

Terapias de reemplazo con Testosterona: Experiencia e indicaciones.

Dr. Santiago Cedrés.

Resumen

La terapia de reemplazo androgénico está indicada en hombres con síntomas o signos de insuficiencia de testosterona, concentraciones de testosterona circulante persistentemente bajas y ausencia de contraindicaciones.

Realizaremos muy breve reseña en el diagnóstico, la indicación y beneficios de la sustitución de testosterona, para centrarnos en las diferentes formulaciones y vías de administración utilizadas. Los objetivos del tratamiento son lograr una concentración fisiológica de testosterona óptima y estable, mejora sintomática y prevenir las complicaciones de la insuficiencia androgénica a corto y largo plazo.

Introducción

El hipogonadismo de inicio tardío en el varón (HIT) es un trastorno hormonal que afecta a los hombres desde mediana edad. A medida que avanzamos en la comprensión de este síndrome, es esencial explorar estrategias terapéuticas que puedan ayudar a aumentar los niveles de testosterona de manera segura.

Definiendo el Hipogonadismo de Inicio Tardío

A lo largo de los años, el HIT ha sido objeto de varias definiciones y controversias. Originalmente conocido como "andropausia", se creía que compartía similitudes con la menopausia en las mujeres. Sin embargo, en la actualidad se reconoce que el HIT es un proceso más gradual y menos marcado que la menopausia; que no ocurre en todos los varones, sino en las poblaciones vulnerables. Las definiciones actuales se centran en la disminución gradual de los niveles de testosterona mayor que la esperada por el avance de la edad en hombres mayores y los síntomas asociados ⁽¹⁾

Causas Médicas y Factores de Riesgo

Las causas del HIT son multifactoriales y están relacionadas con el envejecimiento, cambios en la función testicular y alteraciones hormonales. Los factores de riesgo incluyen la edad avanzada, la obesidad, el síndrome metabólico, la presencia de enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2, el sedentarismo, la depresión, el consumo de corticoides o inmunosupresores y tóxicos psico activos. ⁽²⁾

Cuando no se recibe el tratamiento adecuado, se incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares, disfunción endotelial, diabetes tipo 2, osteoporosis y síndrome metabólico ⁽³⁾.

El HIT como Predictor de Riesgo Vascular y Diabetes

La relación entre el HIT y el riesgo vascular ha sido objeto de investigación. Se ha observado que los hombres con HIT pueden tener un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, como enfermedad coronaria y aterosclerosis. Los niveles reducidos de testosterona pueden contribuir a la disfunción endotelial y al aumento de la inflamación, lo que a su vez incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares. También se ha demostrado una asociación entre el HIT y la resistencia a la insulina, lo que puede aumentar el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 ⁽⁴⁾.

Vínculo entre Testosterona y Disfunción Endotelial

La disfunción endotelial, elemento clave de la enfermedad cardiovascular, ha sido objeto de atención en relación con el HIT. La testosterona desempeña un papel crucial en la función endotelial, ayudando a mantener la vasodilatación adecuada y la integridad de los vasos sanguíneos. La deficiencia de testosterona puede llevar a una disminución de la función endotelial y, en consecuencia, contribuir al desarrollo de aterosclerosis, depresión y enfermedades cardiovasculares ⁽⁵⁾.

Síntomas del Hipogonadismo de Inicio Tardío

El HIT se manifiesta a través de una variedad de síntomas que pueden afectar la calidad de vida y el bienestar general de los hombres afectados.

1. Fatiga y Disminución de la Energía

La fatiga crónica y la falta de energía son síntomas comunes en hombres con HIT. A pesar de descansar adecuadamente, pueden sentirse agotados y carecer de la vitalidad que solían tener. Esta fatiga puede afectar su capacidad para realizar tareas cotidianas y participar en actividades físicas ⁽⁵⁾.

2. Disfunción Eréctil y Cambios en la Libido

La deficiencia de testosterona puede impactar negativamente la función eréctil y la libido. Los hombres con HIT pueden experimentar dificultades para lograr y mantener una erección lo suficientemente firme para la actividad sexual. Además, la disminución de la libido puede afectar su interés y deseo sexual. También se evidencia deterioro de la intensidad orgásmica y menor volumen del eyaculado ⁽⁶⁾.

3. Cambios en el Estado de Ánimo

La testosterona descendida impacta también en el estado de ánimo. Se experimentan síntomas de depresión, ansiedad e irritabilidad. Estos cambios en el estado de ánimo pueden afectar su bienestar emocional y su capacidad para manejar el estrés ⁽⁶⁾.

4. Cambios en la Composición Corporal

La deficiencia de testosterona lleva a cambios en la composición corporal. Se experimenta pérdida de masa muscular y aumento de grasa visceral y corporal,

especialmente en el área abdominal. Esta redistribución de la grasa en abdomen y mamas junto con el deterioro muscular contribuyen a un aspecto menos atlético ⁽⁷⁾.

5. Dificultades en la Concentración y la Memoria

Algunos hombres con HIT pueden experimentar dificultades en la concentración y la memoria. Pueden tener problemas para mantener la atención en tareas y actividades, así como para recordar detalles importantes. Estas dificultades cognitivas pueden afectar su desempeño en el trabajo y la vida diaria ⁽⁷⁾.

6. Disminución de la Densidad Ósea

La testosterona también es crucial para la salud ósea. La deficiencia de testosterona es una de las principales causas de deterioro en la densidad ósea, aumentando el riesgo de fracturas y osteoporosis. La fragilidad ósea es un riesgo importante en los hombres con HIT para fractura de cadera y lumbar. ⁽⁸⁾.

Diagnóstico del Hipogonadismo de Inicio Tardío

El diagnóstico preciso del HIT es fundamental para garantizar un tratamiento adecuado. La evaluación clínica y las pruebas de laboratorio juegan un papel esencial en este proceso. La presunción es clínica y la confirmación es de laboratorio. Los criterios diagnósticos incluyen:

1. **Síntomas Clínicos:** La presencia de síntomas característicos descritos ⁽¹⁰⁾.
2. **Pruebas de Laboratorio:** La testosterona sérica presenta una variación diurna y sus niveles alcanzan su punto máximo entre las 08.00 y las 10.00 horas, por lo que se recomienda obtener una muestra de suero entre las 07.00 y las 11.00 horas. Los parámetros más ampliamente aceptados para establecer la presencia de hipogonadismo son la medición de la testosterona sérica total. Cuando estos niveles están por encima de 500 ng/dL no requieren sustitución; los pacientes con niveles de testosterona total sérica por debajo de 300 ng/dL confirman el diagnóstico y se beneficiarán de un tratamiento con testosterona. Si el nivel de testosterona total sérica se encuentra entre 230 y 350 ng/dL en hombres menores de 50 años o entre 300 y 500 ng/dL en hombres mayores, se recomienda repetir la medición de la testosterona total con globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) para calcular la testosterona libre o medir la testosterona biodisponible. Además de la testosterona total, se pueden medir la testosterona libre y la hormona luteinizante (LH) para confirmar el diagnóstico y valorar el nivel de la afección. ⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾. Categoriza en hipogonadismo hipergonadotropo (con aumento de LH, buena respuesta hipofisaria lo que orienta a causa testicular) o hipogonadotropo (LH baja, lo que no puede descartar que la afección sea a nivel hipotálamo-hipofisario).

Tratamiento del Hipogonadismo de Inicio Tardío

El tratamiento tiene como objetivo aliviar los síntomas, restaurar los niveles hormonales acorde a la edad y mejorar la calidad de vida. Siempre será un objetivo intentar la rehabilitación gonadal, estimular la secreción endógena de testosterona para evitar la dependencia con el aporte exógeno a permanencia.

En presencia de un cuadro clínico de deficiencia de testosterona y niveles de testosterona sérica borderline, se puede intentar un breve ensayo terapéutico. Una respuesta inadecuada al tratamiento con testosterona requiere una reevaluación de las causas de la sintomatología. Existe evidencia de que el uso combinado de testosterona e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 en hombres hipogonadales o borderline eugonadales tiene un efecto sinérgico. El tratamiento combinado debe ser considerado en pacientes hipogonadales con disfunción eréctil que no responden al tratamiento individual. La testosterona produce este efecto al mejorar la producción de óxido nítrico sintasa ⁽¹¹⁾

Las opciones de tratamiento incluyen:

1. Terapia de Reemplazo de Testosterona (TRT)

Consiste en administrar testosterona exógena para compensar la deficiencia hormonal. La TRT puede tener diferentes vías de administración, cada una con sus propias ventajas y consideraciones ⁽¹¹⁾.

a. Inyecciones Intramusculares:

El enantato de testosterona y el cipionato de testosterona intramusculares se han utilizado desde la década de 1950 con datos de seguridad a largo plazo. El perfil farmacocinético mostró que había picos y valles de testosterona en suero después de cada inyección.

Las inyecciones subcutáneas semanales de enantato de testosterona proporcionan concentraciones de testosterona más estables. Los pacientes pueden autoadministrar las inyecciones con menos dolor que las inyecciones intramusculares. ⁽¹²⁾

Las inyecciones de undecanoato de testosterona son de acción prolongada. Una vez que se alcanza un estado estacionario después de la tercera inyección, el paciente puede autoadministrar sus propias inyecciones cada 10 semanas. El ajuste de la dosis se puede realizar en función del nivel de testosterona sérica en el rango medio o el nivel mínimo durante 7 días antes de la próxima inyección cuando se utiliza un régimen cada dos semanas ⁽¹²⁾

b. Geles Transdérmicos:

La "Food and Drug Administration" - FDA aprobó el primer gel de testosterona en 2003 como un nuevo método de administración de testosterona. Luego de la aplicación del gel hidroalcohólico, aproximadamente el 10 % de la testosterona se absorbe en la zona subdérmica, formando un depósito donde se libera lentamente en el torrente sanguíneo, proporcionando una concentración relativamente constante de la hormona en el suero. El AndroGel al 1% contiene

50 mg de testosterona en 5 g de gel y entrega nominalmente alrededor de 5 mg de testosterona al cuerpo. El gel se aplicaba sobre una gran área de piel en los hombros, parte superior de los brazos y el abdomen. Se alcanzaron niveles estables en aproximadamente una semana. Los niveles séricos de testosterona aumentan en proporción a la dosis aplicada del gel en hombres hipogonadales.. La aplicación en cuatro sitios diferentes (hombros y dos lados del abdomen) en comparación con un solo sitio (cuatro aplicaciones en un hombro) aumentó los niveles séricos medios de testosterona en un 23%. ⁽¹³⁾

c. Testosterona Bucal / Nasal.

Las tabletas de testosterona bucal se aplican dos veces al día en las encías, donde las tabletas se adhieren y la testosterona se absorbe en el sistema venoso. Se reportó incidencia de irritación leve de las encías en aproximadamente el 16 % de los hombres; y alrededor del 4.7% de los hombres tienen desprendimiento del sistema bucal. Este producto ya no está disponible en los Estados Unidos. ⁽¹⁴⁾

El gel de testosterona administrado por la nariz tres veces al día puede lograr concentraciones séricas promedio de testosterona en el rango de adultos durante las 24 horas en el 73% de los hombres. La testosterona nasal mejora la función sexual, la composición corporal y la densidad mineral ósea en hombres con hipogonadismo. El medicamento es bien tolerado y los hombres gravemente hipogonadales experimentaron una mejora similar en comparación con aquellos con insuficiencia de testosterona menos severa. La titulación de la dosis de la testosterona nasal, que va de un total de 22 mg a 33 mg por día, puede basarse en el alivio de los síntomas de los pacientes. La administración nasal de testosterona puede tener beneficios en los síntomas del hipogonadismo mientras se mantienen los niveles de hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) dentro del rango de referencia en aproximadamente el 70 al 80 por ciento y una concentración de espermatozoides por encima de 5 millones/ml en aproximadamente el 90% de los hombres tratados en un estudio no controlado de 6 meses, lo que sugiere que puede haber una menor supresión de la espermatogénesis con la testosterona nasal. ⁽¹⁴⁾

d. Pellets Subcutáneos:

Los pellets subcutáneos son pequeñas cápsulas implantadas bajo la piel, generalmente en el área glútea. Estos pellets liberan testosterona de manera constante durante varios meses. Son una opción de administración de larga duración que evita la necesidad de aplicaciones diarias o inyecciones frecuentes ⁽¹⁵⁾

La decisión sobre qué formulación y vía utilizar para reemplazar la testosterona depende de la elección del paciente, su aceptación de diferentes modalidades, la farmacocinética de la testosterona que mejor se adapte al paciente y los objetivos del tratamiento. Esta decisión la toma el paciente con la información proporcionada por el médico. Generalmente se reserva el reemplazo de testosterona de acción prolongada para hombres más jóvenes con hipogonadismo. Las inyecciones de acción más corta, los geles y la testosterona oral se utilizan con frecuencia para iniciar la terapia en hombres mayores con hipogonadismo y en aquellos en los que pueda indicarse un ensayo terapéutico de testosterona. Los geles y cremas de testosterona pueden estar disponibles en farmacias de compuestos y en muchos sitios web, pero no se recomiendan estas preparaciones compuestas para el reemplazo de testosterona debido a que su composición y farmacocinética no han sido verificadas ⁽¹⁵⁾

e. Tabletas orales de testosterona:

Las tabletas de testosterona modificada con alquilación en la posición 17 alfa que están actualmente disponibles no deben usarse para el reemplazo de testosterona debido a posibles toxicidad hepática y efectos más marcados en la reducción del colesterol HDL y el aumento de las concentraciones de colesterol LDL. La testosterona undecanoato ha estado disponible en forma de cápsulas de 40 mg (Andriol Testocaps) durante muchas décadas fuera de los Estados Unidos. Ingerir una o dos cápsulas dos o tres veces al día con alimentos resulta en un aumento de los niveles de testosterona en sangre. El medicamento es bien tolerado y tiene un perfil de seguridad aceptable a largo plazo. Sin embargo, los niveles de testosterona sérica a menudo son bajos antes de la administración de la siguiente dosis. ⁽¹⁶⁾

Una nueva formulación oral de undecanoato de testosterona en un sistema de administración de medicamentos autoemulsionante (Jatenzo®) pudo aumentar la concentración de testosterona sérica al rango de un adulto cuando se administró con alimentos dos veces al día. Este sistema de administración de testosterona fue aprobado por la FDA en 2019, basado en un estudio que demostró que el undecanoato de testosterona administrado oralmente en el sistema autoemulsionante pudo mantener una concentración promedio de testosterona dentro del rango de adultos en el 87% de los hombres con hipogonadismo, comparable a la loción/gel de testosterona transdérmica. Debido a la presencia de la 5 alfa-reductasa intestinal, la relación entre dihidrotestosterona y testosterona en suero aumenta; no se conoce la importancia clínica de los niveles aumentados de DHT.

Se observó una mejora en los síntomas sexuales del hipogonadismo y el perfil de seguridad de esta nueva preparación de undecanoato de testosterona es similar a los geles transdérmicos, excepto que la testosterona oral parecía tener un mayor aumento en el hematocrito, la presión arterial y una mayor disminución en el colesterol HDL que el gel transdérmico. La monitorización ambulatoria de la presión arterial mostró que el pequeño aumento en la presión

arterial es muy probablemente un efecto de clase, ya que también se observó con las inyecciones de testosterona. El ajuste de la dosis se basa en una concentración de testosterona sérica obtenida 4 a 6 horas después de la administración

Otra forma de undecanoato de testosterona oral, que también se absorbe a través de la linfa intestinal, se administra dos veces al día con las comidas sin necesidad de ajuste de dosis (Tlando®). Este undecanoato de testosterona oral proporciona niveles en el rango de adultos en el 72 al 88% de los hombres con hipogonadismo, y ha sido tentativamente aprobado por la FDA ⁽¹⁶⁾

f. Implantes de testosterona.

Los pellets de testosterona cristalina utilizados para la implantación subcutánea requieren una pequeña incisión en la piel y la inserción del pellet a través de un trocar. Existen problemas asociados con la extrusión de los implantes, pero la frecuencia de extrusiones disminuye a medida que aumenta la experiencia de los operadores. Los pellets están disponibles en presentaciones de 100 o 200 mg y se insertan en el abdomen; de cuatro a seis pellets proporcionan niveles estables de testosterona en suero en el rango de adultos durante 4 a 6 meses. El evento adverso más común es la extrusión en aproximadamente el 8% de los hombres, que está relacionada con la actividad física. La tasa de continuación del uso de pellets de testosterona es superior al 90%. ⁽¹⁷⁾

En los Estados Unidos, los pellets Testopel® contienen 75 mg de testosterona y se insertan en la grasa de la región glútea. Las instrucciones de prescripción indican que de 2 a 6 implantes durarán de 3 a 4 meses; sin embargo, los estudios clínicos mostraron que de 6 a 12 pellets aumentaron la concentración de testosterona en suero en hombres con hipogonadismo hasta el rango de adultos en un mes. Un mayor número de pellets de testosterona produjo una mantención más consistente y prolongada de las concentraciones de testosterona en suero durante 4 a 6 meses. Hay una baja frecuencia de extrusión y formación de hematomas que puede estar relacionada con el número de pellets insertados. A menudo, son preferidos por los médicos que se sienten cómodos con el proceso de inserción. Se ha informado de un aumento del hematocrito y la hemoglobina con los pellets de testosterona, lo cual está directamente relacionado con la dosis. El monitoreo de los síntomas y las concentraciones de testosterona en suero determinará cuándo y cuántos pellets deben ser implantados para mantener la testosterona en el rango objetivo. ⁽¹⁷⁾

g. Agentes no testosterona

También existen agentes distintos a la testosterona para el tratamiento del hipogonadismo. ⁽¹⁸⁾ Esto incluye andrógenos no hepatotóxicos y compuestos que estimulan la producción de testosterona por las células de Leydig en los testículos: andrógenos modificados (17alpha-alkylated androgens), moduladores selectivos de los receptores androgénicos (SARMS) y

gonadotropina humana coriónica (hCG, Pregnyl®) con hormona luteinizante recombinada (Lutropin alfa, Luveris®). También antagonistas parciales de los estrógenos (clomifeno) y moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs, tamoxifeno), pero excede el objetivo del presente artículo.

La decisión sobre qué preparación de testosterona elegir para la terapia de reemplazo recae en el paciente después de recibir información sobre las diferencias entre las diferentes modalidades proporcionada por el profesional de la salud

El objetivo del reemplazo de testosterona es mantener la concentración de testosterona en suero en el rango medio de referencia en adultos (aproximadamente 400 a 800 ng/dL; 13.9 a 27.8 nmol/L). Los niveles séricos de testosterona logrados con el reemplazo están relacionados con aumentos en la masa magra y ósea, la energía corporal, la actividad sexual y el deseo, y la hemoglobina y el hematocrito, así como una disminución en la masa grasa ⁽¹⁸⁾

Testosterona y cáncer.

La relación entre la terapia con testosterona y el riesgo de presentación de algunos cánceres ha transitado diferentes etapas históricas.

La investigación de Butler E publicada en el British Journal of Cancer en el 2023 examinó las asociaciones entre el uso alguna vez de testosterona (TT) y siete riesgos de cáncer en varones ⁽¹⁹⁾

Independientemente del modo de administración, la TT estuvo inversamente asociada con el cáncer de próstata y colorrectal; en cambio, el uso de TT por inyección/implantación se asoció con un riesgo sustancialmente aumentado de melanoma. La TT tópica se vinculó con un aumento estadísticamente no significativo del riesgo de melanoma localizado/regional.

Esta investigación observó asociaciones nulas para el "uso alguna vez" de TT y el riesgo general de cáncer de próstata, y riesgos inversos para la enfermedad en etapa a distancia.

El mismo estudio informa asociaciones inversas estadísticamente no significativas entre el "uso alguna vez" de TT y los cánceres de pulmón y bronquios, y esofágicos. También se observó una asociación nula para TT y el linfoma no Hodgkin.

En esta misma línea, la investigación de Michael Cook publicada en Cancer Epidemiol Biomarkers concluye que los hombres que recibieron TT tuvieron una tasa más baja de cáncer de próstata en comparación con los hombres no expuestos o los hombres que recibieron un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE5i) ⁽²⁰⁾.

La asociación inversa entre TT y el riesgo de cáncer de próstata se observó en la mayoría de los análisis de subgrupos, incluyendo estratificaciones por detección de cáncer de próstata, hipogonadismo e hiperplasia prostática benigna; sin embargo, la asociación entre TT y la reducción del riesgo de cáncer de próstata generalmente disminuyó con el tiempo transcurrido después de la exposición inicial.

Testosterona y síntomas de prostatismo.

Los síntomas del tracto urinario inferior (LUTS) desempeñan un papel significativo en la reducción de la calidad de vida observada en hombres con el aumento de la edad. Los LUTS son característicos de la hiperplasia prostática benigna y se ha informado que aproximadamente el 20% de los hombres con LUTS tienen hipogonadismo, lo que indica aún más que ambas condiciones están vinculadas. Los LUTS abarcan una amplia gama de síntomas que reducen la calidad de vida, incluyendo síntomas de vaciado y obstrucción (dificultad para comenzar, chorro débil/intermitente, esfuerzo, sensación de vaciado incompleto de la vejiga) y otros síntomas de almacenamiento e irritativos (frecuencia, urgencia, incontinencia, nocturia) ⁽²¹⁾. La TT ha demostrado previamente un potencial para mejorar los LUTS.

Una barrera percibida para la TT en hombres mayores suele ser un aumento en el volumen prostático y el consiguiente deterioro de los parámetros de la función urinaria. Sin embargo, varias investigaciones han concluido que la TT a largo plazo en hombres hipogonadales mejora las categorías del funcionamiento prostático, incluso en pacientes con síntomas severos al inicio. En contraste, los hombres hipogonadales no tratados experimentaron un empeoramiento del funcionamiento ⁽²¹⁾. Las preocupaciones que se solían tener con respecto a la TT y el deterioro de la función urinaria en los hombres pueden haber sido exageradas y, de hecho, la TT puede ser un tratamiento útil adicional para los LUTS en hombres hipogonadales y debería considerarse en las recomendaciones sobre el diagnóstico, tratamiento y monitoreo de la deficiencia de testosterona en los hombres⁽²¹⁾.

Tratamiento no farmacológico

Siempre la indicación de testosterona se debe acompañar de pautas de tratamiento higiénico dietético que debe incluir:

1. Ejercicio Regular

El ejercicio físico regular, especialmente el entrenamiento de resistencia, puede aumentar los niveles de testosterona. Los ejercicios como levantamiento de pesas, entrenamiento con pesas corporales y ejercicios de alta intensidad pueden estimular la producción de esta hormona.

2. Meditación y Relajación

La meditación y las técnicas de relajación pueden ayudar a reducir los niveles de estrés y mejorar la respuesta hormonal. El estrés crónico puede llevar a una disminución de los niveles de testosterona. La práctica regular de la meditación y la relajación puede influir positivamente en los niveles hormonales y en el bienestar general.

3. Calidad del Sueño

Un sueño de calidad es esencial para la producción óptima de hormonas, incluida la testosterona. Mantener un horario de sueño consistente, crear un ambiente propicio para dormir y dormir las horas adecuadas puede mejorar los niveles de testosterona. La privación crónica de sueño puede afectar negativamente los niveles hormonales.

4. Dieta Equilibrada y Nutritiva

La alimentación desempeña un papel crucial en la regulación hormonal. Incorporar una dieta rica en nutrientes esenciales, como zinc, vitamina D, ácidos grasos omega-3 y proteínas, puede favorecer la producción de testosterona. Evitar el exceso de azúcar y mantener un peso saludable también es importante.

Conclusión

El HIOTV es un trastorno hormonal que afecta a hombres en etapas posteriores de la vida y puede tener un impacto significativo en su calidad de vida y salud en general. Comprender las definiciones cambiantes, las causas médicas, los factores de riesgo y los síntomas es fundamental para un diagnóstico y tratamiento adecuados. La terapia de reemplazo de testosterona, puede ofrecer un enfoque integral para abordar este trastorno y mejorar la calidad de vida de los hombres afectados.

Anteriormente, el hipogonadismo de inicio tardío no se entendía bien. Los estudios realizados hasta la fecha han sido demasiado pequeños para abordar posibles efectos adversos a largo plazo, y existen riesgos en extrapolar beneficios a partir de estudios epidemiológicos. Muchas preguntas en el tratamiento del hipogonadismo siguen sin respuesta, y hay una necesidad de llevar a cabo grandes ensayos clínicos; o al menos un metaanálisis de los extensos datos a corto plazo combinados con el análisis de la experiencia clínica a largo plazo para evaluar los beneficios y riesgos de la terapia de reemplazo de testosterona en hombres mayores con hipogonadismo de inicio tardío.

Los hombres con deficiencia de testosterona deben recibir tratamiento con testosterona a menos que existan contraindicaciones o se desee la fertilidad a corto plazo. Las inyecciones de ésteres de testosterona han demostrado seguridad y eficacia durante más de 70 años. Desde el año 2000, hay disponibles muchas opciones para administrar testosterona y corregir la deficiencia de testosterona. Todos los métodos de reemplazo de testosterona han demostrado ser eficaces en normalizar los niveles séricos de la hormona.

Estos métodos incluyen parches y geles transdérmicos, cápsulas orales, testosterona intranasal, inyecciones intramusculares de acción prolongada, inyecciones subcutáneas e implantes de testosterona. Las estrategias de ajuste de dosis para lograr niveles de testosterona en suero en el rango de adultos y mejoría de los síntomas dependen del método utilizado. La gonadotropina coriónica humana, los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM), los antagonistas de estrógeno y los inhibidores de aromatasa estimulan la producción endógena de testosterona y mejoran los síntomas del hipogonadismo cuando los testículos pueden responder. Los andrógenos modificados potentes no aromatizables e inhibidores de aromatasa pueden causar pérdida de masa ósea, por lo que su uso a largo plazo puede no ser aconsejable en hombres con hipogonadismo⁽¹⁸⁾

La evidencia científica actual ha confirmado que la terapia sustitutiva con testosterona no se asocia a incremento del riesgo de cáncer de próstata y la contraindicación del uso de testosterona en esta patología neoplásica es cada vez más relativa.

Referencias:

1. Nieschlag E, et al. Testosterone deficiency: a historical perspective. *Asian Journal of Andrology*. 2014;16(2):161-168. DOI: 10.4103/1008-682X.122358.
2. Matsumoto AM. Fundamental aspects of hypogonadism in the aging male. *Experimental Gerontology*. 2002;37(4):477-484. DOI: 10.1016/S0531-5565(01)00204-2.
3. Morgentaler A, et al. Testosterone therapy and cardiovascular risk: advances and controversies. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015;90(2):224-251. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.12.005.
4. Grossmann M. Low Testosterone in Men with Type 2 Diabetes: Significance and Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;104(8):3093–3112. DOI: 10.1210/jc.2019-00328.
5. Cui Y, et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology*. 2011;166(5):863-872. DOI: 10.1530/EJE-11-0107.
6. Wang C, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(8):2839-2853. DOI: 10.1210/jcem.85.8.6736.

7. Siami P, et al. Testosterone pellets in the treatment of hypogonadism. *Journal of Sexual Medicine*. 2011;8(12):3495-3503. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02515.x.
8. Bhasin S, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(6):2536-2559. DOI: 10.1210/jc.2009-2354.
9. Yassin AA, et al. Investigational testosterone therapy for hypogonadism. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2009;18(11):1819-1830. DOI: 10.1517/13543780903382721.
10. Mulligan T, et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *International Journal of Clinical Practice*. 2006;60(7):762-769. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.00992.x.
11. Wittert GA, et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men with metabolic syndrome (T4DM): design and implementation of a double-blind randomized controlled trial. *BMC Endocrine Disorders*. 2011;11(1):18. DOI: 10.1186/1472-6823-11-18.
12. Morgentaler A, Dobs AS, Kaufman JM, et al. Long acting testosterone undecanoate therapy in men with hypogonadism: results of a pharmacokinetic clinical study. *J. Urol* 2008;180(6):2307–2313.
13. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2000;85(12):4500–4510.
14. Wang C, Swerdloff R, Kipnes M, et al. New testosterone buccal system (Striant) delivers physiological testosterone levels: pharmacokinetics study in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2004;89(8):3821–3829.
15. Handelsman DJ, Mackey MA, Howe C, Turner L, Conway AJ. An analysis of testosterone implants for androgen replacement therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1997;47(3):311–316.
16. Legros JJ, Meuleman EJ, Elbers JM, Geurts TB, Kaspers MJ, Bouloux PM. Oral testosterone replacement in symptomatic late-onset hypogonadism: effects on rating scales and general safety in a randomized, placebo-controlled study. *Eur. J. Endocrinol* 2009;160(5):821–831.
17. Ip FF, di Pierro I, Brown R, Cunningham I, Handelsman DJ, Liu PY. Trough serum testosterone predicts the development of polycythemia in hypogonadal men treated for up to 21 years with subcutaneous testosterone pellets. *Eur. J. Endocrinol* 2010;162(2):385–390.

18. Krzastek SC, Smith RP. Non-testosterone management of male hypogonadism: an examination of the existing literature. *Translational andrology and urology*. 2020;9(Suppl 2):S160–s170.
19. Butler E, Ke Zhou C, Curry M, et al. Testosterone therapy and cancer risks among men in the SEER-Medicare linked database. *Br J Cancer* 2023 Jan;128(1):48-56.
20. Cook M, Beachler D, Lauren E , et al. Testosterone Therapy in Relation to Prostate Cancer in a U.S. Commercial Insurance Claims Database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* . 2020 Jan;29(1):236-245.
21. Aksam Y., Kelly D, Nettleship y. et al. Testosterone treatment and change of categories of the International prostate symptom score (IPSS) in hypogonadal patients: 12 years prospective controlled registry study, *The Aging Male* 2023 , Vol 26, Issue 1.