



75 aniversario

75 anniversary

ANDROPAUSIA. ¿MITO O REALIDAD?**Terapia de reemplazo hormonal en el hombre mayor****ANDROPAUSE. MYTH OR REALITY?****Hormonal replacement therapy in the aging male**

Dres. Rey Valzacchi, G.*; Giúdice, C.; Gueglio, G.; Damia, O; Schiappapietra, J.

RESUMEN: *Los niveles de testosterona plasmática disminuyen con el correr de los años, calculándose que en un 20-30% de los hombres mayores de 60 años tienen valores por debajo de lo normal. Este estado de déficit ha sido denominado PADAM (déficit parcial de andrógenos en hombres de edad). Los andrógenos en el adulto actúan sobre varias estructuras, como el hueso, el músculo, la hematopoyesis y la función sexual. La terapia de reemplazo hormonal puede realizarse con medicación oral o inyectable, debiendo valorarse los riesgos potenciales, especialmente sobre la próstata, lo que requiere un estricto monitoreo.*

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 64, N° 1, Pág. 18, 1999)

Palabras clave: Andrógenos; Testosterona; Andropausia; Terapia de reemplazo hormonal.

SUMMARY: *Serum testosterone lowers its levels as time goes by. It has been estimated that 20-30% of men over 60 years old have levels of testosterone. This situation has been called PADAM (partial androgen deficiency in the aging male). In the adult male androgens act on different structures such as bone, muscle, hematopoiesis and sexual function. Hormonal supplementation may be accomplished with oral or parenteral preparations. A very close prostatic check up must be done in order to avoid unnecessary risks.*

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 64, N° 1, Pag. 18, 1999)

Key words: Androgens; Testosterone; Andropause; Hormonal replacement therapy.

INTRODUCCION

¿Existe en el hombre un análogo a la menopausia en la mujer? En los hombres de edad avanzada es común la presencia de estados de ansiedad, irritabilidad, in-

somnio y sudoración excesiva, e incluso sofocos, síntomas que nos recuerdan al síndrome menopáusico de las mujeres. Sin embargo, sabemos que en éstas existe la pérdida de la función reproductiva, fenómeno que no se da en los hombres, en los cuales en cambio se va produciendo una disminución *progresiva* de la fertilidad, acompañada de signos como una disminución del vello corporal sexual, pérdida de masa y fuerza muscular, y reducción de la resistencia física, libido y actividad sexual, junto con un aumento en la frecuencia de aparición de impotencia. Si bien estos cuadros pueden deberse a múltiples factores, uno de los principales es

* Servicio de Urología. Hospital Italiano
Gascón 450, (1181) Buenos Aires, Argentina
Tel. 4958-4922
e-mail: gastonrey@connmed.com.ar

la disminución en los niveles de la hormona masculina, la *testosterona*.

Los niveles de testosterona en la sangre de los hombres va disminuyendo con el correr de los años; sin embargo, no en todos los hombres se producen niveles tan bajos como para producir síntomas. En un estudio realizado se encontró que la testosterona estaba por debajo de los niveles normales en el 1% de los hombres entre los 20 y los 40 años, en un 7% de hombres entre los 40 y los 60 años, en un 20% en hombres entre 60 y 80 años, y en el 35% de los hombres de más de 80 años⁽¹⁾.

Este estado de déficit hormonal ha sido denominado con el término PADAM (que significa déficit parcial de andrógenos en hombres de edad, del inglés *partial androgen deficit in aging male*). Este término permite una mejor definición y caracterización, ya que a diferencia de las mujeres, donde todas ellas entran luego de una determinada edad en menopausia, en los hombres, tal como dijimos, la disminución en la producción hormonal es progresiva, siendo algunos hombres los que tendrán síntomas.

La sustitución con testosterona en hombres con bajos niveles de esta hormona logra un bienestar general, con mayor energía, masa y fuerza muscular, y restablecimiento óseo y de la función sexual.

Sin embargo, no todos los hombres requieren un suplemento de testosterona, hoy se considera que deben hacerlo aquellos con síntomas atribuibles a bajos niveles de esta hormona. Asimismo, los hombres que reciben esta medicación deben efectuar controles periódicos para detectar posibles consecuencias de la administración de la testosterona, como pueden ser el aumento del tamaño de la próstata, el incremento de los lípidos, etc.

Actualmente la testosterona está disponible en la Argentina en preparados de administración oral o inyectables. En corto tiempo se podrá disponer de parches transdérmicos, que se aplican en distintas partes del cuerpo y van produciendo la liberación de la hormona, permitiendo el logro de niveles más fisiológicos.

En esta revisión evaluaremos los efectos del déficit androgénico y la terapia de reemplazo hormonal con sus indicaciones, riesgos y contraindicaciones.

Efectos biológicos de los andrógenos

La acción de los andrógenos sobre órganos blanco depende de la edad del desarrollo del hombre. Por ejemplo, los andrógenos durante la vida fetal son importantes para la diferenciación del conducto de *Wolff* y la masculinización de los genitales externos. Durante la pubertad los andrógenos causan retención de nitrógeno, estimulando el crecimiento puberal, el incremento peneano y laríngeo, y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. En el adulto, los andrógenos son requeridos para la función sexual normal, la conservación de los caracteres sexuales secundarios, la espermatogénesis normal, y el mantenimiento de la

hematopoyesis normal y de la masa muscular y ósea.

Andrógenos y hueso: Los cambios óseos y la osteoporosis en el hombre han recibido una atención limitada. El impacto de osteoporosis en hombres está siendo tomado más en consideración desde el momento en que hay un incremento en la expectativa de vida.

Tanto en estudios transversales como longitudinales de hombres sanos se ha visto una pérdida de masa ósea con la edad⁽²⁻⁴⁾. La tasa de pérdida de hueso vertebral en hombres ha sido de 1,2% por año en estudios transversales, y de 2% por año en estudios longitudinales. El hueso cortical se pierde menos rápidamente, con una tasa de 0,2 a 1% por año. No existen al momento estudios que comparen la tasa de pérdida ósea en hombres mayores hipogonádicos con respecto a hombres mayores eugonádicos. Sin embargo, el hipogonadismo crónico se considera una causa de osteoporosis⁽⁵⁾ y un factor de riesgo para las fracturas⁽⁶⁾.

Los estudios de niveles de andrógenos y densidad ósea han dado resultados conflictivos. Datos histomorfológicos de hueso en hombres jóvenes hipogonádicos sugieren que los andrógenos tienen un impacto sobre la formación ósea y la reabsorción. Los hombres jóvenes hipogonádicos tienen una densidad ósea cortical y trabecular menor que en hombres de edad similar eugonádicos⁽⁷⁾, y la castración o el tratamiento con análogos de LH. RH en hombres ha conducido a una rápida declinación de la densidad ósea vertebral. Varios estudios han mostrado que hombres mayores que son hipogonádicos tienen un riesgo incrementado para las fracturas óseas⁽⁸⁾.

La utilización del reemplazo androgénico sobre el hueso en hombres jóvenes hipogonádicos ha mostrado un incremento en la formación del hueso, tanto del hueso cortical como vertebral.

Andrógenos y músculo: Los estudios transversales y longitudinales en hombres normales muestra que en hombres mayores existe un incremento en la grasa corporal central y superior, una disminución en la masa muscular, un incremento en el tejido muscular fibroso, y una reducción en el estiramiento muscular^(9,10). Posiblemente estos cambios sean multifactoriales. Se sabe que los andrógenos tienen un efecto anabólico, y posiblemente influyan en algunos de los cambios previamente mencionados.

En animales existen datos de que los andrógenos mantienen la composición corporal, y que luego de la castración existe una declinación en la masa muscular que se revierte con la administración de andrógenos⁽¹¹⁾. El cultivo de mioblastos con andrógenos estimula la mitosis y el metabolismo⁽¹²⁾.

El reemplazo de testosterona en hipogonádicos muestra un incremento en la masa muscular. Y en hombres eugonádicos la adición de testosterona incrementa la síntesis proteica en el músculo⁽¹³⁾.

Andrógenos y hematopoyesis: Está bien documen-

tado el efecto estimulante de la hematopoyesis de los andrógenos⁽¹⁴⁾. Se sabe que estimula al riñón para que produzca eritropoyetina, y puede también actuar directamente sobre las células basales de la hematopoyesis.

Los hombres adultos tienen valores de hematócrito mayores que en las mujeres, y esta diferencia no suele verse antes de la prepubertad⁽¹⁵⁾.

Los hipogonádicos tienen niveles más bajos de glóbulos rojos que los correspondientes a su edad, y esto se corrige con el aporte de testosterona.

Andrógenos y función sexual: Los andrógenos actúan sobre el sistema nervioso central, manteniendo la libido. En hipogonádicos el deseo sexual se presenta muy disminuido, aunque se ha descrito actividad sexual en hombres castrados, y esto se debe a que en el deseo sexual aparte de los niveles de testosterona existen otros factores que lo promueven⁽¹⁶⁾.

Si bien fue muy controvertido el rol de la testosterona en la función sexual, hoy se sabe que esta hormona mantiene la actividad de una enzima, la oxidonitrosintetasa, que conserva en los cuerpos cavernosos los niveles de óxido nítrico, que actúa como sustancia relajante del músculo liso para permitir la erección.

Indicaciones de tratamiento con andrógenos _____

La terapia de reemplazo hormonal con testosterona requiere inicialmente un diagnóstico de hipogonadismo. Si bien este cuadro está bastante bien caracterizado tanto en su instalación pre o postpuberal, con el avance de la edad los síntomas pueden ser difíciles de reconocer porque ellos pueden ser atribuidos al proceso normal de envejecimiento. Las características del déficit de testosterona son la disminución en la libido, las fantasías sexuales y las erecciones matinales, una merma en la actividad física e intelectual con rápida fatiga con cambio en el estado anímico. Puede presentarse una disminución en la masa muscular, y en la densidad ósea con tendencia a las fracturas. Otro dato posible es encontrar anemia, que a veces puede ser el único hallazgo.

Para el diagnóstico de hipogonadismo es fundamental la determinación de los niveles de testosterona y testosterona biodisponible, que deberán estar por debajo de los valores de referencia para la edad. En hombres obesos la medición de la proteína transportadora de andrógenos (SHBG) podrá ayudar a interpretar los resultados de los valores. Para el diagnóstico diferencial entre hipogonadismo primario y secundario se requiere la medición de la LH.

Riesgos y beneficios de la terapia androgénica _____

El uso de ésteres de testosterona en clínica tiene ciertos riesgos que deben ser evaluados al implementar esta terapéutica.

Riesgo para la próstata: La hiperplasia prostática benigna y el cáncer de la próstata son problemas frecuentes en los hombres de edad. Estas condiciones se desarrollan sólo si hay niveles fisiológicos de andrógenos durante la pubertad. No existe correlación directa entre los niveles de andrógenos en los adultos y estos desórdenes. *In vitro* los andrógenos regulan la apoptosis de las células prostáticas. En la presencia de andrógenos la próstata adulta mantiene su tamaño normal por un balance entre la renovación y la muerte celular⁽¹⁷⁾.

Parece que los andrógenos son capaces de ejercer sus efectos proliferativos sobre el epitelio de una forma indirecta por su estimulación directa del estroma y producción ulterior de factores de crecimiento, los que promueven la proliferación de células epiteliales. Un efecto directo de los andrógenos sobre el componente epitelial sigue siendo una firme posibilidad, aunque todavía no comprobada.

La función de los andrógenos en la iniciación del cáncer preclínico no es conocida, y no existen datos confirmatorios de que los andrógenos aumentan la progresión del estado preclínico al clínico⁽¹⁸⁾.

Con respecto a la HPB (hiperplasia prostática benigna) su patogénesis no es bien conocida, pero hay fuertes evidencias de que los andrógenos, y más específicamente la DHT, son necesarios para el crecimiento prostático benigno.

La privación de andrógenos conduce a una reducción en el tamaño de la próstata en la HPB y una regresión del cáncer de la próstata⁽¹⁹⁾.

Riesgo cardiovascular: La mortalidad por enfermedades cardiovasculares es 5 a 6 veces mayor en hombres que en mujeres premenopáusicas. Posiblemente las diferencias hormonales tengan que ver con esto. Los hombres tienen una tasa más baja de colesterol HDL/ LDL que las mujeres premenopáusicas. La administración de estrógenos en mujeres postmenopáusicas incrementa los niveles de HDL y tiene efecto protector sobre el sistema cardiovascular⁽²⁰⁾.

Los andrógenos 17 alfa alquilados disminuyen el HDL e incrementan el LDL⁽²¹⁾. Los ésteres de testosterona, como el enantato de testosterona, tienen poco efecto sobre el LDL, aunque pueden causar una supresión media del HDL⁽²²⁾. Esta diferencia entre los alquilados y los no alquilados puede deberse a la capacidad de la testosterona a ser aromatizada a estrógeno, que tiene efecto opuesto a los andrógenos sobre los niveles de LDL y HDL⁽²³⁾. Además, los alquilados son administrados oralmente que causan un efecto de primer paso sobre la producción de esas lipoproteínas por el hígado.

Riesgo sobre el SNC: La administración de andrógenos puede causar la aparición de conducta agresiva en mujeres y hombres adolescentes⁽²⁴⁾. El rol de los andrógenos en la conducta agresiva de hombres adultos no es claro.

Enfermedad hepática: Los ésteres de testosterona usualmente no producen efectos adversos en el hígado. Los 17 alquilados pueden disminuir la función hepática, como se manifiesta por la elevación de la fosfatasa alcalina sérica, la bilirrubina conjugada, y la retención de bromosulfaleína⁽²⁴⁾. Algunos alquilados han sido determinados como causantes de peliosis hepática (llena de lacunas de sangre en el hígado) y hepatoma.

Desórdenes del sueño: En hombres con hipogonadismo la terapia de reemplazo con andrógenos puede causar desórdenes del sueño y apnea del sueño⁽²⁵⁾. La respuesta de ventilación a la hipoxia y la hipercapnia está disminuida. La administración de testosterona a no obesos, hombres sanos, no se asocia con apnea de sueño. El uso de andrógenos en aquellos propensos a desarrollar apnea de sueño, como son los hombres obesos, hombres mayores, y pacientes con enfermedad obstructiva crónica, debe ser evitado.

Efecto sobre la piel: La administración de andrógenos puede ocasionar una excesiva grasitud de la piel y el desarrollo de acné⁽²⁴⁾. Generalmente son tratables evitando la exposición al sol y lavando regularmente con jabón astringente.

Ganancia de peso: La administración de andrógenos a hombres hipogonádicos conduce a un incremento en la masa corporal, una disminución en la grasa corporal, retención de sodio y agua, y ganancia de peso⁽²²⁾. En hombres eugonadales, los andrógenos conducen a una ganancia de peso de menos del 5% debido a un incremento en el volumen de sangre y aumento en la masa corporal.

Tamaño testicular: Debido a la supresión de gonadotrofinas que causa la administración de andrógenos, se suprime la espermatogénesis y la secreción de testosterona, con una disminución del tamaño testicular. Esos cambios son reversibles con la supresión del tratamiento.

Beneficios y riesgos de la terapia androgénica en el hombre de más de 50 años

| Beneficios | Riesgos |
|---|--|
| Restaura la libido y potencia | Desencadena o empeora apnea de sueño |
| Preserva masa ósea y previene fracturas | Policitemia |
| Incrementa la masa corporal | Accidente cardiovascular |
| Incrementa el vigor y la fuerza física | Exacerbación de HPB y/o Ca de próstata |
| Bienestar psicosocial | Ginecomastia |
| | Disminución de HDL/colesterol total |

Contraindicaciones del uso de testosterona

- Historia de enfermedad cardíaca, infarto de miocardio, falla cardíaca, DBT, enfermedad hepática o renal, hipertensión (relativas)
- Desórdenes del sueño
- Hematócrito de más de 50%
- Peso corporal superior al 20% del rango superior normal
- Alteraciones marcadas en el perfil lipídico
- Enfermedad prostática (cáncer de próstata, hiperplasia prostática severa), anomalías en el tacto rectal o ecografía, o en el PSA

Monitoreo de la terapia androgénica en el hombre mayor de 50 años

- Determinar niveles de testosterona sérica (los niveles deben ser normales 2 a 3 horas después del undecanoato de testosterona, 3 a 5 horas después del sistema transdérmico, y 3 a 5 días después de las preparaciones parenterales, y 1 a 2 semanas después de los implantes subcutáneos)
- Realizar tacto rectal a los 6 meses, 1 año y luego anualmente
- Determinar PSA antes de la terapia, repetir a los 3 meses y luego anualmente
- Establecer hematócrito antes de la terapia, repetir a las 2 semanas, 4 semanas, 3 meses y luego anualmente
- Realizar evaluación de triglicéridos y colesterol, repetir a los 3 meses, y luego anualmente
- Monitorizar los episodios de apnea de sueño

Terapia androgénica

La administración oral o parenteral de testosterona no modificada es rápidamente absorbida y metabolizada por el hígado, resultando en una vida media muy corta (10 minutos), haciendo esto impracticable como preparación terapéutica para lograr concentraciones fisiológicas sostenidas y efectivas. Para desarrollar preparaciones de testosterona que puedan ser clínicamente efectivas y prácticas se deben efectuar modificaciones de la molécula de testosterona, o lograr métodos alternativos de liberación para disminuir la tasa de absorción y metabolismo.

Esteres de testosterona: La esterificación del grupo 17 beta OH disminuye la polaridad de la molécula de testosterona. La solubilidad grasa incrementada de estos ésteres disminuye la tasa de su liberación a partir de inyecciones con vehículo oleoso, prolongando la duración de esas preparaciones de depósito⁽²⁶⁾. Una vez absorbidos, los ésteres son hidrolizados a testosterona libre, que es biológicamente activa y metabolizada por el mismo camino que los andrógenos endógenos.

Los más comúnmente utilizados por su efectividad,

seguridad, practicidad y precio son el enantato y el cipionato. Estas preparaciones son consideradas clínicamente equivalentes en términos de duración de acción y efectividad terapéutica.

En el hipogonadismo adulto la terapia de reemplazo se inicia con 200 mg intramuscular cada 14 días. Esto produce rangos por encima de lo normal 1 o 2 días posterior a la aplicación, que gradualmente caen a niveles mínimos a las 2 semanas. La dosis de 100 mg requerirá aplicaciones más frecuentes (semanales) y la dosis de 300 produce fluctuaciones más marcadas⁽²⁷⁾.

En situaciones en que no es necesario un reemplazo total (ejemplo, déficit parcial de testosterona), se pueden usar dosis más bajas (50-100 mg cada 2 semanas). Alternativamente se puede usar un éster de acción corta, como es el propionato a dosis de 25 a 50 mg 3 veces por semana con monitoreo cuidadoso de los síntomas urinarios. Aunque se requieren aplicaciones más frecuentes, la acción corta permite retirar el preparado rápidamente si existiesen síntomas que lo requieran.

Hay formulaciones que tienen una combinación de ésteres de acción corta y larga (Testoviron, Sustanon). Estas preparaciones producen picos mucho mayores y no prolongan la duración de la acción.

El undecanoato de testosterona es un éster de testosterona 17 OH. Su cadena lateral monopolar y su formulación en un vehículo ácido oleico permite ser absorbido por el aparato digestivo directamente en los linfáticos superando el metabolismo hepático, entrando luego en la circulación general⁽²⁸⁾. Sin embargo, su uso prolongado no es demasiado aconsejado, pues produce niveles muy variables en sangre, hay altos niveles de DHT (por la actividad 5 alfa reductasa intestinal), la frecuencia de administración (3 o 4 veces por día), y por los posibles efectos gastrointestinales. No obstante, puede ser útil en casos de necesidad de reemplazo parcial.

Testosterona transdérmica: El sistema está compuesto de parches que se aplican sobre la piel y liberan testosterona en forma progresiva. Se han desarrollado dos tipos de parches, uno de aplicación sobre la piel del escroto (Testoderm) y otro sobre piel no escrotal (Androderm).

La aplicación del parche escrotal logra un incremento en los niveles séricos de testosterona a las 2 a 4 horas. Su aplicación por la mañana permite remedar el ritmo de secreción con los niveles fisiológicos, ya que luego de las 8 horas hay una declinación en los valores⁽²⁹⁾.

Los parches escrotales son de dos tamaños, de 40 y 60 cm², que contienen 10 y 15 mg de testosterona, y liberan respectivamente 4 y 6 mg de testosterona.

Los parches no escrotales contienen 12,2 mg de testosterona y liberan aproximadamente 2,5 mg de testosterona en las 24 horas, con aproximadamente el 60% de la cantidad durante las primeras 12 horas. Su aplicación nocturna (10 pm) logra remedar el ritmo circadiano observado en los hombres jóvenes, alcanzándose las

máximas concentraciones en la mañana temprano, con mínimas en la tarde. Se deben aplicar 2 parches para lograr una liberación de 5 mg⁽³⁰⁾.

Aparte de su farmacocinética y farmacodinamia favorable, los parches tienen la ventaja de ser de fácil autoaplicación; se evita el disconfort de la aplicación. Sin embargo, requieren su recambio diario, sobre una zona rasurada. Asimismo, el costo de los parches es mayor.

En los parches escrotales además se observa una elevación en los niveles de DHT, ya que el escroto tiene actividad de 5 alfa reductasa. Si bien no se conoce el efecto de estos altos niveles en forma crónica, se debe monitorizar el posible crecimiento de la próstata. El efecto del parche se ve por 22 a 24 horas. La remoción del sistema hace que los niveles disminuyan con una vida media aparente de 70 minutos, alcanzándose los niveles hipogonádicos basales en 24 horas después de la remoción del sistema.

Actualmente otras preparaciones de testosterona se encuentran en estudio. En el caso del buclato de testosterona, también conocido como 20-Aet-1, que ha investigado la OMS con fines de anticoncepción. La inyección intramuscular de 600 mg mantiene los niveles de testosterona sérica en el límite inferior de lo normal por alrededor de 12 semanas⁽³¹⁾.

Otra preparación en estudio son las microesferas compuestas por testosterona no modificada encapsulada en un material biodegradable. La inyección intramuscular libera 6 mg/día de testosterona y mantiene los niveles de testosterona en el rango medio por 10 a 11 semanas⁽³²⁾.

La incorporación de testosterona en ciclodextrinas es uno de los últimos desarrollos, ya que la incorporación en esta matriz transforma a la testosterona en un producto soluble en solución acuosa y por lo tanto absorbible por vía sublingual. Las experiencias muestran que su administración por esta vía resultan en un rápido aumento y caída de los niveles de testosterona sérica, con una duración de este pico de unas dos horas, lo que simula un pulso de testosterona⁽³³⁾. Estas características hacen que por ahora no sea de uso práctico.

Como se puede ver se están desarrollando actualmente las pautas para la terapia de reemplazo hormonal en el hombre. Entre los urólogos este tipo de terapia es generalmente muy resistido por su posible asociación con el cáncer de la próstata. La androgenoterapia en un grupo de individuos seleccionados, y correctamente estudiados, ha de estar indicada, y posiblemente los urólogos seamos quienes mejor podamos encontrar estos pacientes, ya que uno de los motivos posibles de consulta sea la disfunción eréctil, y sin lugar a dudas somos los urólogos quienes mejor podamos evaluar la posible contraindicación de esta terapia. Esperemos que no sea éste otro campo perdido a nuestra especialidad. A modo de ejemplo de la dedicación de este tema entre los urólogos de otros países están las guías para la su-

plementación de andrógenos aprobada por la Asociación Urológica de Canadá⁽³⁴⁾. Estas guías son fáciles de seguir y prácticas. Las recomendaciones principales son:

1) Los pacientes que reciban suplementación de testosterona deben tener una clara indicación para esta terapia basada en la historia, el examen clínico y los datos de laboratorio. El diagnóstico de hipotestosteronemia se hace por los niveles de testosterona total sérica o, preferentemente por la porción libre, por debajo de los límites normales. Esto debe ser demostrado en dos ocasiones con muestras sanguíneas matutinas. Es posible, aunque no confirmado, que pueda existir un estado de hipoandrogenismo cuando los niveles de testosterona son normales bajos en la presencia de una LH sérica elevada.

2) Ningún paciente es lo suficientemente viejo para empezar terapia con testosterona si ésta está indicada. Los pacientes hipogonádicos usualmente requieren terapia de por vida.

3) Los pacientes con sospecha de hipogonadismo secundario (de origen hipotálamo-hipofisario) no deben recibir tratamiento con testosterona hasta que sus investigaciones endocrinológicas sean completas.

4) Previo a la iniciación de la terapia con testosterona, todos los pacientes deben tener un tacto prostático y una medición de PSA.

5) La hipertrofia benigna de la próstata mediana es una contraindicación relativa, pero no absoluta, para la terapia con testosterona. Los pacientes hipogonádicos con escasos síntomas de obstrucción urinaria baja pueden ingresar en una terapia androgénica, no pudiendo hacerlo si tienen síntomas avanzados.

6) La terapia con testosterona puede producir un incremento en los niveles de estrógenos y por lo tanto está contraindicada en hombres con cáncer mamario.

7) El cáncer prostático es una contraindicación para el tratamiento con testosterona. Los pacientes con sospecha de cáncer prostático, ya sea por tacto prostático o por PSA, deben ser totalmente estudiados.

8) Las preparaciones inyectables de testosterona y el undecanoato de testosterona oral son los agentes recomendados por su seguridad. Los esteroides 17 alquilados no se recomiendan por su potencial de hepatotoxicidad.

9) Inicialmente, los pacientes deben ser seguidos cada 6 meses. En estas visitas deben realizar:

- a) historia de respuesta a la terapia y efectos adversos, especialmente en cuanto a síntomas urinarios;
- b) examen prostático si es mayor de 40 años;
- c) PSA si es mayor de 40 años.

Pacientes en quienes esto queda estable serán evaluados anualmente, agregándose el perfil lipídico, niveles de hemoglobina y calcio sérico.

10) Los niveles de testosterona sérica fluctúan considerablemente en pacientes en tratamiento, particularmente si reciben inyecciones intramusculares. Además

de los niveles sanguíneos, la respuesta clínica es la mejor guía para conocer la dosis requerida.

BIBLIOGRAFIA

1. Vermeulen, A.: Androgens in the aging male - clinical review 24. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 73: 221-224, 1991.
2. Meier, D. E.; Orwoll, E. S. y Jones, J. M.: Marked disparity between trabecular and cortical bone loss with age in healthy men. *Ann. Intern. Med.*, 101: 605, 1984.
3. Riggs, B. L. Wahner, H. W.; Dunn, W. L. y col.: Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis. *J. Clin. Invest.*, 67: 328, 1981.
4. Orwoll, E. S.; Oviat, S. K.; Mc Clung, M. R. y col.: The rate of bone mineral loss in normal men and the effects of calcium and cholecalciferol supplementation. *Ann. Intern. Med.*, 112: 29, 1990.
5. Drinka, P. J. y Blauwens, S. F.: Male osteopenia: A brief review. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 35: 258, 1987.
6. Lewinnek, G. E.; Kelsey, J.; White, A. A. y col.: The significance and a comparative analysis of the epidemiology of hip fractures. *Clin Orthoped.*, 152: 35, 1980.
7. Finkelstein, J. S.; Klibanski, A.; Neer, R. M. y col.: Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 69: 776, 1989.
8. Stanley, J. L.; Schmitt, B. P.; Poses, R. M. y col.: Does hypogonadism contribute to the occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? *J. Am. Geriatr. Soc.*, 39: 766, 1991.
9. Forbes, G. B. y Reina, J. C.: Adult lean body mass declines with age: some longitudinal observations. *Metabolism*, 19: 653, 1970.
10. Kallman, D. A.; Plato, C. A. y Tobin, J. D.: The role of muscle loss in the age-related decline of grip strength: cross sectional and longitudinal perspectives. *J. Gerontol.*, 45: M82, 1990.
11. Evans, W. J. e Ivy, J. L.: Effects of testosterone propionate on hindlimb. Immobilizes rats. *J. Appl. Physiol.*, 52: 1643, 1982.
12. Powers, M. L. y Florini, J. R.: A direct effect of testosterone on muscle cells in tissue culture. *Endocrinology*, 97: 1043, 1975.
13. Young, N. R.; Barker, H. W. G.; Liu, G. y col.: Body composition and muscle strength in healthy men receiving testosterone enanthate for contraception. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 77: 1028, 1993.
14. Shahidi, N. T.: Androgens and erythropoiesis. *N. Engl. J. Med.*, 289: 72, 1973.
15. Vahlquist, B.: The cause of the sexual differences in erythrocyte, hemoglobin and serum iron levels in human studies. *Blood*, 5: 874, 1950.
16. Schiavi, R. C.: Androgens and sexual function in men. *En: Odds, B. y Vermeulen, A. (eds.): Androgens and the aging male. The Parthenon Publishing Group Ltd.*, 1996.
17. Coffery, D. S.: Biología molecular de la próstata. *En: Lepor y Lawson: Enfermedades de la próstata. Ed. Panamericana*, 1993.

18. Hendersson, B. E.; Ross, R. K.; Pike, M. C. y col.: Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res.*, 42: 3232, 1982.
19. Labrie, F.: Endocrine therapy for prostate cancer. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 20: 845, 1991.
20. Matthews, K. A.; Meilahn, E.; Kuller, L. H. y col.: Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 321: 641-646, 1989.
21. Taggert, H.; Applebaum-Bowden, D.; Haffner, S. M. y col.: Reduction in high density lipoproteins by anabolic steroids (stanozolol) therapy for postmenopausal osteoporosis. *Metabolism*, 31: 1147-1152, 1984.
22. Tenover, J. S.: Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 75: 1092, 1992.
23. Dimick, D. F.; Heron, M.; Baulieu, E. E. y col.: A comparative study of the metabolic fate of testosterone, 17 alpha metil 19 nortestosterone and 17 alpha methyl estr 5 (10) ene = 17 B 01 3 one in normal males. *Clin. Chem. Acta*, 6: 63-71, 1961.
24. Gooren, L. J. C. y Giltay, E. J.: Risks associated with long term androgen supplementation. *En: Oddens, B. y Vermeulen, A. (eds.): Androgens and the aging male. The Parthenon Publishing Group Ltd.*, 1996.
25. Matsumoto, A. M.; Sandblom, R. E.; Schoene, R. E. y col.: Testosterone replacement in hypogonadal men. *Clin. Endocrinol.*, 22: 713-721, 1985.
26. Matsumoto, A. M.: Hormonal therapy of male hypogonadism. *Endocrinol. Clin. North Am.*, 23: 857-875, 1994.
27. Snyder, P. J. y Lawrence, D. A.: Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51: 1335, 1980.
28. Nieschlag, E. y Behre, H. M.: Testosterone therapy. *En: Nieschlag, E. y Behre, H. M. (eds.): Andrology: Male reproductive health and dysfunction. Heidelberg, Springer*, 1997.
29. Findlay, J. C.; Place, V. y Snyder, P. J.: Treatment of primary hypogonadism in men by the transdermal administration of testosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 68: 369, 1989.
30. Brocks, D. R.; Meidle, A. W.; Boike, S. C. y col.: Pharmacokinetics of testosterone in hypogonadal men after transdermal delivery: influence of dose. *J. Clin. Pharmacol.*, 36: 732-739, 1996.
31. Behre, H. M. y Nieschlag, E.: Testosterone buciolate (20-Aet-1) in hypogonadal men: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new long-acting androgen ester. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 75: 1204, 1992.
32. Bhasin, S.; Swerdloff, R. S.; Steiner, B. y col.: A biodegradable testosterone microcapsule formulation provides uniform eugonal levels of testosterone for 10-11 weeks in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 74: 75, 1992.
33. Struenkel, C. A.; Dudley, R. E. y Yen, S. S. C.: Sublingual administration of testosterone-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex stimulates episodic androgen release in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 72: 1054, 1991.
34. Morales, A.: Androgen supplementation in practice: the treatment of erectile dysfunction associated with hypotestosteronemia. *En: Oddens, B. y Vermeulen, A: Androgens and the aging male. The Parthenon Publishing Group Ltd.*, 1996.