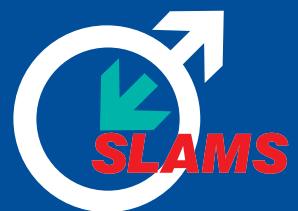


Consenso Latinoamericano sobre **DAEM**

Dr. Edgardo Becher
Dr. Luiz Otavio Torres
Dr. Sidney Glina



Consenso Latinoamericano sobre **DAEM**

Dr. Edgardo Becher
Dr. Luiz Otavio Torres
Dr. Sidney Glina



São Paulo
2013
1º Edição

 Editora
PLANMARK

© 2013 Planmark Editora Ltda.

Proibida a reprodução total ou parcial deste livro sem a permissão escrita da
Planmark Editora Ltda.

Diretora executiva: Marielza Ribeiro
Gerente administrativa: Lilian Romão
Gerente editorial: Karina Ribeiro
Gerente de novos negócios: Fábio Leal
Coordenadora editorial: Luana Franco
Projeto gráfico: Carlos Alberto Martins
Diagramação: Gregório Stayros Dipapidis

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Consenso Latinoamericano sobre DAEM / [editores]
Edgardo Becher, Luiz Otavio Torres, Sidney Glina
.-- São Paulo : PlanMark, 2013.

Vários autores.

1. Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino (DAEM) 2. Envelhecimento sexual masculino 3. Reposição hormonal 4. Testosterona I. Becher, Edgardo. II. Torres, Luiz Otavio. III. Glina, Sidney.

ISBN 978-85-60566-36-5

13-07338

CDD-616.693
NLM-WJ-702

Índices para catálogo sistemático:

1. Reposição de testosterona para a deficiência androgênica do envelhecimento masculino : Medicina 616.693
2. Reposição de testosterona para a deficiência androgênica do envelhecimento masculino : Medicina WJ-702

 Editora
 PLANMARK



© 2013 Planmark Editora Ltda. - Todos os direitos reservados. www.editoraplanmark.com.br
O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es)
e não reflete necessariamente a posição da Planmark Editora Ltda. OS 3358

Índice



- 7** Introducción
- 9** Autores
- 10** Capítulo 1
Fisiología de la testosterona en el envejecimiento masculino
- 26** Capítulo 2
Diagnóstico clínico y de laboratorio de la Deficiencia Androgénica del Envejecimiento Masculino o hipogonadismo de inicio tardío en adultos
- 35** Capítulo 3
Contraindicaciones para el reemplazo de testosterona durante el envejecimiento masculino
- 39** Capítulo 4
Cómo realizar el tratamiento de reemplazo hormonal con testosterona y su seguimiento
- 46** Capítulo 5
Importancia del síndrome metabólico, obesidad y diabetes en las concentraciones de testosterona

- 55** Capítulo 6
Riesgo cardiovascular y mortalidad: papel de la testosterona
- 63** Capítulo 7
Manejo de los potenciales efectos adversos asociados al Tratamiento de Reposición con Testosterona
- 71** Capítulo 8
Beneficios del reposición de testosterona
- 81** Capítulo 9
Reposición de testosterona en casos especiales: Hepatopatías, Nefropatías, VIH, Hiperplasia Prostática Benigna, Depresion
- 85** Capítulo 10
Reposición de testosterona en hombre tratado por cáncer de próstata

Introducción



La Sociedad Latinoamericana de Medicina Sexual – SLAMS – organizó el I Consenso Latinoamericano sobre Deficiencia Androgénica del Envejecimiento Masculino.

Este Consenso contó con la presencia de las más importantes autoridades en el tema de la América Latina.

El trabajo se inició en abril de 2012 con la selección de la literatura pertinente encontrada en las bases de datos como PubMed y Lilacs. Con los textos a mano, los grupos prepararon un bosquejo con los datos, analizando las evidencias utilizando los niveles de evidencia de Oxford – Centro de Medicina Basada en Evidencias, versión 2011.¹ Los días 2 y 3 de septiembre de 2012 todos se reunieron en Cartagena, Colombia y finalizaron y aprobaron este texto que ahora llega a los lectores.

Fue un arduo e intenso trabajo, pero se fructificó en un texto que será útil para los profesionales que trabajan en el área de la Medicina Sexual y sus pacientes.

Este Consenso sólo fue posible gracias al patrocinio irrestricto de Bayer Healthcare a quien agradecemos inmensamente.

Dr. Edgardo Becher
Dr. Luiz Otavio Torres
Dr. Sidney Glina
Coordinadores

1. OCEBM Levels of Evidence Working Group*. “The Oxford 2011 Levels of Evidence”. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

Las evidencias de este consenso fueron evaluadas de acuerdo al sistema del *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*, en su versión de 2011¹.

Niveles de evidencia 2011 del Centro Oxford para la Medicina Basada en Evidencia [3]	
Pregunta: ¿Esta intervención ayuda? (Beneficios del tratamiento)	
Nivel 1	Revisión sistemática de ensayos aleatorizados o ensayos de n-de-1
Nivel 2	Ensayo aleatorizado o estudio observacional con efecto dramático
Nivel 3	Ensayo de cohortes controlado no aleatorizado o estudios de seguimiento
Nivel 4	Estudios de series de casos, de casos-control o estudios controlados históricamente
Nivel 5	Razonamiento basado en el mecanismo

¹ OCEBM Levels of Evidence Working Group*. “The Oxford 2011 Levels of Evidence”. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

Autores



Edgardo Becher • *Urólogo*
Luiz Otavio Torres • *Urólogo*
Geraldo Faria • *Urólogo*
Ernani Rhoden • *Urólogo*
Carlos da Ros • *Urólogo*
Fernando Facio • *Urólogo*
Archimedes Nardoza • *Urólogo*
João Afif Abdo • *Urólogo*
Ricardo Meirelles • *Endocrinólogo*
Elaine Costa • *Endocrinólogo*
Roberto D. Miranda • *Cardiólogo*
Gerson Lopes • *Sexólogo*
Eusebio Rubio • *Sexólogo*
Luis Fernando Quinzaños • *Urólogo*
Mariano Stomayor • *Urólogo*
Fernando Ugarte • *Urólogo*

José Antonio Garcia • *Urólogo*
Romulo Aponte • *Sexólogo*
Anselmo Palacios • *Endocrinólogo*
Hernan Aponte • *Urólogo*
Juan Uribe • *Urólogo*
Julio Ferrer • *Urólogo*
Cesar Gonzales Encinales • *Urólogo*
Osvaldo Mazza • *Urólogo*
Miguel Rivero • *Urólogo*
Amado Bechara • *Urólogo*
Adrian Momesso • *Urólogo*
Juan Andrés Venegas • *Urólogo*
José Arias • *Urólogo*
Arai Vela • *Urólogo*
Sidney Glina • *Urólogo*

Capítulo 1

Fisiología de la testosterona en el envejecimiento masculino

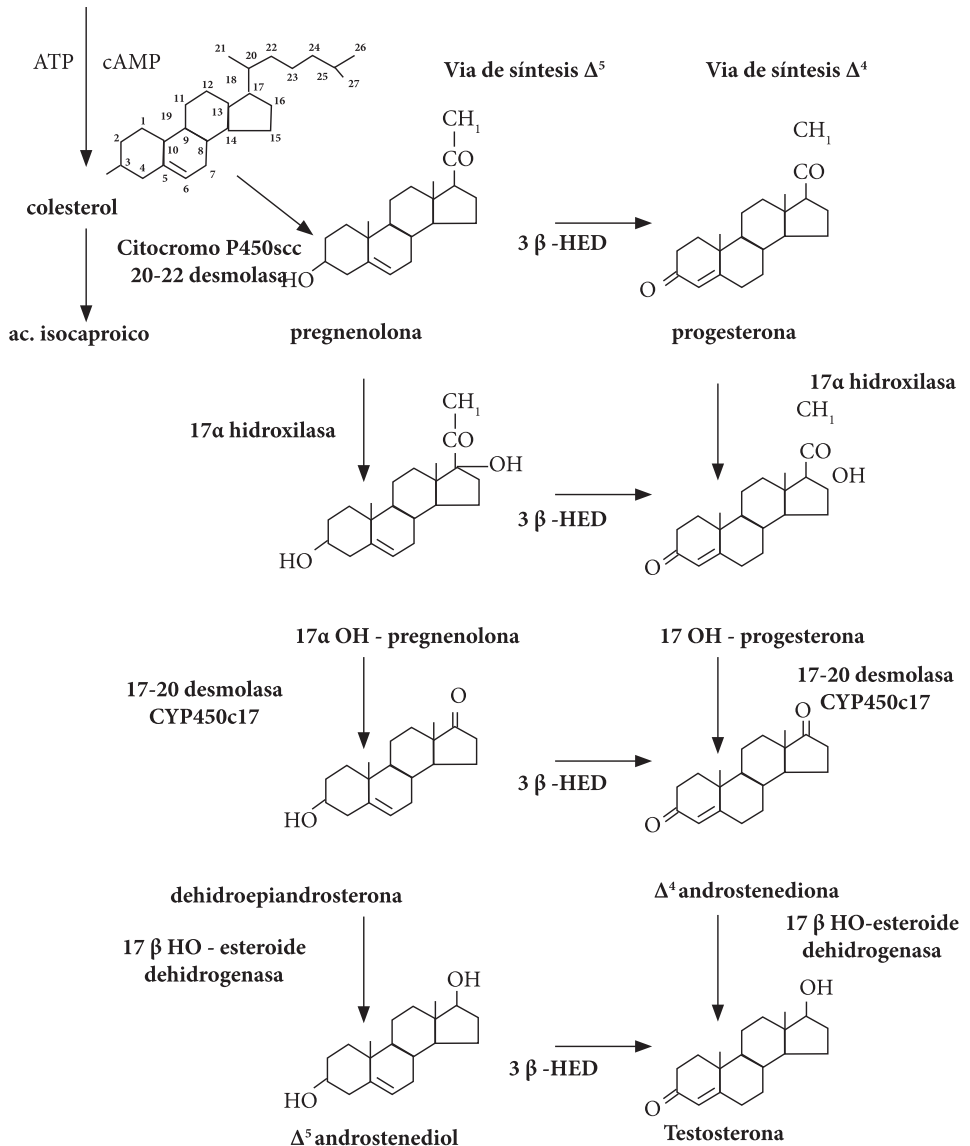


Síntesis, transporte y metabolismo de la testosterona

La testosterona es el mayor andrógeno circulante, secretado principalmente por las células de Leydig del testículo a partir de una molécula de colesterol.^{1,2} La secreción diaria de testosterona testicular es de 10 mg, a los que se deben agregar alrededor de 500 µg aportados por las glándulas suprarrenales y la conversión periférica de androstenediona. La acción inicial y más significativa sería la movilización de los esteres de colesterol (27 átomos de carbono) desde las vacuolas grasas a las mitocondrias, su hidroxilación y la posterior conversión en pregnenolona (21 átomos de carbono). Esta llave inicial la logra un complejo enzimático, el citocromo CYP450 o P450_{scc} (*scc: side chain cleavage*). A partir de allí, la conversión de pregnenolona a testosterona puede ocurrir a través de dos vías de síntesis; la vía $\Delta 5$ o $\Delta 4$ (Figura 1).^{3, 4, 5}

Los pasos metabólicos son iniciados por la hormona luteinizante (LH) y en menor medida otros inductores expresados por las células de Sertoli y el intersticio testicular.⁶⁻¹⁰ Esos inductores los constituyen hormonas, neurotransmisores y factores de crecimiento. Se destacan la interleukina-1 IL1, que ha demostrado la capacidad de estimular la secre-

Figura 1. Síntesis de la testosterona a partir de los ésteres de colesterol. La acción del CYP450scc lo en pregnenolona (mitocondrias); el resto de las reacciones en el sistema retículo endoplasmático. Existen dos vías de síntesis, la del doble enlace C5-C6 (Δ^5) y la del doble enlace C4-C5 Δ^4 . Los progestágenos (pregnenolona, 17 α hidroxi pregnenolona, progesterona y 17 α hidroxi progesterona tienen 21 átomos de carbono y los andrógenos dehidroepiandrosterona, androstenediol, androstenediona y testosterona 19 átomos de carbono (17-20 desmolasa) La 17 β -hidroxi esteroide dehidrogenasa (17 β -HED) permite atajos entre ambas vías de síntesis.



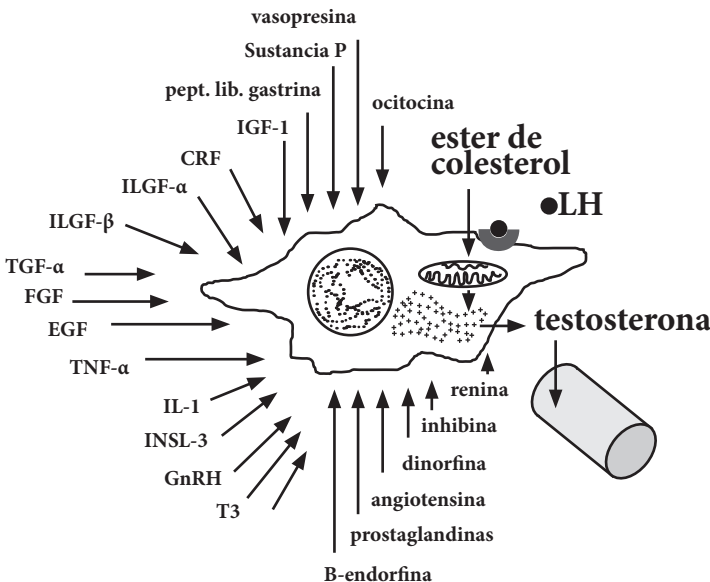
ción de testosterona y cumple el rol de mediador paracrino con una interacción positiva con la hormonas de crecimiento en la producción de testosterona.^{10, 11} Otro factor, la triyodotironina (T3) actúa sobre las células de Leydig induciendo la esteroideogénesis, y aumentando directamente los receptores celulares de LH^{12, 13} (Figura 2).

EL hipotálamo sintetiza un decapeptido, la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Lo segrega en pulsos cada 90 a 120 minutos, siendo su pico en horas de la mañana, al despertar, decreciendo para presentar la menor concentración en horas de la tarde. Tanto el hipotálamo como la hipófisis tienen receptores para andrógenos y estrógenos. Experimentalmente los andrógenos puros, como la testosterona y dihidrotestosterona (DHT), reducen la frecuencia del pulso de LH, mientras que el estradiol reduce su amplitud.^{14, 15, 16}

En el torrente sanguíneo el 2% (0,5% - 3%) de la testosterona circula libre como una molécula con fuerte actividad y disponibilidad biológica. El 38% (30% a 48%) circula ligada a una beta globulina por la que posee alta afinidad, *sex hormone binding globulin* SHBG o globulina ligada a las hormonas sexuales; y el 60% (50% - 68%) restante circula ligado a la albúmina siendo esta una conjugación débil lo que facilita su disponibilidad.¹⁷⁻²¹

La testosterona libre difunde pasivamente dentro de las células blanco donde será reducida por la enzima 5 α reductasa a dihidrotestosterona (DHT), que es el andrógeno de mayor actividad biológica.²² Existen tres isoenzimas de la 5 α reductasa. Las más conocidas son la tipo 1 (SRD5A-1) codificada en un gen del cromosoma 5(p15) la cual se distribuye con

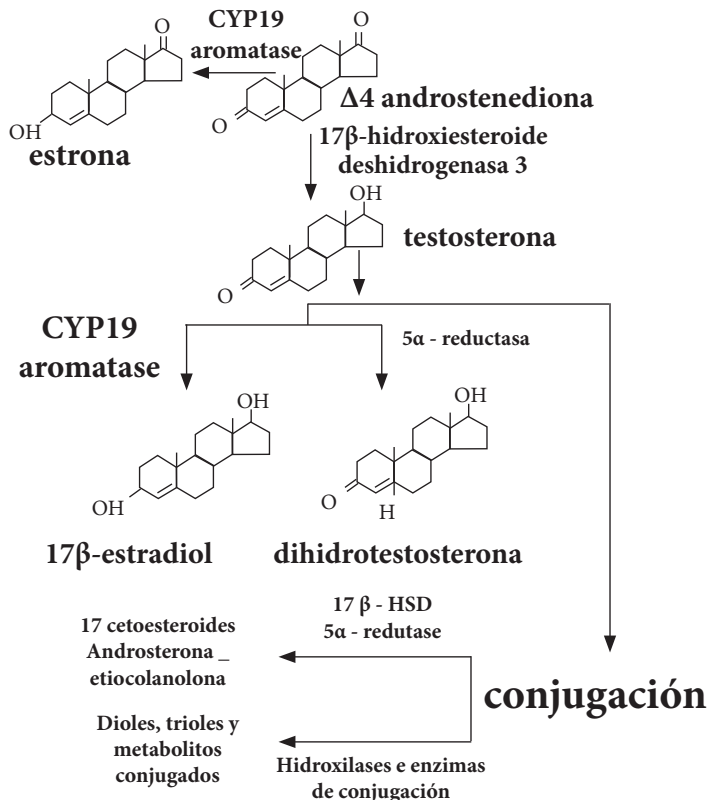
Figura 2. Célula de Leydig, mecanismos paracrinos que interactúan con la LH, factores de crecimiento: *corticotropin releasing factor* (CRF), *insulin like growth factor -1* (IGF-1), *interleukin growth factor α y β* (ILGF- α) (ILGF- β), *insuline growth factor-1* (IGF-1), *transforming growth factor- α* (TGF- α), *epidermal growth factor* (EGF), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) y *fibroblast growth factor* (FGF), *steroidogenic factor-1* (SF1), *human testicular insuline like factor 3* (INSL3).



mayor frecuencia en epidermis e hígado, y la enzima 5 α reductasa tipo 2, codificada en un gen del cromosoma 2(p23) con distribución preponderante en glándulas adrenales, próstata, vesículas seminales, piel genital, cuero cabelludo y corteza cerebral^{23, 24}. Recientemente se halló una tercera isoenzima 5 α -reductasa 3 (SRD5A-3) de amplia distribución taxonómica. Otras dos proteínas también exhiben capacidad de 5 α reducción, la *glycoprotein synaptic 2* (GPSN2) y la *glycoprotein synaptic like 2* (GPNS2L).^{24, 25, 26}

La testosterona, cuya vida media es aproximadamente 10 minutos, se degrada en el hígado y en menor cantidad en tejidos periféricos donde se conjuga para eliminarse como esteroides urinarios sulfatados.^{27, 28, 29} Finalmente y por acción de la aromatasa (CYP19A1) se habrá de catalizar la conversión testosterona, y androstenediona en 17 β estradiol y estrona. Esta aromatización se desarrolla en la mayoría de los casos en tejidos periféricos (tejido adiposo, mamario, prostático, en menor grado tejido cerebral, óseo), solo una pequeña parte en testículo y son las principales fuentes de los aproximadamente 30 μ g estrógenos circulantes del varón^{16, 30}, cerrando de esta forma el círculo metabólico de la testosterona (Figura 3).

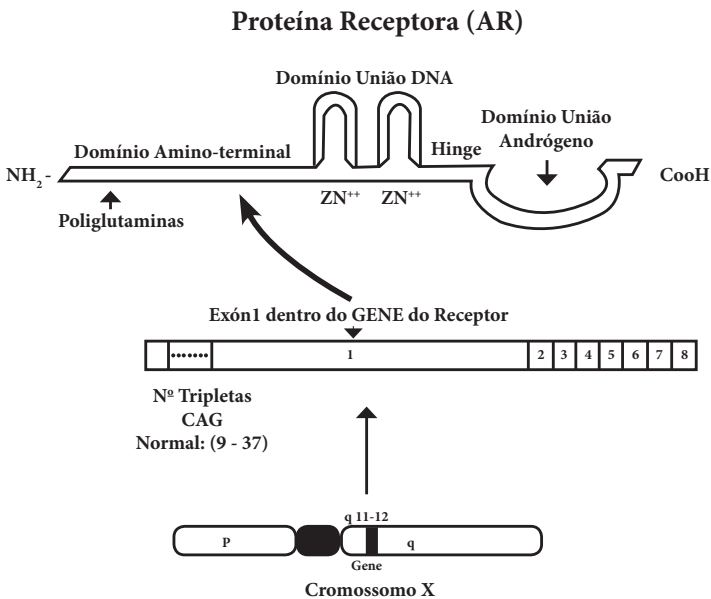
Figura 3. Metabolismo y conjugación de la testosterona y derivados.



Rol del receptor androgenico y declinación de la testosterona en el envejecimiento

Los niveles de testosterona declinan normalmente con el avance de la edad y aproximadamente 25% de los hombres maduros tienen de ligera a moderada deficiencia de testosterona.³¹ La testosterona es el más abundante y potente andrógeno en el humano y se une a un receptor nuclear (RA) el cual se distribuye por todo el cuerpo incluyendo el sistema nervioso central. La testosterona modula negativamente neuronas peptidérgicas en el hipotálamo probablemente mediante receptores androgénicos localizados en las neuronas adyacentes.³² La unión de la testosterona al receptor permite a este complejo interactuar con elementos específicos de la respuesta androgénica y se inicia la transcripción de genes. El receptor androgénico es un típico receptor esteroideo el cual está compuesto de 3 dominios: N-terminal, DNA o ADN terminal y un dominio de unión hormonal (Figura 4). La unión del complejo andrógeno-receptor al ADN nuclear lleva a la producción de RNA mensajero lo cual modulará la síntesis de diferentes proteínas integrantes de enzimas, receptores y diversas estructuras corporales. En 1988, se obtuvo la clonación del receptor androgénico³³ y desde entonces muchas mutaciones del mismo han sido descritas en pacientes con anomalías genitales hasta defectos neuromusculares.

Figura 4. Representación esquemática de la proteína receptora de testosterona. esquema inferior: cromosoma X (brazo largo y corto); esquema medio: gen codificador de la proteína y esquema superior: proteína receptora con tres dominios (N-Terminal, DNA-Terminal, con sitios de unión con moléculas de Zinc y sitio alostérico de la unión para andrógenos).



La testosterona y la dihidrotestosterona (DHT) ejercen sus efectos como expresión androgénica via el RA y un diverso grupo de entidades clínicas como la insensibilidad androgénica han sido correlacionadas con mutaciones del RA.³⁴ Brevemente recordemos que los tipos de Insensibilidad androgénica incluyen mutaciones de variable severidad en el gen del RA con expresiones fenotípicas que clínicamente se han integrado en grados de acuerdo a la severidad de la resistencia androgénica, con genitales externos normales, oligo u azoospermia³⁵ ambigüedad sexual como el síndrome de Reinfenstein³⁶, hasta llegar a la insensibilidad androgénica completa o feminización testicular.³⁷ Estos pacientes no responden a la testosterona exógena para intentar mejorar sus genitales externos salvo ocasionales reportes de parcial respuesta utilizando altas dosis de testosterona.³⁸ Modificaciones sutiles de la actividad transcripcional inducidas por el RA se han descrito en el hombre maduro y pueden estar relacionadas a una región polimórfica (trinucleótido o tripleta: Citosina-adenina-guanina o CAG), en el primer exón del brazo largo del cromosoma X (el gen contiene 919 aminoácidos y 8 exones). En el dominio terminal-N, la presencia de una “extensión” (stretch) la cual codifica para glutaminas y su repetición en el exón, se ha relacionado con varias entidades clínicas. El número de las repeticiones CAG varía normalmente entre 11 y 35³⁹ y a través de mecanismos poco conocidos, la expansión de la repetición conduce a una enfermedad neuromuscular con atrofia muscular espino-bulbar con lesión de neurona motora anterior asociada a insensibilidad androgénica en el hombre conocida como Enfermedad de Kennedy. En esta afección la repetición de la tripleta CAG puede ser de hasta 60 veces y aun mas⁴⁰ y las proteínas codificadas por este gen alterado son anormales llevando a manifestaciones como ginecomastia y atrofia testicular en el adulto que envejece. Otras alteraciones como defectos de espermatogénesis e infertilidad masculina se han asociado a mayor numero de tripletas CAG aunque este parámetro puede variar mucho étnicamente.⁴¹ Por el contrario menor numero de tripletas CAG se ha asociado a aumentada androgenicidad (mayor transactivación del receptor) y mayor prevalencia de cáncer prostático en jóvenes adultos así como hiperplasia prostática benigna.⁴² Tomando en cuenta la evidencias mencionadas relacionando la estructura del RA y la distribución de la tripleta CAG con la actividad androgénica y algunas enfermedades relacionadas con los andrógenos, se ha investigado si el RA y su distribución de CAG pudiera explicar los cambios hormonales, síntomas y enfermedades asociadas al envejecimiento. Estudios previos han demostrado progresiva declinación de los niveles de testosterona con elevación usual de LH en el hombre que envejece. Este aumento de LH es inadecuadamente pequeño en respuesta a los menores valores de testosterona sugiriendo que hombres de mayor edad desarrollan hipogonadismo secundario como consecuencia de una menor función hipotalámica e hipofisaria.⁴³ En un estudio finlandés, se encontró moderada elevación de LH con valores normales bajos de testosterona y no hubo ninguna correlación con el numero de CAG pero en aquellos hombres con menor numero de CAG (menos de 23 tripletas) hubo síntomas de depresión importante y menor capacidad eréctil⁴⁴. Este grupo de hombres fue incluido como portadores de un hipogonadismo sub-clínico. Es posible que una mayor declinación de la producción de testosterona reflejada en el aumento de LH este asociada a un menor numero de CAG⁴⁵ lo cual se explicaría por una mayor sensibilidad a nivel hipotalámico o pituitario del mecanismo de retroalimentación de la testosterona, es decir se hace mas efectiva la retroalimentación negativa con cambios menores en testosterona sérica y elevación no marcada de LH y esta inusual

actividad estaría mediada por el receptor androgénico modificado por la distribución del CAG, así hombres con menor presencia de tripletas CAG en su receptor androgénico tendrían una mayor declinación de sus niveles de testosterona con el avance de la edad. Estos descensos involucrarían a la testosterona total, libre y ligada a la albumina (1.46%, 1.38% y 0.87% por año respectivamente). En este estudio, se concluye que a mayor presencia de la repetición de la tripleta CAG, se disminuye la actividad del receptor androgénico en el hipotálamo con menor retroalimentación negativa y por lo tanto aumento de testosterona sérica y se recomienda que en la evaluación de la actividad androgénica del hombre incluya no solo los niveles de testosterona sino que es necesaria la evaluación de la distribución de la tripleta CAG lo cual requiere la técnica de reacción en cadena de polimerasas no disponible en laboratorios generales de endocrinología.

La declinación progresiva de los andrógenos en el envejecimiento se ha asociado a otras situaciones clínicas como cambios cognitivos, disfunción eréctil, alteraciones de la composición corporal, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular, menor densidad mineral ósea, crecimiento prostático y el denominado síndrome de fragilidad del adulto con pérdida de masa muscular o sarcopenia.⁴⁶ El tejido muscular es el que disminuye más dramáticamente en el hombre que envejece y este cambio se inicia hacia la tercera década de vida con alteraciones cualitativas y cuantitativas, los mecanismos relacionados no son claros pero una posible explicación sería el daño oxidativo típico de la edad a todo nivel con disfunción mitocondrial con cambios en la constitución del DNA y el ATP lo cual lleva a fácil fatiga y reducción del rendimiento corporal.⁴⁷ Por otra parte en el tratamiento del cáncer prostático mediante deprivación androgénica se ha observado pérdida rápida de masa ósea y mayor prevalencia de fracturas⁴⁸ pero hay controversia en estas interrelaciones. Análisis de información proveniente del estudio de Hombres Maduros de Massachusetts (MMAS) asoció mayores niveles de globulina transportadora de testosterona (SHBG) a mayor fragilidad corporal pero no asociación a niveles de testosterona libre o total.⁴⁹ Debemos recordar que la SHBG producida en el hígado es inhibida normalmente por la testosterona endógena o exógena y si la calidad del RA es adecuada esta globulina transportadora funciona como un marcador de androgenicidad. En el estudio de fracturas osteoporóticas en hombres (MrOS), menores niveles de testosterona biodisponible se asociaron a fragilidad corporal.⁵⁰ Ya hemos comentado que los efectos androgénicos son mediados por la presencia y calidad del receptor androgénico y que están inversamente asociados a la mayor expansión de las tripletas CAG localizadas en el exón 1 del gene del RA y que esta interrelación es muy variable entre individuos de la misma raza y más aun entre diferentes etnias. Las concentraciones de andrógenos circulantes se han asociado al número de CAG en varios estudios^{51, 52} aunque no en todos ellos.^{53, 54, 55} Otros estudios sugieren una interrelación importante entre los andrógenos y los CAG para la composición corporal, la densidad mineral ósea, los síntomas depresivos y la declinación hormonal de la edad^{56, 57} así como una aparente influencia de los CAG en la tasa de crecimiento prostático después del reemplazo con testosterona en el hipogonadismo masculino.⁵⁸ El reciente estudio de fragilidad que evaluó niveles androgénicos y mediciones de CAG⁵⁸, no reveló asociación entre la presencia del CAG y los andrógenos circulantes y la magnitud de la fragilidad corporal. Podemos resumir que si bien la estructura del receptor androgénico varía en diferentes grupos étnicos y en distintas edades, no hay una definitiva asociación entre los niveles hormonales androgénicos los cuales declinan con el envejecimiento y el polimorfismo del grupo CAG del receptor androgénico pero claramente se ha demostrado que a mayor número de tripletas CAG hay mayor prevalencia de desordenes

neurológicos como la enfermedad de Kennedy, ginecomastia, diabetes mellitus y alteraciones en la espermatogénesis y por otro lado a menor número de tripletas CAG en el receptor androgénico, mayor grado de expresión de androgenicidad, con inicio precoz de cáncer prostático, hiperplasia prostática, menores valores de HDL colesterol, calcivie.⁵⁹

Aspectos clínicos

La testosterona interfiere en la diferenciación y función sexual, estado de ánimo, masa muscular, regulación de los lípidos, formación ósea, eritropoyesis y en la función inmunológica.^{60,61}

La testosterona plasmática puede estar en la forma libre (2%), atrapada a la albúmina (38%) o atrapada en la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) (60%).⁶⁰

Los niveles plasmáticos de SHBG tienden a aumentar con el envejecimiento y tienen una relación inversa con los niveles de insulina y triglicéridos, independientemente del rango de edad.^{62,63}

En los hombres adultos hay una variación diurna de los niveles de testosterona y en los hombres ancianos este cambio ya no se produce, siendo los niveles prácticamente estables.⁶⁴⁻⁶⁶

Los músculos son el objetivo de la testosterona, donde su acción conduce a un aumento de la masa muscular, aumentando sus fibras musculares. Esto también conduce a una mayor resistencia de la musculatura.^{67,68}

Los niveles de los esteroides sexuales están relacionados con la densidad mineral ósea (DMO). El estradiol es importante para el mantenimiento óseo por inhibición de la reabsorción, y la testosterona es responsable por la formación ósea.^{69,70}

La testosterona es responsable de la hematopoyesis, mediante la estimulación de la producción de eritropoyetina, que tiene la acción específica en la médula ósea, donde hay una diferenciación de las células totipotentes en eritrocitos.^{71,72}

A partir de la pubertad, los niveles de colesterol HDL caen y los de LDL y de los triglicéridos-cerídios suben, en los niños.⁷³⁻⁷⁵ Después de los 50 años de edad, el HDL sube nuevamente, que es el período en el cual la testosterona comienza a disminuir. Quizás este sea uno de los factores que influye en la mayor incidencia de la aterosclerosis en los hombres y menos esperanza de vida en comparación a las mujeres.⁷⁶⁻⁷⁹

Hay una asociación inversa entre los niveles de testosterona y de glucosa en el diabetes mellitus, así como la asociación entre la obesidad abdominal, que es una causa de la resistencia insulínica.⁸⁰⁻⁸⁵ El mecanismo fisiopatológico exacto sigue sin estar claro, pero se sabe que los altos niveles de insulina suprimen la producción de testosterona.⁸⁶⁻⁸⁸ También la conversión de testosterona a estradiol por acción de la aromataasa en los adipocitos, resulta en niveles elevados de estradiol, que a su vez, contribuye a la disminución de la producción de testosterona por inhibición de del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG).⁸⁹ El tejido graso, que es considerado un órgano endocrino, secreta un número de adipocinas, que regulan diversos procesos metabólicos a través de acciones paracrinas, endocrinas y autocrinas. Entre ellas está la modulación del eje HHG, inhibiendo la producción de la testosterona.⁹⁰

La testosterona disminuye con la edad en todos los hombres y por lo tanto puede contribuir a un empeoramiento de la salud en general.⁹¹⁻⁹³ Las consecuencias directas del hipogonadismo son acerca de las funciones físicas y cognitivas, así como el estado de ánimo y calidad de vida en general.⁶⁷⁻⁹⁴

Los estudios longitudinales han demostrado una reducción de 1 a 2% de los niveles plasmáticos de testosterona con el envejecimiento, así como un aumento de los niveles de SHBG.⁹⁵⁻⁹⁷

Por otro lado, los niveles de gonadotropinas aumentan (FSH aumenta 3,5% por año y LH, 1,1% por año), 95 probablemente en respuesta a los bajos niveles de testosterona, comprobando la función del feedback en el control hormonal sobre el eje hipotálamo-hipofisario.^{60,98-102}

Hombres con hipogonadismo generalmente no responden a los inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 y empiezan a responder cuando se hace el reemplazo hormonal.¹⁰³ La libido, a su vez, puede estar asociada con la disminución de los niveles de testosterona.¹⁰⁴⁻¹⁰⁸

Algunos estudios muestran que los hombres adultos y con hipogonadismo son más propensos a presentar fracturas en las quedas.^{109,110}

La disminución de la cognición que se produce con el avance de la edad es un proceso multifactorial que involucra factores educacionales, ocupacionales, genéticos y de estilo de vida.¹¹¹ Los niveles bajos de testosterona están asociados con cambios de memoria y atención.^{112,113} El hipogonadismo está asociado con disminución de la función cognitiva y la reposición de testosterona mejora la cognición espacial y el razonamiento matemático.¹¹⁴ También fue identificada la relación entre los niveles bajos de testosterona libre con peor memoria verbal y visual y posición espacial-visual.¹¹⁵ Pero estas declaraciones no son de consenso, como Lee y cols.¹¹⁶ no encontraron una correlación directa entre los niveles hormonales endógenos y la cognición en adultos.

Hay estudios que muestran la relación entre el hipogonadismo y la depresión, así como hay estudios que muestran la mejora del estado de ánimo en los hombres que fueron sometidos al reemplazo de testosterona.¹¹⁷

A fuerza física inferior también se percibe en los pacientes con bajos niveles de testosterona.^{102,118} La testosterona es importante para mantener la fuerza muscular y puede ocurrir una disminución de esta fuerza, incluso en individuos físicamente activos.¹¹⁹ La atrofia muscular que puede ocurrir en los pacientes con hipogonadismo es debido a la disminución en el número de fibras musculares, así como en su espesor.^{120,121}

En cuanto al metabolismo de los lípidos, cuando los niveles de testosterona comienzan a declinar, los niveles de HDL tienden a aumentar, después de los 50 o 60 años de edad. Y aquellos hombres que reciben reemplazo hormonal tienen una disminución del colesterol total y LDL.⁶⁷

La calidad de vida de los pacientes ancianos y hipogonádicos se queda significativamente afectada, pero puede ser recuperada, como demuestran algunos estudios de reemplazo hormonal, comparados con placebo.¹²¹

Evidencia asignada

La presente revisión se basa originalmente en trabajos de investigación básica en humanos y modelos animales; muchos sustentados por pruebas bioquímicas, con más de 50 años de antigüedad y algunos referenciados por revisiones sistemáticas. Otros de fecha más reciente, pero todos elaborados en base al modelo experimental. No aplican los niveles de evidencia de las publicaciones de investigación clínica, pero por haberse empleado el método experimental cabe efectuar un grado de recomendación A.

Conclusiones

La testosterona es el mayor andrógeno circulante, secretado principalmente por las células de Leydig del testículo a partir de una molécula de colesterol, siendo la acción inicial y más significativa la movilización de los ésteres de colesterol desde las vacuolas grasas a las mitocondrias

donde se produce su hidroxilación y la posterior conversión en pregnenolona. El resto de los pasos metabólicos se suceden en el sistema retículo endotelial donde por dos vías diferentes (la de la doble unión ($\Delta 4$ y $\Delta 5$) se logra sintetizar la testosterona. Su hidroxilación mediante la 5 alfa reductasa (un complejo de 3 isoenzimas, la 5α -R1, 5α -R2, 5α -R3 y dos proteínas, la GPSN2 y la GPNS2L) llevan a la producción de la dihidrotestosterona (DHT), una molécula 5 veces más activa. Su metabolismo comprende además la aromatización formando cerca de 30 μg estrógenos circulantes en el varón (17 β estradiol y estrona); el resto se conjuga en el hígado y se elimina por orina como compuestos esterificados. La testosterona circula en sangre como una molécula libre (2%), ligada a una beta globulina SHBG (38%) o la albúmina (60%) siendo esta última una conjugación débil lo que facilita su biodisponibilidad. Un delicado sistema de retroalimentación controla la secreción pulsátil del GnRH (factor de liberación de la LH) siendo la testosterona la que enlentece los pulsos y los estrógenos los que reducen la amplitud de su secreción.

La actividad androgénica en el adulto maduro depende de muchos factores como la producción y concentración adecuada de testosterona pero el efecto final de esta hormona dependerá no solo de su concentración plasmática sino que debemos tener en cuenta que la calidad del receptor androgénico puede variar mucho con la edad, sexo, factores genéticos, ambientales y étnicos que pueden modificar la expresión final del receptor y en algunas situaciones clínicas particulares la evaluación estructural del polimorfismo en el dominio N-terminal del receptor (tripleta CAG) se hace necesaria para un adecuado entendimiento de la respuesta androgénica final.

Con el avance de la edad hay franca disminución de la producción de testosterona y de sus niveles plasmáticos tanto la testosterona total, la biodisponible y la testosterona libre. Esto lleva frecuentemente a alteraciones metabólicas, corporales y cognitivas, con declinación de la calidad sexual. Estos factores disminuyen la calidad de vida del adulto maduro aunque no aparecen siempre con la misma magnitud en individuos relativamente sanos, de diferente etnia y estilos de vida, los que pueden influir en estos cambios. Es prudente para el clínico que atiende esta población de adultos maduros tener en cuenta los factores mencionados que permitan tomar medidas preventivas cuando se requiera.

Referencias

1. Carr BR, Parker CR Jr, Osáís M et al. Regulation of human fetal testicular secretion of testosterona: low-density lipoprotein-cholesterol and colesterol synthesized de novo as steroid precursor. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 146: 2417-9.
2. Wu FCW. Testicular steroidogenesis and androgen use and abuse. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1992; 6: 373-403.
3. Hanukoglu I. Steroidogenic enzymes: structure, function, and role in regulation of steroid hormone biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 43: 779-804.
4. Strauss JF, Martinez F, Kiriakidou M. Placental steroid hormone synthesis: unique features and unanswered questions. *Biol Reprod* 1996; 54: 303-11.
5. Millar WL. Molecular biology of the steroid hormone síntesis. *Endocrine Rev* 1998; 9: 295-318.
6. Moss GP. Nomenclature of steroids (Recommendations 1989) 1989; 61: 1783-822.
7. Bay K, Andersson AM. Human testicular insulin-like factor 3: in relation to development, reproductive hormones and andrological disorders. *Int J Androl* 2011; 34: 97-109.
8. Payne HA, Hales DB. Review of the complex biology of steroid hormone production. *Endocr Rev* 2004; 25: 497-70.

9. Amory JK, Bremmer W. Endocrine regulation of testicular function in men: implications for contraceptive development. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 182: 175-9.
10. Wahlstrom JT, Huhtaniemi J, Hovatta O et al. Localization of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, and their receptors in human and rat testis using immunohistochemistry and radioreceptor assays. *Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 825-30.
11. Svenchnikov K, Petersen C, Sultana T. The paracrine role played by interleukin-1 alpha in the testis. *Current Drugs Targets Immune. Endocr Metabol Disord* 2004; 4: 67-74.
12. Maran RR. Thyroid hormones: their role in testicular steroidogenesis. *Arch Androl* 2003; 49: 375-88.
13. Tena-Sempere M. Ghrlin: novel regulator of gonadal function. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 26-9.
14. Menderelson CR, Dufau ML, Calt KJ et al. Gonadotropin stimulation of cyclic adenosine 3'5' monophosphate and testosterone production in isolated Leydig cells. *J Biol Chem* 1975; 250: 8818-23.
15. Hayflick JS, Adelman JP, Seeber PH et al. The complete sequence of human gonadotrophin releasing hormone gene. *Nucl Acid Res* 1988; 17: 6403-4.
16. McLachlan RI, Robertson DM, De Krester DM et al. Inhibin – a non steroidal regulator of pituitary follicle stimulating hormone. *Baillères Clin Endocrinol Metab* 1987; 1: 89-112.
17. Joseph DR. Structure, function, and regulation of androgen-binding protein sex hormone-binding globulin. *Vitamin Horm* 1994; 49: 197-280.
18. Mendel CM. The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. *Endocr Rev* 1989; 10: 232-74.
19. Kahn SM, Hryb DJ, Nakhla AM et al. Beyond carrier proteins: sex hormone binding globulin is synthesized in target cells. *J Endocrinol* 2000; 175: 113-20.
20. Hryb DJ, Khan SM, Romas NA et al. The control of the interaction of sex-hormone binding globulin with its receptor by steroid hormones. *J Biol Chem* 1990; 265: 6048-54.
21. Rosner W. The functions of corticosteroid-binding globulin and sex hormone-binding globulin: recent advances. *Endocr Rev* 1990; 11: 80-91.
22. Dorfman RI, Forchielli E. Separation of delta 4-5 alpha-hydrogenases from rat liver homogenates. *The Journal of Biological Chemistry* 1956; 223: 443-8.
23. Hammes A, Andreassen TK, Spoelgen R et al. Role of endocytosis in cellular uptake of sex steroids. *Cell* 2005; 122: 751-62.
24. Russell DW, Wilson JD. Steroid 5 α -reductase: two genes/two enzymes. *Ann Rev Biochem* 1994; 63: 25-61.
25. Tomkins GM. The enzymatic reduction of Δ 4-3 ketosteroids. *J Biol Chem* 1957; 225: 13-24.
26. Langlois VS, Zhang D, Cooke GM et al. Evolution of steroid-5 α -reductases and comparison of their function with 5 β -reductase. *General and Comparative Endocrinology* 2010; 166: 489-97.
27. Kochakian CD. A steroid review. Metabolite of testosterone: significance in the vital economy. *Steroid* 1990; 55: 92-7.
28. Schänzer W. Metabolism of anabolic androgenic steroids. *Clin Chem* 1966; 42: 1001-20.
29. Penning TM. New frontiers in androgen biosynthesis and metabolism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 233-9.
30. Czajka-Oraniec I, Simpson ER. Aromatase research and its clinical significance. *Endokrynol Pol* 2010; 61: 126-34.
31. Vermeulen A, Kaufmann JM. Role of the hypothalamo-pituitary function in the hypoandrogenism on healthy aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 704-6.

32. Huang G, Harlan RE. Absence of androgen receptors in LHRH immunoreactive neurons. *Brain Research* 1993; 624: 309-11.
33. Chang C, Kokontis J, Liao S. Structural analysis of complementary DNA and aminoacid sequences of human and rat androgen receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 85: 7211-5.
34. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB et al. Androgen receptor defects: historical clinical and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995; 16: 271-321.
35. Aiman J, Griffin JE. The frequency of androgen receptor deficiency in infertile men. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:725-732.
36. Midgeon CJ, Brown TR, Lanes R et al. A clinical syndrome of mild androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 672-8.
37. French FS, Baggett B, Van Wyk JJ et al. Testicular feminization: clinical, morphological and biochemical studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 661-77.
38. Grino PB, Isidro-Gutierrez RF, Griffin JE et al. Androgen resistance associated with a qualitative abnormality of the androgen receptor and responsive to high dose androgen therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 578-84.
39. Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K et al. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Proc Nat Acad Sci USA* 1997; 94: 3320-3.
40. La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991; 352: 77-9.
41. Mifsud A, Sim CK, Boettger-Tong H et al. Trinucleotide (CAG) repeat polymorphisms in the androgen receptor gene: molecular markers of risk for male infertility. *Fertil Steril* 2001; 75: 275-81.
42. Hsing AW, Gao YT, Wu G et al. Polymorphic CAG and GGN repeat lengths in the androgen receptors gene and prostate cancer risk: a population-based case-control study in China. *Cancer Research* 2000; 60: 5111-6.
43. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997; 46: 410-3.
44. Harkonen K, Huhtaniemi I, Makinen J et al. The polymorphic androgenreceptor gene CAG repeat, pituitary-testicular function and andropausal symptoms in ageing men. *Int J Androl* 2003; 26: 187-194.
45. Krithivas K, Yurgalevich SM, Mohr CJ et al. Evidence that the CAG repeat in the androgen receptor gene is associated with the age-related decline in serum androgen levels in men. *J Endocrinol* 1999; 162: 137-42.
46. Topinkova E. Aging, disability and frailty. *Ann Nut Metab* 2008; 52 : S6-S11.
47. Short KR, Bigelow ML, Kahl J et al. Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 5618-23.
48. Higano CS. Androgen-deprivation-therapy-induced fractures in men with nonmetastatic prostate cancer: what do we really know? *Nat Clin Prac Urol* 2008; 5: 24-34.
49. Mohr BA, Bhasin S, Kupelian V et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and frailty in older men. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 548-55.
50. Cawton PM, Ensrud KE, Laughlin GA et al. Sex hormones and frailty in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3806-15.
51. Zitsman M, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. *Int J Androl* 2003; 26: 76-83.
52. Crabbe P, Bogaert V, De Bacquer D et al. Part of the Interindividual Variation in Serum Testosterone levels in Healthy Men reflects Differences in Androgen Sensitivity and Feedback

- Set Point: Contribution of the Androgen Receptor Polyglutamine Tract Polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3604-10.
53. Huhtaniemi IT, Pye SR, Limer KL. Increased estrogen rather decreased androgen action is associated with longer androgen receptor CAG repeats. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 277-84.
 54. Van Pottelbergh I, Lumbroso S, Goemaere S et al. Lack of influence of the androgen receptor gene CAG-repeat polymorphism on sex steroid status and bone metabolism in elderly men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 659-66.
 55. Zitsman M, Brune M, Kornman B et al. The CAG repeat polymorphism in the AR gene affects high density lipoprotein cholesterol and arterial vasoreactivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4867-73.
 56. Lapauw B, Goemare S, Crabbe P et al. Is the effect of testosterone on body composition modulated by the androgen receptor gene CAG polymorphism in elderly men? *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 395-401.
 57. Stiger F, Brandstrom H, Gillbergh P et al. Association between repeat length of exon 1 CAG microsatellite in the androgen receptor and bone density in men is modulated by sex hormone levels. *Calf Tissue Int* 2008; 82: 427-35.
 58. Travison TG, Shackelton R, Araujo AB et al. Frailty, Serum Androgens and the CAG Repeat Polymorphism: Results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2746-54.
 59. Conn PM. The molecular basis of gonadotropin-releasing hormone action. *Endocr Rev* 1986; 7: 3-10.
 60. Araújo AB, Wittert GA. Endocrinology of the aging male. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:303-19.
 61. Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens in men - uses and abuses. *NEJM* 1996;334:707-14.
 62. Selva DM, Hogeveen KN, Innis SM, Hammond GL. Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human hepatic sex hormone-binding globulin gene. *J Clinical Invest* 2007;117:3979-87.
 63. Atlantis E, Martin SA, Haren MT et al. Demographic, physical and lifestyle factors associated with androgen status: the Florey Adelaide Male Ageing Study (FAMAS). *Clinical Endoc* 2009;71:261-72.
 64. Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM et al. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol* 2003;58:710-7.
 65. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endoc Metab* 1983;56:1278-81.
 66. Schnorr JA, Bray MJ, Veldhuis JD. Aromatization mediates testosterone's short-term feedback restraint of 24 hours-endo-genously driven and acute exogenous gonadotropin-releasing hormone-stimulated luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion in young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2600-6.
 67. Page ST, Amory JK, Bowman FD et al. Exogenous Testosterone alone or with finasteride increases physical performance, grip strength and lean body mass in older men with low serum T. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1502-10.
 68. Bhasin S, Sotrer T, Berman N et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Eng J Med* 1996;335:1-7.
 69. Khosla S, Melton LJ 3rd, Robb RA et al. Relationship of volumetric BMD and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in men. *J Bone Miner Res* 2005;20:730-40.
 70. Ward KA, Pye SR, Adams JE, Boonen S et al. Influence of age and sex steroids on bone density

- and geometry in middle-aged and elderly european men. *Osteoporos Int* 2011;22:1513-23.
71. Levere RD, Gidari AS. Steroid metabolites and the control of hemoglobina synthesis. *Bull N Y Acad Med* 1974;50:563-75.
 72. Gardner FH, Gkorshein D. Regulation of erythropoiesis by androgens. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1973;84:60-70.
 73. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999;99:1165-72.
 74. Kirkland RT, Keenan BS, Probstfield JL et al. Decrease in plasma high-density lipoprotein cholesterol levels at puberty in boys with delayed adolescence. Correlation with plasma testosterone levels. *JAMA* 1987;257:502-7.
 75. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 2003;24:313-40.
 76. Morrison JA, deGroot I, Edwards BK et al. Plasma cholesterol and triglyceride levels in 6775 scholl children, ages 6-17. *Metabolism* 1977;26:1199-211.
 77. Morrison JA, Laskarzewski PM, Rauh JL et al. Lipids, lipoproteins, and sexual maturation during a adolescence: the Princeton maturation Study. *Metabolism* 1979;28:641-9.
 78. Page ST, Mohr BA, Link CL, O'Donnell AB et al. Higher testosterone levels are associated with increased high-density lipoprotein cholesterol in men with cardiovascular disease: results from the Massachusetts Male Aging Study. *Asian J Androl* 2008;10:193-200.
 79. Hurley BF, Seals DR, Hagberg JM et al. High-density lipoprotein cholesterol in bodybuilders and powerlifters. Negative effects of androgen use. *JAMA* 1984;252:507-13
 80. Saad F, Aversa A, Isidori AM, Goorne LJ. Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review. *Current Diabetes Reviews* 2012;8:131-43.
 81. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL et al. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care* 2010;33:1186-92.
 82. Jones TH, Arver S, Behre HM et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 2011;34:828-37.
 83. Barrett-Conner E, Khaw KT, Yen SS. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990;132:895-90.
 84. Haffner SM, Dhaten J, Stern MP, Smith GA, Kuller LH. Low levels of sex hormone binding globuline and testosterone predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men. *Am J Epidemiol* 1996;143:889-97.
 85. Svartberg J, Midtby M, Bonaa KH et al. The association of age, lifestyle factors and chronic disease with testosterone in men: the Tromso Study. *Eur J Endocrinol* 2003;149:145-52.
 86. Traish AM, Feeley RJ, Guay A. Mechanisms of obesity and related pathologies: androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction. *Febs J* 2009;276:5755-67.
 87. Pasquali R, Macor C, Vicennati V et al. Effects of acute hyperin- sulinemia on testosterone serum concentrations in adult obese and normal-weight men. *Metabolism* 1997;46:526-9.
 88. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2636-41.
 89. Mah PM, Wittert GA. Obesity and testicular function. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316:180-6.
 90. Wu FC, Tajar A, Pye SR et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J*

- Clin Endocrinol Metab 2008;93:2737-45.
91. Cawthon PM, Ensrud KE, Laughlin GA et al. Sex hormones and frailty in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3806-15.
 92. Hyde Z, Flicker L, Almeida OP et al. Low free testosterone predicts frailty in older men: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3165-72.
 93. Tajar A, Forti G, O'Neill TW et al. Characteristics of secondary, primary and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1810-8.
 94. Coviello AD, Lakshman K, Mazer NA, Bhasin S. Differences in the apparent metabolic clearance rate of testosterone in young and older men with gonadotropin suppression receiving graded doses of testosterone. *J Clinical Endoc Metab* 2006;91:4669-75.
 95. Feldman HA, Longcope C, Derby CA et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endoc Metab* 2002;87:589-98.
 96. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A et al. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men. A 13-year follow-up of former Multiple Risk Factor Intervention Trial participants. *Am J Epidemiol* 1997;146:609-17.
 97. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997;46:410-3.
 98. Kauffman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005;26:833-76.
 99. Tenover JS, Matsumoto AM, Plymate SR et al. The effects of aging in normal men on bioavailable testosterone and luteinizing hormone secretion: response to clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:118-26.
 100. Mulligan T, Iranmanesh A, Veldhuis JD. Pulsatile iv infusion to recombinant human LH in leuprolide-suppressed men unmasks impoverished Leydig-cell secretory responsiveness to mid physiological LH drive in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5547-53.
 101. Harman SM, Psitouras PD. Reproductive hormones in aging men. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone, and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:35-40.
 102. Wu FC, Tajar A, Beynon JM et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *NEJM* 2010;69:1448-52.
 103. Shamloul R et al. *J Sex Med* 2005.
 104. Travison TG, Morley JE, Araujo AB, O'Donnell AB, McKinlay JB. The relationship between libido and testosterone levels in aging men. *J Clin Endoc Metab* 2006;91:2509-13.
 105. Shabsigh R. Testosterone therapy in erectile dysfunction and hypogonadism. *J Sex Med* 2005;2:785-92.
 106. Schiavi RC, White D, Mandeli J, Levine AC. Effect of testosterone administration on sexual behavior and mood in men with erectile dysfunction. *Arch Sex Behav* 1997;26:231-41.
 107. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A, et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2005;63:381-94.
 108. Gooren LJ. Androgen levels and sex functions in testosterone-treated hypogonadal men. *Arch Sex Behav* 1987;16:463-73.
 109. van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001;29:517-22.

110. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995;16:87-116.
111. Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nature Reviews. Neuroscience* 2004;5:87-96.
112. Yaffe K, Lui LY, Zmuda J, Cauley J. Sex hormones and cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:707-12.
113. Thilers PP, Macdonald SW, Herlitz A. The association between endogenous free testosterone and cognitive performance: a population-based study in 35 to 90 year-old men and women. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:565-76.
114. Fonda S, Bertrand R, O'Donnell A, Longscope C, McKinley JB. Age, hormones and cognitive function among middle-aged and elderly men: cross sectional evidence from the Massachusetts male ageing study. *J Gerontology* 2005;60:385-90.
115. Barrett-Connor E, Goodman Gruen G, Patay B. Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3861-5.
116. Lee DM, Ulubaev A, Tajar A et al. Endogenous hormones, androgen receptor CAG repeat length and fluid cognition in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2010;162:1155-64.
117. Pope HG, Cohane GH, Kanayama G, Diegel AJ, Hudson JL. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression. A randomized placebo controlled study. *Am J Psychiatry* 2003;160:105-11.
118. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4335-43.
119. Grimby G, Danneskiold-Samsøe B, Hvid K, Saltin B. Morphology and enzymatic capacity in arm and leg muscles in 78-81 year old men and women. *Acta Physiol Scand* 1982;115:125-34.
120. Short KR, Nair KS. Mechanisms of sarcopenia of aging. *J Endocrinol Invest* 1999;22:95-105.
121. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MH et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized double-blind placebo controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:639-50.

Nota: Las referencias bibliográficas fueron obtenidas de PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) a través de las palabras- clave testosterona, hipogonadismo, envejecimiento masculino, fisiología normal, SHBG y sexualidad.

Capítulo 2

Diagnóstico clínico y de laboratorio de la Deficiencia Androgénica del Envejecimiento Masculino o hipogonadismo de inicio tardío en adultos



Introducción

La Deficiencia Androgénica del Envejecimiento Masculino (DAEM) o Hipogonadismo de Inicio Tardío en Adultos (HTA) es distinta de su equivalente femenino, la Menopausia, en varios aspectos: no ocurre en todos los hombres que envejecen, raramente presenta síntomas o señales típicas, como los sofocos y no se manifiesta en un grupo de edad específico. Estas características hacen que la sospecha diagnóstica y el propio diagnóstico sean más difíciles.

El criterio para el diagnóstico de la DAEM, o HTA se basa en la coexistencia de niveles bajos de testosterona total o libre (dosificada por diálisis de equilibrio o calculada) en la sangre con señales y síntomas compatibles con hipogonadismo.¹⁻⁴

Señales y síntomas de la deficiencia androgénica

No es una tarea fácil establecer cuáles son los aspectos clínicos importantes para la sospecha diagnóstica de hipogonadismo en el hombre que envejece, considerando que diversos síntomas y señales de deficiencia Androgénica pueden estar relacionados solamente al envejecimiento o a la presencia de otras enfermedades. Se idealizaron diversos cuestionarios para el diagnóstico clínico de la DAEM, como el *St. Louis University Androgen Deficiency in Aging Male* (ADAM)⁵, *Aging Male Survey* (AMS)⁶, *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS)⁷ y recientemente el *Hypogonadism Related Symptom Scale* (HRS).⁸ El cuestionario AMS fue traducido y validado en diversos idiomas, inclusive en Portugués y Español, siendo ampliamente utilizado en trabajos científicos.⁹ Una comparación realizada entre los tres cuestionarios aplicados a 148 hombres con edad entre 23 y 80 años y

utilizando la dosificación de la testosterona biodisponible como estándar de oro para el diagnóstico de hipogonadismo, mostró que la sensibilidad fue del 97% para el ADAM, 83% para AMS y 60% para el MMAS, con especificidad respectivamente, del 30%, 39% y 59%.¹⁰ Se observa por lo tanto, que el ADAM y AMS, aún con buena sensibilidad, son poco específicos para el diagnóstico del hipogonadismo. La aplicación del cuestionario ADAM a un grupo de 60 hombres con diabetes resultó en una sensibilidad de 85%, pero con una especificidad de solo el 2%, demostrando que éste no es útil para establecer la sospecha de hipogonadismo en pacientes diabéticos¹¹.

Manifestaciones sexuales

Los síntomas más asociados a la disminución de los niveles de testosterona son la disminución del libido y la disfunción eréctil¹⁰. Existen innumerables evidencias científicas de que los andrógenos desempeñan un importante papel en la fisiología de la erección en humanos.¹² Un estudio realizado en 434 hombres atendidos en una clínica andrológica, con edad entre 50 y 86 años, mostró que la pérdida del libido y del vigor físico se asociaban a los niveles sanguíneos de testosterona inferiores a 15 nmol/L (430 ng/dL) y que la disfunción eréctil ocurría por un nivel inferior a 8 nmol/L (230 ng/dL), sugiriendo que existe una estratificación de la sintomatología con los niveles de testosterona.¹³

Considerando que el hombre que envejece generalmente es usuario de varios fármacos, es necesario investigar el uso de las medicaciones que puedan interferir con la sexualidad, como diuréticos, betabloqueantes, dioxina, antidepresivos, cimetidina, metoclopramida, fenitoína, carbamazepina, fenotiazinas, alfametildopa, butirofenonas, tioridazina, y alfabloqueantes.¹⁴

Aumento de la grasa corporal

Diversos estudios mostraron una relación inversa entre la grasa corporal y los niveles de testosterona circulante¹⁵⁻¹⁷, como el estudio epidemiológico de Tromsø, que evaluó a 1565 hombres con edad de 25 a 84 años y evidenció que, cuanto mayor la circunferencia abdominal, menor la concentración plasmática de testosterona.¹⁸ Los niveles sanguíneos bajos de testosterona están relacionados principalmente con lo aumento de la grasa visceral¹⁹, proporcionando mayor potencial de riesgos cardiovasculares y muchas veces el desarrollo de síndrome metabólico.

Pérdida de masa muscular

Existe un paralelismo entre la reducción progresiva de los niveles de testosterona en los hombres, con el aumento de la edad²⁰ y la disminución de la masa muscular.²¹ Estudios de corte correlacionaron niveles más bajos de testosterona con menor cantidad de masa magra y menos fuerza muscular en hombres.^{22,23} Debido a la reducción de masa muscular, pueden ocurrir dolores musculares y articulares. Concentraciones bajas de testosterona también se asocian a la movilidad disminuida en hombres, pero no a la incidencia en caídas.²⁴

Pérdida de masa ósea

Un estudio de corte con 403 hombres de 73 a 94 años de edad, mostró una relación positiva entre las dosificaciones de testosterona biodisponible y la densidad mineral ósea²². En otro estudio, incluyendo 88 hombres jóvenes (22 a 39 años) y 130 hombres de edad (60 a

90 años), no se demostró una relación entre la disminución de masa ósea y los bajos niveles de testosterona, pero sí de estradiol, especialmente debajo del umbral de 40 pmol/L (11 pg/mL).²⁵ Es necesario recordar que el estradiol es producto de la aromatización de la testosterona y la disminución de ésta puede producir la reducción del estrógeno. La pérdida de masa ósea se puede manifestar mediante dolores lumbares y cadera, pérdida de altura y fracturas.

Síntomas vegetativos

La aparición de sofocos en el hombre hipogonádico es raro²⁶, siendo más común en los pacientes en tratamiento de supresión androgénica con análogos del GnRH para tratamiento del cáncer de próstata.²⁷ La *Hypogonadism Related Symptom Scale* incluye el sofoco como queja relacionada al hipogonadismo.⁸

Síntomas psíquicos y cognitivos

Aunque se encuentre establecida una relación causal entre los niveles bajos de testosterona y la depresión, muchos hombres con hipogonadismo tienen depresión y muchos pacientes con depresión sufren de hipogonadismo.²⁸ Son quejas asociadas a la reducción del bienestar, a la falta de iniciativa y dificultad de concentración. Entretanto, la evaluación de scores de Calidad de Vida, no demostró fuerte correlación con los niveles de andrógenos en un estudio realizado con 238 hombres asiáticos.²⁹

Disminución de los pelos

La disminución de la barba, de los pelos axilares y corporales es descrita como integrante del cuadro clínico del hipogonadismo. Su expresión es inversamente relacionada al número de repeticiones de la secuencia de bases Citosina-Adenina-Guanina (CAG) en el exón 1 del gen del receptor de andrógenos, es decir, cuanto mayor el número de repeticiones CAG, menor la respuesta clínica al tratamiento con testosterona.³⁰

Anemia

Un estudio realizado en 905 personas de ambos sexos con más de 65 años demostró que era más frecuente encontrar anemia en hombres y mujeres con niveles de testosterona total y testosterona libre en el cuartil más bajo, en comparación con el más alto.³¹ Además, durante un seguimiento de tres años a los que no tenían anemia inicialmente, hubo mayor probabilidad de desarrollar anemia en los portadores de niveles más bajos de testosterona total y libre de lo que en aquellos con niveles más altos.³¹ Hombres con diabetes tipo 2 e hipogonádicos presentan el hematocrito más bajo y una incidencia frecuente de anemia normocítica normocrómica moderada, con concentraciones de eritropoyetina normales o elevadas.³² La anemia se puede manifestar como fatiga crónica y pérdida de energía.

Diagnóstico de laboratorio de la deficiencia androgénica

En la Deficiencia Androgénica del Envejecimiento Masculino ocurre un hipogonadismo mixto, primario y secundario y la LH no se eleva, incluso ante niveles insuficientes de testosterona. El componente primario es representado por la disminución del número de células de Leydig³³, así como, por la reducción de la biosíntesis de esteroides³⁴, del aporte de sangre a las gónadas³⁵ y de la respuesta de los testículos a la inyección de gonadotrofina

coriónica.³⁶ En la hipófisis, la respuesta del LH al estímulo del GnRH queda reducida.³⁷ Además, son necesarios menores niveles circulantes de testosterona para ejercer *feedback* negativo en el complejo hipotálamo-hipofisario³⁸ y el ritmo circadiano de la secreción de gonadotropinas se pierde.³⁹ Sin embargo, la FSH se puede elevar, puesto que hay disminución de la inhibina circulante.⁴⁰

Innumerables factores pueden interferir en los niveles de testosterona sanguíneos, como los psicológicos y sociales⁴¹, motivo por el cual, cuando se obtiene una medida que sugiere hipogonadismo, el examen debe ser repetido. No se debe efectuar la medida de testosterona cuando existen enfermedades agudas y subagudas o durante el uso de opiáceos o corticoides.⁴² Como la secreción de testosterona obedece a un estándar circadiano⁴³, la extracción de sangre debe ser realizada por la mañana, hasta las 11 horas. Aunque con el envejecimiento exista una tendencia a perder el ritmo de secreción de testosterona⁴⁴ ni todos los hombres de edad pierden esta variación diurna.⁴⁵

La forma activa de la testosterona circulante es la libre, capaz de ligarse a los receptores de andrógenos y ejercer sus acciones. Existen también en la circulación, fracciones de la testosterona ligadas a la albúmina y a la globulina (SHBG – *Sex Hormone Binding Globulin*). A la suma de testosterona libre con la ligada a la albúmina, que puede ser fácilmente liberada, se le llama testosterona biodisponible. La testosterona total corresponde a la suma de la biodisponible con la relacionada a la SHBG. Esta última no se disocia fácilmente de la proteína ligadora y permanece sin actividad hormonal mientras está ligada.

En la mayoría de veces, para el diagnóstico del hipogonadismo basta la medida de la testosterona total, utilizando como referencia el límite inferior de normalidad informado por el laboratorio. Aunque estos valores varíen entre los laboratorios, se admitía que las dosificaciones de testosterona total superior a 346 ng/dL (12 nmol/L) puedan ser consideradas normales y que las inferiores a 231 ng/dL (8 nmol/L) fuesen compatibles con hipogonadismo.⁴⁶ Hombres con síntomas y señales compatibles con hipogonadismo y medidas entre los límites de 231 ng/dL y 346 ng/dL, podrían ser sometidos a una prueba terapéutica con testosterona con la respectiva evaluación de mejora clínica.⁴⁶

Recientemente se realizó un estudio retrospectivo con 3672 hombres evaluados por sospecha de hipogonadismo, verificando que una sensibilidad mayor que el 98% para predicción de niveles normales o bajos de testosterona libre sólo se verificaban con medidas de testosterona total mayor que 400 ng/dL o menor que 150 ng/dL, respectivamente.⁴⁷ Siendo así, con valores entre los límites de 150 ng/dL y 400 ng/dL, se debe calcular la testosterona libre, a partir de la testosterona total, SHBG y medida de albúmina; para esto, existen diversas fórmulas matemáticas⁴⁸⁻⁵² siendo la más utilizada la propuesta por Vermeulen⁵² automatizada en la página de *International Society for the Study of the Aging Male – ISSAM* (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>). Aunque se haya propuesto lo valor de corte de 7,2 ng/dL para la testosterona libre como indicativo de hipogonadismo⁴⁶, trabajos más recientes utilizan la concentración de 7,0 ng/dL como límite para el diagnóstico¹.

El estándar de oro para la medida de la testosterona libre es la diálisis de equilibrio, método trabajoso, caro y no es automatizable⁵³ a la vez que el método directo (Radioinmunoensayo o RIA) es impreciso.⁵⁴ Una comparación de los resultados de testosterona libre calculada por cinco fórmulas, en 2159 muestras de suero, con los obtenidos por lo método de diálisis de equilibrio mostró que, aunque estas fórmulas tiendan a superva-

lorar los valores de la hormona libre, pueden ser útiles en la práctica clínica.⁵³

Es necesario calcular la testosterona libre cuando la SHBG esté elevada o baja. Elevan la SHBG: envejecimiento, cirrosis hepática, hepatitis, hipertiroidismo, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, uso de estrógenos, hiperestrogenismo de otra etiología y uso de anticonvulsivos. Disminuyen la SHBG: obesidad, síndrome nefrótico, hipotiroidismo, acromegalia, diabetes mellitus y uso de glucocorticoides, progestágenos y andrógenos.⁴² En la práctica clínica, así como en la mayoría de los estudios (Corona, 2011), la testosterona biodisponible no es utilizada, prefiriendo la testosterona libre.

El diagnóstico del hipogonadismo en hombres sin quejas compatibles no tiene respaldo en investigaciones epidemiológicas. Sin embargo, considerando la mayor incidencia de hipogonadismo en los portadores de diabetes tipo 2⁵⁵⁻⁵⁷ la dificultad del uso de cuestionarios¹¹ y los beneficios que pueden provenir del diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de testosterona en estos pacientes⁵⁸⁻⁶⁰, es razonable que se proceda a la investigación sistemática, con medida anual de testosterona en los diabéticos. Lo mismo se aplica a los obesos.⁶¹

Diagnóstico diferencial de la deficiencia androgénica

Además de medir la testosterona, SHBG y albumina, es importante pedir una prueba de LH, FSH, Prolactina y TSH.^{62, 63} Normalmente en la DAEM o HTA las medidas de gonadotrofinas se encuentran dentro de los valores normales, pudiendo el FSH estar un poco elevado debido a la reducción de la inhibina. Los niveles suprimidos de gonadotrofinas expresan la posibilidad de pensar en un tumor hipofisario, siendo necesario proseguir con la investigación en este sentido, con otras pruebas hormonales y diagnóstico por imágenes.⁶² Pacientes con niveles de Prolactina superior a los límites de normalidad deben ser investigados para determinar la etiología y orientación terapéutica.

La prueba de TSH puede realizarse porque la incidencia de hipotiroidismo aumenta con la edad y aunque sea más frecuente en las mujeres, se asocia a síntomas capaces de confundirse con los del hipogonadismo, como por ejemplo, fatiga, anemia, debilidad muscular y trastornos sexuales.⁶³

En el diagnóstico diferencial también se debe incluir la depresión, cuyos síntomas también se confunden con los del hipogonadismo: falta de ánimo, debilidad, tristeza y quejas somáticas.²⁸

El diagnóstico diferencial de DAEM o HTA también debe efectuarse con otras formas adquiridas de hipogonadismo: quirúrgicas, actínicas, químicas, iatrogénicas, traumáticas o infecciosas.

Consideraciones finales

1. Es necesaria la coexistencia de síntomas y señales compatibles con hipogonadismo y niveles sanguíneos de testosterona bajos para el diagnóstico de DAEM o HTA (**Nivel de Evidencia 2**).
2. Es necesario efectuar la extracción de testosterona para la dosificación en la mañana (**Nivel de Evidencia 4**).
3. Cuando en la primera extracción de testosterona el nivel resulta bajo, es necesario recoger más de una muestra para esta prueba y en días diferentes (**Nivel de Evidencia 3**).
4. Es necesario calcular la testosterona libre cuando los valores de testosterona total se

sitúen entre 150 ng/dL y 400 ng/dL (**Nivel de Evidencia 1**).

5. Es útil medir la testosterona en pacientes diabéticos y obesos. (**Nivel de Evidencia 1**)
6. Enfermedades agudas o subagudas pueden afectar los valores de testosterona (**Nivel de Evidencia 3**).
7. Son necesarias otras medidas hormonales (FSH, LH, Prolactina, TSH) para el diagnóstico diferencial con otras patologías (**Nivel de Evidencia 1**).

Referencias

1. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, Travison TG, Coviello A, Orwoll E, et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2430-9.
2. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2005;8:56-8.
3. Vermeulen A. Androgen replacement therapy in the aging male--a critical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2380-90.
4. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, Travison TG, Clark RV, Williams RE, et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3870-7.
5. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCreedy D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000;49:1239-42.
6. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel C, Hummel W. A new 'aging males' symptoms' rating scale. *Aging Male* 1999;2:105-114.
7. Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:703-11.
8. Wiltink J, Beutel ME, Brahler E, Weidner W. Hypogonadism-related symptoms: development and evaluation of an empirically derived self-rating instrument (HRS 'Hypogonadism Related Symptom Scale'). *Andrologia* 2009;41:297-304.
9. Heinemann LA, Saad F, Zimmermann T, Novak A, Myon E, Badia X, et al. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: update and compilation of international versions. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:15.
10. Morley JE, Perry HM, 3rd, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 2006;53:424-9.
11. Meirelles RMR, Puppin BA. ADAM questionnaire is not useful for diabetic patients. *J Mens health* 2010;7:349.
12. Traish AM, Goldstein I, Kim NN. Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007;52:54-70.
13. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of Specific Symptoms and Metabolic Risks with Serum Testosterone in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4335-4343.
14. Eardley I. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2002;2:272-276.
15. Khaw KT, Barrett-Connor E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. *Ann Epidemiol* 1992;2:675-82.


16. Couillard C, Gagnon J, Bergeron J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, et al. Contribution of body fatness and adipose tissue distribution to the age variation in plasma steroid hormone concentrations in men: the HERITAGE Family Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1026-31.
17. Haffner SM, Valdez RA, Stern MP, Katz MS. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:643-9.
18. Svartberg J. Epidemiology: testosterone and the metabolic syndrome. *Int J Impot Res* 2007;19:124-128.
19. Seidell JC, Bjorntorp P, Sjostrom L, Kvist H, Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism* 1990;39:897-901.
20. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-31.
21. Candow DG, Chilibeck PD. Differences in size, strength, and power of upper and lower body muscle groups in young and older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:148-56.
22. van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3276-82.
23. Roy TA, Blackman MR, Harman SM, Tobin JD, Schragger M, Metter EJ. Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E284-94.
24. Schaap LA, Pluijm SM, Smit JH, van Schoor NM, Visser M, Gooren LJ, et al. The association of sex hormone levels with poor mobility, low muscle strength and incidence of falls among older men and women. *Clin Endocrinol* 2005;63:152-60.
25. Khosla S, Melton LJ, 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3555-61.
26. DeFazio J, Meldrum DR, Winer JH, Judd HL. Direct action of androgen on hot flushes in the human male. *Maturitas* 1984;6:3-8.
27. Smith JA, Jr. Management of hot flushes due to endocrine therapy for prostate carcinoma. *Oncology* 1996;10:1319-22; discussion 1324.
28. Amore M, Innamorati M, Costi S, Sher L, Girardi P, Pompili M. Partial androgen deficiency, depression, and testosterone supplementation in aging men. *Int J Endocrinol* 2012;2012:280724.
29. Chen RY, Ng KK. Self-referred older Asian males in a men's health clinic: the inter-relationships between androgens, metabolic parameters and quality of life measures. *Aging Male* 2010;13:233-41.
30. Dhiman P, Bhansali A, Prasad R, Dutta P, Walia R, Ravikiran M. Predictors of pilosebaceous unit responsiveness to testosterone therapy in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Andrologia* 2011;43:422-7.
31. Ferrucci L, Maggio M, Bandinelli S, Basaria S, Lauretani F, Ble A, et al. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch Intern Med* 2006;166:1380-8.
32. Bhatia V, Chaudhuri A, Tomar R, Dhindsa S, Ghanim H, Dandona P. Low testosterone and high C-reactive protein concentrations predict low hematocrit in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2289-94.
33. Neaves WB, Johnson L, Porter JC, Parker CR, Jr., Petty CS. Leydig cell numbers, daily sperm production, and serum gonadotropin levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:756-63.

34. Vermeulen A, Deslypere JP. Intratesticular unconjugated steroids in elderly men. *J Steroid Biochem* 1986;24:1079-83.
35. Suoranta H. Changes in the small blood vessels of the adult human testis in relation to age and to some pathological conditions. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat* 1971;352:165-81.
36. Harman SM, Tsitouras PD. Reproductive hormones in aging men. I. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone, and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:35-40.
37. Korenman SG, Morley JE, Mooradian AD, Davis SS, Kaiser FE, Silver AJ, et al. Secondary hypogonadism in older men: its relation to impotence. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:963-9.
38. Winters SJ, Sherins RJ, Troen P. The gonadotropin-suppressive activity of androgen is increased in elderly men. *Metabolism* 1984;33:1052-9.
39. Deslypere JP, Vermeulen A. Leydig cell function in normal men: effect of age, life-style, residence, diet, and activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:955-62.
40. Tenover JS, Bremner WJ. Circadian rhythm of serum immunoreactive inhibin in young and elderly men. *J Gerontol* 1991;46:M181-4.
41. Bernhardt PC, Dabbs JM, Jr., Fielden JA, Lutter CD. Testosterone changes during vicarious experiences of winning and losing among fans at sporting events. *Physiol Behav* 1998;65:59-62.
42. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536-59.
43. Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM, Vora JP, Fraser WD. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol* 2003;58:710-7.
44. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1278-81.
45. Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM, McKinlay JB. Intraindividual variation in levels of serum testosterone and other reproductive and adrenal hormones in men. *Clin Endocrinol* 2007;67:853-862.
46. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J Androl* 2006;27:135-7.
47. Anawalt BD, Hotaling JM, Walsh TJ, Matsumoto AM. Performance of total testosterone measurement to predict free testosterone for the biochemical evaluation of male hypogonadism. *J Urol* 2012;187:1369-73.
48. Ly LP, Handelsman DJ. Empirical estimation of free testosterone from testosterone and sex hormone-binding globulin immunoassays. *Eur J Endocrinol* 2005;152:471-8.
49. Nanjee MN, Wheeler MJ. Plasma free testosterone--is an index sufficient? *Ann Clin Biochem* 1985;22 (Pt 4):387-90.
50. Sartorius G, Ly LP, Sikaris K, McLachlan R, Handelsman DJ. Predictive accuracy and sources of variability in calculated free testosterone estimates. *Ann Clin Biochem* 2009;46:137-43.
51. Sodergard R, Backstrom T, Shanbhag V, Carstensen H. Calculation of free and bound fractions of testosterone and estradiol-17 beta to human plasma proteins at body temperature. *J Steroid Biochem* 1982;16:801-10.
52. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666-3672.
53. Ly LP, Sartorius G, Hull L, Leung A, Swerdloff RS, Wang C, et al. Accuracy of calculated free

- testosterone formulae in men. *Clin Endocrinol* 2010;73:382-8.
54. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:405-13.
 55. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent Occurrence of Hypogonadotropic Hypogonadism in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5462-5468.
 56. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:1288-99.
 57. Grossmann M, Gianatti EJ, Zajac JD. Testosterone and type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:247-56.
 58. Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Following the common association between testosterone deficiency and diabetes mellitus, can testosterone be regarded as a new therapy for diabetes? *Int J Androl* 2009;32:431-41.
 59. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006;154:899-906.
 60. Muraleedharan V, Marsh H, Jones H: Low testosterone predicts increased mortality and testosterone replacement therapy improves survival in men with type 2 diabetes. Society for Endocrinology BES 2011, vol 25. Birmingham, UK, 11 April 2011 - 14 April 2011: *Endocrine Abstracts*, 2011; P163.
 61. Lima N, Cavaliere H, Knobel M, Halpern A, Medeiros-Neto G. Decreased androgen levels in massively obese men may be associated with impaired function of the gonadostat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1433-7.
 62. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary* 2006;9:335-42.
 63. Bensenor IM, Olmos RD, Lotufo PA. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging* 2012;7:97-111.

Capítulo 3

Contraindicaciones para el reemplazo de testosterona durante el envejecimiento masculino



El objetivo de la terapia de reemplazo hormonal con testosterona (TRT) es restaurar los niveles séricos hormonales para un estado eugonadal. Está indicada para hombres con persistentes niveles séricos de testosterona debajo de la normalidad asociado a los síntomas de deficiencia androgénica. El objetivo de la TRT es mejorar la calidad de vida y la sensación de bienestar general que incluyen la función sexual, composición corporal, fuerza y masa muscular y la densidad mineral ósea. Sin embargo, existen situaciones clínicas en que la TRT no es recomendada o está formalmente contraindicada.

Contraindicaciones de la TRT

Eritrocitosis/Policitemia

La terapia con testosterona estimula la producción de eritrocitos por incremento de la eritropoyetina y por acción directa en los eritroblastos de la médula ósea. Existe una relación lineal entre la concentración de testosterona sérica y la incidencia de eritrocitosis/policitemia.^{1,2} La hiperviscosidad sanguínea puede predisponer la trombosis arterial y venosa, infarto del miocardio y accidente cerebro vascular.^{3,4}

La eritrocitosis/policitemia puede ocurrir durante la terapia con testosterona, especialmente en hipogonádicos tratados con formulaciones inyectables.

Sistema cardiovascular

Evidencias recientes sugieren que la TRT no está asociada al desarrollo de nuevos eventos y/o aumento del riesgo cardiovascular⁵. Sin embargo, hombres de mayor edad hipogoná-

dicos deben ser informados sobre los límites de los conocimientos sobre la seguridad cardiovascular en los rangos de edad más avanzadas. Asimismo, los pacientes con enfermedades cardiovasculares severas deben ser evaluados con cuidado antes de iniciar la TRT.

Recientemente, un meta análisis mostró mejora de la tolerancia al ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que recibieron TRT.⁶

La administración exógena de testosterona reduce la excreción de sodio y aumenta el volumen de agua extracelular. Estos efectos pueden explicar la ocurrencia de retención hídrica y el apareamiento de edema en pacientes con TRT.⁷ Los hombres con hipertensión arterial severa o insuficiencia cardíaca congestiva grave deben ser monitoreados con respecto al riesgo de empeorar el cuadro clínico cuando son sometidos a la TRT.

Hiperplasia prostática benigna/Síntomas urinarios del sistema urinario inferior (LUTS)

Estudios aleatorizados controlados sustentan la hipótesis de que la TRT no produce alteraciones en la histología prostática. Entretanto, tampoco existen datos disponibles que muestren seguridad prostática a largo plazo con el uso de TRT.

Síntomas obstructivos severos del sistema urinario inferior con score de síntomas prostático (IPSS) >21 debidos a hiperplasia prostática representan una contraindicación relativa a la TRT. No existen evidencias de que la TRT empeore los síntomas de LUTS leve o moderada o que promueva la retención urinaria aguda.²

Después del tratamiento adecuado y solución de la obstrucción del sistema urinario inferior esta contraindicación deja de existir.

Apnea del sueño

Advertencias sobre la TRT y apnea obstructiva del sueño aparecen con frecuencia en la literatura y en directrices académicas a pesar de la falta de evidencias convincentes que comprueben que la TRT agrave este síndrome.⁸ Sin embargo aún prevalece la orientación de que estos pacientes deban ser tratados antes de iniciar la TRT.

Fertilidad

La TRT puede promover la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Esta supresión resulta en un mecanismo de “feedback” negativo causando reducción en la secreción de testosterona y en la espermatogénesis.^{9,10} La administración exógena de testosterona puede resultar en infertilidad.

La TRT también puede promover una reducción del tamaño testicular.

Candidatos a la TRT deben ser informados sobre este evento y si optan por mantener la fertilidad deberán utilizar terapias alternativas como gonadotrofinas y antiestrógenos.

Ginecomastia

El desarrollo de ginecomastia en hombres con TRT resulta del desbalance e inversión de la relación entre testosterona y estradiol (E2) y es más frecuentemente observado en pacientes utilizando la terapia de reemplazo con ésteres de testosterona.¹¹ Esta situación

clínica puede resolverse con la sustitución de la forma o vía de administración de la testosterona, por reducción de la dosis suministrada o por la adición al tratamiento de una droga antiestrogénica como tamoxifeno o gel de dihidrotestosterona.¹²

Cáncer de mama

Diagnóstico presuntivo o comprobado de cáncer de mama masculino es una contraindicación clásica para la TRT en razón de la aromatización de la testosterona en estradiol E2^{13,14}

Reportes de casos y pequeños estudios de corte apuntan para una posible correlación entre TRT y desarrollo de cáncer de mama, pero aún no existen fuertes evidencias que confirmen esta asociación.

Cáncer de próstata

Históricamente la TRT está absolutamente contraindicada en hombres con sospecha o diagnóstico confirmado de cáncer de próstata. Existen evidencias que la TRT puede estimular el crecimiento y agravar los síntomas del cáncer de próstata en hombres con enfermedad activa.¹⁵

Hombres tratados con éxito para el cáncer de próstata y diagnosticados con hipogonadismo son candidatos a TRT después de un prudente intervalo de observación y si no hubiera evidencia clínica o de laboratorio de recidiva de la enfermedad. Los riesgos y beneficios de la TRT deben ser claramente entendidos por el paciente y el seguimiento del tratamiento debe ser particularmente cuidadoso. Los datos de seguridad en esta situación clínica aún son limitados.¹⁶

Conclusiones

La contraindicación absoluta para la terapia de reemplazo de testosterona en hombres hipo gonádicos consiste en la sospecha o presencia documentada de cáncer de próstata o cáncer de mama.

Aunque no existan evidencias que la testosterona u otros andrógenos inicien el cáncer de próstata es universalmente aceptado que la TRT puede acelerar un cáncer de próstata ya existente.

Contraindicaciones relativas y precauciones incluyen insuficiencia cardíaca congestiva por riesgo de retención hídrica, eritrocitosis/policitemia, apnea del sueño severa, LUTS/HPB severa, ginecomastia y pacientes que deseen mantener la fertilidad.

Consideraciones finales

1. Hombres con eritrocitosis significativa (hematocrito $\geq 54\%$), no deben iniciar o mantener el uso de la TRT sin antes tener esta condición clínica solucionada (**Nivel de Evidencia 2**).
2. Hombres con insuficiencia cardíaca congestiva severa no deben iniciar la TRT sin antes ser adecuadamente tratados (**Nivel de Evidencia 3**).
3. Hombres con síntomas obstructivos severos del árbol urinario inferior (LUTS/HPB) no deben iniciar la TRT sin antes ser convenientemente tratados (**Nivel de Evidencia 3**).
4. Hombres con apnea del sueño obstructiva, severa y no tratada no deben iniciar la TRT hasta que la comorbilidad sea convenientemente corregida (**Nivel de Evidencia 4**).
5. Hombres que deseen preservar la fertilidad no deben ser sometidos a la TRT (**Nivel de**

Evidencia 2).

6. La TRT se constituye en una contraindicación relativa en hombres con ginecomastia o que posteriormente la desarrollen (**Nivel de Evidencia 4**).
7. La TRT está contraindicada en hombres con diagnóstico presuntivo o evidencia clínica de cáncer de mama (**Nivel de Evidencia 3**).
8. La TRT está contraindicada en hombres con diagnóstico presuntivo o evidencia clínica de cáncer de próstata (**Nivel de Evidencia 2**).

Referencias

1. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, Agrwal N, Elamin MB, Gallegos-Orozco JF, Wang AT, Erwin PJ, Bhasin S, Montori VM. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2560–75.
2. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, Bhasin S. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1451–7.
3. Stergiopoulos K, Brennan JJ, Mathews R, Setaro JF, Kort S. Anabolic steroids, acute myocardial infarction and polycythemia: A case report and review of the literature. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:1475–80.
4. Krauss DJ, Taub HA, Lantinga LJ, Dunsky MH, Kelly CM. Risks of blood volume changes in hypogonadal men treated with testosterone enanthate for erectile impotence. *J Urol* 1991;146:1566–70.
5. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, Tracz MJ, Boloña ER, Sideras K, Uruga MV, Erwin PJ, Montori VM. Testosterone and cardiovascular risk in men: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:29–39.
6. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: A meta-analytic study. *Eur J Endocrinol* 2011;165:687–701.
7. Lundh B, Gardner FH. The effect of testosterone in pharmacological doses on plasma volume and on some serum proteins in patients with sickle cell anemia and in sexually impotent men. *Scand J Clin Lab Invest* 1971;28:72–8.
8. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: Is there a real connection? *J Sex Med* 2007;4:1241–6.
9. Guay AT, Bansal S, Heatley GJ. Effects of raising endogenous testosterone levels in impotent men with secondary hypogonadism: Double blind placebo-controlled trial with clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3546–52.
10. Taylor F, Levine L. Clomiphene citrate and testosterone gel replacement therapy for male hypogonadism: Efficacy and treatment cost. *J Sex Med* 2010;7:269–76.
11. Dobs AS, Meikle AW, Arver S, Sanders SW, Caramelli KE, Mazer NA. Pharmacokinetics efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3469–78.
12. Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: Pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1010–5.
13. Medras A, Filus A, Jozkow P, Winowski J, Sieinska-Werner T. Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat* 2006;96:263–5.
14. Dimitrov NV, Colucci P, Napgal S. Some aspects of the endocrine profile and management of hormone-dependent male breast cancer. *Oncologist* 2007;12:798–807.
15. Morales A. Effect of testosterone administration to men with prostate cancer is unpredictable: A word of caution and suggestions for a registry. *BJU Int* 2011;107:1369–73.
16. Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO. Testosterone deficiency in men: systematic review and standart operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med* 2013;10:245-84.

Capítulo 4

Cómo realizar el tratamiento de reemplazo hormonal con testosterona y su seguimiento



Cómo realizar el tratamiento

El hipoandrogenismo de inicio tardío (también conocido como *late onset hypogonadism* o LOH; *androgen deficiency of the aging male* o ADAM) es una condición caracterizada por un cuadro clínico previamente definido y niveles anormalmente bajos de testosterona total o libre. Evidencia reciente reporta que la sola presencia de niveles bajos de testosterona no es un buen predictor de disfunciones sexuales.¹ Igualmente, la disfunción de libido o erección en pacientes con niveles normales, o cercanos a lo normal de testosterona no ha mostrado buena respuesta al tratamiento de reposición hormonal.^{2,3}

Los resultados de los estudios controlados sobre la terapia de reemplazo con testosterona sobre la función sexual, la composición corporal, el síndrome metabólico, la diabetes, el metabolismo lipídico y glicémico y el riesgo cardiovascular son contradictorios y los efectos benéficos de la testosterona sobre estas afecciones en pacientes eugonádicos no están sólidamente comprobados en todos los grupos de pacientes.²⁻¹⁰

Hasta ahora no se han definido valores precisos de los niveles de testosterona que se requieren para lograr efectos benéficos para el tratamiento de los síntomas del hipogonadismo, sin embargo consensos previos basados en opiniones de expertos, recomiendan que se deben alcanzar concentraciones equivalentes a las concentraciones medias de individuos jóvenes sanos.^{11, 12}

Las presentaciones más difundidas en Latinoamérica son:

Gel de Testosterona: Se aplica en la piel de los hombros, brazos y abdomen. Se utiliza usualmente una dosis inicial de 5 g / día. El ajuste de la dosis debe ser considerado regularmente, puesto que la absorción de la piel puede variar entre un paciente y otro.¹³ Los geles tienen un excelente perfil de seguridad, y han demostrado que pueden normalizar los niveles séricos de testosterona. Los efectos clínicos son satisfactorios y no producen picos supra-fisiológicos o valles subfisiológicos.¹⁴ Estas presentaciones requieren aplicación diaria y tienen el riesgo de transferencia hormonal interpersonal. Se recomienda que la aplicación sea temprano en la mañana sobre la piel seca intacta, evitar contacto cutáneo directo con otras personas durante 2 a 4 horas y no bañarse o nadar en las siguientes horas a la aplicación.¹⁵

Enantato de Testosterona: Tiene una vida media de 4.5 días. Las inyecciones de 200 a 250 mg. cada 14 a 28 días generalmente son suficientes para una sustitución de largo plazo.¹⁶ Veinticuatro a 48 horas después de la aplicación, pueden ocurrir concentraciones altas no fisiológicas hasta de 80 nmol/L, seguidos de un período de niveles fisiológicos y luego una disminución a valores subnormales antes de la siguiente inyección. Estas oscilaciones resultan desagradables para muchos pacientes, quienes pueden manifestar fluctuaciones en su actividad sexual y estabilidad emocional, tales como euforia en los días inmediatos siguientes a la inyección, seguido de un retorno a los síntomas de hipogonadismo a medida que los niveles de testosterona disminuyen. Además, esta amplia fluctuación en las concentraciones séricas de testosterona podría también determinar efectos secundarios frecuentes, tales como policitemia.¹⁷

Undecilato de Testosterona: Permite una larga vida media de 34 días. La eliminación total demora unos 90 días aproximadamente.¹⁸⁻²⁰ La administración de 1.000mg. cada 12 semanas (intervalo de 10 a 14 semanas) conduce a concentraciones muy estables por un periodo largo de tiempo, sin picos excesivos ni mesetas por debajo del rango normal.²¹⁻²³

Las presentaciones actuales más usadas en el mundo con sus pros y contras se resumen en la tabla 1.

El tratamiento de reemplazo con testosterona ha mostrado que produce disminución de los niveles de FSH y LH, alteración de la espermatogénesis y compromiso de la fertilidad.²⁴ El citrato de Clomifeno evaluado en dos estudios controlados pequeños^{25,26} y múltiples series de casos, ha mostrado que aumenta los niveles endógenos de testosterona a valores superiores alrededor de 500 ng / dl^{21,25-30,32}, luego de hacer titulaciones de dosis entre los 25 mg interdiarios y 50 mg diarios, mejorando los síntomas de hipogonadismo²⁷⁻³⁰ sin deteriorar la fertilidad^{28,30,32} y sin reportarse efectos colaterales serios.²⁷⁻³¹

Seguimiento de la terapia de reemplazo con testosterona

El tratamiento de reemplazo con testosterona puede tener efectos colaterales negativos. Los más conocidos son la hiperglobulia o policitemia, la apnea del sueño, la toxicidad hepática y el empeoramiento de los síntomas obstructivos en pacientes con hipertrofia prostática. Otros menos mencionados son la ginecomastia, hipotrofia testicular y la infertilidad.²⁴ Igualmente, se tienen reservas con frecuencia por el temor a una exacerbación o aceleramiento de la actividad de un carcinoma prostático previamente no evidenciado o a complicaciones cardiovasculares.³³ La posibilidad de tener efectos colaterales negativos y la necesidad de vigilar la efectividad de la terapia impone la necesidad de hacer controles a los pacientes.

Tabla 1. Preparados de Testosterona (T).

Formulación	Estructura Química	Vida media (T _{1/2})	Dosis	Ventajas	Desventajas
Agentes Orales					
Undecilato de T	17- α -hidroxi-ester	4 horas	40-80mg/2 - 3 veces/día	Vía oral, dosis modificable	Efecto clínico y niveles séricos de T muy variables
Mesterolona	1-alquilado	8 horas	75-150mg/2-3veces/día	Vía oral, dosis modificable, no paso hepático, ↑ afinidad SHBG	No aromatizado a estrógenos Riesgo de hepatopatía
Agentes Bucales					
Testosterona Bucal	T natural	12 horas	30mg/2 veces/día	Niveles séricos de testosterona dentro del rango fisiológico	Adherencia bucal de la goma, halitosis, cambios de sabor, cefalea, dolor y edema de encía
Agentes Transdérmicos					
Parches	T natural	10 horas	5-10mg/día	Replica ritmo circadiano	Transferencia hormonal interpersonal, irritación de piel, eritema y dermatitis de contacto
Gel 1%, 2%, 1.62%	T natural	6 horas	5-10gr/día	Niveles séricos de testosterona dentro del rango fisiológico, dosis modificable, menor irritación piel	Transferencia hormonal interpersonal, aplicación diaria
Agentes Subcutáneos					
Implantes (pellets)	T natural	-----	4-6 implantes de 200mg cada 24 semanas (16-26)	Sólo dos aplicaciones al año	Implante quirúrgico, dermatitis de contacto, prurito, eritema, reacción de cuerpo extraño, infección, dolor, extrusión
Agentes Intramusculares					
Propionato de T	17- α -hidroxi-ester	20 horas	100mg/2-3 veces/semana	Bajo costo	Niveles séricos de T muy variables, 2-3 inyecciones por semana, mayor riesgo de policitemia
Enantato de T	17- α -hidroxi-ester	4-5 días	50-250mg/cada 2-4 semanas	Bajo costo	Niveles séricos de T muy variables, inyecciones frecuentes, riesgo de policitemia
Cipionato de T	17- α -hidroxi-ester	8 días	50-250mg/cada 2-4 sem	Bajo costo	Similar al enantato de T
Undecilato de T	17- α -hidroxi-ester (en aceite de castor)	34 días	1000mg cada 10-14 semanas	Niveles séricos de testosterona dentro del rango fisiológico, larga duración e intervalo de dosis	Dolor en el sitio de la inyección

(adaptado de Corona G, Rastrelli G, Forti G, Maggi M. Update in Testosterone Therapy for Men. J Sex Med 2011;8: 639–654)

No siempre el tratamiento inicial logra elevar los niveles de testosterona a niveles fisiológicos que son los considerados necesarios para lograr efectos terapéuticos. Es por esto que los niveles de testosterona alcanzados durante el tratamiento deben ser medidos durante los controles. La elevación del hematocrito por encima del 50% ha sido reportada frecuentemente al igual que los eventos adversos prostáticos y en menor frecuencia la apnea del sueño.³³

Los síntomas de disfunción sexual como disminución de la libido o de la función eréctil son las causas más comunes por las que los profesionales de la medicina sexual diagnostican y tratan el hipogonadismo de aparición tardía. La evidencia de la mejoría de los trastornos sexuales con el tratamiento con testosterona, es conflictiva, pues hay reportes de buenas respuestas en algunos trabajos, otros no muestran mejoría o simplemente no encuentran diferencias con el placebo, y finalmente algunos han reportado una mejoría inicial de las alteraciones sexual con regreso de los problemas en los meses posteriores al inicio de la terapia.^{2,3,34} No hay evidencia de que la continuación del tratamiento con testosterona tenga utilidad en estos casos.

La relación del tratamiento con testosterona con la aparición o progresión de cáncer de próstata sigue siendo un tema polémico que está todavía en evolución. Aunque no existe evidencia de que el tratamiento de reemplazo con testosterona genera cáncer de próstata^{35,36}, ni elevación significativa del antígeno prostático específico³⁷ es un hecho que cualquier hombre puede tener la aparición o progresión de un tumor de próstata independiente de si recibe o no testosterona. Por lo tanto es necesario actuar en los casos en que se encuentre alguna alteración significativa del PSA o del tacto rectal.

La elevación del hematocrito por encima del 54% es un factor de riesgo importante en la génesis de enfermedades tromboembólicas. Por lo tanto se deben hacer hemogramas periódicos y verificar si esta complicación aparece para tomar las medidas que sean necesarias para evitar una complicación cardiovascular.

Consideraciones finales

1. Se recomienda tratar solamente aquellos pacientes que tengan manifestaciones clínicas de hipogonadismo y al mismo tiempo niveles de testosterona considerados inferiores a los normales (**Nivel de Evidencia 1**).
2. El paciente debe ser informado de los pro y contras y de las potenciales complicaciones del tratamiento por su médico tratante e igualmente de que no se pueden garantizar los resultados de la terapia de sustitución con testosterona (**Nivel de Evidencia 1**).
3. La terapia debe liberar suficiente testosterona a la circulación para restablecer los niveles fisiológicos en los tejidos blanco el mayor tiempo posible y se deben evitar los niveles suprafisiológicos sostenidos al igual que los subterapéuticos (**Nivel de Evidencia 4**).
4. Existen en el mercado latinoamericano presentaciones de testosterona para uso intramuscular y transdérmico que han demostrado lograr elevar los niveles de testosterona a rangos fisiológicos. El médico debe estar familiarizado con las ventajas y desventajas de cada presentación y formular al paciente aquella que se ajuste más a sus necesidades (**Nivel de Evidencia 4**).
5. El uso de presentaciones de testosterona disponibles en otras regiones del mundo está

sujeta a la capacidad del paciente para obtenerla y al conocimiento del médico tratante de sus ventajas y desventajas. Las presentaciones orales 17 alfa alquiladas no se recomiendan por su potencial toxicidad hepática (**Nivel de Evidencia 4**).

6. En pacientes hipogonádicos, que deseen mantener su fertilidad, se puede considerar el uso de citrato de clomifeno diario o interdiario y con vigilancia periódica de los niveles de Testosterona sérica (**Nivel de Evidencia 3**).
7. El paciente en tratamiento con testosterona debe ser vigilado a los 3, 6 y 12 meses después de iniciada la terapia y posteriormente al menos una vez al año para verificar la efectividad del tratamiento y la ausencia de efectos colaterales (**Nivel de Evidencia 1**).
8. La vigilancia debe incluir un monitoreo de los niveles de testosterona total, PSA, hematocrito, pruebas de función hepática e interrogar sobre posibles trastornos del sueño. Se debe hacer un tacto rectal y evaluar si los efectos terapéuticos esperados se han cumplido (**Nivel de Evidencia 1**).
9. En aquellos casos en los que los controles no muestren mejoría de los síntomas, se recomienda suspender el tratamiento (**Nivel de Evidencia 4**).
10. Cuando los controles de antígeno específico de próstata muestren aumentos persistentes de más de 0.5 ng por dl al año, se recomienda hacer la biopsia de próstata (**Nivel de Evidencia 1**).
11. En los casos en que hematocrito se incremente a más del 54%, se recomienda suspender el tratamiento (**Nivel de Evidencia 2**).

Referencias

1. Marberger M, Wilson TH, Rittmaster RS. Low serum testosterone levels are poor predictors of sexual dysfunction. *BJU Int.* 2011 Jul;108(2):256-62.
2. Boloña ER, Uruga MV, Haddad RM, Tracz MJ, Sideras K, Kennedy CC, Caples SM, Erwin PJ, Montori VM. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007 Jan;82(1):20-8.
3. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A, Isidori A, Fabbri A, Lenzi A. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Oct;63(4):381-94.
4. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Sforza A, Lenzi A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl.* 2011 Dec;34(6 Pt 1):528-40.
5. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, Tracz MJ, Boloña ER, Sideras K, Uruga MV, Erwin PJ, Montori VM. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007 Jan;82(1):29-39.
6. Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, Moncada I, Morales AM, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care.* 2011 Apr;34(4):828-37.
7. Gopal RA, Bothra N, Acharya SV, Ganesh HK, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS. Treatment of hypogonadism with testosterone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2010 Jul-Aug;16(4):570-6.
8. Koutsari C, Ali AH, Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, Khosla S, Jensen MD. Fatty acid metabolism in the elderly: effects of dehydroepiandrosterone and testosterone replacement in hormonally deficient men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3414-23.

9. Legros JJ, Meuleman EJ, Elbers JM, Geurts TB, Kaspers MJ, Bouloux PM. Oral testosterone replacement in symptomatic late-onset hypogonadism: effects on rating scales and general safety in a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol*. 2009 May;160(5):821-3.
10. Basu R, Dalla Man C, Campioni M, Basu A, Nair KS, Jensen MD, Khosla S, Klee G, Toffolo G, Cobelli C, Rizza RA. Effect of 2 years of testosterone replacement on insulin secretion, insulin action, glucose effectiveness, hepatic insulin clearance, and postprandial glucose turnover in elderly men. *Diabetes Care*. 2007 Aug;30(8):1972-8.
11. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff E, Behre HM, Hellstrom WC, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros J, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W and Wu FCW. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *International Journal of Impotence Research* 2009, 21, 1–8.
12. Shalender Bhasin, Glenn R. Cunningham, Frances J. Hayes, Alvin M. Matsumoto, Peter J. Snyder, Ronald S. Swerdloff, and Victor M. Montori. Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(6):1995–2010.
13. Lakshaman KM, Bassaria S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging* 2009;4:397-412.
14. Dobs A, McGettigan J, Norwood P, Howell J, Waldie E, Chen Y. A novel testosterone 2% gel for the treatment of hypogonadal males Running head: testosterone 2% gel for hypogonadism. *J Androl* 2011 Oct 6: 01-23.
15. Khera M, Bhattacharya R, Blick G, Kushner H, Nguyen D, Miner M. Improved Sexual Function with Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men: Real-World Data from the Testim Registry in the United States (TRiUS). *J Sex Med* 2011;8:3204–3213.
16. Snyder PJ, Lawrence DA. Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:1335–9.
17. Zitzmann M, Nieschlag E: Hormone substitution in male hypogonadism. *Mol Cell Endocrin* 2000;161:73-88.
18. Behre HM, Abshagen K, Oettel M, Hübler D, Nieschlag E: Intramuscular injection of testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism: phase I studies. *Europ Endocrinol* 1999; 140:414-419.
19. Nieschlag E, Büchter D, von Eckardstein S, Abshagen K, Simoni M, Behre HM: Repeated intramuscular injections of testosterone undecanoate for substitution therapy in hypogonadal men. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 757-763.
20. Von Eckardstein S, Nieschlag E: Treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks: a phase II study. *J Androl* 2002; 23:419-425.
21. Wang C, Harnett M, Dobs A, et al. Pharmacokinetics and safety of long acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: An 84-week phase III clinical trial. *J Androl* 2010 Sep-Oct;31(5):457-65.
22. El Douaihy Y, Yassin A.D.J, Pinkhasov R, Prawat K., Shabsigh R, Yassin A.A.. Testosterone replacement therapy with testosterone undecanoate long acting intramuscular injections is associated with reduction in obesity. EAU Annual Meeting 2012, Poster 590, *Eur Urol Suppl* 2012; 11: e590.
23. Haider A. Safety of administration of parenteral testosterone undecanoate to mainly elderly men for 48 months. EAU Annual Meeting 2012, Poster 591, *Eur Urol Suppl* 2012; 11: e591.
24. Rhoden EL, Morgentaler A: Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004; 350: 482-492.
25. Guay AT, Bansal S, Heatley GJ. Effect of raising endogenous testosterone levels in impotent men

- with secondary hypogonadism: double blind placebo-controlled trial with clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Dec;80(12):3546-52.
26. Sokol RZ, Steiner BS, Bustillo M, Petersen G, Swerdloff RS. A controlled comparison of the efficacy of clomiphene citrate in male infertility. *Fertil Steril.* 1988 May;49(5):865-70.
 27. Moskovic DJ, Katz DJ, Akhavan A, Park K, Mulhall JP. Source Clomiphene citrate is safe and effective for long-term management of hypogonadism. *BJU Int.* 2012 Mar 28. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.10968.x. [Epub ahead of print].
 28. Katz DJ, Nabulsi O, Tal R, Mulhall JP. Outcomes of clomiphene citrate treatment in young hypogonadal men. *BJU Int.* 2012 Aug;110(4):573-8.
 29. Taylor F, Levine L. Clomiphene citrate and testosterone gel replacement therapy for male hypogonadism: efficacy and treatment cost. *J Sex Med.* 2010 Jan;7(1 Pt 1):269-76.
 30. Ribeiro RS, Abucham J. Recovery of persistent hypogonadism by clomiphene in males with prolactinomas under dopamine agonist treatment. *Eur J Endocrinol.* 2009 Jul;161(1):163-9.
 31. Shabsigh A, Kang Y, Shabsigh R, Gonzalez M, Liberson G, Fisch H, Goluboff E. Clomiphene citrate effects on testosterone/estrogen ratio in male hypogonadism. *J Sex Med.* 2005 Sep;2(5):716-21.
 32. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Niederberger C. Clomiphene administration for cases of nonobstructive azoospermia: a multicenter study. *Androl.* 2005 Nov-Dec;26(6):787-91.
 33. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, Bhasin S. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005 Nov;60(11):1451-7.
 34. Mulhall JP, Valenzuela R, Aviv N, Parker M. Effect of testosterone supplementation on sexual function in hypogonadal men with erectile dysfunction. *Urology.* 2004 Feb;63(2):348-52; discussion 352-3.
 35. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, Slawin KM. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: asystematic review. *Int J Impot Res.* 2009 Jan-Feb;21(1):9-23.
 36. Feneley MR, Carruthers M. Is Testosterone Treatment Good for the Prostate? Study of Safety during Long-Term Treatment. *J Sex Med.* 2012 Jun 6. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02808.x. [Epub ahead of print]
 37. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, Veltri RW, Makarov DV, Partin AW, Bostwick DG, Macairan ML, Nelson PS. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Nov 15;296(19):2351-61.

Capítulo 5

Importancia del síndrome metabólico, obesidad y diabetes en las concentraciones de testosterona



Introducción

En hombres, los niveles séricos de testosterona se reducen con la edad, llevando a consecuencias clínicas bien establecidas. Esta disminución puede estar directamente relacionada a factores ambientales como cambio de estilo de vida y obesidad.¹ La prevalencia del hipogonadismo aumenta no sólo con el envejecimiento, sino también ante comorbilidades, como obesidad, diabetes e hipertensión, existiendo una fuerte asociación con el síndrome metabólico.^{2,3,4} En la población brasileña la prevalencia de hombres entre 25 y 75 años de edad, con niveles de testosterona total inferiores a 300ng/dl es de 19,8%.⁵

Las concentraciones séricas de los esteroides sexuales están relacionadas con la resistencia a insulina y consecuentemente al síndrome metabólico y a la diabetes tipo 2.^{6,7,8} Estudios epidemiológicos demuestran que hombres con diabetes tiene un riesgo mayor de desarrollar hipogonadismo, por otro lado se ha observado que el hipogonadismo puede producir resistencia a insulina y diabetes. Por estas razones la Sociedad Americana de Endocrinología recomienda que todo paciente masculino adulto y diabético con quejas de hipogonadismo, como reducción de libido o disfunción eréctil, realice el dosaje de testosterona total matinal.⁹

La resistencia a la insulina es un componente esencial del síndrome metabólico y juntamente con la hiperinsulinemia son antecedentes de la diabetes tipo 2. La obesidad, a su vez, afecta a aproximadamente 400 millones de adultos de la población mundial y representa tanto el principal hallazgo clínico del síndrome metabólico como su principal factor de progresión. La prevalencia del síndrome metabólico en hombres adultos es de aproximadamente el 40% en los EUA. y 10% en la Europa.^{10,11}

Tres criterios internacionalmente utilizados para el diagnóstico del síndrome metabólico son: el de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el *National Cholesterol Education Program* (NCEP – ATP III) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF).¹¹ Actualmente el criterio más aceptado es el de la IDF (cuadro 1), sin embargo, los criterios adoptados por NCEP/ATP III (cuadro 2) son los más adecuados para el síndrome metabólico asociado al hipogonadismo, y son los mejores pronosticadores de la disfunción eréctil asociada al hipogonadismo masculino.¹² Debido a la elevada asociación entre el síndrome metabólico y la disfunción sexual masculina, es necesario que exista un enfoque integrado de estas condiciones.

Cuadro 1. Definición de la Síndrome Metabólica de acuerdo con la *Internacional Diabetes Federation* (2005).

Definición de la <i>Internacional Diabetes Federation</i>		
• Cintura (por especificidad étnico):		
	Hombres (cm)	Mujeres (cm)
• Europeos	94	80
• Sur-Asiáticos/Chinos	90	80
• Sur-Americanos/Africanos	90	80
• Japoneses	85	80
y 2 de los siguientes:		
• Triglicéridos \geq 150 mg/dL		
• HDL-c: hombres $<$ 40 mg/dL/Mujeres $<$ 50 mg/dL		
• Tratamiento antihipertensor y/o P.A \geq 130/85 mmHg		
Glicemia de ayuno \geq 100 mg/dL		

Cuadro 2. Definición de la Síndrome Metabólica de acuerdo con la *US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*. (2001)

Definición del <i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i> (NCEP-ATP)
3 o más de los siguientes:
• C.A.: $>$ 102 cm en hombres
• C.A.: $>$ 88 cm en mujeres
• Triglicéridos \geq 150 mg/dL
• HDL-c: $<$ 40 mg/dL
• P.A. \geq 130/85 mmHg
• Glicemia de ayuno \geq 110 mg/dL

Asociación de obesidad, SM y DM 2 con las concentraciones séricas de testosterona

Epidemiología

La asociación entre obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo 2 con hipogonadismo masculino está bien documentada en la literatura.

Bajos niveles de testosterona están relacionados con el inicio de diabetes tipo 2,¹³ de modo que por cada reducción de un desvío estándar en los valores de testosterona libre hay 1,58 veces mayor riesgo de desarrollar diabetes en un período de 9 años.¹⁴ Análisis multivariados ajustados para edad, raza y obesidad demostraron que los hombres que presentaron testosterona libre y biodisponible más bajas, en el tercil inferior, presentaron 4 veces mayor riesgo de tener diabetes que de aquellos con niveles de testosterona en el tercil superior.¹⁵ Apoyando estos datos, una mayor asociación de hipogonadismo con la resistencia a la insulina y diabetes fue identificada en hombres con cáncer de próstata sometidos a castración química o quirúrgica.^{16,17}

Con relación al síndrome metabólico, bajos niveles de testosterona total y SHBG pueden ser pronosticadores del desarrollo de esta condición clínica.¹⁸ Numerosos estudios han demostrado una asociación inversa entre la severidad del cuadro de síndrome metabólico y las concentraciones séricas de testosterona, especialmente con relación a la circunferencia abdominal que es un importante indicador de obesidad visceral.¹⁹ El síndrome metabólico determina la reducción de los niveles de testosterona circulante y fue documentado que lo inverso también es verdadero, es decir, bajos niveles de testosterona inducen al síndrome metabólico.^{14,20}

El hipogonadismo está asociado a las alteraciones de la composición corporal, incluyendo disminución de masa magra y aumento de la masa de grasa, especialmente de grasa visceral, observando una correlación inversa entre el índice de masa corporal (IMC) y los niveles séricos de testosterona total y libre.^{6,21,22,23} Sin embargo, la relación entre grasa visceral y niveles séricos de testosterona aún es controvertida. Aunque se haya demostrado que la grasa visceral medida por la CT o RNM está relacionada con los niveles de testosterona en adultos jóvenes (20 a 29 años)²⁴, se observó una frágil relación entre obesidad visceral y los niveles plasmáticos de testosterona total y libre y SHBG.²⁵

Fisiopatología

El mecanismo por el cual los andrógenos disminuyen en obesos no es completamente conocido. La testosterona actúa de forma inversa al cortisol, en lo que se refiere a la lipogénesis, disminuyendo la incorporación de triglicéridos en el tejido adiposo a través de la inhibición de la actividad de la lipasa lipoproteico y favoreciendo a lipólisis, a través, de la activación de la lipasa hormona-sensible. El aumento del tejido adiposo a su vez, empeora la deficiencia de la testosterona por el aumento de la actividad de la aromatase y consecuente elevación de la conversión de testosterona en estradiol.²⁶

Considerando que la testosterona inhibe la actividad de la lipasa lipoproteica resultando en la reducción de la captación de triglicéridos por los adipositos y reducción de la adiposidad visceral, en el hipogonadismo por lo tanto, la lipogénesis estaría activada. En

pacientes con el síndrome de Klinefelter se observó el aumento de la glucemia en ayunas, insulina plasmática, leptina y lípidos.^{7,27}

El hipogonadismo de inicio tardío puede llevar al desarrollo de síndrome metabólico y diabetes en el hombre por varios mecanismos como: cambios en la composición corporal, polimorfismos en el receptor androgénico, transporte de glucosa y disminución de los efectos oxidantes. El aumento de la resistencia a insulina fue atribuido a la reducción de la secreción de testosterona. Existen evidencias que el hipogonadismo tiene un efecto permisivo en la salida de glucosa del eritrocito humano, resultando en la reducción de la sensibilidad a insulina.^{28,29}

La inactivación del gen del receptor de la leptina en ratas determinó la reducción en los niveles de testosterona y andrógenos e infertilidad, además de alteraciones clínicas semejantes a las del síndrome metabólico como obesidad, dislipidemia, resistencia a insulina e hipertensión, asociadas a la edad.³⁰ Se sabe que la actividad de la leptina es necesaria para la función reproductiva, por lo tanto, es posible que la reducción de la leptina sea la responsable de la reducción de los niveles de andrógenos causados por la obesidad.³¹ Corroborando con esta hipótesis, Perez-Torres y cols. demostraron que los niveles de testosterona caen un 90% en ratas con obesidad y la resistencia a la insulina y los niveles de estradiol no se modifican, sugiriendo que el mecanismo para la reducción de testosterona consecuente al síndrome metabólico no está relacionado con la conversión de andrógenos en estradiol en el tejido adiposo.^{32,33}

La leptina es una hormona secretada por los adipocitos cuyas concentraciones séricas están asociadas con la testosterona total y libre, incluso con los niveles normales de SHBG, LH y estradiol.^{34,35}

Alteraciones en los niveles de gonadotropinas séricas también están descritas en hombres obesos en los cuales los niveles de LH y FSH se encuentran normales o ligeramente bajos.³⁶ Por otro lado, hombres obesos severos presentan reducción en los niveles de LH.³³

Actualmente la obesidad es considerada un estado inflamatorio de bajo grado donde el tejido adiposo produce cantidades considerables de moléculas pro inflamatorias como PCR, TNF- α e interleucinas. Este hecho explica la relación inversa entre los niveles de testosterona y los de marcadores inflamatorios.^{37,38}

La capacidad antioxidante en pacientes hipogonádicos puede estar reducida. En animales hipogonádicos el tratamiento con testosterona induce a la reducción de la apoptosis de las células beta, la cual puede ser revertida por un anti andrógeno, sugiriendo una relación de la testosterona en la prevención del daño pancreático inducido por estrés oxidativo y diabetes subsecuente.³⁹

El gen del receptor androgénico localizado en el cromosoma X también puede mediar los efectos de la testosterona en la sensibilidad a la insulina y composición corporal. Ciertos polimorfismos en este gen están asociados con un riesgo 5 veces mayor de presentar un índice cintura/cadera en el percentil 10.^{40,41}

Tratamiento

El síndrome metabólico es una reunión de factores de riesgo cardiovascular que necesitan de tratamiento conjunto.^{9,42} Este tratamiento es clínico y será compuesto de la tríada: reeducación alimentaria, actividad física regular y tratamiento farmacológico.

Aunque aún no esté completamente definido cuál es el origen de esta asociación, se puede

observar que la terapia de reemplazo hormonal (TRT) en hombres con hipogonadismo puede revertir o retardar la progresión de estas comorbilidades.^{43,44} Los reportes que demuestran que dietas hipercalóricas tanto en grasa como en fructosa, causan reducción en los niveles de testosterona refuerzan la asociación de los niveles séricos de testosterona con obesidad.⁴⁵⁻⁴⁷

Por otro lado, la reducción de peso mejora los niveles de testosterona total y libre en hombres obesos, sin embargo, la terapia de reemplazo hormonal no disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular a pesar de la reducción del peso.⁴⁸ En hombres portadores del síndrome metabólico y obesidad, la reducción de andrógenos está asociada al aumento de la presión sanguínea.⁴⁹

Estudios mostraron que el tratamiento con testosterona en hombres hipogonádicos mejora significativamente la glucemia en ayunas y la hemoglobina glicosilada en hipogonádicos con diabetes tipo 2, además de mejorar la sensibilidad a la insulina y circunferencia abdominal. El tratamiento con testosterona en estos pacientes resulta también en la inhibición de la producción de citoquinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL6.^{50,51}

El tratamiento con testosterona de larga duración mostró beneficios en los parámetros del síndrome metabólico, con importante reducción de la circunferencia abdominal, presión arterial, concentraciones de colesterol total, LDL y triglicéridos y elevación de los niveles de HDL, incluso sin cambios en el estándar alimenticio.⁵² Kalinchenko y cols, utilizando la misma preparación de testosterona, confirmaron los hallazgos anteriores, sin embargo, los niveles plasmáticos de glucosa y lípidos no mejoraron significativamente.⁵³

Un reciente metaanálisis concluyó que la diabetes tipo 2 debe ser considerada como factor de riesgo independiente asociado al hipogonadismo masculino y sugiere que el reemplazo con testosterona mejora el control glucémico, así como, la masa grasa en pacientes hipogonádicos con diabetes tipo 2.¹⁰

La asociación de testosterona con anastrozol (inhibidor de aromatasas) determinó una elevación significativa de la relación testosterona/estradiol que produjo una reducción importante en los niveles de triglicéridos en estos pacientes cuando es comparado con placebo. Por lo tanto, esta asociación puede ser particularmente útil en aquellos pacientes con hipertrigliceridemia. Sin embargo, la seguridad del uso de esta asociación aún no fue establecida.⁵⁴ Los efectos de la testosterona en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos aún es controvertida, pero el tratamiento con testosterona en hombres hipogonádicos con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico puede traer beneficios para su estado metabólico.⁵⁵

El mantenimiento de los niveles de testosterona dentro del promedio de la normalidad determina mejora de los marcadores del síndrome metabólico como circunferencia abdominal y elevación de los niveles del HDL sin determinar policitemia o alteraciones en los parámetros prostáticos. Esta mejora no es tan significativa cuando los niveles de testosterona son mantenidos en el límite inferior de la normalidad.^{56,57} Tanto la testosterona transdérmica, como la inyectable de larga duración son eficaces en la mejora de los parámetros del síndrome metabólico y cuando los niveles de testosterona son mantenidos en los niveles promedios de la normalidad, la mejora es más marcada.⁵⁷

Aunque la terapia de reemplazo con testosterona inyectable de corta duración no sea eficaz en mantener niveles séricos fisiológicos de testosterona, ella reduce la resistencia a la insulina, mejora los parámetros analizados en el síndrome metabólico como el control glucémico, la adiposidad visceral y el colesterol total, en pacientes con diabetes tipo 2.⁵⁰

Consideraciones finales

1. Se recomienda utilizar el criterio de la NCEP/ATP III para definir el síndrome metabólico en pacientes hipogonádicos (**Nivel de Evidencia 2**).
2. En análisis multivariados donde se ajustó edad, raza y obesidad, los hombres que tuvieron testosterona baja presentaron 4 veces más riesgo de tener diabetes tipo 2 (**Nivel de Evidencia 3**).
3. En todo paciente masculino adulto diabético y/u obeso con señales y síntomas de hipogonadismo de debe medir testosterona (**Nivel de Evidencia 1**).
4. El DAEM está asociado a alteraciones de la composición corporal, especialmente aumento de la grasa visceral, observando una correlación inversa entre el índice de masa corporal (IMC) y los niveles séricos de testosterona total y libre (**Nivel de Evidencia 3**).
5. El síndrome metabólico determina la reducción de los niveles de testosterona circulante y lo inverso también es correcto (**Nivel de Evidencia 1**).
6. El hipogonadismo puede llevar al desarrollo de síndrome metabólico y diabetes por varios mecanismos como: cambios en la composición corporal, polimorfismos en el receptor androgénico, transporte de glucosa y disminución de los efectos oxidantes (**Nivel de Evidencia 5**).
7. La terapia de reemplazo con testosterona inyectable de corta duración reduce la resistencia a la insulina, mejora el control glucémico, reduce la adiposidad visceral y reduce el colesterol total, en pacientes hipogonádicos con diabetes tipo 2 (**Nivel de Evidencia 2**).
8. Tanto la testosterona transdérmica, como la inyectable de larga duración son eficaces en la mejora de los parámetros del síndrome metabólico (**Nivel de Evidencia 2**).

Referencias

1. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD et al. Age trends in level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:589-98.
2. Kupelian V, Page St, Araujo AB et al. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the MetS in non-obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:843-850.
3. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K et al. Sex Hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2003;149:601-608.
4. Rhoden EL, Ribeiro EP, Teloken C et al. Diabetes mellitus is associated with subnormal serum levels of free testosterone in men. *BJU int* 2005;96:867-870.
5. Nardoza A, Szelbracikowski SS, Nardi A et al. Age-related testosterone decline in a Brazilian cohort of healthy military men. *International Braz J Urol* 2011: Vol. 37 (5): 590-596.
6. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 9:4335-4343.
7. Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol* 2005; 63:239-250.
8. Tan RS, Pu SJ. Impact of obesity on hypogonadism in the andropause. *Int J Androl* 2002; 25:195-201.
9. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ et al. Testosterone therapy in men with androgen

- deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536.
10. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Sforza A, Lenzi A, et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl*. 2010 [Epub ahead of print] PMID: 20969599.
 11. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, et al. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1853. This study defines the prevalence of MetS and its impact worldwide
 12. Corona G, Mannucci E, Petro L, et al. A comparison of NCEP/ATP III and IDF metabolic syndrome definitions with relation to metabolic syndrome-associated sexual dysfunction. *J Sex Med* 2007; 4:789
 13. Oh J, Barrett-Connor E, Wedic NM, Wingard DL. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2002; 25:55–60.
 14. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 2000; 23:490–494.
 15. Selvin E, Feinleib M, Zhang L, et al. Androgens and diabetes in men. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care* 30:234–238, 2007.
 16. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, et al. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2006; 106:581–588.
 17. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:448–456.
 18. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, et al. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:843–850.
 19. Svartberg, J., von Muhlen, D., Sundsfjord, J. et al. (2004) Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. *The Tromso study. European Journal of Epidemiology*, 19, 657–663)
 20. Laaksonen, D.E., Niskanen, L., Punnonen, K. et al. (2004) Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*, 27, 1036–1041.
 21. Dandona P, Rosemberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract* 2010;64:682–696.
 22. Kaufmann JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005;25:833–876.
 23. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2839–2853.
 24. Neilsen TL, Hagen C, Wraae K, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue assessed by magnetic resonance imaging in relation to circulating androgens, sex hormone binding globulin, and luteinizing hormone in young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2696–705.
 25. Svartberg J, von Muhlen D, Sundsfjord J, Jorde R. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. *The Tromso study. Eur J Epidemiol*. 2004;19:657–63.
 26. Blouin K, Despres JP, Couillard C et al. Contribution of age and declining androgen levels to features of the metabolic syndrome in men. *Metabolism* 2005 Aug; 54(8):1034–40
 27. Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, et al. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism.

- Diabetes Care 2006; 29:1591–1598.
28. Abuldmaged M, Saad F, Guay A. The Dark Side of Testosterone Deficiency: II Type 2 Diabetes and Insuline Resistance. *J ournal of Andrology*, 2009, Vol. 30 N° 1, January/February,
 29. Lacko L, Wittke B, Geck P. Interaction of steroids with the transport system of glucose in human erythrocytes. *J Cell Physiol* 1975; 86:673–680.
 30. Whitaker EM, Shaw MA, Hervey GR. Plasma oestradiol-17 beta and testosterone concentrations as possible causes of the infertility of congenitally obese Zucker rats. *J Endocrinol.* 1983;99:485–90.
 31. Hill JW, Elias CF, Williams KW, et al. Direct insulin and leptin action on pro-opiomelanocortin neurons is required for normal glucose homeostasis and fertility. *Cell Metab.* 2010;11:286–97.
 32. Perez-Torres I, Roque P, El Hafidi M, et al. Association of renal damage and oxidative stress in a rat model of metabolic syndrome. Influence of gender. *Free Rad Biol Med.* 2009;43:761–71.
 33. Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrin Metab.* 1993;76:1140–6.
 34. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrin Metab.* 1994;79:997–1000.
 35. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrin Metab.* 1999;84:3673–80
 36. Kokkorus P, Pi-Sunyer FX. Obesity and endocrine diseases. *Endrocri- nol Metab Clin North Am* 2003;32:895–914.
 37. Maggio, M., Basaria, S., Ble, A. et al. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006, 91: 345–347;
 38. Nettleship, J.E., Pugh, P.J., Channer, K.S. et al. (2007) Inverse relationship between serum levels of interleukin-1beta and testosterone in men with stable coronary artery disease. *Hormone and Metabolic Research. Hormon- und Stoffwechselforschung*, 39, 366–371.
 39. Morimoto S, Mendoza-Rodriguez CA, Hiriart M, et al. Protective effect of testosterone on early apoptotic damage induced by streptozotocin in rat pancreas. *J Endocrinol* 2005; 187:217–224.
 40. Edwards A, Hammond HA, Jin L, et al. Genetic variation in five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups. *Genomics* 1992; 12:241–253.
 41. Gustafson DR, Wen MJ, Koppanati BM. Androgen receptor gene repeats and indices of obesity in older adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:75–81.
 42. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009 Oct20;120(16):1640-5.
 43. Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L. Fifty-two-week treat- ment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl* 2009;30:726-733.
 44. Caminiti G, Volterrani M, Lellano F et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a Double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:919-927.
 45. Olivares A, Mendez JP, Zambrano E, et al. Reproductive axis function and gonadotropin

- microheterogeneity in a male rat model of diet-induced obesity. *Gen Com Endocrinol*. 2010;166:356–64.
46. Cattaneo L, De Gennaro Colonna V, Zoli M, et al. Characterization of the hypothalamo-pituitary-IGF-1 axis in rats made obese by overfeeding. *J Endocrinol*. 1996;148:347–53.
 47. Cano P, Jimenez-Ortega V, Larrad A, et al. Effect of a high-fat diet on 24-h pattern of circulating levels of prolactin, luteinizing hormone and glucose, and pineal melatonin content, in rats. *Endocrine*. 2008;33:118–25.
 48. Mah PM, Wittert GA. Obesity and testicular function. *Molec Cell Endocrinol*. 2010;316:180–6.
 49. Yanes LL, Iliescu R, Sartori-Valinotti JC, et al. Testosterone-dependent hypertension and upregulation of intrarenal angiotensinogen in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol*. 2009;296:F771–9.
 50. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:899–906.
 51. Corrales JJ, Almeida M, Burgo R, et al. Androgen-replacement therapy depresses the ex vivo production of inflammatory cytokines by circulating antigen-presenting cells in aging type-2 diabetic men with partial androgen deficiency. *J Endocrinol* 2006; 189:595–604.
 52. Saad F, Gooren L, Haider A, Yassin A. An exploratory study of the effects of 12 month administration of the novel long-acting testosterone undecanoate on measures of sexual function and the metabolic syndrome. *Arch Androl* 2007;53:353-7. PMID: 18357966.
 53. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Giltay EJ, Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73:602-12. PMID: 20718771
 54. Herzog AG, Farina EL, Drislane FW, Schomer DL, Smithson SD, Fowler KM, et al. A comparison of anastrozole and testosterone versus placebo and testosterone for treatment of sexual dysfunction in men with epilepsy and hypogonadism. *Epilepsy Behav* 2010;17:264-71. PMID: 20096638.
 55. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, Behre H, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2009; 12:5-12. PMID: 18763169.
 56. Saad F, Gooren L, Haider A, Yassin A. Effects of testosterone gel followed by parenteral testosterone undecanoate on sexual dysfunction and on features of the metabolic syndrome. *Andrologia* 2008; 40: 44-8. PMID: 18211301.
 57. Saad F, Gooren LJ, Haider A, Yassin A. A dose-response study of testosterone on sexual dysfunction and features of the metabolic syndrome using testosterone gel and parenteral testosterone undecanoate. *J Androl* 2008; 29: 102-5. PMID: 17916569.

Capítulo 6

Riesgo cardiovascular y mortalidad: papel de la testosterona



Introducción

El tejido vascular (incluyendo las células del músculo liso vascular y el endotelio), contiene receptores androgénicos, por lo que es probable que la testosterona tenga un efecto en el sistema cardiovascular.¹

En los últimos decenios diversas publicaciones mencionan que el déficit de testosterona podría condicionar una menor expectativa de vida en los varones, debido a un aumento en la incidencia de las enfermedades y de la mortalidad cardiovascular –EMCV.²⁻⁵

La posibilidad que la testosterona baja no juegue un papel causal, sino que represente sólo un indicador de una enfermedad no identificada preexistente y / o asociada a otras co-morbilidades no se puede excluir. Sin embargo, mantener niveles normales de testosterona en hombres de tercera edad ha demostrado la mejora de varios parámetros que reducirían el riesgo de enfermedades cardiovasculares, tales como el incremento de la masa magra, las disminución de la grasa visceral, disminución del colesterol total y un mejor control de los niveles de glucemia.⁶

Con el creciente interés en el reemplazo de testosterona en hombres con hipogonadismo, se hizo más evidente la necesidad de evaluar sus efectos, especialmente en el sistema cardiovascular.⁷

¿Tiene la deficiencia hormonal de testosterona alguna incidencia en el porcentaje de riesgo cardiovascular (CV) y muerte?

La relación entre la Testosterona (T) y aumento de la mortalidad ha sido un concepto basado en diversas evidencias, desde la mayor mortalidad cardiovascular en varones que en mujeres en los estudios de cohorte⁸, en el desarrollo de factores de riesgo cardiovascu-

lar en hombres con menores niveles de T o en aquellos sometidos a castración médica o quirúrgica y en los cambios metabólicos con el reemplazo de T.

Sin embargo, la relación es variable tanto en su existencia como en la fuerza e intensidad de la asociación.

Deficiencia de testosterona y mortalidad general

Se destacan dos estudios de cohorte particularmente relevantes por el tiempo de seguimiento y el tamaño de las cohortes como el Massachusetts Male Aging Study (MMAS) y el estudio Rancho San Bernardo.

El primero siguió a 1686 hombres durante 15 años y encontró una relación entre dehidrotestosterona y globulina transportadora de hormonas sexuales y mortalidad por cardiopatía isquémica y el nivel de testosterona libre se asoció con mortalidad respiratoria. En el análisis multivariado encontraron que niveles altos de testosterona libre y bajos de dehidrotestosterona se relacionaron con mortalidad por cardiopatía isquémica, aunque estas diferencias no resultaron sólidas. El nivel de testosterona total no tuvo relación con mayor mortalidad.⁹

En el estudio de Rancho San Bernardo que siguió a 794 hombres por hasta 20 años (promedio 11.8) encontraron que aquellos hombres con niveles en los cuartiles más bajos de T total y biodisponible tuvieron una mayor probabilidad de morir: HR: 1.40 (1.1.4-1.71), que aquellos con cifras en los cuartiles más altos, independientemente de otros factores como edad, obesidad, estilo de vida, síndrome metabólico, diabetes y presencia de enfermedad cardiovascular.¹⁰

El estudio EPIC-Norfolk reportó los resultados de 11606 hombres entre 40 y 79 años, seguidos entre 6 y 10 años y encontró una relación inversamente proporcional entre los niveles de T y mortalidad general.¹¹

Deficiencia de andrógenos y mortalidad cardiovascular

Diversos estudios observacionales han demostrado asociación entre niveles bajos de T y factores de riesgo cardiovascular como obesidad abdominal^{12,13}, síndrome metabólico^{14,15}, diabetes mellitus (DM) tipo 2^{16, 17}, aumento de biomarcadores inflamatorios^{18,19} y dislipidemia^{20,21} que potencialmente podrían estar asociados con mayor riesgo de mortalidad prematura.

Por otra parte otros estudios del mismo tipo han descrito el mayor riesgo de tener aterosclerosis aórtica^{22,23} y enfermedad coronaria²⁴ y mayor mortalidad por eventos vasculares cerebrales²⁵ en pacientes con niveles bajos de T independientemente de otros factores de riesgo como niveles de colesterol o lipoproteínas, DM, tabaquismo o ingesta de alcohol.

Por lo tanto, la deficiencia de T parece ejercer un doble mecanismo para incrementar el riesgo cardiovascular:

- a. un efecto directo en la salud vascular
- b. un efecto indirecto a través del desarrollo de síndrome metabólico y otros factores de riesgo cardiovascular.

Existen diversas revisiones sistemáticas y metanálisis acerca de la asociación entre deficiencia de T y mortalidad general y cardiovascular.

Araujo compiló los resultados de 12 estudios observacionales acerca de la asociación

entre niveles de T y mortalidad global y cardiovascular que incluyeron 11.614 sujetos y 11.831 respectivamente. El seguimiento promedio fue de 9.7 años. Se encontró que la reducción de T se asociaba con un incremento del 35 y 25% de riesgo de mortalidad global y cardiovascular respectivamente. Sin embargo la heterogeneidad de los estudios y la mínima significancia estadística en mortalidad cardiovascular limitan estas conclusiones²⁶.

Un metanálisis reportado por Corona incluyó 70 estudios, tanto transversales como longitudinales y de intervención. En los transversales encontró que aquellos pacientes con cualquier enfermedad cardiovascular tenían consistentemente menores niveles de T total en comparación con los sujetos sanos. Esta asociación permaneció cuando se hizo un análisis de regresión logística ajustado para IMC, diabetes e hipertensión. No hubo relación con los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales y de DHEA. De manera relevante se encontró también una relación entre mayores niveles de estradiol y riesgo cardiovascular. En los estudios longitudinales los niveles basales menores de T total se asociaron con mayor mortalidad global y cardiovascular.²

Sin embargo otro metanálisis reportado por Ruige que incluyó 19 estudios prospectivos, no demostró un incremento de riesgo cardiovascular en pacientes con T baja en hombres menores de 70 años y halló un pequeño papel protector en hombres mayores de 70 años (RR 0.84) con cifras más elevadas de T, que en menores de 70 años (RR: 1.01)²⁷

Deprivación androgénica y riesgo cardiovascular

Es importante entender que la deprivación androgénica severa que ocurre en el paciente con cáncer de próstata bajo bloqueo hormonal no es igual a la deficiencia parcial de andrógenos que ocurre en relación con la edad en pacientes hipogonádicos por lo que este rubro debe ser tratado en forma independiente.

Los resultados de los estudios que han investigado la relación entre bloqueo hormonal androgénico y mortalidad o riesgo cardiovascular han sido controversiales.

En un estudio poblacional de 73,196 pacientes de la base de datos del SEER-Medicare se encontró que el uso de análogos GnRH incrementó la incidencia de enfermedad coronaria (RR: 1.16), de IAM (RR: 1.11) y de muerte súbita o arritmia ventricular grave (RR: 1.16), este riesgo se observó incluso en pacientes con tratamientos de 1 a 4 meses de duración.²⁸

En un segundo reporte de 37.443 pacientes de la misma fuente poblacional, de los cuales 14.597 (39%) recibieron tratamiento hormonal, se encontró en un seguimiento de 5 años un riesgo relativo ajustado de 1.19 para desarrollo de enfermedad coronaria, de 1.28 para IAM y de 1.35 para muerte súbita cardíaca. Es de destacable importancia que el bloqueo androgénico total y la orquiectomía se asociaron con un incremento de desarrollo de enfermedad coronaria (RR: 1.27 y 1.40 respectivamente), sin embargo este incremento no ocurrió cuando solo se usaron antiandrógenos.²⁹

Saigal analizó una cohorte de 22.816 sujetos y encontró que en aquellos pacientes que recibieron bloqueo hormonal por lo menos durante 1 año el riesgo de presentar seria morbilidad cardiovascular se incrementó en un 20%.³⁰

Los datos originados de la base del estudio CaPSURE demostró que sobre 3.262 pacientes tratados con prostatectomía radical y 1.630 con radioterapia externa, braquiterapia o crioterapia por cáncer de próstata localizado más bloqueo hormonal androgénico, hubo un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular sólo en aquellos tratados con prostatectomía radical mas bloqueo hormonal androgénico (RR: 2.6).³¹

En un análisis de 3 estudios prospectivos y aleatorios reportado por D'Amico, se demostró que el uso de terapia de supresión hormonal (TSH) en mayores de 65 años durante 6 meses se asoció al desarrollo de IAM letal más tempranamente que en aquellos que no recibieron TSH.³²

En contraste con lo anterior el reporte de Punnen que incluyó 7.248 pacientes del registro CaPSURE y analizó como desenlaces mortalidad cáncer específico, mortalidad cardiovascular y mortalidad global no demostró ninguna relación del bloqueo hormonal con incremento del riesgo cardiovascular.³³

¿La Terapia de Reposición con Testosterona (TRT) modifica el riesgo cardiovascular y/o mortalidad en varones con o sin enfermedad cardiovascular preexistente?

Como ya fue mencionado el hipogonadismo está asociado claramente con obesidad central, dislipidemia, síndrome metabólico, hipertensión arterial y diabetes en varones adultos y en ancianos³⁴⁻³⁸. Además el déficit de testosterona aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), así como la mortalidad global y cardiovascular.^{9, 39, 40}

Los estudios han demostrado que el reemplazo hormonal en adultos y ancianos con niveles bajos de testosterona total y / o libre, pueden actuar positivamente en los siguientes aspectos:

- **Inflamación:** reduce los niveles de proteína C reactiva y citoquinas inflamatorias como el TNF-alfa y IL-beta, con conocido papel en la formación de la placa de ateroma.⁴¹⁻⁴³
- **Lípidos:** mantiene niveles estables o ligeramente más bajos de colesterol total y LDL además de no interferir o aumentar ligeramente los niveles de HDL.⁴⁴⁻⁴⁹
- **Sensibilidad a la insulina:** mejora la sensibilidad a la insulina y reduce los niveles plasmáticos.^{42, 44, 46, 49}
- **Composición corporal:** reduce la circunferencia de cintura y el índice de masa corporal (IMC), aumenta la masa corporal magra y la fuerza muscular.⁵⁰⁻⁵²
- **Función cardiopulmonar:** mejora el pico máximo de consumo de oxígeno, la clase funcional y la aptitud física durante la prueba de marcha de 6 minutos.⁵¹⁻⁵³
- **Sensibilidad barorrefleja:** mejora significativamente la sensibilidad de los barorreceptores en hombres de edad avanzada con insuficiencia cardíaca.⁵³
- **Rigidez arterial:** La rigidez arterial ocurre naturalmente con el envejecimiento y es un factor de riesgo cardiovascular conocido. En un estudio se demostró mejora de la rigidez arterial con la suplementación con dehidroepiandrosterona (DHEA).⁵⁴
- **Enfermedad arterial coronaria:** mejora el umbral de la angina de pecho y potencialmente el riesgo de IAM⁵⁵ y mortalidad asociada en pacientes con coronariopatías.

Estos cambios pueden también contribuir a la mejora de la calidad de vida, que también fue observado.⁵⁶

La terapia de reemplazo con testosterona demostró ser beneficiosa y segura en general^{57,58}, incluso en pacientes cardíacos (con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria) con incremento del tiempo de esfuerzo y para tener una depresión del segmento ST.^{5, 59} Sin embargo en un pequeño estudio randomizado controlado con placebo en ancianos con limitación de la movilidad se encontró un aumento de eventos cardiovasculares en el grupo de tratamiento activo.⁵¹

¿Existen recaudos a tomar antes y durante la TRT?

A pesar de los claros beneficios, el reemplazo hormonal con testosterona siempre debe ser cuidadoso y el paciente ser monitoreado desde el punto de vista cardiovascular, especialmente los ancianos con múltiples comorbilidades y con limitada capacidad física en los cuales los eventos cardiovasculares son más frecuentes.^{50,51}

Se necesitan, más ensayos aleatorizados con un número significativo de hombres con deficiencia de testosterona y un seguimiento a largo plazo de esta población con el fin de aclarar aún más los efectos de la TRT sobre el sistema cardiovascular.

Consideraciones finales

1. La deficiencia hormonal androgénica consituye un factor de riesgo para morbilidad y mortalidad cardiovascular y general, especialmente en pacientes añosos y con morbilidad asociada (**Nivel de Evidencia 1**).
2. La terapia de reemplazo hormonal con testosterona mejora los parámetros de inflamación, el perfil metabólico de riesgo y potencialmente disminuye el riesgo cardiovascular siendo seguro tanto en pacientes sin cardiopatía previa como con cardiopatía tratada (**Nivel de Evidencia 1**).
3. Todo paciente debe hacer control clínico periódico, especialmente aquellos con múltiples comorbilidades y con limitada capacidad funcional (**Nivel de Evidencia 2**).

Referencias

1. Dandona P; Rosenberg M. T. A Practical Guide to Male Hypogonadism in the Primary Care Setting Int J Clin Pract. 2010;64 (6):682-696.
2. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. Testosterone, cardiovascular disease and the metabolic syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011 Apr;25(2):337-53.
3. Jones TH. Testosterone deficiency: A risk factor for cardiovascular disease? Trends Endocrinol Metab 2010;21: 496-503.
4. Corona G, Monami M, Boddi V, Cameron-Smith M, Fisher AD, de Vita G, Melani C, Balzi D, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Low testosterone is associated with an increased risk of MACE lethality in subjects with erectile dysfunction. J Sex Med 2010;7:1557-64.
5. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. Eur J Endocrinol. 2011;165 (5):687-701.
6. Stanworth RD, Jones TH . Testosterone for the aging male; current evidence and recommended practice». Clin Interv Aging 2008, 3 (1): pp. 25-44
7. Carson CC and Rosano G. Exogenous testosterone, cardiovascular events, and cardiovascular risk factors in elderly men: A review of trial data. J Sex Med 2012; 9:54-67.
8. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, et al.: Relationship between low levels of anabolic hormones and 6-year mortality in older men: theaging in the Chianti Area (InCHIANTI) study. Arch Intern Med 2007; 167: 2249-2254
9. Araujo AB, Kupelian V, Page ST, et al. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. Arch Intern Med. 2007;167:1252-1260.
10. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J.: Low serum testosterone and mortality in older men. J ClinEndocrinolMetab. 2008; 93:68-75.
11. Khaw K, Dowsett M, Folkerd E, et al.: Endogenous testosterone and mortality due to all causes,

- cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) prospective population study. *Circulation* 2007; 116: 2694–2701
12. Derby CA, Zilber S, Brambilla D, et al.: Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study. *ClinEndocrinol (Oxf)* 2006; 65:125–131
 13. Mohr BA, Bhasin S, Link CL, et al: The effect of changes in adiposity of testosterone levels in older men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:443–452
 14. Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, et al: Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol* 2011; 40:189–207
 15. Kupelian V, Hayes FJ, Link CL, et al.: Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3403–3410
 16. Ding EL, Song Y, Malik VS, et al.: Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295:1288–1299
 17. Lakshman KM, Bhasin S, Araujo AB. Sex hormone-binding globulin as an independent predictor of incident type 2 diabetes mellitus in men. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 2010; 65:503–509
 18. Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, et al.: Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am GeriatrSoc* 1999; 47:639–646
 19. Kupelian V, Chiu GR, Araujo AB, et al: Association of sex hormones and C-reactive protein levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72:527–533
 20. Haring R, Baumeister SE, Völzke H, et al: Prospective association of low total testosterone concentrations with an adverse lipid profile and increased incident dyslipidemia. *Eur J CardiovascPrevRehabil* 2011; 18: 86–96
 21. Page ST, Mohr BA, Link CL, et al: Higher testosterone levels are associated with increased high-density lipoprotein cholesterol in men with cardiovascular disease: results from the Massachusetts Male Aging Study. *Asian J Androl* 2008; 10:193–200
 22. Hak A, Witteman J, de Jong F, et al: Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J ClinEndocrinol Metab.*2002; 87: 3632–3639.
 23. Jones RD, Malkin CJ, Channer KS, et al: Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: further supportive data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 1403–1404.
 24. Phillips GB, Jing TY, Resnick LM, et al: Sex hormones and hemostatic risk factors for coronary heart disease in men with hypertension. *J Hypertens.* 1993; 11:699–702.
 25. Jeppesen LL, Jorgensen HS, Nakayama H, et al: Decreased serum testosterone in men with acute ischemic stroke. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 1996;16:749–754
 26. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, et al: Endogenous Testosterone and Mortality in Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3007-3019
 27. Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D, et al: Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a metanalysis. *Heart* 2011; 97: 870-875
 28. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR: Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J. ClinOncol* 2006; 24: 4448-4456
 29. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, et al: Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 39-46

30. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS and the Urologic Diseases in America Project. *Cancer* 2007; 110: 1493-1500
31. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, et al: Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1516-1524
32. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, et al: Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J ClinOncol* 2007; 25: 2420-2425
33. Punnen S, Cooperberg MR, Sadetsky N, et al: Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk. *J ClinOncol* 2011; 29: 3510-3516
34. Traish AM, Guay A, Feely R, Saad F. The dark side of testosterone deficiency. I: Metabolic Syndrome and erectile dysfunction. *J Androl* 2009; 30:10–22.
35. Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency. II: Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl* 2009; 30:23–32.
36. Traish AM, Guay A, Feely R, Saad F. The dark side of testosterone deficiency. III: Vascular disease. *J Androl* 2009; 30:477–94.
37. Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14(3):226–34.
38. Kapoor D, Jones TH. Androgen deficiency as a predictor of metabolic syndrome in aging men: an opportunity for investigation? *Drugs Aging* 2008; 25:357–69.
39. Chock B, Lin TC, Li CS, Swislocki A. Plasma testosterone is associated with Framingham risk score. *Aging Male*. 2012 Sep;15(3):134-9.
40. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, Orwoll E, et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Oct 11; 58(16):1674-81.
41. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3313–8.
42. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Giltay EJ, Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Nov;73(5):602-12.
43. Haider A, Gooren LJ, Padungtod P, Saad F. Improvement of the metabolic syndrome and of non-alcoholic liver steatosis upon treatment of hypogonadal elderly men with parenteral testosterone undecanoate. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(3):167-71.
44. Bhasin S: Effects of testosterone administration on fat distribution, insulin sensitivity, and atherosclerosis progression. *Clin Infect Dis* 2003, 37(Suppl 2):S142-S149.
45. Gruenewald DA, Matsumoto AM: Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Geriat Soc* 2003, 51:101-115.
46. Bhasin S, Herbst K. Testosterone and atherosclerosis progression in men. *Diabetes Care* 2003, 26:1929-1931.
47. Singh AB, Hsia S, Alaupovic P, et. al. The effects of varying doses of T on insulin sensitivity, plasma lipids, apolipoproteins, and C - reactive protein in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:136-143.
48. Srinivasan M, Irving BA, Frye RL, et al. Effects on lipoprotein particles of long-term dehydroepiandrosterone in elderly men and women and testosterone in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(4):1617-25.

49. Jones TH, Arver S, Behre HM, et al; TIMES2 Investigators. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*. 2011 Apr;34(4):828-37
50. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:407.
51. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010; 363(2):109-22.
52. Permpongkosol S, Tantirangsee N, Ratana-olarn K. Treatment of 161 men with symptomatic late onset hypogonadism with long-acting parenteral testosterone undecanoate: effects on body composition, lipids, and psychosexual complaints. *J Sex Med*. 2010;7(11):3765-74.
53. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Sep 1; 54(10):919-27.
54. Weiss EP, Villareal DT, Ehsani AA, et al. Dehydroepiandrosterone replacement therapy in older adults improves indices of arterial stiffness. *Aging Cell*. 2012 Jun 19. doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00852.x
55. Mathur A, Malkin C, Saeed B, et al. Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men. *Eur J Endocrinol*. 2009 Sep; 161(3):443-9.
56. Ho CC, Tong SF, Low WY, Ng CJ, Khoo EM, Lee VK, Zainuddin ZM, Tan HM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of long-acting testosterone treatment as assessed by the Aging Male Symptoms scale. *BJU Int*. 2012 Jul;110(2):260-5.
57. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(1):29-39.
58. Zitzmann M, Mattern A, Hanisch J, et al. IPASS: A Study on the Tolerability and Effectiveness of Injectable Testosterone Undecanoate for the Treatment of Male Hypogonadism in a Worldwide Sample of 1,438 Men. *J Sex Med*. 2012 Jul 19. [Epub ahead of print]
59. Toma M, Mc Alister F, Coglianese E et al. Testosterone Supplementation in Heart Failure A Meta-Analysis *Circ Heart Fail*. 2012;5:315-321

Capítulo 7

Manejo de los potenciales efectos adversos asociados al Tratamiento de Reposición con Testosterona



Introducción

En la evolución reciente de las formas farmacéuticas utilizadas para el Tratamiento de Reposición con Testosterona (TRT) con su tendencia creciente al eugonadismo, se están modificando varios de los efectos adversos surgidos previamente con este tratamiento; sin embargo, algunos de ellos, mantienen su vigencia y trascendencia en la práctica clínica actual. Clásicamente se pueden enlistar los siguientes:

- 1) Efectos adversos relacionados con la reposición con testosterona (TRT):
 - a) Ginecomastia
 - b) Infertilidad
 - c) Policitemia
 - d) Apnea obstructiva en el sueño (AOS)
 - e) Patología Prostática
 - f) Alteración de piel y faneras

- 2) Efectos adversos relacionados con la forma farmacéutica de testosterona empleada.

1) Efectos adversos relacionados con la reposición con testosterona (TRT)

a) Ginecomastia

En un pequeño grupo de pacientes se puede presentar con la TRT dolor o molestias referidos a los pezones y/o mamilas. Más raro aún es la presentación franca de ginecomastia, que puede resultar de la aromatización de la testosterona a estradiol y

por cambios de la SHBG.^{1,2} Frecuentemente con disminuir la dosis de testosterona se controla esta situación². La terapia quirúrgica puede ser considerada en algunos pacientes.¹

El cáncer de mama en hombres es un entidad rara y representa menos del 1% de los cánceres de todos los hombres³ y la incidencia es más alta en los hombres con síndrome de Klinefelter.⁴ Los andrógenos pueden promover el desarrollo de cáncer de mama en los hombres con tratamientos a más de 10 años; sin embargo, los datos sobre el tema son escasos,⁵ la evidencia no es fuerte y la posible asociación se basa en un pequeño número de pacientes.⁴

En un estudio, se les aplicó undecilato de testosterona suplementario por más de un año (54 - 150 semanas) a 100 pacientes sobre 161 hombres hipogonádicos y se observaron entre otros efectos: aumento de volumen o dolor mamario en el 5.71%.⁶

Recomendaciones y manejo

- a) En todo paciente hipogonádico hay que interrogar sobre la región mamilar y examinarlas previamente a la indicación de la TRT.
- b) Hay que incluir en el examen de monitoreo periódico de la TRT, el interrogatorio y el examen de la región mamilar
- c) El manejo incluye la disminución de las dosis de testosterona y en algunos pacientes la exéresis quirúrgica.

b) Infertilidad – Esterilidad

la administración exógena de andrógenos inhibe la producción de gonadotrofinas que por su parte, inhibe secundariamente la espermatogénesis; por lo que se ha usado (sola o con otros agentes) como contraceptivo en hombres.^{1,7}

La aplicación semanal de enantato de testosterona puede llevar a la azoospermia, aproximadamente 10 semanas después de iniciar la terapia; sin embargo, solo del 50 al 70% de los hombres caucásicos logran la azoospermia con este régimen.⁷⁻¹⁰ La restauración de la espermatogénesis puede suceder, en la mayoría de los casos, entre los 6 y 18 meses después de suspender el tratamiento.^{10,11}

Con la TRT se reporta una disminución del tamaño y la consistencia de los testículos.^{7,11,12}

Recomendaciones y manejo

- a) En todo paciente hipogonádico, previo a la indicación del TRT, se deben evaluar la situación de fertilidad consumada, las posibles aspiraciones al respecto y el examen genital completo.
- b) Asimismo, se debe advertir al paciente, ante los posibles efectos de la TRT sobre la espermatogénesis y el volumen testicular.
- c) El manejo incluye la prevención y el control.

c) Policitemia

la testosterona estimula la producción de eritrocitos en la médula ósea con aumento del hematocrito y el consecuente incremento de la hiperviscosidad de la sangre con sus respectivos efectos secundarios.¹³

Los andrógenos estimulan la producción de eritropoyetina en los riñones incrementando los niveles de hemoglobina.^{14,15}

El incremento de la hemoglobina y el hematocrito depende de la susceptibilidad individual y es impredecible; y está vinculado a las dosis y las formas farmacéuticas. Sin embargo, en la mayoría de los estudios el promedio del incremento del hematocrito fue de 2.5 al 5% del valor basal. Entre el 6 y el 25% de los de los sujetos de los estudios elevaron el hematocrito por encima de los valores normales.¹⁶

Recomendaciones y manejo

- a) Previamente a la institución de la TRT se debe evaluar el estado hematológico e investigar las comorbilidades hipoxémicas.
- b) Durante el monitoreo de la TRT, debe incluirse el control hematológico estricto según el criterio médico y con una periodicidad que depende del estado pre-TRT.
- c) El manejo incluye el control y ante los valores de un hematocrito de 54% proceder a suspender el tratamiento y realizar una evaluación con la posible inclusión de un especialista en Hematología.

d) Apnea obstructiva en el sueño

la Apnea Obstructiva en el Sueño (AOS) es uno de los temas más controvertidos entre los efectos adversos y las contraindicaciones relativas de la TRT. Es un tópico, en el cual, se encuentran posiciones con aspectos prácticamente antagónicos.

La asociación entre los niveles de testosterona endógena, el sueño y los disturbios del sueño está en discusión, tanto en los estudios clínicos como en la investigación básica con animales.¹⁷ Está bien documentado que el sueño modula el sistema endócrino.¹⁷ La testosterona puede inhibir la respiración por diferentes mecanismos.¹⁸ Diversas evidencias sugieren que la AOS y sus comorbilidades contribuyen a disminuir las concentraciones de testosterona.¹⁷ El tratamiento de la OSA con CPAP y sus comorbilidades revierte su efecto negativo sobre la testosterona y la función eréctil.^{17,19}

Por otro lado, al TRT con altas dosis de testosterona parenteral, se lo ha relacionado con el desarrollo o la exacerbación de la apnea del sueño, debido a una alteración en el control central de la respiración, más que a una alteración anatómica en la vía aérea.^{20,21,11} En un estudio controlado con placebo a 3 años no se mostró una diferencia en la apnea de sueño o hipoapneas.^{22,16}

Recomendaciones y manejo

- a) En todos los casos de evaluación por hipogonadismo y sobre todo ante la presencia de las comorbilidades de la AOS (obesidad, sobrepeso, tabaquismo, diabetes, EPOC, etc) se debe investigar el estado del sueño. Muchas veces los pacientes no conocen la real situación de sus fenómenos apnéicos y se debe/puede recurrir a los co - durmientes.
- b) No se debe instituir la TRT ante la duda del diagnóstico de AOS y su eventual severidad
- c) La asociación de hipogonadismo y AOS requiere de un abordaje multidisciplinario que concluirá en la prioridad y ordenamiento de los tratamientos.

e) Patología prostática

e.1) Cáncer de próstata

Aunque no hay evidencia que la TRT incremente el riesgo de cáncer de próstata en los pacientes hipogonádicos,²³ la mayoría de los estudios no tienen seguimientos a largo plazo. Tampoco hay evidencia que la TRT convierta un cáncer de próstata subclínico en un cáncer clínicamente evidente.²⁴

La incidencia del cáncer prostático en los pacientes con TRT a largo plazo es equivalente al esperable en la población general.²⁵ Un meta-análisis demuestra un mayor riesgo, aunque no estadísticamente significativo de cáncer de próstata en pacientes de mediana y mayor edad en TRT,²⁶ por lo que se recomienda un monitoreo con PSA y tacto rectal antes y durante la TRT.⁴

La TRT con monitoreo periódico de la próstata puede ser más seguro para los individuos que toda otra alternativa sin vigilancia.¹⁶

e.2) HPB

En la patología prostática benigna (HPB) con LUTS no se ha demostrado un incremento sintomatológico con la TRT.¹¹

Si bien los pacientes con un IPSS mayor a 21 podrían ser una contraindicación relativa, no hay datos que la TRT incremente los síntomas obstructivos y/o la incidencia de RAO.⁷

En un estudio aleatorizado con placebo, un incremento mayor a 4 puntos en el IPSS fue mayor en el grupo de pacientes con TRT que en el grupo placebo, sin ser estadísticamente significativo.²⁶

Recomendaciones

- a) En todos los pacientes hipogonádicos, previamente a la TRT, se debe evaluar adecuada y completamente el estado prostático. El examen glandular por examen dígito rectal es inexcusable e ineludible.
- b) El monitoreo del TRT debe incluir el control prostático.

f) Piel y faneras

La TRT puede producir y/o incrementar el acné (8,57%), la piel seborreica, el prurito (10%), el incremento del vello, la sudoración profusa y acelerar la alopecia androgénica.^{6,7}

Recomendación y manejo

Estos efectos dermatológicos tiene la importancia que cada paciente pueda darle. Por otro lado, y en su manejo, se pueden requerir la consulta dermatológica y/o la suspensión de la TRT.

2) Efectos adversos relacionados con la forma farmacéutica empleada

a) Preparaciones orales

Las preparaciones orales simples de testosterona están prácticamente en desuso ya que han sido superadas en eficacia por las modernas de aplicación local y/o parenteral. Aqué-

llas formulaciones de testosterona 17-alfa alquiladas, 17- α -metiltestosterona y fluoximesterona están contraindicadas por su potencial hepatotoxicidad.²⁷

b) Preparaciones transdérmicas

A través de los parches o del gel. En todos ellos puede haber una irritación de la piel por contacto como efecto secundario. En el caso del gel se suma la posibilidad de la “transferencia” por el contacto con otras personas, lo que genera una especial advertencia hacia los niños, y las mujeres embarazadas y/o en el período de lactancia. La irritación de la piel es poco común, como en un estudio que se realizó donde se aplicó testosterona en gel al 2%, y únicamente 2/138 (1.4%), presentaron reacción cutánea y dermatitis de contacto.²⁸

En dos estudios realizados en 1990, con la utilización de los parches escrotales y gel, observaron que los efectos secundarios por irritación cutánea fue del 22 al 25% y en el otro estudio con gel al 2%, los efectos secundarios de irritación cutánea fueron del 7.4%.²⁹

c) Implantes subcutáneos (pellets)

Los implantes subcutáneos (pellets) tienen un periodo de acción de 3-6 meses y básicamente incluyen el riesgo de infección, de extrusión y el requerimiento de un profesional para su aplicación.³⁰ No están disponibles en todos los países. En un estudio³¹ con la aplicación estándar de los pellets (ST), de 28 pacientes que lo completaron, en 2/28 casos presentaron dolor, malestar, enrojecimiento, inflamación y equimosis, un paciente tuvo extrusión de 2 pellets (0.3%) y otro infección (0.3%). En otro estudio³² se comparó la aplicación estándar de los pellets (ST) y en posición de V (SV) que significa la posibilidad de ubicar más pellets; y se encontraron que para el primero la extrusión fue del 7.5%, y 0.8% en SV. La infección 5% para SV y 1.2% para VT. Para el hematoma: ninguno en ST y 1.2% en VT. El dolor fue la causa de discontinuación en el estudio: 7.5% para el estándar y 1.7% para el VT. En una reciente revisión,³³ mencionan que los efectos secundarios para el método de aplicación estándar fueron de infección o extrusión en el 5 al 10% de los casos.

d) Tabletas de absorción oral mucoadhesiva

Sus efectos secundarios están relacionados al adhesivo o la goma, y serían la irritación, la inflamación, la gingivitis y los trastornos del gusto que se reportaron como los más frecuentes, del 5.6 - 16% y de 3.0 -4.0 %, respectivamente.³⁴ En otro estudio³⁵ se encontraron estos efectos secundarios en el 16.3% en 83 pacientes.

e) Preparaciones parenterales (intramusculares)

Las formulaciones de corta acción (enantato y cipionato cada 2-3 semanas; y el pro-pionato cada 2-3 días) son económicas y sus principales efectos adversos son: el dolor en el sitio de la aplicación, su requerimiento de frecuencia periódica y las manifestaciones oscilantes en el ánimo y humor concordantemente con las concentraciones sanguíneas de testosterona (picos suprafisiológicos y valles subfisiológicos).²⁸

La formulación de larga acción (undecilato) tiene las ventajas de una periodicidad mayor (cada 10/14 semanas) y el hecho de no presentar las fluctuaciones de las prece-

dentes por acceder y mantener los niveles eugonádicos. Debe ser aplicado lentamente para minimizar el dolor local. No se observan efectos secundarios remarcables con esta formulación.^{28,36,37}

Recomendaciones y manejo

1. Antes de indicar la TRT el profesional actuante debe presentar al paciente todas las opciones terapéuticas posibles y existentes en su medio, con sus ventajas, eventuales efectos adversos y su relación costo/beneficio.
2. El manejo abarca desde la suspensión del tratamiento hasta el cambio de forma farmacéutica empleada.

Consideraciones finales

1. Mastalgia y la ginecomastia son eventos adversos poco frecuentes en TRT (**Nivel de Evidencia 4**).
2. La TRT está contraindicada en los hombres con cáncer de mama.^{4,24} El cáncer de mama en los hombres con TST es poco frecuente. Se ha observado después de TST a largo plazo (más de 10 años),^{5,30} sin embargo, los datos son escasos, con un pequeño número de pacientes y la evidencia no es fuerte (**Nivel de Evidencia 4**).
3. Los pacientes deben ser advertidos de la disminución de la fertilidad¹¹ (**Nivel de Evidencia 2**).
4. La TRT puede aumentar el hematocrito, policitemia causando hasta un 25% de los pacientes (**Nivel de Evidencia 4**).
5. No hay evidencia que correlacione la TRT con la apnea del sueño y no hay evidencia que esta terapia pueda resultar en el inicio o en el empeoramiento de esta condición.^{38,4} (**Nivel de Evidencia 3**).
6. No hay evidencia que la TRT incremente el riesgo de cáncer de próstata en los pacientes hipogonádicos (**Nivel de Evidencia 1**).
7. En la patología prostática benigna (HPB) con LUTS no se ha demostrado un incremento sintomatológico con la TRT.⁷ Si bien los pacientes con un IPSS mayor a 21 podrían ser una contraindicación relativa, no hay datos que la TRT incremente los síntomas obstructivos y/o la incidencia de RAO (**Nivel de Evidencia 4**).
8. En los pacientes con cáncer de próstata diagnosticado y no tratado la TRT está contraindicada⁴ (**Nivel de Evidencia 1**).
9. En pacientes que recibieron tratamiento con intención curativa para el cáncer de próstata localizado de bajo riesgo con prostatectomía radical y/o radioterapia, sin evidencias de enfermedad activa deben evaluarse los riesgos y beneficios de la TRT. No existe un consenso sobre los plazos de la determinación de curación consolidada para los tratamientos con esta intención en el cáncer de próstata localizado. Estudios con pocos pacientes y a corto plazo sugieren que después de 1 año de haberse hecho el tratamiento podría iniciarse la TRT si el paciente está curado^{2,4} (**Nivel de Evidencia 4**).
10. La TRT puede producir y/o incrementar el acné (8,57%), la piel seborreica, el prurito (10%), el incremento del vello, la sudoración profusa y acelerar la alopecia androgénica (**Nivel de Evidencia 4**).

Referencias

1. Petak S et al. AACE Hypogonadism Guidelines. *Endocr Pract* 2002;8(6):439- 456.
2. Tenover JL. Testosterone replacement therapy in older adult men. *Int J Androl* 19(99);22:300- 306.
3. Taber JKA, Morisy LR, Osbahr AJ 3rd et al. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (review). *Oncol Rep* 2010 Nov;24(5):1115-20.
4. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Kliesch S, Punab M, De Ronde W. Guidelines on Male Hypogonadism European Association of Urology 2012. Acceso www.uroweb.org/guidelines69
5. Medras M, Filus A, Jozkow P et al. Breast cancer and long term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat* 2006 Apr;96(3):263-5.
6. Permpogkosol S, Tantirangsee N. Treatment of 161 men with symptomatic late onset hypogonadism with long-acting parenteral testosterone undecanoate: Effect on body composition, lipids, and psychosexual complains. *J Sex Med* 2010;7:3765-3774.
7. B. Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens in men - uses and abuses. *N Engl J Med* 1996;334:707-14.
8. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet* 1990;336:955-9.
9. Bebb RA, Anawalt BA, Christensen RB, Paulsen CA, Bremner WJ, Matsumoto AM. Combined administration of levonorgestrel and testosterone induces more rapid and effective suppression of spermatogenesis than testosterone alone: a promising male contraceptive approach. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:757-62.
10. World Health Organization. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril* 1996;65:821.
11. Rhoden E and Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004;350:482-92.
12. Wilson JD. Androgen abuse by athletes. *Endocr Rev* 1988;9:181-99.
13. Palacios A, Campfield LA, McClure RD, Steiner B, Swerdloff RS. Effect of testosterone enanthate on hematopoiesis in normal men. *Fertil Steril*. 1983;40:100-104.
14. Gardner FH, Nathan DG, Piomelli S, Cummins JF. The erythrocythaemic effects of androgens. *Br J Haematol* 1968;14:611-5.
15. Ammus SS. The role of androgens in the treatment of hematologic disorders. *Adv Intern Med* 1989;34:191-208.
16. Gruenewald DA and Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *JAGS* 51:101-115, 2003.
17. Andersen ML, Alvarenga TF, Mazaro-Costa R y cols. The association of testosterone, sleep, and sexual function in men and women. *Brain Research* 2011;1416:80-104.
18. Liu PY, Yee B, Wishart SM y cols. The short-term effects of high dose testosterone on sleep, breathing and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3605-3613.
19. Perimenis P, Karkoulias K, Konstantinopoulos A y cols. The impact of long-term conventional treatment for overlap syndrome (Obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease) on concurrent erectile dysfunction. *Respir Med* 2007;101(2):210-216.
20. Schneider BK, Pickett CK, Zwillich CW et al. Influence of testosterone on breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1986;61:618-23.
21. Matsumoto AM, Sandblom RE, Schoene RB et al. Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnea, respiratory drives, and sleep. *Clin Endocrinol* 1985;22:713-21.

22. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1966-1972.
23. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A et al. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res* 2009 Jan-Feb;21(1):9-23.
24. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al. Investigation, Treatment, and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendations. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):121-30.
25. Feneley MR, Carruthers M. Is testosterone treatment good for the prostate? Study of safety 70 during long-term treatment. *J Sex Med* 2012;9:2138-2149.
26. Calof OM, Singh AB, Lee ML et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 2005 Nov;60(11):1451-7.
27. Bashin S, Cunningham GR, Hayes FJ et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1995-2017.
28. Dobs A, Mc Gettigan J, Norwood P y cols. A novel testosterone 2% gel for the treatment of hypogonadal males. *J Andrology* 2012;33(4):601-607.
29. Ko YH, Kim JJ. Testosterone replacement therapy for late-onset hypogonadism: currents trends in Korea. *Asian Journal of Andrology* 2011;13:563-568.
30. Buvat J, Maggi M, Gooren L y cols. Endocrine aspects of males sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2012;7:1627-1656.
31. Kaminetsky JC, Monclair B, Hemani M y cols. A Phase IV Prospective Evaluation of the Safety and efficacy of extend release testosterone pellets for treatment of male hypogonadism. *J Sex Med* 2011;8:1186-1196.
32. Conners W, Flinn K, Morgentaler A. Outcomes with the “V” implantation technique vs. standard technique for testosterone pellet therapy. *J Sex Med* 2011;8:3465-3470.
33. Corona G, Rastelli G, Forti G, Maggi M. Update in testosterone therapy for men. *J Sex Med* 2011;8:639-654.
34. Denismore WW, Wyllie MG. The long-term efficacy and safety of testosterone mucoadhesive buccal tablet in testosterone-deficient men. *BJU* 2012 jul;110(2):162-9.
35. Wang C, Swerdloff R, Kipnes M y cols. New testosterone buccal system (Striant) delivery physiological testosterone levels: pharmacokinetics study in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;Aug (8).
36. Minnemann T, Schubert M y cols. A four-year efficacy and safety study of the long-acting parenteral testosterone undecanoate. *Aging Male* 2007;10:155-8.
37. Schubert M, Minnemann T y cols. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5429-34.
38. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med* 2007 Sep;4(5):1241-6.

Capítulo 8

Beneficios del reposición de testosterona



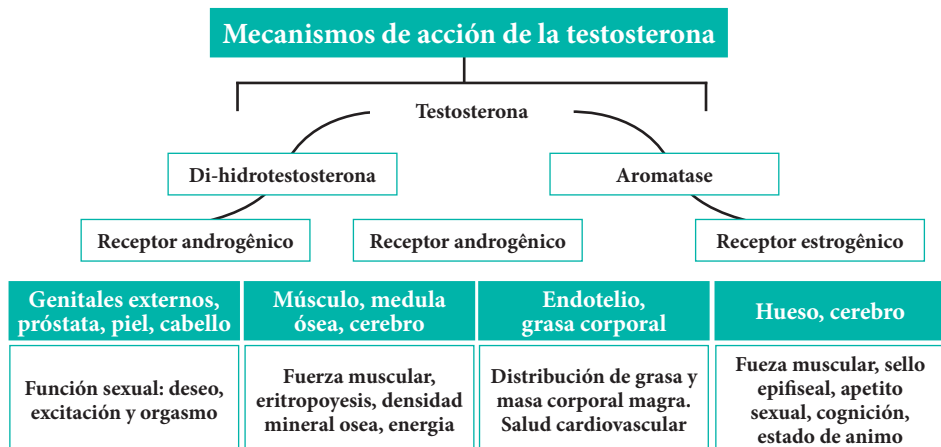
Introducción

Los efectos que tiene la deficiencia de testosterona sobre el bienestar se han reconocido desde hace muchos años. El suponer que cada uno de los efectos de la deficiencia de testosterona pueden ser tratados con la remplazo de la misma es una proposición razonable, pero que hasta hace relativamente pocos años carecía de la evidencia requerida para los tratamientos médicos actuales.

De hecho, esta relativa carencia de evidencia empírica probablemente explique la reticencia que muchos sectores médicos tienen al uso de la testosterona como tratamiento sustitutivo a largo plazo.

La figura 1 muestra las tres vías metabólicas con las que la testosterona puede producir beneficios, organizados por órgano blanco y mecanismos de acción involucrados.

Figura 1. Mecanismos de acción involucrados en los beneficios de la terapia de testosterona (modificado después de Snyder, 2004¹).



En una revisión reciente² que incluyó expertos de las principales organizaciones internacionales relacionadas con el tema, presenta una relación de síntomas y signos que pueden ser sugestivos de deficiencia de testosterona. Estos síntomas están enlistados en el cuadro 1.

En las siguientes secciones revisaremos la evidencia que se ha producido desde esta recomendación del Instituto de Medicina. La terapia de reposición de testosterona, ofrece potencialmente beneficios que están relacionados con el metabolismo de la hormona y con los síntomas que se han identificado en los pacientes con bajos niveles de la misma. Resulta razonable esperar que los beneficios de la terapia de remplazo de la testosterona reparen los síntomas y signos que se asocian a su deficiencia. La evidencia que soporta esta creencia clínica se ha venido acumulando en los últimos años. A continuación se presenta una revisión de estas evidencias, así como una evaluación de las mismas de acuerdo al sistema del *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*, en su versión de 2011.³

Cuadro 1. Síntomas y signos asociados con la deficiencia de testosterona.²

- Deseo sexual bajo
- Disfunción eréctil
- Disminución de la masa y fuerza muscular
- Incremento en la grasa corporal
- Disminución en la densidad mineral ósea y osteoporosis
- Vitalidad disminuida
- Ánimo deprimido

Indicaciones de la terapia de reposición de testosterona

La terapia de reposición de testosterona esta indicada cuando los niveles de testosterona total se encuentran por en un nivel bajo, o normal bajo (bajo= menor a 10 nmol/l o 288 ng/dl , o normal-bajo = entre 10 nmol/l o 288 ng/dl y 12 nmol/l o 345 ng/dl) en cuando menos dos mediciones séricas tomadas entre 7 y 11 de la mañana, y en varones que presenten sintomatología significativa que incluya alguno de los siguientes manifestaciones: deseo sexual bajo, disfunción eréctil, disminución de la masa y fuerza muscular, incremento en la grasa corporal, disminución en la densidad mineral ósea y osteoporosis, vitalidad disminuida, ánimo deprimido.^{2,4} Los niveles de evidencia que sustentan esta afirmación varían de acuerdo al beneficio que se busque, por lo tanto el lector es referido a las siguientes secciones en las que lo niveles de evidencia son revisados en detalle.

Beneficios de la testosterona en la función sexual: deseo sexual, erección y otras dimensiones de la respuesta sexual

El grupo italiano encabezado por Andrea Isidori publicó en 2005 los resultados de una revisión sistemática y meta-análisis de estudios que habían explorado los efectos de la testosterona en la función sexual de hombres.⁴ La revisión se realizo entre los estudios publicados de 1975 a diciembre de 2004 y se seleccionaron los estudios que cubrieron los siguientes requisitos de inclusión: 1) El uso de un grupo de tratamiento comparado con otro, pareado, con placebo, 2) Aleatorización en el tratamiento y 3) Cegamiento doble o

sencillo. Solamente se incluyeron reportes publicados en revistas arbitradas. Finalmente se incluyeron 17 estudios que cumplieron los criterios requeridos, incluyendo un total de 656 pacientes de los cuales 284 fueron aleatorizados a testosterona, 284 a placebo y 88 fueron tratados en ensayos con un diseño cruzado.

Lo que se muestra con esta revisión sistemática y meta-análisis es que el tratamiento de remplazo de testosterona tiene claramente efectos benéficos sobre la función sexual, medida con parámetros como la frecuencia de erecciones matutinas, la función eréctil, la frecuencia coital, la motivación sexual, la satisfacción sexual, la frecuencia de pensamientos sexuales u medidas globales de la eficiencia de la erección, en aquellos pacientes con un nivel de testosterona bajo (menor a 10 nmol/l o 288 ng/dl), o normal-bajo (entre 10 nmol/l o 288 ng/dl y 12 nmol/l o 345 ng/dl). Estos beneficios en la función sexual no se observaron entre pacientes con una testosterona total basal igual o mayor a 12 nmol/l o 345 ng/dl.⁴

Cuando se demuestran niveles bajos de testosterona y hay fallas en la terapia con inhibidores de fosfodiesterasa se puede considerar la terapia combinada con testosterona lo que puede mejorar la respuesta a los iPDE5.^{5,6}

En conclusión, existe evidencia de nivel 1 que indica que el tratamiento de reposición de testosterona tiene efectos benéficos en la función sexual del paciente cuando los niveles de testosterona son bajos o normal-bajos. Estos beneficios no se observan cuando los niveles de testosterona están por arriba de a 12 nmol/l o 345 mg/dl.⁴ Podemos decir que la terapia de testosterona mejora la baja de libido y la disfunción eréctil en los casos en que la condición este ligada a hipogonadismo, sugerimos su uso cuando los niveles de testosterona estén inequívocamente disminuidos. Cuando se demuestran niveles bajos de testosterona y hay fallas en la terapia con inhibidores de fosfodiesterasa se puede considerar la terapia combinada con testosterona [Nivel de evidencia 2]. Con relación a otras disfunciones sexuales del orgasmo y/o eyaculación no hay evidencia disponible que permita afirmar su utilidad clínica.

Beneficios de la testosterona en las funciones físicas en los hombres de edad: salud muscular, composición corporal y fragilidad y salud ósea

El incremento en la esperanza de vida ha traído como consecuencia un incremento en el número de hombres que con la edad presentan deterioros en sus funciones físicas. El tejido que se deteriora más dramáticamente con la edad es el músculo esquelético.⁷ Se ha reportado una asociación directa entre los niveles de testosterona y de testosterona libre y la masa corporal magra así como la síntesis de proteína miofibrilar en estudios transversales poblacionales.⁸⁻¹⁰

Los atributos anabólicos de los andrógenos, a nivel del metabolismo óseo, se piensa pueden traducirse en la reversión de procesos de envejecimiento del sistema esquelético que se caracterizan entre otras cosas por el elevado riesgo de fracturas. Se ha estudiado el efecto de la terapia sustitutiva de testosterona en el metabolismo óseo medido por el crecimiento óseo y la densidad mineral ósea.

Salud muscular

El grupo de Andrea Isidori una revisión sistemática y meta-análisis ya citada⁴ que

incluyó la composición corporal. La revisión incluyó 29 reportes que incluían resultados de 24 grupos de pacientes que totalizaron 1083 sujetos. Un tratamiento con testosterona en promedio de 9 meses de duración produjo una reducción de 1.6 kg de la grasa corporal total (2-5 - 0.6, Intervalos de confianza al 95%, $p < 0.001$) lo que equivale a una reducción del 6.2% del porcentaje inicial de grasa corporal, este efecto fue mayor en los hombres con concentraciones de testosterona iguales o mayores a de 10 nmol/l o 288 mg/dl. El tratamiento con testosterona produjo también un incremento de 1.6 kg (IC: 0.6-2.6, $p < 0.001$) de la masa muscular magra que corresponde a un 2.7 % del valor inicial.

En los años recientes se ha estudiado la fragilidad como una variable importante para atender el bienestar de las personas añasas. En un estudio prospectivo de cohortes realizado entre 2001 y 2004 reportado por Zoe Hyde¹¹, la fragilidad fue evaluada en una muestra comunitaria de 3616 hombres entre los 70 y 88 años de edad, y reevaluada en 1586 hombres de 76 a 93 años en los años en los años 2008 y 2009. Los bajos niveles de testosterona libre resultaron asociados con la fragilidad en la medida inicial y en la medida de seguimiento.

Sin embargo, la evidencia de que la testosterona puede usarse como tratamiento para la fragilidad esta aun por aparecer, en una revisión O'Connell y colaboradores señalan que aunque los efectos de la reposición androgénica en la fragilidad parecen no ser dramáticos, en casos seleccionados pueden representar beneficios clínicos significativos.¹²

Un reporte de Shehzad Basaria y colaboradores¹³ reportó que los sujetos aleatorizados a testosterona, mejoraron en las medidas de fuerza en las piernas y brazos así como en su capacidad de subir escaleras con una carga.

Salud ósea

Chirstina Wang y sus colaboradores¹⁴ presentaron el resultado del tratamiento a largo plazo con un gel de testosterona a un grupo de 163 pacientes que fueron incluidos después de una medición de testosterona total basal igual o menor a 10.4 nmol/l (300 ng/dl) quienes participaron en un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico, con diseño paralelo con dos formas de administración de testosterona, una en gel y la otra en parche y a quienes después de 6 meses se les ofreció un tratamiento a largo plazo con la preparación en gel por 24 meses mas. Los marcadores séricos de formación ósea se incrementaron y la densidad mineral ósea se incrementó gradualmente mayormente en la columna dorsal aunque también en la cadera.

El grupo de Andrea Isidori publicó poco tiempo después revisión sistemática y meta-análisis¹⁵ sobre varios aspectos metabólicos entre los que se incluyó el metabolismo óseo. La revisión incluyó 29 reportes que reportaban resultados de 24 grupos de pacientes que totalizaron 1083 sujetos de los cuales fueron aleatorizados a testosterona 625, 427 a placebo y 31 a grupos de observación. Todos estos estudios fueron aleatorizados y 26 de ellos controlados con placebo.

La testosterona mejoró la densidad mineral ósea en la columna lumbar (en un 3.7% con intervalo de confianza de 1.0 a 6.4%) comparada con placebo, pero no el cuello del fémur. Produjo también una reducción consistente en los marcadores óseos de reabsorción, aunque los efectos en los marcadores de formación ósea no fueron definitivos. Aunque la mayoría de estudios mostraron una tendencia a la mejoría en las mediciones de densidad mineral

ósea, estas no alcanzaron significación estadística, únicamente cuando se consideró el cambio desde la medida basal de la densidad mineral ósea de la columna lumbar, compilando varios estudios se obtuvo un valor acumulado que resultó con significancia estadística.

En otra revisión sistemática y meta análisis, el grupo de Tracz y colaboradores¹⁶ que incluyó solamente estudios controlados que reportaran específicamente indicadores sobre la salud ósea, y que selecciono 8 estudios de un total inicial de 658 identificados. El total de pacientes involucrados en estos 8 reportes fue de 388.

Este trabajo corrobora en forma general lo encontrado por el grupo de Isidori: la testosterona intramuscular mejora discretamente la densidad ósea lumbar en los hombres, aunque los resultados a nivel del cuello del fémur son no concluyentes. Los autores acotan que las conclusiones están limitadas porque ninguno de los ensayos identificados reporta medidas más directas de la salud ósea, como sería la frecuencia de fracturas, sino únicamente las medidas subrogadas mencionadas. Otro punto relevante de esta revisión es que solamente la testosterona intramuscular mostro eficacia, no siendo el caso para las preparaciones transdérmicas.

La relación de los bajos niveles de testosterona con la facilidad de presentar fracturas ha sido reportada por LeBlanc y colaboradores y cuando menos un estudio de casos-cohorte que se realizó entre 5995 hombres mayores a 65 años muestra esta relación con claridad: los hombres con bajos niveles de testosterona y altos niveles de la globulina transportadora de hormona sexual tenían mayor riesgo de fractura.¹⁷

En resumen, existe evidencia de nivel 2 para atribuirle a la remplazo de testosterona un papel en el tratamiento de la disminución de la fuerza muscular y la fragilidad. Hay evidencia a nivel 1 de que la testosterona reduce la grasa corporal después de un tratamiento sustitutivo de alrededor de 9 meses, y que aumenta la masa corporal magra. Aunque la utilización de testosterona para el tratamiento de la fragilidad hace sentido fisiológico (nivel de evidencia 5) su utilización con fines terapéuticos aun aguarda el desarrollo de criterios más precisos que permitan identificar los casos en que esta es segura y recomendable. La mejoría de la salud ósea es un beneficio del tratamiento de remplazo de la testosterona, en particular cuando e tratamiento se prolonga por varios meses (30 meses). Existe evidencia de nivel 1 para la mejoría de la densidad ósea en la columna dorsal, y evidencia de nivel 3 para la mejoría de la densidad ósea en la cadera. La testosterona puede ser importante para la prevención de fracturas en el hombre añoso aunque la evidencia para este beneficio es de nivel 3.

Beneficios del tratamiento de remplazo en las manifestaciones del síndrome metabólico

El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo que incluyen la obesidad abdominal, la disminución de la capacidad de procesar la glucosa manifestada en una elevación de la glucosa sanguínea o la resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión arterial.¹⁸

Existe evidencia¹⁹ de nivel 1 para afirmar que la terapia de remplazo de testosterona mejora varios parámetros relacionados con el síndrome metabólico, incluyendo una reducción significativa de los niveles de glucosa en ayunas, del índice de evaluación del modelo homeostático (HOMA), los niveles de triglicéridos y la circunferencia de la cintura y los niveles de colesterol HDL.

Beneficios del tratamiento de remplazo en la salud cardiovascular

Los efectos benéficos del uso de la testosterona sobre los factores de riesgo cardiovascular se han descrito con claridad: los pacientes hipogonádicos con enfermedad isquémica del corazón que están en terapia de remplazo con testosterona, tienen mayor resistencia al esfuerzo físico ya que al ser sometidos a él, y tardan mas tiempo en presentar dolor anginoso.²⁰

La reposición con testosterona puede llevar a cambios en los niveles de triglicéridos y de lipoproteína de alta densidad, así como en los niveles de colesterol total. En un estudio se verificó que la reposición de testosterona mostró una tendencia dosis-dependiente en la dirección de menores niveles de colesterol total y lipoproteína de baja densidad (LDL).²¹ Sin embargo, en un meta-análisis se observó que la testosterona y el placebo no diferían significativamente en los cambios de la línea base de colesterol total, la LDL y los triglicéridos. La disminución observada en los niveles de LDL en un número de estudios puede tener algún beneficio en los individuos con hipogonadismo y factores de riesgo cardiovascular.^{22,23}

En conclusión, existe evidencia nivel 3 para la participación de los bajos niveles de testosterona en la enfermedad cardio-isquémica. Hay evidencia nivel 2 de efecto positivo del tratamiento de remplazo de testosterona sobre los marcadores subsidiarios de la salud cardiovascular en la reducción de factores de riesgo cardiovascular en hombres hipogonádicos.²⁴

Beneficios del tratamiento de remplazo en el estado de ánimo y la cognición

Depresión

Tanto el envejecimiento como el hipogonadismo son factores de riesgo para desarrollar depresión.²⁵ La reposición de testosterona se ha asociado a una mejora del humor y los sentimientos de bienestar en hombres con hipogonadismo.²⁶ No obstante, en un estudio en pacientes deprimidos, en el que la testosterona administrada en gel fue utilizada como terapia adjunta al tratamiento con *Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina* el efecto en la mejoría del humor no pudo ser diferenciado con claridad.²⁷ Un meta-análisis mostró algunos efectos benéficos de la terapia de restitución androgénica en las calificaciones de las escalas de depresión.²⁸ Otro meta-análisis y revisión sistemática de la terapia de reposición sugieren que la terapia de reposición de testosterona no tiene una acción antidepressiva en la población en general.^{29,30}

Una revisión sistemática de Zarrouf y colaboradores³¹ que incluyó siete estudios comprendiendo 364 hombres con diagnóstico de depresión encontró que la terapia de remplazo hormonal tiene un efecto positivo en las escalas de depresión encontrando que el efecto en análisis de subgrupos que el efecto fue mas importante en los pacientes con hipogonadismo, VIH/SIDA así como los pacientes tratados con gel.

Finalmente, en una revisión el grupo de Mario Amore publicada este año se concluye: la remplazo con testosterona no demostró evidencia suficiente de efectividad en el tratamiento de la depresión. Sin embargo la remplazo de T probó eficacia en algunos dominios que son importantes para la calidad de vida en pacientes con hipogonadismo de inicio

tardío. Estos efectos probablemente medien los efectos sobre la sintomatología depresiva que se reporta en algunos ensayos clínicos. Entonces, la mejoría en el bienestar general y salud, pueden tener un impacto en el estado de ánimo.³²

Función cognitiva

El impacto de la testosterona sobre los aspectos de función cognitiva fue estudiado en un estudio de cohortes por Muller y colaboradores³³ quien encontró estudiando 400 hombres que entre los hombres mayores de edad había una asociación entre los niveles de testosterona y las funciones cognitivas medidas con la memoria, la capacidad y velocidad de procesamiento de información y las funciones ejecutivas además de una medida global de funcionamiento cognitivo con el Mini-mental State Examination se encontró asociación con los niveles de testosterona pero solamente entre los hombres de mayor edad. En otra revisión poblacional se estudió la relación entre testosterona y cognición en una muestra de 1276 hombres y 1107 mujeres estudiándose las capacidades visoespaciales, fluencia verbal, capacidad de memoria semántica y tareas episódicas. Las habilidades en el caso de los hombres se relacionaron con los niveles de testosterona libre.³⁴

En una revisión de los efectos y riesgos de la remplazo de testosterona Bassil, ALkaade y Morley³⁵ anotan que los ensayos clínicos para evaluar los efectos de la terapia de reposición hormonal sobre las funciones cognitivas y la memoria son todos relativamente pequeños y de duración corta, y han mostrado resultados mixtos. Los estudios disponibles son muy antiguos, y no se han replicado en los años recientes. La evidencia disponible para afirmar los efectos positivos sobre las funciones cognitivas es escasa y antigua. Los estudios más recientes y con un diseño de ensayo clínico presentan resultados contradictorios.

En conclusión, existe evidencia nivel 4 que vincula los niveles de testosterona en los hombres mayores e hipogonadismo con las funciones cognitivas y el estado de ánimo depresivo. Sin embargo la evidencia de la efectividad de la terapia se remplazo de testosterona como intervención terapéutica en estas condiciones es aun no concluyente.

Conclusiones

Los beneficios de la terapia de remplazo de testosterona resultan claros en los pacientes con indudable hipogonadismo, es menos clara la evidencia cuando hablamos de hombres con valores normales bajos de la misma. La evidencia del beneficio del tratamiento de la testosterona en pacientes con hipogonadismo en la disminución del deseo sexual, la disfunción eréctil, la disminución de la densidad mineral ósea de la columna lumbar, la fuerza y masa muscular.

Es necesario contar con más estudios clínicos de largo plazo y que incluyan un mayor número de pacientes para poder tener respuestas a las varias preguntas que aun no tienen una respuesta clara.

Consideraciones finales

1. El tratamiento de reemplazo de testosterona tiene efectos beneficiosos sobre la función sexual del paciente cuando los niveles de testosterona son bajos o normal-bajos (**Nivel de Evidencia 1**).
2. Cuando se demuestran niveles bajos de testosterona y hay fallas en la terapia con inhi-

bidores de fosfodiesterasa, se puede considerar la terapia combinada con testosterona (**Nivel de Evidencia 2**).

3. La TRT tiene función en el tratamiento de la disminución de la fuerza muscular en los hombres con ADAM (**Nivel de Evidencia 2**).
4. La TRT reduce la grasa corporal y aumenta la masa corporal magra (**Nivel de Evidencia 1**).
5. La TRT mejora la densidad ósea en la columna vertebral (Nivel de evidencia 1) y en la cadera (**Nivel de Evidencia 3**).
6. La TRT puede ser importante para la prevención de fracturas en hombres mayores (**Nivel de Evidencia 3**).
7. La terapia de reemplazo de testosterona mejora varios parámetros relacionados con el síndrome metabólico (**Nivel de Evidencia 1**).
8. La TRT tiene un efecto positivo en los marcadores subdisarios de la salud cardiovascular y en la reducción de factores de riesgo cardiovascular en hombres con hipogonadismo (**Nivel de Evidencia 3**).
9. La evidencia de la eficacia de la terapia de reemplazo de testosterona como una intervención terapéutica para la mejora de las funciones cognitivas aún no es concluyente.

Referencias

1. Snyder, P. Hypogonadism in Elderly Men — What to Do Until the Evidence Comes. *N Engl J Med* 2004. 29: 350;5.
2. Wang C , Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros J-J, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FCW. The new ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations on the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males provide updated evidence-based information for clinicians who diagnose and treat patients with adult onset, age related testosterone deficiency. *International Journal of Impotence Research* (2009) 21, 1–8; doi:10.1038/ijir.2008.41.
3. OCEBM Levels of Evidence Working Group*. “The Oxford 2011 Levels of Evidence”. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
4. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A, Isidori A, Fabbri A, Lenzi A. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Oct;63(4):381-94.
5. 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 Aug;172(2):658-63.
6. Buvat J, Montorsi F, Maggi M, Porst H, Kaipia A, Colson MH, Cuzin B, Moncada I, Martin-Morales A, Yassin A, Meuleman E, Eardley I, Dean JD, and Shabsigh R. 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.
7. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997.127(5 Suppl):990S–991S.
8. Roy TA, Blackman MR, Harman SM, Tobin JD, Schrager M, Metter EJ. Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002. 283:E284–E294.
9. van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and

- body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3276–3282.
10. Schaap LA, Pluijm SM, Smit JH, van Schoor NM, Visser M, Gooren LJ, Lips P The association of sex hormone levels with poor mobility, low muscle strength and incidence of falls among older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:152–160.
 11. Hyde Z, Flicker L, Almeida OP, Hankey GJ, McCaul KA, Chubb SA, Yeap BB Low free testosterone predicts frailty in older men: the health in men study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jul;95(7):3165–72. Epub 2010 Apr 21.
 12. O'Connell MD, Tajar A, Roberts SA, Wu FC Do androgens play any role in the physical frailty of ageing men? *Int J Androl*. 2011 Jun;34(3):195–211. doi: 10.1111/j.1365-2605.2010.01093.x. Epub 2010 Aug 17.
 13. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, Eder R, Tennstedt S, Ulloor J, Zhang A, Choong K, Lakshman KM, Mazer NA, Micek R, Krasnoff J, Elmi A, Knapp PE, Brooks B, Appleman E, Aggarwal S, Bhasin G, Hede-Brierley L, Bhatia A, Collins L, LeBrasseur N, Fiore LD, Bhasin S. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010 Jul 8;363(2):109–22. Epub 2010 Jun 30.
 14. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, Weber T, Berman N, Hull L, Swerdloff RS. 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 May;89(5):2085–98.
 15. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, Lenzi A, Fabbri A. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Sep;63(3):280–93.
 16. Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uruga MV, Caples SM, Erwin PJ, Montori VM Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials 2006 Jun;91(6):2011–6. Epub 2006 May 23.
 17. LeBlanc ES, Nielson CM, Marshall LM, Lapidus JA, Barrett-Connor E, Ensrud KE, Hoffman AR, Laughlin G, Ohlsson C, Orwoll ES; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. The effects of serum testosterone, estradiol, and sex hormone binding globulin levels on fracture risk in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Sep;94(9):3337–46. Epub 2009 Jul 7.
 18. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr, International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–5.
 19. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F, Lenzi A, Forti G, Mannucci E, and Maggi M. Testosterone and metabolic syndrome: A meta-analysis study. *J Sex Med* 2011;8:272–283.
 20. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, et. al. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. *Heart* 2004;90:871–76.
 21. Whitsel EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, Anawalt BD, Siscovick DS. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. *American Journal of Medicine* 2001;111:261–69.
 22. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism* 2010;95:2560–75.

23. Page ST, Mohr BA, Link CL, O'Donnell AB, Bremner WJ, Mckinlay JB. Higher testosterone levels are associated with increased high-density lipoprotein cholesterol in men with cardiovascular disease: results from the Massachusetts Male Aging Study. *Asian Journal of Andrology* 2008;10:193–200.
24. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Rosano G, Isidori AM, Lenzi A, and Spera G. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middleaged men with late onset hypogonadism and metabolic syndrome: Results from a 24-month, randomized double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med* 2010;7:3495–3503.
25. Shores M, M., Mocerri V, M., Sloan K, L, , Matsumoto A, M., Kivlahan D, R., Low testosterone levels predict incident depressive illness in older men: effects of age and medical morbidity. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005;66(1):7–14.
26. Wang C, Alexander G, Berman N, et al. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men a clinical research center study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1996;81(10): 3578–83.
27. Orengo C, A, Fullerton L, Kunik M, E., Safety and efficacy of testosterone gel 1% augmentation in depressed men with partial response to antidepressant therapy. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2005;18(1): 20–24.
28. Zarrouf F, A, Artz S, Griffith J, Sirbu C, Kommor M. Testosterone and depression: systematic review and metaanalysis. *Journal of Psychiatric Practice* 2009;15(4):289–305.
29. Amiaz R, Seidman S, N. Testosterone and depression in men. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2008;15(3):278–83.
30. Shamlan N, T, Cole M, G., Androgen treatment of depressive symptoms in older men: a systematic review of feasibility and effectiveness. *Canadian Journal of Psychiatry* 2006;51(5):295–99.
31. Zarrouf FA, Artz S, Griffith J, Sirbu C, Kommor M. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract.* 2009 Jul;15(4):289-305.
32. Amore M, Innamorati M, Costi S, Sher L, Girardi P, Pompili M Partial androgen deficiency, depression, and testosterone supplementation in aging men. *Int J Endocrinol.* 2012;280724. Epub 2012 Jun 7.
33. Muller M, Aleman A, Grobbee D, E., E. H. F. de Haan E, H,F., van der Schouw Y, T., Endogenous sex hormone levels and cognitive function in aging men: is there an optimal level? *Neurology* 2005;64(5):866–71.
34. Thilers P, P, MacDonald S, W,S, , Herlitz A. The association between endogenous free testosterone and cognitive performance: a population-based study in 35 to 90 year-oldmen and women. *Psychoneuroendocrinology* 2006.;31(5):565–76.
35. Bassil N, Alkaade S, Morley JE The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review *Ther Clin Risk Manag.* 2009 Jun;5(3):427-48. Epub 2009 Jun 22.

Capítulo 9

Reposición de testosterona en casos especiales: Hepatopatías, Nefropatías, VIH, Hiperplasia Prostática Benigna, Depresión



Hepatopatías crónicas

El hipogonadismo asociado a la enfermedad hepática crónica terminal es responsable de una gran cantidad de síntomas y signos tales como eritema palmar, telangiectasias, disminución y cambios en la distribución del vello sexual, pérdida de densidad mineral ósea (DMO), ginecomastia, atrofia testicular, y disfunción sexual.

La base fisiopatológica de estos eventos atribuiría la presentación del hipogonadismo hiperestrogénico característico en estos pacientes a procesos de hiperestrogenemia, aumento síntesis SHBG, disminución de la síntesis de testosterona, disfunción hipotálamo-hipofisaria e hipertensión portal.

La prevalencia de hipogonadismo en pacientes cirróticos ha sido reportada en 50-75 %.¹

La *terapia de reemplazo hormonal con testosterona* (TRT) transcutánea (que no tiene metabolismo hepático de 1er paso) en este grupo de pacientes ha resultado en aumento de la fuerza muscular, mejoría de la ginecomastia, y resultados contradictorios sobre cambios en de la DMO. No se encuentra en la literatura efectos de la TRT sobre el perfil lipídico en este grupo de pacientes.^{2,3}

Insuficiencia renal crónica

La disfunción gonadal es un hallazgo frecuente en hombres con enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal. La deficiencia de testosterona, usualmente acompa-

ñada por elevación en la concentración sérica de gonadotrofinas, se encuentra presente en 26-66% de hombres con diferentes grados de IRC, lo que ha hecho sugerible la pesquiza de hipogonadismo en esta condición mórbida.⁴

El hipogonadismo I° y II° e hiperprolactinemia presentes en la uremia son de origen multifactorial y en raras oportunidades mejora tras la iniciación de diálisis, encontrándose normalización de ambas entidades (endocrinas y urémica) posterior al trasplante renal en la mayoría de los casos.

Los hallazgos de los diferentes estudios clínicos demuestran mejoría en la eritropoyesis, líbido y función eréctil, así como incremento de masa y fuerza muscular, tras el empleo supervisado y estricto de preparaciones androgénicas.^{5,6} En tanto el paciente esté en diálisis la retención de líquidos asociado a la administración de testosterona exógena es manejable. Respecto de mayores riesgos cardiovasculares asociados a TRT, la información disponible en la literatura científica al respecto no sostiene esta suposición.⁶

La testosterona exógena puede administrada ser por cualquiera de las vías habituales a la TRT en los pacientes con enfermedad renal crónica terminal.

VIH/SIDA

El hipogonadismo, ya bien sea primario o secundario ha sido frecuentemente asociado a pacientes con VIH positivo, con una prevalencia del 20 % y hasta del 25% en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral.⁷

La edad y la duración de la infección en pacientes con VIH positivo, son factores de riesgo para el desarrollo de hipogonadismo.⁴

A pesar de la poca especificidad, los síntomas clínicos de fatiga, pérdida de energía, cambios en estado de ánimo, irritabilidad y disminución de capacidad cognitiva predominan sobre los síntomas característicos de hipogonadismo (disfunción eréctil, pérdida de deseo sexual, ginecomastia, etc).

Se ha observado que en hombres jóvenes con HIV, aun en fases tempranas de la enfermedad, factores tales como bajo recuento de CD4, pérdida de peso, uso de retrovirales y/o esteroides, entre otros, determinan la ocurrencia de hipogonadismo.

Debido a la alta prevalencia y a la presentación clínica atípica de hipogonadismo en estos pacientes, se recomienda el tamizaje precoz de rutina.⁷

Es de notar que por encontrarse la infección por HIV asociada a un aumento de la SHBG, el diagnóstico de hipogonadismo debe hacerse principalmente por determinación de testosterona libre.^{4,7,8}

Depresión

La depresión es una enfermedad que cursa con síntomas afectivos, motivacionales, conductuales, cognitivos y fisiológicos. La depresión tiene una alta prevalencia en la población general (15%). Aunque más frecuente en mujeres (3/2) su expresión es más grave en los hombres por mayor riesgo suicida.

La depresión es comórbida a diversas enfermedades médicas y está asociada a deterioro de la función sexual.

Bajos niveles de testosterona han sido asociados a un incremento en el riesgo de sínto-

mas depresivos y depresión.⁹ Existe una sobreposición entre la sintomatología de hipogonadismo y de depresión, lo que queda evidente en la clínica y en la similitud de instrumentos de evaluación de estas condiciones en el Inventario de Deficiencia de Androgenos en Envejecimiento Masculino (ADAM) y el Inventario de Depresión de Beck (BDI).

<u>ADAM</u>	<u>BDI</u>
¿Ha disminuido la libido?	Yo tengo menos interés en el sexo
¿Ha perdido energía?	Yo tengo que esforzarme mucho para hacer algo
¿Ha disminuido el disfrute de la vida?	Yo no disfruto de las cosas como antes
¿Está triste o gruñón?	Yo me siento triste/ me irrito más que antes
¿Desmejorado su cap. para deporte?/ trabajo?	Me canso demasiado para hacer las cosas.

El bloqueo androgénico total para el tratamiento del cáncer prostático produce trastornos depresivos del ánimo.

El Síndrome Metabólico se ha asociado a hipogonadismo y a un aumentado riesgo de síntomas depresivos. También se ha demostrado que la obesidad se asocia a hipogonadismo y a síntomas depresivos.

La depresión, la disfunción eréctil y la enfermedad isquémica coronaria comparten factores de riesgo comunes: edad, diabetes, dislipidemia, hipertensión, obesidad, enfermedad vascular, sedentarismo y tabaquismo.¹⁰

Estudios recientes reportan disminución de la respuesta a la THT con T en pacientes con depresión.¹¹

La testosterona mejora la respuesta al tratamiento de la depresión con Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina - ISRS.^{12,13}

Consideraciones finales

1. Apesar que existe evidencia de elevada prevalencia de hipogonadismo en los pacientes con hepatopatías crónicas, no encontramos información suficiente que soporte el tratamiento de TRT en pacientes hepatopatía crónica, sugiriéndose mayor investigación de alta calidad en estos pacientes (**Nivel de Evidencia 4**).
2. Por lo anterior aunque existen datos alentadores que sugieren posibles efectos benéficos de la TRT en pacientes con enfermedad renal crónica, se requieren mayores estudios dirigidos a conocer eficacia y seguridad de la misma (**Nivel de Evidencia 3**).
3. Los beneficios del tratamiento TRT en pacientes con HIV/SIDA han sido demostrados sobre la libido, la energía y los puntajes de depresión, la masa muscular y aumento de peso, recomendándose el tratamiento preferiblemente con presentación de administración intramuscular ya que consigue niveles circulantes más altos de testosterona (**Nivel de Evidencia 2**).
4. Se recomienda la pesquisa de hipogonadismo en pacientes con depresión mayor y/ o síntomas depresivos asociados a SMets u obesidad (**Nivel de Evidencia 2**).
5. Se recomienda la pesquisa de depresión en pacientes con hipogonadismo (**Nivel de Evidencia 2**).
6. Se recomienda el tratamiento antidepressivo concomitante en adición a TRT (**Nivel de Evidencia 2**).

Referencias

1. Levalle O, Allani C, Aszpis y cols. 2° Consenso argentino sobre patologías endocrinológicas. *Rev Arg Endoc Metab* 2007; 44:133-140.
2. Neff G, O'Brien C, Montalbano M, y cols. Beneficial effects of topical testosterone replacement in patients with end-stage liver disease. *Dig Dis Sci* 2004; 49:1186-1189.
3. Yurci A, Yucesoy M, Unluhizarci K, y cols. Effects of testosterone gel treatment in hypogonadal men with liver cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastrol* 2011; 35: 845—854.
4. Bashin S, Cunningham G, Hayes F, y cols. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society clinical practice guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1995-2010.
5. Iglesias P, Carrero JJ, Diez JJ. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *J Nephrol* 2012; 25:31-42.
6. Johansen KL. Testosterone metabolism and replacement therapy in patients with end-stage renal disease. *Sem Dial* 2004; 17:202-208.
7. Moreno-Perez O, Escoín C, Serna-Candel C, y cols. The determination of total testosterone and free-testosterone (RIA) are not applicable to the evaluation of gonadal function in HIV-infected males. *J Sex Med* 2010; 7:2873-2883.
8. Mylonakis E, Koutkia P, Grinspoon S. Diagnosis and treatment of androgen deficiency in human immunodeficiency virus-infected men and women. *Clin Infect Dis* 2001; 33:857-64.
9. Parker A, Tavlarides A, Diehl NN, y cols. Evaluation of baseline testosterone levels, prostate cancer agresiveness, depression and erectyle dysfunction in men undergoing treatment for localized prostate cancer. *ISSM Meeting 2012, A107*.
10. Barrett-Connor E, Muhlen V, Kritz-Siverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:573-577.
11. Shin HS, Park J, Moon K, Kim K. The effect of testosterone replacement in men with testosterone deficiency syndrome on cognitive performance and depression. *J Sex Med* 2012; 9 (Suppl 4) 238.
12. Hackett G, Bhartia M, Cole N. Depression significantly reduce the response to testosterone therapy in men with type 2 diabetes and hypogonadism. *J Sex Med* 2012; 9 (suppl 4):240.
13. Rosen R. Interplay between depression and sexual health. *ISSM Meeting 2012, Chicago, USA*.

Capítulo 10

Reposición de testosterona en hombre tratado por cáncer de próstata



La disminución de la producción de testosterona durante el envejecimiento combinado con el incremento de la longevidad humana ha hecho que el diagnóstico del síndrome de deficiencia de testosterona (STD) haya aumentado considerablemente, la incidencia de nuevos casos en USA ha sido estimada en unos 500 mil nuevos casos por año en hombres en una edad entre 40 y 69 años¹ y de estos 5.6% son clínicamente sintomáticos.² Resultados similares han sido reportados en los estudios europeos multinacionales de envejecimiento masculino.³

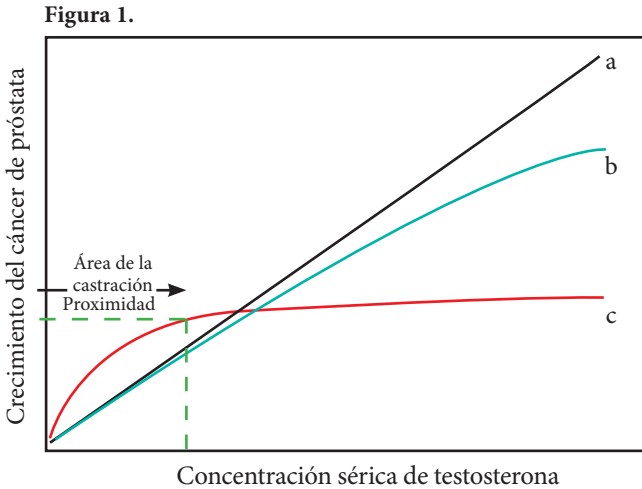
Basado en los beneficios potenciales que ha brindado la testosterona muchos hombres han sido colocados en terapia de remplazo hormonal lo que ha llevado a que el numero de prescripciones de los productos con testosterona se incremente en mas de 5 veces desde el año de 1993.⁴

Aunque la relación entre los andrógenos y el desarrollo del cáncer de próstata está todavía en desarrollo, los datos actuales demuestran que hay un riesgo de aproximadamente 1% de diagnóstico de cáncer de próstata en individuos en programas de terapia de reposición hormonal con testosterona.⁵

En 1941, Huggins y Hoddges demostraron que la disminución de testosterona por castración causaba en el cáncer de próstata metastásico una regresión y que la administración de testosterona exógena favorecía el desarrollo del cáncer.⁶ Nosotros sabemos actualmente que la correlación de incremento de la testosterona y un aumento en la incidencia de cáncer de próstata no son claras. De otro lado los niveles de andrógenos disponibles no son los únicos factores que influyen la iniciación del cáncer de próstata. La incidencia de hipogonadismo en el paciente con cáncer de próstata puede ser la misma o aún mas grande que la observada en la población general. Por ejemplo Rhoden y Morgentaler demostraron que 15% de hombres hipogonádicos con PSA menor o igual a 4, tenían biopsias positivas, implicando que la presencia de cáncer de próstata estaba en una tasa similar a la encontrada en pruebas de *screening* de cáncer para hombres con PSA con valores menores a 4.0 ng/dl.⁷ En un estudio relacionado, el cáncer fue detectado en 21% de hombres con

un nivel de testosterona bajo de 250 ng/dl o menos, comparado con 12% con un nivel de testosterona de 250 ng/dl.⁸ Concluyendo que la incidencia de cáncer de próstata fue mas alta en hombres con niveles séricos menores de testosterona que en aquel estudio.

Fisiológicamente para el desarrollo de la próstata son indispensables los andrógenos, sin embargo varios estudios sugieren que el efecto que el estímulo de la testosterona no es indefinido. Flower y Whitmore reportaron en 1981, su experiencia con la administración de testosterona en pacientes con metástasis óseas por Ca de próstata.⁹ Los autores encontraron que en los pacientes no tratados previamente, la administración de testosterona podía tener un efecto inicialmente benéfico, mientras que en los paciente con castración o tratados con estrógenos, tenían un evolución desfavorable. Los autores concluyeron que los pacientes con cáncer metastásico de próstata son ampliamente dependientes del nivel sérico de testosterona previo al tratamiento, esta teoría fue difundida ampliamente por Morgentaler et al. Quien sugiere que después de cierta concentración sérica de testosterona, los andrógenos tienen un limitado efecto para estimular el crecimiento del cáncer de próstata figura 1.¹⁰



Posterior incrementos de niveles séricos de testosterona no llevan a un incremento en la estimulación prostática debido a que la unión de los receptores androgénicos intraprostáticos está saturada. Datos de los estudios de uniones en tejidos de rata, perro y humano, han demostrado que la máxima unión de los andrógenos a los receptores androgénicos está entre 2-3 nM¹¹ lo cual es muy bajo. Es importante considerar que esta observación se basa en estudios experimentales y que pruebas definitivas de esta teoría necesitan confirmación en estudios clínicos.

Remplazo testosterona posterior a prostatectomía radical

Identificamos publicados en la literatura mas de 475 hombres que se les practicó prostatectomía radical para el tratamiento del cáncer de próstata y que fueron sometidos posteriormente a Terapia de Remplazo Hormonal con testosterona (TRT).¹²⁻²⁰ Corroborando esos datos, con un seguimiento que varía de 1 a 132 meses, hubo apenas un aumento en el PSA en 2 pacientes, con un estudio anátomo-patológico mostrando tumores de alto riesgo en ambos casos (Gleason 4 + 4, 12 meses posterior a TRT con gel de testosterona) (Tabla 1).

Tabla 1. TRT post Prostatectomía Radical.

Autor	n	Seguimiento (meses)	Recurrencia bioquímica
Kaufman 2004 ¹²	7	24-132	0
Agarwal 2005 ¹³	10	9-19	0
Nabulsi et al., ¹⁴	22	14-30	1*
Carrion 2008 ¹⁵	14	12 (media)	0
Khera 2009 ¹⁶	57	1-99	0
Sommer 2010 ¹⁷	69	6-72	0
Sathyamoorthy et al., ¹⁸	133	12 (media)	0
Matsushita et al., ¹⁹	71	25+/-23 (media)	1*
Patuszak et al., ²⁰	92	1-49.5m	0
Total	475		2 (0.4%)

*En 1 paciente con PSA aumentado

Otras modalidades de tratamiento de cáncer de próstata y terapia de remplazo hormonal

La TRT viene siendo ofrecida, no solo para hombres tratados para cáncer de próstata con prostatectomía radical, si no también con otras modalidades de tratamiento.

Radioterapia

La radioterapia es una opción de tratamiento para muchos pacientes con cáncer de próstata. Es de notar que al no haber material para ser evaluado desde el punto de vista anátomo-patológico post quirúrgico, puede haber un sub o sobre estadificación del tumor con la biopsia, pudiéndonos llevar a una evaluación errónea del pronóstico del tumor.

En la literatura encontramos un reporte de 21 hombres portadores de cáncer de próstata, con hipogonadismo sintomático posterior a radioterapia y tratados con terapia de remplazo hormonal.¹⁶⁻¹⁹ Hubo un aumento transitorio de PSA en apenas 1 paciente, que al interrumpir el TRH, regresó a niveles de normalidad (Tabla 2).

Tabla 2. TRT post Radioterapia.

Autor	n	Seguimiento (meses)	Recurrenciabioquímica
Morales 2008 ²¹	5	6-27	0
Patuszak et al. ^{22*}	10	0.0-23.7	0
Davilla et al. ²³	6	9	0
Total	21		0 (0%)

*Radioterapia o Braquiterapia

Braquiterapia

La braquiterapia produce radiación del tejido prostático mediante la inserción de semillas radioactivas. En la literatura encontramos 31 pacientes tratados con braquiterapia por cáncer de próstata y después tratados con TRT debido a hipogonadismo sintomático.²⁰ En ninguno de ellos hubo aumento del PSA después de este tratamiento (Tabla 3).

Tabla 3. TRT post Braquiterapia.

Autor	n	Seguimiento (meses)	Recurrencia bioquímica
Sarosdy ²⁴	31	18-108	0
Total	31		0 (%)

Orquiectomía

La orquiectomía es un tratamiento realizado en los casos de cáncer de próstata avanzado en donde la cirugía y la radioterapia no están indicadas o que posterior a estos tratamientos no hubo respuesta. Hasta hace un poco tiempo podía ser considerada como una herejía realizar la TRT en hombres con cáncer de próstata avanzado tratados con bloqueo hormonal. Encontramos en la literatura 5 pacientes en estas condiciones.²⁵ Los autores definieron arbitrariamente el valor de PSA < 12 para ofrecer la TRT para hombres con testosterona sérica baja y síntomas severos de hipogonadismo. Todos estos hombres tenían disminución acentuada de la calidad de vida. Se observó que, después de un seguimiento de 30 meses de TRT, no hubo aumento significativo del PSA ni recurrencia del tumor (Tabla 4).

Tabla 4. TRT post Orquiectomía.

Autor	n	Seguimiento (meses)	PSA antes de TRH(ng/dL)	PSA después de TRH(ng/dL)
Netto 2006 ²⁵	5	18-30	2,0-7,4	4,5-8,4

Tratamientos múltiples

Brawer²⁶ publicó el seguimiento de un paciente que fue sometido a prostatectomía radical (Gleason 4 + 4) y que evolucionó con recurrencia bioquímica de la enfermedad (aumento del PSA) quien fue tratado con bloqueo hormonal con Goserelin (análogo LH-RH) y radioterapia. Este paciente presentó testosterona sérica baja, y cuadro de hipogonadismo severo. Después de 16 meses del uso de Goserelin fue iniciado con TRT. El seguimiento después 14 meses posterior al inicio de testosterona el PSA se mantuvo indetectable (Tabla 5).

Tabla 5. TRT post múltiples tratamientos para CaP.

Autor	n	Seguimiento (meses)	Recurrencia bioquímica
Brawer 2004 ²⁶	1	14	0 (0%)

TRT en hombres con cáncer de próstata no tratada

Morgentaler²⁷ en 2011, publicó una serie de 13 hombres con diagnóstico de cáncer de próstata que optaron por vigilancia activa. Todos esos hombres eran portadores de hipogonadismo sintomático. En 6 pacientes el diagnóstico de cáncer fue hecho después del inicio de la TRT y ellos decidieron continuar la TRT. En los otros 7 el diagnóstico de cáncer de próstata fue hecho antes de iniciar la TRT. No hubo aumento significativo del PSA durante 34 meses de seguimiento (seguimiento promedio de 18 meses) (Tabla 6). A 6 pacientes se les practicó biopsias de control: en 2 de ellos no se encontró cáncer de próstata. En otros 2 tampoco se encontró cáncer de próstata si no solo lesión intraepitelial de alto grado (HG-PIN). En otro paciente el Gleason subió de 6 a 7 y el optó por la prostatectomía radical. En otro paciente el Gleason subió de 6 a 7 y en otras 2 biopsias consecutivas el Gleason fue de 6, y el paciente siguió con la TRT en vigilancia activa para el cáncer de próstata.

Tabla 6. TRT en hombres con CaP sin tratamiento.

Autor	n	Seguimiento (meses)	PSA antes de TRT(ng/dL)	PSA después de TRT(ng/dL)
Morgentaler 2011 ²⁷	13	3-34	0,6-15,5	0,9-9,2

Encontramos 546 hombres con cáncer de próstata sometidos a diversos tipos de tratamientos para el CaP y hombres con CaP sin tratamiento, que fueron sometidos a Terapia de Reemplazo con Testosterona. De estos con un seguimiento que va de 3 a 132 meses, hubo un aumento del PSA en apenas 2 pacientes (0,36%) (Tabla 7).

Tabla 7. Aumento del PSA en hombres con CaP y TRT.

Tipo de tratamiento Para el CaP	n	Seguimiento (meses)	Aumento del PSA
Prostatectomía Radical	475	1-132	2
Radioterapia	21	0.0-27	0
Braquiterapia	31	18-108	0
Orquiectomía	5	18-30	1 – 0
Tratamientos Múltiples	1	14	0
Sin tratamiento	13	3-34	0
Total	546	3-132	2 (0.36%)

Interrogantes que quedan por contestar?

En qué pacientes con cáncer de próstata este tratamiento estaría indicado?

Puede ser utilizado en paciente de alto riesgo?

Cuánto tiempo posterior al tratamiento del CaP?

Con cuánto de PSA podemos iniciar una terapia de reemplazo hormonal?

Cómo hacer el control del cáncer: con biopsias periódicas o solo con PSA?

Estas preguntas deben ser contestadas con la realización con estudios aleatorizados controlados con placebo, en una serie estadísticamente significativa de pacientes.

Consideraciones finales

1. Los hombres tratados exitosamente por cáncer de próstata y que padezcan de hipogonadismo confirmado y sintomático, son candidatos de reemplazo hormonal con testosterona después de un intervalo prudente (dependiendo del tipo de tratamiento del cáncer), y si ya no hay evidencia de cáncer residual (**Nivel de Evidencia 4**).
2. Los riesgos y beneficios deben ser claramente entendidos por el paciente y el seguimiento debe ser sumamente cuidadoso (**Nivel de Evidencia 4**).
3. Los datos de seguridad son limitados, pero reportes iniciales al respecto lo están validando. Sin embargo, los médicos deben actuar con precaución junto con un conocimiento adecuado de las ventajas y desventajas que la terapia androgénica implica en esta especial circunstancia (**Nivel de Evidencia 4**).

Referencias

1. Araujo AB, O'Donnell AB, Bambilla DJ et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-age and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89 : 5920–6.

2. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92 : 4241–7.
3. Wu FC, Tajar A, Pye SR et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors. *J Clin Endoc Metab* 2008; 934.
4. Bhasin, S. and Buckwalter. J. Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time as not jet come. *J. Androl*, 22: 718, 2001 .
5. Bhasin, S. and Col. Manging the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan. *J. Androl*. 24: 299, 2003.
6. Hugging C, Hodges CV, Studies on prostatic cancer: The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate 1941 *J. Urol* 2002, 168: 9-12.
7. Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer : Results of one year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplastic. *J. Urol* 2003; 170 2348-51.
8. Morgentaler A. , Rhoden EL. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with PSA levels of 4.0 ng-dl or less. *Urology* 2006, 68: 1263-7.
9. Fowler Jr JE, Whitmore Jr WF. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981;126:372–5.
10. Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen- dependent growth. *Eur Urol* 2009;55:310–21.
11. Traish AM, Williams DF, Hoffman ND, Wotiz HH. Validation of the exchange assay for the measurement of androgen receptors in human and dog prostates. *Prog Clin Biol Res* 1988;262: 145–60.
12. Kaufman JM , Graydon J. Androgen Replacement after curative radical ;prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2004;172: 920-922
13. Agarwal PK, Oefelein MG.: Testosterone Replacement Therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol* 2005;173:533-536
14. Nabulsi O, Tal R, Gotto G, et al.: Outcomes analysis of testosterone supplementation in hypogonadal men following radical prostatectomy. *J Urol* 2008, 179(Suppl):426–427.
15. Carrion RE, Lockhart JL, Salup R, Hall MK, Arison CN, Davila HH.: Analysis of the PSA response after testosterone supplementation in patients who have previously received management for their localized prostate cancer. *J Urol* 2008; 179(suppl 4):428.
16. Khera M, Grober ED, Najari B, Colen JS, Mohamed O, Lamb DJ, Lipshultz LI. Testosterone Replacement Therapy Following Radical Prostatectomy. *J Sex Med* 2009;6:1165-1170.
17. Sommer F, Isbam Hendrik, Fish Margit, et al. Testosterone treatment after radical prostatectomy for pathologically organ-confined prostate cancer: results from a multi-institutional study. American Urological Association Meeting (AUA),2010 Abstract 1496.
18. Sathyamoorthy K, Stein M, Mohammed O, et al.: Testosterone replacement therapy in high risk patients following radical prostatectomy [abstract 1498]. *J Urol* 2010, 183(Suppl):e577.
19. Matsushita K, Katz D, Stember D, Nelson C, Mulhall J. Analysis of the safety and efficacy of testosterone supplementation following radical prostatectomy. *J Sex Med* 2012; 9(suppl 4):183-298.
20. Patuszak AW, Pearlman AM, Liu JS, Lipshultz LI, Miles BJ, Khera M. Testosterone replacement therapy in patients with high risk prostate cancer after radical prostatectomy: long-term follow-up. American Urological Association Meeting (AUA), Abstract 1487, p.176, 2012.
21. Morales A, Black AM, Emerson LE. Testosterone Administration to Men with Testosterone Deficiency Syndrome (TDS) after External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *BJU Int* 2008;103:62-64.
22. Pastuszak AW, Pearlman AM, Lipshultz LI, Khera M. Testosterone replacement therapy after radiation therapy for prostate cancer. American Urological Association Meeting (AUA), Abstract 1489, p. 176 , 2012.
23. Davila HH, Arison CN, Hall MK, et al.: Analysis of the PSA response after testosterone supplementation in patients who previously received management for their localized prostate cancer [abstract]. *J Urol* 2008, 179(Suppl):428.
24. Sarosdy MF. Testosterone Replacement for Hypogonadism After Treatment of Early Prostate Cancer with Brachytherapy. *Cancer* 2007; 109 (3):536-541.
25. Netto Jr NR, Ferreira U, Leitaó VA, et al. Intermittent androgen replacement for intense hypogonadism symptoms in castrated patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9:39-41.
26. Brawer MK. Testosterone Replacement Therapy for a Man with prostate Cancer. *Rev Urol* 2004;6(supp 6)-S35-S37.
27. Morgentaler A, Lipshultz LI, Bennett R, et al. Testosterone Therapy in Men With Untreated Prostate Cancer. *J Urol* 2011;185:1256-1261.

