

Andropausia o HIT

– Diagnóstico y tratamiento del déficit de testosterona –

Dr. José María Montes*



• *El hipogonadismo de inicio tardío (HIT), mal llamado andropausia, se define como “un síndrome clínico y bioquímico asociado con la edad que afecta al menos a 1 de cada 3 hombres, y se caracteriza por síntomas típicos y deficiencia en los niveles séricos de testosterona (testosteronemia) que resulta en menor calidad de vida y efectos adversos en múltiples sistemas orgánicos”.*

• *Se asocia con la aparición de diferentes enfermedades como disfunción sexual, osteoporosis, sarcopenia, síndrome metabólico, diabetes, afecciones cardiovasculares y síndrome de apnea obstructiva del sueño entre otras.*

Introducción

Es un hecho bien establecido que durante el proceso de envejecimiento del varón normal se produce un descenso progresivo tanto en la producción gonadal de andrógenos como en la concentración plasmática de la testosterona circulante.^(1, 2, 3) Este descenso se explica por varios factores independientes⁽⁴⁾:

- Disminución del número y capacidad secretoria de las células de Leydig.
- Aumento de la sensibilidad hipotalámica a los esteroides sexuales que incrementa el “feedback” negativo que ejerce éste sobre la secreción hipofisaria de LH y su pulsatilidad.
- Aumento de la concentración plasmática de la globulina trans-

portadora de esteroides sexuales (SHBG) y por ende mayor capacidad de fijación de la testosterona circulante.

Con la edad también tiene lugar una reducción en la concentración del receptor androgénico en algunas células blanco, lo cual contribuye a agravar la deficiencia hormonal.⁽⁵⁾

Se estima que la disminución de la testosterona total en el hombre normal comienza a partir de los 30 años y progresa a razón de 1 a 1,5% por año con alta variabilidad interindividual e incrementándose sustancialmente cuando el hombre padece de enfermedades crónicas como obesidad, hipertensión arterial, diabetes, depresión, apneas obstructivas del sueño, insuficiencia renal, entre otras.⁽⁶⁾

Este proceso fisiológico se convierte en patológico cuando se cumplen tres premisas:

- El nivel de testosterona en sangre (testosteronemia) disminuye por debajo de “cierto umbral” o valor de corte (ver más adelante).
- Se acompaña de síntomas y signos que en forma inequívoca responden a dicho déficit.
- No existen otras causas que expliquen la hipotestosteronemia.

De acuerdo con las recomendaciones de la International Society of Andrology (ISA), la International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) y la European Association of Urology (EAU) se define este cuadro como un síndrome clínico y bioquímico asociado con la

Tabla 1
Diferencias entre el hipogonadismo de inicio tardío, HIT (mal llamado andropausia) y menopausia

Criterio	HIT	Menopausia
Inicio	Gradual	Gradual
Evolución	Gradual en décadas	Abrupta en 1 a 3 años
Déficit hormonal	Parcial	Total
Prevalencia	30-40% de hombres	100% de mujeres
Etiología	Hipogonadismo mixto	Hipogonadismo primario

edad y caracterizado por síntomas típicos y deficiencia en los niveles séricos de testosterona que resulta en detrimento en la calidad de vida y efectos adversos en múltiples sistemas orgánicos.⁽⁷⁾

Este síndrome ha recibido varias denominaciones. El más conocido popularmente es el de *andropausia* en referencia a lo que se pensaba podría ser el equivalente masculino de la menopausia. Sin embargo, el término no es feliz, puesto que en el hombre no tiene lugar el cese de ninguna función, sino tan solo una disminución (entonces el término más apropiado sería andropenia). Tampoco es adecuado el término “climaterio masculino”, pues este alude al concepto de un “escalón” o caída brusca que naturalmente no tiene lugar en el hombre. Se trataría más bien de una “rampa”. En la tabla 1 se pueden apreciar las diferencias entre los procesos masculino y femenino, y por tanto los términos que aluden a una supuesta “equivalencia” deben ser abandonados.

Se acuñó entonces el término “ADAM”, sigla inglesa que significa “Androgen Deficiency in the Ageing Male” que después fue convertida en “PADAM” agregando al inicio de la sigla la primera letra de la palabra “Partial” con el propósito de reflejar mejor la realidad clínica.

En la actualidad se prefiere la denominación *Hipogonadismo de Inicio* (o Instalación, o Comienzo)

Tardío (HIT o HCT) más conocido en la literatura internacional por su sigla inglesa: LOH (Late Onset Hypogonadism). En el desarrollo de este capítulo usaremos la sigla HIT para hacer referencia al síndrome que nos ocupa.

Clínica del HIT. Perspectiva fisiopatológica

La deficiencia de testosterona determina una serie de manifestaciones clínicas características que se sintetizan en la tabla 2.

La disminución de la actividad sexual es una de las manifesta-

ciones más frecuente que afecta a los adultos de edad media y mayores, y es consecuencia de una disminución de la libido o de una disfunción eréctil o de ambas.⁽⁸⁾ Este ha sido el síntoma estelar de la andropausia, pero su relación de causalidad con los niveles bajos de testosterona no está probada fehacientemente.

La disfunción eréctil en el hombre adulto, en la actualidad, es considerada mayoritariamente de causa orgánica, frecuentemente producida por una combinación de factores (hipertensión arterial, aterosclerosis, diabetes mellitus, cardiopatías, neuropatías periféricas, fármacos) y no siempre se asocia a una disminución de la testosterona circulante.⁽⁹⁾ La deficiencia de testosterona como única causa posible de disfunción eréctil es rara, y de hecho la incidencia de hipotestosteronemia no es diferente entre hombres adultos con o sin disfunción eréctil.⁽¹⁰⁾

La androgenoterapia no mejora la disfunción eréctil en hombres con niveles normales de testosterona circulante.⁽¹¹⁾ En cambio, los pa-

Tabla 2
Síntomas asociados al HIT (ninguno de ellos patognomónico), no necesariamente debidos al déficit de testosterona

Sexualidad	Disminución de la libido, disfunción eréctil
Sistema muscular	Disminución de la fuerza, atrofia muscular (sarcopenia).
Sistema óseo	Dolor de espalda, fracturas, disminución de talla secundarios a osteoporosis.
Composición corporal	Aumento de la masa grasa, disminución de la masa magra, ginecomastia.
Piel	Sequedad, disminución de producción de sebo y de la vellosidad corporal.
Sistema hematopoyético	Anemia que contribuye a la fatiga
Sistema neurovegetativo	Sofocos, hiperhidrosis.
Sistema nervioso central	Apatía, disminución de autoconfianza y de la capacidad de concentración. Trastornos del sueño, cambios en el humor, ansiedad, depresión.

* Especialista en Andrología de la Sociedad Argentina de Andrología, afiliada a la Internacional Society of Andrology. Director de Fertilab, laboratorio de Análisis Clínicos. Director del Banco de Semen Humano. Co-Director del Laboratorio de Fecundación in vitro del Centro de Esterilidad Montevideo (CEM). Gran Premio Nacional de Medicina, 1990

Ex Profesor Adjunto Interino de la Cátedra de Bioquímica, Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay. Ex Presidente de la Sociedad Uruguaya de Reproducción Humana (SURH). Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Andrología. Miembro Titular de la Sociedad Uruguaya de Urología. Miembro Titular de la Sociedad Uruguaya de Endocrinología y Metabolismo.

Tabla 3

Cuestionario Androgen Deficiency in Aging Male (ADAM) para la detección clínica de la deficiencia de testosterona. Contestar "sí" a las preguntas 1 ó 7 o a 3 cualesquiera de las demás es altamente sugestivo de deficiencia de testosterona. En este caso estaría indicada la medición de testosteronemia.

	SI	NO
¿Tiene disminución de la libido (impulso sexual)?		
¿Tiene falta de energía?		
¿Tiene disminución de la fuerza, resistencia o ambas?		
¿Ha perdido talla?		
¿Ha notado pérdida de la alegría de vivir?		
¿Está triste, malhumorado o las dos cosas?		
¿Son sus erecciones menos firmes?		
¿Ha notado deterioro reciente en su capacidad para practicar deportes		
¿Se queda dormido después de cenar?		
¿Ha habido un deterioro reciente en su desempeño laboral?		

Tabla 4

Questionnaire AMS Versión española del cuestionario AMS

¿Cuales de los siguientes síntomas se aplican a su caso en este momento? Por favor, marque con una cruz la casilla apropiada para cada síntoma. Para los síntomas que no se apliquen a su caso, marque "ninguno".

Síntomas:	extremadamente				
	ninguno	leve	moderado	grave	grave
	Puntuación = 1	2	3	4	5
1. Disminución de su sensación de bienestar general (estado de salud general, sentimiento subjetivo).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Dolor en las articulaciones y dolor muscular (dolor en la parte inferior de la espalda, dolor en las articulaciones, dolor en una extremidad, dolor de espalda en general).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Sudor excesivo (episodios de sudor inesperados/repentinos, sofocos no relacionados con el esfuerzo).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Problemas de sueño (dificultad para quedarse dormido, dificultad para dormir de un tirón, se despierta temprano y se siente cansado, sueño ligero, insomnio).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Mayor necesidad de dormir, a menudo se siente cansado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Irritabilidad (se siente agresivo, se enfada fácilmente por pequeñas cosas, malhumorado).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Nerviosismo (tensión interior, agitación, se siente inquieto).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ansiedad (sentimiento de pánico).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Agotamiento físico/falta de vitalidad (disminución general en el rendimiento, actividad reducida, falta de interés por las actividades de ocio, sensación de hacer o acabar menos cosas, de tener que forzarse a sí mismo para realizar actividades).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Disminución de la fuerza muscular (Sensación de debilidad).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Estado de ánimo depresivo (se siente desanimado, triste, a punto de llorar, con falta de energía, cambios de humor, sensación de que nada sirve para nada).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Sensación de que ha pasado el mejor momento de su vida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Se siente hundido, que ha tocado fondo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Disminución del crecimiento de la barba	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Disminución de la capacidad/frecuencia de rendimiento sexual	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Disminución del número de erecciones matinales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Disminución del deseo sexual/libido (falta de placer en el sexo, falta de deseo para el coito).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Ha tenido algún otro síntoma? Si la respuesta es Sí, describalo: _____	Si..... <input type="checkbox"/>	No..... <input type="checkbox"/>			

cientes con disfunción eréctil que no responden a los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y tienen bajos niveles de testosterona mejoran sustancialmente su respuesta sexual cuando se prescribe terapia de remplazo con testosterona (TRT).^(12, 13)

Por el contrario, la TRT **mejora significativamente la libido** y la satisfacción sexual en hombres con niveles bajos de testosterona.^(14, 15)

La **reducción de la masa muscular** (sarcopenia), que puede llegar a atrofia muscular, se expresa por disminución de la fuerza y de la resistencia, lo hace que el hombre se sienta cansado con mucha facilidad. De hecho la masa muscular disminuye hasta un 40% entre los 20 y 80 años.⁽¹⁶⁾ Pero, este descenso no sólo depende del déficit de testosterona, sino también de la disminución de otras hormonas (hormona del crecimiento, IGF-1), así como de factores socioculturales que llevan a una reducción de la actividad física con la edad.

A pesar de lo anterior, el peso corporal total aumenta con la edad a expensas principalmente del tejido adiposo. Existe correlación inversa, bien demostrada, entre la concentración sérica de testosterona y la cantidad de grasa centro-abdominal (grasa androide).^(17, 18) El tejido adiposo contiene aromatasa que convierte a la testosterona en estradiol; esto hace aumentar la actividad de la lipoproteína lipasa que incrementa la masa adiposa que se traduce en reforzamiento de la aromatización (ciclo hipogonadismo-obesidad-adipocitoquinas). La leptina, o algún otro factor, inhiben la secreción de testosterona directamente e indirectamente a través de la reducción de la secreción de LH. La adiposidad visceral podría ser el vínculo entre la resistencia a la insulina y el hipogonadismo.⁽¹⁹⁾

La deficiencia de testosterona reduce la mineralización ósea que

Formulario de Evaluación de AMS

Nº Pregunta	Puntuación	Subescala Psicológica	Subescala Somática	Subescala Sexual
1	→	→	→	→
2	→	→	→	→
3	→	→	→	→
4	→	→	→	→
5	→	→	→	→
6	→	→	→	→
7	→	→	→	→
8	→	→	→	→
9	→	→	→	→
10	→	→	→	→
11	→	→	→	→
12	→	→	→	→
13	→	→	→	→
14	→	→	→	→
15	→	→	→	→
16	→	→	→	→
17	→	→	→	→
		Puntuación Total Psic.	Puntuación Total Som.	Puntuación Total Sexual
Puntuación Total de todas las subescalas:				

puede llevar a **osteopenia** y eventualmente osteoporosis. De hecho junto con el alcoholismo y la corticoterapia constituye las tres causas más frecuentes de osteoporosis en hombres.⁽²⁰⁾

La **eritropoyesis** también disminuye con la edad en forma paralela a la concentración de testosterona. No es infrecuente encontrar anemia en estos pacientes.⁽²¹⁾

No está claro en qué medida la capacidad cognitiva, la concentración y el estado de ánimo se relacionan con los niveles bajos de testosterona circulante en el hombre mayor. Es difícil atribuir síntomas (obligadamente subjetivos como enojo, agresividad, irritabilidad, ansiedad, etc.) a la deficiencia de andrógenos y evaluar los efectos terapéuticos con los medios diagnósticos disponibles. Jaffe y colaboradores observaron una correlación positiva entre testosterona libre y mejora de la función cognitiva en hombres mayores,⁽²²⁾ hecho ratificado en el Baltimore Aging Study.⁽²³⁾

Por último, la deficiencia de andrógenos se expresa por piel seca y sensible secundaria a la disminución en la producción de sebo y menor crecimiento del vello corporal. A veces los pacientes refieren sofocos e hiperhidrosis dentro de las manifestaciones neurovegetativas cuyos mecanismos fisiopatológicos no son bien conocidos.

Diagnóstico clínico de HIT

La deficiencia de testosterona, como vimos, determina una serie de síntomas y signos característicos, empero, ninguno de los cuales es patognomónico.

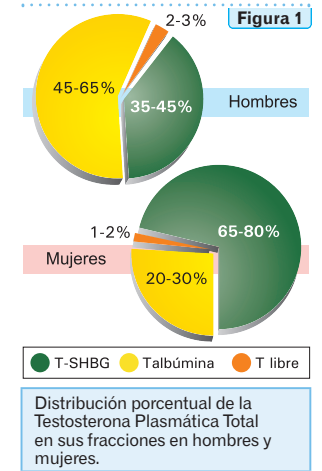
Para el diagnóstico clínico de HIT es muy práctico el uso de cuestionarios especialmente confeccionados para este fin. Entre los más conocidos están: el "Androgen Deficiency in Aging Male" (ADAM) y The Aging Male's Symptoms (AMS) rating score questionnaire.

El "Androgen Deficiency in Aging Male" (ADAM) (Ver Tabla 3) que

se traduciría como "Deficiencia de andrógenos en hombres de edad", fue diseñado por JE Morley.⁽²⁴⁾ En este cuestionario las preguntas deben contestarse como "sí" o como "no". Contestar "sí" a las preguntas 1, o a la pregunta 7, o a tres cualesquiera de las demás preguntas es altamente sugestivo de deficiencia de testosterona con una sensibilidad del 88% y una especificidad, sin embargo, menor al 60%.

The Aging Male's Symptoms (AMS) rating score questionnaire (Ver Tabla 4)⁽²⁵⁾ fue desarrollado en Alemania, identifica 17 preguntas agrupadas en tres categorías o dimensiones de síntomas (psicológica, somato-vegetativa y sexual). Fue aplicado a una muestra representativa de 992 hombres alemanes con el fin de establecer los valores de referencia para mayores de 40 años.

En este cuestionario se solicita al paciente una estimación subjetiva de síntomas que va del 1 al 5. Se completa la fórmula de evaluación diferenciando por sub-escala de acuerdo a las dimensiones de los síntomas (Ver Tabla 5). Se obtiene un "score" total que se relaciona en forma directa con la severidad de los síntomas. Existen pocos



trabajos sobre valores de referencia del AMS.^(26, 27) De acuerdo a ellos, puntajes totales menores de 26 son normales; entre 27 y 36 corresponden a alteraciones leves; entre 37 y 49 a moderadas y más de 50 puntos corresponden a alteraciones severas. Sin embargo, no se ha establecido una correlación con criterios clínicos objetivos ni con valores bioquímicos.

Recientemente Blümel informó que la sensibilidad del cuestionario ADAM fue del 83,3%, pero su especificidad fue del 19,7%; asimismo, informó que la pregunta número 1 (deseo sexual disminuido) fue un mejor predictor de HIT que el cuestionario completo (63,3% de sensibilidad y 66,7% de especificidad).⁽²⁸⁾

En suma, la clínica permite sospechar la existencia de HIT con una sensibilidad adecuada pero baja especificidad por lo cual se hace necesario la confirmación diagnóstica a través del laboratorio clínico.

Diagnóstico paraclínico de HIT

El diagnóstico paraclínico se basa en la medición en sangre de un marcador que por definición es una sustancia química, sensible, estable, reproducible y que no presenta interferencias pre-analíticas ni analíticas importantes.

La **testosterona**, el principal andrógeno circulante, sintetizado principalmente (más del 95%) en la gónada masculina es el marcador de la función intersticial. Debido a su carácter hidrofóbico, la testosterona circula principalmente en forma unida a proteínas, siendo la fracción libre minoritaria.⁽²⁹⁾ En la figura 1 se muestran los principales fondos de la testosterona circulante (fijo, lábil y libre). La suma de los fondos lábil y libre se conoce con el nombre de testosterona biodisponible.

Hoy es posible medir directa o indirectamente (por cálculo) los di-

ferentes fondos de la testosterona; esto es la testosterona total y sus fracciones activas (testosterona libre y biodisponible). Pero ¿cuál es el que mejor refleja el “estado androgénico” del paciente?

Los métodos de referencia (patrón oro) para la medición de testosterona total y de sus fracciones (cromatografía de gas-espectrometría de masas, ultrafiltración y precipitación con sulfato de amonio) no son aplicables al laboratorio clínico habitual. Por el contrario, estos utilizan inmunoensayos automatizados que se adaptan muy bien a las exigencias clínicas pero presentan importantes variaciones dependientes del laboratorio y del fabricante de los kits diagnósticos.^(30, 31)

La medición de testosterona total por las técnicas de inmunoensayo habituales correlaciona muy bien con el método de referencia en la zona media y alta del intervalo de concentraciones del varón adulto, pero muestran imprecisión con los valores bajos, por lo cual no se muestra competente para establecer el estado androgénico de hombres hipogonádicos, ni de mujeres ni de niños.⁽³²⁾ En opinión de muchos clínicos, **la medición**

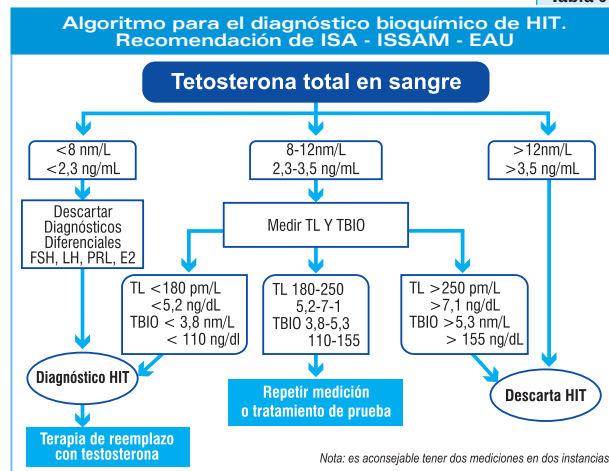
de testosterona total detectaría sólo la mitad de los casos de HIT. Quizás esta apreciación vaya de la mano con el hecho de que el descenso en las concentraciones de testosterona libre y biodisponible sea el doble de aquél que presenta la testosterona total.⁽³³⁾

Esto ha hecho que, recientemente, se le preste más interés a la medida de las fracciones activas de la testosterona en concordancia con la hipótesis de la hormona libre.⁽³⁴⁾ “La actividad biológica de una hormona depende de su concentración intracelular y ésta es función de la concentración plasmática de la hormona en forma libre y no de la unida a proteínas”.

Existen dos modos de medir la testosterona libre: la medición directa por radioinmunoensayo y la testosterona libre calculada.

La **Medición directa por radioinmunoensayo** con análogo de testosterona y anticuerpos con baja afinidad fue muy usada en décadas anteriores. No correlaciona bien con el patrón oro y su valor clínico, y más que nada su significado ha sido criticado por autoridades en el tema.^(35, 36) Actualmente está perdiendo popularidad.⁽³¹⁾

Tabla 6



Testosterona libre calculada aplica la ley de acción de masas a partir de los valores de testosterona total, SHBG (globulina ligadora de hormonas sexuales) y albúmina. Existen a su vez más de una fórmula para este cálculo siendo la de Vermeulen la más usada.⁽³⁵⁾ En la página web de la Internacional Society for the Study of the Aging Male (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>) se ofrece un calculador. Introduciendo los valores de testosterona total, SHBG y albúmina se obtienen los valores de testosterona libre y también de testosterona biodisponible. La testosterona libre calculada correlaciona bien con los métodos de referencia y es el recomendado por varias guías y autoridades.⁽³¹⁾ Clapauch y col. estudiando 216 hombres entre 52 y 84 años con mediciones de andrógenos concluyeron que en obesos y hombres mayores de 70 años la medición de SHBG y por ende el cálculo de testosterona libre era importante en el diagnóstico de HIT.⁽³⁷⁾

Algunos autores han propuesto como mejor indicador del estado androgénico la medición de testosterona biodisponible. Como la unión albúmina-testosterona es lábil, durante su tránsito por el capilar prácticamente toda la testosterona unida a albúmina se disocia y pasaría al espacio intracelular.⁽³⁸⁾ La testosterona biodisponible se mide por cálculo estequiométrico del mismo modo que la forma libre. En general correlaciona muy bien con la testosterona libre (1:20 a 1:24), salvo en circunstancias clínicas que cursan con hipoalbuminemia franca. En este sentido, el descenso en la testosterona biodisponible asociado al envejecimiento es más marcado que los producidos en la testosterona total y libre.⁽³⁸⁾ De acuerdo con Mas, la testosterona biodisponible correlaciona mejor con los datos psico-fisiológicos que las otras formas de testosterona.⁽⁴⁰⁾

Tabla 7

Fármacos que pueden provocar hipogonadismo primario	
Mecanismo de acción	Sustancias
Bloqueo de la síntesis de testosterona	Ciproterona, espironolactona, ketoconazol, etanol.
Aumento de SHBG	Fenitoína, carbamacepina, tiroxina
Tóxicos directos	Ciclofosfamida, plomo.
Competencia por receptor	Espironolactona, ciproterona, cimetidina, ranitidina, omeprazol.
Drogas de abuso	Marihuana, cocaína, opioides

Diagnóstico paraclínico de HIT. Recomendaciones prácticas

No es fácil definir valores de corte claros para la testosterona total ni sus fracciones debido a la variabilidad e imprecisión en las técnicas analíticas, así como a la variabilidad biológica interindividual con respecto al umbral androgénico por debajo del cual se presentan los síntomas por deficiencia.⁽⁴¹⁾ La androgenicidad individual depende no solo del valor de testosterona circulante, sino también de la afinidad de este por su receptor y de su funcionalidad para promover la respuesta intracelular.⁽⁴²⁾ A esto se agrega que podrían existir diferentes umbrales androgénicos para la aparición de los distintos tipos de síntomas.⁽⁴³⁾

Los valores de corte más aceptados son los recomendados conjuntamente por la ISA, la ISSAM y la EAU⁽⁷⁾ y se muestran en la tabla 6. Estas, sin embargo, no especifican valores de corte para la testosterona biodisponible; se han agregado teniendo en cuenta la recomendación de Vermeulen.⁽³⁵⁾ Como el médico clínico no maneja habitualmente el Sistema Internacional de Unidades, por nuestra cuenta hemos agregado los valores en unidades usuales (ng/dL), aunque hay que recordar que también se utiliza el ng/mL.

Los valores de corte deben entenderse como meramente orientadores y el clínico debe hacer primar su criterio teniendo en cuenta los valores hallados, las recomendaciones internacionales, los síntomas y el terreno del paciente.

La Sociedad de Endocrinología tiene una posición diferente a la ISA, ISSAM y EAU con respecto a las técnicas recomendadas para la medición de testosterona y también propone valores de corte distintos.⁽³⁰⁾

Analito	Estado eugonádico	Estado hipogonádico
Testosterona total	> 3.2 ng/mL (11.1 nM)	< 2.0 ng/mL (6.9 nM)
Testosterona libre		< 6.5 ng/dL (0.23 nM)
Testosterona biodisponible		< 150 ng/dL (5.2 nM)

Cuando existe una clínica presuntiva de HIT, el primer paso es medir la concentración plasmática de testosterona total. Si esta se encuentra claramente por debajo del intervalo de referencia para la población normal el diagnóstico de HIT queda establecido.

Del mismo modo un valor de testosterona total claramente por

Tabla 8

Enfermedades sistémicas que pueden provocar hipogonadismo
• Distinción tiroidea
• Síndrome metabólico
• Obesidad
• Hiperkortisolismo
• Insuficiencia renal crónica
• Hepatopatías graves
• Diabetes mellitus
• Anemia depreanocítica
• Desnutrición
• Enfermedad de Hodgkin
• Cáncer
• Fibrosis quística
• Enfermedad pulmonar crónica
• Amiloidosis
• Sida
• Artritis reumatoidea en empuje

encima del intervalo de referencia descarta el diagnóstico. En ambos casos las mediciones o cálculos de testosterona libre y biodisponible son innecesarios.

Es una práctica saludable disponer de al menos dos mediciones de testosterona libre en sendas muestras de sangre obtenidas en la mañana antes de las 11 horas.

Por el contrario, cuando la paraclínica no coincide con la clínica o cuando aquella se encuentra en la zona "gris" o dudosa de los valores de corte para la testosterona total, debe solicitarse la medición de testosterona libre y biodisponible.

De acuerdo con la tabla 6, las formas libre y biodisponible también poseen zonas dudosas en los valores de corte. En esos casos, donde la duda acerca de la existencia de un HIT persiste, puede considerarse el tratamiento de prueba con testosterona (prueba diagnóstica y terapéutica).

Diagnósticos diferenciales del HIT

Hecho el diagnóstico de hipogonadismo hay que descartar las etiologías clásicas antes de etiquetarlo como HIT. La medición de las gonadotropinas y de otras hormonas

relacionadas puede contribuir al diagnóstico etiológico.

Dentro del hipogonadismo secundario (que cursa con hipo o normogonadotrofinemias) se encuentran las causas congénitas (hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático, síndrome de Kallmann, síndrome de Prader-Willi, etc.) o adquiridas (patología hipofisaria, hiperprolactinemia, corticoterapia, uso de esteroides anabólicos, síndrome de apneas obstructivas del sueño, dietas estrictas, enfermedades sistémicas).

Dentro del hipogonadismo primario (que cursa con normo o hipergonadotrofinemias) también se cuenta con causas congénitas (síndrome de Klinefelter, distrofia miotónica, síndrome de Noonan, enzimopatías) o adquiridas (orquitis, varicocele, radiaciones ionizantes, drogas de abuso, fármacos como los que se muestran en la tabla 7 y enfermedades sistémicas como las que se muestran en la tabla 8 que también pueden provocar hipogonadismo secundario como mencionamos antes por afectación adicional a nivel supra-testicular).

Un capítulo especial lo constituyen los síndromes depresivos con los cuales el HIT comparte sintomatología y que en ocasiones están

asociados. No es infrecuente que pacientes depresivos consulten al andrólogo o endocrinólogo pensando que sus síntomas son de naturaleza andropáusicos.

Tratamiento del HIT

Terapia de reemplazo con testosterona

El objetivo del tratamiento del HIT es normalizar los niveles séricos de testosterona y eliminar los síntomas o patologías debidas al déficit hormonal. Los niveles de testosterona a alcanzar son tema de discusión, pero las recomendaciones internacionales sugieren valores entre el rango medio y el bajo del adulto.⁽⁷⁾

Los beneficios potenciales de la TRT son principalmente:⁽³³⁾

- Mejora de la función y deseo sexuales.
- Aumento de la densidad mineral ósea.
- Mejora del humor, la energía y la calidad de vida.
- Cambios en la composición corporal mejorando la masa y fuerza musculares.
- Mejora de la función cognitiva.

Además, es cada vez más evidente el beneficio de la TRT en la mejora del síndrome metabólico, diabetes

Tabla 9

Ventajas y desventajas de las diferentes preparaciones de testosterona

Vía administración	Preparación	Ventajas	Desventajas
Oral	Comprimidos de undecanoato de testosterona.	Uso oral. Suspensión de efecto rápido	Múltiples dosis al día por corta duración de acción. No alcanza niveles fisiológicos.
Bucal	Tabletas adhesivas de testosterona	Fácil de aplicar. Niveles fisiológicos. Suspensión de efecto rápido.	Costo. Visibilidad. Dosis frecuente. Irritación. Sensación de cuerpo extraño. Mal aliento.
Transdérmica	Parches	Fácil de aplicar. Niveles fisiológicos. Suspensión de efecto rápido.	Costo. Visibilidad. Dosis frecuente. Irritación local.
	Gel	Fácil de aplicar. Niveles fisiológicos. Permite dosificar. No visible. Suspensión de efecto rápido.	Costo. Dosis frecuente. Irritación local. Contaminación por contacto. Requiere baño posterior o cubrir zona aplicada.
Subcutánea	Pellet	Barato. Dosis espaciadas. Niveles fisiológicos.	Aplicación por médico. Infección local. Expulsión del pellet. Suspensión de efecto lento.
Intramuscular	De acción corta (enantano o cipionato)	Barato. Suspensión de efecto rápido.	Autoadministración difícil. Niveles supra y sub fisiológicos. Dosis frecuente. Dolor en sitio de aplicación.
	De acción larga (undecanoato)	Dosis espaciadas. Niveles fisiológicos.	Autoadministración difícil. Suspensión de efecto lento.

tipo 2 y enfermedad cardiovascular en hombres con HIT.⁽³³⁾

El reemplazo hormonal debe hacerse con testosterona natural en la medida que algunos de los efectos son directos (vasodilatador) y otros mediados por sus metabolitos (estradiol y dihidrotestosterona), aparte de los característicos mediados por el receptor androgénico. Por otro lado los derivados 17-alfa alquilados para uso oral no deben prescribirse por su hepatotoxicidad⁽⁴⁴⁾ y el efecto deletéreo sobre el perfil lipídico.⁽⁴⁵⁾

Existen en el mercado internacional varias preparaciones con testosterona natural aunque en el Uruguay sólo se consiguen algunas (Tabla 9). El principal factor para decidir entre ellas es la preferencia del paciente.

Por vía oral se emplea actualmente el undecanoato de testosterona que se absorbe por vía linfática “bypassando” al hígado. Requiere de múltiples dosis diarias y produce niveles séricos de testosterona variables, en general, solo en el rango fisiológico en lapsos muy cortos después de la administración.⁽⁴⁶⁾

La administración intramuscular de ésteres de testosterona en vehículo oleoso (enantato o cipionato) ha sido y sigue siendo en muchos centros la forma más frecuente de TRT. Se administra con una frecuencia que va entre quincenal y mensual. Más allá de las molestias provocadas por una inyección tan frecuente por tanto tiempo, su principal desventaja es que produce “picos suprafsiológicos” de testosterona en sangre los días inmediatos a la administración y “valles subfsiológicos” en los días previos a la siguiente inyección.⁽⁴⁷⁾ Estos picos y valles se traducen clínicamente en variaciones en la libido, en la erección, en la energía y en el humor.⁽⁴⁸⁾

En la última década se ha introducido el undecanoato de testosterona

para uso intramuscular con vida media mucho más larga que los anteriores; permite mantener niveles fisiológicos de testosterona con administración cada tres meses (entre 10 y 14 semanas de acuerdo a la testoterolemia).⁽⁴⁹⁾ Sus principales desventajas son:

El costo, aunque con la frecuencia tan espaciada de administración éste se reduce.

La larga acción en aquellos pacientes que requieren de una interrupción brusca de la administración (paciente añoso con alguna complicación o que se diagnostica cáncer de próstata).

La latencia en llegar a los niveles de equilibrio (varios meses), que se traduce en una demora en aparecer los beneficios. Con el fin de acortar este tiempo la segunda dosis puede adelantarse a un mínimo de 6 semanas.

El implante subcutáneo de testosterona (pellet) fue introducido en la década del 40 del siglo pasado, es barato y permite alcanzar niveles fisiológicos por tiempo prolongado (6 meses). Sus principales desventajas son:

- debe ser colocado por médico,
- infección local,
- expulsión del pellet,
- dificultad para interrumpir el tratamiento.⁽⁵⁰⁾

Entre las preparaciones transdérmicas las primeras usadas fueron los parches escrotales. Si bien la absorción es buena alcanzando niveles fisiológicos, la producción de dihidrotestosterona es suprafsiológica.⁽⁵¹⁾ Requiere de rasurado frecuente de la zona y prácticamente no se usa en el momento actual.

Los parches dérmicos para uso no-escrotal contienen sustancias químicas adicionales para mejorar la absorción que permita alcanzar niveles fisiológicos de testosterona. En este caso, la producción de dihidrotestosterona está dentro del rango normal. Su principal inconveniente es la producción

de irritación local que obliga en muchos casos a discontinuar la aplicación.⁽⁵²⁾

Recientemente han aparecido preparaciones de testosterona en gel. Requieren de aplicación diaria, alcanzando en pocos días niveles fisiológicos y estables de testosterona en sangre. Como ventajas sobre los parches transdérmicos se destacan invisibilidad, menor irritación cutánea y posibilidad de ajustar la dosis. Su principal inconveniente es el cuidado que hay que tener para evitar transferir la hormona a la mujer y a los niños a través del contacto con la piel. Ese cuidado incluye la ducha posterior a la aplicación o el uso de ropa para cubrir la zona aplicada.⁽⁵³⁾

Entre lo más novedoso en TRT están las tabletas adhesivas para uso bucal. Se aplican dos veces al día en la encía a nivel de los incisivos. Produce niveles estables de testosterona dentro del rango fisiológico en dos o tres días. Su principal inconveniente es la sensación de cuerpo extraño y mal gusto en la boca, pero los efectos secundarios locales son leves y transitorios.^(54, 55)

Reacciones adversas de la TRT

De acuerdo con Stanworth y Jones⁽⁵⁶⁾ la incidencia de efectos adversos significativos es baja cuando los niveles de testosterona están dentro del rango fisiológico. La mayoría de los efectos adversos informados se producen con niveles hormonales suprafsiológicos.

La **policitemia** secundaria a la estimulación hormonal de la eritropoyesis puede provocar isquemia y accidentes cerebrovasculares. Es necesario el control del hematocrito durante la TRT; cuando este supere el 50%, el tratamiento de reemplazo debe disminuirse o abandonarse según los niveles séricos de testosterona se encuentren en el rango

superior o inferior del deseado respectivamente.

La **apnea obstructiva** del sueño es frecuentemente considerada como una contraindicación a la TRT. Sin embargo, hay pocos trabajos que señalen que la misma provoque o empeore dicho cuadro; por el contrario existe fuerte asociación entre la apnea obstructiva del sueño y los niveles bajos de testosterona circulante. De hecho, la reducción de la grasa corporal, entre otros efectos benéficos de la TRT, puede contribuir a mejorar el cuadro de apnea.⁽⁵⁶⁾

El aumento de la **agresividad** ha sido bien documentado con el abuso de esteroides anabólicos. Si

bien ha sido mencionado también durante la TRT en hombres jóvenes hipogonádicos otros autores no pudieron confirmarlo.⁽⁵⁶⁾

La mayoría de los pacientes con HIT pueden ser tratados con TRT siempre y cuando se controle adecuadamente los niveles séricos de testosterona, la próstata clínica y paraclínicamente (PSA), el perfil lipídico y el hematocrito, además de la vigilancia del estado de ánimo y de la presencia de apnea del sueño.

La terapia de reemplazo con testosterona y el **cáncer de próstata** es un tema en revisión. Desde los trabajos iniciales de Huggins y Hodges^(57, 58) en la década del 40 del siglo pasado existe el concepto que el

tratamiento con testosterona puede provocar cáncer de próstata.

Sin embargo, estudios actuales demostraron la falta de correlación entre el carcinoma prostático y los niveles de testosterona, existiendo por el contrario la presunción de una mayor prevalencia de casos de mayor severidad (de acuerdo a la puntuación de Gleason), estadios más avanzados y peor supervivencia de esta patología en pacientes con niveles muy bajos de testosterona con respecto a los eugonádicos.⁽⁵⁹⁾

Marks y col realizaron biopsias prostáticas (basal y a los seis meses) en pacientes tratados con enantato de testosterona (150 mg por vía intramuscular cada 15 días)

Bibliografía

- 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 Endocrinol Metab.* 2002;87:589-96.
- Travison TG, Araujo AB, O'Donnell AB. A population-level decline in serum testosterone levels in American men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:196-202.
- Handelsman DJ. Update in Andrology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4505-11.98.
- Kaufman, JM. Neuroendocrine Regulation of testicular function. En Schill, WB Ed: *Andrology for the Clinician*, 1st Edition, Berlin, Springer; 2006:241-249.
- Ono K, Aji M, Nawata H et al. Age-related changes in glucocorticoid and androgen receptors of cultured human pubis skin fibroblasts. *Gerontology* 1988;34:128-33.
- Bhasin 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;91:1995-2010.
- Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J Androl.* 2005;28:125-7.
- Morley JE, Perry HM. Androgen Deficiency in Aging Male. *Med Clin North Am* 1999;83:1279-89.
- Krane RJ, Goldstein I, De Tajada IS. Impotence. *N Engl J Med* 1989;321:1648-59.
- Korenman SG, Morley JE, Mooradian AD et al. Secondary hypogonadism in older men: its relation to impotence. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:963-9.
- Tsitouras PD, Bulat T. The aging male reproductive system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:297-315.
- Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C et al. Testosterone-replacement therapy with testosterone gel 1% converts Sildenafil non-responders to responder men with hypogonadism and erectile dysfunction who failed prior sildenafil therapy. *Urol* 2003;169:Suppl 247.
- Aversa A, Isidori AM, Spera G et al. Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol* 2003;58:632-638.
- Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE. Outcome of long term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3793-6.
- Jain P, Rademaker AW, McVary KT. Testosterone supplementation for erectile dysfunction: results of a meta-analysis. *J Urol* 2001;164:371-5.
- Bross R, Javanbakhit M, Bhasin S. Anabolic interventions for aging-associated sarcopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3420-30.
- Marin P, Andersson B, Ottoson M et al. The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism* 1992;41:1242-8.
- Khaw KT, Barrett-Connor E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. *Ann Epidemiol* 1992;2:675-82.
- Jones TH. Testosterone association with erectile dysfunction, diabetes and the metabolic syndrome. *Eur Urol Suppl.* 2007;6:847-57.
- Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995;16:87-116.
- Tietz NW, Shuey DF, Wekstein DR. Laboratory values in fit aging individuals-sexagenarians through centenarians. *Clin Chem* 1992;38:1167-85.
- Yaffe K, Lui LY, Zmuda JM et al. Sex hormones and cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:707-12.
- Moffatt A, Zonderman A, Metter EJ et al. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5001-7.
- Morley JE, Perry HM. Androgen deficiency in aging male: role of testosterone replacement therapy. *J Lab Clin Med* 2000;135:370-8.
- Heinermann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A et al. A new aging males' symptoms rating scale. *Ageing Male* 2001;2:105-14.
- AMS - aging male symptoms scale. ZEG Berlin Center for Epidemiology and Health Research. 2008. www.aging-males-symptoms-scale.info.
- Janhowska EJ, Szklarska A, Lopuszanska M et al. Male aging and educational level are strong determinants of the intensity of andropausal symptoms in men in Poland. *The Aging Male* 2004;7:17-24.
- Blümel JE, Chedraul P, Gill SA et al. Is the Androgen Deficiency of Aging Male -ADAM- Questionnaire useful for the screening of partial androgenic deficiency of aging male? *Maturitas* 2009;63(4):365-8.
- Dunn JF, Insula BC, Rorbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:58-68.
- Rosner W, Auchus RJ, Asis R et al. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:405-13.
- Mas M. Evaluación de la testosterona plasmática en el varón. Lo que se debe medir y lo que no. *Rev Int Androl* 2008;6(2):101-14.
- Taieb J, Mathian B, Millot F. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution

no encontrando diferencias significativas en la histología testicular, biomarcadores ni incidencia de neoplasia cuando se compararon con el grupo control que recibió placebo.⁽⁶⁰⁾

La prevalencia de cáncer prostático en pacientes hipogonádicos con PSA igual o menor a 4 ng/dL en TRT es similar a la de la población general en el mismo grupo etario, ^(61, 62) a pesar que la TRT conlleva un aumento del PSA y del volumen prostático a valores equivalentes al de los eugonádicos.⁽⁵⁹⁾

En una publicación reciente Coward y col en una serie de 81 hombres hipogonádicos seguidos en promedio tres años, informaron que la incidencia de cáncer prostático no fue superior a la de la población general.⁽⁶³⁾

La TRT ha sido probada en series cortas en pacientes hipogonádicos con cáncer de próstata localizado y tratados con prostatectomía radical⁽⁶⁴⁾ o braquiterapia⁽⁶⁵⁾ sin que se hayan demostrado recidivas neoplásicas. En ambos casos la TRT se inició a los 12 y 18 meses

del tratamiento oncológico respectivamente.

De acuerdo con Rhoden y Morgentaler⁽⁶⁶⁾ la TRT tendría también indicación en pacientes hipogonádicos con diagnóstico de neoplasia intraepitelial (PIN), ya que a un año de tratamiento androgénico no hallaron diferencias significativas en la evolución entre los grupos PIN + y PIN -.

La TRT está **contraindicada** en pacientes con cáncer prostático no tratado así como en el cáncer de mama y en tumores hepáticos.

Bibliografía

gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women and children. *Clin Chem* 2003;49:1381-95.

33. Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:427-48.

34. Mendel GM. The free hormone hypothesis. Distinction from the free hormone transport hypothesis. *J Androl* 1992;13:107-16.

35. 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.

36. Morley JE, Patrick P, Perry HM. Evaluation of assays available to measure free testosterone. *Metabolism* 2002;51:554-9.

37. Clapauch R, Carmo AM, Marinheiro L et al. Laboratory diagnosis of late-onset male hypogonadism andropause. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52(9):1401-2.

38. Manni A, Pardiage WM, Cefalu W et al. Bioavailability of albumin bound testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61:705-10.

39. Muller M, Den Tokelaar I, Thijssen JHH et al. Endogenous sex hormones in men aged 40-80 years. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:583-9.

40. Mas M. EFFA Study Group. Psychometric validation of the Spanish of the Aging Male Symptoms Scale (AMSS) in a population-based sample (abstract). *J Sex Med*. 2008;5(Suppl 2):106.

41. Sella S, Conway AJ, Handelsman DJ. Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3813-7.

42. Carruthers M. The paradox dividing testosterone deficiency symptoms and androgen assays: A closer look at the cellular and molecular mechanism of androgen action. *J Sex Med* 2008;5:998-1012.

43. 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.

44. Velásquez I, Alter BP. Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non Fanconi's conditions. *Am J Hematol*. 2004;77(3):257-67.

45. Imamoto T, Suzuki H, Fukasawa S et al. Pretreatment serum testosterone levels as a predictive factor of pathological state in localized prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2005;47:308-12.

46. Schurmeyer T, Wicks EJ, Freischem CW, et al. Saliva and serum testosterone following oral testosterone undecanoate administration in normal and hypogonadal men. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1983;102:456-62.

47. Nieschlag E, Cuppers HJ, Wiegelmann W et al. Bioavailability and LH-suppressing effect of different testosterone preparations in normal and hypogonadal men. *Horm Res*. 1976;7:138-45.

48. Cornhaire FH. Andropause: hormona replacement therapy in the aging male. *Eur Urol*. 2000;38:655-62.

49. Schubert M, Minnemann T, Hubler D et al. 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.

50. Handelsman DJ, Mackey MA, Howe C et al. An analysis of testosterone implants for androgen replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47:311-16.

51. Behre HM, von Eckardstein S, Kliesch S et al. Long-term substitution therapy of hypogonadal men with transcrystal testosterone over 7-10 años. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50:629-35.

52. Parker S, Armitage M. Experience with transdermal testosterone replacement therapy for hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50:57-62.

53. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4500-10.

54. Ross RJ, Jabbar A, Jones TH et al. Pharmacokinetics and tolerability of a bioadhesive buccal testosterone tablet in hypogonadal men. *Eur J Endocrinol*. 2004;150:157-63.

55. Wang C, Swerdloff R, Kipnes M et al. New testosterone buccal system (Striant) delivers physiological testosterone levels: pharmacokinetics study in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3821-9.

56. Stanworth RD, Jones TH. Testosterone for the aging male; current evidence and recommended practice. *Clin Interv Aging* 2008;3(1):25-44.

57. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-7.

58. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209-23.

59. Pomeroy JM. Evidencias actuales acerca de la relación entre el tratamiento de reemplazo hormonal en el síndrome de déficit de testosterona y el cáncer de próstata. *Rev Int Androl* 2008;6(4):249-54.

60. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:2351-61.

61. Morgentaler A, Rhoden EL. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/mL or less. *Urology* 2006;68:1263-7.

62. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ et al. Prevalence of prostate cancer among men with a PSA level < 4 ng per millilitre. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46.

63. Coward RM, Simhan J, Carson CC 3rd. Prostate-specific antigen changes and prostate cancer in hypogonadal men treated with testosterone replacement therapy. *BJU Int* 2009;103(9):1179-83).

64. Agarwal PK, Oefeelin MG. Testosterone replacement therapy after primary treatment of prostate cancer. *J Urol* 2005;173:533-6.

65. Sarosy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007;109:536-41.

66. Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2003;170:2348-51.