

ARTÍCULOS ESPECIALES

Proyecto de las recomendaciones de prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la andropausia o hipogonadismo de inicio tardío de la Sociedad Latino Americana para el Estudio del Hombre Maduro (LASSAM)

C. Pérez-Martínez^a, S. Ureta Sánchez^b, I.B. Vargas Días^a, L. Gómez^c, L. Zegarra-Montes^d, J.F. Uribe-Arcila^e, R. Fragas-Valdez^f y R. Szemati^g

^aCentro de Urología Avanzada. Ciudad Delicias. Chihuahua. México.

^bServicio de Urología. Hospital Español de la Ciudad de México. Distrito Federal. México.

^cServicio de Urología. Hospital Universitario. Monterrey. Nuevo León. México.

^dServicio de Urología. Clínica San Felipe. Lima. Perú.

^eSociedad Colombiana de Urología. Medellín. Colombia.

^fServicio de Urología. Comandante Hospital Manuel Fajardo. La Habana. Cuba.

^gServicio de Urología. Instituto Clínico La Floresta. Caracas. Venezuela.

RESUMEN

La edad de la población mundial está aumentando, se proyecta un incremento de la población mayor de 65 años de edad desde 400 millones en 2003 hasta 1.500 millones en 50 años. Se espera el mayor incremento en los países en desarrollo, aumentando el número de incapacitados e inválidos por las enfermedades relacionadas con la edad, provocando un desastre social y económico si no se toman medidas preventivas urgentes y adecuadas.

Se discuten las manifestaciones clínicas y bioquímicas del hipogonadismo de inicio tardío (LOH), los efectos de la testosterona y otras hormonas (hormona de crecimiento, tiroxina, leptinas, etc.), su relación con la hiperplasia prostática y el cáncer de próstata (CaP), osteoporosis, síndrome metabólico y la obesidad.

El uso de la testosterona mejora la calidad de vida de los hombres con LOH, y aleja los efectos de las enfermedades degenerativas y las incapacidades relacionadas. El manejo del LOH es eminentemente multidisciplinario, tomando como referencia la seguridad prostática y la consulta urológica cuando se requiera, con un seguimiento por el médico de primer contacto, y la participación activa de las especialidades afines. Se proponen recomendaciones de diagnóstico, tratamiento, seguimiento y prevención del LOH en el hombre latino americano, que deben ser adaptadas a cada caso.

Palabras clave: Hipogonadismo. Testosterona. Hombre latino. Envejecimiento.

Este trabajo será presentado en el Congreso LASSAM de Cancún, Qna. Roo, México, del 23 al 26 de junio de 2005.

Correspondencia: C. Pérez-Martínez.

Centro de Urología Avanzada. Ciudad Delicias. Chihuahua. México.

Correo electrónico: lassamvp@prodigy.net.mx

ABSTRACT

Project for recommendations on the prevention, diagnosis, treatment and follow-up of andropause and late onset hypogonadism of the Latin American Society for the Study of the Aging Male

The projected increase in the population aged more than 65 years is from 400 million in 2003 to 1,500 million in 50 years' time. The greatest increase is expected to occur in developing countries, increasing the number of people with disabilities and age-related diseases. Unless suitable preventive measures are taken urgently, these changes could lead to a social and economic disaster.

The clinical manifestations of late onset hypogonadism (LOH), the effects of testosterone and other hormones (growth hormone, thyroxine, leptin, etc.), their relationship with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer, metabolic syndrome, osteoporosis and obesity are discussed.

Because of its direct preventive action on degenerative diseases and age-related disabilities, the use of testosterone increases quality of life in men with LOH. The approach to LOH should be multidisci-

nary, combining prostate safety and urological consultation, when required, with close follow-up by the general practitioner and the active participation of relevant specialists. Recommendations for the diagnosis, treatment, follow-up and prevention of LOH in Latin American men are proposed. These recommendations should be adapted to each patient.

Palabras clave: Hypogonadism. Testosterone. Latin American men. Aging.

INTRODUCCIÓN

La edad de la población mundial está aumentando progresivamente¹. La mejora en los servicios sanitarios y en la salud pública (gracias al agua potable, las vacunas, el avance médico) y el uso de los antibióticos han incrementado la esperanza de vida^{2,3}.

En el año 2000 había unos 6.168 millones de habitantes en el planeta y la proyección de la Organización Mundial de la Salud (WHO/OMS) es de 9 mil millones para el año 2050. Hoy día, las personas > 65 años de edad representan unos 400 millones y el 80% vive en países en desarrollo; se prevé un incremento del 400% en este grupo de edad para alcanzar los 1.500 millones de personas mayores en el año 2050. En vista de que las poblaciones se han estabilizado en los países desarrollados, se espera que este incremento se dé mayoritariamente en los países en desarrollo⁴. Según cifras de la Primera Conferencia Regional Intergubernamental sobre envejecimiento de la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) se espera que, en 50 años, 1 de cada 4 latinoamericanos será > 60 años, lo que representa 184 millones de personas que requerirán servicios especiales de salud, entre ellos, el reemplazo hormonal. En México, en el año 2003, el 6,9% de la población era > 60 años y las proyecciones mostradas en la reunión de la CEPAL para el año 2050 son del 23,3% de la población de mexicanos⁵.

La longevidad sin una adecuada medicina preventiva causa una enorme cantidad de adultos mayores incapacitados por las enfermedades crónicas y degenerativas, muchas relacionadas con la deficiencia de andrógenos⁶ y otras hormonas.

La falta de medidas preventivas⁷ y del tratamiento oportuno impide un envejecimiento digno y activo⁸⁻¹⁰.

Durante largo tiempo, la declinación hormonal sólo ha sido estudiada en la mujer y la falta de interés de la investigación por el varón probablemente se debe a que la declinación androgénica¹¹ no ocurre de una forma clara y definida en el tiempo y su progreso no es uniforme¹²⁻¹⁵. De hecho, tiene importantes variaciones estacionales aun en el mismo individuo¹⁶.

En diversos estudios se ha investigado la influencia de la administración de dehidroepiandrosterona (DHEA)¹⁷, testosterona y hormona del crecimiento (GH)¹⁸⁻²⁰ en individuos mayores sanos y se ha observado que produce cambios en la composición corporal y el metabolismo graso y, más recientemente, su impacto en la calidad de vida²¹ y la actividad sexual en el varón²²⁻²⁴.

De esta forma, el sentido de las alteraciones hormonales relacionadas con el envejecimiento²⁵⁻²⁷ en el varón ha atraído la atención de la comunidad médica¹⁶, la industria y el público en general, y ha posicionado al numeroso segmento de la población > 50 años en un situación de demandante de requerimientos específicos de salud, incluida la terapia de reemplazo hormonal^{9,13,28}.

CONCEPTO

La declinación hormonal asociada con la edad^{29,30} está principalmente relacionada con las hormonas sexuales^{12,25,31}, pero no se limita a ellas³², pues incluye importantes cambios en la GH³³, la DHEA³⁴, la melatonina³⁵, las leptinas³⁶⁻³⁹ y la tiroxina⁴⁰ que provoca un síndrome denominado “andropausia”⁴¹ cuyos sinónimos son⁴²:

1. ADAM (*Androgen Decline of Aging Male*; declinación androgénica en el varón maduro).
2. PADAM (*Partial Androgen Decline of Aging Male*; disminución parcial androgénica en el varón maduro).
3. PEDAM (*Partial Endocrine Deficiency on the Aging Male*; declinación endocrina parcial en el varón maduro).
4. LOH (*Late Onset Hypogonadism*; hipogonadismo de inicio tardío).

SÍNDROME DEL VARÓN MADURO

Somatopausia

El PEDAM o LOH es un síndrome caracterizado por 6 manifestaciones clínicas fácilmente reconocibles⁹:

1. Libido disminuida y alteraciones de la erección, especialmente las nocturnas.
2. Cambios en el humor con la concomitante disminución de la actividad intelectual, habilidad para la orientación espacial, depresión y ansiedad.
3. Disminución de la masa corporal con la consecuente reducción de la fuerza y la masa muscular.
4. Disminución del vello corporal y alteraciones de la piel.

5. Disminución de la densidad mineral ósea con la consecuente osteopenia y osteoporosis.

6. Aumento de la grasa visceral.

Tradicionalmente, los andrógenos se han usado para el manejo del hipogonadismo masculino, el síndrome de Klinefelter, la anemia secundaria a la insuficiencia renal crónica, la anemia aplástica, como anabólico en ciertos tumores, en las quemaduras y en el sida, en el cáncer de mama como antiestrógeno y en angioedema hereditario^{43,44}. Sin embargo, el uso generalizado⁴⁵ de la testosterona en el LOH ha sido retardado por la falta de información y los mitos relacionados con sus efectos tóxicos y sus riesgos potenciales^{31,46,47}, aun cuando hoy día no hay evidencia de que las concentraciones normales de testosterona promuevan el desarrollo de cáncer de próstata⁴⁸; asimismo, se ha comunicado el reemplazo hormonal con éxito en pacientes previamente operados de prostatectomía radical por cáncer de próstata y se ha demostrado la seguridad del uso de la testosterona incluso en varones con antecedente de cáncer de próstata⁴⁹.

DIAGNÓSTICO

Hipogonadismo

La International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) ha emitido las recomendaciones internacionales para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del LOH¹³. El diagnóstico clínico se hace con la exploración física y la aplicación del Cuestionario AMS (Aging Male Symptoms), que mide los aspectos somáticos, sexuales y psicológicos del varón mayor^{47,50}. Esta herramienta diagnóstica también se ha usado para evaluar la respuesta al tratamiento y ha permitido predecir su eficiencia, con un valor predictivo positivo del 89%⁵¹.

La función eréctil se evalúa con el cuestionario IIFE-5 o inventario de salud sexual, que evalúa 5 preguntas y otorga un valor de 0 a 5 a cada una según su respuesta; si la puntuación es ≤ 21 , el paciente muestra signos de disfunción eréctil⁵².

El diagnóstico clínico debe confirmarse de manera bioquímica. Debido a las variaciones circadianas, la muestra para la testosterona debe ser tomada entre las 8:00 y las 11:00⁵³; sin embargo, la correlación del cuadro clínico con los valores séricos hormonales es aún difícil¹⁵. Se sabe que, a medida que avanza la edad, la testosterona biodisponible disminuye por el incremento de la globulina ligada a la hormona sexual (SHBG)^{25,29}; así, siguiendo este criterio, el 70% de los varones > 60 años será diagnosticado de hipogonadismo⁵⁴. Aún más, no se sabe cuál es el valor normal de

testosterona en el varón mayor, aunque se aceptan como anormales 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de los valores normales de testosterona para los varones jóvenes (11 nmol/l de testosterona total o 0,225 nmol/l de testosterona libre)⁵⁵. En la página web de la ISSAM (www.issam.ch) se puede obtener el calculador automático para la testosterona biodisponible; el valor aceptado es 3,8 nmol/l¹³. Tanto la testosterona total como la testosterona libre calculada son adecuadas para identificar el estatus androgénico de varones con LOH y disfunción eréctil⁵⁶.

Somatopausia

Estudios recientes muestran que tanto la GH como las somatomedinas pueden ser importantes en la regulación de la actividad sexual del varón²¹. El diagnóstico de somatopausia o deficiencia de GH se hace determinando la secreción mediante la prueba de la Growth Hormone Research Society, con el individuo en situación de hipoglucemía por insulina: el paciente debe tener síntomas de hipoglucemía durante el test, con cifras de glucosa ≤ 40 mg/dl durante la determinación; si las cifras son < 3 mg/dl se puede asumir deficiencia de GH. Para el diagnóstico no es suficiente la determinación de factor de crecimiento semejante a insulina (IGF-I), pues la disminución de IGF-I de hecho tiene una alta especificidad, pero insuficiente sensibilidad⁵⁷.

El llamado síndrome X o metabólico se caracteriza por el aumento de la grasa abdominal, particularmente la grasa visceral como componente opuesto a la grasa subcutánea, la hiperleptinemia⁵⁸, la elevación del colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad (colesterol “malo”), la hiperinsulinemia, el incremento de la resistencia a la insulina, la hiperglucemias, la hiperuricemia, la hipertensión y el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular^{20,59}; todas ellas se relacionan básicamente con deficiencia de GH y algunas de sus manifestaciones pueden confundirse con el proceso normal de envejecimiento³³. El aumento de la grasa visceral se evalúa mediante el índice cintura/cadera $\geq 0,90$ ¹⁶ y está relacionado con la obesidad, la cual se determina mediante el índice de masa corporal (IMC)^{37,39}, que resulta de dividir el peso (en kg) entre el cuadrado de la altura (en metros). Así, se considera como ideal un IMC de 20-23⁶⁰. Un IMC ≤ 25 se considera como “normal”; el diagnóstico de sobre peso se hace con un IMC de 25,1-29,9, y se considera obesidad cuando el IMC es ≥ 30 ^{16,37}.

El IMC bajo o normal ha sido relacionado con una mayor frecuencia de cáncer de próstata y se ha especulado que podría ser debido a un efecto de los mecanismos hormonales⁶¹.

El incremento del tejido adiposo que se presenta en el sobrepeso se relaciona con valores estrogénicos elevados y concentraciones bajas de andrógenos⁶¹.

Osteoporosis y osteopenia

La osteoporosis se define como la pérdida de masa ósea y el deterioro de la microarquitectura del tejido esquelético, lo que resulta en fragilidad y propensión a las fracturas. Esto puede ser debido a un fallo en la obtención del pico óptimo de masa ósea durante la vida adulta temprana y/o a la pérdida ósea acelerada durante el envejecimiento debido al incremento de la reabsorción y/o al deterioro de la formación ósea durante la remodelación. Los andrógenos tienen efecto anabólico directo en el esqueleto y pueden influir en la masa ósea de manera indirecta al modificar la musculatura estriada. Sin embargo, se sabe que los estrógenos, resultantes de la aromatización de los andrógenos por la enzima aromatasa, son esenciales para el mantenimiento de la masa ósea en varones y mujeres⁶. La frecuencia de osteoporosis en los varones es al menos el 50% que en mujeres, por lo que debe ser considerada de enorme importancia en el adulto mayor, pues provoca una prevalencia de fracturas vertebrales en varones por osteoporosis > 5%. Se ha calculado que el 19% de los varones > 50 años tendrá una o más fracturas por fragilidad ósea durante el curso de su vida. El tabaquismo y el alcoholismo son factores de alto riesgo de osteoporosis. Los criterios para el diagnóstico de osteoporosis han sido establecidos por la Organización Mundial de la Salud mediante la relación de la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres, lo que invita a realizar el estudio en la población abierta de varones para detectar la enfermedad mediante las mediciones en las caderas, las falanges y el calcáneo, así como con el uso de técnicas por ultrasonido que pueden ser útiles y presentan ventajas respecto a las técnicas de radiográficas⁸. Se ha observado que con la edad se producen cambios sustanciales en la densidad mineral ósea de la pelvis y el fémur proximal, sitios ricos en hueso trabecular que coinciden con la mayor frecuencia de fracturas relacionadas con la edad y el envejecimiento en varones⁶². El abordaje diagnóstico de los varones osteoporóticos debe incluir la determinación de las hormonas tiroideas y la parahormona, y la detección de alguna enfermedad adrenal, renal o neoplásica. La deficiencia de vitamina D puede desempeñar un papel importante en la osteoporosis masculina, como lo hace en la mujer. El riesgo de fractura puede ser evaluado midiendo la DMO en las caderas y las falanges, o bien a través de la medición por ultrasonidos en el calcáneo⁶. Los criterios de la OMS para la interpretación de la DMO en

mujeres mediante la técnica de absorbiometría de rayos X indican un valor del T score inferior a -2,5 DE; este valor puede ser aplicado en varones para su clasificación en 3 estadios:

1. Estadio I: riesgo aumentado de osteoporosis o fracturas (Densidad mineral ósea “baja normal”). Mayor de -1DS de T score.
2. Estadio II: osteopenia u osteoporosis preclínica (de -1 a -2,5 DS en el T score).
3. Estadio III: osteoporosis establecida (desde -2,5 DS en el T score o menor)⁸.

TRATAMIENTO

La primera prueba experimental de que los testículos producen una sustancia virilizante fue aportada por Berthold en 1849, cuando trasplantó en pollos castrados el tejido testicular obtenido de gallos y observó que los animales trasplantados adquirieron una conducta similar a la de los gallos normales, con una preferencia por las gallinas.

Brown-Séquard, en 1889, probó extracto testicular en sí mismo, pero no fue hasta 1930 cuando Loewe y Voss prepararon el primer extracto testicular con actividad biológicamente demostrable y, finalmente, Butenandt, en 1931, aisló andrógenos esteroideos de la orina, mientras David et al en 1935 obtuvieron testosterona cristalina de testículo de toro⁶³. Desde que Ruzicka obtuvo la síntesis química en 1934⁶⁴, la testosterona ha sido introducida en la práctica clínica y ha evolucionado⁶⁵ desde las preparaciones intramusculares y orales y los implantes subcutáneos^{66,67} hasta las actuales preparaciones transdérmicas mediante parches o geles⁶⁸. En el pasado era difícil administrar testosterona a largo plazo debido a su rápida degradación, principalmente hepática; ello llevó a que se realizaran modificaciones en la molécula para eliminar la toxicidad hepática y evitar su degradación, y se obtuvieron nuevas formas de administración más prácticas, como los parches, los geles cutáneos^{10,13,42,65-68} o las presentaciones intramusculares trimestrales.

Hay acuerdo en cuanto a la seguridad del uso de la testosterona a corto plazo, pero la toxicidad y los efectos indeseables a largo plazo aún no están claros^{46,47,69}. El clínico debe estar familiarizado con la toxicología básica de los andrógenos, pero la extrapolación al varón de los efectos tóxicos en los animales de experimentación es poco práctica y, en ocasiones, irrelevante y poco útil para el uso clínico. Por ello, es necesario que se realicen mayores estudios epidemiológicos, especialmente de intervención con tratamiento de reemplazo en pacientes con hipogonadismo⁴⁷, en los que se consideren el polimorfismo de los recep-

tores androgénicos (AR) y las relaciones del metabolismo de la testosterona con los cambios corporales coincidentes y no relacionados con ella⁷⁰. Se ha descrito que hay una variabilidad genética del 20-90% en relación con la disposición de los fármacos en el ser humano, incluidos la farmacodinamia y los efectos tóxicos⁷¹. En múltiples estudios se sugiere que el polimorfismo del AR produce diferentes respuestas a la administración de testosterona, tanto en los distintos tejidos de un mismo individuo como entre los individuos de una o diferentes etnias; así, la caracterización de los AR podría orientar sobre los posibles efectos tóxicos del tratamiento de reemplazo hormonal en cada caso^{70,72,73}. Se sabe que la testosterona media un amplio rango de funciones del desarrollo⁷⁴ y homeostáticas, principalmente por la activación directa de la transcripción del ADN⁷⁵ a través de la alta afinidad de interacción con el AR, identificado como una proteína citosólica con peso de 120 kDa codificada en el cromosoma X y del cual sólo se ha identificado una codificación complementaria del ADN (ADNc), lo cual deja sin responder la cuestión de cómo la testosterona puede tener efecto sobre tantos órganos dia- na⁷⁴; por ello se han invocado las vías genómica y no genómica:

1. Se sugiere que el polimorfismo genético del AR produce diferentes respuestas a la administración de testosterona, tanto en los distintos tejidos de un mismo individuo como entre los individuos de una o diferentes etnias. De los 3 marcadores de los AR (*a/ ARStu1* en el codón 211; *b/ poly-G [GGC +n, y c/ poly-Q [CAG]n* en el exón 1), el que más se ha investigado es la triplete polimórfica de la citosina adenina y guanina (CAG) de secuencia repetida, que codifica para la polil glutamina, ubicada en la quinta terminación del primer exón del gen del AR, comenzando en el codón 58. El largo de esta repetición de CAG⁷⁶ en el gen del AR está relacionado (en forma negativa) con la función del AR. Este trinucleótido altamente polimórfico CAG varía entre 11 y 31 repeticiones en el ADN del varón normal⁷⁷. La repetición del CAG ha sido relacionada con la variabilidad de la cuenta espermatática al modular la actividad del receptor androgénico⁷⁸, así como con la modulación de la grasa corporal, la concentración de leptina, la insulina plasmática y las lipoproteínas de baja densidad; asimismo, se ha encontrado relación con la depresión y la enfermedad de Alzheimer en el varón.

Se discute si las repeticiones más cortas pueden tener relación con el mayor riesgo de cáncer de próstata; sin embargo, en un estudio realizado en 305 varones jóvenes sanos se encontró que, aunque había una asociación entre la longitud de la repetición de la triplete CAG y el antígeno prostático específico

(PSA) en el fluido seminal, esta relación fue independiente de las concentraciones séricas de testosterona⁷⁹ y confirma la observación de Schatzl et al⁷⁰, que tampoco encontraron ninguna correlación entre las repeticiones de CAG y los valores de testosterona. Más aún, Madersbacher et al⁷² y Azzouzy et al⁷³ no encontraron asociación entre la presencia de cáncer de próstata y la longitud de repetición de CAG, aunque observaron que los varones que tienen al menos un alelo G del PSA presentan un riesgo estadístico significativamente menor de desarrollar cáncer de próstata (alelo protector). Sin embargo, en comunicaciones previas se muestra que las repeticiones cortas de CAG < 22 fueron prevalentes hasta en el 75% de los varones de raza negra, mientras que en los asiáticos, grupo con una baja incidencia de cáncer de próstata, la prevalencia de repeticiones cortas fue hasta del 49%; por otra parte, los hispanos tienen un riesgo medio, con una prevalencia de repeticiones de CAG cortas de 22 o < 62%⁸⁰. Se han encontrado 2 diferentes tipos de respuesta androgénica que pueden responder de manera diferencial a la testosterona o a la 5α-dehidro-testosterona (DHT), lo que hace suponer una posible transactivación del AR entre ambos. Si embargo, se cree que las diferentes acciones androgénicas se deben a sus metabolitos, en cuyo caso la testosterona tiene un papel de sustrato o precursor (prehormona); por ejemplo, la testosterona es convertida de manera irreversible en DHT por la enzima 5α-reductasa y en 17β-estradiol por la aromatasa. La DHT es hasta 10 veces más potente que la testosterona y su vida media es más larga, lo que indica que es un andrógeno mucho más fuerte. Sin embargo, la afinidad de la DHT por el AR del músculo es mucho menor que la afinidad por el AR de la próstata^{64,70}. La testosterona también puede derivar de la pregnenolona a través de la DHEA la cual, con su sulfato (DHEA-S), puede producirse tanto en las glándulas suprarrenales como en los testículos; asimismo, ha sido relacionada en interacción con neurotransmisores en el cerebro, lo que provoca cambios metabólicos, inmunológicos y de la conducta³⁴, así como un incremento general de la sensación de bienestar, con un 20% de aumento en el IGF-I¹⁷. Altas dosis de DHEA inducen una disminución del colesterol plasmático y una reducción del 30% en la grasa corporal, sin pérdida de peso, lo que indica un incremento en la masa muscular; también se ha comunicado que la administración de DHEA antes de la inmunización con vacuna de la Influenza en voluntarios de edad avanzada ha resultado en un incremento de 4 veces en los títulos de anticuerpos^{25,26}.

2. Los efectos no genómicos de la testosterona se han relacionado con el flujo iónico de calcio en célu-

las dependientes de AR, pero también en células sin AR. Por ejemplo, se ha observado que la testosterona modifica la respuesta de los linfocitos T a las enfermedades infecciosas, aun cuando éstos no tienen AR, lo que significa que hay receptores de membrana diferentes de los AR para la expresión de este efecto androgénico no genómico. También se ha observado la rápida activación de receptores de la membrana olfatoria en concentraciones de nanomoles de androstenona. Asimismo, se ha observado el requerimiento de concentraciones elevadas de testosterona intratesticular para sostener la espermatogenia, incluso en concentraciones superiores al valor de saturación de los AR⁷⁵. Burks⁸¹ ha demostrado la utilización de 2 vías diferentes para el crecimiento celular en la próstata, donde la DHT usa los AR, mientras su forma reducida de 5α-androstano,3α,17β-diol (un andrógeno débil originado por la acción de la 3α-hidroxiesteroidoide deshidrogenasa) estimula el receptor del factor de crecimiento expresado en un gen diferente, provocando ambos el crecimiento celular prostático⁸¹.

El objetivo primordial del tratamiento hormonal de reemplazo (THR)⁴⁷ es restablecer la libido, la función sexual y la sensación de bienestar, pero es igualmente importante estabilizar la osteoporosis y optimizar la densidad ósea, restaurar la fuerza muscular y la agudeza mental, así como normalizar los valores de GH⁸².

La THR con andrógenos debe mantener no solamente las concentraciones fisiológicas de testosterona, sino también simular los cambios circadianos diarios, además de restablecer los valores de los metabolitos de la testosterona, como el estradiol, para optimizar el mantenimiento de la masa ósea y muscular, la libido, la virilización y la función sexual. En ausencia de contraindicación, la edad no es una limitación para el tratamiento⁸³. En la tabla 1⁴⁰ se muestran las diferentes presentaciones disponibles y su uso.

Es interesante que la testosterona sérica disminuya del 0,25 al 0,4% anualmente, mientras que la incidencia del cáncer de próstata se eleva de manera simultánea³⁰. Heracek³⁰ no encontró cambios significativos en el PSA o en el volumen prostático durante el reemplazo hormonal crónico con testosterona⁸⁴.

Se han invocado tanto el polimorfismo del ADN en los múltiples genes involucrados en la síntesis hormonal, la señalización y el metabolismo⁷³ y el paso del tiempo, como factores que alteran tanto la respuesta inmunológica⁸⁵ como la expresión de las proteínas antiapoptóticas, que inducen el proceso de carcinogénesis y de la hormonodependencia⁸⁶.

La asociación entre la testosterona total, su fracción libre y el cáncer de próstata no está completamente

TABLA 1. Presentación comercial, fórmula y uso de la testosterona

Preparaciones orales

Undecanoato de testosterona (Andriol cápsulas de 40 mg) se usa en dosis de 120-200 mg diarios

Mesterolona (Proviron, Vistinon, Vistimon) se usa en dosis de 25-75 mg diarios

Fluoximesterona (Halotestin), Metiltestosterona (Metandren) son preparaciones 17alfa-alquilo testosterona y se asocian con seria toxicidad hepática

Inyectables: provocan concentraciones suprafisiológicas al inicio de la administración y bajos valores de testosterona en las cercanías de la próxima dosis, no semejan las variaciones diarias de los valores hormonales; sin embargo, logran una excelente adhesión al tratamiento, en especial las presentaciones de administración trimestral

Cipionato de testosterona (Depo testosterona cipionato) se usa en dosis de 200-400 mg cada 3-4 semanas por vía intramuscular

Enantato de testosterona (Delatestryl, Testoviron, Testosterone depot) se usa en dosis de 200-400 mg cada 2-4 semanas por vía intramuscular

Esteres mezclados de testosterona (Sostenon 250) se usan 250 mg cada 3 semanas por vía intramuscular

Subcutáneos: provocan concentraciones suprafisiológicas al inicio de la administración y bajos valores de testosterona en las cercanías de la próxima dosis; no semejan las variaciones diarias de los valores hormonales

Implantes de testosterona, se aplica un implante de 1.200 mg cada 6 meses

Transdérmicos: provocan concentraciones semejantes a las variaciones diarias de los valores hormonales pero con concentraciones suprafisiológicas; pueden ocasionar irritación en el sitio de aplicación. Este efecto adverso puede controlarse con el uso de esteroides tópicos

Parches. Androderm se usa en dosis de 2,5-7,5 mg diarios;

Testoderm se usa en dosis de 10-15 mg diarios

Gel. Androgel, se usa en dosis de 5-10 mg diarios

entendida; así, la concentración de testosterona total no se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata, pero sí las concentraciones elevadas de testosterona libre⁸⁷. Por otra parte, se ha observado una mayor frecuencia de biopsias positivas en individuos con hipogonadismo con sumas de Gleason $\geq 8^{88}$, así como una elevada densidad microvascular, la cual se relaciona directamente con crecimiento tumoral⁸⁹.

PRECAUCIONES DURANTE EL TRATAMIENTO HORMONAL DE REEMPLAZO

La administración de testosterona provoca sólo algunos pocos cambios en el volumen prostático y en la uroflujo⁴⁸. Se aconseja seguir las recomendaciones de la ISSAM para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del hipogonadismo de inicio tardío¹³,

especialmente en los siguientes aspectos relacionados con la testosterona y la seguridad prostática:

1. En todos los pacientes con riesgo de LOH se debe confirmar de manera clínica y bioquímica el diagnóstico, la medición de la testosterona debe hacerse en ayuno y con toma de la muestra entre las 8.00 y las 11.00¹³.

2. Las concentraciones bajas de testosterona pueden alterar la interpretación del PSA⁹⁰; por ello, cuando se considera el THR se deben aplicar mayores medidas diagnósticas para descartar cáncer de próstata⁹¹ antes de iniciar la terapia con testosterona.

3. Cualquier elevación del PSA durante el tratamiento con testosterona debe interpretarse como originado por otras causas e iniciar de inmediato los procedimientos diagnósticos pertinentes, incluida biopsia prostática⁹².

4. La hiperplasia prostática es una contraindicación para la terapia con testosterona; sin embargo, una vez resuelta, puede iniciarse el tratamiento si está indicado^{30,93,94}.

5. El cáncer de próstata es una contraindicación formal para el reemplazo con testosterona; sin embargo, en pacientes “curados” clínica y bioquímicamente de un cáncer de próstata localizado, de bajo grado, que después presenten LOH, el tratamiento con testosterona puede ser considerado^{48,49}.

6. Se ha comunicado que los pacientes con hipogonadismo son diagnosticados de cáncer de próstata de manera tardía y que en ellos se encuentran tumores agresivos, con sumas de Gleason ≥ 8; asimismo, hasta el 44% de los varones de este grupo puede tener biopsias positivas^{88,91}.

7. El tratamiento con testosterona es de por vida, por lo que se requiere el compromiso del paciente de acudir a las revisiones periódicas que le indique su médico.

8. Se recomienda realizar un seguimiento mensual durante el primer trimestre y después semestral o anual, a juicio del médico^{16,95}.

9. No hay evidencia de un mayor riesgo de hiperplasia prostática o de cáncer de próstata durante el tratamiento con testosterona^{48,96}.

PREVENCIÓN

La declaración de Madrid incluye como una misión del médico el cumplimiento de la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (WHO/OMS) de lograr un envejecimiento activo, definido como: “El proceso de optimización de oportunidades para la salud, la participación y la seguridad, que logren un mejoramiento de la calidad de vida de las personas de edad”⁴.

Queda claro que la longevidad sin una adecuada medicina preventiva causará una enorme cantidad de adultos mayores incapacitados. De ahí el papel de consejero de los profesionales de la salud para incidir en los hábitos y estilos de vida de los niños y varones jóvenes para prevenir enfermedades^{97,98}, así como en los varones mayores para el diagnóstico oportuno y la limitación del daño^{59,99}.

Se ha observado que los orientales que emigran a Estados Unidos presentan un aumento en la incidencia y la mortalidad de cáncer de próstata, al adoptar los hábitos alimentarios y los estilos de vida de ese país¹⁰⁰, que provocan obesidad por la alta ingesta calórica proveniente de las grasas animales y el sedentariismo^{36,37}.

En esta situación, el médico¹⁰¹ debe estimular a los varones a adoptar hábitos y estilos de vida que eviten la obesidad, que controlen el peso, que mantengan el cuerpo en movimiento y hagan ejercicio intenso de manera regular^{99,102-104}, y que eviten las enfermedades transmisibles y mantengan su potencial de generar riqueza para sus familias y países, lo que enmarcará su presencia en la sociedad para compartir su bien máspreciado, la experiencia.

Bibliografía

1. Stauffer D, Klotz T. The sex-specific life expectancy and the influence of testosterone in a mathematical aging simulation model and its consequences for prevention. *The Aging Male*. 2001;4:95-100.
2. Lobato JG. Sociología en sus relaciones con la demografía y demografía mexicanas. *Gac Med Mex*. 1880;15:357.
3. Lunenfeld B, Gooren L. Aging men-challenges ahead. En: Lunenfeld B, Gooren L, editors. *Textbook of Men's Health*. London: The Parthenon Publishing Group; 2002. p. 3-14.
4. Kalache A. Gender-specific health care in the 21st century: a focus on developing countries. *The Aging Male*. 2002;5: 129-38.
5. Peláez M. Primera Conferencia Regional Intergubernamental sobre Envejecimiento. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), Santiago de Chile. Noviembre de 2003.
6. Raisz LG. Osteoporosis and the aging male. *The Aging Male*. 1999;2:223-7.
7. Amor VA, Sánchez GP. Atención del paciente anciano. En: Hernández-Arrigüa JL. *Bioética general*. México: El Manual Moderno; 2002. p. 235-44.
8. Wüster C, Hadji P. Use of quantitative ultrasound densitometry in male osteoporosis: diagnosis and treatment. *The Aging Male*. 1999;2:228-39.
9. Morales A, Lunenfeld B. Androgen replacement therapy in aging men with hypogonadism. Draft recommendations for endorsement by ISSAM. *The Aging Male*. 2001;4:151-62.
10. Pérez MC, Ureta SS, De León JS. Andropausia o climaterio masculino. ¿Umbral al futuro? *Rev Mex Urol*. 2002;3:148-52.
11. Broderick G, Lue T. Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction and priapism. 8th ed. En: Saunders, editor. Philadelphia: Campbell's Urology; 2002. p. 1635-7.
12. Schatzl G, Madersbacher S, Temml C, Krenn-Schinkel K, Nader A, Sregi G, et al. Serum androgen levels in men: impact of health status and age. *Urology*. 2003;61:629-33.
13. Morales A, Lunenfeld B. Standards, guidelines and recommendations of ISSAM. *The Aging Male*. 2002;5:74-86.
14. Morales A, Bain J, Ruijs A, Chapdelaine A, Tremblay RR. Clinical practice guidelines for screening and monitoring

- male patients receiving testosterone supplementation therapy. *Int J of Imp Res.* 1996;8:95-7.
15. Morales A, Heaton JP, Carson CC. Andropause: a misnomer for a true clinical entity. *J Urol.* 2000;163:705-12.
 16. Svartberg J, Jorde R, Sundsfjord J, Bonaa KH, Barrett-Connor E. Seasonal variation of testosterone and waist to hip ratio in men: the Tromsø study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3099-104.
 17. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SSC. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:1360-7.
 18. Taaffe DR, Pruitt L, Reim J, Hintz RL, Butterfield G, Hoffman AR, et al. Effect of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to resistance exercise in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1361-6.
 19. Munzer T, Harman SM, Hees P, Shapiro E, Christmas C, Bellantoni MF, et al. Effects of GH and/or sex steroid administration on abdominal subcutaneous and visceral fat in healthy aged women and men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:3604-10.
 20. Blackman MR. Growth hormone and aging in men. En: Lunenfeld B, Gooren L, editors. *Textbook of Men's Health.* London: The Parthenon Publishing Group; 2002. p. 158-66.
 21. Becker AJ, Ückert S, Stief G, Jonas U. Growth hormone, somatotropins and men's health. *The Aging Male.* 2002;5: 258-62.
 22. Aversa A, Isidori AM, Greco EA, Giannetta E, Gianfrilli D, Spera E, et al. Hormonal supplementation and erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2004;45:535-8.
 23. Deck R, Kohlmann T, Jordan M. Health-related quality of life in old age: preliminary report on the male perspective. *The Aging Male.* 2002;5:87-97.
 24. Shabsigh R, Jaufran JM, Steidle C, Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to Sildenafil alone. *J Urol.* 2004;172: 658-63.
 25. Vermeulen A. Declining androgens with age: an overview. En: Oddens B, Vermeulen A, editors. *Androgens and the aging male.* London: The Parthenon Publishing Group; 1996. p. 3-14.
 26. Kaufman JM, Vermeulen A. Androgens in male senescence. En: Nieschlag E, Behere HM, editors. *Testosterone. Action. Deficiency. Substitution.* 2nd ed. Berlin: Springer; 1998. p. 437-71.
 27. Tissandier O, Peres G, Fiet J, Piette F. Testosterone, dehydroepiandrosterone, insulin-like grow factor-1, and insulin in sedentary and physically trained aged men. *Eur J Appl Physiol.* 2001;85:177-84.
 28. Gooren L, Morales A, Lunenfeld B. Hormone treatments and preventive strategies in aging men; who to treat, when to treat and how to treat. En: Lunenfeld B, Gooren L, editors. *Textbook of Men's Health.* London: The Parthenon Publishing Group; 2002. p. 569-86.
 29. Comhaire FH. Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. *Eur Urol.* 2000;38:655-62.
 30. Schatzl G, Brossner C, Schmidth S, Kugler W, Roehrich M, Treu T, et al. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status, and lower urinary tract function. The prostate study group of Austrian Society of Urology. *Urology.* 2000;55:397.
 31. Frick J, Jungwirth A, Rovan E. Androgens and the prostate. En: Nieschlag E, Behere HM, editors. *Testosterone. Action. Deficiency. Substitution.* 2nd ed. Berlin: Springer; 1998. p. 260-91.
 32. T'Sjoen G, Feyen E, De Kuyper P, Comhaire F, Kaufman JM. Self-referred patients in an aging male clinic: much more than androgen deficiency alone. *The Aging Male.* 2003;6: 157-65.
 33. Jørgensen JOL, Hansen TK, Conceicao FL, Christiansen JJ, Christiansen MT, et al. Somatopause and body composition. En: Lunenfeld B, Gooren L, editors. *Textbook of Men's Health.* London: The Parthenon Publishing Group; 2002. p. 235-40.
 34. Jedrzejuk D, Medras M, Milewicz A, Demissie M. Dehydroepiandrosterone replacement in healthy men with age related decline of DHEA-s: effects on fat distribution, insulin sensitivity and lipid metabolism. *The Aging Male.* 2003;6:151-6.
 35. Zeitzer JM, Daniels JE, Duffy JF, et al. Do plasma melatonin concentrations decline with age? *Am J Med.* 1999;107: 432-6.
 36. Mark AL, Correia ML, Rahmouni K, Haynes WG. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hypertens.* 2002;20:1245-50.
 37. Saglam K, Aydur E, Yilmaz MI, Göktas S. Leptin influences cellular differentiation and progresión in prostate cancer. *J Urol.* 2003;169:1308-11.
 38. Lagiou P, Signorello LB, Trichopoulos D, Tzonou A, Trichopoulou A, Mantzoros CS. Leptin in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Int J Cancer.* 1998; 76:25.
 39. Chang S, Hursting SD, Contois JH, Strom SS, Yamamura Y, Babaian RJ, et al. Leptin and prostate cancer. *Prostate.* 2001; 46:62.
 40. Pérez-Martínez C, Ureta SS, Vargas DIB, Fragas VR, Torres LO, Silva HJM. El síndrome de andropausia. ¿Qué es? ¿Cómo se trata? ¿A quién? Guía práctica de diagnóstico, tratamiento y vigilancia. *Rev Mex Urol.* 2003;63:65-72.
 41. Ureta SS. Andropausia: fantasía o realidad? *Bol Col Mex Urol.* 1998;15:1-4.
 42. Pérez-Martínez C, Ureta SS, Dehesa M, et al. Andropausia en países en desarrollo. ¿Umbral a la desgracia social? El papel del urólogo frente a los cambios sociales y demográficos de América Latina. *Urol Panam.* 2003;15:9-15.
 43. Lunenfeld B. Replacement therapy in the aging male. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:2-9.
 44. Gambineri A, Pascual R. Testosterone therapy in men: clinical and pharmacological perspectives. *J Endocrinol Invest.* 2000;23:196-214.
 45. Mulhall JP, Valenzuela R, Aviv N, Parker M. Effect of testosterone supplementation on sexual function in hypogonadal men with erectile dysfunction. *Urology.* 2004;63:348-52.
 46. Cooper CS, MacIndoe JH, Perry PJ, Yates WR, Williams RD. The effect of exogenous testosterone on total and free prostate specific antigen levels in healthy young men. *J Urol.* 1996;156:438-41.
 47. Hargreave TB, Meuleman EJH, Weidner W. Hormonal replacement therapy for aging men? The debate goes on. *Eur Urol.* 2004;46:1551-61.
 48. Morales A. Androgen replacement therapy and prostate safety. *Eur Urol.* 2002;41:113-20.
 49. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol.* 2004;172:920-2.
 50. Heineman LAJ, Zimmerman T, Vermeulen A, et al. A new aging males symptoms rating scale. *The Aging Male.* 1999;2: 105-14.
 51. Moore C, Huebler D, Zimmermann T, Heinemann LAJ, Saad F, Thai DM. The Aging Males' Symptoms Scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol.* 2004;46:80-7.
 52. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The International Index of Erectile Function (IIEF); a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997;49:822-30.
 53. Vermeulen A, Kaufman JM. Diagnosis of hypogonadism in the aging male. *The Aging Male.* 2002;5:170-6.
 54. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism.* 2000;49:1239.
 55. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JL. A critical evaluation of simple methods fro the estimation of free hormones in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3666.
 56. Heaton JP, Morales A, Collier C, Clarke A, Wong W. A Comparison of the characteristics of serum testosterone measurements in men with late onset hypogonadism and erectile dysfunction. *J Urol.* 2004;171:232.
 57. Kann PH. Growth hormone in anti-aging medicine: a critical review. *The Aging Male.* 2003;6:257-63.
 58. Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, Proudler AJ, Aldis S, Walton C, et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:928-33.
 59. El-Sakka A, Morsy AM, Fagih BI, Nassar AH. Coronary artery risk factors in patients with erectile dysfunction. *J Urol.* 2004;172:251-4.
 60. Marks J. Hazardous waist: a major problem for men, not just women. En: Lunenfeld B, Gooren L, editors. *Textbook of*

- Men's Health. London: The Parthenon Publishing Group; 2002, p. 259-66.
61. Joseph C, Presti JR, Lee U, Brooks JD, Terris MK. Lower body mass index is associated with a higher prostate cancer detection rate and less favorable pathological features in a biopsy population. *J Urol.* 2004;171:2199-202.
 62. Fatayerji D, Cooper AM, Eastell R. Total body and regional bone mineral density in men: effect of age. *Osteoporos Int.* 1999;10:59-65.
 63. Nieschlag E, Behre HM. Pharmacology and clinical uses of testosterone. En: Nieschlag E, Behre HM, editors. Testosterone. Action. Deficiency. Substitution. 2nd ed. Berlin: Springer; 1998. p. 294-5.
 64. Kupperman HS. Hormonas sexuales masculinas. En: Drill. Farmacología médica. 2.^a ed esp. México: La Prensa Médica Mexicana; 1978. p. 1348-66.
 65. Bhasin S, Bremmer WJ. Emerging issues in androgen replacement therapy. *J Endocrinol Metab.* 1997;82:3-8.
 66. Anawalt BD, Amory JK, Wang C, Swerdloff RS, Deobs AS, Meikle AW, et al. A pharmacokinetic study of oral testosterone undecanoate (Org 538). *J Androl* 2002;Suppl:37.
 67. Hong JH, Ahn TY. Oral testosterone replacement in Korean patients with PADAM. *The Aging Male.* 2002;5:52-6.
 68. Meikle AW. A permeation-enhanced non-scrotal testosterone transdermal system for treatment of male hypogonadism. En: Nieschlag E, Behre HM, editors. Testosterone. Action. Deficiency. Substitution. 2nd ed. Berlin: Springer; 1998. p. 390-422.
 69. Gooren LJG, Giltay EJ. Risks associated with long-term androgen supplementation. En: Oddens B, Vermeulen A, editors. Androgens and the aging male. London: The Parthenon Publishing Group; 1996. p. 205-21.
 70. Schatzl G, Gsur A, Preyer M, Haidinger G, Zidek T, Madersbacher S. Polymorphic CAG repeats in the androgen receptor, prostate specific antigen polymorphism and prostate cancer risk. *Eur Urol.* 2003;2:83.
 71. Evans EW, McLeod HL. Pharmacogenomics drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med.* 2003;348:538-49.
 72. Oettel M. Testosterone metabolism, dose-response relationships and receptor polymorphisms: selected pharmacological/toxicological considerations on benefits *versus* risks of testosterone therapy in men. *The Aging Male.* 2003;6:230-56.
 73. Azzouzy A, Valeri A, Cormier L, Cochand-Prioller B, Mangin P, Fournier G, et al. Involvement of polymorphisms in androgen/oestrogen regulating genes on latent and clinical prostate cancer. *Eur Urol.* 2003;2:84.
 74. Ishii T, Sasaki G, Hasegawa T, Sato S, Matsuo N, Ogata T. Testosterone enanthate therapy is effective and independent of SRD5A2 and AR Gene polymorphisms in boys with micropenis. *J Urol.* 2004;172:319-23.
 75. Rommerts GGF. Testosterone an overview of biosynthesis, transport, metabolism and non genomic actions. En: Nieschlag E, Behre HM, editors. Testosterone. Action. Deficiency. Substitution. 2nd ed. Berlin: Springer; 1998. p. 1-31.
 76. Krishivas K, Yurgalevitch SM, Mohr BA, Wilcox CJ, Batter SJ, Brown M, et al. Evidence that the CAG repeat in the androgen receptor gene is associated with age-related decline in serum androgen levels in men. *J Endocrinol.* 1999;162:137-42.
 77. Price DK, Franks ME, Fig WD. Genetic variations in the vitamin D receptor and enzymes that regulate androgen metabolism. *J Urol.* 2004;171:S45-9.
 78. Von Eckardstein S, Syska A, Gromoll J, Kamischke A, Simoni M, Nieschlag E. Inverse correlation between sperm concentration and number of androgen receptor CAG repeats in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2585-90.
 79. Giwercman YL, Richthoff J, Abrahamsson PA, Lilja J, Giwercman A. Androgen receptor polymorphism as determinant of variation in prostatic activity in adolescence. *Eur Urol.* 2003;2:83.
 80. Montgomery JS, Price DK, Fig WD. The androgen receptor gene and its influence on development and progression of prostate cancer. *J Pathol.* 2001;195:138.
 81. Burks F. Differential utilization of growth factor and androgen receptor pathways by 5 α -androstane,3 α ,17 β -diol and 5 α dihydrotestosterone in human prostate cancer LNCAP cells. *J Urol.* 2004;171:160.
 82. Christiansen K. Behavioral correlates of testosterone. En: Nieschlag E, Behre HM, editors. Testosterone. Action. Deficiency. Substitution. 2nd ed. Berlin: Springer; 1998. p. 107-42.
 83. Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S, Van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. *Aging Male.* 2002;5:98-102.
 84. Heracek J, Snajderova M, Sobotka V, Urban M, Kuncova J, Lukes M, et al. The evaluation of prostate transrectal sonography, PSA, free PSA, and F/T PSA in term of two years testosterone substitution therapy in Kallmann Syndrome. *J Urol.* 2004;171:480.
 85. Leibovitz A, Baumohr Y, Segal R. Increased incidence of pathological and clinical prostate cancer with age: age related alterations of local immune surveillance. *J Urol.* 2004;172:435-7.
 86. Murphy DG, Watson RWG, Fitzpatrick JM. Changes in the apoptotic phenotype of prostatic epithelial cells during their differentiation from basal to luminal secretory. *Eur Urol.* 2003;2:84.
 87. Parsons JK, Carter HB, Landis P, Wright J, Platz EA, Metter EJ. Higher serum free testosterone is associated with an increased risk of prostate cancer: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *J Urol.* 2004;171:116.
 88. Hoffmann MA, DeWolf WC, Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol.* 2000;163:824-7.
 89. Schatzl G, Madersbacher S, Haitel A, Gsur A, Preyer M, Haidinger G, et al. Associations of serum testosterone with microvessel density, androgen receptor density and androgen receptor gene polymorphism in prostate cancer. *J Urol.* 2003;169:1312-5.
 90. Heaton JP, Morales A. Testosterone values may alter the interpretation of serum PSA determination. *J Urol.* 2004;171:167.
 91. San Francisco IF, Regan MM, De Wolf WC, Olumi AF. Hypogonadism is associated with lower prostate specific antigen, later diagnosis and poorly differentiated prostate cancer: implications for a lower screening threshold. *J Urol.* 2004;171:167.
 92. Svetec DA, Canby ED, Thompson IM, Sabenagh ES Jr. The effect of parenteral testosterone replacement on prostate specific antigen in hypogonadal men with erectile dysfunction. *J Urol.* 1997;158:1775-7.
 93. Walsh PC, Hutchins GM, Ewing L. Tissue content of dihydrotestosterone in human prostatic hyperplasia is not supranormal. *J Clin Invest.* 1983;72:1772-7.
 94. Robel P, Eychenne B, Blondeau JP, Baulieu EE, Hechter O. Sex steroid receptors in normal and hyperplastic human prostate. *Prostate.* 1985;6:255-67.
 95. Pérez-Martínez C. Próstata y testosterona en la era del reemplazo hormonal. La Práctica Urológica. Rev Mex Urol. En prensa; 2004.
 96. Kaufman JM. The effect of androgen supplementation therapy on the prostate. *The Aging Male.* 2003;6:166-74.
 97. Yip I, Heber D, Aronson W. Nutrition and prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 1999;26:403.
 98. Saltzman EA, Guay AT, Jacobson J. Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: a clinical observation. *J Urol.* 2004;172:255-8.
 99. Halle M, Berg A, Garwers U, Grathwohl D, Knisel W, Keul J. Concurrent reductions of serum leptin and lipids during weight loss in obese men with type II diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1999;277:277-82.
 100. Muir CS, Nectoux J, Staszewsky J. The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol.* 1991;30:133.
 101. Sotelo J. El médico general, actor esencial en la medicina del futuro. *Gac Med Mex.* 2004;140:357-61.
 102. Martel GF, Hurlbut DE, Lott ME, et al. Strength training normalizes resting blood pressure in 65 to 73 year old men and women with high normal blood pressure. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:1215-21.
 103. Chodzko-Zajko WJ. Improving quality of life in old age: the role of regular physical activity. *The Aging Male.* 1999;2:218-22.
 104. Hausdorff JM, Levy BR, Wei JY. The power of ageism on physical function of older persons: reversibility of age-related gait changes. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:1346-9.