



Artículo de revisión

Terapia sustitutiva con testosterona en el varón durante el envejecimiento

Hans L Porias Cuéllar,* Luis Lamm Wiechers**

* Médico Endocrinólogo. Nuevo Sanatorio Durango, México D.F. Ex presidente de la Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral A.C. y de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología A.C.

** Cirujano urólogo. División de Urología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México D.F.

Correspondencia:

Dr. Hans L Porias Cuéllar
Durango 290-607
Colonia Roma México 06700 D.F.
Teléfono 55 53 86 34
Tel/Fax 52562823
Correo Electrónico:
dr_porias@yahoo.com

Fecha de recepción: 17-Octubre-2006
Fecha de aceptación: 27-Febrero-2007

Resumen

Por la experiencia actual ya es factible que el varón pueda acceder a la posibilidad de un tratamiento hormonal sustitutivo. Los beneficios que pueden ser otorgados al hombre durante la etapa de envejecimiento indican mejoría en la calidad de vida. Es importante seleccionar al paciente tomando en cuenta el cuadro clínico y los niveles hormonales particularmente de testosterona o testosterona libre. No es simplemente administrar el producto farmacológico que contiene testosterona, es menester escoger la presentación de acuerdo a las condiciones particulares del paciente. La valoración inicial es fundamental para poder comparar los datos previos con los obtenidos durante y después de la temporada de tratamiento. Los beneficios en áreas metabólica, ósea, cardiovascular y sexual han sido analizados y sugieren un efecto favorable. Los riesgos son mínimos ante una valoración apropiada. Destaca desde luego la importancia de que el sujeto tenga un antígeno prostático normal y que no existan datos de obstrucción urinaria importante. La tendencia de la población indica un crecimiento de los adultos mayores de 60 años por lo que la calidad de vida puede mejorar considerablemente con la administración oportuna y suficiente de testosterona. Seguramente en el futuro próximo habrá nuevos productos que faciliten el tratamiento. El soporte de nuevas experiencias basadas en las futuras investigaciones seguramente dará mayor solidez a todos los conceptos vertidos en esta revisión.

Palabras clave: Envejecimiento, testosterona, calidad de vida, riesgos, beneficios, antígeno prostático.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(1): 8-18.

Abstract

Testosterone therapy in the aging male is now possible. Although the experience of sex hormone substitution is not as those in women, recent data are promising for the future. Once the diagnosis has been made, the testosterone therapy in different pharmacological presentations may improve sexual, physical and mental disturbances but also the quality of life reached by this treatment is a definitive goal. It is not as simple as taking one of the pharmacological products; it is important to make a good prescription assuming the individual characteristics of each patient. The initial evaluation is essential since from these data a comparison is possible during and after the time of therapy. The metabolic, bone, cardiovascular and sexual benefits has been analyzed and a favorable result of the testosterone therapy are supported against the risks that may be the counterpart. If the possible risk are provide for and a caution follow up is well designed (for example prostate antigen is measured before and every three month) more benefits will appear during the treatment. We know that the aging male is increasing in the all world population so every effort to improve the life quality is an important issue. The pharmacological presentations will grow in a easier way to prescribe. By the time the only oral product that may avoid the absorption direct to the liver is the undecanoate that goes directly into de lymph circulation. The dermic preparations started with a big patch put over the scrotum and have changed to other kind of patches and now a gel is available in some countries. So in the near future the men will have a lot of options and perhaps not forget that he has the same right to be treated to live better in a world in which the longevity will be the common characteristics.

Key words: Aging, testosterone, life quality, risks, benefits, prostate antigen.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(1): 8-18.

INTRODUCCIÓN

Simplemente el pleno conocimiento del papel que juega la testosterona (T) en desarrollar los genitales (desarrollo primario) y otorgar al cuerpo cambios estructurales y emocionales que se traducen en la transformación de un niño a un joven es suficiente para otorgarle un valor biológico contundente.

Una vez alcanzada la madurez, previo paso por la etapa puberal, la T mantiene funciones específicas que sostienen sus efectos y logros biológicos. Alcanzada cierta edad, se inicia la etapa de deterioro propia del envejecimiento y se hace evidente la progresiva disminución de su expresión a grado tal, que invita a la posibilidad y conveniencia de una sustitución exógena.

Ciertamente, la mujer ya recibe ese beneficio. El concepto se basa en las múltiples y amplias experiencias de la terapia hormonal en la mujer climática, experiencias que en la balanza de riesgos y beneficios, han logrado otorgar calidad de vida a millones de mujeres en el mundo.

El Dr. Lunenfeld¹ define al envejecimiento como un triunfo, una victoria humana auspiciada por el deseo y la tecnología. La calidad de vida aún en la salud dependerá de nuevos retos farmacológicos que beneficien a la mayor expectativa de vida. Gambineri y Pasquali² recomiendan otorgar tratamientos con T en cualquiera de sus presentaciones y mejorar la calidad de vida en la etapa de envejecimiento.

Lo favorable y lo "riesgoso" de ejecutar un tratamiento hormonal en el varón depende de un buen juicio por parte del médico, además de un seguimiento apropiado. Las dosis deben de ser suficientes y evidentemente no exageradas. El considerar que la sustitución hormonal sea el promotor que inicie un cáncer de cualquier tipo es como afirmar que cualquier cáncer que padezca el ser humano es secundario a sus propias hormonas. Es diferente afirmar que un cáncer ya existente (en particular en este caso el cáncer prostático) pueda ser estimulado por alguna hormona endógena o evidentemente exógena. Este hecho invita a valorar exhaustiva y cuidadosamente a la persona candidata a recibir su terapia hormonal y a establecer un vínculo médico-paciente en un seguimiento apropiado y minimizar los posibles riesgos.

Los signos y síntomas de hipoandrogenismo (déficit de T y TI) incluyen reducción de la libido, disfunción eréctil, depresión, astenia, osteoporosis, pérdida de masa muscular y fuerza, incremento de grasa corporal, etc. Estos y otros datos adicionales son fundamentales para comprender la reversibilidad de los mismos ante un tratamiento apropiado. Sería o no conveniente iniciar a partir de los 50 años, y cada cinco años, un cuestionario de escrutinio para que, en caso necesario, se pueda proceder a las mediciones hormonales correspondientes³ y así lograr un

eficiente y oportuno apoyo al varón en su proceso de envejecimiento.

DE LA DEFINICIÓN AL TRATAMIENTO

El establecer la existencia de una deficiencia parcial de andrógenos en el envejecimiento (PADAM = partial androgen deficiency in the aging male o LOH = late onset hypogonadism) no resulta tan sencillo en base a los resultados de los análisis que miden testosterona total (T), testosterona libre (TI) o testosterona biodisponible (Tbs). Por ello, ha resultado de mayor utilidad la aplicación de diversos cuestionarios para el apoyo al diagnóstico.

El gran dilema se centra en si es o no conveniente el otorgar un tratamiento si la sintomatología sugiere tal deficiencia y los niveles de T o TI se encuentran dentro del rango normal (en muchas ocasiones cerca del valor mínimo). Para complicar más esta situación, los rangos de estos valores hormonales no han sido definidos con precisión.

Por otra parte, los métodos de medición de testosterona total pueden verse modificados por la elevación de la globulina transportadora (SHBG); los de la TI pueden verse afectadas por las diversas técnicas de los ensayos químicos aún no muy certeros; y la medición de Tbs aún no está al alcance de la mayoría de los laboratorios (aunque puede ser calculada). La evidencia clínica, que además se corrobora con la presencia de niveles bajos de T, TI o Tbs, es una indicación precisa para la intervención médica por medio de una terapia sustitutiva.⁴ El tratamiento de hipogonadismo (en el adulto sano) no debe ser iniciado en ausencia de datos clínicos contundentes y evidencia bioquímica. Sin embargo, la combinación de signos o síntomas de alguna forma precisos, y en presencia de niveles hormonales normales determinará de acuerdo a la experiencia del médico,⁵ la decisión de iniciar o no la terapia con T. La duración del tratamiento puede obedecer a otras condiciones como son: La respuesta particular del caso, la presencia o riesgo de osteoporosis, la disfunción sexual, etc.

QUÉ SE ESPERA CON LA TERAPIA SUSTITUTIVA

a) Aspectos sexuales

Resulta favorable el ofrecer al paciente (y a la pareja) la restauración de la libido y la restitución de una erección de mejor calidad. Una de las observaciones más comunes que marcan el efecto positivo del tratamiento es la "reaparición" de las erecciones nocturnas (no siempre detectables), y en particular de la erección matutina. En muchos casos los pacientes seguramente ya habían recurrido a tomar sildenafil u otros inhibidores de la fosfodiesterasa-

sa 5 con resultados variables (desde buenos, regulares o malos), y seguramente esa respuesta mejorará considerablemente al lograr niveles normales de T y TI.⁶ (En otra sección se analizará la relación de la disfunción eréctil y los niveles de T).

b) Acciones corporales y metabólicas

Los efectos anabólicos sobre tejidos óseo y muscular son de gran beneficio. El efecto lipolítico con la consecuente reducción de masa grasa, permite pensar en mejorar las condiciones globales metabólicas. Estos hechos han sido llevados a casos de resistencia a la insulina, obesidad y riesgo cardiovascular que pueden reflejar un beneficio adicional de la terapia sustitutiva con T en cualquier presentación.⁷ Existen datos contradictorios por la experiencia dada en el síndrome de ovarios poliquísticos, en los cuales los andrógenos (particularmente androstendiona, DHEA y TI) en conjunto con la resistencia a la insulina incrementan el riesgo cardiovascular.⁸ En el área cardíaca hay evidencias de un efecto protector, sin embargo faltan estudios que lo confirmen en definitiva.

La osteopenia u osteoporosis en sujetos hipogonádicos es reversible con la terapia sustitutiva por lo que se plantea a futuro el empleo de T como protector de la osteoporosis en el hombre.

c) Efectos en reacciones emocionales, capacidad cognoscitiva y estado de ánimo

Aun cuando en estudios sencillos se sugiere un efecto benéfico, particularmente en la mejoría del estado de ánimo, calidad de sueño y hasta en la capacidad cognoscitiva frente a la administración de T (en diversas presentaciones), no existen suficientes datos para poder tener conclusiones contundentes.^{9,10}

ELECCIÓN DEL FÁRMACO

La elección del fármaco (*Cuadros 1 a y b*) dependerá de los beneficios particulares que cada uno de ellos puede ofrecer. Debemos de tener muy claro que el objetivo principal es sostener constantemente los niveles de T y TI dentro del rango normal; de preferencia con mínimas fluctuaciones evitando al máximo reacciones secundarias y riesgos inherentes a la vía de administración. Finalmente en muchos casos el costo será otro factor a ser considerado.

Dentro de la farmacología, los productos inyectables ofrecen ciertas ventajas aunque es difícil que logren el objetivo de sostener niveles constantes. Simplemente, basta el comparar ese hecho con lo logrado con la vía oral o transdérmica.

ORAL

En referencia a los medicamentos orales deben de ser eliminados aquellos que contengan un radical alquilo en el carbono 17 de la molécula por su hepatotoxicidad. La mesterolona, una molécula con un radical metilo, es un derivado de la dihidrotestosterona por lo que su acción como T no es apropiada. Tampoco incluye la potencial transformación a E_2 y el paso hepático no se evita, por lo que es potencialmente tóxico (menor que los productos 17 alquilo). Se requieren dosis de 150 mg al día divididas en 3 a 5 tomas.¹¹

La novedad en el mecanismo de absorción del undecanoato de T es su paso a través de la vía linfática y con esto se ofrece un aspecto de gran seguridad (*Figura 1*). Se debe administrar después de los alimentos ya que de esa forma se garantiza su absorción y así además se mantienen niveles constantes. Además de otros efectos favorables, no incrementa el volumen ni el antígeno prostático.¹⁰ Por otra parte, sus evidentes cambios en composición corporal, protección ósea y mejoría en la "discapacidad" sexual, perfilan este fármaco como altamente elegible.¹²⁻¹⁴

Finalmente mencionaremos que la dehidroepiandrosterona (DHEA) (vendida en gran parte en tiendas de nutrientes), es de mínima utilidad si se compara con la potencia que tiene la T como precursor para convertirse por medio de actividad enzimática, en un andrógeno más activo y potente. (La discusión de su utilidad será presentada en la parte II de este análisis para el año 2007).

TESTOSTERONA INYECTABLE

El propionato es un éster 17Beta cuya cadena corta no le confiere suficiente "tiempo" de acción y se requieren hasta dos aplicaciones por semana.

El cipionato y el enantato son de características similares; el éster que los acompaña tiene una vida media mayor y permite un efecto hasta de 18 días. El problema es la exagerada elevación de T en los primeros días seguidas de una caída exponencial hasta valores menores de lo normal antes de la siguiente inyección.¹⁵

Las combinaciones farmacológicas, cuyo propósito es su acción a largo plazo, representan la ventaja en el costo pero no así en los niveles poco estables durante el tiempo que pasa hasta la siguiente aplicación (*Figura 2*). Se aprecia la diferencia que hay de niveles más constantes con el UT oral y la aplicación en gel *versus* las aplicaciones intramusculares.

Actualmente la ampollita de undecanoato de testosterona¹⁶ ofrece la posibilidad de mantener niveles un poco más constantes y apropiados de T en suero de 14.8 ± 5.2 a 16.5 ± 8 nmol/L con dosis de 1,000 mg cada 8 o cada 10

Cuadro I a. Presentaciones farmacológicas de testosterona.

Inyectables	Otras vías de administración
<ul style="list-style-type: none"> 1. Combinación de: Decanoato (100 mg) Isocaproato (60 mg) y Propionato (30 mg), Fenilpropionato (30 mg) • Cada 3 semanas 2. Combinación de: Prasterona 20 mg Ciclopentilpropionato 75 Propionato 25 3. Undecanoato de testosterona 100 mg disuelta en sol aceitosa permite aplicaciones cada 8 semanas 4. Buciclato 600 mg im c 3 meses o 1,000 c 4 meses(***) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sublingual t cyclodextrin rodeado de un anillo de carbohidratos evita paso hepático, se absorbe en mucosa oral en 2 minutos "pico" máximo dura 4 a 6 h de 4 a 6 dosis diarias (1)(***) • T" tablet " autoadherible oral se coloca en la mucosa oral parte interna de la mejilla 10 mg cada 12 h (2)(***) <ol style="list-style-type: none"> 1. Stunkel CA, et al. Sublingual administration inclusion complex androgen release in hypogonadal men. J CEM 1991; 72: 1054-1059. 2. Dobs AS, et al. Pharmacokinetics characteristics efficacy and safety of bucal testosterone in hypogonadal males, a pilot study. JCEM 1998; 83: 33-39.

(*** aún no están en existencia en nuestro país)

Cuadro I b. Presentaciones farmacológicas.

Oral	Dérmicas
<ol style="list-style-type: none"> 1. Fluoximesterona, una tableta cada 12 h 2. Undecanoato de testosterona 40 mg 120 a 160 mg/día 3. Mesterolona 150 mg dosis de 3 a 5 veces al día 	<ul style="list-style-type: none"> • Subcutánea implante de pellets ó meses 1,200 mg** • Parches de 5 mg (no en genitales) en espalda u hombros • Testogel 5 a 10 mg en espalda, brazos u hombros (debe lavarse las manos después de la aplicación) <p>• (aún no disponibles en nuestro país)</p>

** Handelsman DJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of testosterone pellets in men. JCEM 1990; 71: 216-222.

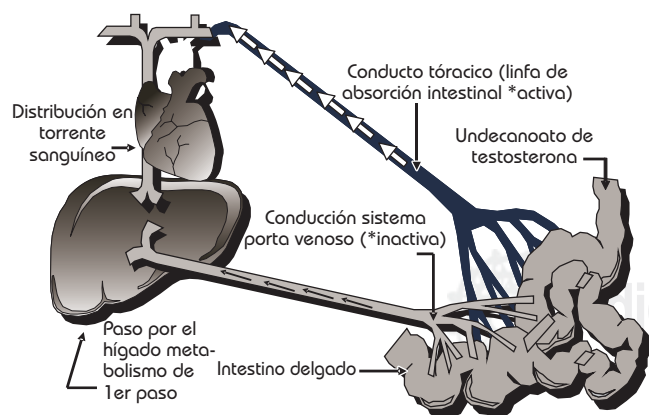


Figura 1. Mecanismo de absorción del undecanoato de T, obsérvese el paso directo por la vía linfática.

semanas. Esto representa un régimen ventajoso ya que significa una cuarta parte de aplicaciones en comparación con otros fármacos inyectables. Por ser un medicamento de reciente aparición se requiere obtener una mayor experiencia.

Testosterona transdérmica: En relación a productos de absorción transdérmica se han logrado ciertos avances, ya que inicialmente el parche escrotal (que requería rasurado de la zona) no logró ser aceptado. Actualmente, los parches como el Testoderm TTS de 4 a 6 mg, es adherible a brazos, hombros y espalda. El parche Androderm de 2.5 ó 5 mg es otra presentación que ya ha sido usada en algunos países. El tamaño de los parches es relativamente grande y causa irritaciones de la piel, lo que ha motivado buscar otras alternativas como el gel. Éste ya ha sido usado en Europa y puede ser un método muy apropiado ya que también mantiene niveles cons-

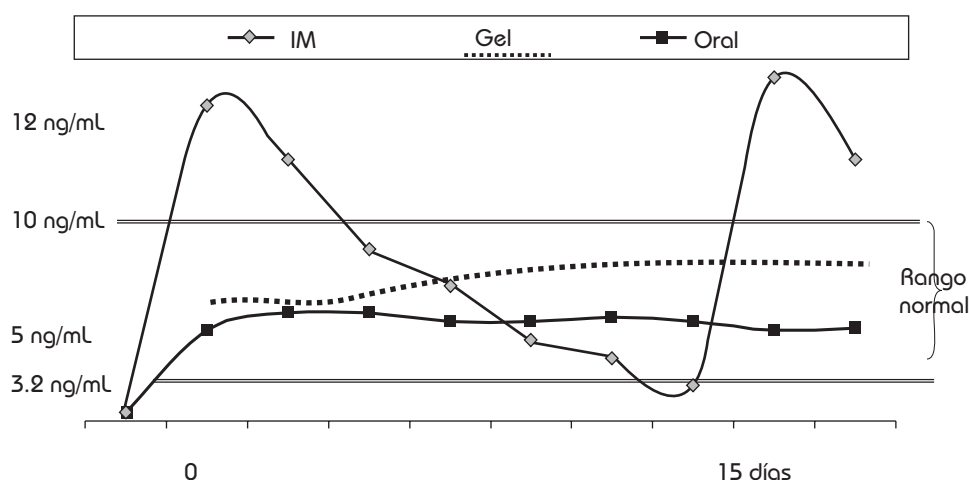


Figura 2. Niveles séricos con diversa vía de administración de testosterona.

Niveles sostenidos con terapia oral o transdérmica vs intramuscular, dentro del rango normal.

tantes de T y TI, amén de su fácil aplicación una vez al día (7.5 mg/día). La irritación local es leve y no se presenta en todos los casos^{17,18} (aún no contamos en México con esa presentación).

OTRAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La absorción a través de la mucosa oral (aplicando al fármaco en forma de tableta en la mucosa interna de la mejilla) es una posibilidad prometedora. Lamentablemente para alcanzar los niveles apropiados y constantes se requieren dosis entre cada 4 a cada 6 h. todos los días.

Del total de implantes subcutáneos de T (gránulos de 100 y 200 mg) se colocan entre 4 y 10 en el tejido graso, justo encima de los glúteos. Un implante de 200 mg libera aproximadamente 1.3 mg de T por día y por lo general es bien tolerado.¹⁹

El empleo de moduladores selectivos de los receptores de la CH3-nor testosterona, cuya administración es cada 6 semanas, tiene la ventaja de no tener ningún efecto secundario sobre la próstata,²⁰ y podrá ser uno de los compuestos de mayor impacto en un futuro, tal y como han sido los moduladores en los receptores estrogénicos (SER-MS), particularmente en protección ósea u otros aspectos.

SEGUIMIENTO

Es importante tratar de conocer a fondo cuáles son las condiciones del paciente antes del tratamiento para poder evaluar los cambios durante y después del tratamiento con cualquiera de las formas farmacológicas de T.

Es importante conocer los niveles de T y TI (de ser posible Tbs), así como el determinar los niveles de hormona luteinizante (LH) y prolactina (El incremento de prolactina puede ser causa de un descenso de T y TI y su tratamiento sería diferente). Una vez realizadas las

determinaciones pretratamiento, éstas deberán ser sometidas a un seguimiento cada 3 meses para así evaluar que los niveles de T y TI estén dentro del rango (Cuadro II a y IIb).

Los cuestionarios (Cuadro III y IV)^{21,22} iniciales se deberán comparar con el obtenido durante y al final del tratamiento. De esta manera será posible evaluar su utilidad clínica.

De preferencia se sugiere tener datos precisos de la composición corporal, antes y después del tratamiento, y en algunos casos densitometría ósea inicial y final. Lo anterior con el objeto de evaluar los cambios estructurales del cuerpo. (De no ser posible puede ser útil tomar medidas con cinta métrica en diversas partes del cuerpo).

En el cuadro II se establecen las recomendaciones generales.

EVALUACIONES DE SEGURIDAD

En el concepto categórico de no administrar tratamiento con T en cualquiera de sus presentaciones se incluye:²³

Cáncer de próstata o mamario

Nódulo palpable a la exploración prostática

APe mayor de 3 ng/mL

Síntomas severos de obstrucción urinaria

Hematócrito mayor de un 50%

Apnea nocturna

Es imperativo tener inicialmente una valoración de la próstata que incluya la medición de su volumen, evaluar el flujo urinario y tener la certeza de un antígeno prostático normal. Por seguridad del paciente, el antígeno prostático deberá realizarse cada tres meses durante el tiempo que dure el tratamiento.²⁴ (Éstos hechos serán tratados a fondo en otra sección).

Es muy conveniente constatar que no existan alteraciones respiratorias y ante todo descartar la existencia de policitemia (la administración de T podría agravar este padecimiento).

Es recomendable obtener datos de los niveles de colesterol de alta y baja densidad, triglicéridos, y el segui-

miento de los mismos particularmente si existen datos patológicos.

Es importante revisar que no exista ginecomastia y desde luego descartar la posibilidad de un carcinoma mamario.

Algunos reportes indican que la administración de T puede incrementar una apnea del sueño preexistente. No hay una relación que pueda ser entendida desde el punto de vista fisiopatológico entre esa alteración y el posible efecto del andrógeno. En un estudio doble ciego que implicó a 100 sujetos mayores puede concluirse que en el grupo que recibió T el fenómeno de la apnea fue poco común y sin diferencias con el grupo placebo.²⁵

En caso de existir apnea del sueño (descrita en relación a la administración de T desde 1983) la administración de T deberá ser cuidadosamente considerada y en caso de que el paciente reciba tratamiento es necesario que alguna persona observe el sueño del paciente durante algunas noches, ya que los tratamientos pueden exacerbar este padecimiento.²⁶

Cuadro II a. Evaluación inicial. Los objetivos son: 1. Tratar de establecer datos suficientes que permitan evaluar el efecto del tratamiento. 2. Evitar al máximo los posibles riesgos.

- Es necesario contar con los siguientes datos:
- Hematócrito
- Antígeno prostático específico
- Niveles de T y TI
- Colesterol de alta y baja densidad, triglicéridos
- Mediciones corporales (Preferencialmente con X)
- Densitometría ósea
- Cuestionarios: PADAM y de calidad de vida

Cuadro II b. Seguimiento.

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda a los 3 meses aplicar el cuestionario incluyendo posibles reacciones adversas. • Medir los niveles de T y TI alcanzados con el tratamiento, los cuales deben de estar en niveles "medios", medir si es inyectable a mitad entre una dosis y otra si es mayor de 7 ng/mL (24.5 nmol/L) o menor de 3.5 ng/mL 12.3 nmol/L se debe ajustar la dosis. • Transdérmica debe medirse entre 3 a 12 h de aplicado el medicamento Gel a las 2 semanas de iniciado el tratamiento. • Oral cualquier día en ayuno sin haber tomado el medicamento. • Hematócrito cada 3 meses. Si es mayor de 54% debe suspenderse la terapia, al igual si hay apnea del sueño | <ul style="list-style-type: none"> • Mediciones corporales cada 3 meses • Densitometría ósea al año y a los 2 años <p>Medir:</p> <p>Antígeno prostático específico cada 3 meses, no debe aumentar la velocidad a más de 0.4 ng/mL después de 6 meses de tratamiento</p> <p>Si hay datos de crecimiento prostático (tacto rectal cada 6 meses) o sintomatología obstructiva urinaria mayor de 19 (American Urological Association) debe suspenderse el tratamiento</p> |
|---|---|

Cuadro III. Cuestionario de: St. Louis University. Sensibilidad 88%, especificidad 60%. J.E. Morley (21).

Escrutinio		
	Sí	No
1. ¿Ha disminuido su deseo sexual?		
2. ¿Siente falta de energía?		
3. ¿Ha disminuido su fortaleza y resistencia física?		
4. ¿Ha perdido estatura?		
5. ¿Ha notado una disminución en sus ganas de vivir?		
6. ¿Se siente triste e irritable?		
7. ¿Son sus erecciones menos potentes?		
8. ¿Ha notado una disminución en su habilidad para los deportes?		
9. ¿Se queda dormido después de la cena (comida)?		
10. ¿Ha notado una disminución en su capacidad para el trabajo?		

El cuestionario se define como positivo si se contestan las preguntas 1 y 7 o/a tres de las otras preguntas

RELACIÓN DEL TRATAMIENTO CON OTROS RIESGOS O BENEFICIOS

1. Riesgo o beneficio cardiovascular?

Será necesario en el futuro contar con estudios multicéntricos para poder resolver algunas dudas al respecto. Existen reportes en relación a los niveles de andrógenos circulantes y de la administración exógena de T que aún no son concluyentes. Por el momento podemos hacer un breve resumen en forma de enunciados:

En un estudio de 1,000 varones entre 40 y 59 años seguidos durante 12 años no puede establecerse una correlación entre niveles de testosterona o estradiol y mortalidad cardiovascular,²⁷ sin embargo en otros estudios,²⁸ los niveles de T normal promedio 19.8 nmol/L comparados con un grupo con niveles de 10.1 nmol/L mostraron diferencias en índice de masa corporal, presión sistólica, triglicéridos, glucosa e insulina en ayuno y dos horas postprandial, apolipoproteína B, además en el grupo de menor valor de T la SHBG fue significativamente menor. Por el otro lado la Tbs no marcaba diferencias significativas en ambos grupos.

- La isquemia manifestada por dolor anginoso se reduce en intensidad y frecuencia ante la administración de intramuscular de T.²⁹ Se ha observado una mejor tolerancia al ejercicio particularmente en el segmento ST del electrocardiograma en pacientes tratados con parche de T durante 12 semanas.³⁰
- Existe una correlación interesante descrita ya hace muchos años que se refiere a que los niveles bajos de TI aumentan los triglicéridos y se reduce HDL-C, hecho que es reversible con terapia hormonal sustitutiva.³¹
- Los efectos de niveles bajos de T suelen tener mayor impacto en el perfil de lípidos, componentes corporales (aumento de grasa visceral) y resistencia a la insulina; hechos que pueden ser revertidos con la administración de T. Marin³² al respecto, reportó un estudio en 23 varones de edad media con obesidad, los cuales recibieron undecanoato de testosterona oral (160 mg/día) durante 8 meses. Se observó una disminución de la grasa abdominal, una reducción de la resistencia a la insulina y un menor nivel de colesterol total y de baja densidad (LDL-Cc). La sobredosis de T (reduce HDL), sea cual sea su forma de administración, tiene efectos que incrementan el riesgo cardiovascular.

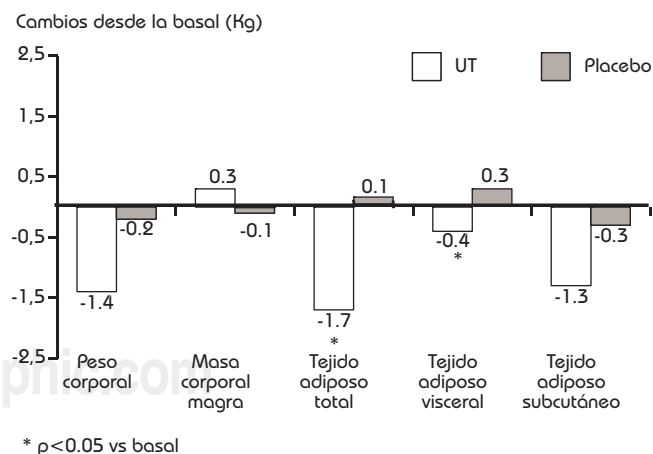
2. Composición corporal y efectos óseos

La ya muy antigua observación de una relación directa entre hipogonadismo y obesidad, con sus excepciones

como el síndrome de Klinefelter, puede servir de base histórica en un mundo donde la obesidad, la resistencia a la insulina, las alteraciones metabólicas y la muerte por causas cardiovasculares emergen como un problema que acapara la atención mundial. El envejecimiento se traduce generalmente en cambios corporales con una evidente reducción de masa muscular y un mayor depósito de grasa corporal.

Los niveles de insulina en ayuno tienen una correlación definitiva con la grasa abdominal y glútea. Independientemente de algunos reportes que marcan la posibilidad de un aumento de grasa corporal ante la reducción de TI, son otros factores además de la insulina los que participan directamente, como es el factor de crecimiento 1 (IGF I).³³

El hecho real, es que la terapia con T en diversas presentaciones reduce la masa grasa y aumenta la masa muscular³⁴ (Figura 3). Incluso, resalta la pregunta ¿hasta dónde la terapia sustitutiva con T pudiera ser favorable para contrarrestar la resistencia a la insulina? También se han tratado de valorar los niveles de leptina los cuales, cuando T y TI se encuentran disminuidas, éstos aumentan considerablemente y se reducen paulatinamente cuando se administra T (ejemplo de 3.4 ± 1.4 a 1.9 ± 0.9 ug/L).³⁵ Probablemente otro de los campos a explorar es el paciente diabético adulto con obesidad en el cual la terapia con T puede ser favorable para el control y evolución del padecimiento. Ya algunos estudios observacionales relacionan un mejor control de la enfermedad con la Administración de T (dosis de 200 mg I.M. durante tres meses reducen la resistencia a la insulina y mejoran el control de la glucosa junto con la reducción de masa grasa intravisceral).³⁶ En otros estudios Boyanov y su grupo³⁷



Marín et al. Int J Obesity 1992;16:991-997

Figura 3. Efectos de undecanoato de T en la composición corporal 8 meses de tratamiento 160 mg/día.

Marín et al. Int J Obesity 1992; 16: 991-997

han determinado el beneficio al comparar pacientes diabéticos a quienes se les administró placebo vs undecanoato de T oral durante 6 meses. Además de los cambios corporales encontrados, se demostró una reducción de la hemoglobina glicosilada y es de esperarse una reducción global de los riesgos cardiovasculares.³⁸

Si la T puede ser útil como parte del tratamiento de la diabetes tipo II, será importante valorar en un futuro si la T es capaz de incrementar la expresión de un gen transportador de glucosa (GLUT4), y si se aumenta la sensibilidad de los receptores activadores de la proliferación peroxisomal alfa o gamma (PPAR α o γ).³⁹ Es evidente que la T tiene una acción de lipólisis en los adipocitos al incrementar la expresión de los receptores beta adrenérgicos (adenilciclase, proteinquinasa y lipasa hormonosensible). En dosis apropiadas no reduce HDL lo que sí ocurre con dosis suprafisiológicas.

Este campo se encuentra aún en proceso de investigación para poder explicar las acciones moleculares como el E_2 , IGF I, paratohormona y andrógenos en relación a la biología propia de la obesidad y de la resistencia insulínica.⁴⁰

Los andrógenos se requieren para la formación de la masa ósea que se desarrolla durante el crecimiento y la pubertad en el varón, de tal forma que los pacientes hipogonádicos tienen menor "pico" de masa ósea y se sabe que estos sujetos responden favorablemente con la terapia hormonal sustitutiva. Al presentarse el declive de T y TI durante el envejecimiento, sería evidente la posibilidad de prevenir el deterioro óseo y como consecuencia la osteopenia y/o osteoporosis con sus respectivos riesgos de fractura.⁴¹ A pesar de que hasta el momento no existen suficientes estudios que así lo determinen, es lógico pensar que dicho beneficio a nivel óseo es posible, ya que se conocen los mecanismos de acción de la T sobre los receptores en los osteoblastos. A pesar de esa innegable acción, todo indica que la fracción de E_2 que proviene de la aromatización de la molécula de T sea la parte más eficiente y fundamental en preservar el tejido óseo en el hombre.^{42,43}

Los estudios existentes en sujetos hipogonádicos tratados por más de un año con T mejoran la densidad mineral ósea, aunque es difícil determinar si se reduce el riesgo de fractura (Figura 4).⁴⁴ El hecho fundamental es que el tratamiento con T no solamente incrementa al mismo receptor óseo de T sino que mantiene la conversión de T \rightarrow E_2 ⁴⁵ de tal forma que en marcadores bioquímicos se aprecia la reducción de la resorción ósea y aumentan los marcadores de formación y esta última acción depende de los receptores en osteoblastos de la misma T.⁴⁶

Obviamente, ante un caso de osteoporosis diagnosticada y con riesgo de fractura, la experiencia actual es mayor con fármacos antirresorciivos como son los bifosfonatos.

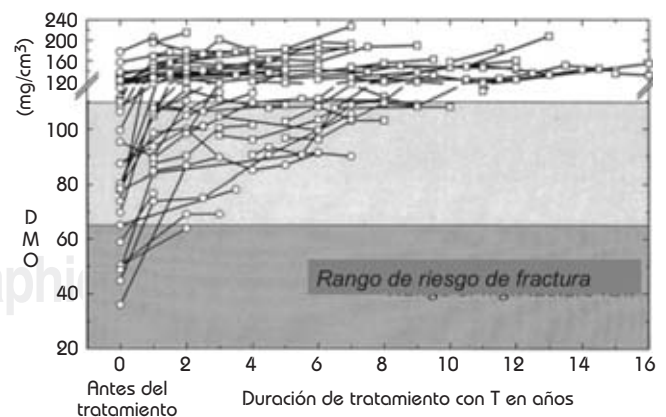
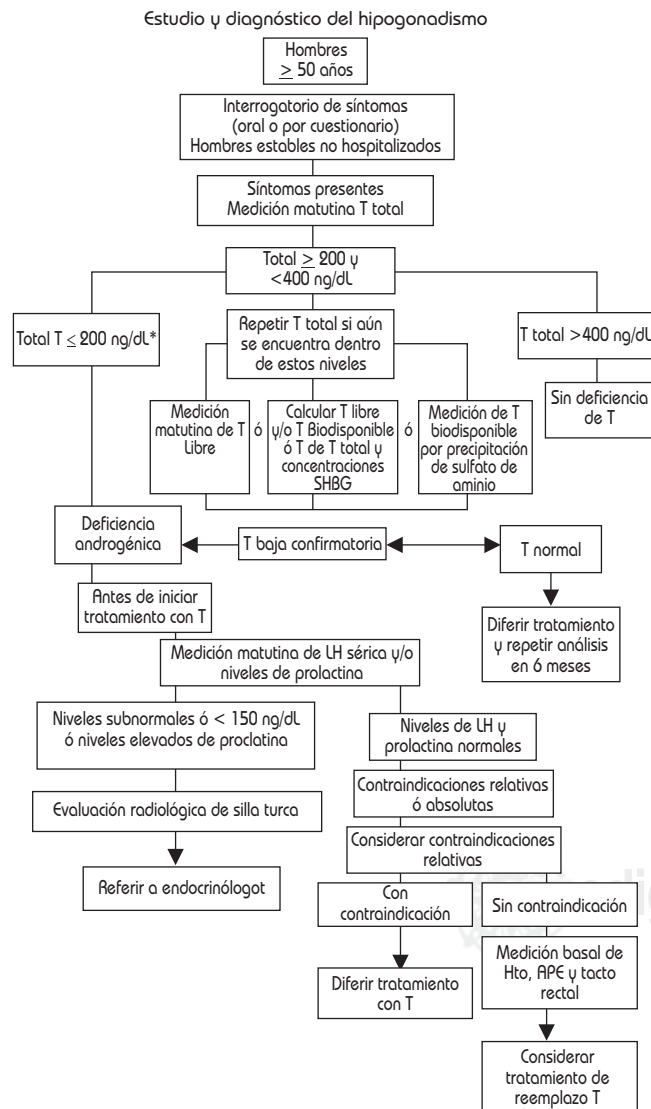


Figura 4. Cambios de densidad mineral ósea bajo el tratamiento con testosterona entre 3 a 12 años. (Behre y col (44).

Cuadro IV. Cuestionario modificado de PADAM.

Nombre:	Edad	Fecha			
Síntomas	Nada	Leve	Moderado	Intenso	severo
ÁREA EMOCIONAL	1	2	3	4	5
Con frecuencia presenta desgano o cansancio constante?					
Tiene problemas de concentración?					
Siente con baja de productividad en relación con años anteriores?					
Con frecuencia presenta insomnio?					
Duerme suficiente pero siente que no descansa?					
Tarda mucho tiempo para conciliar el sueño?					
Con frecuencia se me olvidan cosas recientes					
Me distraigo con mucha facilidad					
Me cuesta trabajo aprender o retener en relación con otros años					
Con frecuencia me siento deprimido					
Siento que no tengo ilusiones o motivaciones					
Tengo un desinterés en general					
Tengo pérdida de mi autoestima					
Con frecuencia me siento triste o con ganas de llorar sin motivo					
No me interesa los proyectos que se me proponen					
Total puntos					
ÁREA FÍSICA					
Me siento sin energías					
Me canso con mucha facilidad y más frecuente que antes					
No me siento con la misma fuerza que antes					
Me siento torpe en mis movimientos					
Siento que no tengo la misma elasticidad que antes					
Mis reflejos son más lentos que en años anteriores					
Con frecuencia tengo dolores musculares sin motivo alguno					
Con frecuencia me duelen los huesos sin motivo alguno					
Con frecuencia me duelen las articulaciones sin motivo alguno					
Total puntos					
ÁREA CORPORAL					
Tengo más grasa en general					
Tengo más grasa en el tórax					
Tengo más grasa en el abdomen					
Mis brazos y piernas han reducido su volumen					
Total puntos					
ÁREA SEXUAL					
Tengo menos deseo sexual (libido) que antes					
Mi erección es de menor fuerza					
Mi erección dura menos tiempo					
Tengo menor volumen de eyaculado					
Me cuesta más tiempo poder eyacular					
Tengo eyaculación precoz					
Mi volumen testicular ha disminuido					
Se me ha caído el vello púbico					
El grado de la erección es menor en relación a años anteriores					
Me cuesta más trabajo tener erecciones por las noches					
Tengo menos erecciones por las mañanas o al despertar					
Total puntos					
Observaciones					

CONCLUSIONES FINALES

La efervescente inquietud a nivel mundial traerá seguramente en pocos años los estudios necesarios que permitan fijar en forma concluyente los beneficios de ofrecer al varón la posibilidad de tratamientos con T, y mejorar diversos aspectos que permitan una mejor calidad de vida. También, y como ya se puede apreciar, la tendencia será mejorar las presentaciones para facilitar su uso y lograr efectos farmacológicos persistentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lunenfeld B. Editorial. *The aging male* 1998; 1: 1-5.
2. Gambineri A, Pasquali R. Testosterone therapy in men: Clinical and pharmacological perspectives. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 196-214.
3. Summary from de 2nd annual Andropause Consensus Meeting 2001. *The Endocrine Society ed.* Cunningham GR et al.
4. Nieschlag E et al. Investigation, treatment and monitoring of late onset hypogonadism in males ISA ISSAM and EUA recommendations. *Int Journ of Andrology* 2005; 28: 125-127.
5. Morales A. Andropause: facts fictions and controversies. *The Aging Male* 2004; 7: 297-303.
6. Aversa A, Isidori AM, Spera G, Lenzi A, Fabbri A. Androgens improve cavernous vasodilatation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 632-638.
7. Marin P, Arver S. Androgens and abdominal obesity. *Bailliers Clin Endocrinol Metab* 1998; 12(3): 441-451.
8. Wild S, Pierpoint T, Mc Keighe P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long term follow up a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol* 2002; 52: 1365-2265.
9. Christiansen K. Behavioral correlates of testosterone chapter 3. In: *Testosterone action deficiency substitution*. Ed. Nieschlag E, Behre HM (Springer) 1999: 107-142.
10. Tan RS, Pu SJ. The andropause and memory loss: Is there a link between androgen decline and dementia in the aging male? *Asian J Androl* 2001; 3(3): 169-174.
11. Nadell J. Pelliosis Hepatis, 12 cases associated with oral androgen therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101: 405-410.
12. Hong JH, TY AHN. Oral testosterone replacement in Korean patients with. *PADAM Aging Male* 2002; 5: 52-56.
13. Gooren LJ. A ten years safety study of the oral androgen testosterone undecanoate. *J Androl* 1994; 15: 212-215.
14. Geere G, Jones J, Atherden SM, Grant DB. Plasma androgens after a single oral dose of testosterone undecanoate. *Archives of Disease in Childhood* 1980; 55: 218-220.
15. Behre HM, Nieschlag E. Testosterone buciclate in hypogonadal men pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new long acting testosterone ester. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1204-1210.
16. Schubert M, Minneman T, Hübler D. Intramuscular testosterone undecanoate: Pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *JCEM* 2004; 89: 5429-5434.
17. Meikle AW, Hoffman MD. Transdermal testosterone gel: pharmacokinetics, efficacy of dosing and application site in hypogonadal men. *BJU* 2004; 93: 1464-1474.
18. Rolf C, Kemper S, Lemnitz F, Eickenberg U, Nieschlag E. Interpersonal testosterone transfer after topical applications of a newly developed testosterone gel preparation. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 637-641.
19. Jockenhövel F, Vogel E, Kreutzer M, Reinhardt W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous testosterone implants in men. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 262-262.
20. Anderson JK, Faulkner S, Cranor C, Briley J, Gevirtz F, Robert S. Andropause: Knowledge and perceptions among the general public and health care professionals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M793-M796.
21. Morley JE, Charlton E, Patrick P et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; 49(9): 1239-1242.
22. Porias HL, Lamm L et al. Estudio del hipoandrogenismo relativo en adultos, mediante la aplicación de un cuestionario y su correlación con las concentraciones de hormonas masculinas como base para el diagnóstico de andropausia. *Climaterio* 2003; 34: 157-165.
23. Bashin S, Gabelnick HL. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes. An endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1995-2010.
24. Ebert T. Clinical experiences with testosterone therapy: prostate safety. *The Aging Male* 2004; 7: 304-311.
25. Matsumoto AM, Sandblom RE, Schoene RB et al. Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnea, respiratory drives, and sleep. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22: 713-721.
26. Santamaria JD, Prior JC, Fleetham JA. Reversible reproductive dysfunction in men with obstructive sleep apnea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 28: 461-470.
27. Barrett-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones levels and cardiovascular disease in men. *Circulation* 1988; 78: 530-543.
28. Simon D, Prezzini P, Barret-Conoor E, Roger M, Saint Paul M et al. Population variation in age-related decline in male salivary testosterone. *Am Jour of Epidemiol* 1992; 7: 738-91.
29. Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P. Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 1666-1670.
30. Von Eckstein A. *Testosterone and cardiovascular disease*. In: Nieschlag E and Behre HM (eds). *Testosterone action deficiency and substitution* 3rd edn Cambridge University press 2004: 297-331.
31. Phillips GB. Sex hormones risk factor and cardiovascular disease. *Am J Med* 1978; 65: 7-11.
32. Marin P, H Kvist G, Lindstedt L, Sjöström P. The effects of testosterone on body composition and metabolism in middle aged men. *In J Obesity* 1992; 16: 991-997.
33. Iranmaresh A. Unequal impact of age, percentage body fat and serum testosterone concentrations, IGF I and IGF binding protein responses to a three

- day intravenous growth hormone –releasing hormone pulsatile infusion in men. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 59-71.
34. Bhasin S. Testosterone replacement increases fat free mass and muscle size in hypogonadal men. *JCEM* 1997; 82: 407-413.
 35. Luukkainen V. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3242-3246.
 36. Kapoor D, Malkin CJ, Channert KS, Jones TH. Androgen, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinology* 2005; 63: 239-242.
 37. Boyanov MA. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *The Aging Male* 2003; 1: 1-7.
 38. Jee-Young OH, Barrett-Connor E, Wedick NE, Wingard DL. Rancho Bernardo Study. Endogenous sex hormones and development of type 2 diabetes in older men and women. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 55-60.
 39. Klentze M. (Klentze Institute of anti-Aging, Munich, Germany) Testosterone: The male hormonal connection. Treating diabetes and heart disease www.worldhealth.net/pdf/bookstore/thera6_ch7.pdf
 40. Abate N, Haffner SM, Garg A et al. Sex steroid hormones, upper body obesity, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4522-4527.
 41. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocrine Rev* 1995; 16: 87-116.
 42. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and II in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 763-773.
 43. Katzenelson L et al. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4358-4365.
 44. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link T, Nieschla E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 8: 2386-2390.
 45. Amin S, Zhang Y, Swin CT, Evans SR, Hannan MT et al. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from Framingham study. *Ann Intern Med* 2000; 133: 951-963.
 46. Orwoll ES, Stribrsky I, Ramsey EE, Keenan EJ. Androgen receptor in osteoblast like cell lines. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 183-187.