

Aprobado por la Junta
Directiva de AUA abril de
2019.

La divulgación por parte de
los autores de posibles
conflictos de intereses y las
contribuciones del autor /
personal aparecen al final
del artículo.

EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA DEFICIENCIA DE TESTOSTERONA: GUÍA DE LA ASOCIACIÓN UROLÓGICA AMERICANA (AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION, AUA)

Dr. John P. Mulhall; Dr. Landon W. Trost; Dr. Robert E. Brannigan; Dra. Emily G. Kurtz; Dr. J. Bruce Redmon; Dra. Kelly A. Chiles, MSc; Dra. Deborah J. Lightner; Dr. Martin M. Miner; Dr. M. Hassan Murad, MPH; Christian J. Nelson, PhD; Elizabeth A. Platz, Doctora en Ciencias, MPH; Lakshmi V. Ramanathan, PhD y Dr. Ronald W. Lewis, MD

Resumen Ejecutivo

Las pruebas para medir los niveles de testosterona y las prescripciones de dicho compuesto casi se han triplicado en años recientes; sin embargo, está claro en la práctica clínica que existen muchos varones que utilizan testosterona sin tener una indicación clara¹⁻³. Algunos estudios estiman que en hasta un 25% de los varones que reciben una terapia con testosterona no se han medido los niveles de dicho compuesto antes de iniciarse el tratamiento^{2, 3}. De los varones tratados con testosterona, en cerca de la mitad no se han medido sus niveles de testosterona después de haberse iniciado la terapia^{2, 3}. Si bien hasta una tercera parte de los varones que inician una terapia con testosterona no cumplen con los criterios para tener un diagnóstico de deficiencia de testosterona^{2, 3}, existe un gran porcentaje de varones que requieren una terapia con testosterona y que no la reciben debido a preocupaciones por parte de los médicos, principalmente en referencia al desarrollo de cáncer de próstata y eventos cardiovasculares, aunque la evidencia actualmente disponible no ofrece un sustento definitivo para tales reparos. Con este terreno clínico y comercial, la Asociación Urológica Americana (AUA, American Urological Association) identificó la necesidad de elaborar un documento basado en evidencia que informe a los médicos acerca de la evaluación y el manejo apropiado de los pacientes con deficiencia de testosterona. La AUA y el Panel de Testosterona se comprometieron para crear una Guía que asegure que los varones que requieren una terapia con testosterona sean tratados con efectividad y con seguridad.

Metodología

La revisión sistemática utilizó investigación del Centro de Práctica Basada en Evidencia de la Clínica Mayo (Mayo Clinic Evidence Based Practice Center) y suplementación adicional por parte de los autores. Las búsquedas en la literatura incluyeron a las siguientes fuentes: Ovid Medline In-Process y Other Non-Indexed Citations (Otras Referencias no Indexadas), Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials (Registro Central de Estudios Controlados en el Sistema Ovid), Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews (Base de Datos de Revisiones Sistemáticas en los Sistemas Ovid Cochrane) y Scopus. Se empleó un vocabulario controlado suplementado con palabras clave para buscar los estudios de acuerdo con cada pregunta definida. Esta búsqueda incluyó a los artículos publicados entre el 1 de Enero de 1980 hasta el 6 de Febrero del 2017; y produjo 15,217 referencias, 546 de las cuales (habiendo enrolado aproximadamente a 350,000 varones) fueron usadas para sustentar los enunciados de la Guía. Cuando se obtuvo evidencia suficiente, se calificó a la

fuerza de la evidencia obtenida para un tratamiento en particular como A (alta), B (moderada) o C (baja) para el sustento de las Recomendaciones Contundentes, Moderadas o Condicionales. En ausencia de evidencia suficiente, se proporciona información adicional en la forma de Principios Clínicos y Opiniones de Expertos.

Enunciados de las Guías

Diagnóstico de la Deficiencia de Testosterona

1. Los médicos deberán utilizar un nivel de testosterona total por debajo de 300 ng/dL como un punto de corte razonable, para el sustento de un diagnóstico de niveles bajos de testosterona. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)
2. El diagnóstico de los niveles bajos de testosterona deberá hacerse solamente después que se hayan tomado dos mediciones de testosterona total en ocasiones separadas, conduciéndose ambas mediciones en las primeras horas de la mañana. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado A)
3. El diagnóstico clínico de deficiencia de testosterona se hace solamente cuando los pacientes tienen niveles bajos de testosterona total en combinación con síntomas y/o signos. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)
4. Los médicos deberán considerar hacer la medición de los niveles de testosterona total en los pacientes con una historia de anemia y pérdida de la densidad ósea sin explicación, diabetes, exposición a quimioterapia, exposición a radiación testicular, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) / síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), uso crónico de narcóticos, infertilidad masculina, disfunción de la pituitaria y uso crónico de corticosteroides, aun en la ausencia de síntomas o signos asociados con la deficiencia de testosterona. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)
5. No se recomienda en la actualidad el empleo de cuestionarios validados para definir qué pacientes son candidatos para recibir una terapia con testosterona o para monitorizar la respuesta de los síntomas en los pacientes que reciben una terapia con testosterona. (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado C)

Pruebas Adicionales

6. En los pacientes con niveles bajos de testosterona, los médicos deberán medir los niveles séricos de la hormona uteinizante. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado A)
7. Deberán medirse los niveles séricos de prolactina en los pacientes con niveles bajos de testosterona, en combinación con valores bajos/normales de la hormona luteinizante. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado A)
8. Los pacientes con niveles elevados de prolactina con una etiología desconocida deberán ser evaluados en cuanto a la presencia de trastornos endocrinos. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado A)
9. Deberán medirse los niveles séricos de estradiol en los pacientes con deficiencia de testosterona que lleguen a la consulta con síntomas en las mamas o con ginecomastia antes del inicio de la terapia con testosterona. (Opinión de Expertos)
10. Los varones con deficiencia de testosterona que estén interesados en la fertilidad deberán pasar por una evaluación de salud reproductiva antes del tratamiento. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)
11. Antes de ofrecer una terapia con testosterona, los médicos deberán medir los niveles de hemoglobina y el hematocrito, a fin de informar a los pacientes acerca de mayor riesgo para el desarrollo de policitemia. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado A)
12. Deberán medirse los valores del antígeno prostático específico (PSA, prostate specific antigen) en los varones mayores de 40 años de edad antes de iniciarse la terapia con testosterona, para descartar un diagnóstico de

cáncer de próstata. (Principio Clínico)

Consejería con Respecto al Tratamiento de la Deficiencia de Testosterona

13. Los médicos deberán comunicar a los pacientes con deficiencia de testosterona que dicha condición es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado B)
14. Deberá informarse a los pacientes señalando que la terapia con testosterona puede dar como resultado mejoras en los siguientes aspectos: función eréctil, bajo impulso sexual, anemia, densidad mineral ósea, masa magra corporal y/o en los síntomas depresivos. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)
15. Deberá comunicarse a los pacientes que la evidencia no es concluyente acerca de si la terapia con testosterona pudiera mejorar la función cognitiva, los parámetros de la diabetes, la energía, la fatiga, el perfil lipídico y los indicadores de la calidad de vida. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)
16. Deberá conversarse con los pacientes que estén interesados en su fertilidad a futuro acerca del impacto a largo plazo de la testosterona exógena en la espermatogénesis. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado A)
17. Los médicos deberán informar a los pacientes acerca de la ausencia de evidencia que relacione a la terapia con testosterona con el desarrollo de cáncer de próstata. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado B)
18. Deberá informarse a los pacientes con deficiencia de testosterona y una historia de cáncer de próstata indicándoles que existe evidencia inadecuada que cuantifique la relación de riesgo-beneficio de la terapia con testosterona. (Opinión de Expertos)
19. Deberá informarse a los pacientes que no existe evidencia definitiva que ligue a la terapia con testosterona con una mayor incidencia de eventos de trombosis venosa. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado C)
20. Antes de iniciar el tratamiento, los médicos deberán comunicar a los pacientes que, en la actualidad, no puede afirmarse definitivamente que la terapia con testosterona aumenta o disminuye el riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares (por ejemplo, infarto miocárdico, accidente cerebrovascular, mortalidad de origen cardiovascular, mortalidad por todas las causas). (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)
21. Deberá recomendarse a todos los varones con deficiencia de testosterona con respecto a las modificaciones del estilo de vida como estrategia en el tratamiento. (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado B)

Tratamiento de la Deficiencia de Testosterona

22. Los médicos deberán ajustar la dosis de la terapia con testosterona a fin de alcanzar niveles de testosterona total en el tercio medio del rango de referencia normal. (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado C)
23. No deberá prescribirse una terapia de testosterona exógena a los varones que estén buscando tener familia. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado A)
24. No deberá iniciarse la terapia con testosterona durante un periodo de tres a seis meses en los pacientes con historia de eventos cardiovasculares. (Opinión de Expertos)
25. Los médicos no deberán prescribir testosterona alquilada de administración por la vía oral. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)
26. Los médicos deberán conversar con los pacientes acerca del riesgo que representa el uso de testosterona en

geles/cremas. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado A)

27. Los médicos podrán emplear inhibidores de la aromatasas, gonadotropina coriónica humana, moduladores selectivos del receptor para estrógeno, o una combinación de estos productos en los varones con deficiencia de testosterona que deseen preservar su fertilidad. (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado C)
28. Deberán prescribirse los productos con testosterona de origen comercial antes que preparaciones de testosterona, siempre que sea posible. (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado C)

Seguimiento de los Varones que Reciben una Terapia con Testosterona

29. Los médicos deberán solicitar una medición inicial en el seguimiento de los niveles de testosterona total, después de un intervalo apropiado, a fin de asegurar que se hayan alcanzado los niveles meta deseados de testosterona. (Opinión de Expertos)
30. Deberán medirse los niveles de testosterona cada 6 a 12 meses mientras los pacientes estén recibiendo dicha terapia. (Opinión de Expertos)
31. Los médicos deberán conversar acerca de terminar la terapia con testosterona entre tres a seis meses después de haberse iniciado el tratamiento en los pacientes que experimenten una normalización de los niveles de testosterona pero que no hayan logrado mejoras en los síntomas o en los signos. (Principio Clínico)

INTRODUCCIÓN

Propósito

Las pruebas para medir los niveles de testosterona y las prescripciones de dicho compuesto casi se han triplicado en años recientes; sin embargo, está claro en la práctica clínica que existen muchos varones que utilizan testosterona sin tener una indicación clara¹⁻³. Algunos estudios estiman que en hasta un 25% de los varones que reciben una terapia con testosterona no se han medido los niveles de dicha hormona antes de iniciarse el tratamiento^{2, 3}; y en cerca de la mitad no se verifican los niveles de testosterona después de haberse iniciado la terapia^{2, 3}. Si bien hasta una tercera parte de los varones que inician una terapia con testosterona no cumplen con los criterios para tener un diagnóstico de deficiencia de testosterona^{2, 3}, existe un gran porcentaje de varones que requieren una terapia con testosterona y que no la reciben debido a preocupaciones por parte de los médicos, principalmente en referencia al desarrollo de cáncer de próstata y eventos cardiovasculares, aunque la evidencia actualmente disponible no ofrece un sustento definitivo para tales reparos.

La explosión en el uso de testosterona durante la última década tiene una etiología multifactorial, incluyendo el mayor uso de publicidad enfocada directamente en el consumidor, lo cual ha dado como resultado un mayor conocimiento y demanda por parte de los pacientes; una relajación de las indicaciones para la prescripción de testosterona por parte de los médicos; y el establecimiento de centros de atención clínica dedicados a la salud de los varones, al tratamiento con testosterona y a estrategias contra el envejecimiento.

Dada la creciente preocupación y la necesidad de una terapia apropiada con testosterona, la AUA (Asociación Urológica Americana [American Urological Association]) identificó la necesidad de elaborar un documento basado en evidencia que informe a los médicos acerca de la evaluación y el manejo apropiado de los pacientes con deficiencia de testosterona. Las metas de dicho documento son (i) orientar a los médicos acerca de cómo evaluar a los pacientes en cuanto a la deficiencia de testosterona y su manejo con productos con testosterona; y (ii) educar a los médicos en áreas clave sobre la testosterona en la cuales muchos profesionales poseen un conocimiento limitado (por ejemplo, interpretar la literatura referente a la testosterona, entender las pruebas de laboratorio referentes a la

testosterona). Finalmente, la AUA y el Panel de Testosterona se comprometieron a crear una Guía que asegure que los varones que requieren una terapia con testosterona sean tratados con efectividad y seguridad.

Definiciones y Paciente Índice

El Panel decidió dejar de emplear el término hipogonadismo, un término que fue introducido décadas atrás para describir los niveles bajos de testosterona asociados con infertilidad. La palabra hipogonadismo ha sido empleada más recientemente en una forma intercambiable solamente con la idea de una baja producción de testosterona. Para ser científicamente exactos, el Panel eligió el término *deficiencia de testosterona*. La deficiencia de testosterona no implica simplemente un estado de una baja *producción* de testosterona, sino más bien indica que para tener deficiencia de testosterona se deben tener valores bajos de la misma *en combinación* con síntomas o signos que están asociados con niveles séricos bajos de testosterona total (en adelante denominado como 'testosterona baja'). En consecuencia, se considera que un paciente tiene deficiencia de testosterona y que es candidato a una terapia con testosterona *solamente* cuando cumple con *ambos* criterios. El reto para los médicos es que los síntomas que han sido asociados con niveles bajos de testosterona son muy inespecíficos y pueden ser manifestaciones de otras condiciones (por ejemplo, fatiga crónica, estrés crónico, un estado depresivo).

Se decidió que tener un punto de corte era crítico para definir a la deficiencia de testosterona y que dicho punto de corte debiera basarse en por lo menos dos niveles de testosterona con las muestras tomadas en las primeras horas de la mañana en el mismo laboratorio, utilizando la misma prueba. Se eligió al punto de corte en 300 ng/dL sobre la base de los niveles promedio de testosterona total citados en la mejor literatura disponible, con la visión de maximizar el beneficio potencial de prescribir testosterona a la vez que minimizando los riesgos de dicho tratamiento.

El Panel utiliza en forma explícita el término *terapia con testosterona* antes que terapia de reemplazo de testosterona o suplementación de testosterona, para mantener la concordancia con las ideas de los actuales líderes del conocimiento en este campo. La terapia con testosterona se refiere a todas las formas de tratamiento que están dirigidas a elevar los niveles séricos de dicha hormona, incluyendo a la testosterona exógena así como a las estrategias alternativas, tales como los moduladores selectivos del receptor de

estrógeno (SERM, selective estrogen receptor modulators), la gonadotropina coriónica humana (hCG, human chorionic gonadotropin) o los inhibidores de la aromatasa (AI, aromatase inhibitors).

El Panel define como éxito a alcanzar niveles terapéuticos de testosterona hasta el rango fisiológico de 450–600 ng/dL (tercio medio del rango de referencia para la mayoría de los laboratorios) acompañado por la mejoría/resolución de los síntomas/signos.

El paciente índice para esta guía es el varón adulto con deficiencia de testosterona, tal como se ha definido líneas arriba; sin embargo, el Panel incluyó recomendaciones para otros tres tipos de pacientes que son motivo de gran interés y preocupación para los urólogos en la práctica: el paciente con enfermedad cardiovascular (CVD, cardiovascular disease) o aquel que tiene factores de riesgo para desarrollar CVD; los varones con deficiencia de testosterona que están interesados en preservar su fertilidad; y los varones con deficiencia de testosterona que se encuentran en riesgo para desarrollar cáncer de próstata.

Metodología

El Panel para la elaboración de la Guía desarrolló *a priori* 15 preguntas clave a partir de las cuales se derivaron los enunciados de la Guía. Las preguntas se elaboraron sobre la base de los retos clínicos que encuentran los urólogos en su práctica diaria. Se condujo una revisión sistemática de la literatura publicada para responder a estas preguntas clave y proporcionar la base de evidencia para la Guía. Las búsquedas incluyeron a los siguientes sistemas: Ovid Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations (Otras Citas no Indexadas), Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials (Registro Central Cochrane de Estudios Controlados), Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews (Base de Datos Ovid Cochrane de Revisiones Sistemáticas) y Scopus. Se utilizó un vocabulario controlado suplementado con palabras clave en la búsqueda de los estudios, de acuerdo con cada pregunta definida. Esta búsqueda incluyó a los artículos publicados entre el 1 de Enero de 1980 hasta el 6 de Febrero del 2017.

La búsqueda produjo 15,217 referencias, 546 de las cuales (habiendo enrolado aproximadamente a 350,000 varones) fueron usadas para sustentar los enunciados de la Guía. De los resultados incluidos en

el protocolo de esta revisión sistemática, se obtuvo información referente a los siguientes aspectos: calidad de vida (quality of life, QoL), función sexual, eventos cardiovasculares, anemia, salud ósea, resistencia a la insulina, factores de riesgo cardiovascular, humor, función cognitiva, composición corporal y numerosos eventos adversos. Se encontró una mínima cantidad de información acerca de los siguientes resultados: fragilidad, riesgo para desarrollar tromboembolismo venoso, hiperestrogenemia, apnea del sueño, biopsia de próstata, recurrencia de un cáncer de próstata tratado; y la incidencia del cáncer de mama. Se revisaron estudios randomizados y controlados (RCT, randomized controlled trials) en busca de preguntas referentes a la efectividad, en tanto que se revisó estudios tanto randomizados como no randomizados en cuanto a los eventos adversos y las preguntas referentes a la asociación con los factores de riesgo. Se efectuaron meta-análisis acerca de los efectos del azar (random effects) cuando se consideró apropiado. Se generaron y presentaron al Panel las tablas de evidencia (para los estudios incluidos) y los perfiles de la evidencia (mostrando las estimaciones del efecto para los resultados de interés).

Intervenciones Incluidas. Las terapias directas con testosterona incluyeron a las siguientes: agentes orales, agentes transdérmicos (geles, cremas, parches), agentes bucales, agentes transnasales, agentes intramusculares (IM) (de acción corta y de acción prolongada); y en gránulos subcutáneos (SQ). Las terapias alternativas con testosterona incluyeron a los SERM (moduladores selectivos del receptor de estrógeno [selective estrogen receptor modulators]), hCG (gonadotropina coriónica humana [human chorionic gonadotropin]) y los AIs (inhibidores de la aromatasa [aromatase inhibitors]).

Determinación de la Fuerza de la Evidencia. La categorización de la evidencia es conceptualmente diferente de la calidad de los estudios individuales. La fuerza de la evidencia se refiere a la evidencia disponible una pregunta en particular; y no solamente incluye a la calidad de los estudios individuales, sino también considera el diseño de los estudios, la consistencia de los hallazgos en las investigaciones, la idoneidad de los tamaños de muestras; y la capacidad de generalizar las muestras, los contextos y los tratamientos para los propósitos de la Guía. La AUA categoriza a la contundencia de la evidencia como de Grado A (estudios randomizados y controlados [RCT, randomized controlled trials] bien conducidos y que se pueden generalizar, o estudios observacionales

excepcionalmente buenos con hallazgos consistentes), de Grado B (RCT con algunas debilidades en sus procedimientos o en su capacidad de generalizar los hallazgos, o estudios observacionales moderadamente contundentes con hallazgos consistentes), o de Grado C (RCT con deficiencias serias en sus procedimientos o en su capacidad de generalizarse, o con tamaños de muestra extremadamente pequeños, o estudios observacionales que no son consistentes, que tienen tamaños de muestra pequeños, o que tienen otros problemas que potencialmente distorsionan la interpretación de los resultados). Por definición, la evidencia de Grado A es aquella acerca de la cual el Panel tiene un elevado nivel de certeza, la evidencia de Grado B es aquella sobre la cual el Panel tiene un nivel de certeza moderado; y la evidencia de Grado C es aquella en la cual el Panel tiene un bajo nivel de certeza.

Nomenclatura de la AUA: Relacionando el Tipo de Enunciado con la Fuerza de la Evidencia.

El sistema de nomenclatura de la AUA relaciona explícitamente el tipo de enunciado con la fuerza de la evidencia, su nivel de certeza, la magnitud del beneficio o de los riesgos/cargas (Tabla 1). Las **Recomendaciones Contundentes** son enunciados o directivas señalando que debe tomarse acción (los beneficios superan a los riesgos/cargas) o que no debe tomarse acción (los riesgos/cargas superan a los beneficios) debido a que un beneficio neto o un daño neto es substancial. Las **Recomendaciones Moderadas** son enunciados o directivas señalando que debe tomarse acción (los beneficios superan a los riesgos/cargas) o que no debe tomarse acción (los riesgos/cargas superan a los beneficios) debido a que un beneficio neto o un daño neto es moderado. Las **Recomendaciones Condicionales** son enunciados que no son directivas; y que se emplean cuando la evidencia indica que no existe un beneficio o daño neto aparente, o cuando no está claro el balance entre los beneficios y los riesgos/cargas. Los tres tipos de enunciados en su totalidad pueden ser sustentados por evidencia de cualquier grado de fuerza. Las evidencias con una fuerza de Grado A que sustenta una Recomendación Contundente o Moderada indica que puede aplicarse el enunciado a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias; y que es *improbable* que la investigación futura *modifique la confianza*. Las evidencias con una fuerza de Grado B como sustento de una Recomendación Contundente o Moderada indican que puede aplicarse el enunciado a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias, pero que una mejor

evidencia *podría modificar la confianza*. Las evidencias con una fuerza de Grado C como sustento de una Recomendación Contundente o Moderada indican que puede aplicarse el enunciado a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias, pero que es *probable* que una mejor evidencia *modifique la confianza*. Las evidencias con una fuerza de Grado C se utilizan solamente en raras ocasiones como sustento de una Recomendación Contundente. Las Recomendaciones Condicionales también pueden ser sustentadas por evidencia de cualquier tipo de fuerza. Cuando las evidencias son de una contundencia de Grado A, el enunciado indica que los beneficios y riesgos/cargas parecen estar equilibrados, la mejor acción depende de las circunstancias del paciente; y que es *improbable* que la investigación futura *modifique la confianza*. Cuando se utiliza la evidencia con una contundencia de Grado B, los beneficios y los riesgos/cargas se presentan equilibrados, la mejor acción a tomarse también depende de las circunstancias de los pacientes individuales; y una mejor evidencia *podría modificar la confianza*. Cuando se utiliza la evidencia con una contundencia de Grado C, existe incertidumbre con respecto al equilibrio entre los beneficios y los riesgos/cargas, las estrategias alternativas serían igualmente razonables; y es *probable* que una mejor evidencia *modifique la confianza*.

Cuando aparecen vacíos en la evidencia, el Panel proporciona orientación en la forma de *Principios Clínicos* u *Opinión de Expertos*, alcanzándose el consenso utilizando una técnica de Delphi modificada si emergían diferencias de opiniones. Un *Principio Clínico* es un enunciado acerca de un componente de la atención clínica en donde existe un amplio acuerdo entre los urólogos u otros médicos, para el cual puede o no puede haber evidencia disponible en la literatura médica. La *Opinión de Expertos* se refiere a un enunciado, al cual se arribó mediante un consenso del Panel, que está basado en el entrenamiento clínico de sus integrantes, su experiencia, su conocimiento y su entendimiento señalando la ausencia de evidencia.

En busca de información adicional acerca de los retos asociados con la revisión de la literatura referente a la deficiencia de testosterona, referirse al Apéndice A.

Nombres de Marca de los Agentes Farmacéuticos

La AUA tiene una política que señala que todos los agentes farmacéuticos y biológicos sean mencionados solamente con su formulación de compuestos químicos en las guías, artículos y enunciados de la mejor práctica; y no por su nombre de marca o genérico. Ello

TABLA 1: Nomenclatura de la AUA para Relacionar los Enunciados de acuerdo con el Nivel de Certeza, la Magnitud del Beneficio o el Riesgo/Carga y la Fuerza de las Evidencias

	Evidencia de Contundencia A (Alta Certeza)	Evidencia de Contundencia B (Certeza Moderada)	Evidencia de Contundencia C (Poca Certeza)
<p>Recomendación Contundente</p> <p>(Beneficio neto o daño substancial)</p>	<p>Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa)</p> <p>El beneficio neto (o el daño neto) es substancial</p> <p>Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias; y es improbable que la investigación futura modifique la confianza</p>	<p>Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa)</p> <p>El beneficio neto (o el daño neto) es substancial</p> <p>Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias, pero una mejor evidencia podría modificar la confianza</p>	<p>Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa)</p> <p>El beneficio neto (o el daño neto) parece ser substancial</p> <p>Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias, pero es probable que una mejor evidencia modifique la confianza</p> <p>(raramente se usa para sustentar una Recomendación Contundente)</p>
<p>Recomendación Moderada</p> <p>(Beneficio o daño neto moderado)</p>	<p>Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa)</p> <p>El beneficio neto (o el daño neto) es moderado</p> <p>Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias; y es improbable que la investigación futura modifique la confianza</p>	<p>Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa)</p> <p>El beneficio neto (o el daño neto) es moderado</p> <p>Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias, pero una mejor evidencia podría modificar la confianza</p>	<p>Beneficios > Riesgos/Cargas (o viceversa)</p> <p>El beneficio neto (o el daño neto) parece ser moderado</p> <p>Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias, pero es probable que una mejor evidencia modifique la confianza</p>
<p>Recomendación Condicional</p> <p>(No hay un beneficio neto aparente o un daño neto aparente)</p>	<p>Beneficios = Riesgos/Cargas</p> <p>La mejor acción depende de las circunstancias del paciente individual</p> <p>Es improbable que la investigación futura modifique la confianza</p>	<p>Beneficios = Riesgos/Cargas</p> <p>La mejor acción depende de las circunstancias del paciente individual</p> <p>Una mejor evidencia podría modificar la confianza</p>	<p>No está claro el balance entre los Beneficios y Riesgos/Cargas</p> <p>Las estrategias alternativas pueden ser igualmente razonables</p> <p>Es probable que una mejor evidencia modifique la confianza</p>
<p>Principio Clínico</p>	<p>Un enunciado acerca de un componente de la atención clínica que es ampliamente aceptado por los urólogos o por otros médicos, para el cual puede o no puede haber evidencia en la literatura médica</p>		
<p>Opinión de Expertos</p>	<p>Un enunciado, al cual se arribó mediante un consenso del Panel, que está basado en el entrenamiento clínico, la experiencia y el juicio de los miembros, para el cual no existe evidencia</p>		

le permite a la AUA eliminar cualquier noción de estar involucrada con la industria en general, o con algún producto en particular. Adicionalmente, la identificación de los medicamentos solamente sobre la base de la formulación del compuesto químico permite a las guías mantenerse actualizadas, a pesar de la naturaleza dinámica del mercado.

La AUA ha hecho una excepción para esta guía. Para la mayoría de los productos farmacéuticos, el uso, la dosis y la aplicación son consistentes a lo largo de las marcas; y la identificación de acuerdo con el compuesto químico es suficiente para la comunicación con el lector acerca de cuándo utilizar una medicación dada. El espacio terapéutico de la testosterona es relativamente único en su género. Si bien todos los productos contienen la misma medicación (testosterona), cada producto y modalidad posee atributos distintivos en cuanto a su farmacocinética y su aplicación, sobre la base de los agentes excipientes y los componentes del permeador.

Por ejemplo, existen varias presentaciones de testosterona en gel, en formulaciones al 1%, 1.62% y 2%; y cada una es comercializada con un nombre de marca diferente o con un nombre genérico diferente. Dentro de este tipo de modalidad en forma aislada, existen tres lugares de aplicación diferentes, incluyendo a la parte superior del cuerpo, las ingles y las axilas, con cuatro rangos diferentes de dosificación para cada gel.

Del mismo modo, la identificación de los medicamentos inyectables puede ser confusa. Si bien existen tres medicamentos inyectables, dos de ellos son de acción corta y uno es de acción prolongada. Finalmente, los gránulos de testosterona también están disponibles en productos de marca; y no existen en la actualidad agentes genéricos con esta presentación.

Referirse meramente a las formulaciones de testosterona en gel o inyectables sin hacer una diferenciación no imparte al lector una información completa y exacta. Considerando la confusión inherente que rodea a la terapia con testosterona en el escenario de prescripción actual, la AUA piensa que es imperativo ser lo más explícito posible y presentarle al lector la información más completa, lo cual optimizará la eficacia y la seguridad de la terapia con testosterona.

Por favor, referirse a la Tabla 2 en busca de más información acerca de los productos farmacéuticos

mencionados en esta Guía. Puede encontrarse en el Apéndice B un perfil detallado de los agentes terapéuticos mencionados en esta Guía.

Prevalencia

Es difícil cuantificar la prevalencia de la deficiencia de testosterona en la población de varones en los Estados Unidos. Una revisión por Millar et al.⁴ investigó en las bases de datos MEDLINE y Embase desde Enero de 1966 hasta Julio del 2014 en busca de estudios que hayan comparado la indicación clínica de niveles bajos de testosterona conjuntamente con una medición de los niveles séricos de la testosterona en varones. En los 40 estudios (N= 37,565; edad: 43–82 años) que cumplieron con los criterios de inclusión, la prevalencia de los niveles bajos de testosterona, definida como el límite inferior de la normalidad en la prueba utilizada, fluctuó entre 2 a 77%⁴. Los autores comentaron acerca de los umbrales disímiles de testosterona que fueron empleados para definir los niveles bajos de dicho compuesto, así como sobre los umbrales contradictorios para medir los valores de la testosterona: se utilizó la testosterona total en 29 estudios, con un rango de 200–433 ng/dL; en 9 estudios se empleó a la testosterona biodisponible, con un rango de 69.4–198.4 ng/dL; y se usó a la testosterona libre en 4 estudios, con un rango de 4.6–7.0 ng/dL.

Otros estudios poblacionales han intentado medir la prevalencia, pero no han empleado una metodología estándar, lo cual hace difícil que se llegue a una cifra definitiva correspondiente a la deficiencia de testosterona. A lo largo de la literatura referente a la prevalencia, los valores de los puntos de corte que fueron utilizados para definir los niveles bajos de testosterona varían ampliamente, existe heterogeneidad en las poblaciones estudiadas, las formas de testosterona empleadas para medir sus niveles (total y/o libre) no son consistentes; y las pruebas usadas para medir los niveles de testosterona difieren. Dadas estas inconsistencias, la prevalencia de los niveles bajos de testosterona ha variado dramáticamente en los estudios, con estadísticas que reportan rangos de 2–50%⁵⁻⁸. Puede encontrarse en la Tabla 3 un resumen de cuatro estudios contemporáneos a gran escala realizados sobre la prevalencia.

Medición de los Niveles de Testosterona

La testosterona es el andrógeno predominante en los varones; y está involucrada en una multitud de procesos fisiológicos y bioquímicos a lo largo de todo el organismo. Está unida a la albúmina (50%, libremente

unida), a la globulina ligadora de las hormonas sexuales (SHBG, sex hormone-binding globulin) (44%, fuertemente unida), a la globulina ligadora de corticotropina (4%, libremente unida); y aproximadamente un 2% circula como testosterona libre⁹. Se conoce a las fracciones de testosterona libre y libremente unida combinadas como la testosterona biodisponible.

Las pruebas para medir la testosterona tienen una enorme variabilidad en los resultados. Esta variabilidad se expresa como coeficiente de variación (CV), el cual es una medición de la precisión¹⁰. Para expresar esta precisión de resultados en las pruebas, típicamente se reportan dos mediciones del CV: el CV entre las pruebas y el CV al interior de las pruebas. EL CV *entre las pruebas* mide la concordancia entre las pruebas utilizando el mismo método para la medición en muestras idénticas, en el mismo laboratorio, por el mismo operador utilizando el mismo equipo dentro de un intervalo corto de tiempo. El CV *al interior de las pruebas* es el grado de variación entre mediciones repetidas de la misma muestra bajo condiciones diferentes. Se calculan estos parámetros analizando especímenes control normales y anormales que tienen valores conocidos de la substancia que se está midiendo.

Las diferencias en las metodologías para medir la testosterona han llevado a un esfuerzo considerable por parte de una variedad de entidades, incluyendo a los Centros para el Control de Enfermedades (CDC, Centers for Disease Control) y el Colegio Americano de Patólogos (College of American Pathologists) apuntando a la armonización de las pruebas. Parte de tal esfuerzo incluye a la disponibilidad de un material de referencia basado en el suero, tomado de sueros guardados disponibles en el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (National Institute for Standards and Technology) para el caso de la testosterona y un programa de estandarización de hormonas que utiliza la cromatografía en líquidos/espectrometría de masa (LCMS, liquid chromatography/mass spectrometry) ofrecido por los CDC. Los laboratorios que realizan las pruebas para la medición de los niveles de testosterona que tienen un CV que cae dentro de $\pm 6.4\%$ de las muestras evaluadas por los CDC (con valores de testosterona que fluctúan entre 2.5-1,000 ng/dL) obtienen la certificación. Están disponibles los nombres de estos laboratorios en la página Web de los CDC¹¹⁻¹⁴.

Está disponible en la Tabla 4 un resumen de las pruebas disponibles para ayudar en el diagnóstico de la deficiencia de testosterona.

Rangos de Referencia

Los rangos de referencia bien establecidos constituyen la base para identificar si los niveles circulantes de un analito particular, testosterona en este caso, son normales o bajos. Debido a los retos en la metodología para medir los niveles de testosterona, existe una considerable variabilidad en los rangos de referencia de la testosterona¹³. Los rangos de referencia específicos empleados para diagnosticar la deficiencia de testosterona se describen en mayor profundidad posteriormente en este documento. Sin embargo, los médicos en la práctica que revisan los resultados de laboratorio de la testosterona frecuentemente enfrentarán el dilema de utilizar los rangos de referencia publicados por su propio laboratorio o la medición absoluta en sí. Como ejemplo, un valor de testosterona total en 250 ng/dL puede ser considerado como bajo, pero estará incluido dentro del rango normal del laboratorio. Esta situación ocurre comúnmente porque los laboratorios de referencia a menudo definen un valor normal que fluctúa entre el 5to. (o el 2.5) y el 95to. (o 97.5) percentil para una población muestreada. Sin embargo, como la literatura sobre la testosterona utiliza valores absolutos para determinar si los pacientes pueden esperar alcanzar beneficios con la terapia con testosterona. En los casos de discrepancia entre los rangos de referencia de los laboratorios y esta guía, se recomienda a los médicos que empleen el valor absoluto, entendiendo que todos los laboratorios (incluyendo a la cromatografía en líquidos/espectrometría de masa [LCMS, liquid chromatography mass spectrometry] certificada por los CDC [Centers for Disease Control, Centros para el Control de Enfermedades]) incluyen cierto grado de variabilidad. Se estimula a los médicos que deseen identificar a los laboratorios que cumplen con los estándares de los CDC para que se remitan a la lista de sedes que actualmente cumplen con los requerimientos de los CDC, la cual aparece en el Programa de Estandarización de Hormonas de los CDC (CDC Hormone Standardization Program).

Tabla 2: Perfiles de las Presentaciones de las Formulaciones de Testosterona Disponibles (para el año 2018)						
Nombre del Medicamento	Nombre de Marca	Sistema para la Administración	Dosis	Dosis Inicial	Rango de Dosis	Lugar de Aplicación
Tópica						
Gel al 1%	Testim®	Tubo de 5 gramos	50 mg/tubo	50 mg	50-100 mg	Hombros, parte superior de los brazos
Gel al 1%	Vogelxo®	Tubo de 5 gramos Paquete Aplicador de 5 gramos	50 mg/tubo Paquete de 50 mg, 12.25 mg/aplicación	50 mg 50 mg 4 aplicaciones	50-100 mg	Hombros, parte superior de los brazos
Gel al 1%	Androgel®	Paquete Aplicador	50 mg, 12.25 mg/aplicación	50 mg 4 aplicaciones	50-100 mg	Hombros, parte superior de los brazos
Gel al 1.62%	Androgel®	Paquete Aplicador	40.5 mg 20.25 mg/aplicación	Paquete de 40.5 mg 2 aplicaciones	20.25-81 mg	Hombros, parte superior de los brazos
Bomba para el gel al 2%	Fortesta®	Aplicador	10 mg/ aplicación	4 aplicaciones	10-70 mg	Inglés
Solución al 2%	Axiron®	Aplicador	30 mg/ aplicación	2 aplicaciones	30-120 mg	Axilas
Parche	Androderm®	Parche	2 o 4 mg/ parche	4 mg	2-6 mg	Espalda, abdomen, parte superior de los brazos o en las ingles
Oral						
Sistema bucal	Striant®	Sistemas bucales	30 mg/parche	1 parche bucal cada 12 horas	NA	Encía superior (por encima de los incisivos); rotar los lados
T: testosterona						
*Disponible en diversos nombres de marca						

Tabla 2: Perfiles de las Presentaciones de las Formulaciones de Testosterona Disponibles (para el año 2018)

Nombre del Medicamento	Nombre de Marca	Sistema para la Administración	Dosis	Dosis Inicial	Rango de Dosis	Lugar de Aplicación	Monitorización
Intranasal							
Nasal Gel	Natesto®	Frasco para bombeo	11 mg	1 bombeo en cada fosa nasal cada 8 horas	NA		Medir T dentro de 4 semanas
Intramuscular							
Cipionato de T	*	Inyección (viales de 1 y 10 mL)		100 mg	50-200 mg cada 7-14 días	Músculo glúteo o parte lateral y superior de la ingle	Después del ciclo 4
Enantato de T	*	Inyección (viales de 5 mL)		100 mg	50-200 mg cada 7-14 días	Músculo glúteo o parte lateral y superior de la ingle	Después del ciclo 4
Undecanoato de T	Aveed®	Inyección - (750 mg/3 mL)	750 mg (dosis única)	Inyección de 750 mg en las semanas 0, 4; y cada 10 semanas en adelante	750 mg	Músculo glúteo	Después del ciclo 4
Gránulos							
Testosterona	Testopel®	Gránulos	75 mg/gránulo	10 gránulos	6 -12 gránulos cada 3 a 4 meses	Subcutáneo (nalgas, flancos)	2 y 12 semanas después de cada inserción
T: testosterona							
* Disponible en diversos nombres de marca							

Tabla 3: Prevalencia de la Deficiencia de Testosterona

Autor/Estudio	Número de Pacientes	Descripción de la Población	Definición de la Deficiencia de Testosterona	Método para la Medición de la Deficiencia de Testosterona	Prevalencia de la Deficiencia de Testosterona
<p>Harman et al. 2000⁵</p> <p><i>Estudio Longitudinal sobre el Envejecimiento en Baltimore (BLAS, Baltimore Longitudinal Aging Study)</i></p>	890	<p>Generalmente saludables, de clase media, 87% de raza blanca</p> <p>Rango de edades: 20-91 años (media: 63.8)</p> <p>BMI promedio: 25.6</p>	<p>TT <325 ng/dL o FTI <0.153</p> <p>Se requirió que solo un valor de TT o FTI esté en el rango de deficiencia para ser considerado como deficiencia de testosterona</p>	<p>Se analizaron las muestras de cada sujeto, tomadas a primera hora de la mañana, de la visita más reciente y también de las 3 visitas previas, así como aquellas de 10, 15, 20, 25 y 30 años atrás (3,565 muestras en total, con un promedio de 4 muestras por paciente).</p> <p>TT: RIA SHBG: RIA FT: FTI</p>	<p>50-59 años: 12% 60-69 años: 19% 70-79 años: 28% >80 años: 49%</p>
<p>Araujo et al. 2004⁶</p> <p><i>Estudio sobre el Envejecimiento de los varones en Massachusetts (MMAS, Massachusetts Male Aging Study)</i></p>	<p>T1: 1,709 T2: 1,156</p>	<p>Los pacientes fueron igualitariamente divididos en grupos de 40-49 años, 50-59 años y 60-70 años; 95% fueron de raza blanca</p>	<p>TT <200 ng/dL en combinación con tres o más síntomas (libido disminuida, ED, depresión, letargia, incapacidad para concentrarse, alteraciones del sueño, irritabilidad y humor deprimido), o un nivel de testosterona total entre 200-400 ng/dL con tres o más síntomas y un nivel de testosterona libre <8.9 ng/dL</p>	<p>Los pacientes fueron evaluados en 2 momentos en el tiempo (T1: 1987-1989; T2: 1995-1997), separados por una media de 8.8 años, se realizaron todas las pruebas en muestras tomadas en horas de la mañana.</p> <p>TT: RIA SHBG: RIA FT: Evaluación de los síntomas de los pacientes con la ecuación de Sodergard</p>	<p>T1 40-49 años: 4.1% 50-59 años: 4.5% 60-70 años: 9.4%</p> <p>T2 40-49 años: 7.1% 50-59 años: 11.5% 60-70 años: 22.8%</p>
<p>BMI: índice de masa corporal (body mass index), ED: disfunción eréctil (erectile dysfunction), FT: testosterona libre (free testosterone), FTI: índice de testosterona libre (free testosterone index), GCMS: cromatografía de gas con espectrometría de masa (gas chromatography mass spectrometry), RIA: radioinmunoensayo (radioimmunoassay), SHBG: globulina ligadora de las hormonas sexuales (sex hormone-binding globulin), TT: testosterona total (total testosterone)</p>					

Tabla 3: Prevalencia de la Deficiencia de Testosterona

Autor/Estudio	Número de Pacientes	Descripción de la Población	Definición de la Deficiencia de Testosterona	Método para la Medición de la Deficiencia de Testosterona	Prevalencia de la Deficiencia de Testosterona
Mulligan et al. 2006 ⁷ <i>Hipogonadismo en los varones (HIM, Hypogonadism in Males)</i>	2,098	Todos fueron varones de ≥ 45 años de edad (promedio, 60.5) sometidos a una evaluación de rutina por sus médicos de atención primaria, 82% fueron de raza blanca BMI promedio: 29.7	TT <300 ng/dL, o varones que fueron previamente diagnosticados de deficiencia de testosterona y que estaban utilizando una terapia con testosterona en la actualidad	Todas las muestras fueron tomadas entre las 8:00 a.m. y el medio día. TT: RIA SHBG: RIA FT: diálisis de equilibrio T Biodisponible: Precipitación con sulfato de amonio	38.7% de la población del estudio El nivel promedio de testosterona fue 245 ng/dL Aumento de 17% en la deficiencia de testosterona por cada década de vida
Wu et al. 2010 ⁸ <i>Estudio Europeo sobre el Envejecimiento de los Varones (EMAS, European Male Aging Study)</i>	3,219	Rango de edades: 40-79 años (promedio, 57.9)	TT <317 ng/dL, conjuntamente con los tres síntomas sexuales (función sexual [por ejemplo, menor frecuencia de erecciones matutinas, menor frecuencia de ideas sexuales, ED; síntomas físicos [por ejemplo, incapacidad para realizar actividad vigorosa, incapacidad para caminar más de 1 Km, incapacidad para flexionarse, arrodillarse o inclinarse]; y síntomas psicológicos [por ejemplo, pérdida de energía, tristeza, fatiga]	Los varones evaluados por los médicos de atención primaria tuvieron la toma de una única muestra de laboratorio antes de las 10:00 AM; y se les administró una serie de cuestionarios. TT: GCMS SHBG: Inmunoensayo FT: Ecuación de Vermeulen	2.1% de la población en el estudio
BMI: índice de masa corporal (body mass index), ED: disfunción eréctil (erectile dysfunction), FT: testosterona libre (free testosterone), FTI: índice de testosterona libre (free testosterone index), GCMS: cromatografía de gas con espectrometría de masa (gas chromatography mass spectrometry), RIA: radioinmunoensayo (radioimmunoassay), SHBG: globulina ligadora de las hormonas sexuales (sex hormone-binding globulin), TT: testosterona total (total testosterone)					

Tabla 4: Pruebas para el Diagnóstico de la Deficiencia de Testosterona

Prueba	Unidades	Coefficiente de Variación	Ventajas	Desventajas
Testosterona Total				
Inmunoensayo (incluyendo al radioinmunoensayo y al inmunoensayo enzimático)	ng/dL	Al interior de las pruebas: -14% a +19% El CV estuvo más pronunciado en los valores más bajos de T (40% en las muestras con TT <100 ng/dL)	<ul style="list-style-type: none"> Rapidez Alto rendimiento Está disponible la información de los rangos de referencia 	<ul style="list-style-type: none"> Menor exactitud con niveles bajos elevados de T Factores que interfieren (anticuerpos heterófilos en el suero de los pacientes) Variabilidad significativa entre las pruebas
LCMS	ng/dL	±6.4% (para mantener la condición de aprobado por los CDC)	<ul style="list-style-type: none"> Estándar de oro Excelente sensibilidad y especificidad en concentraciones bajas de T (<40) 	<ul style="list-style-type: none"> No aprobado por la FDA Trabajoso Bajo rendimiento
Saliva	pmol/L	Al interior de la prueba: 13% Entre las pruebas: 13%	<ul style="list-style-type: none"> Simplicidad Accesible para los pacientes Correlaciona con los niveles séricos calculados de la testosterona libre 	<ul style="list-style-type: none"> No aprobada por la FDA Preparación extensiva de la muestra que requiere de gran habilidad Dudas acerca de la estabilidad del espécimen (saliva)
Testosterona Libre				
Dialísis de Equilibrio	pg/dL	Al interior de las pruebas: 10.0% Entre las pruebas: 6.8%	<ul style="list-style-type: none"> Estándar de oro Excelente sensibilidad y especificidad 	<ul style="list-style-type: none"> Trabajoso Bajo rendimiento
Métodos para el cálculo (Ecuaciones de la Ley de Acción de Masas por Nanjee y Wheeler, Sodergard, o Vermeulen)	pg/mL	Entre las pruebas: 18-30%.	<ul style="list-style-type: none"> Rapidez Simple Ha correlacionado bien en algunas series (pero no en todas) con la diálisis de equilibrio 	<ul style="list-style-type: none"> Se basa en la exactitud de las pruebas de TT y SHBG La exactitud radica en las constantes de disociación y equilibrio para la ligazón de la SHBG y de la albúmina con la testosterona Elevada variabilidad entre las pruebas
Directa (Ultracentrifugación, Análoga)	pg/mL	Entre las pruebas: 8.9% Al interior de la prueba: 10.3%	<ul style="list-style-type: none"> El método es promisorio, pero se requieren estudios adicionales para determinar el desempeño de la prueba a lo largo de los valores de la testosterona libre 	<ul style="list-style-type: none"> Es todo un reto desde el punto de vista técnico Bajo rendimiento
<p>CV: coeficiente de variación, E2: estradiol, LCMS: cromatografía en líquidos/ espectrometría de masa en tándem (liquid chromatography/tandem mass spectrometry), SHBG: globulina ligadora de las hormonas sexuales (sex hormone-binding globulin), T: testosterona, TT: testosterona total (total testosterone); PSA: antígeno prostático específico (prostate specific antigen); FDA: Administración de Alimentos y Drogas (Food and Drug Administration), OMS: Organización Mundial de la Salud</p>				

Tabla 4: Pruebas para el Diagnóstico de la Deficiencia de Testosterona

Prueba	Unidades	Coefficiente de Variación	Ventajas	Desventajas
Testosterona Biodisponible				
Precipitación con Sulfato de Amonio	ng/dL	Al interior de la prueba: 7.2% Entre las pruebas: 7.9%	<ul style="list-style-type: none"> Excelente sensibilidad y especificidad 	<ul style="list-style-type: none"> Consumo tiempo/Trabajoso Es todo un reto desde el punto de vista técnico Bajo rendimiento Contaminación del trazador
Estradiol				
Inmunoensayo	pg/mL	Se observó 30% entre las pruebas en comparación con la LCMS Más pronunciada en los valores más bajos de E2 (<18 pg/dl)	<ul style="list-style-type: none"> Rapidez Alto rendimiento Está disponible la información sobre los rangos de referencia 	<ul style="list-style-type: none"> Menor exactitud en los niveles bajos de E2 Interferencias Variabilidad significativa entre las pruebas
LCMS	pg/mL	Entre las pruebas: <7%	<ul style="list-style-type: none"> Estándar de oro Excelente sensibilidad y especificidad 	<ul style="list-style-type: none"> No aprobado por la FDA Trabajoso Bajo rendimiento
Globulina Ligadora de las Hormonas Sexuales				
Inmunoensayo (incluyendo al radioinmunoensayo y al inmunoensayo enzimático)	nmol/L	Al interior de las pruebas: 6.7% Entre las pruebas: 8.2 %	<ul style="list-style-type: none"> Rapidez Alto rendimiento 	<ul style="list-style-type: none"> Factores que interfieren (anticuerpos heterófilos en el suero de los pacientes)
Hormona Luteinizante				
Inmunoensayo	IU/L	Al interior de las pruebas: <4% Entre las pruebas: <9%	<ul style="list-style-type: none"> Rapidez Alto rendimiento 	<ul style="list-style-type: none"> Factores que interfieren (anticuerpos heterófilos en el suero de los pacientes)
Prolactina				
Inmunoensayo	ng/mL	Al interior de las pruebas: <4% Entre las pruebas: <5 %	<ul style="list-style-type: none"> Rapidez Alto rendimiento 	<ul style="list-style-type: none"> Factores que interfieren (anticuerpos heterófilos en el suero de los pacientes) Se requieren varias diluciones en los casos de niveles muy elevados de prolactina para lograr una medición exacta
<p>CV: coeficiente de variación, E2: estradiol, LCMS: cromatografía en líquidos/ espectrometría de masa en tandem (liquid chromatography/tandem mass spectrometry), SHBG: globulina ligadora de las hormonas sexuales (sex hormone-binding globulin), T: testosterona, TT: testosterona total (total testosterone); PSA: antígeno prostático específico (prostate specific antigen); FDA: Administración de Alimentos y Drogas (Food and Drug Administration); OMS: Organización Mundial de la Salud</p>				

Tabla 4: Pruebas para el Diagnóstico de la Deficiencia de Testosterona

Prueba	Unidades	Coefficiente de Variación	Ventajas	Desventajas
PSA				
Inmunoensayo	ng/mL	Al interior de la prueba: <5% Entre las pruebas: <8%	<ul style="list-style-type: none"> • Rapidez • Alto rendimiento • Estandarización por la OMS para minimizar la variación entre las pruebas 	<ul style="list-style-type: none"> • A pesar de la estandarización, aún existe variación entre las diferentes pruebas realizadas en instrumentos diferentes.
LCMS	ng/mL	CV: 2-6%	<ul style="list-style-type: none"> • Excelente sensibilidad y especificidad 	<ul style="list-style-type: none"> • No aprobada por la FDA • Trabajoso • Bajo rendimiento
<p>CV: coeficiente de variación, E2: estradiol, LCMS: cromatografía en líquidos/ espectrometría de masa en tándem (liquid chromatography/tandem mass spectrometry), SHBG: globulina ligadora de las hormonas sexuales (sex hormone-binding globulin), T: testosterona, TT: testosterona total (total testosterone); PSA: antígeno prostático específico (prostate specific antigen); FDA: Administración de Alimentos y Drogas (Food and Drug Administration), OMS: Organización Mundial de la Salud</p>				

ENUNCIADOS EN LA GUIA**Diagnóstico de la Deficiencia de Testosterona**

- 1. Los médicos deberán utilizar un nivel de testosterona total por debajo de 300 ng/dL como un punto de corte razonable para sustentar el diagnóstico de valores bajos de testosterona. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)**

Dada la relativa inespecificidad de los síntomas asociados con los niveles bajos de testosterona, existe la necesidad de definir un umbral de la testosterona total para orientar a los médicos en el diagnóstico y el manejo de los varones con deficiencia de testosterona. El Panel piensa que un valor de testosterona total <300 ng/dL es el nivel umbral apropiado para definir a los niveles bajos de testosterona. Ello aumentará la confianza de los médicos en referencia a la relación de riesgo-beneficio para la terapia con testosterona, dar explícitamente un mayor valor a maximizar el beneficio verdadero; y reducir una terapia con testosterona que haya sido clínicamente ineficaz. Para sustentar este umbral, se evaluó una serie de estudios randomizados y controlados (RCT, randomized controlled trials) referentes a la terapia con testosterona; y todos ellos utilizaron un punto de corte para los niveles de testosterona total <350 ng/dL como criterio de inclusión. A lo largo de los estudios citados, la mediana basal de los niveles de testosterona total fue, con rangos intercuartiles de 233–283 ng/dL.

Diversas sociedades médicas (por ejemplo, la Sociedad Americana de Andrología [American Society of Andrology], la Sociedad de Endocrinología [Endocrine Society], La Asociación Europea de Urología [European Association of Urology], la Academia Europea de Andrología [European Academy of Andrology], la Sociedad Internacional de Andrología [International Society of Andrology] y la Sociedad Internacional para el Estudio del Envejecimiento en los Varones [International Society for the Study of the Aging Male]) han empleado diversos umbrales para definir los niveles bajos de testosterona total, fluctuando de 230 a 350 ng/dL. Los estudios poblacionales a gran escala que han intentado cuantificar la prevalencia de la deficiencia de testosterona también han establecido al rango de 250–350 ng/dL (concurrentemente con ciertos síntomas y signos) como el umbral para el diagnóstico de la deficiencia de testosterona⁴⁻⁸.

Establecer los umbrales de testosterona total para hacer un diagnóstico de deficiencia de testosterona es todo un reto, considerando la heterogeneidad que existe en la literatura referente a la deficiencia de testosterona. Existe una gran variabilidad en los estudios con respecto a las formas de testosterona que se miden (total contra libre), en las pruebas utilizadas para medir los niveles de testosterona, en la hora del día en que se obtiene la muestra; y en el número de mediciones de testosterona que se toman. Las mediciones más exactas de los niveles de testosterona se obtienen en las primeras horas de la mañana y en más de una ocasión, lo cual no es uniforme a lo largo de los estudios acerca de la testosterona.

El Panel recomienda que los médicos utilicen el mismo laboratorio con el mismo método/instrumentación para una medición seriada de los niveles de la testosterona total. Siempre que es posible, los médicos emplean la cromatografía en líquidos/espectrometría de masa (LCMS, liquid chromatography/mass spectrometry) para medir los niveles de testosterona total, a fin de maximizar la exactitud y limitar los coeficientes de variación entre las pruebas en los varones que son sometidos a estos análisis, particularmente en aquellos con valores muy bajos de testosterona total. El Panel reconoce que no todos los laboratorios utilizan la tecnología LCMS; y el inmunoensayo puede ser la única herramienta de medición disponible para los médicos.

Algunas autoridades han recomendado que la testosterona libre debiera ser la medición primaria utilizada para definir la deficiencia de testosterona. Ello está basado en el concepto que señala que la fracción de testosterona libre es el componente más biológicamente activo. Si bien la medición directa de la testosterona libre posee una correlación generalmente buena con la diálisis de equilibrio, no es confiable debido a su elevado coeficiente de variación. Dado que el método directo para la medición de la testosterona libre también consume bastante tiempo y es muy trabajoso, se emplea más comúnmente una medición calculada de la testosterona libre; sin embargo, existe una variación considerable en las pruebas para la testosterona total, así como en las condiciones clínicas que afectan los niveles séricos de la albúmina y la globulina ligadora de las hormonas sexuales (SHBG, sex hormones binding globulin), puesto que todas estas variables impactan en esta medición.

El Panel no recomienda utilizar las mediciones de la testosterona libre como método diagnóstico primario para la deficiencia de la testosterona. No deberá considerarse a la testosterona total y la testosterona

libre como mediciones intercambiables, puesto que no existe información clara que apunte hacia umbrales consistentes entre las dos mediciones por debajo de las cuales los síntomas de la deficiencia se observen y por encima de los cuales ocurran beneficios terapéuticos^{15, 16}. Un análisis de 3,219 varones (edad promedio, 58 años) que tuvieron una sola medición de los niveles de testosterona en horas de la mañana sugirió que utilizar un nivel de testosterona libre no agregó ningún valor al diagnóstico de la deficiencia de testosterona cuando el nivel de la testosterona total era <231 ng/dL. Cuando los valores de la testosterona total estuvieron en el rango de 230–317 ng/dL, los autores sugirieron que una medición de la testosterona libre puede ser de ayuda para el diagnóstico⁸. La testosterona libre también tiene un lugar en el diagnóstico de la deficiencia de testosterona en los pacientes altamente sintomáticos con niveles de testosterona total en un rango bajo/normal o en un rango equivoco¹⁷.

El Panel reconoce que en la práctica clínica existen varones que tienen niveles de testosterona total >300 ng/dL que son altamente sintomáticos y que han experimentado en una forma anecdótica una mejoría de los síntomas/signos con la terapia con testosterona. El Panel urge a los médicos para que empleen su juicio clínico en el manejo de estos pacientes. Una estrategia es evaluar en mayor detalle a los pacientes utilizando pruebas adjuntas, lo cual fortalecería el argumento en favor de una prueba a corto plazo de la terapia con testosterona. Tales pruebas se describen en el Apéndice C.

2. El diagnóstico de los niveles bajos de testosterona deberá hacerse solamente después que se hayan tomado dos mediciones de la testosterona total en ocasiones separadas, conduciéndose ambas en las primeras horas de la mañana. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado A)

Existen retos inherentes en las mediciones de los niveles de testosterona, debido al estado de salud de los pacientes en el momento de la prueba, a los ritmos circadianos en la producción de testosterona, a la variabilidad al interior de los individuos y a las inconsistencias de las pruebas en sí. Para asegurar la exactitud y la precisión, es necesario obtener *por lo menos dos* mediciones de la testosterona total en una modalidad en las primeras horas de la mañana para diagnosticar a los pacientes con niveles bajos de testosterona. Si el resultado de la primera prueba en

un paciente es <300 ng/dL y la segunda prueba es normal, entonces el médico deberá emplear su juicio para determinar si debiera emplearse una tercera prueba como control.

En este momento, no existe una evidencia definitiva que indique cuál debiera ser el intervalo de tiempo óptimo entre las dos pruebas separadas. Del mismo modo, si bien cierta literatura sugiere que la ingestión de los alimentos podría afectar los niveles de testosterona, tal evidencia es particularmente débil; y el Panel no recomienda que los médicos insistan en que el paciente esté en ayunas antes de la prueba.

Ritmo Circadiano. En los varones con patrones de sueño tradicionales (10 p.m. a 6 a.m.), los valores máximos (pico) de testosterona ocurren alrededor de las 3–8 a.m., con un 32–39% de la declinación total diurna que ocurre dentro de los primeros 30 minutos de haberse despertado^{18–23}. Los varones de edad avanzada experimentan una caída diurna y más estabilidad en los niveles de testosterona a lo largo del día, en tanto que los varones más jóvenes tienen mayores variaciones. Los valores de testosterona total obtenidos a las 4:00 p.m. en varones de 30–40 años de edad fueron un 20–25% menores con respecto a las mediciones tomadas a las 8:00 a.m., en tanto que los varones de 70 años de edad registraron una declinación de solamente un 10% entre los dos momentos en el tiempo²³.

Variabilidad en la Testosterona al Interior de los Individuos. La variabilidad en la testosterona al interior de los individuos es significativa. Las mediciones repetidas pueden fluctuar en un rango de 65–153% entre las pruebas, dependiendo de la prueba utilizada²⁴; sin embargo, el uso de 2 o 3 mediciones puede reducir esta variabilidad en un 30–43%, respectivamente. Para minimizar tales efectos, se recomienda tomar dos muestras para medir los niveles de testosterona en las mañanas, antes de cualquier intervención clínica.

Enfermedad Aguda. Deberá tomarse en cuenta a las enfermedades agudas al medir los niveles de testosterona, puesto que su presencia puede afectar la exactitud de la prueba y llevar a mediciones de los niveles de testosterona artificialmente disminuidas. En un estudio a pequeña escala realizado en varones jóvenes con infecciones respiratorias agudas, los niveles promedio de la testosterona total cayeron en un 10%, con algunas cohortes que experimentaron reducciones de hasta un 30%²⁵.

3. El diagnóstico clínico de la deficiencia de testosterona se hace solamente cuando los

pacientes tienen niveles bajos de testosterona total, en combinación con síntomas y/o signos. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)

Una concentración de testosterona total <300 ng/dL como único hallazgo no define a la deficiencia de testosterona. El diagnóstico de la deficiencia de testosterona deberá incluir la presencia de síntomas y/o signos asociados con los niveles bajos de testosterona, en combinación con niveles bajos documentados de testosterona total. Los médicos deberán tomar nota de todos los síntomas reportados por el paciente, particularmente aquellos enumerados en la Tabla 5; y habrán de conducir un examen físico para evaluar a los pacientes en busca de signos relacionados con los niveles bajos de testosterona. Hacer un diagnóstico de deficiencia de testosterona en la ausencia de signos y síntomas aumenta la probabilidad de hacer un diagnóstico falso y reduce el beneficio potencial de la terapia con testosterona. Los médicos deberán abstenerse de medir los niveles de testosterona en los pacientes que se encuentren asintomáticos, en aquellos que no exhiben signos relacionados con los niveles bajos de testosterona, o que no tienen ninguna condición comórbida que esté asociada con niveles bajos de testosterona.

Un reto al hacer el diagnóstico de la deficiencia de testosterona es que muchos de los síntomas reportados por los pacientes son inespecíficos y podrían estar relacionados con condiciones diferentes de los niveles bajos de testosterona. Los pacientes que se quejan de lo siguiente: cambios en el humor (por ejemplo, irritabilidad, depresión), menor capacidad para concentrarse, menor funcionamiento intelectual, una reducción percibida en la fuerza y en el funcionamiento físico, pérdida de masa muscular (sarcopenia), masa grasa aumentada (especialmente en la grasa visceral de localización central), disfunción eréctil ([ED, erectile dysfunction], incluyendo a la ausencia de erecciones nocturnas/a tempranas horas de la mañanas), o un impulso sexual disminuido pueden exhibir estos síntomas secundariamente a un estrés crónico, fatiga crónica o a depresión antes que deberse a los niveles bajos de testosterona.

La **fatiga** (especialmente la fatiga en horas de la tarde) puede estar asociada con los niveles bajos de testosterona, pero es un síntoma que es inespecífico y que puede ser atribuido a otras condiciones. Un meta-análisis de 4 estudios observacionales que incluyeron a 4,426 varones, demostró que los varones con niveles bajos de testosterona tuvieron una mayor

prevalencia de fatiga en comparación con los varones con niveles normales de testosterona (razón de probabilidades [OR, odds ratio]= 1.46; IC: 1.16, 1.98)²⁶⁻²⁹. Si bien no se detectó una heterogeneidad significativa en este análisis, los umbrales utilizados para definir los niveles bajos de testosterona variaron en los diversos estudios. Los que emplearon <350ng/dL como punto de corte para definir los niveles bajos de testosterona no detectaron una asociación significativa entre la fatiga reportada y los niveles de testosterona ($p= 0.547$)²⁹, pero los estudios que utilizaron puntos de corte más bajos encontraron que esta correlación fue más fuerte²⁶⁻²⁸. Un estudio realizado en 203 varones con diabetes de tipo 2 documentada (edad promedio, 61.4 años) encontró que los pacientes que tuvieron niveles de testosterona total <231 ng/dL ($n= 73$) tuvieron una probabilidad significativamente mayor ($p= 0.02$) para reportar fatiga en el Cuestionario sobre la Deficiencia de Andrógenos en los Varones que Envejecen (ADAM, Androgen Deficiency in the Aging Male) en comparación con los varones que tuvieron niveles de testosterona total >231 ng/dL ($n= 130$)²⁸. Similarmente, un análisis en sección transversal de 355 varones diabéticos encontró que un 68% de los varones (49/71) que tenían niveles de testosterona total <231 ng/dL y un 64% de los varones (70/109) con valores de testosterona en el rango de 231–346 ng/dL reportaron fatiga en el cuestionario ADAM, en tanto que solamente la mitad de los varones con niveles de testosterona total >346 ng/dL reportaron fatiga²⁷.

Los varones que han sido diagnosticados de **depresión** tienen una mayor probabilidad de tener niveles bajos de testosterona en comparación con los varones que no están deprimidos (OR= 1.81; IC: 1.48, 2.32)³⁰⁻³⁴; sin embargo, un meta-análisis de 7 estudios observacionales que comparó la prevalencia de la depresión entre varones con niveles bajos de testosterona y varones con valores normales de testosterona no detectó una diferencia significativa entre los 2 grupos (OR= 1.23; IC: 0.92, 1.63)^{1, 35-40}. Ello se debe en parte a la naturaleza subjetiva de los síntomas depresivos y al hecho que los síntomas de la depresión pueden superponerse con aquellos asociados con otras condiciones. Los estudios cuyo criterio de valoración primario fue medir la asociación entre la depresión y los niveles bajos de testosterona encontraron que los varones con valores bajos de testosterona tienen una incidencia significativamente mayor de depresión, así como un tiempo más corto hasta la aparición de dicha condición. Ello es particularmente pronunciado en los varones de mayor edad con niveles bajos de testosterona, quienes tienen una probabilidad

3 veces mayor de tener un mayor riesgo para desarrollar depresión en comparación con los varones con niveles normales de testosterona (razón de riesgos [HR, hazard ratio]= 3.2; IC: 1.7, 5.9). Después de los ajustes para la edad y las comorbilidades, los niveles bajos de testosterona siguieron siendo un predictor estadísticamente significativo de la edad de aparición de la depresión (HR= 2.1, IC: 1.3, 3.2; $p=0.002$)³⁹.

La **disfunción eréctil (ED, erectile dysfunction)** (de naturaleza orgánica) es un síntoma que puede estar asociado con los niveles bajos de testosterona. El Panel reconoce que la ED a menudo se encuentra correlacionada con condiciones médicas que en sí están asociadas con valores bajos de testosterona (por ejemplo, un bajo impulso sexual, diabetes, obesidad); y que la presencia de estas comorbilidades hace difícil aislar la asociación entre los valores bajos de la testosterona y la ED, o señalar definitivamente que los niveles bajos de testosterona son un predictor independiente de la ED. La literatura científica que examina la relación entre la ED y los valores bajos de testosterona está más limitada por la variabilidad en la definición de la ED, o en ausencia de tal definición, por la información incompleta referente a las comorbilidades vasculares, así como por la variabilidad en los umbrales empleados para definir los niveles bajos de testosterona. A pesar de las limitaciones metodológicas, estudios individuales han demostrado una relación entre los niveles bajos de testosterona; y se recomienda a los médicos medir los valores de testosterona total en todos los pacientes con estas características.

Las estimaciones puntuales que miden la diferencia en los niveles de testosterona entre los varones con y sin ED pueden parecer estadísticamente significativas, pero tales estimaciones no siempre son clínicamente significativas. Un análisis consolidado de 29 estudios indica que los varones con ED tienen niveles de testosterona más bajos con respecto a los varones sin ED (diferencia promedio= -47 ng/dL; IC: -69 , -25.52)^{37, 41-68}; sin embargo, esta diferencia, si bien es significativa, es mínima; y no proporciona al profesional de la salud una discriminación clínicamente relevante entre estas poblaciones.

Parece haber una tendencia hacia niveles más bajos de testosterona total y un diagnóstico de ED. El Estudio Europeo sobre el Envejecimiento en los Varones (EMAS, European Male Aging Study)⁸ evaluó a 3,369 varones (edad promedio, 59 años) y revisó la información acerca de sus síntomas sexuales, físicos y

psicológicos, conjuntamente con mediciones de la testosterona total en horas de la mañana. Un análisis de regresión logística ajustada demostró una relación inversa entre la testosterona total y la presencia de ED, aumentando la probabilidad de experimentar ED conforme disminuían los niveles de testosterona total. Específicamente, la razón de probabilidades (odds ratio) para desarrollar ED en los varones con niveles de testosterona total <317 ng/dL fue 1.64 (IC: 0.93, 2.80), en comparación con 1.94 (IC: 1.20, 1.83) los varones que tuvieron valores de testosterona total <231 ng/dL. Un análisis de 625 varones en el estudio sobre el Envejecimiento de los Varones en Massachusetts (MMAS, Massachusetts Male Aging Study)⁶ utilizó una sola pregunta para definir a la ED y también mostró un incremento en el riesgo para desarrollar ED conforme disminuyeron los valores de la testosterona total. Sin embargo, después de considerar las variables distorsionantes (por ejemplo, la edad, el índice de masa corporal [BMI, body mass index], las comorbilidades y la depresión), el estudio halló que los niveles de testosterona no tuvieron efecto alguno en la probabilidad de tener ED (OR= 0.99; IC: 0.11, 1.11).

Otros síntomas que pueden estar asociados con los niveles bajos de testosterona incluyen a los siguientes: ginecomastia, historia de infertilidad/dificultad para concebir, cambios en el campo visual (hemianopsia bitemporal) y anosmia.

Los médicos deberán conducir un **examen físico dirigido** para evaluar a los pacientes en busca de signos que estén asociados con los niveles bajos de testosterona. Esta valoración deberá incluir una evaluación del aspecto corporal general, el estado de la virilización (el examen de los patrones del vello corporal en las áreas dependientes de andrógenos); el BMI (índice de masa corporal [body mass index]) o la circunferencia de la cintura; una evaluación en busca de ginecomastia; un examen testicular incluyendo el tamaño, la consistencia y determinar si hay masas, así como la presencia de varicoceles.

Deberán revisarse los niveles de testosterona en los varones **obesos** (BMI ≥ 30) o que tengan una **circunferencia de la cintura aumentada** (>40 pulgadas [100 centímetros])⁶⁹. Si bien la obesidad es un factor distorsionante y a menudo está asociada con otras condiciones (por ejemplo, diabetes), la obesidad también está asociada con los niveles bajos de testosterona. Los varones obesos tienen una probabilidad casi cinco veces mayor de tener valores bajos de testosterona en comparación con aquellos que no son obesos (OR= 4.89; IC: 2.35, 10.17)^{43, 70-73}. Las

mediciones iniciales no ajustadas de 1,687 varones de edad media que fueron clasificados como de peso normal (BMI: 18.5–24.9), con sobrepeso (BMI: 25–29.9) u obesos (BMI >30) demostraron que casi una tercera parte de los sujetos con sobrepeso/obesos tuvieron niveles bajos de testosterona total (<300 ng/dL) en comparación con un 6.4% de los varones que tuvieron un peso normal⁷¹. Otro estudio realizado en varones más jóvenes (de 19–24 años de edad) con ED indicó que hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) en la prevalencia de los valores bajos de testosterona en los varones que fueron estratificados en un BMI <27 (no obesos) y un BMI >27 (obesos)⁴³. Un estudio realizado en 225 varones halló que el BMI estuvo asociado con niveles bajos de testosterona; específicamente, hubo un incremento de 2.2 veces en la probabilidad de tener valores bajos de testosterona por cada aumento de 5 puntos en el BMI.⁷⁴

Estudios recientes han explorado la asociación entre el **varicocele** y los niveles bajos de testosterona; y si bien no existe una evidencia definitiva de que la presencia de varicocele sea una causa de los valores bajos de testosterona, existe información creciente que sugiere que una cirugía de ligadura pueda aumentar los niveles séricos de testosterona. Una revisión sistemática halló que la ligadura del varicocele da como resultado una mejora significativa en los niveles de testosterona en algunos varones, con una mejora promedio de aproximadamente 100 ng/dL. En la actualidad, no se ha definido la identificación del paciente óptimo (sobre la base de la edad, el grado de varicocele y los niveles iniciales de testosterona)⁷⁵.

La **ginecomastia** es un agrandamiento benigno del tejido mamario masculino que puede ocurrir en las épocas de cambios en los andrógenos/estrógenos masculinos (alteración en la relación de testosterona/estradiol [E2]), tales como la infancia, la adolescencia o la edad avanzada; y puede ser un signo de niveles séricos bajos de testosterona. Puede clasificarse al crecimiento de las mamas de los varones como farmacológico (asociado con risperidona, cimetidina, anti-andrógenos, digoxina, clomifeno, metadona, marihuana, clorpromazina), fisiológico (el que ocurre en el periodo neonatal y en la pubertad); y patológico (en asociación con la deficiencia de testosterona, tumores testiculares, hiperprolactinemia, síndrome de Klinefelter [KS, Klinefelter syndrome], enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] o cirrosis). Histológicamente, la mama masculina

contiene tanto tejido glandular como grasa; y si bien la ginecomastia puede ser la resultante de proliferación en cualquiera o en los dos tejidos citados, la proliferación observada solamente en el tejido graso se denomina pseudoginecomastia. Solamente el 1% del agrandamiento en las mamas de los varones es causado por malignidad⁷⁶; sin embargo, con cualquier agrandamiento de la mama masculina, deberá considerarse la posibilidad de un carcinoma.

Tabla 5: Síntomas y Signos Asociados con la Deficiencia de Testosterona

Síntomas y Signos Físicos
Energía disminuida
Menor resistencia
Desempeño en el trabajo disminuido
Menor desempeño físico
Pérdida del vello corporal
Menor crecimiento de la barba
Fatiga
Masa magra muscular reducida
Obesidad
Síntomas y Signos Cognitivos
Síntomas depresivos
Disfunción cognitiva
Motivación disminuida
Pobre concentración
Memoria afectada
Irritabilidad
Síntomas y Signos Sexuales
Menor impulso sexual
Función eréctil disminuida

- Los médicos deberán considerar medir los niveles de testosterona total en los pacientes con historia no explicada de anemia, pérdida de la densidad ósea, diabetes, exposición a quimioterapia, exposición a radiación testicular, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) / síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), uso crónico de narcóticos, infertilidad masculina, disfunción pituitaria y uso crónico de corticosteroides, aun en la ausencia de síntomas o signos asociados con la deficiencia de testosterona. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)**

Anemia. Se piensa que tanto como una tercera parte de los varones de edad avanzada tienen anemia no explicada⁷⁷; y los resultados de estudios

observacionales indican que existe una asociación significativa entre los niveles bajos de testosterona y los niveles más bajos de hemoglobina (Hb). Como tales, deberán medirse los niveles de testosterona en todos los pacientes que tengan una historia de anemia no explicada. Un meta-análisis de 10 estudios demostró que varones con niveles iniciales bajos de testosterona tuvieron valores significativamente menores de la Hb en comparación con los varones con niveles normales de testosterona (diferencia promedio en la Hb: -0.65 mg/dL; IC: $-0.95, -0.36$)^{26, 78-87}. La significancia de la relación fue independiente de los umbrales utilizados para definir los valores bajos de testosterona entre los estudios (196 ng/dL–300 ng/dL) o en la población del estudio, la cual incluyó a pacientes con traumatismo vértebromedular, diabetes, insuficiencia renal y enfermedad cardíaca. Se corrió un modelo de regresión lineal en resultados en sección transversal del estudio EMAS, habiendo realizado el control para la edad, el BMI, la presencia del hábito de fumar y otras comorbilidades; y se halló que los varones que tuvieron deficiencia moderada (231 ng/dL–317 ng/dL) y severa (<231 ng/dL) de testosterona tuvieron valores significativamente menores de la Hb en comparación con los pacientes con valores normales de testosterona⁸.

Pérdida de la Densidad Ósea. Si bien se ha estimado que más de una tercera parte de los varones mayores de 50 años de edad con deficiencia de testosterona tienen pérdida de la densidad ósea^{88, 89}, la evidencia que relaciona los niveles bajos de testosterona con osteopenia/osteoporosis en los varones de edad avanzada no es definitiva. El envejecimiento está asociado con una menor densidad mineral ósea (BMD, bone mineral density), lo cual puede llevar a un riesgo de sufrir fracturas⁹⁰. Dadas las mayores consecuencias para la salud de los varones, particularmente en los pacientes de edad avanzada, el Panel recomienda que se midan los niveles de testosterona en los varones que presenten fracturas óseas por traumatismos menores (LTBF, low-trauma bone fractures). Los médicos también podrían considerar obtener un estudio de densitometría ósea (DEXA) para establecer una medición inicial (Apéndice C). Si bien un meta-análisis de 3 estudios observacionales realizados en varones de edad avanzada (60–74 años) no mostró una diferencia significativa en la BMD en los pacientes que tenían niveles bajos de testosterona en comparación con aquellos que tenían niveles normales (diferencia promedio: -0.19 g/cm², IC: $-0.44, 0.05$)^{26, 90, 91}, se encontró que los niveles séricos de estradiol (E2)

estuvieron asociados con la BMD^{88, 90}. Un estudio realizado en 162 varones entre 65 a 88 años de edad que tenían niveles de testosterona total <300 ng/dL halló que los valores bajos de testosterona eran un predictor independiente significativo para la pérdida de la BMD después de haber hecho el control para la edad, el peso, la talla y el BMI ($p<0.05$)⁹¹. La asociación entre los niveles bajos de testosterona y la BMD también podría extenderse a los varones más jóvenes. Una revisión retrospectiva de 399 varones (edad promedio, 37 años) con un valor promedio de testosterona total en 308 ng/dL halló que un 35% de los pacientes tenían una BMD en niveles de osteopenia; y que un 3% tenían osteoporosis. La BMD aumentó en los pacientes que recibieron una terapia con testosterona, llevando a los autores a concluir que los varones más jóvenes con deficiencia de testosterona pueden beneficiarse haciéndose estudios de DEXA en forma rutinaria, particularmente aquellos con niveles bajos concomitantes de E2 y un BMI bajo⁸⁹.

Diabetes. Se ha demostrado que los pacientes que tienen diabetes tienen niveles de testosterona significativamente más bajos en comparación con los varones que no son diabéticos; y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE, Association of Clinical Endocrinologists) recomienda que los varones con diabetes de tipo 2 sean evaluados en busca de una deficiencia de testosterona⁶⁹. Un meta-análisis de 52 estudios que compararon los niveles de testosterona en varones diabéticos y no diabéticos mostró una reducción significativa en los valores de la testosterona en los varones que tenían diabetes (diferencia promedio: -73.57 ng/dL; IC al 95%: $-84.20, -62.67$)^{20, 54, 64, 92-137}. La población de pacientes a lo largo de los estudios tuvo un elevado grado de heterogeneidad e incluyó mediciones de los niveles de testosterona tomadas al inicio que no fueron ajustadas, lo cual es problemático en el análisis de la diabetes, dado que la obesidad es un factor potencialmente distorsionante. Otro meta-análisis realizado en 37 estudios¹³⁸ encontró que los varones diabéticos tuvieron valores de testosterona significativamente menores en comparación con aquellos que no tenían diabetes; estudios individuales con estimaciones puntuales ajustadas también sustentan este resultado^{97, 133, 139}. Un modelo de regresión logística con múltiples variables de un estudio realizado en 1,089 varones que tenían niveles de testosterona total <300 ng/dL y diabetes de tipo 2 identificó la neuropatía diabética como un factor de riesgo independiente para tener valores bajos de testosterona⁹⁴. Del mismo modo, Corona et al. encontraron que la prevalencia de niveles bajos de

testosterona (definida como testosterona total <300 ng/dL) fue 24.5% en los varones diabéticos en comparación con 12.6% en el resto de la muestra ($p < 0.0001$), una diferencia que mantuvo su significancia después de haber realizado los ajustes para la edad y el BMI¹⁰⁷.

Quimioterapia. Un meta-análisis de 5 estudios que examinaron los efectos de la quimioterapia en los niveles de la testosterona indica que los varones con una historia de quimioterapia tienen una testosterona sérica significativamente reducida en comparación con los varones que carecen de tal historia (diferencia promedio: -109.22 ng/dL; IC al 95%: -2.09 , -8.69)¹⁴⁰⁻¹⁴⁴. Si bien algunos de los estudios incluidos en el análisis no mostraron una diferencia significativa en los niveles de testosterona en los pacientes que recibieron quimioterapia en comparación con los controles, la edad de los pacientes podría haber sido un factor contributivo. Un estudio que incluyó a 1183 sobrevivientes de cáncer testicular (edad promedio, 44 años) que fueron sometidos a cirugía, radioterapia o a dos protocolos de quimioterapia diferentes encontró que las probabilidades de tener un diagnóstico de una deficiencia de testosterona después del tratamiento fue más de 7 veces mayor en el grupo que recibió quimioterapia en dosis bajas (cisplatino, 850 mg) y más de 4 veces mayor en el grupo que recibió la quimioterapia en dosis elevadas (cisplatino >850 mg) en comparación con los controles (OR ajustada = 7.9 y OR ajustada = 4.8, respectivamente)¹⁴².

Terapia de Radiación Testicular. Los varones que han tenido exposición de sus testículos durante una terapia con radiación, sea en forma de radiación directa o dispersa, posiblemente se encuentran en riesgo para tener niveles bajos de testosterona; y el Panel recomienda hacer una medición de los niveles de testosterona total en estos pacientes. Si bien las células de Leydig son menos radiosensibles en comparación con las células germinales, la exposición de los testículos a la radiación puede afectar la producción de testosterona. Dos estudios^{145, 146} incluidos en el reporte de la evidencia que fue desarrollado como sustento de esta guía sugieren una relación entre la radiación (en los pacientes con cáncer de recto y cáncer de próstata) y los niveles bajos de testosterona; sin embargo, los estudios están limitados por la heterogeneidad en las poblaciones de los estudio, la heterogeneidad en la administración de la radiación y la presencia de factores distorsionantes tales como la exposición a la

quimioterapia. A la inversa, un estudio reciente en donde se expuso a los testículos de los pacientes a la radiación (3 pacientes recibieron 17 Gy y 4 pacientes 24 Gy) demostró niveles normales de testosterona hasta a 3 años después de la exposición a la radiación¹⁴⁷.

Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Se ha demostrado que los varones que son seropositivos para el VIH tienen una mayor frecuencia de deficiencia de testosterona en comparación con la población general³⁷. Estudios de cohortes realizados en varones infectados con el VIH han estimado que la frecuencia de deficiencia de testosterona en este grupo fluctúa entre 17-38%^{37, 148, 149}, en tanto que estudios a nivel poblacional han estimado que la frecuencia de deficiencia de testosterona es mucho menor^{6, 37, 87}. Se pensó anteriormente que la disfunción gonadal en los varones infectados por el VIH es causada por una reducción en las células de Leydig inducida por el virus, pero en la era de la terapia antirretroviral, se postula que la etiología de la deficiencia de testosterona puede ser atribuida a la malnutrición/actividad de las citocinas, infecciones oportunistas/enfermedades agudas, o a las medicaciones contra el VIH en sí^{37, 148}. También se ha demostrado que los varones infectados por el VIH que tienen deficiencia de testosterona presentan niveles concomitantemente elevados de HbA1c ($p = 0.016$) y que se encuentran en un mayor riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular ($p = 0.004$) en comparación con los pacientes VIH (+) que tienen niveles normales de testosterona¹⁴⁸. Deberán medirse los niveles de testosterona en los pacientes seropositivos para el VIH, dados los riesgos de comorbilidades, así como por la evidencia obtenida de estudios randomizados y controlados con placebo que indican que los varones VIH (+) responden favorablemente a una terapia de reemplazo de testosterona¹⁵⁰⁻¹⁵² en términos absolutos; indicadores de la calidad de vida; y fuerza, tamaño y volumen muscular.

Uso Crónico de Narcóticos. Los varones que tienen una historia de uso crónico de narcóticos se encuentran en un mayor riesgo para hacer deficiencia de andrógenos inducida por los opioides, la cual se caracteriza por niveles bajos de testosterona⁴². Un meta-análisis de 7 estudios demostró que los varones que estaban en un tratamiento con opioides por dolor no relacionado con el cáncer durante por lo menos 30 días tuvieron una reducción significativa en los niveles de testosterona (-117.11 ng/dL; IC: -176.17 , -58.04)^{42, 153-158} en comparación con los pacientes libres de

opioides.

Infertilidad Masculina. La deficiencia de testosterona es prevalente en los varones que se presentan para una evaluación de la infertilidad¹⁵⁹. Los testículos contienen células germinales que producen espermatozoides y las células de Leydig que producen testosterona; cualquier patología testicular puede dar como resultado infertilidad y deficiencia de testosterona, condiciones que frecuentemente coexisten. Una encuesta realizada en 120 pacientes que estaban siendo tratados por infertilidad en la Universidad de Illinois-Chicago halló que los valores de la incidencia de deficiencia de testosterona fueron 45% en los varones con azoospermia no obstructiva, 42.9% en los varones con oligospermia; y 16.7% en los varones con azoospermia obstructiva¹⁵⁹.

Trastornos de la Pituitaria. La disfunción de la pituitaria puede ser una causa significativa de deficiencia de testosterona. La glándula pituitaria está localizada en la silla turca, por debajo del cerebro; y juega un papel crítico en la fisiología de la testosterona, al producir la hormona luteinizante (LH, luteinizing hormone), la cual actúa sobre las células de Leydig en los testículos, estimulándolas para producir testosterona. La testosterona en el suero y la hormona E2 (estradiol) posterior están involucradas en el mecanismo de retroalimentación (feedback) hacia el hipotálamo y la pituitaria para suprimir la producción de la LH. En la homeostasis, los niveles de la LH típicamente son bajos. Con un empeoramiento del funcionamiento de las células de Leydig, ocurre una reducción en el mecanismo de retroalimentación, dando como resultado una elevación de los niveles de la LH (hipogonadismo hipergonadotrópico). En las condiciones en donde no se produce la LH en cantidades normales (hipogonadismo hipogonadotrópico), ello también puede dar como resultado deficiencia de testosterona. Las causas clínicas más comunes de hipogonadismo hipogonadotrópico incluyen al prolactinoma, irradiación a la pituitaria, extirpación de la glándula pituitaria, hemocromatosis/sobrecarga de hierro y ciertos procesos parasellares. Los prolactinomas funcionantes dan como resultado hiperprolactinemia, suprimiendo la producción de la LH y llevando a niveles bajos de testosterona. El manejo actual de los tumores secretores de prolactina funcionante es el empleo de medicaciones, tales como bromocriptina y cabergolina. Los tumores de la pituitaria de gran tamaño, sean funcionantes o no funcionantes, pueden requerir su extirpación quirúrgica debido al efecto de

masa. La irradiación al cerebro que expone a la glándula pituitaria también puede dar como resultado la disfunción de la misma y niveles bajos de testosterona. La unidad hipotálamo-pituitaria es altamente radiosensible. En consecuencia, puede desarrollarse la disfunción pituitaria después de una terapia con radiación para las neoplasias sellares, parasellares y extrasellares (por ejemplo, cráneoofaringiomas, meningiomas, germinomas, cordomas, hemangiopericitomas, pituitomas, gliomas), tumores de cabeza y cuello; y después de una irradiación corporal total por malignidades sistémicas. Dependiendo de la dosis de radiación, de la modalidad de administración y del tipo de tumor subyacente, las tasas de deficiencia de la LH en los pacientes cuya glándula pituitaria haya sido expuesta a la radiación están en el rango de 10–96%¹⁶⁰.

Uso Crónico de Corticosteroides. Se ha demostrado que los varones que tienen una historia de uso crónico de corticosteroides se encuentran en riesgo de tener niveles bajos de testosterona. Un análisis de 3 estudios con poblaciones altamente homogéneas demostró que los usuarios de corticosteroides tuvieron una reducción significativa en los niveles de testosterona en comparación con los que no se encontraban en una terapia con esteroides (–85.22 ng/dL; IC al 95%: 105.17, –65.27)¹⁶¹⁻¹⁶³. En particular, los varones que se encuentran en una terapia con corticosteroides a largo plazo tienen una mayor probabilidad de tener un diagnóstico de niveles bajos de testosterona (OR= 1.82; IC: 1.15, 2.86)^{162, 250}. En un estudio, 36 pacientes con artritis reumatoide (RA, rheumatoid arthritis) de larga data (duración promedio de la enfermedad, 17 años), con edades de 38-75 años, fueron seguidos durante 6 meses, para determinar el efecto de prednisona en los niveles de testosterona. Al final del seguimiento, pacientes que RA que estaban recibiendo 5-10 mg de prednisona/día tuvieron un valor promedio de testosterona que fue 356 ng/dL, lo cual marcó una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los niveles de testosterona obtenidos en controles saludables (409 ng/dL; $p < 0.05$)¹⁶². Sin embargo, otro estudio realizado en 99 varones con RA tuvo resultados contradictorios: 74 varones que tomaron 5 mg/día de prednisona (con una dosis acumulativa de 8,633 mg) tuvieron un valor promedio de testosterona total en 461 ng/dL, lo cual fue menor en comparación con los varones que no recibieron el tratamiento con esteroides ($n = 25$; 545 ng/dL), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p < 0.06$)¹⁶³.

5. No se recomienda en la actualidad el empleo

de cuestionarios validados para definir qué pacientes son candidatos para recibir una terapia con testosterona o para monitorizar la respuesta de los sistemas en los pacientes que reciben una terapia con testosterona. (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado C)

Los cuestionarios para el tamizaje (screening) no son una herramienta apropiada para identificar a los candidatos a recibir una terapia con testosterona. No está claro su papel en diagnosticar la deficiencia de testosterona; y no deberían ser empleados sin una evaluación completa de los pacientes, incluyendo una medición de los niveles de testosterona en el laboratorio.

Se emplean diversos cuestionarios validados como herramientas para el tamizaje, a fin de identificar a los varones que se encuentran en un alto riesgo de sufrir deficiencia de testosterona, pero existe ausencia de concordancia entre los cuestionarios, en cuanto a si los síntomas están relacionados con los niveles bajos de testosterona, o hasta qué punto estos síntomas mejoran con el tratamiento. Los estudios de validación para cada cuestionario utilizan un punto de corte diferente para la testosterona total apuntando a definir los valores bajos de testosterona; sin embargo, se ha demostrado que los niveles de testosterona total correlacionan muy poco con la mayoría de las preguntas^{164, 165}

Los instrumentos validados incluyen a los sistemas ADAM, ADAM Cuantitativo, la Encuesta sobre los Varones que Envejecen (AMS, Aging Male Survey), MMAS y el ANDROTEST^{10, 166, 167} Las especificidades y las sensibilidades varían grandemente entre estas pruebas, haciéndolas muy poco apropiadas para hacer un tamizaje, o para utilizarse como un reemplazo de las pruebas de laboratorio que miden los niveles de la testosterona. Se han encontrado niveles de sensibilidad/especificidad en 81%/19% y 97%/39%, respectivamente, para cada cuestionario; en tanto que los instrumentos MMAS y ANDROTEST exhiben valores más bajos de sensibilidad y mayor especificidad, con valores de sensibilidad/especificidad en 60%/53% y 71%/65%, respectivamente.¹⁰

Pruebas Adjuntas

6. En los pacientes con niveles bajos de testosterona, los médicos deberán medir los niveles séricos de la hormona luteinizante. (Recomendación Contundente; Nivel de

Evidencia: Grado A)

La hormona luteinizante (LH, luteinizing hormone), cuyos niveles se miden rutinariamente mediante inmunoensayo, puede ayudar a establecer la etiología de la deficiencia de testosterona; y puede ser un factor importante para determinar si debieran ordenarse pruebas adjuntas (Apéndice C). Un valor bajo o bajo/normal de la LH apunta hacia un defecto secundario (central) del eje hipotálamo-pituitaria (hipogonadismo hipogonadotrópico), en tanto que un valor elevado de LH indica un defecto testicular primario (hipogonadismo hipergonadotrópico)¹⁶⁸. En los varones con hipogonadismo hipogonadotrópico, aumenta el beneficio de las pruebas adjuntas (por ejemplo, medición de los niveles de prolactina, imágenes de la pituitaria, estudios del hierro). Sin embargo, la literatura en la actualidad no define al nivel de la LH por debajo del cual se amerite realizar pruebas adjuntas.

El hipogonadismo hipogonadotrópico puede ser la resultante de una serie de condiciones, incluyendo a las anormalidades congénitas (por ejemplo, el síndrome de Kallman), así como por tumores de la pituitaria o supraselares, trastornos infiltrativos de la pituitaria (por ejemplo, hemocromatosis, tuberculosis, sarcoidosis, histiocitosis), medicaciones (por ejemplo, exposición crónica a narcóticos), hiperprolactinemia, traumatismos previos en la cabeza, apoplejía pituitaria y enfermedades crónicas severas. En los casos en que el paciente pueda tener un hipogonadismo hipogonadotrópico, deberán solicitarse pruebas adjuntas.

El hipogonadismo hipergonadotrópico, el cual no es una contraindicación para iniciar la terapia con testosterona, puede ser la resultante de una serie de condiciones, incluyendo a las anormalidades congénitas (siendo la más común el síndrome de Klinefelter [KS, Klinefelter Syndrome]), causas iatrogénicas (por ejemplo, orquiectomía bilateral, radiación testicular, quimioterapia), traumatismo testicular, infección o daño autoinmune. En algunos casos, la etiología es obvia (por ejemplo, causas iatrogénicas); en otros, se ameritará solicitar un cariotipo para establecer el diagnóstico del KS (47, XXY)¹⁶⁹. En otros casos, no podrá ser posible establecer una etiología definitiva.

Los pacientes con deficiencia de testosterona con niveles bajos o bajos/normales de la LH pueden ser considerados como candidatos para utilizar Moduladores Selectivos del Receptor para Estrógeno (SERMs, Selective Estrogen Receptor Modulators) como tratamiento para la deficiencia de testosterona,

particularmente para aquellos que desean preservar su fertilidad¹⁷⁰. Sin embargo, no se encuentra firmemente establecido un valor de la LH por debajo del cual se optimice la respuesta con los SERMs.

7. Deberán medirse los niveles séricos de prolactina en los pacientes con valores bajos de testosterona en combinación con niveles bajos o bajos/normales de la hormona luteinizante. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado A)

En los pacientes que tienen niveles bajos de testosterona total o valores bajos o bajos/normales de la hormona luteinizante (LH, luteinizing hormone) (hipogonadismo hipogonadotrópico), deberán medirse los niveles séricos de prolactina, a fin de buscar la presencia de hiperprolactinemia (Apéndice C)^{168, 169}. Si el paciente tuviera niveles elevados de prolactina, deberá repetirse dicha medición, a fin de asegurar que la elevación inicial no haya sido espuria. Los varones con niveles de testosterona total <150 ng/dL en combinación con valores bajos/normales de la LH deberán ser sometidos a un estudio de imágenes por resonancia magnética (MRI, magnetic resonance imaging) de la pituitaria sin importar los niveles de la prolactina, puesto que pueden identificarse adenomas no secretantes¹⁷¹.

8. Los pacientes con niveles persistentemente elevados de prolactina deberán pasar por una evaluación en busca de trastornos endocrinos. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado A)

La hiperprolactinemia es una condición poco común^{172, 173}, pero es una causa bien establecida de deficiencia de testosterona secundaria (central); y puede llevar a infertilidad, libido disminuida, disfunción sexual y ginecomastia. Los medicamentos, más comúnmente los antagonistas de dopamina (pero también los anti-psicóticos, anti-eméticos, inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores de los canales de calcio, opiáceos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) pueden causar hiperprolactinemia¹⁷³. Condiciones médicas crónicas, tales como hipotiroidismo, insuficiencia renal y cirrosis, también están asociadas con hiperprolactinemia¹⁷⁴.

Los niveles persistentemente elevados de prolactina pueden indicar la presencia de tumores en la pituitaria, tales como los prolactinomas¹⁷⁵, los más comunes tumores funcionantes de la pituitaria. La literatura actual no sustenta ningún nivel específico de

elevación en los niveles de prolactina que sea predictivo de los prolactinomas; sin embargo, cualquier elevación persistente en los valores de prolactina puede estar asociada. Si bien los valores de la prolactina por lo general van en paralelo con el tamaño del tumor, la mayoría están típicamente asociados con niveles de prolactina por encima de 250 mg/L¹⁷⁵, aunque los valores pueden exceder 1,000 mg/L¹⁷⁶. Pueden observarse elevaciones más leves en los valores de la prolactina con los prolactinomas, así como con otros tumores de la pituitaria o parasellares, o con procesos infiltrativos^{176, 177}.

Los pacientes deberán ser referidos a un endocrinólogo para tener una evaluación más detallada si no puede establecerse la etiología de la hiperprolactinemia. Es imperativo realizar una evaluación en busca de un prolactinoma en estos pacientes, debido a que estos tumores benignos pueden ser manejados con efectividad utilizando medicaciones, tales como bromocriptina o cabergolina. Adicionalmente, la identificación de otros tumores o procesos de la pituitaria puede tener implicaciones clínicas importantes para el paciente, más allá de la deficiencia de testosterona¹⁷⁸.

9. Deberán medirse los niveles séricos de estradiol en los pacientes con deficiencia de testosterona que presenten síntomas en las mamas o ginecomastia antes del inicio de la terapia con testosterona. (Opinión de Expertos)

Dada la conversión enzimática de la testosterona a estradiol (E2) por la aromatasa, no es inusual que aumenten los niveles de E2 mientras que los pacientes se encuentran recibiendo una terapia con testosterona¹⁷⁹. Deberán medirse los niveles de E2 en los varones que presenten síntomas de las mamas (Apéndice C); y aquellos con valores elevados en las mediciones de E2 (>40 pg/mL) deberán ser referidos a un endocrinólogo. Para los varones que desarrollan ginecomastia/síntomas de las mamas mientras se encuentran en tratamiento (por ejemplo, dolor en las mamas, sensibilidad en las mamas, sensibilidad en los pezones), deberá considerarse un periodo de monitorización basado en el juicio clínico, puesto que los síntomas de las mamas en ocasiones ceden.

Los médicos deberán ser conscientes de que una ginecomastia sintomática u otros síntomas de las mamas son un efecto colateral poco común en los

varones que reciben una terapia con testosterona. En estudios randomizados y controlados con placebo que involucraron a la terapia con testosterona, ello ha sido un evento adverso rara vez reportado. De todos los estudios incluidos en el reporte de la evidencia para esta Guía, solamente 3 reportaron eventos de ginecomastia¹⁸⁰⁻¹⁸². En un estudio multicéntrico realizado en 16 sedes, 227 varones (19–68 años, que no habían sido tratados por tener niveles bajos de testosterona en las cuatro semanas previas) recibieron 50 mg de testosterona en gel (n= 73), 100 mg de testosterona en gel (n= 78), o un parche de testosterona (n= 76). Después de 180 días de tratamiento, se encontró ginecomastia en solamente 1 paciente en el grupo tratado con el gel de 50 mg, en 3 pacientes en el grupo que recibió el gel de 100 mg; y en ninguno de los pacientes en el grupo tratado con el parche de testosterona. De estos cuatro varones, se supo que dos tenían ginecomastia preexistente¹⁸⁰.

Otro estudio multicéntrico comparó la efectividad y los riesgos de testosterona administrada por las vías transdérmica e intramuscular (IM) en 66 varones con edades entre 22 a 65 años. Al final del estudio de 24 semanas de duración, solamente hubo 1 caso nuevo de ginecomastia en el grupo que recibió la hormona transdérmica; 4/9 casos preexistentes o se resolvieron o mejoraron. En el grupo tratado con testosterona por la vía IM, no hubo casos nuevos de ginecomastia; y en un paciente con ginecomastia preexistente, se observó la resolución de dicha manifestación¹⁸¹.

Finalmente, un estudio randomizado realizado en 76 varones (edad promedio, 50.6 años), quienes tuvieron por lo menos 1 síntoma de disfunción eyaculatoria y por lo menos 2 valores <300 ng/dL en las mediciones de los niveles de testosterona, fueron tratados con testosterona al 2% en la forma de una solución transdérmica (60 mg por día) durante 16 semanas. Solamente se reportó 1 caso de ginecomastia en el grupo de tratamiento (n= 35) en el seguimiento, en comparación con ningún caso en el grupo que recibió placebo (n= 35)¹⁸².

10. Los varones con deficiencia de testosterona que estén interesados en la fertilidad deberán pasar por una evaluación de salud reproductiva antes del tratamiento. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)

Los varones diagnosticados con deficiencia de testosterona que estén interesados en preservar su

fertilidad deberán pasar por un examen testicular para determinar el tamaño, la consistencia y el descenso de los testículos; y deberá medirse sus niveles séricos de la hormona estimulante de los folículos (FSH, follicle-stimulating hormone), a fin de evaluar su estado subyacente de salud reproductiva (Apéndice C)¹⁸³. La mayor parte del contenido de los testículos está compuesta por tejido reproductivo, tal como células germinales y células de Sertoli; y es común que los varones con un volumen testicular reducido también tengan una producción de espermatozoides disminuida¹⁸⁴.

La hormona estimulante de los folículos (FSH, follicle stimulating hormone), una gonadotropina de la pituitaria, apunta hacia las células de Sertoli en los testículos y es un regulador clave de la espermatogénesis^{185, 186}. Sobre la base de los mecanismos de retroalimentación hipotalámico-pituitaria-gonadal, la espermatogénesis normal típicamente está asociada con niveles de la FSH en el rango bajo/normal¹⁶⁹. Los valores elevados de la FSH en el contexto de una deficiencia de testosterona (hipogonadismo hipergonadotrópico) típicamente indican una espermatogénesis disminuida; y, en estos pacientes, los médicos deberán considerar una evaluación de la fertilidad, por ejemplo, con un análisis del semen¹⁶⁹. Deberá ofrecerse pruebas de genética reproductiva a los pacientes que tengan oligospermia severa (concentración de espermatozoides <5 millones por mL) o azoospermia no obstructiva, consistentes en análisis del cariotipo y del cromosoma Y en busca de microdeleciones¹⁸³. El manejo de tales pacientes es conducido apropiadamente por un urólogo especializado en reproducción.

11. Antes de ofrecer una terapia con testosterona, los médicos deberán medir los niveles de hemoglobina (Hb) y el hematocrito; y habrán de informar a los pacientes con respecto al mayor riesgo para desarrollar policitemia. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado A)

La policitemia, a veces denominada eritrocitosis, por lo general se define como un hematocrito (Hct) >52%. Se le categoriza como primaria (de por vida), a menudo relacionada con trastornos genéticos; y secundaria (adquirida), la cual es atribuida a la policitemia vera, a vivir en altitudes elevadas, hipoxia (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea obstructiva del sueño, uso de tabaco), síndromes paraneoplásicos y terapia con testosterona^{187, 188}.

Antes de comenzar una terapia con testosterona, todos los pacientes deberán pasar por una medición inicial de Hb/Hct (Apéndice C). Si el Hct excediera 50%, los médicos deberán considerar suspender la terapia con testosterona hasta que se explique la etiología del Hct elevado¹⁸⁷. Estando con una terapia con testosterona, un Hct $\geq 54\%$ amerita intervención. En varones con Hct elevado y niveles altos de testosterona estando en tratamiento, deberá intentarse hacer un ajuste de las dosis como manejo de primera línea. En los varones con Hct elevado y niveles de testosterona bajos/normales estando en tratamiento, se sugiere hacer la medición de los niveles de la globulina ligadora de las hormonas sexuales (SHBG, sex hormone binding globulin) y de testosterona libre utilizando una prueba confiable. Si los niveles de la SHBG fueran bajos y los de la testosterona libre fueran elevados, deberá considerarse hacer un ajuste de las dosis de la terapia con testosterona. Finalmente, los varones con Hct elevado y niveles de testosterona total y libre bajos/normales deberán ser referidos a un hematólogo para una evaluación en mayor detalle y una posible coordinación para realizar una flebotomía.

Los andrógenos poseen un efecto estimulante de la eritropoyesis; y una elevación de la hemoglobina/hematocrito (Hb/Hct) es el evento adverso más frecuente relacionado con la terapia con testosterona¹⁸⁹⁻¹⁹¹. Durante la terapia con testosterona, los niveles de Hb/Hct por lo general se elevan en los primeros seis meses; y luego tienden a estabilizarse^{192, 193}.

En 5 estudios randomizados y controlados con placebo que evaluaron los niveles de Hb y Hct en varones (nivel promedio inicial de la testosterona < 300 ng/dL) utilizando una terapia con dicha hormona en gel, solución o por la vía intramuscular (IM durante periodos de 12 semanas a 1 año, se observó un incremento significativo en la incidencia de valores elevados del Hct en los pacientes que emplearon testosterona (razón de probabilidades [OR, odds ratio] = 6.46; IC: 1.86, 22.40) en comparación con los que recibieron placebo¹⁹⁴⁻²⁰¹. La razón de probabilidades calculada desmiente al número de eventos de policitemia en términos absolutos; ocurrieron 19 eventos en 1,094 pacientes en el grupo de tratamiento en comparación con 1 evento en 1,093 pacientes en el grupo que recibió placebo.

Si bien no puede determinarse la incidencia de la policitemia con alguna modalidad particular de tratamiento con testosterona en comparación con

otra, los estudios han indicado que la testosterona inyectable está asociada con los incrementos máximos inducidos por el tratamiento en la Hb/Hct. En el meta-análisis actual de los estudios randomizados y controlados, la testosterona de acción prolongada administrada por la vía intramuscular dio como resultado un aumento promedio en los niveles de Hb en 1.4 mg/dL en comparación con 1.6 mg/dL con la testosterona de acción corta por la vía IM, 0.9 mg/dL con las preparaciones transdérmicas y 0.7 mg/dL con los parches tópicos^{150, 182, 194-196, 201-218}. Ello probablemente se debe a los niveles elevados y a veces suprafisiológicos de la testosterona que ocurren en los primeros días después de haberse administrado la inyección²¹⁹. Una serie retrospectiva y comparativa que incluyó a 175 varones con deficiencia de testosterona que utilizaron diferentes modalidades de terapia con dicha hormona reportó que un 19% de los varones que recibieron testosterona administrada por la vía IM experimentaron policitemia en comparación con un 12.5% con testosterona en gránulos y 5.4% con los geles²²⁰.

No está claro si el riesgo para desarrollar policitemia sea mayor en los varones con trastornos y comorbilidades que los predispongan a desarrollar hipoxia, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el apnea obstructiva del sueño¹⁸⁸. Tampoco se sabe en la actualidad si las frecuencias de policitemia están asociadas solamente con los agentes inyectables de acción corta o si ocurren con una igual frecuencia al utilizar undecanoato de testosterona, una formulación de acción más prolongada²²¹.

12. Deberán medirse los niveles del antígeno prostático específico (PSA, prostate specific antigen) en los varones mayores de 40 años de edad antes de iniciarse la terapia con testosterona, para descartar un diagnóstico de cáncer de próstata. (Principio Clínico)

En el año 2013, la Asociación Urológica Americana (AUA, American Urological Association) publicó la Guía para la Detección Precoz del Cáncer de Próstata (Early Detection of Prostate Cancer Guideline)²²², la cual no formula enunciados específicos acerca del tamizaje usando el PSA en los varones con deficiencia de testosterona o en los varones que están recibiendo una terapia con testosterona. Es la opinión de este Panel que deberán medirse los niveles del PSA antes de iniciarse la terapia con testosterona en los pacientes mayores de 40 años de edad, con el fin de minimizar el riesgo de prescribir una terapia con testosterona a pacientes con un cáncer de próstata oculto.

Respuesta del PSA a la Terapia con Testosterona.

La secreción del PSA es un fenómeno dependiente de los andrógenos; y la elevación de los niveles del PSA en los pacientes que reciben una terapia con testosterona es primariamente dependiente de los niveles iniciales de testosterona total. La literatura indica que los varones con niveles iniciales más bajos de testosterona tienen una mayor probabilidad de experimentar aumentos en el nivel del PSA. El Registro Testim (Testim Registry) en los Estados Unidos hizo seguimiento a los cambios en el PSA en varones sin cáncer de próstata que estaban recibiendo una terapia con testosterona. Los participantes (N= 451) recibieron 5–10 gramos de testosterona en gel al 1% diariamente durante 12 meses. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos: A (n= 197, con un valor de testosterona total <250ng/dL) and B (n= 254, con valores de testosterona total \geq 250 ng/dL). En el grupo A, mas no en el grupo B, los niveles iniciales del PSA correlacionaron significativamente con los valores de testosterona total ($r= 0.2$; $p<0.01$). Al final del seguimiento, los valores del PSA aumentaron significativamente en el grupo A (variación de 21.9%; 0.19 ± 0.61 ng/mL; $p= 0.02$), mas no así en el grupo B (variación de 14.1%; 0.28 ± 1.18 ng/mL; $p= 0.06$), habiéndose observado la variación máxima en el PSA después de un mes de tratamiento²²³.

Un meta-análisis de 9 RCTs que comparó a los cambios en el PSA en varones que recibieron una terapia con testosterona contra varones que recibieron placebo demostró que no hubo una diferencia en el riesgo de tener valores elevados del PSA durante o después del periodo de estudio (razón de probabilidades [OR, odds ratio]= 1.71; IC al 95%: 0.98, 3.00)^{197-199, 216, 217, 224-230}. Si bien los RCT en mención no tuvieron el poder para detectar un incremento en los valores del PSA como criterio de valoración primario o secundario, cada estudio midió los niveles del PSA al inicio, intermitentemente a lo largo del tratamiento y al final del estudio. A lo largo de los 9 estudios en su totalidad, 2,601 varones (rango promedio de edad: 55–74 años) con valores de testosterona <350 ng/dL (rango promedio: 225–303 ng/dL) fueron asignados en forma randomizada para recibir placebo (n= 1,165) o un tratamiento con testosterona administrada por las vías transdérmica o intramuscular (IM) (n= 1,414) durante periodos de 12 semanas a 3 años. De los nueve estudios, seis no detectaron una diferencia estadísticamente significativa en los valores del PSA entre los grupos de tratamiento y con placebo al final del estudio, en tanto

que en tres estudios se hallaron aumentos pequeños en las elevaciones de los valores del PSA, definida como el número de varones que tuvieron un nivel del PSA que aumentó a >4 ng/mL o incrementos ≥ 0.75 ng/mL en los valores del PSA con respecto al inicio en cualquier momento en el tiempo^{227, 229, 230}. Un estudio caso-control anidado realizado por Svartberg identificó a 2/19 varones con tratamiento contra 1/19 varones que recibieron placebo que tuvieron incrementos reportables en los valores del PSA durante el tratamiento ($p < 0.01$), ninguno de los cuales requirió terminar la terapia con testosterona²³⁰. Kaufman et al. encontraron que 17/234 varones que recibieron una terapia con testosterona, en comparación con 0/40 varones que recibieron placebo tuvieron aumentos reportables en los niveles del PSA, con la totalidad de los 17 varones que discontinuaron el tratamiento. Siete de estos varones interrumpieron la terapia sobre la base de un solo valor elevado del PSA aun cuando la segunda prueba del PSA no dio un valor elevado. Un sujeto del grupo tratado con testosterona fue diagnosticado de cáncer de próstata, lo cual fue considerado como posiblemente relacionado con el tratamiento²²⁷. Finalmente, los Estudios de Snyder sobre Testosterona (Snyder Testosterone Trials) reportaron que 23 varones en el grupo de tratamiento (n= 395) y 8 varones en el grupo que recibió placebo (n= 395) tuvieron aumentos >1.0 ng/dL en los niveles del PSA durante el tratamiento, aunque no se reportaron los valores de p. Solamente un varón en el grupo de tratamiento fue diagnosticado de cáncer de próstata durante el periodo de estudio; dos más que habían estado en tratamiento y uno que recibió placebo fueron diagnosticados de dicha condición al año siguiente²²⁹.

Un meta-análisis del año 2005 realizado por Calof et al.¹⁹⁰ agrupó información de 19 estudios randomizados y controlados (RCTs, randomized controlled trials) para determinar el número de eventos prostáticos por todas las causas en varones que estaban recibiendo testosterona exógena en comparación con varones que estaban recibiendo placebo. Un total de 651 varones (edad promedio, 62.9 años) recibieron testosterona administrada por las vías oral, transdérmica o intramuscular (IM), o placebo (n= 433) durante periodos de 12 semanas a 3 años. Los niveles del PSA al inicio no difirieron entre los grupos del estudio (1.3 ng/mL); sin embargo, al final de la investigación, más varones en el grupo tratado con testosterona (57.1/1,000 pacientes años) reportaron valores del PSA que se elevaron a >4 ng/mL o aumentos ≥ 1.5 ng/mL en los niveles del PSA en comparación con los varones que recibieron placebo (41.6/1000 pacientes años), una

diferencia que no fue estadísticamente significativa.

Nivel Elevado de PSA antes de la Terapia con Testosterona. Para los pacientes que tienen un valor elevado del PSA al inicio, se recomienda realizar una segunda medición del PSA para descartar una elevación espuria. En los pacientes que tienen dos valores del PSA al inicio que hacen sospechar la presencia de un cáncer de próstata, deberá considerarse hacer una evaluación más formal, potencialmente incluyendo las pruebas de reflejos (por ejemplo, 4K o phi); así como una biopsia de próstata antes de iniciar la terapia con testosterona.

Medición del PSA en los Varones que Reciben una Terapia con Testosterona. Deberán medirse los niveles del PSA en los pacientes con deficiencia de testosterona que mantienen los niveles de dicha hormona en el rango normal estando en terapia con testosterona, utilizando un abordaje de toma compartida de decisiones, en concordancia con la Guía de la AUA para la Detección Temprana del Cáncer de Próstata (Early Detection of Prostate Cancer Guideline). Específicamente, la AUA no recomienda realizar mediciones del PSA como rutina en los varones de 40–54 años de edad, a menos que se encuentren en un mayor riesgo (por ejemplo, una historia familiar positiva, raza afro-americana); y en ese momento deberán individualizarse las decisiones puntuales referentes a la medición del PSA. En los varones de 55–69 años de edad, deberá considerarse una medición bienal de los valores del PSA.

Consejería con Respecto al Tratamiento de la Deficiencia de Testosterona

13. Los médicos deberán informar a los pacientes con deficiencia de testosterona que los niveles bajos de dicha hormona son un factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado B)

La literatura actualmente disponible ha demostrado consistentemente que los niveles bajos de testosterona están asociados con una mayor incidencia de eventos adversos cardíacos mayores (MACE, major adverse cardiac events), tales como infarto miocárdico, accidente cerebrovascular, y una posible mortalidad relacionada con factores cardiovasculares. Más aún, los niveles bajos de testosterona también están asociados con una mayor prevalencia de ciertos factores de riesgo para

desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease). Deberá informarse a los pacientes con deficiencia de testosterona que los niveles bajos de dicha hormona los ponen en riesgo para sufrir estos eventos cardiovasculares mayores; y los médicos deberán evaluar a todos los pacientes con deficiencia de testosterona en busca de factores de riesgo para desarrollar ASCVD, sean estos fijos (por ejemplo, edad avanzada, género masculino) o modificables (por ejemplo, dislipidemia, hipertensión, diabetes, ser fumador habitual). La presencia de factores de riesgo para desarrollar ASCVD no es una contraindicación para el inicio de la terapia con testosterona; sin embargo, se recomienda la optimización de los factores de riesgo modificables en estos pacientes, utilizando estrategias referentes al estilo de vida y el manejo médico; y ello puede ser enfocado de la mejor manera por el profesional de salud que hace la atención primaria del paciente.

Un meta-análisis de 7 estudios observacionales indicó que los varones con niveles bajos de testosterona, en comparación con aquellos con valores normales de testosterona, tienen un mayor riesgo para sufrir un infarto miocárdico (razón de probabilidades [OR, odds ratio]= 1.33; IC: 1.12, 1.59)^{1, 79, 231-235}; un análisis consolidado de 12 estudios demostró un mayor riesgo para el desarrollo de accidentes cerebrovasculares (OR= 1.41; IC: 1.12, 1.59)^{79, 82, 231, 232, 234, 236-242}; un meta-análisis de estudios observacionales por Araujo et al. demostró que los varones que reportaron niveles más bajos (o bajos) de testosterona tuvieron un mayor riesgo de mortalidad relacionada con eventos cardíacos (riesgo relativo [RR]= 1.25; IC: 0.97, 1.60) así como en la mortalidad por todas las causas (RR= 1.35; IC: 1.13, 1.62)²⁴³.

Treinta y tres estudios que compararon a varones con niveles bajos de testosterona contra aquellos con valores normales de dicha hormona demostró que los varones con deficiencia de testosterona estuvieron en un riesgo significativamente mayor de tener hipertensión (OR= 1.59; IC: 1.43, 1.77)^{1, 7, 27, 28, 35, 40, 82, 231, 232, 234, 237, 239, 240, 244-263}. Veintiún estudios indicaron que los varones con niveles bajos de testosterona, en comparación con aquellos con valores normales de dicha hormona, tuvieron una probabilidad significativamente aumentada de desarrollar dislipidemia (OR= 1.34; IC: 1.12, 1.86)^{7, 37, 40, 83, 231, 234, 237, 240, 247-250, 254-256, 258, 259, 262-265}. Trece estudios que compararon la prevalencia de la obesidad y 62 investigaciones que compararon los valores del índice

de masa corporal (BMI, body mass index) demostraron que los pacientes con niveles bajos de testosterona tiene una probabilidad casi dos veces mayor de ser obesos (OR=1.94; IC: 1.53, 2.47)^{27, 28, 148, 248-250, 254, 256-258, 266-268} y de tener un BMI más elevado (OR=1.97; IC: 1.62, 2.31).^{1, 7, 26, 28, 38, 74, 78, 79, 81-86, 90, 101, 103, 107, 148, 233, 235, 237-242, 245, 247, 249, 251, 255, 257, 260, 262-265, 267-289} en comparación con los varones con niveles normales de testosterona.

14. Deberá informarse a los pacientes que la terapia con testosterona puede dar como resultado mejoras en la función eréctil, en el bajo impulso sexual, así como en la anemia, la densidad mineral ósea, la masa magra corporal y/o en los síntomas depresivos. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)

El propósito principal de la terapia con testosterona es retornar a los pacientes a los niveles fisiológicos normales de dicha hormona y proporcionar alivio de los síntomas o signos. En los estudios, los pacientes con niveles bajos de testosterona han demostrado mejoras estadísticamente significativas en la función eréctil, la anemia, la densidad mineral ósea, la masa magra corporal y en los síntomas depresivos.

Función Eréctil. La disfunción eréctil (ED, erectile dysfunction) es una de las razones primarias por las cuales los varones buscan un tratamiento con testosterona. Dos estudios con un poder adecuado, los trabajos por Brock-Maggi (N= 715)^{197, 198} y Snyder (N= 790)²²⁹ demostraron mejoras promedio estadísticamente significativas en el puntaje correspondiente al dominio de función eréctil en el Índice Internacional de la Función Eréctil (IIEF, International Index of Erectile Function), de 2.64 y 2.80, respectivamente. En los resultados agrupados de 6 estudios^{197, 198, 229, 290-295}, los cuales incluyeron a los trabajos por Brock-Maggi y Snyder, se observó una mejora puntual promedio de 1.32 (IC: 0.38, 2.26) en el Puntaje del Dominio de Disfunción Eréctil (Erectile Function Domain Score) en los varones que recibieron una terapia con testosterona. Estos resultados son consistentes con otros meta-análisis^{1-89, 10296}, aunque las limitaciones metodológicas en el diseño del estudio pueden subestimar la verdadera frecuencia y magnitud de la mejora en la función eréctil. Las limitaciones en el estudio incluyeron no haber reportado la función eréctil inicial, no haber identificado a una población de varones con ED aislada, la heterogeneidad de la población en el estudio; y los criterios de inclusión inconsistentes en

las investigaciones. La duración de los estudios también fue corta, con solamente una investigación que se llevó a cabo a lo largo de 52 semanas²²⁹. Ello puede subestimar los beneficios reales de la terapia, puesto que resultados prospectivos a largo plazo sugieren mejoras constantes y lentamente progresivas en la función eréctil que ocurren hasta a tres años después de haberse iniciado el tratamiento²⁹⁷.

Estando en terapia con testosterona, los pacientes con ED y deficiencia de testosterona a menudo observan uno de los siguientes eventos o una combinación de los mismos: mejora en las erecciones nocturnas, mayor facilidad para obtener erecciones (aun si no fueran funcionales); y una mejor capacidad para alcanzar una erección con dureza apropiada para la penetración. Si bien el Panel no está en capacidad de cuantificar qué porcentaje de varones con ED y deficiencia de testosterona experimentan mejoras clínicamente significativas en la función eréctil (en contraste con las mejoras estadísticamente significativas), o en la capacidad de alcanzar una erección funcional, está claro que algunos varones tendrán mejoras en la función eréctil con la terapia con testosterona. En la actualidad existe información insuficiente para predecir qué varones con ED tendrán la mayor probabilidad de responder a la terapia con testosterona.

Impulso Sexual. El impulso sexual (deseo sexual) es un aspecto complejo de la función sexual; y es difícil de medir con objetividad. El dominio deseo sexual en el IIEF es una herramienta estandarizada comúnmente utilizada que puede evaluar la libido a pesar de sus limitaciones y su estrecha visión. Un total de 3 estudios randomizados y controlados demostraron una mejora promedio no significativa de 0.4 puntos (IC: -0.6, 1.4) en la escala de 10 puntos para el dominio deseo en el IIEF^{197, 198, 290, 292}. Sin embargo, un RCT a mayor escala, el cual evaluó el impacto de la terapia con testosterona con el puntaje de función sexual en la Entrevista de Derogatis para el Funcionamiento Sexual en los Varones -II (DISF-M-II, Derogatis Interview for Sexual Functioning in Men-II), reportó que los varones en el grupo en tratamiento en la sub-cohorte de función sexual tuvieron una mayor probabilidad de mostrar un aumento en el deseo en comparación con los que recibieron placebo²²⁹. Sin embargo, cuando se evaluó a la población del estudio en su totalidad en cuanto a la función sexual global, lo cual incluyó mediciones de las funciones tanto del deseo como eréctil, las mejoras en 10/12 mediciones de la actividad sexual fueron relativamente leves (+0.2 con testosterona versus -0.1 con placebo). Estos hallazgos sustentan el concepto que

señala que la función sexual representa una condición multidimensional que no puede ser capturada con facilidad utilizando los cuestionarios subjetivos sobre la función sexual. También se evaluaron las mejoras en el impulso sexual en otro meta-análisis realizado por Bolona et al²⁹⁸. Utilizando una variedad de mediciones, los autores demostraron que hubo mejoría, con un efecto acumulado de 1.31 (31% de incremento en el impulso sexual) en los varones tratados con testosterona, habiéndose observado las mayores mejoras en los varones con niveles iniciales más bajos de testosterona.

Anemia. Los pacientes con anemia, tanto no explicable como explicable, pueden aumentar sus niveles de Hb y/o Hct mientras estén recibiendo la terapia con testosterona. En los únicos 14 RCT que incluyeron mediciones de Hb/Hct, los varones que recibieron una terapia con testosterona en lugar de placebo demostraron un incremento promedio de ^{3, 5, 7, 15-32}1.2 g/dL en los niveles de Hb (3.2% de incremento en el Hct)^{77, 182, 194, 195, 204-206, 208, 210-214, 216-218, 299-303}. Los análisis de los subgrupos sobre la base de la duración de la terapia con testosterona mostraron que los varones tratados durante >3 meses en comparación con aquellos que fueron tratados por ≤3 meses aumentaron sus niveles de Hb en 1.2 contra 0.2, respectivamente, aunque esta diferencia no pudo alcanzar significancia estadística (p= 0.22). En un estudio con un seguimiento durante 3 años, los resultados demostraron que los valores promedio de Hct y Hb se incrementaron significativamente en el grupo de tratamiento (p< 0.001), pero se mantuvieron inalterados en el grupo que recibió placebo²⁹⁹. En un análisis de subgrupos realizado en varones con anemia de base, 52–54% (52% con explicación, 54% sin explicación) aumentaron sus niveles de Hb en 1.0 g/dL estando con la terapia con testosterona en comparación con 15–19% (19% con explicación, 15% sin explicación) de los que recibieron placebo⁷⁷. Al completarse el estudio, un 58% de los pacientes que recibieron la terapia con testosterona ya no fueron considerados como anémicos en comparación con un 22% de los que recibieron placebo.

Densidad Mineral Ósea. Un aumento en la densidad mineral ósea (BMD, bone mineral density) es un beneficio potencial importante de la terapia con testosterona para los varones que puedan estar en riesgo para sufrir fracturas óseas por traumatismos menores (LTBF, low-trauma bone fractures). Dada la relación entre las LTBF y la morbilidad y mortalidad en

los varones de edad avanzada, la medición de la densidad ósea es un paso importante en la evaluación de los pacientes con deficiencia de testosterona. Un análisis de 6 estudios demostró que la BMD aumentó significativamente ^{15, 33-37}(0.41 g/cm²; IC: 0.11, 0.72) en varones que estaban recibiendo una terapia con testosterona en comparación con aquellos que recibieron placebo^{230, 299, 304-307}. Otro estudio randomizado y controlado evaluó el efecto de la terapia con testosterona en varones con niveles iniciales bajos de dicha hormona y osteoporosis/osteopenia que habían sufrido previamente una fractura³⁰⁸. A 24 meses, los varones que estaban recibiendo una terapia con testosterona mostraron un incremento de aproximadamente 3–4% en la BMD en la columna lumbar y en el cuello femoral, en comparación con aquellos que recibieron placebo. No está claro si los cambios en los dos estudios citados representan una mejoría clínicamente significativa. Al igual que con otros síntomas, la duración de la terapia con testosterona probablemente tiene un impacto significativo en los beneficios globales en la densidad ósea. Un estudio con tres años de seguimiento mostró mejoras en la BMD que fueron de tipo lineal y dependientes en el tiempo²⁰². Estos hallazgos son similares a otros resultados prospectivos y controlados, los cuales reportan un estimado de 5% de aumento anual en la BMD en varones que reciben una terapia con testosterona³⁰⁹. Una caída en la densidad ósea puede requerir una intervención médica adicional, tal como hacer ejercicio con pesas, calcio, vitamina D o medicaciones con bisfosfonatos. Más aun, podrá requerirse realizar pruebas adicionales, tales como las mediciones de los niveles de la hormona paratiroidea, calcio y vitamina D. Si la medición inicial de la densidad mineral ósea (DEXA) demostrara una pérdida en dicho parámetro, deberán repetirse los estudios por imágenes uno a dos años después de haber iniciado la terapia con testosterona. Deberá repetirse más pronto la medición de la DEXA si ocurriera alguna LTBF. De normalizarse, los estudios por imágenes seriados pueden efectuarse en dos a cinco años.

Masa Magra Corporal. En los varones con deficiencia de testosterona, una terapia con dicha hormona da como resultado un incremento en la masa magra muscular y una reducción en la masa grasa, pero no hay cambios globales en el índice de masa corporal (BMI, body mass index). Sobre la base de análisis de 12 estudios, la masa magra corporal aumentó en un promedio de 1.9 Kg con duraciones de los estudios que fluctuaron entre 12 a 156 semanas^{195, 199, 200, 203, 206, 217, 226, 230, 301, 302, 305, 310}. Si bien hubo una cifra insuficiente

de estudios para confirmar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, los beneficios parecieron ser dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento. Los estudios que reportaron niveles óptimos de testosterona mostraron un incremento promedio de 2.2 Kg en la masa magra corporal en comparación con un aumento no significativo de 0.8 Kg cuando se alcanzaron niveles subóptimos de testosterona. Similarmente, estudios con una duración ≤ 3 meses reportaron incrementos no significativos (0.8 kg) en comparación con aumentos de 2.1 Kg con >3 meses. Si bien la masa grasa solamente fue evaluada en forma indirecta (a través de la masa magra corporal), otros meta-análisis han confirmado las reducciones en la adiposidad en valores estimados de 1.6–1.8 Kg^{138, 311, 312}. Los meta-análisis también han demostrado consistentemente aumentos en la masa magra corporal con la terapia con testosterona, pero han reportado resultados inconsistentes en el BMI general^{138, 311-314}.

Síntomas Depresivos. Se ha reportado el impacto de la terapia con testosterona en mejorar los síntomas depresivos en nueve estudios randomizados y controlados utilizando diversas mediciones para la evaluación, incluyendo a los siguientes instrumentos: la Escala de Hamilton para Calificar la Depresión (Hamilton Rating Scale for Depression), el Inventario de Beck para la Depresión (Beck's Depression Inventory) y el Cuestionario-9 sobre la Salud de los Pacientes (Patient Health Questionnaire-9)^{210, 213, 225, 230, 315-319}. En general, los resultados demostraron mejoras leves en los índices depresivos, sin impacto alguno en la ansiedad. La duración de los estudios y el modo de administración no parecieron tener un impacto en los resultados. Cuatro estudios incluyeron a pacientes con depresión mayor o distimia de base^{213, 316-318}. Si bien los resultados mostraron mejoras significativas en los varones que recibieron una terapia con testosterona (-0.63 ; IC: $-1.13, -0.13$), los resultados no fueron diferentes cuando se hizo la comparación contra los varones sin depresión de base, lo cual sugiere mejoras en el humor sin importar la condición inicial. La tasa de remisión también fue mayor en una forma estadísticamente significativa en varones con distimia que recibieron una terapia con testosterona (53%) en comparación con los que recibieron placebo (19%)^{317, 318}.

15. Deberá informarse a los pacientes señalando que la evidencia no es concluyente acerca de si la terapia con

testosterona mejora la función cognitiva, los parámetros de la diabetes, la energía, la fatiga, los perfiles lipídicos y las mediciones de la calidad de vida. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)

La terapia con testosterona ha demostrado beneficios indeterminados para diversos síntomas que están asociados con la deficiencia de testosterona, incluyendo a la función cognitiva, los parámetros de la diabetes, la energía, la fatiga, los perfiles lipídicos y las mediciones de la calidad de vida. A pesar de la ausencia de evidencia definitiva, el Panel recomienda que se dé consejería a los pacientes que presenten estos síntomas, con respecto a la posibilidad de mejorar con una terapia con testosterona.

Función Cognitiva. Un total de cuatro estudios randomizados y controlados (RCTs, randomized and controlled trials) evaluó el impacto de la testosterona sobre las diversas mediciones de la función cognitiva^{225, 230, 315, 320}. La edad promedio de los participantes en los estudios fluctuó entre 69–72.5 años; y dos investigaciones incluyeron a varones sin deterioro cognitivo de base^{230, 315}. La duración de los estudios fluctuó entre 24 semanas hasta 3 años. En general, solamente uno de los estudios (N= 22) demostró una mejoría significativa en una sola medición correspondiente a la memoria verbal, sin que se hayan observado otros cambios en la cognición²²⁵. En el RCT a mayor escala, varones con deterioros subjetivos u objetivos en la memoria (se excluyó a los deterioros severos) no experimentaron cambios en la memoria visual, la función ejecutiva, o en la capacidad espacial después de un año de tratamiento³²⁰. La experiencia clínica y la literatura médica demuestran una relación entre la ausencia total de testosterona (niveles de testosterona correspondientes a la castración) y la disfunción cognitiva, tal como se observa en los varones que reciben una terapia de privación de andrógenos (ADT, androgen deprivation therapy) para el cáncer de próstata, lo cual sugiere que existe un efecto umbral en la relación entre la deficiencia de testosterona y deficiencia cognitiva, requiriéndose niveles muy bajos de testosterona para observar cambios cognitivos.

Diabetes. A pesar de la experiencia clínica que señala que algunos varones con deficiencia de testosterona y diabetes mejoran el control de la glicemia con una terapia con testosterona, nueve RCT que evaluaron el impacto de la terapia con testosterona en las mediciones de la diabetes demostraron que no hubo diferencias significativas en los niveles de la HbA1c entre aquellos que fueron tratados con testosterona y

los controles^{182, 199, 200, 206, 230, 302, 306, 321, 322}. Si bien esta información en general sugiere que la terapia con testosterona posee un impacto mínimo o ningún impacto en las mediciones de la diabetes, otros meta-análisis por fuera del reporte de la evidencia han indicado resultados contradictorios. Grossman et al.³²³ realizaron una revisión de siete RCTs que incluyeron a varones con diabetes o con síndrome metabólico; y demostraron que no hubo cambios significativos en la HbA1c, lo cual fue consistente con los hallazgos actuales del Panel. Otro meta-análisis de RCTs llevado a cabo por Cai³²⁴ concluyó que la terapia con testosterona en varones diabéticos mejoró los niveles de glucosa en ayunas (diferencia promedio -1.1 puntos), los niveles séricos de insulina en ayunas (diferencia promedio -2.73), y los valores de la HbA1c (diferencia promedio: -0.87). Otros meta-análisis que han incluido a estudios observacionales con criterios de inclusión menos estrictos han demostrado mejoras variables en la glucosa en ayunas, en la resistencia a la insulina y en los niveles de la HbA1c levels^{138, 325, 326}.

Energía y Fatiga. Los varones que buscan atención médica por una posible terapia con testosterona a menudo presentan síntomas inespecíficos, tales como baja energía y fatiga, las cuales pueden ser manifestaciones de otras condiciones, tales como estrés crónico, fatiga crónica y depresión. Existen resultados contradictorios en la literatura con respecto a si la terapia con testosterona posee un impacto significativo en los síntomas citados. Tres RCTs que evaluaron el impacto de la terapia con testosterona en pacientes que tenían una baja energía o fatiga demostraron que hubo beneficios mínimos o ningún beneficio en los varones con deficiencia de testosterona^{197, 225, 319}. Brock et al. estudiaron a 636 varones que fueron evaluados con un diario validado referente a la deficiencia de testosterona y la energía a lo largo de un periodo de 16 semanas¹⁹⁷. En los que fueron tratados con testosterona, los puntajes para la energía no mejoraron en una forma estadísticamente significativa en comparación con placebo (+2.9 puntos; puntaje inicial promedio: 50, rango transformado: 0-100). Un segundo RCT a gran escala por Snyder et al.³¹⁹ utilizó las escalas de Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) (rango: 0-52) en 474 varones tratados con testosterona durante 12 meses. En comparación con placebo, no se observaron cambios significativos con la terapia con testosterona, incluyendo cuando los resultados fueron evaluados

como variables continuas o dicotómicas (variación ≥ 4 puntos). Sin embargo, cuando se solicitó a los pacientes que determinen su impresión global sobre los cambios referentes al nivel de energía, los varones que recibieron testosterona tuvieron una probabilidad significativamente mayor de calificar los cambios como un poco o mucho mejor en comparación con placebo (aproximadamente 15% más en la cohorte tratada con testosterona). Estos hallazgos subrayan las limitaciones de los cuestionarios estandarizados en la evaluación de la energía. En ambos estudios, los puntajes en la cohorte que recibió placebo aumentaron en una magnitud relativamente grande (placebo: 6.7-7.4 puntos en comparación con el tratamiento: 8.0-10.6), enfatizando el significativo efecto placebo.

Perfiles Lipídicos. Varios meta-análisis han evaluado el impacto de la terapia con testosterona en los perfiles lipídicos. En general, los efectos de la testosterona en los perfiles lipídicos son inciertos, con beneficios potenciales que están limitados a reducciones menores en los niveles de los triglicéridos y colesterol total, si los hubiere. Utilizando criterios de selección muy poco exigentes (todos los tipos de estudios, incluyendo a los observacionales), Corona et al.³²⁵ identificaron mejoras en los niveles de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad (HDL, high-density lipoproteins). Un meta-análisis similar que solo incluyó RCTs demostró que no hubo cambios en los valores del colesterol total o en los triglicéridos en varones que fueron tratados con testosterona en comparación con los que recibieron placebo. Cuando se incluyó solamente RCTs de varones con valores iniciales de testosterona total < 350 ng/dL, se identificaron mejoras en el colesterol total (-10.9 mg/dL) y en los triglicéridos (-7.0 mg/dL), mas no así en el colesterol HDL³²⁶. Es improbable que estos cambios representen diferencias clínicamente significativas. Empleando criterios de inclusión más estrictos (solamente RCTs), Cai et al.³²⁴ demostraron mejoras menores en los triglicéridos (-13.5 mg/dL) en los varones tratados con testosterona en 4 RCTs realizados en varones con deficiencia de testosterona. No se identificaron diferencias en los niveles de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, o en el colesterol HDL. Meta-análisis más antiguos, de los años 2007 y 2005 demostraron similarmente que no hubo impacto alguno de la testosterona en los perfiles lipídicos^{312, 327}.

Calidad de Vida. Es difícil cuantificar el impacto de la terapia con testosterona en la calidad de vida en los varones con deficiencia de testosterona, debido a la metodología variable de los estudios y a las limitaciones

inherentes de los cuestionarios estandarizados. Los estudios incluidos tuvieron una heterogeneidad significativa con las poblaciones en sí, con los métodos de evaluación, las duraciones de los estudios, las características iniciales de las poblaciones y ben el número de participantes, llevando al Panel a concluir que en la actualidad existe evidencia insuficiente para determinar si la terapia con testosterona impacta en la calidad de vida de los varones en una forma significativa. En general, siete estudios no reportaron beneficios en la calidad de vida de los varones que utilizaban una terapia con testosterona en comparación con placebo^{199, 205, 212, 225, 226, 230, 303, 318}, mientras que cinco estudios demostraron mejoras^{203, 317, 319, 328, 329}.

16. Deberá conversarse con los pacientes que estén interesados en su fertilidad para el futuro acerca del impacto a largo plazo de la testosterona exógena en la espermatogénesis. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado A)

Si bien la vasta mayoría de los varones saludables con niveles normales de testosterona recuperarán la producción de espermatozoides después de haber terminado el uso de la testosterona exógena^{330, 331}, no existen reportes de gran calidad que detallen la recuperación de la espermatogénesis en los varones con deficiencia de testosterona o en los infértiles que hayan utilizado la testosterona exógena³³². Liu et al. analizaron los resultados de 30 estudios sobre anticoncepción en los cuales se analizó mensualmente el semen de 1,549 varones saludables tratados con testosterona exógena como un posible anticonceptivo³³¹. Las probabilidades de recuperación de la concentración de los espermatozoides a >20 millones/mL fueron 67% a 6 meses, 90% a 12 meses, 96% a 16 meses y 100% a 24 meses. Los pacientes que tuvieron una menor duración del tratamiento, que estaban con preparaciones de testosterona de acción más corta y que tuvieron mayores concentraciones de espermatozoides y niveles más bajos de la hormona luteinizante (LH, luteinizing hormone) al inicio tuvieron una mejor recuperación de la espermatogénesis. Los varones fueron elegibles para ser incluidos en el estudio si tenían sus niveles de testosterona en el rango normal, una historia reproductiva y un examen físico no remarcables; y 2 muestras de semen con una concentración de espermatozoides ≥ 20 millones/mL. Dado el perfil reproductivo de la población en el estudio, los resultados de la espermatogénesis no podrían ser

generalizables para los pacientes con deficiencia de testosterona³³².

Un estudio realizado en 66 varones que llegaron a la consulta por infertilidad a la vez que estaban recibiendo una terapia con testosterona exógena reveló varios hallazgos interesantes³³³. Los autores utilizaron un recuento total de espermatozoides móviles (TMSC, total motile sperm) de 5 millones como marcador para la recuperación de la espermatogénesis. En esta población, se detuvo la administración de testosterona exógena y se inició una terapia con gonadotropina coriónica humana (hCG, human chorionic gonadotropin) en dosis elevadas y moduladores selectivos del receptor para estrógeno (SERMs, selective estrogen receptor modulators). Se repitieron los análisis de semen en los pacientes a 6 y a 12 meses. Los autores encontraron que un 65% de los pacientes con azoospermia en la presentación alcanzaron un valor >5 millones en la TMSC a 12 meses estando con la terapia de salvataje en comparación con un 92% de los pacientes con criptoospermia en la presentación (pocos espermatozoides en el eyaculado), los cuales alcanzaron un valor >5 millones en la TMSC a 12 meses. Una mayor edad de los pacientes y una mayor duración del uso previo de testosterona exógena redujeron - ambos - significativamente la probabilidad de alcanzar la marca de 5 millones en la TMSC. Si bien la falta de un análisis inicial de semen antes de comenzar la terapia inicial con testosterona exógena es una posible debilidad del estudio, la metodología semeja el escenario clínico para un gran porcentaje de varones que inician una terapia con testosterona exógena sin un estudio previo del semen.

Para los varones que ya están recibiendo testosterona exógena y que están planificando reproducción a futuro, deberá ocurrir la terminación del uso de testosterona antes del inicio de cualquier esfuerzo por concebir. Mientras que en dos terceras partes de los varones en los estudios sobre anticoncepción se recuperaron espermatozoides en el eyaculado dentro de 6 meses de haber terminado la terapia con testosterona exógena, un 10% no lograron ello sino hasta el segundo año³³¹. Se requiere que los pacientes sean conscientes del curso de tiempo altamente variable para recuperar espermatozoides en el eyaculado y el grado variable en el cual retorna la espermatogénesis después de detener la administración de testosterona exógena^{331, 333}. Wenker et al. demostraron que algunos varones infértiles nunca podrán recuperar la espermatogénesis después del uso de testosterona exógena; y deberá conversarse con los pacientes acerca de este importante

riesgo antes de iniciar el tratamiento³³⁴. Pueden mantenerse los niveles intratesticulares de testosterona con la administración simultánea de hCG en dosis bajas con la testosterona exógena³³⁵. Hasta la fecha, un solo estudio realizado en 26 pacientes ha evaluado este abordaje con una terapia de combinación en términos de los efectos en los parámetros del semen; y encontró que la administración concurrente de hCG en dosis bajas y testosterona exógena puede preservar la espermatogénesis en pacientes seleccionados³³⁶. En la investigación citada, ningún paciente se tornó azoospermico; y un 35% de los pacientes concibieron con su pareja mientras estaban recibiendo la terapia de combinación.

Los varones con el síndrome de Klinefelter (KS, Klinefelter syndrome) ameritan una mención especial. Esta es una condición relativamente común que afecta aproximadamente a 1:500 varones y se caracteriza por hipogonadismo hipergonadotrópico. A menudo se prescribe a los pacientes con KS testosterona exógena, para tratar los signos y síntomas asociados con los niveles bajos de testosterona. Adicionalmente a la monoterapia con testosterona exógena se ha utilizado una serie de diversos regímenes para tratar los niveles bajos de testosterona en estos varones, incluyendo a la monoterapia con inhibidores de la aromatasa (AI, aromatase inhibitors) como monoterapia, hCG como monoterapia, SERM en monoterapia; y diversas combinaciones de estos tipos de medicamentos³³⁷⁻³³⁹. Los pacientes con el KS frecuentemente tienen niveles bajos de producción de testosterona y niveles altos de actividad de la aromatasa, lo cual lleva a una aromatización aumentada de la testosterona a estradiol (E2), dando como resultado valores más bajos en la relación de testosterona:E2 (T:E)³⁴⁰. El propósito de las terapias hormonales en estos individuos es tanto optimizar la producción intrínseca de testosterona como disminuir la conversión de testosterona a E2. La reducción de los niveles de E2 disminuye la retroalimentación negativa de E2 en la producción de la LH en el hipotálamo y la glándula pituitaria³⁴⁰. Ramasamy et al. reportaron que los valores de la relación T:E tanto al inicio como después del tratamiento poseen un significado para el pronóstico en los varones con azoospermia y KS debido a que en ambos momentos en el tiempo, los valores >10:1 en la relación T:E están asociados con una mayor probabilidad de recuperación de espermatozoides en la prueba de extracción microscópica testicular de espermatozoides³³⁸.

17. Los médicos deberán informar a los pacientes acerca de la ausencia de evidencia que relacione a la terapia con testosterona con el desarrollo de cáncer de próstata. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado B)

Se ha debatido la relación entre la terapia con testosterona y el desarrollo de cáncer de próstata. La controversia que rodea al cáncer de próstata y la testosterona surge del trabajo del Dr. Charles Huggins, quien descubrió que el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata metastásico con una terapia de privación de andrógenos (ADT, androgen deprivation therapy) dio como resultado una remisión del cáncer³⁴¹, sugiriendo que la presencia de testosterona llevaría a una mayor probabilidad de desarrollo del cáncer de próstata. Sin embargo, un análisis del artículo original por Huggins revela que esta suposición estuvo basada en un solo paciente que tenía cáncer y que nunca había recibido una terapia con andrógenos al inicio del estudio. Los otros varones en el estudio ya tenían enfermedad metastásica en el momento de iniciarse la terapia con testosterona. Desde el trabajo por Huggins, la investigación posterior no ha podido relacionar en definitiva a la terapia con testosterona con la progresión hacia el cáncer de próstata en los pacientes no tratados o la recurrencia en los pacientes tratados.

Mientras que la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, Food and Drug Administration) mantiene una advertencia referente al riesgo potencial para el desarrollo de cáncer de próstata en los pacientes a quienes se prescribe productos de testosterona ("los pacientes tratados con andrógenos pueden estar en un mayor riesgo para desarrollar cáncer de próstata"), existe evidencia creciente en contra de una relación entre la terapia con testosterona y el desarrollo del cáncer de próstata. Un meta-análisis de 7 estudios randomizados y controlados (RCTs, randomized controlled trials) demostró que no hubo un aumento significativo en la frecuencia de un diagnóstico de cáncer de próstata en varones de edad avanzada con deficiencia de testosterona que fueron tratados con dicha hormona en comparación con los que recibieron testosterona y en comparación contra placebo (razón de probabilidades [OR, odds ratio]= 1.00; IC al 95%: 0.36, 2.87)^{194-198, 202, 203, 211, 215-217, 229, 315}. Al ingresar en el estudio, los sujetos enrolados no tenían un diagnóstico de cáncer de próstata, no tenían una historia de nódulos en la próstata, o un nivel del antígeno prostático específico (PSA, prostate specific antigen) >4.0 ng/mL. Del mismo modo, se excluyó a los varones que estaban

tomando medicaciones que se sabe afectan la producción de andrógenos y/o la testosterona. A lo largo de los 7 estudios en su totalidad, 2,508 varones (rango promedio de edades: 55-74 años) con niveles de testosterona total <350 ng/dL (rango promedio: 232-303 ng/dL) fueron tratados con testosterona administrada por las vías transdérmica o intramuscular (IM) durante un periodo de 12 semanas a 3 años. Al final del seguimiento, 10 varones que estaban recibiendo un tratamiento con testosterona (n= 1,372) fueron diagnosticados de cáncer de próstata, en comparación con 9 varones en el grupo que recibió placebo (n= 1,136). Algunos de los cánceres fueron detectados durante la fase de tratamiento, en tanto que otros fueron detectados durante el seguimiento posterior al estudio²²⁹. Algunos autores observaron que era difícil implicar a la testosterona como la etiología, puesto que las biopsias fueron tomadas al final del estudio; y era posible que el cáncer haya estado presente a lo largo del estudio²¹¹ o que haya sido relacionado con la edad²¹⁵. La incidencia del cáncer de próstata fue el criterio de valoración primario en solamente uno de los siete estudios²¹¹, en tanto que el equilibrio de las investigaciones les otorgó poder para medir la fortaleza física, la densidad mineral ósea, o la función sexual, registrándose los eventos prostáticos como resultados adversos.

Otro meta-análisis realizado por Calof et al.¹⁹⁰ (2005) agrupó la información de 19 estudios randomizados y controlados (RCTs, randomized and controlled trials) para determinar el número de eventos de próstata por todas las causas en los varones que estaban recibiendo un tratamiento con testosterona exógena en comparación con los varones que estaban recibiendo placebo. Los estudios fueron inelegibles si utilizaban niveles suprafisiológicos de testosterona o si los participantes estaban utilizando andrógenos diferentes de testosterona. Un total de 651 varones (edad promedio, 62.9 años) recibieron testosterona administrada por las vías oral, transdérmica o IM, en tanto que 433 varones recibieron placebo, durante un periodo de 12 semanas a 36 meses. Los grupos que recibieron placebo y tratamiento no difirieron al inicio en términos de la edad (62.9 años contra 64.4 años, respectivamente), en los niveles de testosterona total (320 ng/dL contra 344 ng/dL, respectivamente), o en las mediciones del PSA (1.3 ng/mL en ambos grupos). Al final del estudio, el número total de eventos relacionados con la próstata fue significativamente mayor en el grupo tratado con testosterona en comparación con el grupo que recibió placebo (OR=

1.79; IC: 1.07, 2.95). Los autores consideraron que no fue posible determinar si cada evento prostático individual ocurrió en individuos únicos, ya que la misma persona podría haber tenido más de un evento, llevando a una sobreestimación en la evidencia, Cuando se analizaron por separado los eventos prostáticos individuales, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia entre los dos grupos en términos del cáncer de próstata (OR= 1.09), elevación en los niveles del PSA a >4 ng/mL o un incremento >1.5 ng/mL en los valores del PSA durante el tratamiento (OR= 1.19), cualquier aumento en el Puntaje Internacional de los Síntomas de la Próstata (IPSS, International Prostate Symptom Score) (OR= 1.08), o una retención urinaria aguda (OR= 0.99).

18. Deberá informarse a los pacientes con deficiencia de testosterona y una historia de cáncer de próstata de que existe inadecuada evidencia para cuantificar la relación riesgo-beneficio de la terapia con testosterona. (Opinión de Expertos)

Es la opinión de este Panel que hasta que exista evidencia definitiva que demuestre que la terapia con testosterona no sea segura para emplearse en los pacientes con cáncer de próstata, la decisión de iniciar una terapia con testosterona en los varones con historia de cáncer de próstata es una decisión negociada sobre la base del beneficio potencial percibido del tratamiento.

Dada la creciente evidencia de deficiencia de testosterona y de cáncer de próstata conforme avanza la edad, es común que ambas condiciones coexistan en los varones de edad avanzada. Los rótulos de los productos con todas las formulaciones de testosterona señalan explícitamente que está contraindicado su empleo en los varones con historia de cáncer de próstata, lo cual es el resultado del precepto de Huggins, el cual indica que la terapia con testosterona alimenta la proliferación de las células del cáncer de próstata.

Sin embargo, el modelo de saturación introducido por Morgentaler está basado en el concepto que señala que la respuesta de las células del cáncer de próstata al nivel de testosterona al cual son expuestas no es de una naturaleza lineal. Desde el punto de vista clínico, se indica que existe un umbral en los niveles de testosterona más allá del cual las células prostáticas (benignas o malignas) dejan de responder. Experimentos *in-vitro* han demostrado que las células del cáncer de próstata en ausencia de testosterona; una vez que la testosterona es introducida, se observa una

respuesta proliferativa inicial, seguida por una estabilización (plateau) después de haberse alcanzado una cierta concentración de testosterona. Si dicha concentración aumenta aun más, antes que una mayor proliferación, las células reducen su tasa de proliferación^{343, 344}. Este fenómeno se conoce como el concepto de la testosterona bipolar. Es probable que el nivel de saturación varíe de paciente a paciente; y probablemente se halla entre 100–200 ng/dL.

Resultados recientes de RCT sustentan la teoría de Morgentaler. Marks et al. estudiaron a 44 pacientes que fueron asignados en forma randomizada para recibir 150 mg de enantato de testosterona administrado por la vía intramuscular (IM) (n= 21) en comparación contra placebo (n= 19) durante 6 meses²¹¹. Estando en tratamiento, se tomaron muestras de sangre a los pacientes y biopsias de tejido prostático para medir los niveles séricos y en tejido prostático de testosterona. Al final del estudio, los niveles séricos de testosterona se elevaron en los varones que recibieron la terapia con dicha hormona; sin embargo, no se observaron elevaciones en los niveles de testosterona dentro del tejido prostático en sí.

Pacientes Post-Prostatectomía Radical. Puede considerarse una terapia con testosterona en aquellos varones que han sido sometidos a una prostatectomía radical (RP, radical prostatectomy) con un resultado favorable en la patología (por ejemplo, márgenes negativos vesículas seminales negativas, ganglios linfáticos negativos); y que tengan niveles indetectables del antígeno prostático específico (PSA prostate specific antigen) en el postoperatorio. Los estudios actualmente publicados no han demostrado un mayor riesgo de recurrencia bioquímica del cáncer en pacientes post-RP que tengan niveles de PSA indetectables que están recibiendo una terapia con testosterona; y tampoco define el momento óptimo para iniciar la terapia con testosterona. La literatura sugiere que los pacientes post-RP que tienen niveles indetectables del PSA y que posteriormente iniciaron una terapia con testosterona mantuvieron sus niveles indetectables del PSA a lo largo del tratamiento, sin evidencia de recurrencia del cáncer³⁴⁵⁻³⁴⁷. Solamente un estudio por Pastuszak et al., (2013)³⁴⁸ reportó que los pacientes en la investigación experimentaron recurrencia bioquímica: 4/103 pacientes en el grupo de tratamiento en comparación con 8/49 en el grupo de referencia (p= 0.02); y la totalidad de ellos fueron clasificados como portadores de cáncer de próstata de alto riesgo al inicio del estudio.

Terapia con Radiación. También existe escasez de información que evalúe la seguridad de la terapia con testosterona en varones que hayan recibido una terapia con radiación (RT, radiation therapy). Los estudios disponibles son de naturaleza retrospectiva, pero han sugerido que los pacientes post-RT (con o sin exposición a ADT) que inician una terapia con testosterona no experimentan una recurrencia del cáncer de próstata. Los médicos deberán ser conscientes de que deberá transcurrir un periodo de tiempo después de la RT y antes de iniciar la terapia con testosterona con el fin de permitir al paciente un tiempo adecuado para recuperar su producción endógena de testosterona funcional. Si bien este periodo de espera podría imposibilitar la necesidad de una terapia con testosterona al permitir que dicha hormona retorne a los niveles normales en una forma orgánica, es posible que los varones que hayan recibido cursos prolongados de ADT no recuperen los niveles fisiológicos de testosterona aun a un año después de haber terminado la ADT^{349, 350}.

Los estudios conducidos en varones post-RT que han sido ingresados en una terapia con testosterona indican que ellos experimentaron o bien una reducción sostenida en los valores del PSA a <0.1 ng/mL o que hayan tenido cambios no significativos en el PSA, sin pacientes que exhiban signos de progresión o recurrencia del cáncer de próstata³⁵¹⁻³⁵⁴. Un estudio que incluyó a 36 varones registró a un solo paciente que tuvo una elevación transitoria del PSA, pero ello estuvo seguido de una caída, en tanto que otro paciente en el mismo estudio tuvo un valor de PSA >0.5 ng/mL al final de la investigación. Para el momento de la publicación, este paciente estaba a cinco años después del implante y no había sido sometido a ninguna biopsia³⁵¹. Una segunda investigación retrospectiva por Balbontin encontró que un paciente por fuera de la población del estudio (N= 20) experimentó un rebote en los niveles del PSA a 2 ng/mL por encima del nadir, pero después de un periodo de 6 meses sin testosterona, cayeron los niveles del PSA y no se elevaron nuevamente aun después de haber reiniciado el tratamiento con testosterona³⁵².

Un estudio realizado por Pastuszak et al. (2015)³⁵⁵ encontró un aumento significativo en la recurrencia bioquímica en pacientes de alto riesgo que recibieron una terapia con testosterona después de RT o RT/ADT. Todos los pacientes en el estudio (N= 48) fueron estratificados de acuerdo con el riesgo: bajo (Puntaje de Gleason ≤6), intermedio (Puntaje de Gleason= 7) y elevado (puntaje de Gleason ≥8). Después de 40.8 meses de tratamiento con testosterona en gel, inyección

intramuscular o gránulos subcutáneos, los valores promedio del PSA se mantuvieron inalterados en los estratos de riesgo bajo e intermedio (0.00 ng/mL y 0.09 ng/mL, respectivamente), pero aquellos en el grupo de alto riesgo tuvieron incrementos significativos (0.10 ng/mL al inicio contra 0.36 ng/mL en el seguimiento; $p= 0.018$). Seis pacientes experimentaron recurrencia bioquímica, la totalidad de ellos tuvieron cáncer de próstata de riesgo intermedio o alto. Tres de estos varones fueron pacientes que solo recibieron braquiterapia, no detuvieron la terapia con testosterona; y sus valores del PSA disminuyeron eventualmente. Otros tres interrumpieron la terapia con testosterona en respuesta al rebote en los valores del PSA; y dos de ellos tuvieron biopsias de próstata negativas.

Vigilancia Activa. Existe información limitada acerca de varones en vigilancia activa que sean candidatos para recibir una terapia con testosterona. Hubo cierta preocupación en el sentido que la terapia con testosterona pueda producir progresión de un cáncer de próstata previamente existente pero no diagnosticado, o de que la terapia con testosterona pueda hacer que neoplasias intraepiteliales prostáticas (PIN, prostatic intraepithelial neoplasias) de alto grado progresen hacia un carcinoma manifiesto.

Un artículo por Rhoden y Morgentaler publicado en el año 2003 revisó el efecto de la testosterona en pacientes que tuvieron y no tuvieron PIN³⁵⁶. Un total de 75 varones (edad promedio, 59.6 años) con deficiencia de testosterona (testosterona total <300 ng/dL, con disfunción eréctil y/o libido disminuida) fueron seguidos durante 12 meses tras haberse iniciado una terapia con testosterona. Se excluyó a los varones si tenían una historia de cáncer de próstata, si habían sido sometidos previamente a cirugía de próstata, o si estaban tomando finasteride u otros medicamentos que alteren al antígeno prostático específico (PSA, prostate specific antigen). Las biopsias al inicio revelaron que 55 pacientes no tuvieron PIN y 20 pacientes fueron (+) para PIN. El nivel promedio del PSA fue 1.54 ng/mL, el cual no difirió significativamente entre los varones con PIN y sin PIN al inicio (1.49 ng/mL; 1.53 ng/mL, respectivamente) o al final del estudio (1.82 ng/mL; 1.78 ng/mL). Después de 12 meses de una terapia con testosterona, 1/20 varones en la cohorte con PIN y 0/55 varones en la cohorte sin PIN fueron diagnosticados de cáncer, dando como resultado una tasa de cáncer de 1.3%. Los autores del artículo no pudieron atribuir el diagnóstico de cáncer solamente

al tratamiento con testosterona, considerando que el cáncer de próstata se desarrolla en tanto como una cuarta parte de los pacientes con PIN dentro de un periodo de tres años.

Otros estudio retrospectivo (Morgentaler, 2011) hizo seguimiento a 13 varones (edad promedio, 58.8 años) con cáncer de próstata no tratado y deficiencia de testosterona (testosterona total <350 y por lo menos un síntoma consistente con deficiencia de testosterona) que fueron diagnosticados con cáncer en las clasificaciones Gleason 6 o Gleason 7³⁵⁷. Todos los pacientes recibieron testosterona administrada por las vías transdérmica, intramuscular (IM) o en gránulos por la vía subcutánea durante un promedio de 3.1 años. Los niveles del PSA en la biopsia inicial fueron 5.5 ng/mL, los cuales disminuyeron a 3.6 ng/mL a 24 meses ($p= 0.29$). Se encontró un incremento de 0.5 ng/mL o más en los niveles séricos del PSA en 3 varones mientras estaban recibiendo una terapia con testosterona; y 4 experimentaron una reducción de la misma magnitud estando en tratamiento. No cambió el volumen de la próstata en ninguno de los pacientes que recibió una terapia con testosterona. Todos los pacientes fueron sometidos a mediciones de la PSA y a un examen de tacto rectal cada tres meses; y se les tomaron biopsias anualmente. De éstas, 14 biopsias (54%) no revelaron cáncer; y ningún paciente requirió ser sometido a una biopsia adicional por preocupaciones desde el punto de vista clínico³⁵⁷.

Monitorización del PSA. Deberán monitorizarse los niveles del PSA en los pacientes con cáncer de próstata que estén recibiendo una terapia con testosterona usando el mismo esquema que en los varones sin deficiencia de testosterona; sin embargo, los médicos podrán decidir incrementar la frecuencia de dichas pruebas. La recurrencia en los niveles del PSA en los varones que reciben una terapia con testosterona deberá ser evaluada en la misma manera que en los varones no tratados. Una conversación acerca del beneficio de interrumpir la terapia con testosterona deberá incluir la posibilidad de una caída en los niveles del PSA.

19. Deberá informarse a los pacientes indicándoles que no existe evidencia definitiva que asocie a la terapia con testosterona con una mayor incidencia de eventos de trombosis venosa. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado C)

La preocupación acerca de una posible asociación entre

la terapia con testosterona y los eventos de tromboembolismo venoso (VTE, venothrombotic event) llevó a la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, Food and Drug Administration) a solicitar a las compañías farmacéuticas que agreguen una advertencia en los rótulos de sus productos referente a los reportes de VTE posteriores al mercadeo; sin embargo, esta decisión estuvo basada en casos anecdóticos y no en literatura revisada por pares³⁵⁸. Desde la advertencia de la FDA emitida en Junio del 2014, se han conducido cuatro estudios observacionales a gran escala^{198, 359-361}; y ninguno de ellos demostró alguna asociación entre la terapia con testosterona y un mayor riesgo para desarrollar VTE.

Un estudio randomizado y controlado (RCT, randomized controlled trial) por Maggi et al. hizo seguimiento a 715 varones con deficiencia de testosterona durante 12 semanas, para evaluar los efectos de un agente transdérmico con testosterona al 2% en el impulso sexual y en la energía. Los varones en el estudio tuvieron un nivel inicial de testosterona total en 200 ng/dL y por lo menos 1 síntoma asociado con la deficiencia de testosterona (baja energía o un impulso sexual disminuido). Al concluir el estudio, ninguno de los varones que estaba recibiendo la terapia con testosterona tuvo algún evento cardiovascular mayor o VTE, en tanto que un paciente en el grupo que recibió placebo hizo tales eventos¹⁹⁸. Un estudio de cinco años de duración por Baillargeon et al. reportó que la terapia con testosterona no aumentó el riesgo para desarrollar VTE en pacientes que estaban recibiendo una terapia con testosterona, independientemente de la ruta de administración de dicha hormona o del periodo de exposición.³⁵⁹ Un estudio retrospectivo de cohortes, realizado por Sharma et al. tampoco detectó una asociación significativa entre la terapia con testosterona y el riesgo para desarrollar VTE³⁶⁰; y tampoco pudieron demostrarlo Li et al., quienes utilizaron un análisis de cohortes y de caso-control anidado; y no encontró una asociación significativa entre la terapia con testosterona y la incidencia global de VTE en los varones con deficiencia de testosterona³⁶¹.

A la inversa, un estudio retrospectivo de caso-control basado en la población, el cual utilizó una base de datos del Reino Unido consistente en 19,215 pacientes con VTE confirmado demostró que hubo un mayor riesgo para desarrollar VTE en los primeros 6 meses de terapia con testosterona. El riesgo correspondió a 10 casos adicionales por 10,000 personas-años; lo cual, si bien es bajo en términos absolutos, generó

preocupación acerca de utilizar la terapia con testosterona en los varones que puedan estar en un mayor riesgo para desarrollar VTE antes de iniciarse la terapia³⁶².

20. Antes de comenzar el tratamiento, los médicos deberán recomendar a los pacientes indicando que, en la actualidad, no puede afirmarse definitivamente si la terapia con testosterona aumenta o disminuye el riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares (por ejemplo, infarto miocárdico, accidente cerebrovascular, muerte relacionada con el sistema cardiovascular, mortalidad por todas las causas). (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)

La evidencia actualmente disponible muestra consistentemente que los niveles bajos de testosterona sin tratamiento están asociados con un riesgo aumentado para desarrollar eventos cardiovasculares mayores (MACE, eventos adversos cardíacos mayores [major adverse cardiac events]); sin embargo, los estudios que miden el beneficio o el daño cardiovascular en los varones que reciben una terapia con testosterona han generado resultados inconsistentes y controversiales. Hasta que aparezca evidencia definitiva que sustente una asociación entre la terapia con testosterona y un MACE subsecuente, el Panel recomienda que los médicos informen a los pacientes señalando que la literatura científica actual no demuestra en definitiva que la terapia con testosterona aumente el riesgo. Deberá recomendarse a los varones que estén recibiendo una terapia con testosterona para que reporten la ocurrencia de cualquier posible síntoma cardiovascular, tal como dolor precordial, acortamiento de la respiración, mareos o una pérdida transitoria de conciencia, durante las visitas rutinarias de seguimiento

Los estudios randomizados y controlados (RCTs, randomized and controlled trials) no han podido definir categóricamente si la terapia con testosterona aumenta la incidencia de MACE en comparación con placebo. Algunas investigaciones han sugerido que la terapia con testosterona está asociada con un aumento en los MACE³⁶³⁻³⁶⁶, en tanto que otros han mostrado un riesgo disminuido^{207, 233, 259, 367, 368}; y otros un efecto neutro^{190, 191, 202, 327, 369-373}. Se han debatido los resultados y la metodología de los estudios citados. Los umbrales para los niveles bajos de testosterona no fueron universales. Hubo criterios de valoración inconsistentemente definidos para categorizar a los eventos cardíacos severos, los cuales incluyeron criterios de valoración 'más blandos' (por ejemplo, edema, taquicardia,

hipertensión), conjuntamente con el infarto miocárdico y el accidente cerebrovascular¹⁹⁴. El análisis estadístico no tomó en cuenta a los factores distorsionantes; la duración del seguimiento fue ampliamente variable, de 12 meses a 3 años; y muchos de los estudios no tuvieron el poder para detectar a los eventos cardíacos como criterios de valoración primarios, antes bien, estos fueron catalogados como resultados o desenlaces adversos.

Un meta-análisis de RCTs desarrollados como sustento de esta Guía indica que no existe una diferencia significativa en los MACE en los varones que reciben una terapia con testosterona en comparación con placebo. A lo largo de todos los estudios, un total de 2,821 varones (edades promedio, 52-74 años) fueron tratados con testosterona administrada por las vías intramuscular (IM) o transdérmica (n= 1,555) o placebo (n= 1,266) durante un periodo de 16-52 semanas. Los estudios no tuvieron el poder para medir a los MACE como criterio de valoración primario (las mediciones de los resultados incluyeron a la eficacia del producto, la fuerza muscular, los puntajes AMS y el impulso sexual); se categorizó a los eventos relacionados con el sistema cardiovascular como resultados o desenlaces adversos. Los resultados agrupados demostraron que no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia del infarto miocárdico (razón de probabilidades [OR, odds ratio]= 0.61; IC: 0.12, 1.68)^{194-198, 208, 216-218, 226, 229, 328} en los varones que utilizaron una terapia con testosterona en comparación con aquellos que recibieron placebo; 6 RCTs mostraron que no hubo un incremento en la mortalidad relacionada con el sistema cardiovascular (OR= 0.54; IC: 0.17, 1.73)^{194-196, 216-218, 226, 229, 328} en los usuarios de testosterona en comparación con los que recibieron placebo; y 3 RCTs mostraron una probabilidad similar para la incidencia de los accidentes cerebrovasculares (OR= 0.98; IC: 0.27, 2.64)^{194-198, 229} entre los grupos que recibieron placebo y el tratamiento activo.

Mientras que siete de los estudios en el análisis señalado líneas arriba mostraron probabilidades más bajas, pero estadísticamente no significativas, de sufrir un evento cardíaco mientras se está recibiendo terapia con testosterona, un estudio mostró un riesgo aumentado. El trabajo de Basaria, Testosterona en los Varones de Edad Avanzada (TOM, Testosterone in Older Men), publicado en el año 2014, fue un estudio randomizado, a doble ciego y controlado con placebo que mostró que los varones que recibieron testosterona administrada por la vía transdérmica

(n=106) tuvieron una probabilidad significativamente mayor de sufrir un evento relacionado con el sistema cardiovascular en comparación con los que recibieron placebo (n= 103)¹⁹⁴. Al final del seguimiento de 6 meses, hubo un total de 23 eventos cardiovasculares (en 9 varones) en el grupo que recibió la terapia con testosterona en comparación con 5 eventos en el grupo que recibió placebo (p <0.001). Si bien el trabajo en mención tuvo un poder primariamente dirigido a evaluar el efecto de la terapia con testosterona en la fragilidad, el estudio TOM fue una de las primeras investigaciones en indicar que puede haber un mayor riesgo cardiovascular asociado con la terapia con testosterona. La definición de los síntomas cardiovasculares, sea por el reporte de los mismos pacientes o mediante la revisión de las historias clínicas, fue ampliamente descrita; y algunos eventos adversos severos no habrían cumplido con la definición clásica de MACE, (por ejemplo, edema, síncope reportado por los mismos pacientes, ectopia en el electrocardiograma, taquicardia). Si bien los criterios de exclusión abarcaron a la hipertensión no controlada, la angina inestable, un infarto miocárdico en los últimos tres meses; y la insuficiencia cardíaca congestiva; hubo una mayor frecuencia de hiperlipidemia y uso de estatinas al inicio en el grupo que recibió la terapia con testosterona en comparación con el grupo que recibió placebo. Los autores señalaron que "el pequeño número de eventos en general sugiere que las diferencias entre los grupos pueden deberse solamente al azar."

Otro meta-análisis de 26 RCTs por Corona et al. (2014)³⁷² no encontró ninguna asociación causal entre la terapia con testosterona y los MACE (definidos como una composición de muerte relacionada con el sistema cardiovascular, infarto miocárdico agudo no fatal y accidente cerebrovascular) al compararse contra placebo (OR=1.01; IC: 0.57, 1.77). A lo largo de todos los estudios, los varones tuvieron un nivel inicial promedio de testosterona de 323 ng/dL, una edad promedio de 59.9 años, y fueron seguidos durante un promedio de 34 semanas; durante este tiempo se les administró un placebo o una de diversas modalidades de terapia con testosterona. Hubo 31 eventos en el grupo de tratamiento (n= 1,895) y 20 eventos en el grupo que recibió placebo (n= 1341). Específicamente, los valores de la OR para el infarto miocárdico agudo fueron 0.68 (p= 0.34), para el síndrome coronario agudo 0.92 (p= 0.83), para los accidentes cerebrovasculares 0.82 (p= 0.76); y para la mortalidad relacionada con el sistema cardiovascular 1.14 (p= 0.75). La asociación entre la terapia con testosterona y los MACE se mantuvo no significativa al ajustarse para el nivel inicial de testosterona y una duración del

estudio >12 semanas.

Dada la naturaleza contradictoria de la evidencia, el Panel no puede señalar definitivamente que existe una asociación entre la terapia con testosterona y los MACE subsecuentes; y tampoco puede señalarse en definitiva que la terapia con testosterona esté asociada con una menor incidencia de los MACE. En el año 2014, la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, Food and Drug Administration) añadió una advertencia en el rotulado de los productos con testosterona después de haber revisado cinco estudios observacionales y dos meta-análisis de RCT que examinaron los efectos de la terapia con testosterona en los MACE. En busca de más información acerca de la terapia con testosterona y el riesgo para desarrollar MACE; por favor, vea el Apéndice D.

21. Deberá ofrecerse consejería a todos los varones con deficiencia de testosterona acerca de las modificaciones en el estilo de vida como estrategia para el tratamiento. (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado B)

Deberá recomendarse a los varones con deficiencia de testosterona señalando que las modificaciones del estilo de vida, incluyendo perder peso, o mantener el peso dentro del rango recomendado, posee el potencial para aumentar los niveles de testosterona total y/o de reducir los signos y síntomas asociados con la deficiencia de testosterona³⁷⁴⁻³⁷⁷. Un índice de masa corporal (BMI, body mass index) elevado, conjuntamente con niveles bajos de testosterona, podría poner al paciente en riesgo para desarrollar un evento cardiovascular; y deberá recomendarse a los pacientes con sobrepeso u obesos acerca de los programas para perder peso concurrentemente con la terapia con testosterona. Los médicos deberán recomendar a los pacientes indicando que deberán hacerse modificaciones en el estilo de vida para el beneficio de su salud global; y que los incrementos en los niveles de testosterona total no serían clínicamente significativos³⁷⁶. La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE, American Association of Clinical Endocrinologists) sugiere que no ocurren incrementos significativos en los niveles de testosterona sino hasta que el paciente pierde 5–10% de su peso corporal⁶⁹.

Estudios no randomizados a pequeña escala sustentan el concepto que señala que la pérdida de peso en los varones que son obesos o que tienen obesidad mórbida está asociada con un incremento en los

niveles de testosterona. Un estudio del año 2016 examinó las variaciones en los valores promedio de la testosterona total en 29 varones con obesidad mórbida (edad promedio: 31 años; BMI promedio: 56.8) antes y después de una cirugía de bypass gástrico. Al inicio, 22 pacientes tuvieron valores de testosterona total <300 ng/dL; y a 6 meses después de la cirugía, los niveles de testosterona total habían aumentado significativamente ($p \leq 0.001$), con 22 pacientes (75.9%) que mostraron niveles normalizados de testosterona total³⁷⁵.

Los aumentos de los niveles de testosterona en los pacientes que pierden peso podrían ser acumulativos a lo largo del tiempo. Un estudio realizado en 118 varones con sobrepeso y obesos con niveles normales de testosterona total (>350 ng/dL) puso a los sujetos en dietas con restricción de calorías baja en grasas/rica en proteínas o baja en grasas/rica en carbohidratos durante 52 semanas. Al final del estudio, los niveles de testosterona total aumentaron en los dos grupos, pero ninguno de ellos obtuvo más beneficio con respecto al otro ($p \geq 0.244$). Si bien se observaron los incrementos en los valores de testosterona total en las primeras 12 semanas ($p = 0.037$), la mejora no fue significativa sino hasta las semanas 12–52 ($p = 0.002$)³⁷⁴.

Es posible que los programas de ejercicios conjuntamente con la dieta puedan tener una mayor probabilidad de lograr el éxito o de alcanzar incrementos en los niveles de la testosterona total con respecto a las dietas con restricción de calorías como única medida. Los estudios que asignaron en forma randomizada a varones con sobrepeso u obesos a dietas y programas de ejercicios tuvieron incrementos significativamente mayores en los niveles de testosterona total en comparación con los varones que fueron a reducciones de calorías o a programas de ejercicio en forma aislada^{378, 379}. También se postula que los varones que se involucran en cuantitativamente más ejercicios tienen los aumentos máximos en los niveles séricos de testosterona con respecto al inicio³⁷⁸.

Deberá estimularse a los varones con una deficiencia leve de testosterona y cuyo peso se encuentre por encima del rango recomendado y/o que sean físicamente inactivos para que consideren hacer modificaciones de bajo riesgo del estilo de vida, seguido por una reevaluación de los niveles de testosterona, así como de los signos y síntomas antes de decidir el inicio de la terapia con testosterona. Para los adultos en general, se ha encontrado que las intervenciones basadas en el comportamiento son seguras y efectivas.

Tratamiento de la Deficiencia de Testosterona

22. Los médicos deberán ajustar la dosificación de la terapia con testosterona para alcanzar niveles de testosterona total en el tercio medio del rango de referencia normal. (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado C)

La meta de la terapia con testosterona es la normalización de los niveles de testosterona total en combinación con una mejora en los síntomas o en los signos. El Panel recomienda que los médicos utilicen la dosis mínima necesaria para llevar a los niveles de la testosterona hacia el rango fisiológico normal de 450-600 ng/dL, el cual corresponde al tercio medio del rango normal para la mayoría de los laboratorios. El Panel reconoce que pueden requerirse ajustes por la edad para definir este rango medio; sin embargo, desde un punto de vista práctico, el valor de 450-600 ng/dL representa un rango viable para todos los grupos de edad. Alcanzar los niveles de testosterona dentro de este rango deberá aliviar todos los síntomas que se encuentren genuinamente asociados con la deficiencia de testosterona^{168, 380}.

El Panel recomienda que se reevalúen los síntomas/signos en los pacientes que reciben todas las modalidades de terapia con testosterona dentro de un lapso de tres meses después de haber comenzado el tratamiento, para determinar si es necesario realizar ajustes en las dosis. Mientras que algunos pacientes pueden continuar experimentando alivio de los síntomas/signos después de este momento en el tiempo, la mayoría de los varones tiene mejoras significativas dentro de los tres primeros meses de la terapia. En caso que los pacientes no experimenten alivio sintomático después de haber alcanzado los niveles de testosterona especificados como meta o si se mantuvieran con deficiencia de testosterona en el contexto de una mejora de los síntomas/signos, deberá detenerse la terapia con testosterona. Bajo la circunstancia poco común en donde los varones tengan resultados de laboratorio previamente disponibles antes de la terapia y considerados confiables (análisis en las primeras horas de la mañana, prueba apropiada), los médicos podrán considerar titular las dosis de la terapia con testosterona a fin de retornar a los pacientes a su nivel 'inicial' de testosterona total.

El Panel reconoce que podría ser difícil alcanzar un nivel de testosterona total con el tratamiento en un rango tan estrecho en todos los pacientes, especialmente en aquellos que utilizan testosterona por la vía intramuscular (IM); sin embargo, el rango

sugerido apunta hacia limitar el sobretratamiento de varones con deficiencia de testosterona que han tenido niveles de testosterona total en el rango superior de la normalidad durante toda su vida, fisiológicamente hablando. Para los varones con niveles de testosterona con el tratamiento que caigan por debajo del rango meta sugerido, pero que tienen un alivio de los síntomas con el tratamiento, podrá considerarse la titulación aumentando la dosis en un esfuerzo por alcanzar la abolición de los síntomas. Para los varones con niveles de testosterona con el tratamiento que caigan por debajo del rango meta sugerido pero que experimenten una resolución completa de los síntomas, no existe la necesidad de titular las dosis. Para los pacientes sin síntomas o con síntomas mínimos asociados con los niveles bajos de testosterona, sino más bien con la presencia de signos (por ejemplo, pérdida de la densidad mineral ósea), se estimula a los médicos para que apunten hacia niveles de testosterona total en el rango meta de 450-600 ng/dL y que reevalúen los signos de los pacientes en un momento apropiado en el tiempo después de haber alcanzado el rango terapéutico.

Si bien no existen rangos de referencia específicos para la edad, existe información que sugiere que la edad de los pacientes puede jugar un papel en establecer los rangos terapéuticos, por lo menos en la población de edad avanzada. Un estudio a nivel comunitario realizado en varones saludables de 70-89 años de edad (n=3690) en Perth, Australia, estableció un rango de referencia de 283-454ng/dL (promedio, 361ng/dL)³⁸¹, mientras que otros estudios randomizados sobre la terapia con testosterona en varones de edad avanzada han alcanzado niveles promedio de testosterona total en el rango de 430-600 ng/dL^{202, 226, 229}. El Panel interpreta los resultados presentados líneas arriba como sustento del rango del tercio medio como meta terapéutica.

Los niveles meta sugeridos aquí son valores fisiológicos (eugonadales), no niveles suprafisiológicos; y el Panel no encontró resultados que sustenten el argumento a favor de aumentar las dosis hacia el rango suprafisiológico con el propósito de lograr una mayor eficacia. Un estudio realizado en varones de edad avanzada saludables (rango de edades, 60-75 años) quienes recibieron dosis graduadas de enantato de testosterona por la vía intramuscular (25, 50, 125, 300 y 600 mg por semana) demostró que los varones experimentan frecuencias más elevadas de eventos adversos serios al recibir las dosis semanales de 300 mg y 600 mg (produciendo niveles nadir de testosterona en el rango de 1,800-3,300 ng/dL)³⁸². Los reportes de

casos y las series de casos también han ligado el empleo de dosis elevadas de esteroides anabólicos con una variedad de eventos adversos serios, incluyendo problemas cardiovasculares, anormalidades de la coagulación y trastornos del humor (por ejemplo, síntomas de abstinencia) y problemas de dependencia^{383, 384}.

23. No deberá prescribirse una terapia con testosterona exógena a los varones que en el momento actual estén tratando de concebir. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado A)

Se ha demostrado que la terapia con testosterona exógena interrumpe la espermatogénesis normal y puede poner a los pacientes en estados de oligospermia severa o azoospermia; y no deberá utilizarse en los varones que estén tratando de concebir. La producción normal de espermatozoides depende de un eje hipotálamo-pituitaria-gonadal funcionalmente intacto, con una secreción normal de la hormona luteinizante (LH, luteinizing hormone) y de la hormona estimulante de los folículos (FSH, follicle-stimulating hormone) para sostener la producción de testosterona y la espermatogénesis intratesticulares. La testosterona exógena suprime al eje hipotálamo-pituitaria-gonadal y la producción intratesticular de testosterona, habiéndose demostrado que dosis de 200 mg de enantato de testosterona administradas por la vía intramuscular todas las semanas disminuyen los niveles intratesticulares de testosterona en un 94% dentro de un lapso de 3 semanas de haberse iniciado su administración³³⁵. Los médicos podrán ofrecer gonadotropina coriónica humana (hCG, human chorionic gonadotropina) (250 unidades internacionales [IU, international units] o 500 IU dejando un día) concurrentemente con la testosterona exógena, lo cual en un solo estudio a pequeña escala ha demostrado mantener los niveles iniciales de la testosterona intratesticular³³⁵.

Una revisión sistemática de 33 estudios randomizados y controlados por Grimes et al. evaluó la efectividad de agentes con testosterona o testosterona más progestágenos como agentes anticonceptivos en varones saludables³³⁰. El análisis final sugirió que los efectos de testosterona como agente único en la espermatogénesis fueron ampliamente variables. La tendencia general indicó que las dosis más elevadas de testosterona tuvieron una mayor probabilidad de dar como resultado azoospermia en comparación con las dosis más bajas; sin embargo, no se observó consistentemente un efecto de dosis-respuesta.

Un estudio a mayor escala que examinó la eficacia anticonceptiva de la azoospermia inducida por testosterona en los varones fue conducido por la Fuerza de Trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) Dedicada a los Métodos para la Regulación de la Fertilidad Masculina (WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility)³⁸⁵. Un total de 271 varones saludables y fértiles en 7 países recibieron 200 mg de enantato de testosterona por la vía IM cada semana durante 12 meses. Durante la fase de eficacia del estudio, ocurrió una supresión inadecuada de la espermatogénesis en un 98% de los sujetos del estudio (n= 390); y 157 varones desarrollaron azoospermia durante el periodo de seguimiento de 12 meses (el tiempo promedio hasta llegar a la azoospermia fue 120 días).

24. No deberá iniciarse una terapia con testosterona durante un periodo de tres a seis meses en los pacientes con historia de eventos cardiovasculares. (Opinión de Expertos)

La literatura actualmente disponible no proporciona evidencia suficiente para ofrecer una orientación clara acerca del uso de la terapia con testosterona en varones con enfermedad aterosclerótica cardiovascular existente y estable y/o con una historia remota de un infarto miocárdico o un accidente cerebrovascular. Es la opinión del Panel que en estos pacientes podrá considerarse una terapia con testosterona, con una monitorización de cerca a fin de asegurar una dosificación apropiada y una buena vigilancia de la seguridad, después de un periodo de espera de tres a seis meses. Los médicos deberán ofrecer consejería a los pacientes acerca de la asociación entre los niveles bajos de testosterona y el mayor riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares, así como acerca de los pobremente definidos riesgos y beneficios cardiovasculares de la terapia con testosterona en los pacientes con deficiencia de dicha hormona.

Esta recomendación es sustentada por una revisión reciente de estudios que evalúan el riesgo cardiovascular asociado con la terapia con testosterona, la mayoría de los cuales había excluido a los varones que tenían una historia de un evento cardiovascular dentro de los tres a seis meses previos^{194, 229, 386}. En los estudios recientes Testosterona y TOM,^{194, 229} se excluyó a los participantes si habían tenido un infarto miocárdico o un accidente cerebrovascular dentro de los 3 meses previos, si tenían una historia de angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva de grado funcional III o IV según la Asociación Cardiológica de Nueva York (New

York Heart Association), una presión arterial sistólica >160 mm Hg, o una presión arterial diastólica >100 mm Hg^{194, 229}.

En ausencia de estudios randomizados y controlados a largo plazo que evalúen si la terapia con testosterona da como resultado beneficio no daño a nivel cardiovascular, la decisión de utilizar una terapia con testosterona en estos pacientes deberá basarse en un abordaje de decisiones compartidas entre los médicos y los pacientes.

25. Los médicos no deberán prescribir testosterona alquilada para la vía oral. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)

Dada la disponibilidad de otras terapias con testosterona aprobadas, no es apropiado el empleo de andrógenos 17-alfa-alkilados. Metiltestosterona es un andrógeno oral en donde se ha modificado la posición 17-alfa, dando como resultado una menor depuración en el primer pasaje por el hígado; y está aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento de la deficiencia de testosterona. El compuesto es metabolizado rápidamente en el hígado; en consecuencia, alcanzar niveles consistentemente terapéuticos de testosterona es un reto. Su empleo también está asociado con toxicidad hepática, incluyendo valores anormales en las pruebas de función hepática, colestasis e ictericia. Un estudio realizado en 60 pacientes que recibieron una terapia a largo plazo con la administración de 50 mg de metiltestosterona tres veces por día encontró que cerca de una tercera parte de los pacientes, ninguno de los cuales tuvo historia de enfermedad hepática, tuvieron resultados anormales en las pruebas de función hepática y/o en los estudios por imágenes del hígado³⁸⁷.

Undecanoato de testosterona es un análogo de dicha hormona para la vía oral que se absorbe a través de los linfáticos intestinales, permitiéndole de esta manera evitar el efecto del primer pasaje en el hígado. Está aprobado en algunos países para el tratamiento de la deficiencia de testosterona, pero no está aprobado en la actualidad en los Estados Unidos.

26. Los médicos deberán conversar con los pacientes que utilizan geles/cremas de testosterona acerca de los riesgos de transferencia. (Recomendación Contundente; Nivel de Evidencia: Grado A)

Las preparaciones tópicas de testosterona (por ejemplo, geles, cremas, líquidos) poseen el potencial de dar como resultado transferencia a otras personas. Las poblaciones que se encuentran en un mayor riesgo de efectos adversos por la transferencia incluyen a las mujeres y los niños; sin embargo, está disponible información muy limitada acerca de los verdaderos riesgos de la transferencia con agentes tópicos. Diversos reportes de casos han identificado casos de virilización y pubertad precoz en niños, así como hiperandrogenismo en mujeres después de una exposición accidental a testosterona tópica³⁸⁸⁻³⁹¹.

Para enfocar este asunto, la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, Food and Drug Administration) incluye guías de las medicaciones para las preparaciones tópicas de testosterona y recomienda observar en busca de signos y síntomas de pubertad precoz en los niños, así como evitar el contacto con áreas no lavadas o descubiertas en donde se haya aplicado el medicamento³⁹². Con el fin de reducir los riesgos, se recomienda a los pacientes aplicar la medicación solamente en las áreas sugeridas, lavarse las manos después de las aplicaciones, cubrir el área con tela después de haberse secado, lavar el área antes de algún contacto anticipado de piel a piel; y lavar las regiones de contacto inadvertido en las mujeres y los niños.

Más recientemente, un estudio que evaluó la cantidad de testosterona residual identificada en ropa enviada a la lavandería perteneciente a varones que utilizaban un líquido con testosterona aplicado en las axilas reportó la presencia de un 13% en una sola dosis en una axila, en muestras de ropa de 10 x 10 cm³⁹³. Después del lavado de la ropa con otros diversos materiales, se transfirió a otras piezas de ropa tanto como un 5.8% de una dosis estándar en una axila. No está claro si la testosterona transferida se mantuvo biológicamente activa. Estos hallazgos requieren un mayor seguimiento, puesto que demuestran que podría ocurrir hipotéticamente una transferencia en ausencia de un contacto de piel a piel.

27. Los médicos podrán emplear inhibidores de la aromataza, gonadotropina coriónica humana, moduladores selectivos del receptor para estrógeno, o una combinación de estos en los varones con deficiencia de testosterona que deseen mantener su fertilidad. (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado C)

Los niveles bajos de testosterona son altamente prevalentes en los varones que llegan a la consulta para

el manejo de la infertilidad; y la deficiencia de testosterona se encuentra comúnmente en los varones que tienen azoospermia no obstructiva y oligospermia³⁹⁴. La mitad de todas las parejas que experimentan infertilidad tendrán compromiso del factor masculino y un 30-70% de los varones sometidos a manejo reproductivo habrán de tener una anomalía endocrina de algún tipo^{395, 396}. La testosterona exógena posee efectos inhibitorios sobre la producción de la testosterona intratesticular, la cual es imperativa para mantener la espermatogénesis normal. Por esta razón, se utilizan las terapias alternativas, incluyendo a los Moduladores Selectivos del Receptor para Estrógeno (SERMs, Selective Estrogen Receptor Modulators), los inhibidores de la aromatasa (AI, aromatase inhibitors) y la gonadotropina coriónica humana (hCG, human chorionic gonadotrophin) para promover la producción endógena de testosterona. Cada clase de terapia alternativa posee un mecanismo de acción diferente: la hCG actúa como agonista de la hormona luteinizante (LH, luteinizing hormone) y estimula la producción de testosterona por parte de las células de Leydig, los AIs bloquean la conversión de testosterona a estradiol (E2); y los SERMs inhiben la retroalimentación negativa de E2 sobre la producción de LH a nivel del hipotálamo y la glándula pituitaria.

La Tabla 6 proporciona información farmacológica referente a los SERMs, hCG y los AIs. Mientras que los SERMs, la hCG y los AIs están categorizados en su totalidad como "terapias alternativas" a la testosterona, realmente son un grupo diverso de agentes. Estos compuestos comparten el efecto general común del tratamiento en cuanto a incrementar la producción intrínseca de testosterona, pero existen diferencias substanciales en las características farmacológicas y los mecanismos de acción entre estas. Dadas estas diferencias farmacológicas y mecanicísticas, las combinaciones de estas terapias alternativas serían, en algunas instancias, clínicamente apropiadas.

Los médicos deberán entender que de estos agentes, solamente la hCG ha sido aprobada por la FDA para utilizarse en los varones, específicamente para tratar a aquellos con hipogonadismo hipogonadotrópico. La cantidad y la calidad globales de los estudios que investigan el empleo de estos agentes alternativos en los varones son limitadas. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, diversos estudios proporcionan aportes importantes en referencia al impacto de los SERMs, los AIs y la hCG en la espermatogénesis.

Inhibidores de la Aromatasa. Pavlovich et al. reportaron la existencia de una "endocrinopatía tratable" en un subgrupo de varones infértiles caracterizado por tener niveles bajos de testosterona, valores elevados de E2, y una cifra baja en la relación T:E³⁴⁰. Los autores propusieron la hipótesis que señala que el tratamiento de esta condición con los AIs daría como resultado una mejora tanto en la relación T:E como en los parámetros del semen. En dos estudios separados realizados en varones infértiles con azoospermia o con oligospermia severa que fueron tratados con un AI, los autores reportaron una mejora tanto en la relación T:E así como en los parámetros del semen en varones oligospermicos^{337, 340}. Reifsnnyder et al. posteriormente evaluaron el efecto de la terapia con AI en varones azoospermicos con valores de la relación T:E < 10:1 y niveles séricos de testosterona <300 ng/dL; y no encontraron diferencias en las tasas de recuperación de espermatozoides, en las tasas de embarazos, o en las tasas de nacimientos vivos en los pacientes que recibieron una terapia con AI en comparación con quienes no la recibieron³³⁹. Ramasamy et al. estudiaron más específicamente a una cohorte de varones azoospermicos con síndrome de Klinefelter (KS, Klinefelter syndrome) que fueron tratados con terapias alternativas, incluyendo a los AIs, antes de una extracción microscópica de espermatozoides³³⁸. Ellos reportaron mejores tasas de recuperación exitosa de los espermatozoides en los varones con valores más elevados en la relación T:E, así como en aquellos con niveles preoperatorios más altos en la relación T:E y niveles de testosterona >250 ng/dL después del tratamiento médico.

Gonadotropina Coriónica Humana (hCG, Human Chorionic Gonadotropin). La hCG es un análogo de la LH que es prescrito usualmente para tratar una deficiencia en la producción de la LH. La mayoría de los estudios que evalúan la eficacia de la hCG han sido efectuados en varones con hipogonadismo hipogonadotrópico congénito/idiotrópico^{397, 398}. Mientras que la literatura referente al empleo de la hCG en varones adultos con deficiencia sintomática de testosterona es menos contundente, vale la pena describir varios reportes importantes. Liu et al. condujeron un estudio randomizado a doble ciego y controlado con placebo, el cual evaluó la respuesta a la terapia con hCG en varones de edad avanzada (edad promedio, 67 años) con deficiencia de andrógenos³⁹⁹. Los autores hallaron un incremento de 150% en los niveles de testosterona total, lo cual concluyeron que demuestra que los varones de edad avanzada retienen una "capacidad de respuesta testicular" a la terapia con

gonadotropinas. Tal como se ha mencionado líneas arriba, se ha descrito a la terapia de combinación con hCG en dosis bajas como un medio para mantener los niveles intratesticulares de testosterona³⁹⁴ y preservar la espermatogénesis³³⁶ para los varones que estén recibiendo testosterona exógena. Finalmente, se ha demostrado que la terapia con hCG como agente único o en combinación con los SERMs facilita la recuperación de la producción de testosterona y la espermatogénesis en los varones con una historia previa de uso de testosterona exógena³³³ o de abuso de esteroides anabólicos.³³⁴ El retorno de los espermatozoides al fluido eyaculado en estos varones puede ser altamente variable, tomando hasta dos años después de haber terminado la administración de testosterona exógena en algunos casos, con algunos varones que nunca experimentan el retorno de los espermatozoides³³⁴.

Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógeno (SERM, Selective Estrogen Receptor Modulators). Los SERMs son agentes de administración por la vía oral que bloquean la retroalimentación de estradiol (E2), dando como resultado una mayor secreción de la LH. Taylor et al. reportaron que citrato de clomifeno posee una eficacia bioquímica y clínica sobresaliente, con incrementos en los niveles séricos de testosterona similares a los registrados con testosterona en gel⁴⁰⁰. Adicionalmente, estos investigadores encontraron que clomifeno posee un perfil favorable de efectos colaterales y que es menos costoso en comparación con testosterona en gel. Dos RCT que compararon el tratamiento de varones con deficiencia de testosterona con SERMs contra testosterona y contra placebo, encontraron que se mantuvo la concentración de los espermatozoides (comparable con placebo) en los varones que fueron tratados con los SERMs, pero disminuyó significativamente en los varones que recibieron testosterona exógena^{401, 402}. Finalmente, Helo et al. condujeron un RCT prospectivo y a doble ciego que comparó al SERM citrato de clomifeno contra el AI anastrozol en varones con deficiencia de testosterona. Los autores reportaron que clomifeno dio como resultado niveles séricos de testosterona significativamente mayores con respecto a anastrozol, pero este último dio como resultado valores significativamente mayores en la relación T:E en comparación con clomifeno. A pesar de tales efectos, ninguno de los tratamientos llevó a cambios significativos en los parámetros del semen⁴⁰³.

Finalmente, los médicos deberán adherirse a varios

“puntos clave” al prescribir estos agentes:

1. Un nivel sérico de la LH puede ayudar a orientar la toma de decisiones clínicas después de haber iniciado la terapia con SERM.
2. Si después de haber iniciado la terapia con SERM el nivel de testosterona se mantiene bajo y el valor de la LH permanece bajo o normal, entonces debería considerarse un aumento de la dosis del SERM: Este paso podría incrementar los niveles de la testosterona.
3. Si después de haber iniciado la terapia con SERM los niveles de testosterona están bajos pero los valores de la LH son elevados, entonces el paciente probablemente tiene una disfunción testicular. En este caso es improbable que el aumento de la dosis del SERM incremente los niveles de testosterona.
4. En general no deberán emplearse los AI durante periodos prolongados de tiempo debido a las preocupaciones acerca de la pérdida de la BMD⁴⁰⁴. Los AIs pueden suprimir significativamente al E2, el cual es esencial para mantener la densidad ósea.
5. Con un seguimiento regular y una titulación cuidadosa de las dosis de los AI, a menudo puede mantenerse los valores del E2 dentro del rango terapéutico; en consecuencia, minimizando el riesgo de pérdida de densidad ósea.
6. Si la terapia con AI diera como resultado niveles persistentemente elevados de E2, deberán discontinuarse los AI, debido a la falta de eficacia clínica.

Si bien el propósito terapéutico de cada una de estas terapias alternativas es aumentar la producción endógena de testosterona, los médicos deberán tener en mente que no pueden extrapolarse los beneficios de la terapia con testosterona exógena en los varones con deficiencia de dicha hormona a los beneficios proporcionados por estas terapias alternativas.

Tabla 6: Características Farmacológicas de las Terapias Alternativas				
Moduladores Selectivos del Receptor para Estrógeno (SERMs, Selective Estrogen Receptor Modulators)				
Agente	Dosis	Farmacocinética	Mecanismo de Acción	Efectos Adversos
Citrato de clomifeno*	25–50 mg por la vía oral cada 1–2 días	T Max = 5 horas T ½ = 5–7 días	Reduce la retroalimentación negativa en la liberación de las gonadotropinas por la pituitaria, con un incremento resultante en las gonadotropinas (LH, FSH)	Síntomas visuales, bochornos, cefalea, malestar abdominal
Tamoxifeno*	20 mg por la vía oral, por día	T Max = 5 horas T ½ = 5–7 días	Inhibe a los receptores de estrógeno en el hipotálamo y en la pituitaria, lo cual bloquea la retroalimentación negativa de estrógeno sobre la liberación de gonadotropinas. En consecuencia, se incrementa la liberación de gonadotropinas a nivel de hipotálamo-pituitaria y las gónadas.	Anormalidades hepáticas, cambios en las enzimas hepáticas, trastornos oculares, incluyendo cataratas, eventos tromboembólicos, incluyendo la trombosis venosa profunda y los accidentes cerebrovasculares

*No está aprobada por la FDA para su empleo en los varones
FSH: hormona estimulante de los folículos (follicle-stimulating hormone), LH: hormona luteinizante (luteinizing hormone), T Max: tiempo para alcanzar los niveles máximos, T 1/2: vida media

Inhibidores de la Aromatasa (Aromatase Inhibitors)				
Agente	Dosis	Farmacocinética	Mecanismo de Acción	Efectos Adversos
Anastrozol*	0.05–1 mg cada 1–3 días	T Max= 2–5 horas T ½ = 2 días	Inhibe la conversión de testosterona a E2	Bochornos, hipertensión, náuseas, dolor lumbar, dolor ósea, disnea, edema periférico

*No aprobado por la FDA para utilizarse en los varones
Discontinuada en el año 2008. Ya no está disponible para uso médico
E2: estradiol, T Max: tiempo para alcanzar los niveles máximos, T 1/2: vida media

Gonadotropina Coriónica Humana (hCG, Human Chorionic Gonadotropin)				
Agente	Dosis	Farmacocinética	Mecanismo de Acción	Efectos Adversos
hCG ⁺	500–4000 unidades internacionales (IU, international units) SQ o IM 2-3 veces por semana	T Max: 12 horas T ½ = 2 días	Actividad virtualmente idéntica a la de la LH. Estimula a las células de Leydig para que elaboren testosterona.	Cefalea, irritabilidad, depresión, fatiga, edema, ginecomastia, dolor en el lugar de la inyección.

⁺Aprobado por la FDA para utilizarse en los varones con hipogonadismo hipogonadotrópico y en pacientes pediátricos con criptorquidia.
LH: hormona luteinizante (luteinizing hormone), IM: intramuscular, SQ: subcutánea, T Max: tiempo hasta alcanzar los niveles máximos, T 1/2: vida media

28. Deberán prescribirse los productos con testosterona de fabricación comercial, antes que las fórmulas magistrales con testosterona, siempre que sea posible. (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado C)

En contraste con la manufactura farmacéutica comercial, la cual está regulada por la FDA, las preparaciones en fórmulas magistrales son reguladas por las leyes de cada estado; y, en consecuencia, varían significativamente de una región a otra⁴⁰⁵. Los geles y cremas son las formas más utilizadas de testosterona preparada como fórmula magistral y por lo general son menos costosas que la testosterona de marca; estas preparaciones hechas por farmacias individuales se dan sin una supervisión directa de la FDA y sin su aprobación. La resultante de ello es una variación considerable en las dosis y en los ingredientes.

En el año 2001, la FDA realizó un análisis de productos en fórmulas magistrales comprados en Internet, tras haber recibido reportes de contaminación, pobres procesos de formulación y toxicidad de los productos^{406, 407}. De 29 muestras de productos que fueron analizadas, las cuales incluyeron a testosterona entre múltiples medicaciones, un 31% demostraron tener menor potencia, fluctuando en 59–89% por debajo de la dosis esperada. Similarmente, una encuesta conducida por el Comité de Farmacia del Estado de Missouri (Missouri State Board of Pharmacy) reportó tasas de falla globales de 20–25% para todos los compuestos evaluados, con muestras específicas que contenían 0–553% de la potencia que aparecía en los rótulos de los productos⁴⁰⁸. Un estudio de seguimiento efectuado por la FDA en el año 2006 confirmó tasa de falla en 33%, con potencias que fluctuaron entre 68–268% de lo señalado en los empaques⁴⁰⁹. En general, la FDA concluyó que ocurrían problemas con la calidad a lo largo del país; y que estos inconvenientes estaban directamente relacionados con las prácticas para elaborar estos productos, antes que con alguna variabilidad en el ingrediente farmacéutico activo.

Con respecto a testosterona específicamente, Grober et al. condujeron un análisis de preparaciones de testosterona en cremas/geles provenientes de 10 farmacias en Toronto, Canadá⁴¹⁰. Se entregó a cada farmacia dos prescripciones de 50 mg de testosterona, separadas por 1 mes, a fin de evaluar la consistencia al interior de la farmacia y entre las farmacias. En general, solamente el 50% de las

muestras del Lote Uno y un 30% de aquellas del Lote Dos alcanzaron una potencia dentro de un 20% de la dosis prescrita. Dos farmacias proporcionaron muestras con >20% de la dosis prescrita, en tanto que una contenía solamente cantidades mínimas de testosterona.

Adicionalmente a los problemas relacionados con la confiabilidad de las preparaciones de este producto en sí, hacen falta estudios clínicos apropiados acerca de la farmacocinética. De este modo, aun si pudieran alcanzarse niveles consistentes de testosterona, los profesionales que emiten recetas de preparaciones de testosterona requieren considerar que se haga una monitorización adicional y ajustes de las dosis, a fin de asegurar niveles terapéuticos apropiados.

Seguimiento de los Varones que Reciben una Terapia con Testosterona

29. Los médicos deberán medir los niveles iniciales de testosterona total en el seguimiento después de un periodo de tiempo apropiado, a fin de asegurar que se hayan alcanzado los niveles esperados de testosterona. (Opinión de Expertos)

Los pacientes a quienes se haya prescrito testosterona deberán pasar por pruebas de laboratorio a intervalos regulares, para confirmar que se mantengan los niveles terapéuticos de testosterona, especialmente dada la supresión de la hormona luteinizante (LH, luteinizing hormone) por la testosterona exógena y la reducción subsecuente en la producción endógena de testosterona por los testículos. Es la opinión de este Panel que deberán medirse los niveles de testosterona total tras haber iniciado la terapia, en un momento en el tiempo que le permita al paciente encontrarse suficientemente establecido con un régimen de dosificación antes de determinar si se han alcanzado los niveles terapéuticos y si se requiere hacer modificaciones de las dosis. Para los pacientes que reciben la medicación a diario, el Panel recomienda que los pacientes utilicen la medicación al día siguiente de hacerse los estudios en sangre.

Deberán chequearse los niveles de testosterona en los pacientes que reciben las formulaciones en gel tópico, parches e intranasales entre dos a cuatro semanas después de haber comenzado la terapia. Si bien por lo general se alcanzan los niveles correspondientes al estado de equilibrio a pocos días de haberse iniciado el tratamiento, un intervalo más prolongado toma en cuenta las reducciones potenciales en la producción

endógena de testosterona al estar recibiendo dicha hormona de origen exógeno.

Dados los mecanismos de acción de anastrozol, citrato de clomifeno y la gonadotropina coriónica humana, los pacientes que estén utilizando estas medicaciones deberán esperar por un periodo de tiempo más prolongado antes que se hagan los estudios en sangre correspondientes al seguimiento. El Panel recomienda realizar las pruebas no antes de cuatro semanas de haber iniciado el tratamiento.

Deberán medirse los niveles de testosterona en los pacientes que reciben la forma intramuscular (IM) de acción corta o las gránulos subcutáneos (cipionato o enantato de testosterona) después de varios ciclos, de modo tal que se haya alcanzado el equilibrio en los niveles de testosterona. El Panel recomienda que esto deberá completarse no antes de tres a cuatro ciclos. Si bien no existe información referente al momento óptimo para tomar la muestra de sangre al interior de un ciclo, históricamente se ha recomendado que se tomen las muestras de sangre a mediados del ciclo. El principal sustento para tal estrategia es la conveniencia para los pacientes y los médicos, aunque tal momento de tiempo no tiene capacidad para definir los niveles máximos (pico) y mínimo (valle).

Los pacientes que se encuentran en tratamiento con testosterona de acción prolongada para la vía IM (undecanoato de testosterona) deberán ser sometidos a exámenes en sangre una vez que se hayan alcanzado los niveles correspondientes al estado de equilibrio. Undecanoato de testosterona típicamente se readministra en un momento en el tiempo a 4 semanas después de haberse administrado la dosis inicial; y luego cada 10 semanas en adelante. Tal como sucede con las inyecciones IM de testosterona de acción corta, la recomendación general es hacer las pruebas a la mitad del ciclo, después de haber alcanzado el equilibrio; y a medio camino entre las dos primeras inyecciones de 10 semanas.

Los pacientes que estén recibiendo gránulos de acción prolongada por la vía subcutánea requieren dos mediciones separadas de los niveles de testosterona, para determinar la dosis y la frecuencia requeridas. Deberá obtenerse la primera medición de los valores de testosterona dos a cuatro semanas después del implante inicial, para determinar si el número de gránulos insertados requiere ser aumentado o reducido a fin de alcanzar el nivel terapéutico apropiado. Luego, los pacientes deberán ser evaluados después de 10 a 12 semanas.

30. Deberán medirse los niveles de testosterona cada 6 a 12 meses mientras se esté recibiendo una terapia con testosterona. (Opinión de Expertos)

Cada 6 a 12 meses deberán medirse los niveles séricos de testosterona en los pacientes que reciben una terapia con dicha hormona, a fin de asegurar el mantenimiento de los niveles deseados. Dados los comentarios anecdóticos acerca de la taquiflaxia asociada con citrato de clomifeno, se recomienda que se midan los niveles de testosterona total en los pacientes que utilicen este abordaje terapéutico, tal como se ha señalado previamente.

Por favor, referirse a la Tabla 7 en busca de un resumen de las pruebas para el seguimiento de los varones tratados por deficiencia de testosterona. Los intervalos para las pruebas son la opinión de expertos emitida por el Panel; y se proporcionan como una orientación para ayudar a los médicos en el seguimiento de estos pacientes.

31. Los médicos deberán conversar acerca de la terminación de la terapia con testosterona tres a seis meses después de haber comenzado el tratamiento en los pacientes que experimenten normalización de los niveles totales de testosterona pero que no hayan logrado mejoría en los síntomas o signos. (Principio Clínico)

Si los pacientes alcanzan los niveles meta de testosterona, pero no perciben tener una mejoría suficiente en sus síntomas, los médicos deberán preguntarse si la deficiencia de testosterona es la etiología de sus síntomas. No existe ninguna utilidad en continuar con la terapia con testosterona en los varones que alcancen los niveles meta de testosterona sin lograr mejoría en los síntomas.

Puede hacerse una excepción si los pacientes no tienen síntomas pero tienen una pérdida documentada de la densidad mineral ósea. En tal escenario clínico, puede formularse un argumento en favor de continuar la terapia con testosterona. Similarmente, en caso los pacientes tengan anemia sin explicación que mejora con la terapia con testosterona, puede considerarse la continuación de dicha terapia aun en ausencia de mejora de otros síntomas.

Tabla 7: Pruebas de Laboratorio en el Seguimiento			
Prueba de Laboratorio	Inicio	Fase de Titulación de la Testosterona	Fase Estable
Testosterona Total	Recomendación: Medir en el mismo laboratorio utilizando la misma prueba en dos ocasiones separadas, en las primeras horas de la mañana	Recomendación: Medir dos a cuatro semanas después de haberse iniciado la terapia con testosterona (dependiendo del tipo de terapia)	Recomendación: Medir cada 6–12 meses
Hormona Luteinizante	Recomendación: Medir con un nivel repetido de testosterona total si el primer resultado hubiera salido bajo	Recomendación: Medir a cuatro semanas después de haberse iniciado la terapia con SERM en los varones con niveles persistentemente bajos de testosterona	Recomendación: Medir en los varones en tratamiento con SERMs que dejen de responder (reducción de los niveles de testosterona después de una respuesta inicial – taquifilaxis)
Hormona Estimulante de los Folículos	Opcional: Medir y repetir el examen de los niveles de testosterona total en los varones interesados en preservar la fertilidad	No se Recomienda	No se Recomienda
Prolactina	Recomendación: Medir en los varones con deficiencia de testosterona que también tienen valores bajos o bajos/normales de la LH	No se Recomienda	Recomendación: Medir cada 6-12 meses, solamente en los pacientes que estén recibiendo un tratamiento farmacológico para la hiperprolactinemia
Estradiol	Recomendación: Medir en los varones con deficiencia de testosterona que tienen ginecomastia de base Opcional: Medir en los varones con deficiencia de testosterona al inicio para determinar el nivel previo a la terapia con testosterona	Opcional: Medir al controlar los niveles de la testosterona total	Recomendación: Medir en los pacientes que desarrollen síntomas en las mamas o ginecomastia estando en terapia con testosterona y en todos los pacientes tratados con AIs Opcional: Medir en todos los pacientes tratados con SERMs
Hemoglobina / Hematocrito	Recomendación: Medir los niveles iniciales a fin de asegurar que el nivel previo al tratamiento sea <50%	Opcional: Se recomienda el juicio clínico para determinar la necesidad de monitorizar la hemoglobina/hematocrito dependiendo de los niveles iniciales y de la duración de tiempo requerida para alcanzar los niveles terapéuticos deseados	Recomendación: Medir cada 6-12 meses, o con mayor frecuencia dependiendo de los valores previos, para mantener los niveles del hematocrito por debajo de 54%
AI: aromatase inhibitor (inhibidor de la aromatasa) , LH: luteinizing hormone (hormona luteinizante), SERM: selective estrogen receptor modulator (modulador selectivo de los receptores para estrógeno)			

Tabla 7: Pruebas de Laboratorio en el Seguimiento			
Prueba de Laboratorio	Inicio	Fase de Titulación de la Testosterona	Fase Estable
PSA	<p>Recomendación:</p> <p>Medir en los varones con deficiencia de testosterona mayores de 40 años de edad y en aquellos pacientes con deficiencia de testosterona e historia de un cáncer de próstata</p>	No se Recomienda	<p>Recomendación:</p> <p>En los varones sin historia de cáncer de próstata, deberán conducirse las pruebas utilizando un abordaje de toma compartida de decisiones, en concordancia con la Guía de la AUA para la Detección Precoz del Cáncer de Próstata</p> <p>Deberán monitorizarse los niveles del PSA en los pacientes con cáncer de próstata usando el mismo esquema aplicado en los varones sin deficiencia de testosterona; sin embargo, los médicos podrán elegir aumentar la frecuencia de las pruebas</p>
<p>AI: aromatase inhibitor (inhibidor de la aromatasa) , LH: luteinizing hormone (hormona luteinizante), SERM: selective estrogen receptor modulator (modulador selectivo de los receptores para estrógeno)</p>			

INVESTIGACIÓN FUTURA

Existen diversas áreas en el espacio de la deficiencia de testosterona; más específicamente, la epidemiología, el diagnóstico, el tratamiento y los eventos adversos, las cuales ameritan realizar investigación más detallada.

Epidemiología

- ¿Existen rangos de referencia para la testosterona que sean específicos para grupos de edad? Esta pregunta deberá ser respondida tanto para la testosterona total como para la forma libre; y probablemente debiera centrarse en dos pruebas, cromatografía en líquidos/espectrometría de masa (LCMS, liquid chromatography/mass spectrometry) para la testosterona total y la diálisis de equilibrio para la testosterona libre.
- ¿Cuál es el impacto de los cambios en los niveles de testosterona a lo largo del tiempo de vida de un paciente individual? Específicamente, en un varón que tiene niveles elevados-normales de testosterona durante su juventud, ¿la caída en sus valores de testosterona conforme envejece (con los niveles de testosterona resultantes que se mantienen en el rango normal) lo pone en riesgo para desarrollar los síntomas y los efectos deletéreos de los niveles bajos de testosterona?
- ¿Existe un nivel umbral de testosterona que esté relacionado con síntomas (por ejemplo, fatiga, bajo impulso sexual, disfunción eréctil, depresión, funcionamiento físico reducido, efectos cognitivos) o signos (por ejemplo, pérdida de la densidad ósea, elevación en la HbA1C, MACE [eventos adversos cardíacos mayores, major adverse cardiac events]) específicos?
- ¿Existe un genotipo que prediga la deficiencia de testosterona posteriormente durante la vida?
- ¿Existen biomarcadores para el desarrollo de MACE en los varones con deficiencia de testosterona?
- ¿La exposición a la quimioterapia pone a un varón en un mayor riesgo para el desarrollo de deficiencia de testosterona posteriormente durante su vida?

Diagnóstico de la Deficiencia de Testosterona

- Se requiere investigación adicional para entender el papel de los niveles de testosterona libre en el diagnóstico de los varones con deficiencia de testosterona.
- ¿Cuál es el papel de la sensibilidad de los receptores para andrógenos (análisis repetido de CAG) en el diagnóstico de la deficiencia de testosterona?
- Existe una gran necesidad para el desarrollo de herramientas contundentes y confiables para el reporte de los resultados por los pacientes (por ejemplo, cuestionarios) en el tamizaje (screening) y el seguimiento de la respuesta a la terapia en los varones con deficiencia de testosterona.

Tratamiento de la Deficiencia de Testosterona

Se requiere un análisis a largo plazo del impacto de la pérdida de peso y el ejercicio en los niveles de la testosterona y en la reversión de la deficiencia de testosterona.

- Existe una gran necesidad de realizar estudios a largo plazo que evalúen la mejora de los síntomas y signos.
- En la actualidad están en desarrollo estudios para desarrollar agentes de testosterona exógena administrados por la vía oral. La aprobación de tales agentes les daría a los varones opciones terapéuticas adicionales (y probablemente agradables).
- Análisis en mayor detalle del papel de la testosterona administrada por la vía subcutánea. Actualmente existen estudios en pleno desarrollo sobre este tema.
- Se requiere mayor estudio acerca de los papeles de las diferentes terapias no tradicionales con testosterona (por ejemplo, SERMs, hCG, AIs).
- Se requieren estudios a largo plazo acerca de la recuperación de la producción endógena de testosterona después de una terapia con testosterona exógena a corto, mediano y largo plazo.
- Se requiere estudiar los efectos de la terapia con testosterona a largo plazo en los MACE.

Eventos Adversos de la Deficiencia de Testosterona

- Se necesita mayor estudio acerca de la prevalencia de los eventos adversos (por ejemplo, policitemia, VTE (eventos de tromboembolismo venoso, venothrombotic event), ginecomastia, MACE).
- Se requiere un análisis más detallado de los mecanismos para el desarrollo de policitemia en los varones que reciben una terapia con testosterona.
- Existe una gran necesidad de hacer una mayor exploración del impacto de la terapia con testosterona a largo plazo en los pacientes con cáncer de próstata. ¿En qué subpoblaciones es segura la terapia con testosterona?
- Existe la necesidad de un estudio en mayor detalle del concepto de la testosterona bipolar.
- Se requieren estudios a largo plazo acerca de las estrategias para la recuperación de la espermatogénesis en los varones que hayan estado recibiendo una terapia con testosterona.

REFERENCIAS

1. Malik RD, Lapin B, Wang CE et al: Are we testing appropriately for low testosterone?: characterization of tested men and compliance with current guidelines. *J Sex Med* 2015; **12**: 66.
2. Malik R, Wang C, Lapin B et al: Characteristics of men undergoing testosterone replacement therapy and adherence to follow-up recommendations in Metropolitan Multicenter Health Care System. *Urology* 2015; **85**: 1382.
3. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF et al: Screening and monitoring in men prescribed testosterone therapy in the US, 2001-2010. *Public Health Rep* 2015; **130**: 143.
4. Millar AC, Lau AN, Tomlinson G et al: Predicting low testosterone in aging men: a systematic review. *CMAJ* 2016; **188**: E321.
5. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD et al: Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 724.
6. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ et al: Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 5920.
7. Mulligan T, Frick M, Zuraw Q et al: Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *International Journal of Clinical Practice* 2006; **60**: 762.
8. Wu FC, Tajar A, Beynon JM et al: Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; **363**: 123.
9. Dunn JF, Nisula BC and Rodbard 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.
10. Trost LW and Mulhall JP: Challenges in testosterone measurement, data interpretation, and methodological appraisal of interventional trials. *J Sex Med* 2016; **13**: 1029.
11. Paduch DA, Brannigan RE, Fuchs EF et al: The laboratory diagnosis of testosterone deficiency. *Urology* 2014; **83**: 980.
12. Wang C, Catlin DH, Demers LM et al: Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 534.
13. Vesper HW, Bhasin S, Wang C et al: Interlaboratory comparison study of serum total testosterone measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids* 2009; **74**: 498.
14. Pathologists CoA: Surveys and anatomic pathology education programs. Testosterone and estradiol accuracy abs, 2016.
15. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V et al: Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 4241.
16. Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE et al: Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol* 2011; **40**: 189.
17. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Impot Res* 2009; **21**: 1.
18. Plymate SR, Tenover JS and Bremner WJ: Circadian variation in testosterone, sex hormone-binding globulin, and calculated non-sex hormone-binding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men. *J Androl* 1989; **10**: 366.
19. Bremner WJ, Vitiello MV and Prinz PN: Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; **56**: 1278.
20. Crawford ED, Barqawi AB, O'Donnell C et al: The association of time of day and serum testosterone concentration in a large screening population. *BJU Int* 2007; **100**: 509.
21. Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM et al: Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable

- testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol* 2003; **58**: 710.
22. Panizzon MS, Hauger R, Jacobson KC et al: Genetic and environmental influences of daily and intra-individual variation in testosterone levels in middle-aged men. *Psychoneuroendocrinology* 2013; **38**: 2163.
 23. Brambilla DJ, Matsumoto AM, Araujo AB et al: The effect of diurnal variation on clinical measurement of serum testosterone and other sex hormone levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 907.
 24. Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM et al: Intraindividual variation in levels of serum testosterone and other reproductive and adrenal hormones in men. *Clin Endocrinol* 2007; **67**: 853.
 25. Muehlenbein MP, Hirschtick JL, Bonner JZ et al: Toward quantifying the usage costs of human immunity: altered metabolic rates and hormone levels during acute immune activation in men. *Am J Hum Biol* 2010; **22**: 546.
 26. Antonio L, Wu FC, O'Neill TW et al: Low free testosterone is associated with hypogonadal signs and symptoms in men with normal total testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; jc20154106.
 27. Kapoor D, Aldred H, Clark S et al: Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* 2007; **30**: 911.
 28. Ogbera OA, Sonny C, Olufemi F et al: Hypogonadism and subnormal total testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011; **21**: 517.
 29. Kang S, Park HJ and Park NC: Serum total testosterone level and identification of late-onset hypogonadism: a community-based study. *Korean J Urol* 2013; **54**: 619.
 30. Almeida OP, Yeap BB, Hankey GJ et al: Low free testosterone concentration as a potentially treatable cause of depressive symptoms in older men. *Arch Gen Psychiatry* 2008; **65**: 283.
 31. Ford AH, Yeap BB, Flicker L et al: Prospective longitudinal study of testosterone and incident depression in older men: the Health in Men study. *Psychoneuroendocrinology* 2016; **64**: 57.
 32. Halabi S, Collins EG, Thorevska N et al: Relationship between depressive symptoms and hypogonadism in men with COPD. *COPD* 2011; **8**: 346.
 33. Pastuszak AW, Badhiwala N, Lipshultz LI et al: Depression is correlated with the psychological and physical aspects of sexual dysfunction in men. *Int J of Impot Res* 2013; **25**: 194.
 34. Sato Y, Tanda H, Kato S et al: Prevalence of major depressive disorder in self-referred patients in a late onset hypogonadism clinic. *Int J of Impot Res* 2007; **19**: 407.
 35. Sunchatawirul K, Tantiwongse K, Chathaisong P et al: Hypogonadism among HIV-infected men in Thailand. *Int J of STD AIDS* 2012; **23**: 876.
 36. Ponholzer A, Madersbacher S, Rauchenwald M et al: Serum androgen levels and their association to depression and Alzheimer dementia in a cohort of 75-year-old men over 5 years: results of the VITA study. *Int J of Impot Res* 2009; **21**: 187.
 37. Crum-Cianflone NF, Bavaro M, Hale B et al: Erectile dysfunction and hypogonadism among men with HIV. *AIDS Patient Care STDS* 2007; **21**: 9.
 38. Shores MM, Mocerri VM, Gruenewald DA et al: Low testosterone is associated with decreased function and increased mortality risk: a preliminary study of men in a geriatric rehabilitation unit. *J Am Geriatr Soc* 2004; **52**: 2077.
 39. Shores MM, Mocerri VM, Sloan KL et al: Low testosterone levels predict incident depressive illness in older men: effects of age and medical morbidity. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**: 7.
 40. Pagano MJ and Stahl PJ: Variation in penile hemodynamics by anatomic location of cavernosal artery imaging in penile duplex doppler ultrasound. *J Sex Med* 2015; **12**: 1911.

41. Acar D, Cayan S, Bozlu M et al: Is routine hormonal measurement necessary in initial evaluation of men with erectile dysfunction? *Arch Androl* 2004; **50**: 247.
42. Ajo R, Segura A, Mira L et al: The relationship of salivary testosterone and male sexual dysfunction in opioid-associated androgen deficiency (OPIAD). *Aging Male* 2017; **1**: 1.
43. Chao JK, Hwang TI, Ma MC et al: A survey of obesity and erectile dysfunction of men conscripted into the military in Taiwan. *J Sex Med* 2011; **8**: 1156.
44. Chao JK, Kuo WH, Chiang HS et al: Association of metabolic syndrome, atherosclerosis risk factors, sex hormones in ED in aboriginal Taiwanese. *Int J Impot Res* 2012; **24**: 141.
45. Chao JK, Ma MC, Lin YC et al: Study on alcohol dependence and factors related to erectile dysfunction among aborigines in Taiwan. *Am J Mens Health* 2015; **9**: 247.
46. Chuang YC, Chung MS, Wang PW et al: Albuminuria is an independent risk factor of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes. *J Sex Med* 2012; **9**: 1055.
47. Derosa G, Romano D, Tinelli C et al: Prevalence and associations of erectile dysfunction in a sample of Italian males with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; **108**: 329.
48. Dogru MT, Basar MM and Hacıislamoglu A: The difference of heart rate recovery between males with and without erectile dysfunction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2010; **15**: 223.
49. Guaraldi G, Beggi M, Zona S et al: Erectile dysfunction is not a mirror of endothelial dysfunction in HIV-infected patients. *J Sex Med* 2012; **9**: 1114.
50. Hall SA, Shackelton R, Rosen RC et al: Risk factors for incident erectile dysfunction among community-dwelling men. *J Sex Med* 2010; **7**: 712.
51. Holt SK, Lopushnyan N, Hotaling J et al: Prevalence of low testosterone and predisposing risk factors in men with type 1 diabetes mellitus: findings from the DCCT/EDIC. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: E1655.
52. Hwang TI, Lo HC, Tsai TF et al: Association among hypogonadism, quality of life and erectile dysfunction in middle-aged and aged male in Taiwan. *Int J Impot Res* 2007; **19**: 69.
53. Jannini EA, Screponi E, Carosa E et al: Lack of sexual activity from erectile dysfunction is associated with a reversible reduction in serum testosterone. *Int J Androl* 1999; **22**: 385.
54. Jiang X, Luo Y, Zhao S et al: Clinical significance and expression of microrna in diabetic patients with erectile dysfunction. *Exp Ther Med* 2015; **10**: 213.
55. Kapoor D, Clarke S, Channer KS et al: Erectile dysfunction is associated with low bioactive testosterone levels and visceral adiposity in men with type 2 diabetes. *Int J Androl* 2007; **30**: 500.
56. Lee YC, Huang CH, Wang CJ et al: The associations among eNOS G894T gene polymorphism, erectile dysfunction and related risk factors. *BJU Int* 2007; **100**: 1116.
57. Lee YC, Liu CC, Huang CN et al: The potential impact of metabolic syndrome on erectile dysfunction in aging Taiwanese males. *J Sex Med* 2010; **7**: 3127.
58. Liao M, Huang X, Gao Y et al: Testosterone is associated with erectile dysfunction: a cross-sectional study in Chinese men. *PLoS ONE* 2012; **7**: e39234.
59. Low WY, Khoo EM, Tan HM et al: Depression, hormonal status and erectile dysfunction in the aging male: results from a community study in Malaysia. *J Mens Health* 2006; **3**: 263.
60. Satkunasivam R, Ordon M, Hu B et al: Hormone abnormalities are not related to erectile dysfunction and decreased libido found in many men with infertility. *Fertil Steril* 2014; **101**: 1594.
61. Schneider G, Nienhaus K, Gromoll J et al: Sex hormone levels, genetic androgen receptor polymorphism, and anxiety in >50-year-old males. *J Sex Med* 2011; **8**: 3452.
62. Sharifi F, Asghari M, Jaberi Y et al: Independent predictors of erectile dysfunction in type 2

- diabetes mellitus: is it true what they say about risk factors? *ISRN Endocrinol* 2012; **2012**: 502353.
63. Shi MD, Chao JK, Ma MC et al: Factors associated with sex hormones and erectile dysfunction in male Taiwanese participants with obesity. *J Sex Med* 2014; **11**: 230.
 64. Shi MD, Chao JK, Ma MC et al: The connection between type 2 diabetes and erectile dysfunction in Taiwanese aboriginal males. *Int J Impot Res* 2014; **26**: 235.
 65. Soterio-Pires JH, Hirotsu C, Kim LJ et al: The interaction between erectile dysfunction complaints and depression in men: a cross-sectional study about sleep, hormones and quality of life. *Int J Impot Res*. 2017; **2**: 70.
 66. Suija K, Kerkela M, Rajala U et al: The association between erectile dysfunction, depressive symptoms and testosterone levels among middle-aged men. *Scand J Public Health* 2014; **42**: 677.
 67. Tsai CC, Liu CC, Huang SP et al: The impact of irritative lower urinary tract symptoms on erectile dysfunction in aging Taiwanese males. *Aging Male* 2010; **13**: 179.
 68. Wu F, Chen T, Mao S et al: Levels of estradiol and testosterone are altered in Chinese men with sexual dysfunction. *Andrology* 2016; **4**: 932.
 69. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM et al: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* 2016; **22 Suppl 3**: 1.
 70. Corona G, Mannucci E, Fisher AD et al: Low levels of androgens in men with erectile dysfunction and obesity. *J Sex Med* 2008; **5**: 2454.
 71. Corona G, Rastrelli G, Monami M et al: Body mass index regulates hypogonadism-associated CV risk: results from a cohort of subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2011; **8**: 2098.
 72. Kaplan SA, Lee JY, O'Neill EA et al: Prevalence of low testosterone and its relationship to body mass index in older men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Aging Male* 2013; **16**: 169.
 73. Vandendput L, Mellstrom D, Karlsson MK et al: Serum estradiol is associated with lean mass in elderly Swedish men. *Eur J Endocrinol* 2010; **162**: 737.
 74. Pagano MJ, De Fazio A, Levy A et al: Age, body mass index, and frequency of sexual activity are independent predictors of testosterone deficiency in men with erectile dysfunction. *Urology* 2016; **90**: 112.
 75. Li F, Yue H, Yamaguchi K et al: Effect of surgical repair on testosterone production in infertile men with varicocele: a meta-analysis. *Int J Urol* 2012; **19**: 149.
 76. Niewoehner CB and Schorer AE: Gynaecomastia and breast cancer in men. *BMJ* 2008; **336**: 709.
 77. Roy CN, Snyder PJ, Stephens-Shields AJ et al: Association of testosterone levels with anemia in older men: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017; **177**: 480.
 78. Barbonetti A, Vassallo MR, Pacca F et al: Correlates of low testosterone in men with chronic spinal cord injury. *Andrology* 2014; **2**: 721.
 79. Bello AK, Stenvinkel P, Lin M et al: Serum testosterone levels and clinical outcomes in male hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2014; **63**: 268.
 80. Clark MJ, Schopp LH, Mazurek MO et al: Testosterone levels among men with spinal cord injury: relationship between time since injury and laboratory values. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; **87**: 758.
 81. Dhindsa S, Ghanim H, Batra M et al: Effect of testosterone on hepcidin, ferroportin, ferritin and iron binding capacity in patients with hypogonadotropic hypogonadism and type 2 diabetes. *Clin Endocrinol* 2016; **85**: 772.
 82. Fukai S, Akishita M, Yamada S et al: Plasma sex hormone levels and mortality in disabled older men and women. *Geriatr Gerontol Int*. 2011; **11**: 196.

83. Grossmann M, Panagiotopoulos S, Sharpe K et al: Low testosterone and anaemia in men with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol* 2009; **70**: 547.
84. Gungor O, Kircelli F, Carrero JJ et al: Endogenous testosterone and mortality in male hemodialysis patients: is it the result of aging? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; **5**: 2018.
85. Hamilton EJ, Davis WA, Makepeace A et al: Prevalence and prognosis of a low serum testosterone in men with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study Phase II. *Clin Endocrinol* 2016; **85**: 444.
86. Dos Santos MR, Sayegh ALC, Groehs RVR et al: Testosterone deficiency increases hospital readmission and mortality rates in male patients with heart failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2015; **105**: 256.
87. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW et al: Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 1508.
88. Dabaja AA, Bryson CF, Schlegel PN et al: The effect of hypogonadism and testosterone-enhancing therapy on alkaline phosphatase and bone mineral density. *BJU Int* 2015; **115**: 480.
89. Kacker R, Connors W, Zade J et al: Bone mineral density and response to treatment in men younger than 50 years with testosterone deficiency and sexual dysfunction or infertility. *J Urol* 2014; **191**: 1072.
90. Amin S, Zhang Y, Sawin CT et al: Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. *Ann Intern Med* 2000; **133**: 951.
91. Moran J, Martin R, Pedrera-Canal M et al: Low testosterone levels are associated with poor peripheral bone mineral density and quantitative bone ultrasound at phalanges and calcaneus in healthy elderly men. *Biol Res Nurs* 2015; **17**: 169.
92. Abou-Seif MA and Youssef AA: Oxidative stress and male IGF-1, gonadotropin and related hormones in diabetic patients. *Clin Chem Lab Med* 2001; **39**: 618.
93. Achemlal L, Tellal S, Rkiouak F et al: Bone metabolism in male patients with type 2 diabetes. *Clin Rheumatol* 2005; **24**: 493.
94. Al Hayek AA, Khader YS, Jafal S et al: Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *J Family Community Med* 2013; **20**: 179.
95. Andersson B, Marin P, Lissner L et al: Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. *Diabetes Care* 1994; **17**: 405.
96. Ando S, Rubens R and Rottiers R: Androgen plasma levels in male diabetics. *J Endocrinol Invest* 1984; **7**: 21.
97. Asare-Anane H, Ofori E, Agyemang Y et al: Obesity and testosterone levels in Ghanaian men with type 2 diabetes. *Clin Diabetes* 2014; **32**: 61.
98. Atlantis E, Fahey P, Martin S et al: Predictive value of serum testosterone for type 2 diabetes risk assessment in men. *BMC Endocr Disord* 2016; **16**: 26.
99. Barrett CE: Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1992; **117**: 807.
100. Barrett CE, Khaw KT and Yen SS: Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990; **132**: 895.
101. Bellastella G, Maiorino MI, Olita L et al: Vitamin D deficiency in type 2 diabetic patients with hypogonadism. *J Sex Med* 2014; **11**: 536.
102. Chearskul S, Charoenlarp K, Thongtang V et al: Study of plasma hormones and lipids in healthy elderly thais compared to patients with chronic diseases: diabetes mellitus, essential hypertension and coronary heart disease. *J Med Assoc Thai* 2000; **83**: 266.
103. Chen RY, Wittert GA and Andrews GR: Relative androgen deficiency in relation to obesity and metabolic status in older men. *Diabetes Obes Metab* 2006; **8**: 429.

104. Chen RY and Ng KK: Self-referred older Asian males in a men's health clinic: the inter-relationships between androgens, metabolic parameters and quality of life measures. *Aging Male* 2010; **13**: 233.
105. Chen HL, Deng LL and Li JF: Prevalence of osteoporosis and its associated factors among older men with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol* 2013; **2013**.
106. Corona G, Mannucci E, Mansani R et al: Organic, relational and psychological factors in erectile dysfunction in men with diabetes mellitus. *Eur Urol* 2004; **46**: 222.
107. Corona G, Mannucci E, Petrone L et al: Association of hypogonadism and type II diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic. *Int J Impot Res* 2006; **18**: 190.
108. Corrales JJ, Burgo RM, Garca-Berrocal B et al: Partial androgen deficiency in aging type 2 diabetic men and its relationship to glycemic control. *Metabolism* 2004; **53**: 666.
109. Defay R, Papoz L, Barny S et al: Hormonal status and NIDDM in the European and Melanesian populations of New Caledonia: a case-control study. The CALedonia DIAbetes mellitus (CALDIA) study group. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; **22**: 927.
110. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL et al: Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care* 2010; **33**: 1186.
111. Elabbady A, Hashad MM, Kotb AF et al: Studying the effect of type 2 diabetes mellitus on prostate-related parameters: a prospective single institutional study. *Prostate Int* 2016; **4**: 156.
112. Haffner SM, Shaten J, Stern MP et al: Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men. MRFIT research group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996; **143**: 889.
113. Haffner SM, Moss SE, Klein BE et al: Sex hormones and DHEA-SO4 in relation to ischemic heart disease mortality in diabetic subjects. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 1996; **19**: 1045.
114. Ho CH, Yu HJ, Wang CY et al: Prediabetes is associated with an increased risk of testosterone deficiency, independent of obesity and metabolic syndrome. *PLoS ONE* 2013; **8**: e74173.
115. Ibanez J, Gorostiaga EM, Alonso AM et al: Lower muscle strength gains in older men with type 2 diabetes after resistance training. *J Diabetes Complications* 2008; **22**: 112.
116. Jang Y, Lee JH, Cho EY et al: Differences in body fat distribution and antioxidant status in Korean men with cardiovascular disease with or without diabetes. *Am J Clin Nutr* 2001; **73**: 68.
117. Jin Q, Lou Y, Chen H et al: Lower free testosterone level is correlated with left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic middle-aged men with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract* 2014; **68**: 1454.
118. Kim YS, Hong D, Lee DJ et al: Total testosterone may not decline with ageing in Korean men aged 40 years or older. *Clin Endocrinol* 2012; **77**: 296.
119. Lakshman KM, Bhasin S and Araujo AB: Sex hormone-binding globulin as an independent predictor of incident type 2 diabetes mellitus in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; **65**: 503.
120. Li J, Lai H, Chen S et al: Interaction of sex steroid hormones and obesity on insulin resistance and type 2 diabetes in men: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Diabetes Complications* 2016; **22**: 318.
121. Maiorino MI, Bellastella G, Petrizzo M et al: Circulating endothelial progenitor cells in type 1 diabetic patients with erectile dysfunction. *Endocrine* 2015; **49**: 415.
122. Martinez-Jabaloyas JM, Queipo-Zaragoza A, Pastor-Hernandez F et al: Testosterone levels in men with erectile dysfunction. *BJU Int* 2006; **97**: 1278.

123. Mattack N, Devi R, Kutum T et al: The evaluation of serum levels of testosterone in type 2 diabetic men and its relation with lipid profile. *J Clin Diagn Res* 2015; **9**: BC04.
124. Phillips GB: Evidence for hyperestrogenemia as the link between diabetes mellitus and myocardial infarction. *Am J Med* 1984; **76**: 1041.
125. Pitteloud N, Mootha VK, Dwyer AA et al: Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care* 2005; **28**: 1636.
126. Rhoden EL, Ribeiro EP, Teloken C et al: Diabetes mellitus is associated with subnormal serum levels of free testosterone in men. *BJU Int* 2005; **96**: 867.
127. Salminen M, Vahlberg T, Raiha I et al: Sex hormones and the risk of type 2 diabetes mellitus: a 9-year follow up among elderly men in Finland. *Geriatr Gerontol Int* 2015; **15**: 559.
128. Selvin E, Feinleib M, Zhang L et al: Androgens and diabetes in men: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care* 2007; **30**: 234.
129. Semple CG, Gray CE and Beastall GH: Androgen levels in men with diabetes mellitus. *DiabetMed* 1988; **5**: 122.
130. Shahwan MM, Spathis GS, Fry DE et al: Differences in pituitary and testicular function between diabetic patients on insulin and oral anti-diabetic agents. *Diabetologia* 1978; **15**: 13.
131. Small M, MacRury S, Beastall GH et al: Oestradiol levels in diabetic men with and without a previous myocardial infarction. *QJ Med* 1987; **64**: 617.
132. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O et al: Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Diabetes Care* 2000; **23**: 490.
133. Talukder SK, Afsana F and Khan SJ: Metabolic syndrome in men with sexual dysfunction. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* 2010; **4**: 143.
134. Tibblin G, Adlerberth A, Lindstedt G et al: The pituitary-gonadal axis and health in elderly men: a study of men born in 1913. *Diabetes* 1996; **45**: 1605.
135. van Dam EW, Dekker JM, Lentjes EG et al: Steroids in adult men with type 1 diabetes: a tendency to hypogonadism. *Diabetes Care* 2003; **26**: 1812.
136. Zhu H, Wang N, Han B et al: Low sex hormone-binding globulin levels associate with prediabetes in Chinese men independent of total testosterone. *PLoS ONE* 2016; **11**: e0162004.
137. Zietz B, Cuk A, Hugl S et al: Association of increased C-peptide serum levels and testosterone in type 2 diabetes. *Eur J Intern Med* 2000; **11**: 322.
138. Corona G, Monami M, Rastrelli G et al: Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl* 2011; **34**: 528.
139. Svartberg J, Jenssen T, Sundsfjord J et al: The associations of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels, in community dwelling men. The Tromso study. *Diabetes Metab* 2004; **30**: 29.
140. Aass N, Fossa SD, Theodorsen L et al: Prediction of long-term gonadal toxicity after standard treatment for testicular cancer. *Eur J Cancer* 1991; **27**: 1087.
141. IJpma I, Renken RJ, Gietema JA et al: Taste and smell function in testicular cancer survivors treated with cisplatin-based chemotherapy in relation to dietary intake, food preference, and body composition. *Appetite* 2016; **105**: 392.
142. Nord C, Bjoro T, Ellingsen D et al: Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol* 2003; **44**: 322.
143. Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BH et al: The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 3718.

144. Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS et al: Gonadal status in male survivors following childhood brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 2446.
145. Buchli C, Martling A, Abani MA et al: Risk of acute testicular failure after preoperative radiotherapy for rectal cancer: a prospective cohort study. *Ann Surg*. 2018; **267**: 326.
146. Bruheim K, Svartberg J, Carlsen E et al: Radiotherapy for rectal cancer is associated with reduced serum testosterone and increased FSH and LH. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; **70**: 722.
147. Faria S, Cury F and Souhami L: Prospective phase I study on testicular castration induced by radiation treatment. *Can J Urol* 2015; **22**: 7635.
148. Gomes AR, Souteiro P, Silva CG et al: Prevalence of testosterone deficiency in HIV-infected men under antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis* 2016; **16**: 628.
149. Faramarzia H, Marzban M, AminiLari M et al: Hypogonadism and associated factors in patients with HIV infection based on total and free testosterone. *Shiraz E-Med J* 2014; **15**: e19734.
150. Bhasin S, Storer TW, Asbel SN et al: Effects of testosterone replacement with a nongenital, transdermal system, androderm, in human immunodeficiency virus-infected men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 3155.
151. Bhasin S, Storer TW, Javanbakht M et al: Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. *JAMA* 2000; **283**: 763.
152. Bhasin S, Parker RA, Sattler F et al: Effects of testosterone supplementation on whole body and regional fat mass and distribution in human immunodeficiency virus-infected men with abdominal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 1049.
153. Blick G, Khera M, Bhattacharya RK et al: Testosterone replacement therapy outcomes among opioid users: the Testim registry in the United States (TRIUS). *Pain Medicine* 2012; **13**: 688.
154. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A et al: Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 203.
155. Cepeda MS, Zhu V, Vorsanger G et al: Effect of opioids on testosterone levels: cross-sectional study using NHANES. *Pain Med* 2015; **16**: 2235.
156. Hosseini SY, Amini E, Safarinejad MR et al: Influence of opioid consumption on serum prostate-specific antigen levels in men without clinical evidence of prostate cancer. *Urology* 2012; **80**: 169.
157. Safarinejad MR, Asgari SA, Farshi A et al: Opium consumption is negatively associated with serum prostate-specific antigen (PSA), free PSA, and percentage of free PSA levels. *J Addict Med* 2013; **7**: 58.
158. Safarinejad MR, Asgari SA, Farshi A et al: The effects of opiate consumption on serum reproductive hormone levels, sperm parameters, seminal plasma antioxidant capacity and sperm DNA integrity. *Reprod Toxicol* 2013; **36**: 18.
159. Sussman EM, Chudnovsky A and Niederberger CS: Hormonal evaluation of the infertile male: has it evolved? *Urol Clin North Am* 2008; **35**: 147.
160. Fernandez A, Brada M, Zabuliene L et al: Radiation-induced hypopituitarism. *Endocr Relat Cancer* 2009; **16**: 733.
161. Kamischke A, Kemper DE, Castel MA et al: Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 1998; **11**: 41.
162. Martens HF, Sheets PK, Tenover JS et al: Decreased testosterone levels in men with rheumatoid arthritis: effect of low dose prednisone therapy. *J Rheumatol* 1994; **21**: 1427.
163. Mateo L, Nolla JM, Bonnin MR et al: Sex hormone status and bone mineral density in men with

- rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; **22**: 1455.
164. Morley JE, Perry HM 3rd, Kevorkian RT et al: Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 2006; **53**: 424.
165. Martinez-Jabaloyas JM, Queipo-Zaragoza A, Rodríguez-Navarro R et al: Relationship between the Saint Louis University ADAM questionnaire and sexual hormonal levels in a male outpatient population over 50 years of age. *Eur Urol* 2007; **52**: 1760.
166. Smith KW, Feldman HA and McKinlay JB: Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol* 2000; **53**: 703.
167. Morley JE, Charlton E, Patrick P et al: Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; **49**: 1239.
168. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ et al: Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 2536.
169. Basaria S: Male hypogonadism. *Lancet* 2014; **383**: 1250.
170. Mazzola CR, Katz DJ, Loghmanieh N et al: Predicting biochemical response to clomiphene citrate in men with hypogonadism. *J Sex Med* 2014; **11**: 2302.
171. Citron JT, Ettinger B, Rubinoff H et al: Prevalence of hypothalamic-pituitary imaging abnormalities in impotent men with secondary hypogonadism. *J Urol* 1996; **155**: 529.
172. Kars M, Souverein PC, Herings RM et al: Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 2729.
173. Molitch ME: Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 2005; **80**: 1050.
174. Brue T and Castinetti F: The risks of overlooking the diagnosis of secreting pituitary adenomas. *Orphanet J Rare Dis* 2016; **11**: 135.
175. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al: Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 273.
176. Chahal J and Schlechte J: Hyperprolactinemia. *Pituitary* 2008; **11**: 141.
177. Mancini T, Casanueva FF and Giustina A: Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; **37**: 67.
178. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT et al: Update on prolactinomas. Part 1: clinical manifestations and diagnostic challenges. *J Clin Neurosci* 2015; **22**: 1562.
179. Finkelstein JS, Lee H, Burnett-Bowie SA et al: Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med* 2013; **369**: 1011.
180. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A et al: Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 2839.
181. Dobs AS, Meikle AW, Arver S et al: Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 3469.
182. Paduch DA, Polzer PK, Ni X et al: Testosterone replacement in androgen-deficient men with ejaculatory dysfunction: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**: 2956.
183. Optimal evaluation of the infertile male. Edited by J. Jarow, Sigman, M, Kolettis, P, et al, 2011.
184. Petersen C and Soder O: The sertoli cell--a hormonal target and 'super' nurse for germ cells that determines testicular size. *Horm Res* 2006; **66**: 153.
185. Dierich A, Sairam MR, Monaco L et al: Impairing follicle-stimulating hormone (FSH) signaling in vivo: targeted disruption of the FSH receptor

- leads to aberrant gametogenesis and hormonal imbalance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; **95**: 13612.
186. Tapanainen JS, Aittomaki K, Min J et al: Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nat Genet* 1997; **15**: 205.
 187. Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM et al: Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 914.
 188. Drinka PJ, Jochen AL, Cuisinier M et al: Polycythemia as a complication of testosterone replacement therapy in nursing home men with low testosterone levels. *J Am Geriatr Soc* 1995; **43**: 899.
 189. Tenover JS: Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; **75**: 1092.
 190. Calof OM, Singh AB, Lee ML et al: Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; **60**: 1451.
 191. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M et al: Clinical review 1: adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 2560.
 192. Swerdloff RS and Wang C: Three-year follow-up of androgen treatment in hypogonadal men: preliminary report with testosterone gel. *Aging Male* 2003; **6**: 207.
 193. Wang C, Cunningham G, Dobs A et al: Long-term testosterone gel (androgel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 2085.
 194. Basaria S, Coviello AD, Travison TG et al: Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010; **363**: 109.
 195. Travison TG, Basaria S, Storer TW et al: Clinical meaningfulness of the changes in muscle performance and physical function associated with testosterone administration in older men with mobility limitation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; **66**: 1090.
 196. Bachman E, Travison TG, Basaria S et al: Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; **69**: 725.
 197. Brock G, Heiselman D, Maggi M et al: Effect of testosterone solution 2% on testosterone concentration, sex drive and energy in hypogonadal men: results of a placebo controlled study. *J Urol* 2016; **195**: 699.
 198. Maggi M, Heiselman D, Knorr J et al: Impact of testosterone solution 2% on ejaculatory dysfunction in hypogonadal men. *J Sex Med* 2016; **13**: 1220.
 199. Basaria S, Travison TG, Alford D et al: Effects of testosterone replacement in men with opioid-induced androgen deficiency: a randomized controlled trial. *Pain* 2015; **156**: 280.
 200. Ng Tang Fui M, Prendergast LA, Dupuis P et al: Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet: a randomised controlled trial. *BMC Med* 2016; **14**: 153.
 201. Sih R, Morley JE, Kaiser FE et al: Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 1661.
 202. Amory JK, Watts NB, Easley KA et al: Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 503.
 203. Page ST, Amory JK, Bowman FD et al: Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 1502.
 204. Aversa A, Bruziches R, Francomano D et al: Effects of testosterone undecanoate on

- cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med* 2010; **7**: 3495.
205. Gianatti EJ, Dupuis P, Hoermann R et al: Effect of testosterone treatment on constitutional and sexual symptoms in men with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: 3821.
 206. Gianatti EJ, Dupuis P, Hoermann R et al: Effect of testosterone treatment on glucose metabolism in men with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2014; **37**: 2098.
 207. Jones TH, Arver S, Behre HM et al: Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 2011; **34**: 828.
 208. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ et al: Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol* 2010; **73**: 602.
 209. Konaka H, Sugimoto K, Orikasa H et al: Effects of long-term androgen replacement therapy on the physical and mental statuses of aging males with late-onset hypogonadism: a multicenter randomized controlled trial in Japan (EARTH study). *Asian J Androl* 2016; **18**: 25.
 210. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD et al: Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. *Heart* 2004; **90**: 871.
 211. 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.
 212. Mathur A, Malkin C, Saeed B et al: Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men. *Eur J Endocrinol* 2009; **161**: 443.
 213. Orengo CA, Fullerton L and Kunik ME: Safety and efficacy of testosterone gel 1% augmentation in depressed men with partial response to antidepressant therapy. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005; **18**: 20.
 214. Seftel AD, Mack RJ, Secrest AR et al: Restorative increases in serum testosterone levels are significantly correlated to improvements in sexual functioning. *J Androl* 2004; **25**: 963.
 215. Steidle C, Schwartz S, Jacoby K et al: AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 2673.
 216. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ et al: Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 639.
 217. O'Connell MD, Roberts SA, Srinivas-Shankar U et al: Do the effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life persist six months after treatment in intermediate-frail and frail elderly men? *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 454.
 218. Tan WS, Low WY, Ng CJ et al: Efficacy and safety of long-acting intramuscular testosterone undecanoate in aging men: a randomised controlled study. *BJU Int* 2013; **111**: 1130.
 219. Jones SD Jr, Dukovac T, Sangkum P et al: Erythrocytosis and polycythemia secondary to testosterone replacement therapy in the aging male. *Sex Med Rev* 2015; **3**: 101.
 220. Wheeler KM, Smith RP, Kumar RA et al: A comparison of secondary polycythemia in hypogonadal men treated with clomiphene citrate versus testosterone replacement: a multi-institutional study. *J Urol* 2017; **197**: 1127.
 221. Fennell C, Sartorius G, Ly LP et al: Randomized cross-over clinical trial of injectable vs. implantable depot testosterone for maintenance of testosterone replacement therapy in androgen deficient men. *Clin Endocrinol* 2010; **73**: 102.

222. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ et al: Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol* 2013; **190**: 419.
223. Khera M, Bhattacharya RK, Blick G et al: Changes in prostate specific antigen in hypogonadal men after 12 months of testosterone replacement therapy: support for the prostate saturation theory. *J Urol* 2011; **186**: 1005.
224. Huang G, Travison T, Maggio M et al: Effects of testosterone replacement on metabolic and inflammatory markers in men with opioid-induced androgen deficiency. *Clin Endocrinol* 2016; **85**: 232.
225. Cherrier MM, Anderson K, Shofer J et al: Testosterone treatment of men with mild cognitive impairment and low testosterone levels. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2015; **30**: 421.
226. Hildreth KL, Barry DW, Moreau KL et al: Effects of testosterone and progressive resistance exercise in healthy, highly functioning older men with low-normal testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: 1891.
227. Kaufman JM, Miller MG, Garwin JL et al: Efficacy and safety study of 1.62% testosterone gel for the treatment of hypogonadal men. *J Sex Med* 2011; **8**: 2079.
228. McNicholas TA, Dean JD, Mulder H et al: A novel testosterone gel formulation normalizes androgen levels in hypogonadal men, with improvements in body composition and sexual function. *BJU Intl* 2003; **91**: 69.
229. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR et al: Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* 2016; **374**: 611.
230. Svartberg J, Agledahl I, Figenschau Y et al: Testosterone treatment in elderly men with subnormal testosterone levels improves body composition and BMD in the hip. *Int J Impot Res* 2008; **20**: 378.
231. Anderson JL, May HT, Lappe DL et al: Impact of testosterone replacement therapy on myocardial infarction, stroke, and death in men with low testosterone concentrations in an integrated health care system. *Am J Cardiol* 2016; **117**: 794.
232. Haring R, Volzke H, Steveling A et al: Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J* 2010; **31**: 1494.
233. Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D et al: Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2013; **169**: 725.
234. Ponholzer A, Madersbacher S, Rauchenwald M et al: Vascular risk factors and their association to serum androgen levels in a population-based cohort of 75-year-old men over 5 years: results of the VITA study. *World J Urol* 2010; **28**: 209.
235. Hackett G, Heald AH, Sinclair A et al: Serum testosterone, testosterone replacement therapy and all-cause mortality in men with type 2 diabetes: retrospective consideration of the impact of PDE5 inhibitors and statins. *Int J Clin Pract* 2016; **70**: 244.
236. Holmegard HN, Nordestgaard BG, Jensen GB et al: Sex hormones and ischemic stroke: a prospective cohort study and meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; **101**: 69.
237. Khurana KK, Navaneethan SD, Arrigain S et al: Serum testosterone levels and mortality in men with CKD stages 3-4. *Am J Kidney Dis* 2014; **64**: 367.
238. Chillaron JJ, Fernandez-Miro M, Albareda M et al: Age, insulin requirements, waist circumference, and triglycerides predict hypogonadotropic hypogonadism in patients with type 1 diabetes. *J Sex Med* 2015; **12**: 76.
239. Liu RT, Chung MS, Wang PW et al: The prevalence and predictors of androgen deficiency in Taiwanese men with type 2 diabetes. *Urology* 2013; **82**: 124.
240. Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y et al: Low testosterone level as a predictor of cardiovascular events in Japanese men with coronary risk factors. *Atherosclerosis* 2010; **210**: 232.

241. Shen YC and Chuang YC: The prevalence and predictors of androgen deficiency in Taiwanese men with lower urinary tract symptoms. *Urological Science* 2016; **27**: 83.
242. Cheung KK, Lau ES, So WY et al: Low testosterone and clinical outcomes in Chinese men with type 2 diabetes mellitus - Hong Kong diabetes registry. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; **123**: 97.
243. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA et al: Clinical review: endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 3007.
244. Beutel ME, Wiltink J, Hauck EW et al: Correlations between hormones, physical, and affective parameters in aging urologic outpatients. *Eur Urol* 2005; **47**: 749.
245. Blaya R, Thomaz LD, Guilhermano F et al: Total testosterone levels are correlated to metabolic syndrome components. *Aging Male* 2016; **2**: 85.
246. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G et al: Characteristics of compensated hypogonadism in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2014; **11**: 1823.
247. Corrigan FE 3rd, Al Mheid I, Eapen DJ et al: Low testosterone in men predicts impaired arterial elasticity and microvascular function. *Int J Cardiol* 2015; **194**: 94.
248. Fleishman SB, Khan H, Homel P et al: Testosterone levels and quality of life in diverse male patients with cancers unrelated to androgens. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 5054.
249. Garcia CE, Piqueras M, Huguet J et al: Hypertension, dyslipidemia and overweight are related to lower testosterone levels in a cohort of men undergoing prostate biopsy. *Int J Impot Res* 2012; **24**: 110.
250. Hall SA, Esche GR, Araujo AB et al: Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 3870.
251. Liao CH, Chiang HS and Yu HJ: Serum testosterone levels significantly correlate with nocturia in men aged 40-79 years. *Urology* 2011; **78**: 631.
252. Malan NT, Hamer M, Lambert GW et al: Sex hormones associated with subclinical kidney damage and atherosclerosis in South African men: The SABPA study. *J Hypertens* 2012; **30**: 2387.
253. Malan NT, Stalder T, Schlaich MP et al: Chronic distress and acute vascular stress responses associated with ambulatory blood pressure in low-testosterone African men: the SABPA study. *J Hum Hypertens* 2014; **28**: 393.
254. Martínez-Jabaloyas JM: Testosterone deficiency in patients with erectile dysfunction: when should a higher cardiovascular risk be considered? *J Sex Med* 2014; **11**: 2083.
255. Novo S, Iacona R, Bonomo V et al: Erectile dysfunction is associated with low total serum testosterone levels and impaired flow-mediated vasodilation in intermediate risk men according to the Framingham risk score. *Atherosclerosis* 2015; **238**: 415.
256. Rabijewski M, Papierska L, Kozakowski J et al: The high prevalence of testosterone deficiency in population of Polish men over 65 years with erectile dysfunctions. *Aging Male* 2012; **15**: 258.
257. Rabijewski M, Papierska L and Piatkiewicz P: The prevalence of prediabetes in population of Polish men with late-onset hypogonadism. *Aging Male* 2014; **17**: 141.
258. Rubinstein A and Carpenter DM: Elucidating risk factors for androgen deficiency associated with daily opioid use. *Am J Med* 2014; **127**: 1195.
259. Sharma R, Oni OA, Gupta K et al: Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J* 2015; **36**: 2706.
260. Shores MM, Arnold AM, Biggs ML et al: Testosterone and dihydrotestosterone and incident ischaemic stroke in men in the cardiovascular health study. *Clin Endocrinol* 2014; **81**: 746.
261. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW et al: Factors impacting all-cause mortality in prostate cancer brachytherapy patients with or without

- androgen deprivation therapy. *Brachytherapy* 2010; **9**: 42.
262. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Miner M et al: Testosterone deficiency: a determinant of aortic stiffness in men. *Atherosclerosis* 2014; **233**: 278.
263. Zheng R, Cao L, Cao W et al: Risk factors for hypogonadism in male patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2016; **2016**: 5162167.
264. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL et al: Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med* 2006; **166**: 1660.
265. Ganesh HK, Sarathi HA, George J et al: Prevalence of hypogonadism in patients with type 2 diabetes mellitus in an Asian Indian study group. *Endocr Pract* 2009; **15**: 513.
266. El Sakka AI: Impact of the association between elevated oestradiol and low testosterone levels on erectile dysfunction severity. *Asian J Androl* 2013; **15**: 492.
267. Shamim MO, Ali Khan FM and Arshad R: Association between serum total testosterone and body mass index in middle aged healthy men. *Pak J Med Sci* 2015; **31**: 355.
268. Cohen A, Lapin B, Wang CH et al: Variation in testosterone levels and health-related quality of life in men diagnosed with prostate cancer on active surveillance. *Urology* 2016; **94**: 180.
269. Bolam KA, Beck BR, Adlard KN et al: The relationship between BPAQ-derived physical activity and bone density of middle-aged and older men. *Osteoporosis Int* 2014; **25**: 2663.
270. Calderón B, Gómez-Martin JM, Vega-Piñero B et al: Prevalence of male secondary hypogonadism in moderate to severe obesity and its relationship with insulin resistance and excess body weight. *Andrology* 2016; **4**: 62.
271. Carrero J, Qureshi AR, Nakashima A et al: Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; **26**: 184.
272. Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P et al: Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**: 613.
273. Dhindsa S, Upadhyay M, Viswanathan P et al: Relationship of prostate-specific antigen to age and testosterone in men with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2008; **14**: 1000.
274. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M et al: Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 5462.
275. Farias JM, Tinetti M, Khoury M et al: Low testosterone concentration and atherosclerotic disease markers in male patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: 4698.
276. Ghazi S, Zohdy W, Elkhiat Y et al: Serum testosterone levels in diabetic men with and without erectile dysfunction. *Andrologia* 2012; **44**: 373.
277. Hackett GI, Cole NS, Deshpande AA et al: Biochemical hypogonadism in men with type 2 diabetes in primary care practice. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 2009; **9**: 226.
278. Hernandez-Mijares A, Garcia-Malpartida K, Sola-Izquierdo E et al: Testosterone levels in males with type 2 diabetes and their relationship with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease. *J Sex Med* 2010; **7**: 1954.
279. Kemp T and Rheeder P: The prevalence and association of low testosterone levels in a South African male, diabetic, urban population. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa* 2015; **20**: 41.
280. Kim JS, Kim BS, Jeon JY et al: Testosterone deficiency associated with poor glycemic control in Korean male diabetics. *Endocrinol Metab* 2014; **29**: 300.
281. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K et al: The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 712.
282. Laghi F, Antonescu-Turcu A, Collins E et al: Hypogonadism in men with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and quality of

- life. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **171**: 728.
283. Phillips AC, Gale CR and Batty GD: Sex hormones and cause-specific mortality in the male veterans: the Vietnam experience study. *QJM* 2012; **105**: 241.
284. Schipf S, Haring R, Friedrich N et al: Low total testosterone is associated with increased risk of incident type 2 diabetes mellitus in men: results from the study of health in Pomerania. *Aging Male* 2011; **14**: 168.
285. Sonmez A, Haymana C, Bolu E et al: Metabolic syndrome and the effect of testosterone treatment in young men with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol* 2011; **164**: 759.
286. Wang N, Han B, Li Q et al: Vitamin D is associated with testosterone and hypogonadism in Chinese men: results from a cross-sectional SPECT-china study. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; **13**: 74.
287. Zitzmann M, Brune M, Vieth V et al: Monitoring bone density in hypogonadal men by quantitative phalangeal ultrasound. *Bone* 2002; **31**: 422.
288. Qing XR, Wan CC, Shang XJ et al: Relative contributions of testosterone deficiency and metabolism syndrome at the risk of reduced quality of life: a cross-sectional study among Chinese mid-aged and elderly men. *Andrologia*. 2017; **49**: e12736.
289. Wehr E, Pilz S, Boehm BO et al: Low free testosterone is associated with heart failure mortality in older men referred for coronary angiography. *Eur J Heart Fail* 2011; **13**: 482.
290. Basaria S, Harman SM, Travison TG et al: Effects of testosterone administration for 3 years on subclinical atherosclerosis progression in older men with low or low-normal testosterone levels: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; **314**: 570.
291. Gianatti, EJ, Dupuis P, Hoermann Ret al: Effect of testosterone treatment on constitutional and sexual symptoms in men with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: 3821.
292. Morales A, Black A, Emerson L et al: Androgens and sexual function: a placebo-controlled, randomized, double-blind study of testosterone vs. dehydroepiandrosterone in men with sexual dysfunction and androgen deficiency. *Aging Male* 2009; **12**: 104.
293. Ng Tang Fui M, Hoermann R, Prendergast LA et al: Symptomatic response to testosterone treatment in dieting obese men with low testosterone levels in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int J Obes* 2017; **17**.
294. Tan WS, Low WY, Ng CJ et al: Efficacy and safety of long-acting intramuscular testosterone undecanoate in aging men: a randomised controlled study. *BJU Int* 2013; **111**: 1130.
295. Chiang HS, Hwang TI, Hsui YS et al: Transdermal testosterone gel increases serum testosterone levels in hypogonadal men in Taiwan with improvements in sexual function. *Int J Impot Res* 2007; **19**: 411.
296. Corona G, Isidori AM, Buvat J et al: Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. *J Sex Med* 2014; **11**: 1577.
297. Saad F, Yassin A, Doros G et al: Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies. *Int J Obes* 2016; **40**: 162.
298. Bolona ER, Uruga MV, Haddad RM et al: Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007; **82**: 20.
299. Amory JK, Watts NB, Easley KA et al: Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 503.
300. Bachman E, Travison TG, Basaria S et al: Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; **69**: 725.
301. Steidle C, Schwartz S, Jacoby K et al: AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body

- composition and sexual function. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 2673.
302. Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R et al: Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: a randomised controlled trial. *J Hepatol* 2016; **65**: 906.
 303. Ng Tang Fui M, Hoermann R, Prendergast LA et al: Symptomatic response to testosterone treatment in dieting obese men with low testosterone levels in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int J Obes* 2017; **41**: 420.
 304. Basurto L, Zarate A, Gomez R et al: Effect of testosterone therapy on lumbar spine and hip mineral density in elderly men. *Aging Male* 2008; **11**: 140.
 305. Brockenbrough AT, Dittrich MO, Page ST et al: Transdermal androgen therapy to augment EPO in the treatment of anemia of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 2006; **47**: 251.
 306. Dias JP, Shardell MD, Carlson OD et al: Testosterone vs. aromatase inhibitor in older men with low testosterone: effects on cardiometabolic parameters. *Andrology* 2017; **5**: 31.
 307. Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ et al: Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017; **177**: 471.
 308. Wang YJ, Zhan JK, Huang W et al: Effects of low-dose testosterone undecanoate treatment on bone mineral density and bone turnover markers in elderly male osteoporosis with low serum testosterone. *Int J Endocrinol* 2013; **2013**: 570413.
 309. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D et al: Effects of long-acting testosterone undecanoate on bone mineral density in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 36 months controlled study. *Aging Male* 2012; **15**: 96.
 310. Bhasin S, Storer TW, Javanbakht M et al: Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. *JAMA* 2000; **283**: 763.
 311. Neto WK, Gama EF, Rocha LY et al: Effects of testosterone on lean mass gain in elderly men: systematic review with meta-analysis of controlled and randomized studies. *Age (Dordr)* 2015; **37**: 9742.
 312. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA et al: Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2005; **63**: 280.
 313. Guo C, Gu W, Liu M et al: Efficacy and safety of testosterone replacement therapy in men with hypogonadism: a meta-analysis study of placebo-controlled trials. *Exp Ther Med* 2016; **11**: 853.
 314. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E et al: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest* 2016; **9**: 967.
 315. Vaughan C, Goldstein FC and Tenover JL: Exogenous testosterone alone or with finasteride does not improve measurements of cognition in healthy older men with low serum testosterone. *J Androl* 2007; **28**: 875.
 316. Pope HG Jr, Cohane GH, Kanayama G et al: Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; **160**: 105.
 317. Seidman SN, Orr G, Raviv G et al: Effects of testosterone replacement in middle-aged men with dysthymia: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2009; **29**: 216.
 318. Shores MM, Kivlahan DR, Sadak TI et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of testosterone treatment in hypogonadal older men with subthreshold depression (dysthymia or minor depression). *J Clin Psychiatry* 2009; **70**: 1009.
 319. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR et al: Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* 2016; **374**: 611.

320. Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ et al: Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. *JAMA* 2017; **317**: 717.
321. Heufelder AE, Saad F, Bunck MC et al: Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl* 2009; **30**: 726.
322. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS et al: Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006; **154**: 899.
323. Grossmann M, Hoermann R, Wittert G et al: Effects of testosterone treatment on glucose metabolism and symptoms in men with type 2 diabetes and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clin Endocrinol* 2015; **83**: 344.
324. Cai X, Tian Y, Wu T et al: Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Androl* 2014; **16**: 146.
325. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E et al: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest* 2016; **39**: 967.
326. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E et al: Therapy of endocrine disease: testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2016; **174**: R99.
327. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM et al: Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007; **82**: 29.
328. Ho CC, Tong SF, Low WY et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of long-acting testosterone treatment as assessed by the aging male symptoms scale. *BJU Int* 2012; **110**: 260.
329. Tong SF, Ng CJ, Lee BC et al: Effect of long-acting testosterone undecanoate treatment on quality of life in men with testosterone deficiency syndrome: a double blind randomized controlled trial. *Asian J Androl* 2012; **14**: 604.
330. Grimes DA, López LM, Gallo MF et al: Steroid hormones for contraception in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **3**: CD004316.
331. Liu PY, Swerdloff RS, Anawalt BD et al: Determinants of the rate and extent of spermatogenic suppression during hormonal male contraception: an integrated analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 1774.
332. Samplaski MK, Loai Y, Wong K et al: Testosterone use in the male infertility population: prescribing patterns and effects on semen and hormonal parameters. *Fertil Steril* 2014; **101**: 64.
333. Kohn TP, Louis MR, Pickett SM et al: Age and duration of testosterone therapy predict time to return of sperm count after human chorionic gonadotropin therapy. *Fertil Steril* 2017; **107**: 351.
334. Wenker EP, Dupree JM, Langille GM et al: The use of hCG-based combination therapy for recovery of spermatogenesis after testosterone use. *J Sex Med* 2015; **12**: 1334.
335. Coviello AD, Matsumoto AM, Bremner WJ et al: Low-dose human chorionic gonadotropin maintains intratesticular testosterone in normal men with testosterone-induced gonadotropin suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 2595.
336. Hsieh TC, Pastuszak AW, Hwang K et al: Concomitant intramuscular human chorionic gonadotropin preserves spermatogenesis in men undergoing testosterone replacement therapy. *J Urol* 2013; **189**: 647.
337. Raman JD and Schlegel PN: Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol* 2002; **167**: 624.

338. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD et al: Successful fertility treatment for Klinefelter's Syndrome. *J Urol* 2009; **182**: 1108.
339. Reifsnnyder JE, Ramasamy R, Hussein J et al: Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2012; **188**: 532.
340. Pavlovich CP, King P, Goldstein M et al: Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001; **165**: 837.
341. Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin* 1972; **22**: 232.
342. Morgentaler A: Testosterone therapy in men with prostate cancer: scientific and ethical considerations. *J Urol* 2013; **189**: S26.
343. Denmeade SR and Isaacs JT: Bipolar androgen therapy: the rationale for rapid cycling of supraphysiologic androgen/ablation in men with castration resistant prostate cancer. *Prostate* 2010; **70**: 1600.
344. Teply BA, Wang H, Lubner B et al: Bipolar androgen therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after progression on enzalutamide: an open-label, phase 2, multicohort study. *Lancet Oncol* 2018; **19**: 76.
345. Kaufman JM and Graydon RJ: Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2004; **172**: 920.
346. Agarwal PK and Oefelein MG: Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol* 2005; **173**: 533.
347. Khera M, Grober ED, Najari B et al: Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *J Sex Med* 2009; **6**: 1165.
348. Pastuszak AW, Pearlman AM, Lai WS et al: Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2013; **2**: 639.
349. Dai B, Qu YY, Kong YY et al: Kinetics of testosterone recovery in clinically localized prostate cancer patients treated with radical prostatectomy and subsequent short-term adjuvant androgen deprivation therapy. *Asian J Androl* 2013; **15**: 466.
350. Yoon FH, Gardner SL, Danjoux C et al: Testosterone recovery after prolonged androgen suppression in patients with prostate cancer. *J Urol* 2008; **180**: 1438.
351. Sarosdy MF: Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007; **109**: 536.
352. Balbontin FG, Moreno SA, Bley E et al: Long-acting testosterone injections for treatment of testosterone deficiency after brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2014; **114**: 125.
353. Morales A, Black AM and Emerson LE: Testosterone administration to men with testosterone deficiency syndrome after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: preliminary observations. *BJU Int* 2009; **103**: 62.
354. Pastuszak AW, Pearlman AM, Godoy G et al: Testosterone replacement therapy in the setting of prostate cancer treated with radiation. *Int J Impot Res* 2013; **25**: 24.
355. Pastuszak AW, Khanna A, Badhiwala N et al: Testosterone therapy after radiation therapy for low, intermediate and high risk prostate cancer. *J Urol* 2015; **194**: 1271.
356. Rhoden EL and 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.
357. Morgentaler A, Lipshultz LI, Bennett R et al: Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer. *J Urol* 2011; **185**: 1256.
358. Freedman J, Glueck CJ, Prince M et al: Testosterone, thrombophilia, thrombosis. *Transl Res* 2015; **165**: 537.
359. Baillargeon J, Urban RJ, Morgentaler A et al: Risk of venous thromboembolism in men receiving

- testosterone therapy. *Mayo Clin Proc* 2015; **90**: 1038.
360. Sharma R, Oni OA, Chen G et al: Association between testosterone replacement therapy and the incidence of DVT and pulmonary embolism: a retrospective cohort study of the veterans administration database. *Chest* 2016; **150**: 563.
361. Li H, Benoit K, Wang W et al: Association between use of exogenous testosterone therapy and risk of venous thrombotic events among exogenous testosterone treated and untreated men with hypogonadism. *J Urol* 2016; **195**: 1065.
362. Martínez C, Suissa S, Rietbrock S et al: Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 2016; **355**: i5968.
363. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE et al: Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 2013; **310**: 1829.
364. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK et al: Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One* 2014; **9**: e85805.
365. Layton JB, Meier CR, Sharpless JL et al: Comparative safety of testosterone dosage forms. *JAMA Intern Med* 2015; **175**: 1187.
366. Xu L, Freeman G, Cowling BJ et al: Testosterone therapy and cardiovascular events among men: A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med* 2013; **11**: 108.
367. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW et al: Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 2050.
368. Cheetham TC, An J, Jacobsen SJ et al: Association of testosterone replacement with cardiovascular outcomes among men with androgen deficiency. *JAMA Intern Med* 2017; **177**: 491.
369. Nair KS, Rizza RA, O'Brien P et al: DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med* 2006; **355**: 1647.
370. Borst SE, Yarrow JF, Conover CF et al: Musculoskeletal and prostate effects of combined testosterone and finasteride administration in older hypogonadal men: a randomized, controlled trial. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; **306**: E433.
371. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P et al: Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 2647.
372. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G et al: Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2014; **13**: 1327.
373. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF et al: Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann Pharmacother* 2014; **48**: 1138.
374. Moran LJ, Brinkworth GD, Martin S et al: Long-term effects of a randomised controlled trial comparing high protein or high carbohydrate weight loss diets on testosterone, SHBG, erectile and urinary function in overweight and obese men. *PLoS One* 2016; **11**: e0161297.
375. Boonchaya-Anant P, Laichuthai N, Suwannasrisuk P et al: Changes in testosterone levels and sex hormone-binding globulin levels in extremely obese men after bariatric surgery. *Int J Endocrinol* 2016; **2016**: 1416503.
376. Armamento-Villareal R, Aguirre LE, Qualls C et al: Effect of lifestyle intervention on the hormonal profile of frail, obese older men. *J Nutr Health Aging* 2016; **20**: 334.
377. Shiels MS, Rohrmann S, Menke A et al: Association of cigarette smoking, alcohol consumption, and physical activity with sex steroid hormone levels in US men. *Cancer Causes Control* 2009; **20**: 877.
378. Kumagai H, Zempo-Miyaki A, Yoshikawa T et al: Increased physical activity has a greater effect than reduced energy intake on lifestyle

- modification-induced increases in testosterone. *J Clin Biochem Nutr* 2016; **58**: 84.
379. Oshakbayev K, Dukenbayeva B, Togizbayeva G et al: Weight loss technology for people with treated type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nutr Metab* 2017; **14**: 11.
380. Khera M, Broderick GA, Carson CC, 3rd et al: Adult-onset hypogonadism. *Mayo Clin Proc* 2016; **91**: 908.
381. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 4030.
382. Lakshman KM, Kaplan B, Travison TG et al: The effects of injected testosterone dose and age on the conversion of testosterone to estradiol and dihydrotestosterone in young and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 3955.
383. Corona G, Rastrelli G, Forti G et al: Update in testosterone therapy for men. *J Sex Med* 2011; **8**: 639.
384. Aaronson AJ, Morrissey RP, Nguyen CT et al: Update on the safety of testosterone therapy in cardiac disease. *Expert Opin Drug Saf* 2011; **10**: 697.
385. World Health Organization: Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril* 1996; **65**: 821.
386. Kloner RA, Carson III C, Dobs A et al: Testosterone and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; **67**: 545.
387. Murray-Lyon IM, Westaby D and Paradinas F: Hepatic complications of androgen therapy. *Gastroenterology* 1977; **73**: 1461.
388. de Ronde W: Hyperandrogenism after transfer of topical testosterone gel: case report and review of published and unpublished studies. *Hum Reprod* 2009; **24**: 425.
389. Merhi ZO and Santoro N: Postmenopausal virilization after spousal use of topical androgens. *Fertil Steril* 2007; **87**: 976 e13.
390. Cavender RK and Fairall M: Precocious puberty secondary to topical testosterone transfer: a case report. *J Sex Med* 2011; **8**: 622.
391. Nelson D, Ho J, Pacaud D et al: Virilization in two pre-pubertal children exposed to topical androgen. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; **26**: 981.
392. FDA: Medication guide
393. Satonin DK, Ni X, Mitchell MI et al: Amount of testosterone on laundered clothing after use of testosterone topical 2% solution by healthy male volunteers. *J Sex Med* 2016; **13**: 187.
394. Coviello AD, Bremner WJ, Matsumoto AM et al: Intratesticular testosterone concentrations comparable with serum levels are not sufficient to maintain normal sperm production in men receiving a hormonal contraceptive regimen. *J Androl* 2004; **25**: 931.
395. Jarow JP and Zirkin BR: The androgen microenvironment of the human testis and hormonal control of spermatogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2005; **1061**: 208.
396. Adamopoulos DA, Nicopoulou S, Kapolla N et al: The combination of testosterone undecanoate with tamoxifen citrate enhances the effects of each agent given independently on seminal parameters in men with idiopathic oligozoospermia. *Fertil Steril* 1997; **67**: 756.
397. Bistritzer T, Lunenfeld B, Passwell JH et al: Hormonal therapy and pubertal development in boys with selective hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 1989; **52**: 302.
398. Vicari E, Mongioi A, Calogero AE et al: Therapy with human chorionic gonadotrophin alone induces spermatogenesis in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism--long-term follow-up. *Int J Androl* 1992; **15**: 320.
399. Liu PY, Wishart SM and Handelsman DJ: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of recombinant human chorionic gonadotropin on muscle strength and physical function and activity in older men with partial age-related androgen deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 3125.

400. Taylor F and Levine L: Clomiphene citrate and testosterone gel replacement therapy for male hypogonadism: efficacy and treatment cost. *J Sex Med* 2010; **7**: 269.
401. Kim ED, McCullough A and Kaminetsky J: Oral enclomiphene citrate raises testosterone and preserves sperm counts in obese hypogonadal men, unlike topical testosterone: restoration instead of replacement. *BJU Int* 2016; **117**: 677.
402. Wiehle RD, Fontenot GK, Wike J et al: Enclomiphene citrate stimulates testosterone production while preventing oligospermia: a randomized phase II clinical trial comparing topical testosterone. *Fertil Steril* 2014; **102**: 720.
403. Helo S, Ellen J, Mechlin C et al: A randomized prospective double-blind comparison trial of clomiphene citrate and anastrozole in raising testosterone in hypogonadal infertile men. *J Sex Med* 2015; **12**: 1761.
404. Burnett-Bowie SA, McKay EA, Lee H et al: Effects of aromatase inhibition on bone mineral density and bone turnover in older men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 4785.
405. Administration USFDA: Compounding Quality Act, Title I of the Drug Quality and Security Act, 2013.
406. Administration USFDA: Consumer update: The special risks of pharmacy compounding, 2007.
407. Administration USFDA: Report: Limited FDA survey of compounded drug products, 2003.
408. Pharmacy MSBo: Compounded drug testing report fiscal year 2006.
409. Administration USFDA: 2006 limited FDA survey of compounded drug products, 2006.
410. Grober ED, Garbens A, Bozovic A et al: Accuracy of testosterone concentrations in compounded testosterone products. *J Sex Med* 2015; **12**: 1381.
411. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D et al: Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2005; **63**: 381.
412. Miller J, Britto M, Fitzpatrick S et al: Pharmacokinetics and relative bioavailability of absorbed testosterone after administration of a 1.62% testosterone gel to different application sites in men with hypogonadism. *Endocr Pract* 2011; **17**: 574.
413. Roskos KV, Maibach HI and Guy RH: The effect of aging on percutaneous absorption in man. *J Pharmacokinet Biopharm* 1989; **17**: 617.
414. Feldmann RJ and Maibach HI: Percutaneous penetration of steroids in man. *J Invest Dermatol* 1969; **52**: 89.
415. Bucks DA, Maibach HI and Guy RH: Percutaneous absorption of steroids: effect of repeated application. *J Pharm Sci* 1985; **74**: 1337.
416. Bucks DA, McMaster JR, Maibach HI et al: Bioavailability of topically administered steroids: a "mass balance" technique. *J Invest Dermatol* 1988; **91**: 29.
417. Mazer N, Bell D, Wu J et al: Comparison of the steady-state pharmacokinetics, metabolism, and variability of a transdermal testosterone patch versus a transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Sex Med* 2005; **2**: 213.
418. Wang C, Berman N, Longstreth JA et al: Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site versus four sites: a general clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 964.
419. Morgentaler A, McGettigan J, Xiang Q et al: Pharmacokinetics and drying time of testosterone 2% gel in men with hypogonadism: a multicenter, open-label, single-arm trial. *Int J Impot Res* 2015; **27**: 41.
420. Grober ED, Khera M, Soni SD et al: Efficacy of changing testosterone gel preparations (Androgel or Testim) among suboptimally responsive hypogonadal men. *IntJImpot Res* 2008; **20**: 213.
421. Wang C, Ilani N, Arver S et al: Efficacy and safety of the 2% formulation of testosterone topical solution applied to the axillae in androgen-deficient men. *Clin Endocrinol* 2011; **75**: 836.

422. Dobs AS, McGettigan J, Norwood P et al: A novel testosterone 2% gel for the treatment of hypogonadal males. *J Androl* 2012; **33**: 601.
423. Kaufman JM, Miller MG, Fitzpatrick S et al: One-year efficacy and safety study of a 1.62% testosterone gel in hypogonadal men: results of a 182-day open-label extension of a 6-month double-blind study. *J Sex Med* 2012; **9**: 1149.
424. Meikle AW, Mazer NA, Moellmer JF et al: Enhanced transdermal delivery of testosterone across nonscrotal skin produces physiological concentrations of testosterone and its metabolites in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; **74**: 623.
425. Sandberg AA and Slaunwhite WR, Jr: Metabolism of 4-c14-testosterone in human subjects. I. Distribution in bile, blood, feces and urine. *J Clin Invest* 1956; **35**: 1331.
426. Hellman L and Rosenfeld RS: Metabolism of testosterone-1,2-3h in man. Distribution of the major 17-ketosteroid metabolites in plasma: relation to thyroid states. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; **38**: 424.
427. Arver S, Dobs AS, Meikle AW et al: Improvement of sexual function in testosterone deficient men treated for 1 year with a permeation enhanced testosterone transdermal system. *J Urol* 1996; **155**: 1604.
428. Mazer N, Bell D, Wu J et al: Comparison of the steady-state pharmacokinetics, metabolism, and variability of a transdermal testosterone patch versus a transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Sex Med* 2005; **2**: 213.
429. Raynaud JP, Legros JJ, Rollet J et al: Efficacy and safety of a new testosterone-in-adhesive matrix patch applied every 2 days for 1 year to hypogonadal men. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; **109**: 168.
430. Yu Z, Gupta SK, Hwang SS et al: Testosterone pharmacokinetics after application of an investigational transdermal system in hypogonadal men. *J Clin Pharmacol* 1997; **37**: 1139.
431. FDA: Androderm drug label information.
432. Dinsmore WW and Wyllie MG: The long-term efficacy and safety of a testosterone mucoadhesive buccal tablet in testosterone-deficient men. *BJU Int* 2012; **110**: 162.
433. 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**: 57.
434. 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.
435. Dobs AS, Matsumoto AM, Wang C et al: Short-term pharmacokinetic comparison of a novel testosterone buccal system and a testosterone gel in testosterone deficient men. *Curr Med Res Opin* 2004; **20**: 729.
436. Rogol AD, Tkachenko N and Bryson N: Natesto a novel testosterone nasal gel, normalizes androgen levels in hypogonadal men. *Andrology* 2016; **4**: 46.
437. Kaminetsky J, Jaffe JS and Swerdloff RS: Pharmacokinetic profile of subcutaneous testosterone enanthate delivered via a novel, prefilled single-use autoinjector: a phase II study. *Sex Med* 2015; **3**: 269.
438. Morgentaler A, Dobs AS, Kaufman JM et al: Long acting testosterone undecanoate therapy in men with hypogonadism: results of a pharmacokinetic clinical study. *J Urol* 2008; **180**: 2307.
439. Wang C, Harnett M, Dobs AS et al: Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial. *J Androl* 2010; **31**: 457.
440. 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.
441. Fennell C, Sartorius G, Ly LP et al: Randomized cross-over clinical trial of injectable vs. implantable depot testosterone for maintenance

- of testosterone replacement therapy in androgen deficient men. Clin Endocrinol (Oxf) 2010; **73**: 102.
442. Jockenhovel F, Minnemann T, Schubert M et al: Comparison of long-acting testosterone undecanoate formulation versus testosterone enanthate on sexual function and mood in hypogonadal men. Eur J Endocrinol 2009; **160**: 815.
443. Middleton T, Turner L, Fennell C et al: Complications of injectable testosterone undecanoate in routine clinical practice. Eur J Endocrinol 2015; **172**: 511.
444. Ong GS, Somerville CP, Jones TW et al: Anaphylaxis triggered by benzyl benzoate in a preparation of depot testosterone undecanoate. Case Rep Med 2012; **2012**: 384054.
445. Mackey MA, Conway AJ and Handelsman DJ: Tolerability of intramuscular injections of testosterone ester in oil vehicle. Hum Reprod 1995; **10**: 862.
446. Kaminetsky JC, Moclair B, Hemani M et al: A phase IV prospective evaluation of the safety and efficacy of extended release testosterone pellets for the treatment of male hypogonadism. J Sex Med 2011; **8**: 1186.
447. McCullough AR, Khera M, Goldstein I et al: A multi-institutional observational study of testosterone levels after testosterone pellet (Testopel®) insertion. J Sex Med 2012; **9**: 594.
448. Pastuszak AW, Mittakanti H, Liu JS et al: Pharmacokinetic evaluation and dosing of subcutaneous testosterone pellets. J Androl 2012; **33**: 927.
449. Connors W, Flinn K and Morgentaler A: Outcomes with the "V" implantation technique vs. standard technique for testosterone pellet therapy. J Sex Med 2011; **8**: 3465.

Apéndice A: Metodología para la Revisión de la Literatura Referente a Testosterona

Tal como ocurre con todos los documentos guía de la Asociación Urológica Americana (AUA, American Urological Association), las recomendaciones están basadas, siempre que sea posible, en la información extraída del reporte de evidencia, el cual fue generado por los expertos en metodología de la Clínica Mayo. El Desarrollo del reporte de la evidencia fue particularmente desafiante en el espacio referente a testosterona debido a la heterogeneidad en la literatura, dando como resultado dificultades al comparar los resultados a lo largo de los estudios. Conforme el lector profundice al leer esta guía; y, lo más importante, al revisar la literatura, deberá tenerse en mente que los estudios tienen una significativa variabilidad en diversas áreas, tales como la edad de los pacientes, el no controlar las comorbilidades concomitantes asociadas con los niveles bajos de testosterona, el uso de la testosterona total antes contra el empleo de la testosterona libre; y los puntos de corte para la testosterona utilizados para definir los niveles bajos. Ello se complica aún más con los problemas referentes a la metodología empleada en los laboratorios, tales como las horas del día en las cuales se analizaron las muestras de sangre, el número de valores chequeados y las pruebas utilizadas.

Se han publicado en las últimas décadas miles de artículos acerca de la deficiencia de testosterona y la terapia con testosterona. Para interpretar con exactitud la literatura publicada sobre testosterona, es importante revisar en una forma crítica los diversos aspectos del diseño de los estudios, incluyendo a la población evaluada, los criterios de inclusión/exclusión en los estudios, la duración del seguimiento, los criterios de valoración primarios, el reporte de los eventos adversos, el reporte estadístico y la relevancia clínica de los hallazgos.

Diseño de los Estudios. El diseño de los estudios es uno de los aspectos más importantes de cualquier investigación, debido a que define la confiabilidad de los resultados y la magnitud en la cual pueden ser extrapolados a otros grupos. Los meta-análisis de los estudios randomizados y controlados (RCT, randomized controlled trials) y de los estudios de cohortes proporcionan los niveles máximos de evidencia y confiabilidad, seguidos por los RCT individuales, las cohortes prospectivas, las cohortes

retrospectivas y los estudios observacionales.

Al revisar los resultados de los meta-análisis, es importante reconocer que la confiabilidad global depende de la calidad del estudio más débil que haya sido incluido en el análisis. Por ejemplo, los resultados de los meta-análisis que utilizan solamente RCTs por lo general son más contundentes en comparación con aquellos que también incluyen estudios de cohortes. Los meta-análisis que están restringidos para incluir exclusivamente RCTs pueden estar restringidos para incluir solamente un número pequeño de estudios; y habrían de excluirse estudios relevantes que podrían proporcionar un poder suficiente como para extraer conclusiones alternativas. Ello es particularmente relevante para la presente Guía, puesto que proporciona un contexto para las situaciones en donde las razones de probabilidades (odds ratios) y las diferencias promedio agrupadas pueden contradecir o dejar de sustentar los meta-análisis publicados.

Población del Estudio. Los factores individuales en los estudios, tales como la heterogeneidad y las características demográficas de la población del estudio, las comorbilidades de la misma y cómo son controladas en el análisis, así como los intervalos de confianza, también tienen un impacto en la calidad global de los estudios. Las poblaciones de los estudios en las investigaciones individuales incluidas en cualquier meta-análisis poseen un impacto significativo en la confiabilidad de los resultados. Las diferencias en la edad, la geografía, la fecha de la toma de muestra inicial (la prueba de inmunoensayo para la testosterona era la forma más comúnmente utilizada antes del año 2005), las condiciones comórbidas y los niveles iniciales y terapéuticos de testosterona a lo largo de los estudios introducen heterogeneidad en la población agrupada. Los lectores deberán reconocer que los enunciados de la Guía han sido generalizados, en un intento por proporcionar un documento útil, con el entendimiento de que ciertas poblaciones y escenarios clínicos habrán de caer por fuera de los criterios iniciales en los cuales se basaron los estudios. Los escenarios reales de los pacientes requerirán una adaptación individual, con variabilidad en los resultados esperados. También se subraya que los médicos tratantes deberán tener criterios de valoración específicos para los tratamientos que tengan en mente, con una monitorización regular de estos, a fin de asegurar que la terapia administrada esté justificada y sea efectiva.

Criterios para la Deficiencia de Testosterona y la Duración de los Estudios. Esta Guía incluyó solamente estudios en el meta-análisis que utilizaron un valor

matutino de testosterona total <350 ng/dL como criterio de inclusión. A pesar de tal estandarización, sigue habiendo una variabilidad significativa entre los estudios. El valor promedio de testosterona en la población de pacientes a lo largo de todos los estudios fue 249 ng/dL, pero ello no toma en cuenta que hubo algunos pacientes que ingresaron con niveles iniciales de testosterona que fueron más bajos; y puede haber sido más probable demostrar mayores mejoras en los síntomas en comparación con aquellos que ingresaron con niveles de testosterona más cercanos a los valores eugonadales, a la vez que aun cumplían con los criterios de inclusión⁴¹¹.

La duración de los estudios también es un factor significativo. La terapia con testosterona probablemente produce mejorías rápidas en algunos síntomas, mientras que otros requieren un curso más prolongado de tiempo para mostrar una mejoría²⁹⁷. Los RCTs comúnmente tienen una duración corta (<1 año), lo cual lleva a tener resultados de los estudios que pudieran tener un sesgo hacia una falta de beneficio en ciertos síntomas/signos, a la vez que no logran identificar un beneficio terapéutico, lo cual puede requerir un tiempo adicional para que se manifieste.

Criterios de Valoración Primarios, Eventos Adversos y Mediciones Estadísticas. Un aspecto importante en el diseño de los estudios corresponde a los criterios de valoración específicos y las mediciones objetivas empleadas para identificar los resultados. Los estudios a menudo tienen un poder específico y están diseñados para enfocar un criterio de valoración clave en la eficacia, tal como la mejoría en un síntoma particular; y no enfocarse en una mejora en los síntomas secundarios o en los eventos adversos. Si bien un objetivo de los meta-análisis es aumentar el poder de los estudios para identificar resultados significativos, ello a menudo trae como resultado una suerte de amalgama de estudios que pueden tener diferentes criterios de valoración primarios y secundarios; en consecuencia, reduciendo la confiabilidad de los resultados.

Más allá de la significancia estadística, la relevancia clínica es otro factor clave. Al analizar la literatura, es imperativo determinar si los resultados estadísticamente significativos son clínicamente relevantes o no. Por ejemplo, un estudio particular podría mostrar que la terapia con testosterona correlaciona con una mejoría estadísticamente significativa en los puntajes del Índice Internacional de la Función Eréctil (IIEF, International Index of

Erectile Function) en una población dada; sin embargo, el médico puede no percibir que ello tenga algún significado clínico para el paciente en términos de su calidad de vida o de su función sexual.

Apéndice B: Agentes Terapéuticos para el Tratamiento de la Deficiencia de Testosterona

Agentes Transdérmicos – Geles y Soluciones

Farmacocinética y Farmacodinámica. Los perfiles farmacocinéticos únicos en su género de las preparaciones transdérmicas de testosterona se relacionan con diversos factores, incluyendo al sistema de transporte (alcoholes u otros facilitadores de la penetración), la concentración, el área en la cual se aplican y la localización de la aplicación^{228, 412}. Se ha estimado en forma variable la solubilidad de los medicamentos transdérmicos, con la mayoría de los estudios que reportaron tasas de absorción sistémica que fluctuaron en el rango de 13–20%⁴¹³⁻⁴¹⁵. La aplicación repetida en el mismo lugar (después del lavado) no reduce la captación; y se ha demostrado que el empleo de un vendaje oclusivo aumenta la absorción en aproximadamente 2.5 veces^{415, 416}.

Los geles tópicos y los líquidos por lo general demuestran menos variabilidad en la captación y absorción al compararse contra otras terapias⁴¹⁷. Después de la aplicación, se alcanzan los niveles correspondientes al estado de equilibrio en un lapso de 24–72 horas, con los niveles de testosterona retornando a los valores iniciales dentro de 4 días tras la discontinuación^{418, 419}.

Estrategias de Dosificación. Los líquidos y los geles deberán aplicarse en piel limpia y seca; y no deberá lavarse el lugar de administración del tratamiento hasta el momento de la siguiente aplicación, a fin de optimizar la llegada del medicamento. Si se alcanzan niveles de testosterona insuficientes con un agente tópico, incluyendo con ajustes de las dosis, el reemplazo con otro agente tópico es una estrategia viable para el tratamiento⁴²⁰.

Eficacia. Las formulaciones tópicas en líquido y en gel tienen la capacidad de alcanzar niveles de testosterona en el rango normal en un 74–87% de los varones; y son relativamente similares entre las diversas preparaciones⁴²¹⁻⁴²³. Dados los variables perfiles de absorción en los pacientes, puede requerirse hacer ajustes de las dosis para alcanzar niveles terapéuticos apropiados. Actualmente no existe información consistente que demuestre que un agente alcance mayores niveles séricos en comparación con otros.

Efectos Adversos. Los efectos adversos

específicos para las preparaciones tópicas incluyen a las reacciones en el lugar de la aplicación (un 3–16% desarrollan eritema o rash); y el riesgo de transferencia. Deberá advertirse particularmente a los pacientes para no tener contacto con mujeres y niños después de la aplicación del gel, a fin de limitar la posibilidad de una transmisión inadvertida. Puede aliviarse la transferencia lavándose las manos, cubriendo con una tela el lugar de aplicación; y lavando la región antes de un contacto directo anticipado con otras personas.

Agentes Transdérmicos – Parches

Farmacocinética y Farmacodinámica. Los parches de testosterona consisten en una mezcla de testosterona, agentes para la penetración y una matriz gelatinosa separada de la piel por una membrana microporosa. Los estudios iniciales realizados con parches de testosterona demostraron aumentos en los niveles de la testosterona total, de un valor basal en 167 ng/dL hasta un máximo (pico) de 1,154 ng/dL a 5.7 horas, con una reducción a 490 ng/dL a lo largo de las siguientes 12 horas⁴²⁴. Después del retiro, la vida media observada de testosterona fue 116 minutos^{425, 426}. Un estudio multicéntrico conducido en una modalidad abierta confirmó que se reflejaba el ritmo circadiano cuando se aplicaba el parche en la noche, con un valor máximo matutino de 740 ng/dL y un valor mínimo (valle) para las horas de la noche en 213 ng/dL.⁴²⁷

Al aplicarse en el abdomen, el parche exhibe valores mínimos de testosterona ligeramente más bajos (a lo largo de 24 horas) en comparación con otros métodos de administración y algunos geles, observándose bioequivalencia para los valores promedio y máximos de testosterona⁴²⁸. Dos estudios randomizados y controlados (RCT, randomized controlled trials) compararon a los parches contra la administración de testosterona por la vía intramuscular (IM) y demostraron un mejor mantenimiento de los valores de testosterona dentro de los niveles fisiológicos normales; y una representación más cercana del ritmo circadiano natural^{181, 429}. Sin embargo, cabe señalar que las comparaciones de la farmacocinética entre cualquiera de las modalidades contra otra dependen de la dosificación y del esquema de administración. En el caso de los parches tópicos, los niveles de testosterona que se alcanzan se relacionan directamente con la cantidad de la superficie expuesta al medicamento⁴³⁰.

Estrategias en el Diseño. Los parches se encuentran disponibles actualmente en formulaciones de 2 y 4 mg, con una dosis inicial recomendada de 4

mg; y permitiéndose la titulación a 6 mg.

Eficacia. Los parches tienen la capacidad de alcanzar niveles de testosterona dentro de los rangos fisiológicos normales (2 parches cada 24–48 horas) en un 77–100% de los individuos, con >85% que alcanzaron valores >300 ng/dL^{181, 429}.

Efectos Adversos. El efecto adverso más común con los parches corresponde a las reacciones en el lugar de aplicación, las cuales han sido históricamente reportadas en hasta un 60% de los pacientes¹⁸¹. Otros efectos adversos incluyen a los siguientes: prurito, formación de vesículas en el lugar de aplicación y dolor lumbar⁴³¹. En comparación con los geles y soluciones tópicas, la tasa de transferencia probablemente es mínima.

Agentes Bucales

Una de las alternativas orales para la terapia con testosterona es la bolilla bucal de 30 mg y de liberación sostenida que se adhiere a la mucosa, la cual es aplicada en las encías superiores por encima de los dientes incisivos dos veces por día⁴³².

Farmacocinética. La absorción a través de la mucosa oral evita la desactivación por el hígado que es experimentada por otras formulaciones. La testosterona es liberada de la tableta en una manera similar a la del ritmo diario normal de la testosterona endógena, con niveles séricos que se elevan con rapidez después de la absorción bucal y alcanzándose los niveles máximos (pico) en la segunda dosis diaria de 12 horas. Ello restaura el nivel de testosterona circulante al rango fisiológico. El retiro del sistema da como resultado una caída rápida en los niveles de testosterona⁴³³.

Dosificación. La tableta de hidratación progresiva con una matriz que contiene 30 mg de testosterona es colocada en su posición en la encía por encima del canino derecho o izquierdo; y se mantiene en su posición durante aproximadamente 30 segundos. Se adhiere a la superficie buccal conforme se hidrata lentamente, tornándose suave y gelatinosa. Se administra dos veces por día, con 12 horas de diferencia⁴³².

Eficacia. En un estudio de 12 semanas de duración realizado en 82 varones, un 72.6% de los pacientes alcanzaron una concentración de testosterona total dentro del rango fisiológico en el estado de equilibrio⁴³⁴. Se comparó a los varones tratados con el agente contra un grupo de pacientes que recibieron 5

mg de una formulación de testosterona en gel; y no se observaron diferencias en los niveles séricos promedio de testosterona entre los dos grupos⁴³⁵. El estudio demostró que un 92% de los pacientes tratados con la forma bucal contra un 83% de los pacientes que recibieron el gel alcanzaron niveles de testosterona en el rango fisiológico.

Efectos Adversos. En estudios clínicos con una duración de hasta dos años, los efectos colaterales más comunes fueron los trastornos relacionados con las encías: irritación de las encías o de la boca (9.2%), sensibilidad en las encías (3.1%), dolor en las encías (3.1%) y edema en las encías (2%)⁴³². Otra limitación para esta terapia incluye el desplazamiento del dispositivo bucal durante la actividad física.

Gel Intranasal

Un gel de testosterona intranasal aplicado en forma tópica en la nariz fue aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, Food and Drug Administration) en el año 2014.

Farmacocinética. Después de la aplicación, la testosterona es absorbida a través de la mucosa nasal para alcanzar concentraciones máximas en alrededor de 40 minutos, con una vida media en el suero en el rango de 10–100 minutos.

Dosificación. Se proporciona el producto en un dosificador (bomba) con medidas que suministra 5.5 mg de testosterona por aplicación. La dosis recomendada es dos aplicaciones (una en cada fosa nasal) administradas tres veces por día.

Eficacia. En un estudio de 90 días de duración conducido en una modalidad abierta en 306 varones con deficiencia de testosterona que utilizaron dos aplicaciones (11 mg) del medicamento tres veces por día, se reportaron los resultados en 73 varones en el día 90. Sesenta y nueve de 73 varones (90%) tuvieron una concentración promedio de testosterona que estuvo dentro del rango normal especificado para el estudio (300–1,050 ng/dL). La concentración promedio de testosterona fue 421 ng/dL⁴³⁶.

Efectos Adversos. En el estudio clínico que llevó a la aprobación por la FDA, los efectos colaterales relacionados con la administración nasal incluyeron a los siguientes: rinoфарингитис, rinorrea y epistaxis, los cuales ocurrieron en 7–10% de los varones⁴³⁶.

Agentes Inyectables (de Acción Corta)

La testosterona inyectable está disponible en diversas formas, incluyendo preparaciones de acción corta y de acción prolongada. Si bien las inyecciones intramusculares (IM) son la ruta tradicional para los agentes inyectables, también se ha descrito a la ruta subcutánea (SQ) para los agentes de acción corta⁴³⁷.

Farmacocinética y Farmacodinámica. La farmacocinética de la terapia con testosterona de acción corta depende de la dosis, el intervalo y el método de administración (SQ contra IM). En un estudio que comparó directamente la farmacocinética de 2 dosis subcutáneas de enantato de testosterona que fueron inyectadas semanalmente (50 o 100 mg) y 1 concentración de enantato de testosterona inyectada una vez por la vía IM (200 mg), el medicamento administrado por la vía IM alcanzó la concentración pico máxima de testosterona (promedio, 2,261 ng/dL), seguido por la dosis de 100 mg por la vía SQ (1,345 ng/dL) y la dosis de 50 mg por la vía SQ (622 ng/dL)⁴³⁷. El nivel del tiempo hasta el pico se alcanzó ligeramente más rápido con la testosterona administrada por la vía IM (33 horas) en comparación con la dosis de 100 mg por la vía SQ (36 horas) y la dosis de 50 mg por la vía SQ (45 horas). La vida media de testosterona administrada por la vía IM también fue un poco más corta, 173 horas contra 240 horas para testosterona por la vía SQ. Los valores promedio de testosterona a lo largo de un periodo de tiempo de 7 días fueron 1,659, 896 y 422 ng/dL para testosterona administrada por las vías IM, la dosis de 100 mg por la vía SQ y la dosis de 50 mg por la vía SQ, respectivamente.

Estrategias para la Dosificación. No se ha definido una estrategia óptima de dosificación para las preparaciones de testosterona de acción corta por la vía IM. En general, se prefieren dosis más pequeñas administradas a intervalos más frecuentes antes que dosis más elevadas en administraciones menos frecuentes, a fin de limitar la duración del tiempo pasado por fuera (por encima o por debajo) del rango de referencia normal. A manera de ejemplo, se prefiere utilizar una dosis inicial de 100 mg por semana antes que 200 mg cada 2 semanas o 300–400 mg mensualmente.

No se ha establecido en definitiva el mejor momento para obtener las pruebas en sangre con fines de monitorización para testosterona administrada por la vía IM. Dada su vida media de aproximadamente siete días, es razonable obtener los niveles de testosterona a cuatro semanas después de haber iniciado la terapia. Históricamente, se han medido los niveles de

testosterona a mitad del ciclo (días tres a cuatro); sin embargo, tal protocolo de medición pierde la capacidad para definir los niveles máximos (pico) y mínimos (valle). Si bien hacer las pruebas a mitad del ciclo es conveniente para los pacientes, puede haber valor en medir los niveles pico (18–36 horas después de la inyección), puesto que es probable que los eventos adversos (por ejemplo, policitemia, hiperestrogenismo) estén por lo menos parcialmente relacionados con el nivel máximo. Del mismo modo, podría haber valor en definir el nivel mínimo (determinado antes de la inyección en el día uno), a fin de asegurar que los pacientes se mantengan en niveles terapéuticos a lo largo de todo el ciclo. Más aun, el concepto de 'choque de testosterona' (testosterone crash) es bien reconocido por los médicos, con las grandes diferencias entre los niveles máximos y mínimos que potencialmente llevan a los pacientes a tornarse sintomáticos hacia el final del ciclo, a pesar de tener niveles mínimos (valle) terapéuticos de testosterona.

Eficacia. En contraste con los agentes tópicos, en donde un porcentaje de los varones tienen dificultades en alcanzar niveles terapéuticos con los rangos estándar de las dosis, las preparaciones inyectables de testosterona están en capacidad de alcanzar niveles terapéuticos en casi cualquier escenario clínico. Sin embargo, en comparación con otros agentes, las inyecciones de acción corta pueden dar como resultado que haya un tiempo más prolongado en los rangos supraterapéutico y subterapéutico, lo cual puede tener un impacto en la eficacia global y en las frecuencias de los eventos adversos. Ello puede superarse alterando la dosis y la frecuencia de las inyecciones.

Efectos Adversos. Los efectos adversos que son más comunes con los agentes inyectables de acción corta incluyen a las reacciones locales en el lugar de la inyección (7–33%) y valores anormalmente elevados de hemoglobina/hematocrito (Hb/Hct) (19–44%; en promedio 1.6 mg/dL en el meta-análisis actual de los RCT)^{181, 182, 191, 194, 195, 201, 203-214, 216-218, 220, 299-301, 310}.

Agentes Inyectables (de Acción Prolongada)

Undecanoato de testosterona es la única terapia en inyección de acción prolongada disponible como una preparación de 750 mg (3 mL); y deberá administrarse en el consultorio, bajo supervisión.

Farmacocinética y Farmacodinámica. Se ha detallado en diversos estudios el perfil farmacocinético de la terapia con testosterona de acción prolongada administrada por la vía intramuscular (IM)⁴³⁸⁻⁴⁴⁰.

Morgentaler et al. reportaron los resultados de la preparación actualmente disponible (750 mg in 3 mL de aceite) administrada en las semanas 0 y 4 y cada 10 semanas en adelante⁴³⁸. Se alcanzaron las concentraciones máximas a un promedio de 7 días después de la inyección (rango, 4–42 días). Los resultados después de la administración de la tercera inyección demostraron que las medianas de los niveles máximos y mínimos de testosterona fueron 813 ng/dL y 317 ng/dL, respectivamente, con medianas globales de tales valores en 476 ng/dL durante el periodo de 10 semanas. Estos resultados son notables, puesto que demuestran una variabilidad mucho menor entre los niveles máximos y mínimos en comparación con las preparaciones de acción más corta^{441, 442}.

Ningún RCT ha comparado a la formulación actual de undecanoato de testosterona para la vía IM disponible en los EE.UU. contra otras terapias. Un estudio reportó una farmacocinética comparable entre enantato de testosterona por la vía IM (250 mg cada 3 semanas) y undecanoato de testosterona para la vía IM (1,000 mg cada 9 semanas, una dosis que solamente está disponible fuera de los Estados Unidos)⁴⁴⁰. Los resultados demostraron que enantato de testosterona para la vía IM alcanzó niveles mínimos de 239 ng/dL en comparación con 470 ng/dL con undecanoato de testosterona para la vía IM al final del ciclo de 10 semanas.

Estrategias para la Dosificación. La dosis de undecanoato de testosterona para la vía IM recomendada por el fabricante es 750 mg administrada en las semanas 0 y 4; y cada 10 semanas en adelante. Las dosis a 0 y 4 semanas representan el periodo de carga, seguido por la dosificación regular cada 10 semanas. Podrá considerarse una mayor individualización sobre la base de los niveles mínimos de testosterona al final de un ciclo de inyecciones de 10 semanas de duración. Para los valores mínimos de testosterona total <300 ng/dL, podrá reducirse el intervalo en 1 semana (9 semanas) hasta que se alcancen valores >300 ng/dL al final de un periodo de inyecciones. Para los valores mínimos de testosterona total >600 ng/dL, podrá prolongarse el intervalo en 1 semana (11 semanas) hasta que se observen niveles de testosterona total <600 ng/dL al final de un periodo de inyecciones.

Eficacia. La administración de 750 mg de undecanoato de testosterona por la vía IM en las semanas 0 y 4; y cada 10 semanas en Adelante mantuvo los niveles de testosterona total en el rango

de 300–1,000 ng/dL para un 94% de los varones⁴³⁸. Ningún varón experimentó valores máximos <300 ng/dL; y solamente un 5% tuvieron concentraciones <300 ng/dL durante las 10 semanas. Los niveles máximos promedio fueron 890 ng/dL, con un 92% de los varones que se mantuvieron por debajo de 1,500 ng/dL.

Efectos Adversos. Los efectos adversos más comunes asociados con undecanoato de testosterona administrado por la vía IM en una dosis de 750 mg cada 10 semanas incluyen al dolor en el lugar de la inyección, acné y fatiga (todos ≤5%)^{438, 439}. Se ha reportado la presencia de tos relacionada con la preparación en base a aceite, secundaria a microémbolos pulmonares (POME, pulmonary microemboli) y a reacciones al componente benzoato de bencilo^{438, 443, 444}. Debido a estos riesgos, la FDA ha emitido una advertencia en un recuadro en referencia a estos riesgos, la cual requiere que los profesionales de la salud realicen una evaluación del riesgo y que tengan una estrategia de mitigación certificada para administrar la terapia. Los pacientes deberán ser monitorizados durante 30 minutos en una facilidad de salud después de la inyección, a fin de monitorizar en busca de síntomas de POME o de síntomas de tipo anafiláctico.

Si bien los riesgos absolutos para el desarrollo de POME y de anafilaxis requieren un estudio continuo, los resultados de 342 pacientes sometidos a 3,022 inyecciones (1,000 mg en 4 mL) a lo largo de un periodo de 3.5 años demostraron que ocurrió POME después del 1.9% de las inyecciones (12% de los pacientes experimentaron por lo menos un POME), con episodios de tos que tuvieron una duración de 1–10 minutos⁴⁴³. Todos los episodios tuvieron un manejo conservador en la clínica, sin que se haya requerido oxígeno suplementario. No ocurrió ningún episodio de anafilaxis. Los hallazgos son similares a los del estudio sobre la farmacocinética previamente citado (750 mg en 3 mL), en el cual un paciente de 130 (<1%) experimentó tos con una duración de 10 minutos⁴³⁸. Cabe señalar que también puedan haberse observado hallazgos similares con otras preparaciones de testosterona en base a aceite, las cuales más a menudo son autoadministradas en el domicilio (típicamente con volúmenes más bajos de las inyecciones).⁴⁴⁵

Las inyecciones de testosterona de acción prolongada para la vía intramuscular también pueden dar como resultado frecuencias más elevadas de policitemia en comparación con las terapias tópicas, lo cual es consistente con otras terapias con testosterona de acción corta para la vía IM. En el meta-análisis actual de los RCT, testosterona de acción prolongada para la vía

IM dio como resultado un aumento promedio de 1.4 mg/dL en los niveles de hemoglobina, en comparación con 1.6 mg/dL con testosterona de acción corta para la vía IM, 0.9 mg/dL con las preparaciones transdérmicas; y 0.7 mg/dL con los parches tópicos^{182, 194, 195, 201, 203-214, 216-218, 299-301, 310}.

Gránulos subcutáneos

Las gránulos subcutáneos (SQ) de testosterona fueron desarrolladas inicialmente y aprobadas por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, Food and Drug Administration) en 1972; y fueron reformuladas en los Estados Unidos en el año 2008.

Farmacocinética y Farmacodinámica. El perfil farmacocinético único en su género de las gránulos de testosterona se debe a su estructura cristalina, la cual se disuelve lentamente en los espacios subcutáneos. Las gránulos individuales consisten en 75 mg de testosterona; y pueden combinarse a fin de administrar dosis variables de la terapia con testosterona.

Kaminetsky et al.⁴⁴⁶ proporcionaron la información inicial sobre la farmacocinética. Ellos seleccionaron el número de gránulos insertadas basándose en los niveles de testosterona y el Índice de Masa Corporal (BMI, body mass index); seis gránulos para un nivel inicial de testosterona total <315 ng/dL y un BMI <18.5, ocho gránulos para un BMI en 18.5-24.9, 10 gránulos para un BMI en 25-30; y 12 gránulos para un BMI >30. Los varones con un nivel de testosterona total <225 ng/dL recibieron 10 gránulos con un BMI <25 y 12 gránulos para un BMI ≥25. De los 30 pacientes enrolados, ninguno cumplió con los criterios para recibir 6 gránulos; y se implantó una mediana de 10 gránulos. Se alcanzaron los niveles máximos de testosterona total a 1 semana después de la implantación (845 ng/dL); y se mantuvieron hasta por lo menos la semana 4 (838 ng/dL), habiéndose suprimido la LH en la semana 4. Los porcentajes de varones con valores de testosterona total >315 ng/dL declinaron, de 100% a 86% a 4 semanas; y a 75% y 14% a 12, 20 y 24 semanas, respectivamente.

Los niveles máximos promedio de testosterona total son dependientes de las dosis, habiéndose observado promedios de 746, 866 y 913 ng/dL con la administración de 8, 10 y 12 gránulos (sin ajustes para el Índice de Masa Corporal)⁴⁴⁶. Sin embargo, la duración del efecto es similar; y es relativamente independiente de la dosificación. Estos hallazgos son sustentados por un estudio multi-institucional que

reportó que con dosis variables y diversos protocolos clínicos, la mayor parte de los varones requirió reimplantación después de cuatro meses, con todos los varones que retornaron a los niveles subterapéuticos a seis meses⁴⁴⁷.

Sobre la base de estos resultados iniciales, Kaminetsky y colaboradores realizaron un estudio de redosificación en el seguimiento, habiéndose administrado 2 gránulos menos si los niveles máximos de testosterona eran >1,000 ng/dL; y se administraban 2 gránulos adicionales cuando los niveles de testosterona eran <500 ng/dL. Con la nueva dosificación, los niveles promedio de testosterona cayeron a 275 ng/dL en la semana 16, con solamente un 32% de los pacientes que tuvieron niveles >315 ng/dL en dicho momento en el tiempo.

Estrategias para la Dosificación. Actualmente, la FDA recomienda colocar dos a seis gránulos cada tres a seis meses, lo cual ha sido la recomendación desde la aprobación de la presentación en gránulos en el año 1972. Sin embargo, estas recomendaciones no están basadas en las formulaciones actuales de testosterona en gránulos; y están en contraste con la información disponible sobre la farmacocinética. No se han descrito los protocolos definitivos para la dosificación^{446,447, 448}.

Deberán medirse los niveles de testosterona entre una a cuatro semanas después de la inserción⁴⁴⁶. Estos niveles máximos ('pico') facilitan hacer el ajuste del número futuro de gránulos: nivel máximo >1,000 ng/dL, reducir en 2 gránulos para la siguiente inserción; <500 ng/dL, aumentar en 2 gránulos. Los niveles subsecuentes de testosterona deberán ser evaluados alrededor de tres meses después de la implantación; y habrán de reevaluarse cada dos a cuatro semanas en adelante si se hallaran niveles terapéuticos persistentemente. Si bien no existe un consenso, es razonable hacer la reimplantación cuando los niveles de testosterona total sean <400 ng/dL. Debido a las variaciones al interior del mismo individuo, se recomienda obtener mediciones de los niveles de testosterona al final del ciclo, antes de la implantación, a fin de asegurar que los niveles hayan sido subterapéuticos⁴⁴⁶.

Eficacia. Los resultados de una serie multi-institucional a gran escala que utilizó diversos protocolos (el número de gránulos insertadas fluctuó entre 6 a >10), demostró niveles terapéuticos en el 100% de los varones a 4 semanas; y se mantuvieron los niveles >300 ng/dL a 4 meses. Es notable que la mayoría de los prescriptores decidieron utilizar ≥10 gránulos (63%), con un 27% de los casos que

recibieron 8-9 gránulos; y solamente un 10% de los casos usaron 6-7 gránulos. Ningún prescriptor utilizó cinco gránulos o menos, lo cual va en contraste con la dosificación recomendada por la FDA²²¹.

Efectos Adversos. Los eventos adversos de intensidad leve específicos a la inserción de gránulos por la vía subcutánea incluyeron a los siguientes: policitemia (48-50%), equimosis (32-36%), sensibilidad (20-32%), dolor (28-29%) e hinchazón (16-18%), habiéndose resuelto la totalidad de los eventos a 4 meses después de la inserción⁴⁴⁶. Los eventos adversos de nivel moderado fueron menos comunes (por ejemplo: dolor, 3%; eritema, 3%; equimosis, 7%) y mejoraron dentro de 1 semana. También es posible que ocurran extrusiones de las gránulos; y ello puede reducirse con el empleo de una técnica en V, en donde se crean 2 canales para la inserción de las gránulos; en consecuencia, manteniendo a la bolilla más superficial a >1 cm de distancia de la piel⁴⁴⁹. Los resultados de la técnica modificada fueron los siguientes: reducción de la extrusión (bajó de 7.5% a 0.8%), infección (bajó de 5% a 1.2%), dolor (bajó de 5% a 1.2%), pero se registró un incremento en la ocurrencia de hematomas (de 0% hasta 1.2%). Cabe señalar que las frecuencias de los hematomas no sufrieron ningún impacto por el uso de anticoagulantes (1.7%), aunque muchos profesionales son cautelosos en cuanto al empleo de gránulos en esta población. En una serie comparativa retrospectiva, la frecuencia de policitemia (Hematocrito >52%) con las gránulos también fue mayor (13%) en comparación con los geles tópicos (5%), pero fueron menores que lo registrado con los agentes de testosterona IM (19%) ($p= 0.03$)²²⁰.

Apéndice C: Pruebas Adjuntas		Respuesta del Médico
Prueba	Indicación	
Hormona Luteinizante en el Suero	La LH es una prueba apropiada de primera línea, conjuntamente con una nueva medición de los niveles de testosterona, para determinar la etiología de la deficiencia de testosterona. Un valor bajo o normal bajo de la LH apunta hacia un defecto secundario o central del hipotálamo/pituitaria (hipogonadismo hipogonadotrópico); en tanto que un valor elevado de la LH indica un defecto testicular primario (hipogonadismo hipergonadotrópico). La localización del defecto puede ser un factor importante para decidir si se realiza evaluación adicional en estos pacientes.	En los varones con niveles bajos de testosterona y valores bajos a normales bajos de LH, deberán medirse los niveles de prolactina. Los varones con niveles bajos a normales bajos de la LH son candidatos para el uso de SERMs en el manejo de su deficiencia de testosterona. Los varones con valores muy elevados de la LH (sin una causa obvia, tal como la quimioterapia) se encuentran en un mayor riesgo para tener el KS, el cual puede diagnosticarse utilizando un cariotipo.
Hormona Estimulante de los Folículos en el Suero	Los varones que están interesados en preservar su fertilidad ameritan la medición de los niveles iniciales de la FSH antes de iniciar los SERMs, la hCG, o los AI. La presencia de un nivel elevado de FSH sugiere una espermatogénesis anormal	Los varones con niveles elevados de la FSH deberán tomarse un análisis de semen. Los varones con niveles muy elevados de la FSH (sin una causa obvia, tal como la quimioterapia) se encuentran en un mayor riesgo para tener el KS, el cual puede diagnosticarse utilizando un cariotipo.
HbA1C en el Suero	Si bien la información que sustenta la relación entre la deficiencia de la testosterona y la diabetes es mixta, en los varones de edad media o avanzada con deficiencia de testosterona y obesidad, síndrome metabólico o exposición crónica a corticosteroides, deberá considerarse la medición de los niveles de la HbA1C.	Un valor anormal de la HbA1C deberá llevar a referir rápidamente al paciente (médico de atención primaria, internista, endocrinólogo) para una evaluación más detallada y manejo especializado.
Prolactina en el Suero	Los varones con niveles bajos de testosterona acompañados por valores bajos/normales bajos de la LH ameritan hacer la medición de la prolactina en el suero, a fin de investigar la presencia de hiperprolactinemia. Si la hormona citada estuviera levemente elevada (≤ 1.5 veces el límite superior de la normalidad), deberá repetirse la medición de los valores de la prolactina, para descartar una elevación espuria.	Si los niveles de prolactina estuvieran levemente elevados, deberán medirse nuevamente los valores de prolactina para descartar una elevación espuria. En los casos de niveles de prolactina persistentemente elevados, deberá considerarse referir al paciente con un endocrinólogo.
Estradiol en el Suero	Deberán medirse los niveles séricos de E2 en los pacientes con ginecomastia o síntomas de las mamas de base. Para aquellos varones que desarrollen ginecomastia o síntomas de las mamas estando en terapia con testosterona, la medición de los niveles de E2 es opcional.	Si los niveles de la E2 estuvieran persistentemente elevados (>40 pg/mL) al inicio, deberá referirse al paciente a un endocrinólogo. Para la ginecomastia/síntomas de las mamas que se desarrollen estando en terapia con testosterona, deberá considerarse un periodo de monitorización, puesto que los síntomas de las mamas a veces remiten. Si persistieran la ginecomastia/síntomas de las mamas estando en terapia con testosterona y estuvieran elevados los niveles de E2, podrá lograrse la reducción a través del ajuste de las dosis de la terapia con testosterona si los niveles de esta hormona con el tratamiento estuvieran en el rango superior de la normalidad. Si los niveles de la testosterona fueran bajos/normales, puede lograrse la reducción de los valores de E2 con el empleo de los AIs.

AI: aromatase inhibitor (inhibidor de la aromatasa); E2: estradiol; FSH: follicle-stimulating hormone (hormona estimulante de los folículos); hCG: human chorionic gonadotropin (gonadotropina coriónica humana); Hb: hemoglobina; Hct: hematocrito; KS: Klinefelter syndrome (síndrome de Klinefelter); LH: luteinizing hormone (hormona luteinizante); SERM: selective estrogen receptor modulator (modulador selectivo del receptor para estrógeno); SHBG: sex hormone-binding globulin (globulina ligadora de las hormonas sexuales).

Apéndice C: Pruebas Adjuntas		
Prueba	Indicación	Respuesta del Médico
MRI de la Pituitaria	Los varones con niveles de prolactina elevados en forma sostenida, niveles muy bajos de testosterona total (<1.50 ng/dL) y una falla no explicada en la producción de LH/FSH ameritan pasar por un estudio de MRI para identificar procesos en la silla turca (adenoma de la pituitaria, prolactinoma, enfermedades infiltrativas de la pituitaria) o en las inmediaciones de la misma.	El médico podrá decidir referir a estos pacientes a un endocrinólogo antes de solicitar un estudio de MRI, o podrá solicitar primero el estudio de MRI y referir al paciente solamente si hubieran anomalías. Para los médicos experimentados en el manejo de los prolactinomas, podrá prescribirse bromocriptina o cabergolina sin consultar con el endocrinólogo.
Densitometría Ósea	Los varones con deficiencia de testosterona se encuentran en un mayor riesgo de sufrir pérdida de la densidad ósea. Se amerita considerar un estudio de absorciometría de rayos X con energía dual (DEXA, dual energy X-ray absorptiometry), particularmente en los varones de edad media o mayores con una deficiencia severa de testosterona o en aquellos con una historia de fracturas óseas por traumatismos leves.	Se utilizan los resultados para evaluar la salud ósea inicial y si hubiera hallazgos anormales, para seguir los cambios a lo largo del tiempo si el paciente optara o no por recibir una terapia con testosterona. Los pacientes con osteoporosis deberán ser referidos al endocrinólogo.
Cariotipo	Deberá considerarse estudiar el cariotipo en los varones con hipogonadismo hipergonadotrópico no explicable. La anomalía cromosómica más comúnmente identificada es 47,XXY, también conocida como KS, aunque también pueden encontrarse otras anomalías cromosómicas.	En el caso de los médicos que no tienen experiencia en el manejo del KS, es aconsejable referir al paciente a un médico de mayor experiencia.
Hemoglobina/ Hematocrito	Antes de iniciarse la terapia con testosterona, todos los pacientes deberán pasar por una evaluación inicial de la Hemoglobina/Hematocrito.	Si el hematocrito inicial fuera >50%, el médico deberá posponer la terapia con testosterona hasta que se explique la etiología de dicha situación (policitemia vera, vivir en altitud elevada, apnea obstructiva del sueño, uso de tabaco). Estando en terapia con testosterona, un valor $\geq 54\%$ en el hematocrito amerita intervención. En los varones con niveles elevados de testosterona con el tratamiento, deberá intentarse hacer el ajuste de las dosis como manejo de primera línea. En los varones con niveles de testosterona normales bajos, se sugiere medir los valores de las SHBG y de testosterona libre utilizando una prueba confiable, tal como la diálisis de equilibrio. Si los niveles de SHBG fueran bajos y los niveles de testosterona libre fueran elevados, deberá considerarse hacer un ajuste de las dosis de la terapia con testosterona. Los varones con niveles bajos/normales de testosterona total y libre estando en tratamiento deberán ser referidos a un hematólogo para una evaluación especializada.
<p>AI: aromatase inhibitor (inhibidor de la aromatasa); E2: estradiol; FSH: follicle-stimulating hormone (hormona estimulante de los folículos); hCG: human chorionic gonadotropin (gonadotropina coriónica humana); Hb: hemoglobina; Hct: hematocrito; KS: Klinefelter syndrome (síndrome de Klinefelter); LH: luteinizing hormone (hormona luteinizante); SERM: selective estrogen receptor modulator (modulador selectivo del receptor para estrógeno); SHBG: sex hormone-binding globulin (globulina ligadora de las hormonas sexuales).</p>		

Apéndice D: La Terapia con Testosterona y el Riesgo para Desarrollar Eventos Adversos Cardíacos Mayores

Dada la naturaleza contradictoria de la evidencia, el Panel no puede señalar en definitiva que exista una asociación entre la terapia con testosterona y la ocurrencia subsecuente de MACE (eventos adversos cardíacos mayores [major adverse cardiac events]); y tampoco puede señalarse en definitiva que la terapia con testosterona esté asociada con una menor incidencia de MACE. Sin embargo, la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, Food and Drug Administration) agregó una advertencia en el rotulado de los productos que contienen testosterona tras haber revisado cinco estudios observacionales y dos meta-análisis de estudios randomizados y controlados (RCT, randomized controlled trials) que examinaron los efectos de la terapia con testosterona en los MACE.

Dos de los estudios y un meta-análisis apuntaron hacia un mayor riesgo para el Desarrollo de eventos cardiovasculares^{363, 364, 366}; dos no revelaron ningún riesgo cardiovascular risk^{233, 367}; y uno fue neutral con respecto al riesgo³⁷³. El meta-análisis de Corona³⁷², el cual demostró que no había un mayor riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares, no fue revisado oficialmente, pero fue tomado en consideración en el análisis final. Si bien el comité que revisó la evidencia concluyó que no había información suficiente como para señalar en definitiva que la terapia con testosterona representaba un riesgo cardiovascular significativo, la FDA, no obstante, solicitó a los fabricantes de productos con testosterona que añadan información en el rotulado de los mismos, en referencia a un posible mayor riesgo para que ocurra un infarto miocárdico o accidentes cerebrovasculares en los pacientes que estén empleando la terapia con testosterona.

Dos de los estudios retrospectivos incluidos en la revisión de la FDA señalaron un mayor riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares en los varones que reciben una terapia con testosterona. Vigen et al. (2013)³⁶³ condujeron un análisis retrospectivo de los pacientes que recibieron una prescripción de una terapia con testosterona después de haber sido sometidos a una angiografía coronaria. Los criterios de valoración incluyeron a la mortalidad por todas las causas, así como a los eventos cardiovasculares. Fueron excluidos los pacientes si habían estado recibiendo previamente una terapia con testosterona, si tenían un nivel de testosterona total >300 ng/dL, si

tenían un hematocrito inicial >50%, un valor del antígeno prostático específico (PSA, prostate specific antigen) ≥ 4 ng/mL, o si habían iniciado una terapia con testosterona después de haber sufrido un infarto miocárdico. A lo largo de una duración promedio de 27.5 meses, 1,223 varones recibieron una terapia con testosterona; y 7,486 recibieron placebo. En el grupo de terapia con testosterona, los resultados crudos revelaron una frecuencia de 2% para el infarto miocárdico y una frecuencia de 3% para los accidentes cerebrovasculares, en comparación con 6% y 6%, respectivamente, en los pacientes que no recibieron testosterona. Se utilizó un análisis estadístico complejo que empleó una metodología conocida como ponderación de propensión inversa estabilizada en el tratamiento (stabilized inverse propensity treatment weighting) para hacer el ajuste correspondiente a 50 variables potencialmente distorsionantes. Después de la aplicación de la metodología citada líneas arriba, el porcentaje acumulativo de pacientes que alcanzaron el criterio de valoración primario a 3 años después de la angiografía fue 25.7% con el tratamiento y 19.9% en el grupo que recibió placebo. Ello dio como resultado una razón de probabilidades (OR, odds ratio) calculada para desarrollar un evento cardiovascular en el grupo de terapia con testosterona de 1.29 (intervalo de confianza [IC]: 1.04–1.58; $p=0.02$), después de haber efectuado el ajuste para la presencia de enfermedad cardiovascular. Se publicaron dos erratas debido a la presencia de errores significativos en los resultados en el juego de resultados original. Tampoco está claro si todos los que recibieron una prescripción de testosterona realmente utilizó la medicación, considerando que un 17.6% de los pacientes en el grupo de tratamiento retiró solamente una prescripción. También hubo una documentación inadecuada de los niveles de testosterona con el tratamiento, con un 40% de los varones que no tuvieron pruebas de laboratorio documentadas después de haberse prescrito la terapia con testosterona.

Finkle et al. (2014)³⁶⁴ condujeron un análisis retrospectivo de la base de datos Truven de atenciones en salud ($n=55,593$); y compararon los eventos de infarto miocárdico no fatal en los varones que estaban recibiendo una terapia con testosterona contra aquellos que estaban recibiendo inhibidores de la PDE5. Los autores compararon la tasa de riesgo relativo (RRR, relative risk ratio) para desarrollar un infarto miocárdico dentro de un periodo de 90 días de haber recibido una prescripción de testosterona o de un inhibidor de la PDE5 (5 fosfodiesterasa, 5-phosphodiesterase) en comparación con el año anterior, cuando los pacientes

no estaban empleando ninguna medicación. Para los varones sin historia de enfermedad cardiovascular, la RRR para tener un infarto miocárdico en aquellos con una edad <65 años fue 0.91 (IC: 0.60, 1.37); y para los varones \geq 65 años de edad fue 2.41 (IC: 1.12, 5.17). Para los varones con una historia de enfermedad cardiovascular, los valores de la RRR fueron más sorprendentes: <65 años de edad, 2.07 (IC: 1.05, 4.11); y en los \geq 65 años, 1.91 (IC: 0.66, 5.5). Este análisis estuvo limitado en tanto en cuanto utilizó una base de datos de reclamos de seguros, tuvo un seguimiento abreviado; y comparó a la terapia con testosterona contra una clase de medicaciones (inhibidores de la PDE5) que se sabe son estabilizadores del endotelio y potencialmente cardioprotectores.

El meta-análisis por Xu, de 27 estudios randomizados y controlados con placebo señaló un aumento en el riesgo cardiovascular en los varones que empleaban una terapia con testosterona, aunque los resultados no tuvieron significancia estadística³⁶⁶. Un total de 2,994 varones fueron asignados en forma randomizada para recibir testosterona (n= 1,773) o placebo (n= 1,261) durante periodos desde 12 semanas hasta 3 años. Hubo un total de 115 eventos cardíacos en los varones que recibieron el tratamiento y 65 en el grupo que recibió placebo (OR= 1.54; IC: 1.09, 2.18). Se incluyeron en estos eventos 33 defunciones, 22 de las cuales ocurrieron en varones que estaban recibiendo una terapia con testosterona; y 11 en los grupos que recibieron placebo. Una estratificación de los estudios de acuerdo con sus fuentes de financiamiento demostró que aquellos que fueron patrocinados por compañías farmacéuticas (n= 13) tuvieron probabilidades más bajas de desarrollar un evento cardiovascular en los pacientes tratados con testosterona (OR= 0.89; IC: 0.50, 1.60), en tanto que aquellos que no fueron financiados por la industria mostraron que el riesgo para desarrollar un evento cardiovascular estando con la terapia con testosterona fue mayor (OR= 2.06; IC: 1.34, 3.17). A pesar de la naturaleza homogénea de los estudios incluidos, se observe que hubo un riesgo de sesgo de publicación, puesto que es posible que los estudios que favorecen a la terapia con testosterona pudieran permanecer sin publicarse. Otras limitaciones incluyeron a la posible naturaleza subjetiva en el reporte de algunos eventos adversos.

A la inversa, los estudios por Shores³⁶⁷, Muraleedharan²³³ y Baillargeon³⁷³ determinaron que no hubo un mayor riesgo para desarrollar MACE en los

varones que estaban recibiendo una terapia con testosterona. El trabajo de Shores fue un estudio observacional realizado en 1,031 varones (edad promedio, 62.1 años) con niveles de testosterona total <250 ng/dL (promedio, 181 ng/dL). A lo largo de un periodo con una media de 41 meses, se reportó que 398 estaban recibiendo una terapia con testosterona, en tanto que 631 no estaban con dicha terapia. La mortalidad en los varones tratados con testosterona fue 10.3% (tasa de mortalidad de 3.4 defunciones/1,000 personas-años) en comparación con 20.7% (5.7 defunciones/1,000 personas-años) en los varones que no estaban recibiendo el tratamiento (p<0.0001). Después de hacer el ajuste para los factores distorsionantes, la terapia con testosterona se mantuvo asociada con un menor riesgo de muerte (HR: 0.61; IC 0.42, 0.88).

El estudio por Muraleedharan evaluó a varones con diabetes de tipo 2 y estratificó a la población (n= 581; edad promedio, 59 años) en aquellos que tenían niveles normales de testosterona (>300 ng/dL, n= 343) y niveles bajos de testosterona (<300 ng/dL, n= 238). De los varones con niveles bajos de testosterona, 64 recibieron tratamiento en gel o en inyecciones IM durante 42 meses; y fueron seguidos durante cerca de 6 años. En el momento en el tiempo correspondiente a 6 meses, hubo 34 defunciones por enfermedad cardiovascular (17 en cada grupo); y tasas de mortalidad global de 17.2% y 9% en los grupos con niveles bajos y normales de testosterona, respectivamente. Al comparar las probabilidades de sobrevivir, hubo una reducción significativa en la sobrevida en el grupo con niveles bajos de testosterona en comparación con los que tuvieron niveles normales de testosterona (HR ajustada = 2.02; IC: 1.2, 3.4; p<0.01). Más aun, una comparación de pacientes en tratamiento contra los que no estuvieron recibiendo la terapia demostró que la HR para una menor sobrevida fue 2.3 (IC: 1.3, 3.9; p<0.01). Se encontró que los aumentos en la mortalidad fueron independientes de la edad, el BMI, una enfermedad cardiovascular preexistente, un estado de fumador habitual y una terapia con estatinas. Los autores reconocieron que los pacientes tratados tuvieron una deficiencia de testosterona que fue más severa, lo cual puede haber dado como resultado un sesgo de tratamiento.

Finalmente, el estudio por Baillargeon demostró que la terapia con testosterona no estuvo asociada con un mayor riesgo de sufrir un infarto miocárdico (razón de riesgos [HR, hazard ratio]= 0.84; IC: 0.69–1.02). Los autores condujeron un análisis retrospectivo de 6,355

beneficiarios del sistema Medicare que recibieron por lo menos 1 inyección de testosterona (número promedio de inyecciones a lo largo de todo el periodo de estudio: 8.2); y los aparearon con 19,065 varones que no habían recibido una terapia con testosterona en los 12 meses precedentes. Si bien se tomó en cuenta la presencia de distorsionantes en el análisis, no se hizo el control ni se evaluaron las medicaciones concurrentes que puedan haber reducido el riesgo para sufrir un infarto miocárdico u otras terapias con testosterona empleadas por fuera del protocolo del estudio.

Desde la advertencia de la FDA en el año 2015, otros estudios no han podido demostrar un riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares en los pacientes que reciben una terapia con testosterona. Los Estudios T (T-Trials) (2017)²²⁹ asignaron en forma randomizada a 790 varones (edad promedio, 72 años) para recibir testosterona en gel (n= 395) o placebo (n= 395) durante 1 año, para medir el efecto de la testosterona en el funcionamiento físico y sexual, así como en la vitalidad de los pacientes. Más de la mitad de los varones eran obesos (BMI >30); y un 70% tenían hipertensión documentada al inicio. Al final del periodo de tratamiento con una duración de un año, dos varones del grupo de tratamiento tuvieron un infarto miocárdico definido; y no se registró ningún caso de esta condición en el grupo que recibió placebo. Durante el año de seguimiento subsecuente, se determinó que ocho varones del grupo que recibió placebo y un varón que había estado con el tratamiento tuvieron un infarto miocárdico definido. Si bien el estudio no tuvo el poder para detectar los eventos cardiovasculares como criterio de valoración primario, los autores no detectaron un mayor riesgo en el grupo tratado con testosterona.

ABREVIATURAS

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists / Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos	IM	Intramuscular
ADAM	Androgen Deficiency in the Aging Male / Deficiencia de Andrógenos en el Varón que Envejece	KS	Klinefelter syndrome / Síndrome de Klinefelter
ADT	Androgen deprivation therapy / Terapia de privación de andrógenos	LCMS	Liquid chromatography/mass spectrometry – Cromatografía en líquidos / Espectrometría de masa
AI	Aromatase inhibitor / Inhibidor de la aromatasa	LH	Luteinizing Hormone / Hormona Luteinizante
AMS	Aging Male Survey / Encuesta en los Varones que Envejecen	LTBF	Low-trauma bone fracture / Fractura ósea por un traumatismo leve
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease / Enfermedad cardiovascular aterosclerótica	MACE	Major adverse cardiac event / Evento adverso cardíaco mayor
AUA	American Urological Association / Asociación Urológica Americana	MMAS	Massachusetts Male Aging Study / Estudio sobre el Envejecimiento de los Varones en Massachusetts
BMD	Bone mineral density / Densidad mineral ósea	PIN	Prostatic intraepithelial neoplasia / Neoplasia intraepitelial prostática
BMI	Body mass index / Índice de masa corporal	POME	Pulmonary microemboli / Microémbolos pulmonares
CDC	Centers for Disease Control / Centros para el Control de Enfermedades	QoL	Quality of life / Calidad de vida
CV	Coefficient of variation / Coeficiente de variación	RA	Rheumatoid arthritis / Artritis reumatoide
CVD	Cardiovascular disease / Enfermedad cardiovascular	RCT	Randomized controlled trial / Estudio randomizado y controlado
DEXA	Dual-energy X-ray absorptiometry / Absorciometría con Rayos X de Energía Dual	RP	Radical prostatectomy / Prostatectomía radical
E2	Estradiol	RRR	Relative risk ratio / Tasa de riesgo relativo
ED	Erectile dysfunction / Disfunción eréctil	RT	Radiation therapy / Terapia con radiación
EMAS	European Male Aging Study / Estudio Europeo sobre el Envejecimiento de los Varones	SERM	Selective estrogen receptor modulator / Modulador selectivo del receptor para estrógeno
FSH	Follicle stimulating hormone / Hormona estimulante de los folículos	SHBG	Sex hormone-binding globulin / Globulina ligadora de las hormonas sexuales
Hb	Hemoglobin / Hemoglobina	SQ	Subcutaneous / Subcutáneo (a)
Hct	Hematocrit / Hematocrito	T:E	Testosterone:estradiol ratio / Relación testosterona/estradiol
hCG	Human chorionic gonadotropin / Gonadotropina coriónica humana	TMSC	Total motile sperm count / recuento total de espermatozoides móviles
HDL	High-density lipoproteins / Lipoproteínas de alta densidad	TOM	Testosterone in Older Men / Testosterona en los Varones de Edad Avanzada
IIEF	International Index of Erectile Function / Índice Internacional de la Función Eréctil	VTE	Venothrombotic event / Evento de tromboembolismo venoso