



Revista Internacional de Andrología

www.elsevier.es/andrologia



REVISIÓN

Más controversias en el tratamiento con testosterona



Oswaldo Rajmil

Servicio de Andrología, Fundación Puigvert, Barcelona, España

Recibido el 3 de agosto de 2014; aceptado el 5 de octubre de 2014
Disponible en Internet el 31 de octubre de 2014

PALABRAS CLAVE

Testosterona;
Hipogonadismo
de inicio tardío

Resumen La testosterona es la principal hormona masculina y el testículo es la glándula principal en donde se produce a lo largo de toda la vida. La producción hormonal descende de forma progresiva. La relación de la hormona con el comportamiento sexual es clara. El déficit hormonal provoca alteraciones en diferentes órganos y sistemas. Los valores circulantes bajos de testosterona se relacionan con varias patologías y con aumento de morbilidad. Durante estos últimos años se ha propiciado el tratamiento con testosterona para evitar o mejorar trastornos sexuales y diferentes patologías. El valor de testosterona plasmática por debajo del cual se ha de diagnosticar y tratar a los hombres sigue siendo motivo de controversia. La comunicación de efectos adversos con el tratamiento ha producido una llamada de atención de las autoridades sanitarias de diferentes países y reacciones diversas en la comunidad científica internacional. El síndrome de hipogonadismo de inicio tardío debe diagnosticarse con cautela y nunca solo con análisis hormonales aislados. Recordar que en muchas ocasiones los valores bajos de testosterona se corrigen sin necesidad de sustitución hormonal, solo tratando las causas que lo ocasionan.

© 2014 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Testosterone;
Late-onset
hypogonadism

More controversy around treatment with testosterone

Abstract Testosterone is the main male hormone and the testicle is the main gland where it is produced during the whole life. Hormone production falls progressively. There is a clear relation between the hormone and sexual behaviour. Hormone deficit causes alterations in different organs and systems. Low testosterone circulating values are related to many conditions as well as to the increase of mortality and morbidity. During the last years, treatment with testosterone to avoid or improve sexual disorders and other conditions has been promoted. Testosterone plasma level under which men should be diagnosed and treated is still in dispute. The communication of side effects of the treatment has attracted health authorities' attention in different countries and produced diverse reactions over the international scientific community. Late-onset hypogonadism syndrome must be diagnosed carefully and never under just

Correo electrónico: orajmil@fundacio-puigvert.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.androl.2014.10.001>

1698-031X/© 2014 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

isolated hormonal analysis. Low testosterone values get very often corrected without needing hormonal substitution, but just by treating the causes which give rise to it.

© 2014 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En la actualidad, la evaluación y el tratamiento del déficit de testosterona (T) en el hombre adulto son motivo de diversas controversias. A medida que el hombre envejece se produce una concurrencia creciente de enfermedades crónicas. De forma paralela, la población masculina presenta valores decrecientes de testosterona plasmática. Todo ello ha despertado expectativas en los clínicos y en la industria farmacéutica. Los andrólogos, urólogos, endocrinólogos y médicos generales han depositado esperanzas en que el tratamiento hormonal aliviaría o retrasaría muchas de las complicaciones que se atribuyen a este descenso.

Las nuevas formas farmacéuticas de administración hormonal han facilitado su aplicación en un mercado creciente de una población que envejece. Sin embargo, este grupo etario masculino es víctima lógica de patologías crónicas cuyas relaciones con el déficit de la hormona masculina no han sido aún completamente demostradas.

La reciente publicación de 2 estudios ha encendido más la polémica. El primero de ellos se trata de un artículo en el que se asocia el tratamiento con testosterona a un aumento de la mortalidad y a infarto de miocardio¹ en hombres mayores. La segunda publicación, es otro estudio observacional en el que también se comunican resultados que indican que el tratamiento con la hormona aumenta el riesgo de infarto de miocardio y de accidentes vasculares cerebrales². El 31 de enero del 2014 se produjo una reacción a estas publicaciones por parte de la «U.S. Food and Drug Administration» (FDA), que anunció una advertencia en la que se recomienda extremar las medidas diagnósticas y decidir tratamientos con testosterona solo en aquellos hombres que presenten clínica clara³. Al mismo tiempo aconsejó a los profesionales de la salud valorar los riesgos y beneficios de dicho tratamiento. A la industria le recomendó introducir una advertencia de los posibles efectos secundarios en los envases de la medicación³. La publicación de estos 2 artículos causó una rápida reacción negativa y crítica por la metodología empleada en ambos estudios^{4,5}. El debate se incrementó aún más cuando se entró a considerar la posibilidad de efectos perjudiciales en pacientes con cáncer de próstata que reciben tratamiento con testosterona⁶.

A consecuencia de todo ello, nos ha parecido oportuno repasar los aspectos de lo que hoy se conoce como hipogonadismo tardío (HIT) y de su tratamiento hormonal.

Definición

Se denomina HIT al síndrome constituido por una serie de síntomas que acompañan al fallo de la función testicular

en la producción de testosterona. Conocido también como ADAM (siglas de «Androgen Deficiency in the Adult Male»), PADAM (Partial Androgen Deficiency in Aging Man) y andropausia en equivalencia a la menopausia de la mujer. Un hombre padece hipogonadismo cuando su función testicular es inadecuada o insuficiente para la que corresponde a su edad. Es necesario que el sujeto afecto tenga determinaciones plasmáticas bajas de testosterona para lo que corresponde a la población normal de su edad.

Es un síndrome, ya que comprende una serie de síntomas variables como son la falta de capacidad de atención, falta de fuerzas, depresión, osteoporosis, y otros en la esfera sexual (disfunción eréctil, pensamientos eróticos y erecciones matinales- parecen los únicos relacionados con la disminución de los niveles de T)⁷. Está ligado a la edad del individuo y se presenta en un adulto que previamente tenía una función hormonal normal. El fallo de producción espermiática no es tenido en cuenta como déficit gonadal para su tipificación, ya que, por lo general, no es motivo de preocupación en esta etapa de la vida. La clasificación puede ser diversa, basada en la etiología o en el nivel de afectación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Es similar a la descrita con relación al hipogonadismo en el varón durante la infancia, pubertad, adolescencia y juventud. En los adultos o en personas de edad avanzada, la etiología está relacionada con la prevalencia de las enfermedades de esta etapa, es decir vascular o degenerativa.

Asociación de otros síntomas y enfermedades a la disminución de andrógenos

Osteoporosis senil

La pérdida de densidad ósea se asocia al envejecimiento y con él sobreviene un aumento de fracturas, principalmente de caderas, que resulta en un aumento de la morbilidad⁸, siendo más importante cuando más bajos son los niveles de andrógenos circulantes. El tratamiento del hipogonadismo está indicado en la osteoporosis asociada a niveles bajos hormonales, pero no para el tratamiento en general de la osteoporosis⁹.

Alteraciones de la capacidad intelectual y depresión

Los hombres de mayor edad y con niveles bajos de testosterona asocian un mayor padecimiento/prevalencia de enfermedades depresivas¹⁰. Algunas publicaciones relacionaron un mejor pronóstico del estado de ánimo y mejor respuesta a largo plazo de los estados depresivos con administración exógena de andrógenos. Sin embargo, un trabajo publicado recientemente con relación al estado de ánimo y

los niveles de testosterona, no encontró ninguna conexión significativa entre los hombres tratados y no tratados con la hormona¹¹.

Disminución de la masa muscular y falta de fuerzas

Los efectos de la T sobre la masa muscular están bien documentados en hombres jóvenes. Se reconoce su empleo ilegal en deportistas. Su uso como fármacos anabolizantes en conjunto con la hormona de crecimiento o «insulin-growth factor» y la T es bastante conocido. Se postula que en los hombres mayores su disminución estaría ligada a una alteración de la distribución del tejido adiposo y de la masa magra. La administración exógena de T se asocia de manera directa y dosis dependiente con el aumento de la fuerza y de la masa muscular pero no disminuye la fatigabilidad ni mejora la función física¹².

Disminución de la erección

Cuando ocurre un descenso de los niveles de T y de estrógenos se reduce la síntesis de óxido nítrico y la capacidad de la erección. La mayoría de los hombres mayores son sexualmente activos aunque la proporción cae del 84% entre los 57-67 años al 49% entre los 70-75¹³. Aunque se asocie un descenso paralelo a la caída de los niveles de andrógenos, no se ha logrado establecer una conexión directa entre ambos fenómenos. Se presume que los resultados contradictorios de los tratados con T presentan resultados variables por este motivo. Otros datos experimentales demuestran que la T tiene efectos vasodilatadores, sugiriéndose también por ello su utilidad en trastornos circulatorios tales como la disfunción eréctil. La frecuencia de erecciones nocturnas está influenciada por la T pero cuando descienden los niveles no desaparecen, persistiendo aún con niveles muy bajos en castrados.

Aumento de la presencia de síndrome metabólico

Existen estudios que relacionan la disminución de T con un aumento de la presencia de síndrome metabólico. Algunos evidencian de forma convincente que el reemplazo con T mejora la sensación de bienestar y reduce los síntomas de hipogonadismo, además de proporcionar otros beneficios vasculares y metabólicos¹⁴.

La disfunción eréctil, además de estar asociada con la edad, también lo está con la diabetes y la aterosclerosis. Los hombres que no responden a los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 son más propensos a tener niveles bajos de T y se ha observado que con el reemplazo mejora la respuesta aunque los resultados también son controvertidos^{15,16}.

Se sugiere que la sustitución con T es capaz de mejorar la glucemia, la resistencia a la insulina, la circunferencia de la cintura en hombres hipogonádicos con diabetes tipo 2 y también la isquemia cardíaca en la angina de pecho. Sin embargo, el papel de la T en estas condiciones no está del todo claro y requiere más investigación.

Aumento de infarto de miocardio y mortalidad

Los niveles bajos de T producirían un aumento de la resistencia a la insulina como elemento favorecedor del síndrome metabólico y de diabetes mellitus tipo 2, que a su vez resulta en enfermedad cardiovascular¹⁷⁻¹⁹.

Mecanismos a los que podría atribuirse el descenso de andrógenos circulantes asociado al incremento de la edad

El envejecimiento podría ser responsable de la disminución de T por las siguientes causas:

- Disminución del número y de la sensibilidad de las células de Leydig.
- Alteración de la capacidad de regulación neuroendocrina a medida que aumenta la edad.
- Aumento de los niveles de globulina transportadora de andrógenos.
- Disminución progresiva del aporte de andrógenos por la corteza suprarrenal.
- Aumento de la resistencia o deterioro de los receptores periféricos.

A partir de los resultados del estudio EMAS, los autores proponen 3 tipos de hipogonadismo como consecuencia del envejecimiento:

- LH elevada y T baja, hipogonadismo primario a consecuencia de la edad.
- LH baja y T baja, hipogonadismo secundario, como en el sobrepeso y en la obesidad
- T normal y LH elevada, hipogonadismo compensado. Sería un estado transitorio, de progresión desde el eugonadismo hacia el hipogonadismo²⁰.

Diagnóstico

Clínica

Las manifestaciones pueden considerarse similares a las de privación hormonal femenina, solo que en el hombre no son ostentosas y se presentan de forma más insidiosa. Estos síntomas son múltiples: sofocos, falta de interés sexual, pérdida de vello corporal, falta de concentración mental, aumento de peso, aumento de depósito de grasa abdominal, aumento de componentes del síndrome metabólico, diabetes o cardiopatía.

Para el diagnóstico se ha preconizado la utilización de algunos cuestionarios. El ADAM es uno de ellos, pero su empleo no se ha extendido por ser poco específico y con un porcentaje elevado de falsos positivos^{21,22}.

Examen físico

En el hipogonadismo de inicio temprano, durante la niñez o adolescencia, se hacen evidentes unos rasgos físicos característicos. Falta o escasez de vello facial y corporal, cabello generalmente abundante, facies característica, proporciones corporales típicas con segmento inferior de mayor longitud que el superior, aumento de braza. En los jóvenes, el volumen testicular y el desarrollo del pene son también escasos y de características infantiles.

En cambio, en el adulto la clínica del hipogonadismo es más insidiosa. Se observa pérdida progresiva del vello corporal, que en general es poco evidente, pero que algunos

pacientes reconocen. Disminución del vello facial y con ello de la frecuencia de afeitado, que se recupera tras el tratamiento sustitutivo. Disminución de masa muscular corporal y del tamaño genital, que generalmente el médico no es capaz de objetivar, pero que puede ser motivo de queja por parte de algunos hombres adultos y de edad avanzada.

El volumen testicular suele verse comprometido pero no de forma ostentosa y con disminución de consistencia sin que el afectado sea consciente, por tanto no suele ser motivo de consulta. Al examen físico la pérdida de la renitencia característica del testículo adulto joven suele ser clara. Como es sabido el volumen testicular se adquiere a expensas de la actividad del epitelio germinal tubular. Con el envejecimiento la producción espermatógena desciende de forma progresiva y también se ha relacionado con el descenso de la función hormonal²³. Sin embargo, parece que la función testicular sufre un descenso significativo a partir de la octava década de vida²⁴.

Es infrecuente encontrar un hombre hipogonádico con volumen y consistencia testicular normal (excepto en raros casos de enfermedades infiltrativas, p. ej., mieloma).

La comparación de la menopausia con el HIT sería errónea ya que en la mujer se produce un descenso brusco de la producción hormonal mientras que en el hombre se observa un descenso progresivo, similar y paralelo al que ocurre en todas las células corporales y glandulares.

Se han hecho intentos dirigidos a relacionar síntomas con niveles hormonales²⁵ pero los resultados no han sido categóricos, suelen ser confusos y en muchas ocasiones son compartidos con otras patologías. La falta de síntomas definitivos y con valores hormonales de corte con cifras variables, no aceptados universalmente, resultan en decisiones complicadas para diagnosticar y también para comenzar tratamiento.

Debemos recordar que la T, la dehidroepiandrosterona y la hormona del crecimiento pertenecen al grupo de hormonas tróficas. Ello explica el porqué se ha depositado en ellas la posibilidad de su aplicación terapéutica en trastornos degenerativos que son consecuencia del envejecimiento (osteoporosis, neuropsiquiátricos, en las cardiopatías y en las alteraciones sexuales).

Laboratorio

La interpretación de los resultados de laboratorio es de gran importancia por la intención en que el diagnóstico se base completamente en ellos. Se ha extendido el concepto de que el valor de corte de la T plasmática es lo que marca el diagnóstico y el tratamiento.

Recordar que la T circulante es solo la expresión de la función glandular. Para que haya enfermedad debe haber clínica y consecuencias demostradas responsables del déficit.

Factores a tener en cuenta en la determinación:

- a. La T tiene ritmo circadiano, por tanto los valores pueden descender hasta un 30% en el transcurso del día^{26,27} (hora recomendada para extracción de muestra: 08:00 a 10:00 a.m.).
- b. Valores de referencia del método de determinación. Cada laboratorio tiene el suyo y puede variar.

- c. Las variaciones de referencia de T entre laboratorios se producen porque los métodos de rutina usuales tienen variaciones importantes²⁸.

Los resultados «límites» pueden ser los más difíciles de interpretar.

El *hallazgo de una T baja debe ser confirmado* mediante nuevas determinaciones y, cuando se ratifica, es imprescindible explorar el eje hipotálamo-testicular.

Una sola determinación no es suficiente para iniciar tratamiento sustitutivo. Un valor bajo de T con LH o FSH elevada orienta claramente al diagnóstico de hipogonadismo primario (hipergonadotropo).

La alteración de concentración de T obliga a determinar prolactina. Las hiperprolactinemias tienen una frecuencia baja en el hombre, pero es conveniente solicitarla. Si está elevada y además se acompaña de T baja con niveles bajos de gonadotropinas, se descartará un proceso expansivo central que afecte al hipotálamo o a la hipófisis.

En un hombre joven con deseo de reproducción, en el que el fallo sea hipofisario o hipotalámico, el tratamiento a ofrecer es diferente al sustitutivo con andrógenos. En cambio, en el hombre adulto y de edad avanzada, el déficit se corrige casi de forma invariable por el *tratamiento hormonal sustitutivo*.

Elección del valor de corte para el diagnóstico de déficit.

Para que se confirme el HIT la determinación de T debe resultar claramente baja. Las situaciones de estrés y/o enfermedades intercurrentes pueden dar resultados alterados, especialmente en hombres a partir de los 60 años²⁹.

Un primer resultado de T baja hace imprescindible repetir la determinación en otro día diferente, y si es necesario, en otra situación.

Determinación de testosterona total, testosterona libre o testosterona biodisponible

La T circula en plasma en un 60% unida a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), en un 38% unida a la albúmina y solo en un 2% de forma libre. Todas estas fracciones pueden medirse para determinar si existe fallo gonadal. La fracción libre es la activa desde el punto de vista biológico. Algunos expertos abogan por la conveniencia de valorar la T unida a la albúmina, a la que se liga de forma débil y sumar la T libre. Esta suma de 2 fracciones corresponde a lo que se llama T biodisponible. Se la considera como activa y como el mejor reflejo de la situación hormonal; sería mejor que la determinación de la libre únicamente.

Existen diversas situaciones en las que la T total está baja y la libre normal. Se sabe que las alteraciones de la T total se pueden producir a consecuencia de variaciones de la albúmina o de la SHBG. En pacientes con resistencia a la insulina, diabetes, obesidad o síndrome metabólico se puede producir una reducción en los niveles de SHBG y de T total. En otras situaciones como las hepatopatías o en aquellos tratados con corticoides se pueden producir aumentos de la SHBG y resultar en una T total elevada.

El método de referencia para la determinación de las concentraciones de T con exactitud en muestras biológicas es la *cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas* en dilución isotópica. Este método necesita

Tabla 1 Hormonas

Testosterona total: es la determinación inicial preferente. Obtención de muestras entre las 08:00-10:00 h Si la testosterona es baja, repetir al menos una vez antes de diagnosticar HIT No hay acuerdo universal en el valor de corte en menos de 12 nmol/L SHBG: no se requiere de rutina para diagnosticar HIT. Su determinación puede ayudar ante la sospecha de situaciones clínicas que pueden variar su concentración o ante valores límites Determinación del índice de T (FT) o de biodisponible (BioT): no hay acuerdo en el valor de corte para la normalidad LH y FSH pueden orientar para catalogar el origen del HIT: primario o secundario PRL: si T baja, está indicada su determinación para catalogar el origen del problema

un instrumental especial, es de elevado coste e inaccesibles a cualquier laboratorio clínico rutinario. La mayoría de los laboratorios utilizan la quimioluminiscencia, aplicada a la rutina diaria, que da resultados con gran imprecisión y variabilidad²⁸.

Las determinaciones de T libre o biodisponible podrían proporcionar un mejor reflejo de la realidad. Sin embargo, una medición fiable de estas fracciones solo es accesible en laboratorios muy especializados y ellos no son los dedicados a la rutina cotidiana^{30,31}. La dificultad para la determinación de las fracciones ha conducido a la obtención de las mismas mediante cálculo con fórmulas^{32,33}.

Como se desprende de la literatura, existe gran discordancia en la definición de los valores de corte inferiores para los hombres normales. Llama la atención que se propongan valores inferiores de corte tan variables y llamativos como entre 4,5-15,6 nmol/L (130-450 ng/dL)³⁴. Sin embargo, en un estudio reciente sobre 3.690 sujetos a los que se determinó la T por cromatografía de gases, se apunta a un valor de corte inferior a 6,4 nmol/L para el percentil 2,5³⁵ como el que podría ser el más adecuado. Las guías de consenso no expresen mensajes claros sobre estas variabilidades proporcionados por los fabricantes de los reactivos. Los clínicos no suelen recibir información al respecto y en cambio se proponen aplicar en la clínica de rutina valores de corte rígidos, no ajustados a los que se encuentran en los diferentes estudios. La falta de unidad de criterios ocasiona confusión con los que se enfrentan en la práctica diaria y producen situaciones comprometidas.

En las [tablas 1 y 2](#) se resumen los signos y síntomas del HIT, exámenes de laboratorio y signos y síntomas a tener en cuenta para llegar al diagnóstico.

Tratamiento

El facultativo debe saber que:

- a) Se trata de un tratamiento hormonal y por tanto como principio intentan reproducir la fisiología hormonal del individuo.

Tabla 2 Síntomas y signos que orientan al diagnóstico de hipogonadismo

Físicos

- Disminución de la masa muscular y de la fuerza
- Disminución de la densidad ósea, calcio y minerales en hueso. Osteoporosis
- Sofocos, palpitaciones, sudoraciones
- Ginecomastia

Psicológicos

- Depresión
- Falta de energía
- Fatiga
- Sexual
- Disminución de la libido
- Disminución de pensamientos y fantasía sexuales
- Disfunción eréctil

- b) Si el paciente tiene la *carencia hormonal*, se le debe sustituir durante el resto de su vida.
- c) Cuando se instaura el tratamiento y luego se considera que no lo necesita, su interrupción puede conllevar la no reanudación del ritmo hormonal normal. Significa que se le ha inducido una inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-testicular (HHT), del cual podría no recuperarse y deberá seguir tratamiento obligado para siempre.
- d) Del punto anterior se deduce que el concepto de tratamiento «*suplementario*» hormonal, o de «*prueba*» como preconizan algunos autores, *no existe*. Solo cabe el concepto de *tratamiento sustitutivo*. Los preparados hormonales que se emplean son los mismos en *presencia de un hipogonadismo prepuberal*, puberal o pospuberal.

Cualquier forma farmacéutica es aplicable. Lógicamente, los pacientes agradecen reducir la frecuencia de aplicación y la forma farmacéutica menos traumática. Es importante por tanto la adherencia al tratamiento, ya que lo deberán seguir de por vida.

Se suspenderá la T solo en casos en los que los efectos secundarios lo requieran.

La decisión de inicio de tratamiento debe tomarse con el signo clínico más importante presente: hipotrofia testicular clara, unida a valores de T inequívocos bajos en más de 2 ocasiones y una vez descartadas todas las posibles causas de alteraciones el eje HHT.

A continuación se enumeran una serie de contraindicaciones en la siguiente lista:

Contraindicaciones de la terapia con andrógenos

- a) Historia o presencia de cáncer de mama.
- b) Historia o presencia de carcinoma de próstata.
- c) Hiperplasia prostática severa.
- d) Tacto rectal anormal o sospechoso.
- e) Antígeno prostático elevado.
- f) Patología psiquiátrica.
- g) Edad: no existe límite fijado.
- h) Apnea del sueño o insuficiencia respiratoria severa.
- i) Policitemia (hematocrito > 51%).

j) Estados de hipercoagulabilidad

En el estudio EMAS⁷ no se encontraron relaciones claramente definidas entre todos los síntomas estudiados y los niveles de testosterona. En cambio, sí observaron que la tríada compuesta por disfunción eréctil, frecuencia de erecciones matinales y deseo sexual era más frecuente en hombres con niveles menores de 8 nmol/L de T. En algunos aspectos, los resultados del estudio resultaron contradictorios ya que cuando controlaron mediante métodos estadísticos la edad, la obesidad u otras enfermedades, la significación estadística para muchos síntomas desaparecía. Nuestro grupo ha estudiado una población reducida de hombres con disfunción eréctil en la que investigamos la relación entre T, síndrome metabólico y rigidez peneana³⁶. Los porcentajes de hombres con valores bajos resultaron similares al de la población del EMAS y la significación estadística también desaparece con la T y la erección cuando se controlan (con métodos estadísticos) el resto de las variables.

Es oportuno mencionar que otro estudio sobre «hombres frágiles» tratados con T debió interrumpirse a causa de la aparición no esperada de efectos cardiovasculares adversos³⁷.

Todos estos resultados inducen a pensar en el poco valor que tiene apostar sobre la importancia de la T como alteración sumergida. La hormona estaría detrás de múltiples síntomas y junto a otros marcadores de calidad de vida que también estarían relacionados con la salud en general y la longevidad.

El aumento de la hemoglobina y del hematocrito y un descenso del colesterol HDL son algunos de los efectos adversos cuyo alcance clínico a largo plazo es desconocido. Las evidencias sobre la seguridad no son claras y no existen resultados de seguimiento durante largo tiempo³⁸.

Aún más, en el EMAS y en otros trabajos se encontraron evidencias de que alteraciones de la función del eje HHT son modificables con los cambios de salud y de estilos de vida. La modificación de los factores de riesgo puede atenuar o revertir la disminución de T observada con la edad. Por ejemplo, una pérdida de peso ocasiona un aumento de la T total y de la fracción libre. Sugieren que la prevención de la obesidad es importante para mantener una función correcta del eje en el envejecimiento³⁹.

Las limitaciones de los estudios, la dificultad para encontrar una relación causal entre el tratamiento y la disminución de la morbilidad, o la falta de conocimientos sobre los beneficios a largo plazo, ponen en duda la conveniencia del empleo de T sin una clara indicación clínica y bioquímica⁴⁰.

La FDA convocó a un panel asesor para hacer recomendaciones sobre la terapia de T que se reunió y emitió un documento⁴¹ en el que se reafirma que el tratamiento está aprobado para su uso en hombres con niveles bajos de T en conjunto con una clínica clara. En el documento de información redactado en setiembre del 2004, la FDA señaló la falta de evidencia convincente de que la terapia de reemplazo con T se asocia a efectos adversos cardiovasculares, pero que, al mismo tiempo, hay estudios que sugieren un aumento del riesgo de estos efectos indeseables. En el documento se recuerda que la terapia con T está aprobada para su uso solo en los hombres que tienen bajos niveles de T junto con un problema médico que explicaría la condición, como

en orquiectomizados y/o en tratamiento de quimioterapia por cáncer de testículo. No se recomienda su prescripción a hombres para mejorar la esfera sexual o calidad de vida por falta de evidencia en los resultados. Independientemente de la comunicación de la FDA creemos que sería deseable evitar interpretaciones equívocas, parciales de publicaciones o utilizar citas aplicadas a situaciones clínicas que son extraídas de contextos experimentales, diferentes a los del original para su aplicación clínica.

El tratamiento con T debería emplearse solo en casos con evidencia de déficit. Se debería evitar su uso mientras no se demuestre de forma contundente su relación con todas las patologías con las que se la asocia y mientras los beneficios no sean claros, con los efectos secundarios definidos.

Conclusiones

El tratamiento sustitutivo con T está solo justificado en algunos hombres que no hayan iniciado la pubertad a los 16 años. En casos de hipogonadismo manifiesto: alteración del eje HHT y con niveles bajos de T. Los valores de referencia deben discutirse en cada laboratorio y en cada centro.

Los criterios para decidir que un hombre está afectado de HIT deben ser iguales a los empleados en jóvenes con valores hormonales de referencia corregidos por edad.

La determinación de T total es generalmente suficiente. La determinación del resto de fracciones y de proteínas transportadoras o la aplicación de fórmulas no aportan beneficios para las decisiones diagnósticas o terapéuticas en la práctica. En casos dudosos es conveniente esperar. Recordar que los cambios en hábitos de vida y corrección de factores de riesgo frecuentemente normalizan la T.

Cuando el médico decide el tratamiento debe controlar todas las variables clínicas y los efectos beneficiosos pero también los efectos adversos y reconocerlos si se presentan.

El tratamiento con T es hormonal sustitutivo, no es adyuvante o complementario.

En el tratamiento con T, el riesgo-beneficio cuando no hay clínica evidente no está del todo demostrado y se han comunicado efectos secundarios en hombres adultos y de edad avanzada con enfermedades crónicas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM, et al. Association of testosterone therapy with mortality myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013;310:1829–36.
- Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One*. 2014;9:e85805, doi:10.1371/journal.pone.0085805.
- Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm383904.htm> [consultado 31 Ene 2014].
- Morgentaler A, Traish A, Kacker R. Deaths and cardiovascular events in men receiving testosterone. *JAMA*. 2014;311:961–2.
- Seftel A, Morgentaler A. Does testosterone increase the risk of a cardiovascular event? *J Urol*. 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.04.021>.
- Khera M, Crawford D, Morales A, Andrea Salonia A, Morgentaler A. A New era of testosterone and prostate cancer: From physiology to clinical implications. *Eur Urol*. 2014;65:115–23.
- Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al., EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010;363:123–35.
- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: An observational study. *Lancet*. 1999;353:878–82.
- Kanis JA, Bianchi G, Bilezikian JP, Kaufman JM, Khosla S, Orwoll E, et al. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011;22:2789–98.
- Shores MM, Mocerri VM, Sloan KL, Matsumoto AM, Kivlahan DR. Low testosterone levels predict incident depressive illness in older men: Effects of age and medical morbidity. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:7–14.
- Spitzer M, Basaria S, Travison TG, Davda MN, DeRogatis L, Bhasin S. The effect of testosterone on mood and well-being in men with erectile dysfunction in a randomized, placebo-controlled trial. *Andrology*. 2013;1:475–82.
- Storer TW, Woodhouse L, Magliano L, Singh AB, Dzekov C, Dzekov J, et al. Changes in muscle mass, muscle strength, and power, but not physical function are related to testosterone dose in healthy older men. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1991–9.
- Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W, O'Muircheartaigh CA, Waite LJ. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med*. 2007;357:762–74.
- Jones TH. Testosterone associations with erectile dysfunction, diabetes, and the metabolic syndrome. *European Urology supplements*. 2007;6:847–57.
- Goldfischer ER, Kim ED, Seftel AD, Baygani SK, Burns PR. Impact of low testosterone on response to treatment with tadalafil 5 mg once daily for erectile dysfunction. *Urology*. 2014;83:1326–33.
- Corona G, Isidori AM, Buvat J, Aversa A, Rastrelli G, Hackett G, et al. Testosterone supplementation and sexual function: A meta-analysis study. *J Sex Med*. 2014;11:1577–92.
- Maggio M, Basaria S, Ble A, Lauretani F, Bandinelli S, Ceda GP, et al. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:345–7.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs J, et al. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in Caucasian subjects from the general population. *Diabetes Care*. 2007;30:318–24.
- Toma M, McAlister FA, Coglianese EE, Vidi V, Vasaiwala S, Bakal JA, et al. Testosterone supplementation in heart failure. A meta-analysis. *Circ Heart Fail*. 2012;15:315–21.
- Tajar A, Forti G, O'Neill TW. Characteristics of secondary, primary and compensated hypogonadism in aging men: Evidence of the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1810–8.
- Kratzick C, Heinemann LA, Saad F, Thai DM, Rucklinger E. Composite screener for androgen deficiency related to the aging males' symptoms scale. *Aging Male*. 2005;8:157–61.
- Morley JE, Perry HM III, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas*. 2006;53:424–9.
- Mahmoud AM, Goemaere S, El-Garem Y, Van Pottelbergh I, Comhaire FH, Kaufman JM. Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function in community-dwelling elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:179–84.
- Handelsman D, Staraj S. Testicular size, aging and illness. *J Androl*. 1985;6:141–5.
- 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.
- 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 (Oxf)*. 2003;58:710–7.
- Cooke RR, McIntosh JE, McIntosh RP. Circadian variation in serum free and non-SHBG-bound testosterone in normal men: Measurements, and simulation using a mass action model. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;39:163–71.
- Ho CKM, Beckett GJ. Late-onset male hypogonadism: Clinical and laboratory evaluation. *J Clin Pathol*. 2011;64:459–65.
- Woolf PD, Hamill RW, McDonald JV, Lee LA, Kelly M. Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60:444–50.
- 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.
- Rosner W, Vesper H, Endocrine Society; American Association for Clinical Chemistry; American Association of Clinical Endocrinologists; Androgen Excess/PCOS Society; American Society for Bone and Mineral Research; American Society for Reproductive Medicine; American Urological Association; Association of Public Health Laboratories; Endocrine Society; Laboratory Corporation of America; North American Menopause Society; Pediatric Endocrine Society. Toward excellence in testosterone testing: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4542–8.
- 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;84:3666–72.
- Giton F, Urien S, Born C, Tichet J, Guéchet J, Callebort J, et al. Determination of bioavailable testosterone [non-sex hormone-binding globulin (SHBG)-bound testosterone] in a population of healthy French men. Influence of androstenediol on testosterone binding to SHBG. *Clin Chem*. 2007;53:2160–8.
- Lazarou S, Reyes-Vallejo L, Morgentaler A. Wide variability in laboratory reference values for serum testosterone. *J Sex Med*. 2006;3:1085–9.
- Yeap BB, Alfonso H, Paul Chubb SA, Handelsman DJ, Hankey GJ, Norman PE, et al. Reference ranges and determinants of testosterone, dihydrotestosterone, and estradiol levels measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry in a population-based cohort of older men. *Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:4030–9.
- Rajmil O, Fernández M, Blasco A, Arrús JA, Montañés R, Rodríguez-Espinoza J. Association of nocturnal penile rigidity

- with testosterone, metabolic syndrome, and other variables: A prospective cross-sectional pilot study. *Actas Urol Esp.* 2011;35:459–67.
37. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010;363:109–22.
38. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, et al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2560–75.
39. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al., EMAS Group. Age-associated changes in hypothalamic–pituitary–testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: Longitudinal results from the European Male Ageing Study European. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:445–55.
40. Wu FC. Caveat emptor: Does testosterone treatment reduce mortality in men? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1884–6.
41. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm401746.htm> [consultado Sept 2014].