coudert, Bu B. Yeap y Merrilee Needham

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283394>

## RESUMEN

La miositis por cuerpos de inclusión (IBM, por sus siglas en inglés) es la enfermedad del músculo esquelético adquirida más comúnmente en adultos mayores que involucra tanto un ataque autoinmune como una degeneración muscular. Dado que el entrenamiento físico puede mejorar los resultados en IBM, este estudio evaluó si una combinación de suplementos de testosterona y entrenamiento físico mejoraría la fuerza muscular, la función física y la calidad de vida en los hombres afectados por IBM, más que el ejercicio solo. **Métodos** Este estudio piloto fue un estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado en un solo sitio. La testosterona (crema de ejercicio y testosterona) y el placebo (crema de ejercicio y placebo) se administraron cada uno durante 12 semanas, con un lavado de dos semanas entre los dos períodos. La medida de resultado primaria fue la mejora en la fuerza muscular isocinética del cuádriceps. Los resultados secundarios incluyeron la evaluación de la fuerza de flexión máxima isocinética, la capacidad de caminar y los resultados informados por el paciente, y otras pruebas, comparando los resultados entre los brazos de placebo y testosterona. Se ofreció una extensión de etiqueta abierta (OLE) de 12 meses utilizando las mismas medidas de resultado recopiladas a los 6 y 12 meses. **Resultados** 14 hombres completaron la prueba. No hubo mejoras significativas en la fuerza de extensión del cuádriceps o la masa corporal magra, ni en ninguno de los resultados secundarios. Se informó una mejora en la subcategoría "bienestar emocional" del cuestionario de resultado informado por el paciente RAND Short Form 36 durante el brazo de testosterona en comparación con el brazo de placebo (diferencia de medias [95% CI]: 6.0 puntos, [95% CI 1.7,10.3]). La OLE demostró una estabilidad relativa de la enfermedad durante el período de 12 meses, pero con un mayor número de eventos adversos relacionados con la testosterona. **Conclusiones** Agregar suplementos de testosterona al

entrenamiento físico no mejoró significativamente la fuerza muscular o la función física durante un período de intervención de 12 semanas, en comparación con el ejercicio solo. Sin embargo, la combinación mejoró el bienestar emocional durante este período y se encontró una estabilización relativa de la enfermedad durante el OLE de 12 meses. Se justifica un ensayo de mayor duración que involucre a un grupo más grande de participantes. **Citación:** Connor SG, Fairchild TJ, Learmonth YC, Beer K, Cooper I, Boardman G, et al. (2023) Tratamiento con testosterona combinado con ejercicio para mejorar la fuerza muscular, la función física y la calidad de vida en hombres afectados por miositis por cuerpos de inclusión: un ensayo cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. PLoS ONE 18(4): e0283394. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283394> **Editor:** Andrea Martinuzzi, IRCCS Medea: Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Eugenio Medea, ITALIA **Recibió:** 3 de agosto de 2022; **Aceptado:** 7 de marzo de 2023; **Publicado:** 11 de abril de 2023 **Derechos de autor:** © 2023 Connor et al. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la [Licencia de atribución de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente. **Disponibilidad de datos:** Los datos no se pueden compartir públicamente debido al pequeño tamaño de la muestra, lo que significa que los datos contienen información potencialmente identificable o confidencial del paciente. Los participantes del estudio podían identificarse fácilmente a sí mismos y otros participantes. Este es particularmente el caso en Perth, donde la comunidad de personas con IBM se reúne regularmente y también saben quién en la comunidad participó en el estudio. Los datos son de carácter sensible. Los datos están disponibles en el Instituto de Inmunología y Enfermedades Infecciosas para los investigadores que cumplan con los criterios de acceso a datos confidenciales previa solicitud razonable. El organismo institucional puede ser contactado a través del correo electrónico [Practice.Manager@iuid.murdoch.edu.au](mailto:Practice.Manager@iuid.murdoch.edu.au). **Fondos:** La medicación activa y el placebo fueron proporcionados sin costo por Lawley Pharmaceuticals, Western Australia (<https://www.lawleypharm.com.au/>). No se proporcionaron otras fuentes de financiación (apoyo financiero, material o subvenciones) para este estudio. Los autores no recibieron financiación específica para este trabajo. Lawley Pharmaceuticals no participó en el diseño del estudio, la recopilación y el análisis de datos, la preparación del manuscrito o la decisión de publicar. **Conflicto de intereses:** Los autores han leído la política de la revista y tienen los siguientes intereses contrapuestos: BBY ha recibido honorarios como orador y apoyo para conferencias de Bayer, Lilly and Besins, apoyo para la investigación de Bayer, Lilly and Lawley Pharmaceuticals, y ha desempeñado funciones de asesoramiento para Lilly, Besins, Ferring and Farmacéutica Lawley. MN ha recibido honorarios de Sanofi-Aventis, Biogen y Abcuro.

## INTRODUCCIÓN

La miositis por cuerpos de inclusión (IBM, por sus siglas en inglés) es la enfermedad del músculo esquelético más comúnmente adquirida asociada con el envejecimiento, y los hombres tienen tres veces más probabilidades de ser diagnosticadas que las mujeres. [1, 2]. Se ha estimado que la prevalencia en Australia está entre 14,9 y 50,5 por millón de habitantes [3, 4]. Los grupos musculares más gravemente afectados incluyen los cuádriceps, los flexores de los dedos del antebrazo y los músculos de la deglución; ya medida que la enfermedad avanza, los músculos se ven afectados globalmente, lo que conduce a una discapacidad y dependencia progresivas. Los participantes generalmente requieren el uso de una ayuda para caminar alrededor de los 8 años después del inicio de la enfermedad y una silla de ruedas después de los 10 años. [1]. La etiopatogenia de la enfermedad no se comprende por completo, pero la patología muscular incluye tanto la degeneración de las fibras musculares (con acumulación de proteínas que incluyen TDP-43,  $\beta$ -amiloide y p62), como la autoinmunidad dirigida hacia las fibras musculares (que se manifiesta como invasión de células T de células no -fibras musculares necróticas y regulación positiva del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en las fibras musculares). No existen tratamientos modificadores de la enfermedad específicos para IBM y responde mal a los regímenes inmunosupresores conocidos. [1]. Durante mucho tiempo, el ejercicio se ha considerado un componente vital del enfoque terapéutico en las miopatías inflamatorias, ya que mejora la calidad de vida general y ayuda a mantener e incluso mejorar la fuerza y la función. [5, 6].

Cierta evidencia indica que el ejercicio también puede tener un efecto inmunomodulador directo [7]. Se han realizado múltiples estudios sobre el efecto del ejercicio aeróbico y anaeróbico en IBM, generalmente programas de ejercicios en el hogar dirigidos por fisioterapia o no supervisados, y la mayoría muestra resultados positivos significativos, como una mejora de la fuerza muscular. La testosterona también mejora la fuerza muscular a través del aumento de la eritropoyesis y la síntesis de proteínas que conducen a la hipertrofia muscular. [10]. Un estudio en 1996 por Bhasin et al. demostró que la combinación de suplementos de testosterona y entrenamiento físico mejoró la fuerza y el rendimiento de los músculos esqueléticos de las extremidades superiores e inferiores en mayor medida que el ejercicio solo en hombres sanos jóvenes y de mediana edad [11]. Se observa un efecto similar en hombres mayores, con una mejora en el rendimiento muscular incluso en ausencia de aumentos significativos en la masa magra [12]. La testosterona combinada con un programa de ejercicios (en comparación con la testosterona o el ejercicio solo) mejoró el funcionamiento físico y la calidad de vida en

hombres mayores con concentraciones bajas de testosterona, lo que demuestra los beneficios potenciales de combinar estas intervenciones [13]. Sin embargo, no se sabe si se observarían efectos beneficiosos similares en hombres mayores con enfermedades musculares, particularmente IBM. Un estudio previo de oxandrolona, un andrógeno alquilado en 17 $\alpha$ , versus placebo en 60 participantes con IBM informó un efecto significativo límite sobre la fuerza de todo el cuerpo y la parte superior del cuerpo ( $p = 0.06$  para la prueba de contracción isométrica voluntaria máxima de todo el cuerpo (MVICT),  $p = 0.006$  para extremidad superior MVICT,  $p < 0,001$  para subir escaleras) [14]. Sin embargo, este estudio estuvo limitado por las diferencias en la fuerza previa a la intervención entre los que recibieron tratamiento en comparación con los que recibieron placebo; y posible desenmascaramiento no intencional de las asignaciones de tratamiento. Ningún estudio previo ha combinado el entrenamiento físico y la suplementación con testosterona utilizando un diseño cruzado para negar la variabilidad entre la fuerza inicial de los individuos. Esto es clínicamente relevante ya que un beneficio adicional alentaría una estrategia de manejo multimodal para hombres con IBM.

El propósito de este estudio piloto fue realizar un ensayo aleatorio doble ciego cruzado de dos brazos para evaluar si la testosterona en un contexto de entrenamiento físico mejoraría aún más las medidas de fuerza muscular, función física y calidad de vida en hombres afectados por IBM durante y por encima del ejercicio solo. Este estudio es el primero en aplicar una combinación de suplementos de testosterona y entrenamiento físico en esta enfermedad. Se planteó la hipótesis de que la suplementación con testosterona en pacientes masculinos de IBM que realizaban ejercicio prescrito mejoraría la fuerza muscular, la función física y la calidad de vida en comparación con el ejercicio solo.

## PARTICIPANTES Y MÉTODOS

---

### Diseño del estudio

Este ensayo se registró en el Registro de Ensayos Clínicos de Australia y Nueva Zelanda (ACTRN12618000755235) y fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Humana de la Universidad de Murdoch (número de aprobación 2017/262). Los datos se recopilaron en el Centro Médico Académico, Instituto de Inmunología y Enfermedades Infecciosas (IIID), Universidad de Murdoch. El diseño y la metodología del estudio se han descrito en un protocolo publicado previamente. [15]. La lista de verificación CONSORT se ha proporcionado como (Lista de verificación S1). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito. En resumen, se utilizó un ensayo de control aleatorio cruzado de dos brazos, doble ciego, para evaluar si la testosterona añadida al entrenamiento físico mejoraría las medidas de la fuerza muscular y la función física, así como la calidad de vida, en hombres afectados por IBM. Dentro de cada uno de los dos grupos de tratamiento de 12 semanas, los participantes recibieron 100 mg de testosterona transdérmica (AndroForte5™ 50 mg/ml), aplicada en el torso todas las mañanas, o un placebo equivalente. Esto se agregó a un programa de ejercicio individualizado prescrito que abarcó toda la duración del estudio, con cruce al tratamiento alternativo (testosterona o placebo) después de un período de "lavado" de dos semanas (semanas 12 a 14) (Figura 1). Testosterona transdérmica a 100mg...

## REFERENCIAS

---

1. Artículo completo (Testosterone treatment combined with exercise to improve muscle strength, physical function and quality of life in men affected by inclusion body myositis: A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial). <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0283394>.