

Publicado en: *European Journal of Endocrinology* (2008) 159: 507–514.

Traducción: Dres. Pablo Knoblovits <sup>a</sup> y Mónica Vazquez-Levin <sup>b</sup>

**Consenso: Investigación, tratamiento y monitoreo  
del hipogonadismo de inicio tardío en el hombre.  
Recomendaciones de la ISA, ISSAM, EAU Y ASA.**

C Wang <sup>1</sup>  
E Nieschlag <sup>2</sup>  
R Swerdloff <sup>1</sup>  
H M Behre <sup>3</sup>  
W J Hellstrom <sup>4</sup>  
L J Gooren <sup>5</sup>  
J M Kaufman <sup>6</sup>  
J-J Legros <sup>7</sup>  
B Lunenfeld <sup>8</sup>  
A Morales <sup>9</sup>  
J E Morley <sup>10</sup>  
C Schulman <sup>11</sup>  
I M Thompson <sup>12</sup>  
W Weidner <sup>13</sup>  
F C W Wu <sup>14</sup>

<sup>1</sup> Division of Endocrinology, Department of Medicine, Harbor-UCLA Medical Center and Los Angeles BioMedical Research Institute, General Clinical Research Center, 1000 W. Carson Street, Torrance, California 90509, EEUU

<sup>2</sup> Centre for Reproductive Medicine and Andrology, University of Muenster, Muenster, Alemania

<sup>3</sup> Center for Reproductive Medicine and Andrology, University Hospital Halle, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle, Alemania

<sup>4</sup> Department of Urology, Tulane University, New Orleans, Los Angeles, EEUU

<sup>5</sup> Department of Endocrinology, VU University Medical Center, Amsterdam, Países Bajos

<sup>6</sup> Department of Endocrinology, Academish Ziekenhuis, Gent, Bélgica

<sup>7</sup> Centre Hospitalier Universitaire, Sart-Tilman, Liège, Bélgica

<sup>8</sup> Faculty Life Science, Bar-Ilan University, Ramat-Gan, Israel

<sup>9</sup> Centre for Applied Urological Research, Queen's University, Kingston, Canadá

<sup>10</sup> Division of Geriatric Medicine, St Louis VA Medical Center, St Louis University, and GRECC, St Louis, Missouri, EEUU

<sup>11</sup> Department of Urology, Erasme Hospital, University Clinics Brussels, Brussels, Bélgica

<sup>12</sup> Department of Urology, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, EEUU

<sup>13</sup> Department of Urology and Pediatric Urology, University Hospitals, Justus-Liebig-University, Giessen, Alemania

<sup>14</sup> Department of Endocrinology, University of Manchester, Manchester Royal Infirmary, Manchester, Reino Unido

*Dirigir la correspondencia a la Dra C Wang; correo electrónico: [wang@labiomed.org](mailto:wang@labiomed.org)*

<sup>a</sup> Jefe de Sección Andrología y Médico de Planta del Servicio De Endocrinología, Metabolismo Y Medicina Nuclear. Hospital Italiano. Gascón 450. C1181ACH. Buenos Aires, ARGENTINA.  
pablo.knoblovits@hospitalitaliano.org.ar

<sup>b</sup> Investigadora de Planta del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de Argentina (CONICET). Directora Laboratorio de Estudios de Interacción Celular en Reproducción y Cáncer. Instituto de Biología y Medicina Experimental. Vuelta de Obligado 2490. C1428ADN. Buenos Aires, ARGENTINA  
mhvaz@dna.uba.ar

## Introducción

Los datos demográficos demuestran claramente que el porcentaje de la población en los grupos de edad más avanzada está aumentando. La deficiencia de andrógenos en el hombre mayor es un tópico de creciente interés y de debate en todo el mundo. Los datos disponibles, tanto transversales como longitudinales, indican que la testosterona cae progresivamente con la edad y que un porcentaje significativo de hombre mayores de 60 años tiene niveles de testosterona sérica que están por debajo del límite inferior del adulto joven (de 20 a 30 años de edad) (1-4). Las principales preguntas que surgen de estas observaciones son 1) si los hombres mayores hipogonádicos se pueden beneficiar con el tratamiento con testosterona y 2) cuáles serán los riesgos asociados de esa intervención.

La década pasada trajo evidencias sobre el beneficio que el tratamiento con andrógenos tiene sobre múltiples órganos en los hombres hipogonádicos; además los estudios más recientes demuestran que los efectos beneficiosos a corto plazo de la testosterona en los hombres mayores son similares a los que se obtienen en los hombres jóvenes. Esto ha sido adecuadamente revisado y resumido en la publicación del Instituto de Medicina "Testosterona y Envejecimiento: Direcciones en la Investigación Clínica" (*Institute of Medicine in "Testosterone and Aging: Clinical Research Directions"*) (5). Los datos disponibles sobre los resultados a largo plazo del tratamiento con testosterona en la población de hombres mayores se limitan principalmente a los efectos sobre la composición corporal y la masa ósea (6-11). Hasta el presente no se cuenta con respuestas a preguntas claves sobre los efectos de la testosterona referidos por los pacientes, así como los beneficios funcionales de la testosterona sobre el retardo en la labilidad física o mental del hombre mayor o la mejora de su calidad de vida. Se necesitan además datos específicos de los riesgos sobre la próstata y el sistema cardiovascular.

### **Proceso para el desarrollo de las recomendaciones**

Distintas sociedades profesionales han publicado recientemente guías sobre el tratamiento con testosterona del hombre joven (12-14). La Sociedad Internacional para el Estudio del Hombre de edad avanzada (International Society for the Study of Aging Male; ISSAM) publicó en el año 2002 las recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y monitoreo del hipogonadismo de inicio tardío (HIT) (15). En el año 2005, un comité de redacción formado por la Sociedad Internacional de Andrología (ISA), la ISSAM y la Asociación Europea de Andrología (EAU) preparó un conjunto de recomendaciones específicas sobre "Investigación, tratamiento y monitoreo del HIT" (Investigation, treatment and monitoring of LOH). Con el objetivo de llegar a una gran cantidad de público, estas recomendaciones fueron publicadas en las siguientes revistas: *International Journal of Andrology*, *Journal of Andrology*, *Aging Male* y *European Urology*. (16-19). En vista del creciente interés de los profesionales en el tratamiento con testosterona del hombre mayor, la ISA, ISSAM, EAU, la Academia Europea de Andrología y la Sociedad Americana de Andrología convinieron reuniones del grupo de redacción con expertos que representaban a cada una de las sociedades. El grupo de redacción de 2005 se expandió para incluir más médicos urólogos. Los miembros de este grupo se reunieron en Berlín 2007, Toronto 2007 y Tampa 2008 para revisar estas recomendaciones.

No hubo apoyo económico de corporaciones para la elaboración de estas recomendaciones. Las recomendaciones revisadas están respaldadas por una selección de referencias bibliográficas y son categorizadas según el nivel de evidencia y grado de recomendación, de acuerdo con el Departamento de Salud y Servicios Humanos, Servicio de Salud Pública de la Agencia para las Políticas del Cuidado de la Salud de los Estados Unidos de Norteamérica (1992, Tabla 1).

Para asegurar una amplia difusión a audiencias multidisciplinarias, estas recomendaciones se publicaron en diversas revistas científicas de manera simultánea.

### **Recomendación 1: definición**

El HIT (en inglés LOH; Late Onset Hyponogadism), también referido como síndrome de deficiencia de testosterona asociada con la edad (SDT; del inglés TDS Testosterona Deficiency Syndrome), es un síndrome clínico y bioquímico, asociado con la edad avanzada y caracterizado por síntomas clínicos y una deficiencia en los niveles séricos de testosterona (por debajo del rango de referencia para el adulto joven) (16-20). Esta condición puede resultar en una disminución significativa de la calidad de vida y afectar la función de múltiples órganos y sistemas.

### **Recomendación 2: diagnóstico clínico y cuestionarios**

2.1. En el presente, el diagnóstico del hipogonadismo tratable requiere la presencia de síntomas y signo que sugieran la deficiencia de testosterona (Nivel 3, Grado A) (12, 16-19). El síntoma más asociado al hipogonadismo es la disminución de la libido (Nivel 3, Grado A) (21,22). Otras manifestaciones del hipogonadismo incluyen: disfunción eréctil, disminución de la fuerza y masa muscular, aumento de la grasa corporal, disminución de la densidad mineral ósea y osteoporosis, disminución de la vitalidad y depresión. Ninguno de estos síntomas es específico de un estado de bajo nivel de andrógenos pero pueden despertar la sospecha de la deficiencia de la testosterona. La presencia de uno o más de estos síntomas debe ser corroborada con un nivel bajo de testosterona (Nivel 3, Grado A) (1, 23-25).

2.2. No se recomienda la utilización de cuestionarios como el Score del Hombre Mayor (AMS, del inglés Aging Male Symptom Score) (26,27) y el de Deficiencia Androgénica del Hombre de Edad (ADAM, del inglés Androgen Deficiency in Aging

Male) (28), para el diagnóstico del hipogonadismo dada la baja especificidad de los mismos (Nivel 3, Grado B) (24, 29, 30).

### **Recomendación 3: diagnóstico de laboratorio**

3.1. En pacientes en riesgo o sospecha de hipogonadismo, es necesario realizar un concienzudo examen clínico y bioquímico (Nivel 4, Grado A). Debe excluirse la disminución transitoria de los niveles de testosterona como se ve en la enfermedad aguda, mediante una evaluación clínica adecuada y evaluaciones hormonales repetidas. El hipogonadismo (primario o secundario) puede ocurrir a cualquier edad, incluso a edad avanzada. Los factores de riesgo para el hipogonadismo en el hombre mayor, incluyen las enfermedades crónicas (entre otras diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad articular inflamatoria, enfermedad renal y las enfermedades ligadas al HIV), obesidad, síndrome metabólico y hemocromatosis (12). Estas enfermedades crónicas deben ser investigadas y tratadas (Nivel 4, Grado A).

3.2. La muestra de sangre para la determinación de testosterona debe ser obtenida entre las 7 y las 11 hrs (Nivel 2a, Grado A) (31). El parámetro más ampliamente aceptado para establecer la presencia de hipogonadismo es la medición de los niveles séricos de testosterona total. No hay un límite inferior de normalidad universalmente aceptado. Existe, sin embargo, acuerdo general que un nivel de testosterona total superior a 12 nmol/l (350 ng/dl) no requiere sustitución. Del mismo modo, en base a los datos de hombres jóvenes, hay consenso en considerar que los pacientes con niveles de testosterona total inferiores a 8 nmol/l (230 ng/dl) en general se beneficiarán con el tratamiento con testosterona. Si los niveles séricos de testosterona total se encuentra entre 8 y 12 nmol/l, puede ser de utilidad repetir la medición de la testosterona total junto con la globulina ligadora de andrógenos y estrógenos (GLAE o SHBG) para calcular la testosterona

libre o puede también ayudar medir la testosterona libre por equilibrio de diálisis (ver más abajo 3.5 y 3.7) (Nivel 2b, Grado A).

3.3. La medición de la hormona luteinizante ayudará a diferenciar entre hipogonadismo primario y secundario y el dosaje de prolactina sérica está indicada cuando la testosterona es menor a 5,2 nmol/l (150 ng/dl) (32-35) o cuando se sospeche hipogonadismo secundario (12,36,37) (Nivel 3, Grado B).

3.4. Dado que existen variaciones entre los distintos métodos de ensayo, es imperativo que los médicos utilicen laboratorios confiables y conozcan los valores de referencia de la testosterona total de sus laboratorios locales (38-41) (nivel 2b, Grado A).

3.5. Los métodos inmunométricos actuales para la medición de testosterona pueden distinguir entre valores compatibles con hipogonadismo y aquellos del hombre adulto normal. De todos modos, los métodos basados en espectrometría de masas son más exactos y precisos (39,41) (Nivel 2b, Grado A) y son cada vez más reconocidos como de elección para la medición de testosterona sérica.

3.6. La medición de testosterona libre o biodisponible debe ser considerada cuando la concentración de testosterona total no es útil para el diagnóstico de hipogonadismo, particularmente en hombres obesos. No hay límite inferior de normalidad aceptado de testosterona libre para el diagnóstico de hipogonadismo. De todos modos, un nivel de testosterona libre inferior a 225 pmol/l (65 pg/ml) puede proveer evidencia suficiente para el tratamiento con testosterona (37,38,42) (Nivel 3, Grado C). Los niveles umbrales para testosterona biodisponible dependen del método utilizado y, en general, no están disponibles (38).

3.7. El equilibrio de diálisis es el método patrón para la medición de testosterona libre. Los inmunoensayos de testosterona libre basados en el desplazamiento de análogos están ampliamente disponibles pero no permiten una medición adecuada de testosterona libre; por lo tanto no deben ser utilizados (43,44). Alternativamente, la medición de los niveles de SHBG junto con un ensayo

confiable de los niveles de testosterona total provee los datos necesarios para el cálculo de los niveles de testosterona libre (Nivel 2b, Grado A). Los niveles de testosterona libre determinados por cálculo correlacionan con los de testosterona libre medidos por equilibrio de diálisis (38,42).

Se están realizando esfuerzos para estandarizar los ensayos de testosterona y acordar los estándares para la medición de testosterona por cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC-MS)/MS y establecer los niveles de referencia para este método. Es necesario acordar los estándares internacionales de referencia, la caracterización de la metodología y los niveles de referencia poblacionales para la medición de testosterona libre por equilibrio de diálisis. El consenso sobre las constantes de equilibrio de la unión de testosterona a SHBG y a la albúmina permitirá mejorar el cálculo de la testosterona libre (38).

3.8. Se ha demostrado que la testosterona en saliva es un buen sustituto de la medición de la testosterona libre pero su uso generalizado no puede ser recomendado en este momento, dado que la metodología aún no ha sido estandarizada y no se dispone de rangos de referencia para el hombre adulto en la mayoría de los hospitales o laboratorios de referencia (45) (Nivel 3, Grado B).

3.9. Otros sistemas endócrinos se alteran también con la edad (i.e. estradiol, hormona de crecimiento (GH) y DHEA), pero aún no se comprende el significado de estos cambios. No está indicada la determinación de estradiol, hormonas tiroideas, cortisol, DHEA, DHEA-S, melatonina, GH y factor de crecimiento similar insulina tipo 1 (IGF1), a menos que se sospechen otros desórdenes endócrinos basados en los signos clínicos y síntomas del paciente (12) (Nivel 2, Grado A).

#### **Recomendación 4: evaluación de los resultados del tratamiento y decisiones sobre la continuidad del mismo**

Durante el tratamiento debe procurarse la mejoría de los síntomas y signos asociados con la deficiencia de testosterona. La ausencia de beneficios clínicos



dentro de un intervalo de tiempo razonable debe conducir a la suspensión del tratamiento (3-6 meses es lo adecuado para evaluar libido y función sexual, función muscular y disminución de la grasa corporal; la mejoría de la densidad mineral ósea requiere de un período mayor de tratamiento). En ese caso será necesario estudiar más profundamente otras causas para estos síntomas (Nivel 1b, Grado A).

#### **Recomendación 5: composición corporal**

En hombres con niveles de testosterona de hipogonadismo, la administración de testosterona mejora la composición corporal (disminuye la masa grasa, aumenta la masa magra (5,7,8,9,10,46) (Nivel 1b, Grado A). Los beneficios secundarios de estos cambios en la composición corporal sobre la fuerza, función muscular y disfunción metabólica y cardiovascular, están sugeridos en datos disponibles pero requieren confirmación por estudios a mayor escala.

#### **Recomendación 6: densidad ósea y tasa de fractura**

La tasa de prevalencia de osteopenia, osteoporosis y fracturas es mayor en hombres hipogonádicos jóvenes y mayores (47). La densidad ósea aumenta con la sustitución de testosterona en hombres hipogonádicos a cualquier edad (8,11,48) (Nivel 1b, Grado A). No disponemos aún de datos sobre fracturas; por lo tanto el efecto a largo plazo del reemplazo con testosterona requiere mayor investigación. En hombres hipogonádicos se recomienda realizar evaluación de la densidad ósea cada 2 años; se recomienda también evaluar el nivel de testosterona en hombres con osteopenia (49,50).

#### **Recomendación 7: testosterona y función sexual**

7.1. La evaluación inicial de todo hombre con disfunción eréctil y/o disminución de libido debe incluir la determinación de los niveles de testosterona. Estas

disfunciones, con o sin deficiencia de testosterona, pueden estar relacionadas a comorbilidades (ej. diabetes mellitus, hiperprolactinemia, síndrome metabólico, obstrucción vesical, enfermedad vascular periférica o medicación (51) (Nivel 2a, Grado A).

7.2. Los hombres con disfunción eréctil y/o disminución de libido y deficiencia de testosterona documentada, son candidatos al tratamiento con testosterona (Nivel 2a, Grado A). Una respuesta inadecuada al tratamiento sustitutivo determinará una reevaluación de los mecanismos responsables de la disfunción eréctil (ver más abajo 7.4).

7.3. Frente a la presencia de síntomas clínicos de deficiencia de testosterona y un nivel sérico de testosterona en el límite del rango inferior normal, puede justificarse la realización de una prueba terapéutica (e.g. 3 meses). La administración de testosterona se suspenderá frente a la ausencia de respuesta. La respuesta satisfactoria puede ser generada por efecto placebo, por lo tanto se recomienda la evaluación continua antes de resolver el tratamiento a largo plazo (52) (Nivel 2a, Grado B).

7.4. Existen evidencias que sugieren un sinergismo terapéutico en el uso combinado de testosterona e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 en hombres hipogonádicos o eugonádicos con niveles de testosterona en el límite inferior normal (53,54) (Nivel 1b, Grado B). Estas observaciones son aún preliminares y requieren de estudios adicionales. De todos modos, debe considerarse la utilización del tratamiento combinado en pacientes hipogonádicos con disfunción eréctil con falla en la respuesta a cada tratamiento individualmente. No es aún claro si los hombres con hipogonadismo y disfunción eréctil deben ser tratados inicialmente con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5-I), testosterona, o la combinación de ambas.

**Recomendación 8: testosterona y obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo 2**

8.1. Muchos de los componentes del síndrome metabólico (obesidad, hipertensión, dislipemia, trastornos del metabolismo glucídico e insulino-resistencia) están presentes también en el hombre hipogonádico. Numerosos estudios epidemiológicos han establecido una relación estrecha entre obesidad y bajos niveles de testosterona sérica en hombres sanos (55). Entre un 20 y 64% de los hombres obesos tienen niveles disminuidos de testosterona sérica total o libre (56). El síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 se asocian a bajos niveles de testosterona (25,55,57-62). La testosterona sérica debe ser medida en hombres con diabetes mellitus tipo 2 con síntomas que sugieren la presencia de deficiencias de testosterona (Nivel 2b, Grado A).

8.2. Los efectos de la administración de testosterona sobre el control glucémico en hombres con diabetes mellitus son menos conocidos (63,65). Es prematuro recomendar el tratamiento con testosterona para el síndrome metabólico o para la diabetes mellitus en ausencia de un estudio de laboratorio y otras evidencias clínicas de hipogonadismo. En hombres con hipogonadismo y diabetes y/o síndrome metabólico, el tratamiento con testosterona para los síntomas clásicos de hipogonadismo puede tener otros beneficios en el estado metabólico, aunque aún no suficientemente probados (Nivel 2a, Grado B).

**Recomendación 9: cáncer de próstata e hiperplasia prostática benigna**

9.1. Hasta el presente no hay evidencia concluyente que indique que el tratamiento con testosterona aumente el riesgo de cáncer de próstata o de hiperplasia prostática benigna. (66,67). Tampoco existe evidencia que muestre que el tratamiento con testosterona pueda convertir un cáncer de próstata subclínico en un cáncer de próstata clínicamente detectable (Nivel 4, Grado C). De todos modos, hay evidencia inequívoca que la testosterona puede estimular el crecimiento y

agravar los síntomas en hombre con cáncer localmente avanzado o metastásico (68,69) (Nivel 2, Grado A). Actualmente, no disponemos de datos a largo plazo con el adecuado poder estadístico y con óptimo diseño que determinen si existe riesgo adicional con el reemplazo de testosterona. A los hombre hipogonádicos de más edad (>45 años) se les debe informar sobre los riesgos potenciales y beneficios del reemplazo con testosterona antes de iniciar el tratamiento y monitorear cuidadosamente la salud prostática durante el tratamiento (Nivel 3, Grado A).

9.2. Antes del tratamiento con testosterona, debe evaluarse el riesgo individual para cáncer de próstata realizando, como mínimo, el tacto rectal y la determinación del antígeno protático específico sérico (PSA). De todos modos, la evaluación previa al tratamiento puede mejorarse incorporando otros factores predictivos de riesgo como la edad, la historia familiar y la etnia/raza. Se han desarrollado varias herramientas para ayudar a los médicos en la valoración del riesgo de cáncer de próstata (e.g. calculadores de riesgo de cáncer de próstata disponibles en internet) (70,71). Estas herramientas no han sido validadas para pacientes con HIT/SDT. Si el paciente y el médico sienten que el riesgo es suficientemente alto, se debe realizar una mayor evaluación (71,72) (Nivel 2a, Grado B). De todos modos, no se recomienda el uso rutinario de la ecografía o la biopsia prostática previo al tratamiento.

9.3. Luego de la iniciación del tratamiento con testosterona, debe realizarse monitoreo de la próstata a los 3- 6 meses, 12 meses y luego anualmente (Nivel 3, Grado C). Si el riesgo de cáncer de próstata fuera suficientemente alto está indicada la realización de biopsia transrectal guiada por ecografía (hallazgo sospechoso en el tacto rectal, PSA aumentado o si surge mayor riesgo calculado en base a los factores de riesgo existentes) (73-76) (Nivel 2b, Grado A).

9.4. La presencia de síntomas severos del tracto urinario inferior (LUTS, del inglés Lower Urinary Tract Symptoms), evidenciado por alto puntaje (>21) de la Escala Internacional de Síntomas Prostáticos (IPS, del inglés International Prostate

Symptom Score) y debidos a hiperplasia prostática benigna, representa una contraindicación relativa (aunque no hay datos convincentes que sugieran que el tratamiento con testosterona cause exacerbación de LUTS o promueva la retención urinaria aguda) (Nivel 3, Grado C). Luego del tratamiento exitoso de la obstrucción del tracto urinario inferior, esta contraindicación deja de ser aplicable (Nivel 4, Grado C).

9.5. Los hombres tratados exitosamente por cáncer de próstata y que sufran de hipogonadismo sintomático confirmado son potenciales candidatos a la sustitución con testosterona luego de un intervalo prudente, si es que no hay evidencia clínica o de laboratorio de cáncer residual (77-80). Dado que no contamos con datos de resultados a largo plazo, en estas situaciones los médicos deben ejercitar el buen juicio clínico junto con un adecuado conocimiento de las ventajas y desventajas de la terapia de sustitución con testosterona (81,82) (Nivel 2b, Grado C). Los riesgos y beneficios deben ser claramente discutidos con y entendidos por el paciente y el seguimiento debe ser particularmente cuidadoso.

#### **Recomendación 10: tratamiento y formas farmacéuticas**

10.1. Para el tratamiento sustitutivo se deben utilizar los preparados de testosterona natural. Las preparaciones actualmente disponibles intramusculares, subdérmicas, transdérmicas, orales y bucales son, en todos los casos, seguras y efectivas (Nivel 1b, Grado A). El médico tratante debe tener el conocimiento suficiente y la comprensión adecuada de la farmacocinética así como también de las ventajas y desventajas de cada preparación. La selección del preparado debe ser una decisión conjunta entre el paciente informado y el médico (83).

10.2. Las preparaciones de corta duración son preferibles a las de larga duración para el inicio del tratamiento de pacientes con hipogonadismo de inicio tardío, teniendo en cuenta que el posible desarrollo de un evento adverso durante el tratamiento (especialmente el aumento del hematocrito o el carcinoma de

próstata) (84) requiere de la discontinuación inmediata de la sustitución con testosterona (Nivel 4, Grado C).

10.3. No contamos con datos adecuados para determinar el nivel óptimo de testosterona sérica para establecer eficacia y seguridad. Hasta el presente, se considera un objetivo terapéutico apropiado alcanzar niveles que estén en el rango normal bajo o medio del adulto joven (85). Deben evitarse los niveles suprafisiológicos sostenidos. No existe evidencia a favor ni en contra de la necesidad de mantener los niveles de testosterona dentro del ritmo circadiano normal (Nivel 3, Grado B).

10.4. Los hombres obesos tienen más riesgo de desarrollar efectos adversos (83,85) (Nivel 2b, Grado B).

10.5. Los preparados androgénicos 17- $\alpha$ -alquilados como la 17- $\alpha$ -metiltestosterona son obsoletos debido a su potencial toxicidad hepática y ya no deben prescribirse (Nivel 2b, Grado A).

10.6. No existe suficiente evidencia para recomendar la sustitución con dihidrotestosterona (DHT) en el hombre mayor. Asimismo, no se recomienda la utilización de otros precursores androgénicos como DHEA, DHEA-S, androstenediol o androstenediona (Nivel 1b, Grado A).

10.7. La gonadotropina coriónica humana (hCG, del inglés human chorionic gonadotropin) estimula la producción de testosterona por las células de Leydig, aunque en menor nivel en hombres mayores que en los jóvenes. Dado que existe información insuficiente sobre los efectos adversos del tratamiento con hCG en los hombres mayores y que su costo es mayor, este tratamiento no puede ser recomendado en el HIT excepto cuando la fertilidad es un tema en consideración (Nivel 1b, Grado B).

10.8. Se ha mostrado que los antiestrógenos y los inhibidores de la aromatasa aumentan los niveles endógenos de testosterona (Nivel 2b, Grado B). No existe evidencia adecuada para recomendar su uso. Los moduladores selectivos del

receptor de andrógenos están en desarrollo, pero aún no están disponibles para su uso clínico. Muchos de estos compuestos son no aromatizables y no es claro aún el riesgo de su uso a largo plazo.

### **Recomendación 11: efectos adversos y monitoreo**

11.1. El tratamiento con testosterona está contraindicado en hombres con cáncer de próstata o de mama (Nivel 3, Grado A). El tratamiento con testosterona está contraindicado en forma relativa en hombres con alto riesgo de desarrollar cáncer de próstata. No es claro si el cáncer de próstata localizado de bajo grado (valor en la escala de Gleason <7) representa una contraindicación absoluta o relativa para el tratamiento (ver Sección 9 para más detalles; Nivel 4, Grado C) (83,86,87).

11.2. Los hombres con eritrocitosis significativa (hematocrito > 52%; Nivel 3, Grado A), apneas obstructivas del sueño no tratadas (Nivel 3, Grado B), insuficiencia cardíaca congestiva severa no tratada (Nivel 3, Grado B), no deben comenzar tratamiento con testosterona sin la resolución previa de la condición de comorbilidad (83,88).

11.3. Durante el tratamiento con testosterona puede desarrollarse eritrocitosis, especialmente en hombre mayores tratados con preparaciones inyectables. Por ello está indicado la valoración periódica del hematocrito, por ej. antes del tratamiento y luego 3-4 meses y 12 meses en el primer año de tratamiento y luego anualmente. Aunque no está claro aún cuál es el nivel umbral crítico deseable, puede requerirse el ajuste de dosis o la realización de flebotomía para mantener el hematocrito por debajo de 52-55% (12,82,83) (Nivel 3, Grado A).

### **Recomendación 12: resumen**

La edad no es una contraindicación para iniciar el tratamiento con testosterona. En los hombres mayores que van a tratarse con testosterona resulta particularmente importante la evaluación individual de comorbilidades (como posibles causas de los

síntomas) así como la valoración de los riesgos potenciales versus los beneficios (Nivel 2a, Grado A).

### **Conclusión**

El diagnóstico de la deficiencia de testosterona de inicio tardío se basa en la presencia de síntomas y signos y de niveles de testosterona persistentemente bajos. Antes de comenzar el tratamiento con testosterona deben discutirse claramente con el paciente los beneficios y riesgos del mismo y considerar particularmente la evaluación del riesgo sobre la próstata. Debe evaluarse también la respuesta al tratamiento. Si no existe mejoría de los síntomas y signos, el tratamiento debe ser suspendido e investigar otras posibles causas para esas manifestaciones clínicas.

*Declaración de Conflicto de Intereses de los autores:* R S Swerdloff recibió honorarios de consultoría, subsidios, material para investigación y honorarios como conferencista de los siguientes: Acroux, Ardana, Auxilium, Clarus, GlaxoSmithKline, Indevus, Organon, Pierre Fabre, Solvay Pharmaceuticals and Repros. H Behre y E Nieschalg han recibido honorarios para conferencias sobre testosterona. J J Legros recibió honorarios como conferencista de Organon. A. Morales recibió subsidios para investigación de Solvay Pharmaceuticals. C Wang recibió honorarios de consultoría de Indevus y materiales de investigación y subsidios de Acrux, Indevus, Met et P, Clarus Therapeutics, and Besins Health Care.



## Referencias

1 Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, Clark RV, McKinlay JB. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92:4241–4247, 2007.

2 Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 73:1016–1025, 1991.

3 Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86:724–731, 2001.

4 Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, Huhtaniemi IT, Kula K, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D. Hypothalamic–pituitary–testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93:2737–2745, 2008.

5 Liverman CT, Blazer DG. *Testosterone and Aging: Clinical Research Directions* Washington, DC: National Academies Press, 2004.

6 Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A, Isidori A, Fabbri A, Lenzi A. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clinical Endocrinology* 63:381–394, 2005.

7 Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, Lenzi A, Fabbri A. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle aged men: a meta-analysis. *Clinical Endocrinology* 63:280–293, 2005.

8 Amory JK, Watts NB, Easley KA, Sutton PR, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, Tenover JL. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89:503–510, 2004.

9 Page ST, Amory JK, Bowman FD, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, Tenover JL. Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90:1502–1510, 2005.

10 Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow DA, Holmes JH, Dlewati A, Santanna J, Rosen CJ, Strom BL. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84:2647–2653, 1999.

11 Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, Dlewati A, Staley J, Santanna J, Kapoor SC, Attie MF, Haddad JG Jr, Strom BL. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84:1966–1972, 1999.

12 Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency

syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91:1995–2010, 2006.

13 The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of androgen deficiency in the aging male. *Fertility and Sterility* 81:1437–1440, 2004.

14 AACE Hypogonadism Task Force. American Association of Clinical Endocrinologist Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hypogonadism in Adult Male Patients-Update 2002. <http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/> hypogonadism. 2002.

15 Morales A, Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. *International Society for the Study of the Aging Male. Aging Male* 5:74–586, 2002.

16 Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *European Urology* 48:1–4, 2005.

17 Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 8:56–58, 2005.

18 Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W & Wu FC. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *International Journal of Andrology* 28:125–127, 2005.

19 Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Journal of Andrology* 27:135–137, 2006.

20 Morales A, Schulman CC, Tostain J, Wu CW. Testosterone deficiency syndrome (TDS) needs to be named appropriately – the importance of accurate terminology. *European Urology* 50:407–409, 2006.

21 Schiavi RC, Schreiner-Engel P, White D, Mandeli J. The relationship between pituitary–gonadal function and sexual behavior in healthy aging men. *Psychosomatic Medicine* 53:363–374, 1991.

22 Trivison TG, Morley JE, Araujo AB, O'Donnell AB, McKinlay JB. The relationship between libido and testosterone levels in aging men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91:2509–2513, 2006.

23 Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ. Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89:3813–3817, 2004.

- 24 Morales A, Spevack M, Emerson L, Kuzmarov I, Casey R, Black A, Tyremblay R. Adding to the controversy: pitfalls in the diagnosis of testosterone deficiency syndromes with questionnaires and biochemistry. *Aging Male* 10:57–65, 2007.
- 25 Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91:4335–4343, 2006.
- 26 Heinemann LA, Saad F, Heinemann K, Thai DM. Can results of the Aging Males' Symptoms (AMS) scale predict those of screening scales for androgen deficiency? *Aging Male* 7:211–218, 2004.
- 27 Moore C, Huebler D, Zimmermann T, Heinemann LA, Saad F, Thai DM. The Aging males' Symptoms Scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *European Urology* 46:80–87, 2004.
- 28 Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, Perry HM III. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 49:1239–1242, 2000.
- 29 Tancredi A, Reginster JY, Schleich F, Pire G, Maassen P, Luyckx F, Legros JJ. Interest of the androgen deficiency in aging males (ADAM) questionnaire for the identification of hypogonadism in elderly community-dwelling male volunteers. *European Journal of Endocrinology* 151:355–360, 2004.
- 30 Beutel ME, Wiltink J, Hauck EW, Auch D, Behre HM, Braehler E, Weidner W. Correlations between hormones, physical, and affective parameters in aging urologic outpatients. *European Urology* 47:749–755, 2005.
- 31 Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM, Vora JP, Fraser WD. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clinical Endocrinology* 58:710–717, 2003.
- 32 Citron JT, Ettinger B, Rubinoff H, Ettinger VM, Minkoff J, Hom F, Kan P, Alloo R. Prevalence of hypothalamic–pituitary imaging abnormalities in impotent men with secondary hypogonadism. *Journal of Urology* 155:529–533, 1996.
- 33 Bunch TJ, Abraham D, Wang S, Meikle AW. Pituitary radiographic abnormalities and clinical correlates of hypogonadism in elderly males presenting with erectile dysfunction. *Aging Male* 5:38–462, 2002.
- 34 Rhoden EL, Estrada C, Levine L & Morgentaler A. The value of pituitary magnetic resonance imaging in men with hypogonadism. *Journal of Urology* 170:795–798, 2003.
- 35 Buvat J, Lemaire A. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *Journal of Urology* 158:1764–1767, 1997.
- 36 Araujo AB, O'Donnell A, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, McKinlay JB. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the massachusetts male aging study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89:5920–5926, 2004.

- 37 Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *Journal of Endocrinological Investigation* 28:28–31, 2005.
- 38 Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society Position Statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92:405–413, 2007.
- 39 Sikaris K, McLachlan RI, Kazlauskas R, de Kretser D, Holden CA, Handelsman DJ. Reproductive hormone reference intervals for healthy fertile young men: evaluation of automated platform assays. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90: 5928–5936, 2005
- 40 Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot MC, Mathieu E, Queyrel N, Lacroix I, Somma-Delpero C, Boudou P. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography– mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. *Clinical Chemistry* 49:1381–1395, 2003.
- 41 Wang C, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89:534–543, 2004.
- 42 Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84:3666–3672, 1999.
- 43 Swerdloff R, Wang C. Free testosterone measurement by the analog displacement direct assay: old concerns and new evidence. *Clinical Chemistry* 54:458–460, 2008.
- 44 Rosner W. Errors in the measurement of plasma free testosterone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82:2014–2015, 1997.
- 45 Wang C, Plymate S, Nieschlag E, Paulsen CA. Salivary testosterone in men: further evidence of a direct correlation with free serum testosterone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 53:1021–1024, 1981.
- 46 Allan CA, Strauss BJ, Burger HG, Forbes EA, McLachlan RI. Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in nonobese aging men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93:139–146, 2008.
- 47 Meier C, Nguyen TV, Handelsman DJ, Schindler C, Kushnir MM, Rockwood AL, Meikle AW, Center JR, Eisman JA, Seibel MJ. Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Archives of Internal Medicine* 168:47–54, 2008.
- 48 Kenny AM, Prestwood KM, Raisz LG. Short-term effects of intramuscular and transdermal testosterone on bone turnover, prostate symptoms, cholesterol, and hematocrit in men over age 70 with low testosterone levels. *Endocrine Research* 26:153–168, 2000.
- 49 Freitas SS, Barrett-Connor E, Ensrud KE, Fink HA, Bauer DC, Cawthon PM, Lambert LC, Orwoll ES. Rate and circumstances of clinical vertebral fractures in older men. *Osteoporosis International* 19:615–623, 2007.

50 Schousboe JT, Taylor BC, Fink HA, Kane RL, Cummings SR, Orwoll ES, Melton LJ III, Bauer DC, Ensrud KE. Cost-effectiveness of bone densitometry followed by treatment of osteoporosis in older men. *Journal of the American Medical Association* 298:629–637, 2007.

51 Morales A, Buvat J, Gooren LJ, Guay AT, Kaufman JM, Tan HM, Torres LO. Endocrine aspects of sexual dysfunction in men. *Journal of Sexual Medicine* 1:69–81, 2004.

52 Black AM, Day AG, Morales A. The reliability of clinical and biochemical assessment in symptomatic late-onset hypogonadism: can a case be made for a 3-month therapeutic trial? *BJU International* 94: 1066–1070, 2004.

53 Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *Journal of Urology* 172: 658–663, 2004.

54 Greenstein A, Mabjeesh NJ, Sofer M, Kaver I, Matzkin H, Chen J. Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed? *Journal of Urology* 173: 530–532, 2005.

55 Allen NE, Appleby PN, Davey GK & Key TJ. Lifestyle and nutritional determinants of bioavailable androgens and related hormones in British men. *Cancer Causes and Control* 2002 13 353–363.

56 Kalyani RR & Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2007 14 226–234.

57 Selvin E, Feinleib M, Zhang L, Rohrmann S, Rifai N, Nelson WG, Dobs A, Basaria S, Golden SH & Platz EA. Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care* 2007 30 234–238.

58 Rodriguez A, Muller DC, Metter EJ, Maggio M, Harman SM, Blackman MR & Andres R. Aging, androgens, and the metabolic syndrome in a longitudinal study of aging. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 3568–3572.

59 Derby CA, Zilber S, Brambilla D, Morales KH & McKinlay JB. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study. *Clinical Endocrinology* 2006 65 125–131.

60 Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS & Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* 2007 30 911–917.

61 Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ & McKinlay JB. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006 91 843–850.

62 Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R & Salonen JT. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004 27 1036–1041.

63 Kapoor D, Goodwin E, Channer KS & Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology* 2006 154 899–906.

64 Corrales JJ, Burgo RM, Garca-Berrocal B, Almeida M, Alberca I, Gonzalez-Buitrago JM, Orfao A & Miralles JM. Partial androgen deficiency in aging type 2 diabetic men and its relationship to glycemic control. *Metabolism* 2004 53 666–672.

65 Basu R, Dalla MC, Campioni M, Basu A, Nair KS, Jensen MD, Khosla S, Klee G, Toffolo G, Cobelli C & Rizza RA. Effect of 2 years of testosterone replacement on insulin secretion, insulin action, glucose effectiveness, hepatic insulin clearance, and postprandial glucose turnover in elderly men. *Diabetes Care* 2007 30 1972–1978.

66 Roddam AW, Allen NE, Appleby P & Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute* 2008 100 170–183.

67 Carpenter WR, Robinson WR & Godley PA. Getting over testosterone: postulating a fresh start for etiologic studies of prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2008 100 158–159.

68 Fowler JE Jr & Whitmore WF Jr. Considerations for the use of testosterone with systemic chemotherapy in prostatic cancer. *Cancer* 1982 49 1373–1377.

69 McConnell JD. Prostatic growth: new insights into hormonal regulation. *British Journal of Urology* 1995 76 (Suppl 1) 5–10.

70 Parekh DJ, Ankerst DP, Higgins BA, Hernandez J, Canby-Hagino E, Brand T, Troyer DA, Leach RJ & Thompson IM. External validation of the Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator in a screened population. *Urology* 2006 68 1152–1155.

71 Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Feng Z, Parnes HL & Coltman CA Jr. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2006 98 529–534.

72 Thompson IM, Carroll PR & Carducci MA. Recommendations for defining and treating high risk localized prostate cancer. *Journal of Urology* 2006 176 S6–S10.

73 Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, Veltri RW, Makarov DV, Partin AW, Bostwick DG, Macairan ML & Nelson PS. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2006 296 2351–2361.

74 Meikle AW, Arver S, Dobs AS, Adolfsson J, Sanders SW, Middleton RG, Stephenson RA, Hoover DR, Rajaram L & Mazer NA. Prostate size in hypogonadal men treated with a nonscrotal permeation- enhanced testosterone transdermal system. *Urology* 1997 49 191–196.

75 Bhasin S, Singh AB, Mac RP, Carter B, Lee MI & Cunningham GR. Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan. *Journal of Andrology* 2003 24 299–311.

76 Rhoden EL & Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *New England Journal of Medicine* 2004 350 482–492.

77 Agarwal PK & Oefelein MG. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *Journal of Urology* 2005 173 533–536.

78 Kaufman JM & Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *Journal of Urology* 2004 172 920–922.

79 Khera M & Lipshultz LI. The role of testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *Urologic Clinics of North America* 2007 34 549–553 (vi).

80 Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007 109 536–541.

81 Nieschlag E & Behre HM. *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. edn. 3. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.

82 Nieschlag E. Testosterone treatment comes of age: new options for hypogonadal men. *Clinical Endocrinology* 2006 65 275–281.

83 Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL & Bhasin S. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2005 60 1451–1457.

84 Parsons JK, Carter HB, Platz EA, Wright EJ, Landis P & Metter EJ. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2005 14 2257–2260.

85 Zitzmann M & Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 3844–3853.

86 Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, van Beek EJ, Jones TH & Channer KS. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *European Heart Journal* 2006 27 57–64.

87 Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *Journal of Sexual Medicine* 2007 4 1241–1246.

88 Drinka PJ, Jochen AL, Cuisinier M, Bloom R, Rudman I & Rudman D. Polycythemia as a complication of testosterone replacement therapy in nursing home men with low testosterone levels. *Journal of the American Geriatrics Society* 1995 43 899–901.



**Tabla 1: Nivel de evidencia y grado de recomendación utilizado en estas recomendaciones**

<b>Nivel</b>	<b>Tipo de Evidencia</b>
1a	Evidencia obtenida de meta-análisis de ensayos randomizados.
1b	Evidencia obtenida de al menos un estudio randomizado.
2a	Evidencia obtenida de un estudio controlado bien diseñado sin randomización.
2b	Evidencia obtenida de por lo menos un estudio de otro tipo bien diseñado, cuasi experimental.
3	Evidencia obtenida de estudios bien diseñados no experimentales, como estudios comparativos, estudios de correlación y reporte de casos.
4	Evidencia obtenida de informes de comités de expertos u opiniones o experiencia clínica de autoridades respetadas.

<b>Grado</b>	<b>Naturaleza de las recomendaciones</b>
A	Basadas en estudios clínicos de buena calidad y consistencia que traten sobre la recomendación específica y que incluya al menos un estudio randomizado.
B	Basada en estudios clínicos bien conducidos, pero sin ensayos clínicos randomizados.
C	Formulada a pesar de la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables o de buena calidad.