

## **TRATAMIENTO DEL HIPOGONADISMO MASCULINO: UNA PERSPECTIVA ACTUAL**

DOCTOR D. JUAN J. DíEZ

*Académico de Número de la Real Academia de Doctores de España*

### **INTRODUCCIÓN**

Los objetivos del tratamiento del hipogonadismo masculino son aliviar los síntomas y restaurar los niveles hormonales normales de andrógenos circulantes (Tabla 1), es decir, situados entre 200 y 900 ng/dl (1). La virilización normal y la función sexual normales se logran manteniendo también unas concentraciones normales de estradiol y dihidrotestosterona. En el caso de los pacientes ancianos se sugiere que el objetivo del tratamiento sea lograr unos niveles de testosterona situados en la zona media-inferior del intervalo de la normalidad (2).

En el varón con pubertad retrasada debe emplearse testosterona a dosis bajas y durante periodos cortos, con retirada del tratamiento que permita evaluar si se presenta la pubertad espontánea. El volumen testicular es un buen parámetro de control del comienzo de la pubertad. En el varón con hipogonadismo postpuberal que no desea fertilidad o que no puede lograr fertilidad por enfermedad testicular primaria deben emplearse preparados de testosterona. El restablecimiento de la fertilidad no es un objetivo del tratamiento con andrógenos, pero sí es un objetivo terapéutico en varones hipogonádicos que desean fertilidad. En estos casos no se emplea la terapia con testosterona sino la estimulación gonadal con gonadotropinas o la terapia con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) pulsátil.

TABLA 1. *Objetivos del tratamiento androgénico*

---

Producir y mantener la virilización
Restablecer la función sexual y la libido
Restablecer la sensación de bienestar
Optimizar la densidad ósea y evitar la osteoporosis
Mejorar el riesgo cardiovascular

---

## INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA SUSTITUCIÓN ANDROGÉNICA

### Indicaciones

El tratamiento con testosterona está indicado en el varón con síntomas y signos de hipogonadismo (disminución de libido y capacidad eréctil, pérdida de fuerza y masa musculares, disminución del vigor y energía, irritabilidad, alteraciones cognitivas, cambios de humor, osteopenia) y que además presenta una inequívoca disminución de la concentración de testosterona sérica (2). En los casos de hombres con sintomatología sugestiva de hipogonadismo, pero cuyos niveles androgénicos son normales, la elevación de la testosterona sérica mediante administración exógena de esta hormona no se acompaña de un alivio de los síntomas.

En lo que se refiere a los varones mayores, no existe un consenso basado en la evidencia científica sobre la necesidad de tratamiento con testosterona, por lo que las recomendaciones existentes se basan en opinión de expertos. La mayoría de los ensayos de testosterona total presentan como límite inferior de la normalidad en varones jóvenes un valor de aproximadamente 250-300 ng/dl. Sin embargo, un único valor umbral puede no ser válido para todos los hombres. Un reciente estudio de base poblacional mostró que los umbrales de testosterona total por debajo de los cuales un hombre se considera que presenta unos niveles bajos de este andrógeno fueron 251, 216, 196 y 156 ng/dl, para hombres de 40, 50, 60 y 70 años, respectivamente (3).

Las opiniones de las sociedades científicas a este respecto son también algo diferentes. La Endocrine Society propone que el clínico debe utilizar como límite inferior del intervalo normal para los varones jóvenes el valor que se establezca en su laboratorio de referencia (2). La American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) considera que los varones con hipogonadismo sintomático y niveles de testosterona total inferiores a 200 ng/dl son potenciales candidatos al tratamiento (1). Otros autores sugieren que deben tratarse los varones cuyas concentraciones de testosterona sean inferiores a 2.5 desviaciones típicas por debajo de la media de testosterona de los varones jóvenes (4), lo que supone un umbral de tratamiento de aproximadamente 300 ng/dl.

En el caso de los varones ancianos, la Endocrine Society sugiere que se ofrezca el tratamiento con testosterona de una forma individualizada en pacientes con niveles de testosterona consistentemente bajos en más de una ocasión y con síntomas significativos de deficiencia androgénica, tras una discusión adecuada de las incertidumbres y los riesgos y beneficios del tratamiento en este grupo de edad (2). Recientemente, Morley (5) ha propuesto que el diagnóstico adecuado del hipogonadismo de comienzo tardío, y por tanto, la indicación de tratamiento sustitutivo, se realice sólo en los varones ancianos que cumplan tres requisitos: primero, síntomas de hipoandrogenismo (con especial mención a la sarcopenia y osteopenia), con exclusión de las causas más comunes de estos síntomas; segundo, niveles bajos de testosterona (inferiores a 268 ng/dl) o bien de testosterona biodisponible o libre (medida o calculada) si la testosterona total está comprendida entre 268 y 380 ng/dl; y tercero, respuesta adecuada a un ensayo de tratamiento de tres meses con mejoría de los síntomas (5).

El tratamiento con testosterona se puede considerar a corto plazo como tratamiento adyuvante en varones con infección por VIH que presenten pérdida de peso y valores bajos de testosterona sérica para promover el aumento de peso y la ganancia

de masa magra y de fuerza muscular (2). Asimismo, la testosterona puede emplearse en varones sometidos a tratamiento crónico con glucocorticoides que presenten niveles bajos de testosterona sérica, con el objetivo de preservar la masa magra y la densidad mineral ósea (2).

## **Contraindicaciones**

El cáncer de próstata y el cáncer de mama son contraindicaciones absolutas del tratamiento sustitutivo con testosterona, ya que puede potenciarse el crecimiento de neoplasias dependientes de andrógenos. El prolactinoma no tratado es otra contraindicación. La presencia de síntomas de hiperplasia benigna de próstata se ha considerado también una contraindicación del tratamiento androgénico; sin embargo, los resultados de los estudios clínicos han sido equívocos y algunos autores opinan que el adecuado control de los niveles de testosterona no se acompaña de un crecimiento prostático superior al de varones eugonadales. Los hombres con síntomas prostáticos deben someterse a procedimientos diagnósticos y terapéuticos antes de iniciar sustitución androgénica.

No se recomienda comenzar tratamiento androgénico en varones con hematocrito superior a 50%, hiperviscosidad sanguínea y síndrome de apnea obstructiva del sueño no tratado. La presencia de situaciones en las que la retención de líquidos puede ser perjudicial, como la insuficiencia cardíaca congestiva, son también contraindicaciones relativas. Los trastornos del humor pueden exacerbarse por los preparados de testosterona que causan un aumento suprafisiológico de sus concentraciones plasmáticas. El tratamiento con testosterona tiende a reducir el recuento espermático y el tamaño testicular, por lo que no debe emplearse en varones que deseen fertilidad.

## **PREPARADOS DE TESTOSTERONA**

La testosterona se absorbe bien por vía digestiva, pero es rápidamente metabolizada por el hígado de manera que la vía oral no es apta para el tratamiento. Este inconveniente terapéutico se ha soslayado mediante modificaciones en la molécula de testosterona o el cambio de método de administración de testosterona. Hoy en día disponemos de diversos preparados para la sustitución hormonal androgénica (Tabla 2).

Tabla 2. *Preparados de testosterona*

---

Andrógenos alquilados orales
Undecanoato de testosterona oral
Preparados intramusculares de acción corta
Preparados intramusculares de acción larga
Parches escrotales
Parches no escrotales
Gel transdérmico
Testosterona bucal
Pellets de testosterona

---

## **Andrógenos alquilados**

La adición de un grupo alquílico al carbono 17 de la molécula de testosterona retrasa su catabolismo hepático. Al contrario de la testosterona, que es aromatizada a estradiol, los andrógenos alquilados no son aromatizables. Sin embargo, el tratamiento con andrógenos alquilados se ha acompañado de efectos adversos hepáticos tales como ictericia colestática, peliosis hepática y hematoma (6, 7). Los preparados orales no aromatizables producen un aumento del colesterol-LDL y descenso del colesterol-HDL, lo que puede incrementar el riesgo cardiovascular (8). Además, muchos de estos preparados no producen efectos virilizantes de forma efectiva. Por ello, los andrógenos alquilados, como la metiltestosterona, fluoximesterona y oxandronola, no deben emplearse en el tratamiento sustitutivo androgénico del varón hipogonádico.

## **Undecanoato de testosterona oral**

El undecanoato de testosterona oral se ha empleado a dosis de 40 a 80 mg, dos o tres veces al día. Sin embargo, su absorción es muy variable y da lugar a niveles erráticos de testosterona sérica, lo que limita su utilidad.

## **Pellets de testosterona**

Existen preparados de testosterona en forma de pellets que se implantan por vía subcutánea y proporcionan una liberación de testosterona prolongada durante tres a seis meses (9). La dosis recomendada es de 4 a 6 pellets de 200 mg implantados cada cuatro a seis meses. Como efectos adversos se han descrito la infección y extrusión de los pellets, aunque con los preparados actuales la tasa de estas complicaciones es muy baja y se ha mejorado la satisfacción del paciente y los valores hormonales séricos (10).

## **Esteres de testosterona intramusculares**

El enantato y el cipionato de testosterona se han utilizado durante muchos años en forma de soluciones oleosas destinadas a inyección intramuscular. La esterificación de un ácido graso lipofílico al grupo hidroxilo 17- $\beta$  de la testosterona consigue incrementar la solubilidad de la testosterona nativa. La solución oleosa permite que se libere lentamente del lugar de depósito tras la inyección intramuscular y se prolongue su vida media plasmática (11).

La administración de una dosis semanal de 100 mg de enantato de testosterona da lugar a unas concentraciones ligeramente suprafisiológicas de testosterona durante uno o dos días después de la inyección, seguido de un mantenimiento de concentraciones dentro del intervalo de la normalidad hasta el momento de la siguiente inyección. La administración de 200 mg cada dos semanas produce un pico más elevado durante los primeros días seguido de concentraciones dentro del intervalo normal que pueden llegar a encontrarse por debajo del límite inferior de la normalidad los días previos a la siguiente inyección. Las pautas con dosis mayores, es decir, 300 mg cada tres semanas o 400 mg cada cuatro semanas dan lugar a picos más elevados los primeros días y valles de concentración más profundos los últimos días del ciclo de

tratamiento. Las concentraciones de hormona luteinizante (LH) en varones con hipogonadismo primario descienden progresivamente con la dosis de 100 mg semanales, alcanzando unos niveles normales a las seis u ocho semanas de tratamiento (11).

Las ventajas de los ésteres de testosterona son su bajo coste y su alta efectividad para inducir los cambios puberales y para mantener la virilización en sujetos hipogonádicos (Tabla 3). Como inconvenientes cabe señalar la necesidad de inyección intramuscular y las fluctuaciones que se producen en la testosterona sérica después de cada inyección. Algunos hombres presentan episodios de astenia o depresión durante los periodos de niveles bajos de testosterona y fases de tensión mamaria e hiperactividad durante los periodos de niveles altos de testosterona (12).

Las dosis recomendadas para una androgenización completa en pacientes adultos son de 100 a 200 mg de testosterona cada dos semanas. En el varón con hipogonadismo prepuberal que llega a la edad puberal se debe utilizar 50 mg de testosterona cada tres a cuatro semanas e incrementar la dosis progresivamente a medida que se van produciendo los caracteres sexuales secundarios y hasta alcanzar las dosis plenas en aproximadamente un año (1). La virilización completa puede tardar tres a cuatro años.

El undecanoato de testosterona se emplea en inyección intramuscular a dosis de 1.000 mg cada tres meses y consigue mantener unas concentraciones de testosterona dentro del intervalo de normalidad (13). Se recomienda iniciar el tratamiento con una inyección de 1.000 mg intramusculares seguida de otra a las seis semanas, para continuar con 1.000 mg cada doce semanas.

### **Parches escrotales**

Los preparados transdérmicos proporcionan la aproximación farmacológica más cercana al ritmo circadiano normal de la testosterona. En los años noventa comenzaron a utilizarse parches para la administración de testosterona por vía transdérmica. La principal ventaja de estos preparados es el mantenimiento de unas concentraciones de testosterona relativamente estables, lo que evita las fluctuaciones en el estado de ánimo y libido que se pueden producir con los ésteres intramusculares. Los primeros parches disponibles fueron los escrotales, que resultaban poco prácticos, y que en ocasiones se acompañaban de elevación de niveles de dihidrotestosterona (14).

### **Parches no escrotales**

Los parches no escrotales se utilizan en piel no genital, generalmente en los brazos y torso. Cada parche libera 5 mg de testosterona durante 24 horas y logra unas concentraciones séricas de testosterona normales en la mayoría de los hombres (15, 16). Se recomienda su aplicación por la noche. Al contrario de lo que sucede con los parches escrotales, los niveles de dihidrotestosterona permanecen dentro del intervalo normal (17). El estradiol y la testosterona biodisponible también se mantienen normales. La ventaja de estos preparados frente a las inyecciones intramusculares es su facilidad de uso, la ausencia de necesidad de inyección, y el mantenimiento de niveles de testosterona sin fluctuación. Como inconvenientes cabe señalar su mayor precio y la irritación cutánea que obliga a suspender el tratamiento en muchos pacientes (Tabla 3).

Tabla 3. *Ventajas e inconvenientes de los principales preparados de testosterona para el tratamiento del hipogonadismo masculino*

<b>Preparado</b>	<b>Dosis</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Inconvenientes</b>
Andrógenos alquilados	No recomendados	Activos VO	Respuesta clínica variable Efectos adversos hepáticos Alteración del perfil lipídico
Undecanoato de T oral	40-80 mg, 2-3 veces al día	Activo VO	Niveles erráticos de T sérica Alta frecuencia de administración Efectos adversos gastrointestinales Elevación de DHT
Pellets de T	4-6 pellets de 200 mg cada 4-6 meses SC	No modifica cociente T:DHT Valores normales de T durante 4-6 meses	Requiere incisión quirúrgica Infección Extrusión
Enantato y cipionato de T	100-200 mg IM cada 1-2 semanas	Gran experiencia y efectividad Flexibilidad de dosis Coste bajo	Precisa inyección IM Fluctuaciones de niveles de T y síntomas
Undecanoato de T IM	1.000 mg IM cada 12 semanas	Baja frecuencia de inyecciones	Coste elevado Gran volumen de inyección (4 ml)
Parches escrotales	Un parche de 6 mg al día	Evita inyección IM	Elevación de DHT y reducción del cociente T:DHT Rasurado de piel escrotal
Parches no escrotales	1-2 parches al día (5-10 mg de T al día)	Evita inyección IM No altera el cociente T:DHT Imita el ritmo circadiano de T Menor aumento de hemoglobina que con ésteres de T IM	Niveles bajos de T en algunos hombres Irritación cutánea
Geles de T	5 a 10 g de gel al día (50 a 100 mg de T al día)	Evita inyección IM Flexibilidad en la dosis Fácil aplicación Buena tolerancia cutánea	Aumento moderado de DHT Potencial transmisión a otra persona por contacto cutáneo Coste elevado
Tabletas bucales bioadhesivas	30 mg cada 12 horas	Absorción por mucosa bucal No modifica cociente T:DHT	Efectos adversos gingivales

Abreviaturas: VO, vía oral; T, testosterona; DHT, dihidrotestosterona; SC, subcutáneo; IM, intramuscular.

## **Geles de testosterona**

Existen varios preparados comerciales que contienen 2,5 g, 5 g y 10 g de un gel hidroalcohólico con 25 mg, 50 mg y 100 mg de testosterona, respectivamente, destinados a proporcionar 2,5 mg, 5 mg y 10 mg de principio activo, respectivamente. Un nuevo preparado comercial se suministra en el interior de un frasco con un mecanismo de bombeo que administra medio gramo de gel (10 mg de testosterona) cada vez que se aprieta el pistón. De esta manera la dosis puede graduarse en fracciones de 10 mg por pulsación. Tras la administración de 50-100 mg diarios, la concentración de testosterona alcanza unos valores normales aproximadamente al mes de tratamiento y permanece estable durante el intervalo entre dos dosis (18). Los niveles séricos de dihidrotestosterona son moderadamente superiores, y el cociente testosterona: dihidrotestosterona es inferior en varones hipogonádicos tratados con gel de testosterona con respecto a los varones sanos (Tabla 3).

Los geles se toleran generalmente bien y pueden producir también irritación cutánea que generalmente no obliga a suspender el tratamiento (19). El gel se seca rápidamente tras su aplicación, si bien es posible la transferencia a otra persona si existe un contacto cutáneo directo, por lo que se recomienda precaución si existe contacto con mujeres o niños.

## **Tabletas bucales**

Existen también preparados de testosterona en forma de tabletas bucales bioadhesivas de 30 mg que se aplican en las encías dos veces al día. Debe presionarse firmemente la tableta durante 30 segundos para provocar su adhesión y que permanezca en la boca durante 12 horas. Pueden provocar irritación gingival y alteraciones en el gusto (20).

## **EFFECTOS DEL TRATAMIENTO ANDROGÉNICO**

### **Producción y mantenimiento de la virilización**

La normalización de las concentraciones séricas de testosterona da lugar a una virilización normal en varones con hipogonadismo prepuberal que no han logrado una virilización espontánea. El tratamiento con testosterona induce o mejora los caracteres sexuales secundarios, tales como el incremento de masa muscular, crecimiento de la barba, crecimiento del vello axilar y pubiano y crecimiento del pene. En varones con hipogonadismo de comienzo postpuberal el tratamiento androgénico mantiene la virilización (21-23).

### **Composición corporal y densidad ósea**

Diversos estudios han mostrado incrementos en la masa magra y reducciones en la masa grasa en varones hipogonádicos tratados con diferentes formulaciones de testosterona (23-26). El tratamiento con testosterona incrementa la densidad mineral ósea en varones hipogonádicos con independencia de la edad. En adolescentes con hipo-

gonadismo hipogonadotrópico, el tratamiento con testosterona incrementa la densidad mineral ósea en comparación con varones no tratados (27).

Un estudio realizado en varones de más de sesenta y cinco años con niveles bajos de testosterona biodisponible demostró que el tratamiento con testosterona transdérmica durante doce meses incrementaba la densidad mineral ósea en el cuello femoral y la masa corporal magra (24). En un metaanálisis de 29 estudios aleatorizados en varones adultos, el tratamiento con testosterona se asoció a mejorías significativas en la grasa corporal total, masa libre de grasa y densidad mineral ósea en columna lumbar (28). Sin embargo, no se conocen los efectos de la testosterona sobre el riesgo de fractura.

### **Eritropoyesis**

El tratamiento con testosterona en varones hipogonádicos aumenta la concentración de hemoglobina de forma dependiente de la dosis. El incremento en la hemoglobina es proporcionalmente superior en los varones ancianos con respecto a los jóvenes (29).

### **Sensibilidad a la insulina**

Un estudio demostró que la terapia androgénica durante tres meses mejora la sensibilidad a la insulina en varones adultos con concentraciones bajas de testosterona (30).

### **Capacidad funcional**

Un estudio aleatorizado y controlado con placebo, realizado en varones con insuficiencia cardíaca congestiva mostró que el tratamiento sustitutivo con testosterona se asociaba a una mejoría de los síntomas y un incremento de la capacidad para el ejercicio de los pacientes que se correlacionaba con el incremento en la testosterona biodisponible (31).

### **Función sexual**

El tratamiento con testosterona produce un aumento del interés sexual y de las erecciones espontáneas. La función eréctil mejora con el tratamiento androgénico en varones tratados por disfunción sexual, incluyendo aquellos en los que la testosterona se utiliza en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. La conclusión de un metaanálisis de 17 estudios aleatorizados en varones con hipogonadismo fue que el tratamiento con testosterona se asocia a más erecciones nocturnas, pensamientos de tipo sexual y relaciones satisfactorias y con mayores puntuaciones de función eréctil y satisfacción sexual global (32).

### **Función cognitiva y aspectos psicológicos**

El tratamiento hormonal mejora la depresión, cambios en el humor, astenia y otros síntomas psicológicos frecuentes en varones con hipogonadismo. Se han infor-

mado notables beneficios del tratamiento sustitutivo con testosterona sobre el humor y la función cognitiva en varones mayores (33).

### **Otros posibles efectos del tratamiento androgénico**

La testosterona produce un aumento significativo en la secreción de hormona del crecimiento (GH) de 24 horas y en la amplitud media de los pulsos de GH. El tratamiento con testosterona provoca también ligeros descensos del colesterol total y del colesterol-LDL, junto con mínimos cambios en el colesterol-HDL (34). No obstante existen estudios que han mostrado un empeoramiento del perfil lipídico bajo tratamiento con testosterona y otros que han mostrado efectos nulos. También se ha alertado sobre el riesgo potencial de tratamiento con testosterona en la potenciación de la agregación plaquetaria y la trombogenicidad (35). Con los datos actuales, por tanto, no es posible afirmar si el tratamiento con testosterona mejora, empeora o ejerce un efecto neutro sobre el riesgo cardiovascular.

## **RIESGOS Y EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANDROGÉNICO**

### **Riesgos durante la pubertad**

Durante la edad puberal pueden producirse algunos efectos indeseables al comienzo del tratamiento con testosterona, similares a los de la pubertad fisiológica, tales como acné y ginecomastia. En el adolescente puede incrementarse el comportamiento agresivo (36). Quizá el efecto adverso más relevante durante la edad puberal es el cierre de los cartílagos epifisarios con el cese de crecimiento en los casos de sobretratamiento (Tabla 4).

### **Hiperplasia prostática benigna**

La testosterona y especialmente la dihidrotestosterona estimulan el crecimiento de la próstata y vesículas seminales (37). En los varones hipogonádicos, el tamaño de la próstata y el nivel de antígeno prostático específico (PSA) se incrementan tras el tratamiento con testosterona, especialmente durante los seis primeros meses, hasta alcanzar los valores normales de varones no hipogonádicos (38).

El PSA es una glicoproteína sérica sintetizada por la próstata y que se emplea como marcador del cáncer prostático, ya que sus elevaciones se correlacionan directamente con el riesgo de cáncer. El aumento medio del PSA tras el inicio de tratamiento con testosterona es de unos 0,3 ng/ml en varones jóvenes y de 0,4 ng/ml en varones ancianos (39). Algunos hombres pueden presentar una exacerbación de los síntomas de hiperplasia prostática benigna (Tabla 4). En estos casos debe realizarse una adecuada valoración urológica antes de continuar con el tratamiento androgénico.

TABLA 4. *Riesgos asociados al tratamiento con diversos preparados de testosterona*

<b>Riesgo asociado</b>	<b>Comentario</b>
Cese del crecimiento longitudinal	Requiere vigilancia Utilizar dosis adecuadas al estado peripuberal
Acné y piel grasa	Infrecuente
Hiperplasia prostática benigna	Requiere vigilancia Rara vez de relevancia clínica
Cáncer de próstata	Imprescindible vigilancia No se ha demostrado fehacientemente un aumento del riesgo
Efectos adversos cardiovasculares	No se ha demostrado un aumento del riesgo cardiovascular Los datos actuales sugieren efectos beneficiosos
Perfil lipídico	Efecto neutro. No hay datos de empeoramiento
Apnea del sueño	Infrecuente
Eritrocitosis	Imprescindible vigilancia 3-18% con preparados transdérmicos Hasta 44% con inyecciones
Ginecomastia	Infrecuente, habitualmente reversible
Infertilidad	Frecuente, especialmente en jóvenes Reversible con el cese de la medicación
Alteraciones cutáneas	Muy frecuente con parches, poco frecuente con geles, rara con inyecciones
Hepatotoxicidad	Agentes orales alquilados

### **Cáncer de próstata**

No existen datos que apoyen o rechacen la hipótesis de que el tratamiento con testosterona en varones hipogonádicos incrementa el riesgo del cáncer de próstata más allá del correspondiente a los varones eugonádicos de similar edad. Una revisión de doce estudios prospectivos que examinaban la relación entre los niveles séricos de andrógenos y el cáncer de próstata mostró que sólo uno de los doce estudios sugería una relación significativa entre concentraciones elevadas de testosterona y cáncer de próstata (39). Un resumen de estudios prospectivos realizados en varones con hipogonadismo de diferentes etiologías, sometidos a tratamiento sustitutivo con testosterona, mostró sólo cinco casos de cáncer de próstata en 461 varones seguidos entre seis y 36 meses, lo que supone un 1,1%, una tasa similar a la encontrada en la población general (39). Un reciente metaanálisis analizó los datos de 19 estudios con un total de 651 hombres tratados con testosterona y 433 tratados con placebo (40). Todos los pacientes tenían una edad igual o superior a cuarenta y cinco años y habían recibido tratamiento durante al menos noventa días y presentaban una condición clínica estable. La tasa de eventos prostáticos fue significativamente superior en los hombres tratados

con testosterona con relación a los tratados con placebo, con un riesgo relativo de 1,78 (intervalo de confianza al 95% de 1,82 a 7,51). Las tasas de cáncer de próstata, PSA superior a 4 ng/ml y realización de biopsia prostática fueron numéricamente superior en el grupo tratado con testosterona con respecto al tratado con placebo, pero las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas.

A pesar de estos datos tranquilizadores se recomienda realizar un cribado de cáncer de próstata en varones hipogonádicos antes de comenzar tratamiento androgénico. Antes de iniciar tratamiento androgénico es mandatorio realizar un tacto rectal y una cuantificación de PSA. No se debe iniciar el tratamiento con testosterona en pacientes con hallazgos sospechosos en el tacto rectal, o bien con un valor de PSA superior a 3 ng/ml, sin previa valoración urológica. Posteriormente debe realizarse despistaje de cáncer de próstata mediante determinaciones seriadas de PSA (Tabla 5). Si se palpa algún nódulo prostático, o bien si la concentración de PSA se sitúa por encima de 4 ng/ml, o bien si asciende más de 1,4 ng/ml en un periodo de un año, debe remitirse al paciente a una revisión urológica. En los pacientes en los que se utilice un nivel de PSA después de seis meses de tratamiento con testosterona y en los que se disponga de datos de PSA durante un periodo superior a dos años, un ascenso del PSA superior a 0,4 ng/ml por año también requiere valoración especializada por un urólogo (2, 39, 41). En caso de que tengan lugar estos ascensos del PSA, el tratamiento con testosterona debe ser suspendido.

TABLA 5. *Parámetros clínicos y analíticos para la valoración de la seguridad del tratamiento con testosterona*

---

Valoración clínica de efectos adversos:

- T bucal: alteración en las encías y el gusto
- Enantato y cipionato de T: fluctuaciones en la libido y humor
- Parches: irritación cutánea en el lugar de aplicación
- Geles: contacto con mujeres o niños

Hematocrito:

- Valorarlo antes del tratamiento, a los tres meses y después anualmente
- Si es > 54%, suspender tratamiento hasta que descienda a valores de seguridad
- Evaluar situaciones de hipoxia y apnea del sueño
- Reiniciar tratamiento a dosis más bajas

Valoración prostática

- Tacto rectal y PSA antes del tratamiento, a los tres meses y después según las guías de prevención del cáncer de próstata
  - Remitir a valoración urológica en cualquiera de las siguientes situaciones:
    - \* PSA > 4 ng/ml
    - \* Aumento de PSA > 1,4 ng/ml en un periodo de doce meses de tratamiento con T
    - \* Aumento del PSA > 0,4 ng/ml por año, utilizando el nivel de PSA después de seis meses de administración de T como referencia (sólo aplicable si se dispone de datos de PSA durante un periodo superior a dos años)
    - \* Alteraciones prostáticas en el tacto rectal
    - \* Síntomas clínicos de prostatismo
-

## **Efectos cardiovasculares**

El temor sobre la posibilidad de que el tratamiento androgénico pueda agravar una enfermedad cardiovascular se basa en la observación de que la enfermedad cardiovascular es más frecuente en varones que en mujeres de la misma edad. Sin embargo, en estudios epidemiológicos, los niveles de testosterona bajos han resultado más predictivos de enfermedad cardiovascular que los niveles altos (42). Otros estudios sugieren que los elevados niveles de testosterona incluso pueden presentar un efecto favorable sobre el riesgo cardiovascular (42-45). Por tanto, los datos actuales no sugieren que el tratamiento con testosterona se asocie a un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular (39).

## **Perfil lipídico**

Los andrógenos no aromatizables se han asociado a un decremento de la concentración de colesterol-HDL (46). Un metaanálisis sobre los efectos de los ésteres de testosterona intramusculares sobre los lípidos séricos en varones hipogonádicos concluyó que los niveles de HDL-colesterol se redujeron en tres estudios y permanecieron sin cambios en quince estudios. Los niveles de colesterol total se redujeron en cinco estudios, aumentaron en dos estudios y permanecieron sin modificación en otros doce estudios. Finalmente, los niveles de colesterol-LDL se redujeron o permanecieron sin cambio en catorce de los quince estudios analizados.

## **Apnea del sueño**

El tratamiento con testosterona puede empeorar el síndrome de apnea del sueño. Ello generalmente tiene lugar en varones tratados con dosis altas de testosterona que presentan otros factores de riesgo para el desarrollo de apnea del sueño (47).

## **Eritrocitosis**

La testosterona estimula la producción de eritrocitos en la médula ósea. La eritrocitosis (hematocrito superior a 50%) se asocia a concentraciones suprafisiológicas de testosterona y estradiol biodisponibles y se presenta con mayor frecuencia en pacientes tratados con ésteres intramusculares (16, 23). En efecto, su incidencia se ha estimado en un 3 a 18% de los pacientes tratados con formulaciones transdérmicas y en hasta un 44% de los pacientes tratados con los preparados inyectables (39).

Debe medirse la concentración de hemoglobina y el hematocrito antes de comenzar el tratamiento, a los tres meses y posteriormente de forma anual. Si el hematocrito asciende por encima del 50% debe reducirse la dosis de testosterona o interrumpirse el tratamiento. Si el hematocrito es superior a 54% debe suspenderse el tratamiento hasta que descienda a valores de seguridad.

## **Ginecomastia**

La sensibilidad mamaria y la ginecomastia se presentan en una pequeña proporción de pacientes que reciben tratamiento sustitutivo con testosterona. La ginecomastia puede ser el resultado de la aromatización de la testosterona a estradiol y de cambios en los niveles de SHBG.

## **Infertilidad**

Las dosis farmacológicas de testosterona suprimen la espermatogénesis a causa de una inhibición de las gonadotropinas por lo que su empleo en varones normales puede producir infertilidad. El tamaño y la consistencia testiculares a menudo disminuyen. Estos efectos adversos con frecuencia se observan tras el uso no indicado de preparados androgénicos (8).

## **Toxicidad hepática**

Los efectos tóxicos hepáticos, incluyendo el desarrollo de tumores benignos y malignos, se han asociado a los preparados orales de testosterona, especialmente, las testosteronas alquiladas (6).

## **Otros efectos adversos**

Aparte de los efectos ya mencionados, el tratamiento con testosterona se asocia también a acné, aumento de la grasa cutánea y aumento del vello corporal. No hay evidencia de que la sustitución androgénica cause retención de líquidos clínicamente significativa, aunque se recomienda emplear con precaución el tratamiento sustitutivo androgénico en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con insuficiencia renal.

## **Efectos adversos locales**

Las lesiones cutáneas, principalmente eritema y prurito, son relativamente frecuentes con los parches de testosterona (66%) y obligan a suspender el tratamiento en algunos pacientes. El tratamiento local con una crema de corticoides puede evitar la erupción cutánea (48). El tratamiento con geles también puede producir irritación local, aunque con menor frecuencia (5%), que generalmente es ligera y no obliga a suspender el tratamiento. Otro posible efecto adverso de los geles es la transferencia de principio activo a otra persona. Esto puede evitarse lavándose cuidadosamente las manos después de la aplicación, manteniendo cubierta la zona de aplicación y evitando el contacto cutáneo hasta que el gel se haya secado por completo (49). Las inyecciones intramusculares pueden provocar dolor local, inflamación, hematomas, eritema, hinchazón o nódulos (16).

## CONTROL DEL TRATAMIENTO ANDROGÉNICO

Antes de iniciar el tratamiento sustitutivo con testosterona debe cuantificarse no sólo la concentración de testosterona, gonadotropinas y PSA, sino también el hematocrito y el perfil lipídico. El examen físico debe incluir la exploración cardiopulmonar y prostática para descartar alteraciones cardiovasculares o problemas prostáticos que puedan ser exacerbados por el tratamiento. La anamnesis debe registrar síntomas de protatismo y de apnea del sueño. Se recomienda biopsia prostática cuando el tacto rectal o la cuantificación de PSA resulten anormales (50).

El control del tratamiento androgénico se realiza cuantificando la concentración sérica de testosterona y valorando la respuesta clínica. El momento de la determinación varía en función de los preparados utilizados. En los varones tratados con enantato o cipionato de testosterona, la cuantificación de testosterona sérica debe realizarse en el punto medio del ciclo de tratamiento entre dos inyecciones (51). Los valores deben encontrarse cercanos a la zona central del intervalo de la normalidad, esto es, en torno a 500 a 600 ng/dl. En caso de que se encuentren valores superiores a 700 ng/dl o inferiores a 350 ng/dl, se debe ajustar la dosis o la frecuencia de administración de las inyecciones. Si se sospechan fluctuaciones en los valores de andrógenos debe realizarse toma de muestras para testosterona en el pico (dos-tres días después de la inyección) y en el valle (antes de la siguiente inyección). Deberían evitarse concentraciones por encima del intervalo de referencia en el pico y mantener niveles por encima del límite inferior de la normalidad en el valle. Cuando se emplea el undecanoato de testosterona intramuscular la valoración de la testosterona sérica debe realizarse antes de la siguiente inyección.

Cuando se emplean preparaciones transdérmicas la cuantificación de testosterona puede realizarse cualquier día. En pacientes tratados con parches transdérmicos la testosterona debe medirse a las tres-doce horas de la aplicación del parche. Debe tenerse en cuenta que el tratamiento con geles da lugar a fluctuaciones en los niveles de testosterona, por lo que es conveniente realizar dos determinaciones. Cuando se utilizan las tabletas bucales la valoración de niveles debe realizarse antes de la aplicación de la tableta.

En pacientes con hipogonadismo primario debe determinarse también la concentración de LH. Una adecuada sustitución androgénica debe normalizar los niveles de LH.

A los dos o tres meses de iniciar el tratamiento debe evaluarse la respuesta clínica y buscar posibles efectos adversos como ganancia de peso, edema periférico, ginecomastia, sensibilidad mamaria, síntomas de hiperplasia prostática benigna o alteraciones del sueño. Debe realizarse un tacto rectal para valoración prostática. Los cuestionarios utilizados para la evaluación clínica también pueden emplearse para el control de la eficacia del tratamiento. Los parámetros de seguridad (Tabla 5) que deben incluirse en la valoración del paciente son el hematocrito y el PSA sérico. El control del PSA es especialmente importante porque su producción es dependiente de andrógenos y un incremento rápido durante los primeros meses de tratamiento puede reflejar la presencia de un cáncer no diagnosticado. Los parámetros de eficacia y seguridad deben evaluarse a los tres y a los seis meses de iniciado el tratamiento. Posteriormente al menos con una periodicidad anual. Si la osteoporosis ha sido una indicación del tratamiento androgénico la densidad mineral ósea debe reevaluarse después de aproximadamente dos años de tratamiento.

## **TRATAMIENTO CON GONADOTROPINAS**

El tratamiento con gonadotropinas o con GnRH es útil sólo en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico. Estos agentes se han empleado para la inducción de la pubertad en niños y para tratar la deficiencia androgénica en adultos. Sin embargo, su principal empleo es la iniciación y mantenimiento de la espermatogénesis en varones hipogonádicos que desean fertilidad.

### **Gonadotropinas en la deficiencia androgénica**

La hCG estimula la producción de testosterona en la célula de Leydig por interacción con el receptor de LH. Las dosis iniciales empleadas para el inicio de la pubertad son 1.000 a 2.000 unidades intramusculares dos o tres veces por semana (52). Se controlan la respuesta clínica y los niveles de testosterona cada dos-tres meses y se modifica la dosis en función de la respuesta. Hay que evitar la sobredosificación de hCG, ya que puede producir regulación a la baja del receptor de LH, con lo que se reduce la estimulación testicular. La ventaja de la hCG sobre la testosterona en la inducción de la pubertad es que se acompaña de un crecimiento del testículo y que produce una mayor estabilidad en los niveles de testosterona, con menores fluctuaciones que los preparados intramusculares (53).

### **Gonadotropinas para la inducción de la espermatogénesis**

Los varones con hipogonadismo hipogonadotrópico de comienzo prepuberal presentan testículos pequeños y generalmente necesitan hCG y gonadotropina menopáusic humana (hMG), o bien hormona folículo-estimulante (FSH), para conseguir fertilidad. Los varones con hipogonadismo hipogonadotrópico adquirido después de la pubertad, y que previamente presentaban una adecuada espermatogénesis, pueden iniciar y mantener espermatogénesis con tratamiento con hCG sola (51).

El tratamiento se comienza con hCG a dosis de 1.000 a 2.000 unidades por vía intramuscular dos a tres veces por semana. Deben medirse niveles de testosterona cada mes para realizar ajustes de dosis y tener en cuenta que unas concentraciones normales suelen alcanzarse al cabo de dos a tres meses de tratamiento. El recuento espermático debe valorarse también una vez al mes durante un año. El uso de hCG en ausencia de FSH exógena puede lograr espermiogénesis en varones con deficiencia parcial de gonadotropinas.

En pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico la fertilidad puede conseguirse con recuentos espermáticos muy inferiores a los habituales en varones normales, generalmente en el nivel de 1 millón de espermatozoides por ml. Cuando la espermatogénesis no se ha producido tras un ciclo de tratamiento de seis a doce meses con hCG debe iniciarse la administración de FSH a dosis de 75 unidades por vía intramuscular, tres veces por semana, junto con las inyecciones de hCG. Si a los seis meses de tratamiento combinado no se consigue una adecuada espermatogénesis, la dosis de FSH debe incrementarse a 150 U tres veces por semana. Si se consigue el embarazo puede mantenerse el tratamiento con hCG para continuar manteniendo espermatogénesis para posibles futuros embarazos. Después del parto, y si no se desean más embarazos, el tratamiento del paciente puede ser cambiado a preparados de testosterona.

## TRATAMIENTO CON GnRH

El tratamiento con GnRH puede emplearse en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico con hipófisis intacta. En estos casos se emplea GnRH en administración subcutánea en forma de pulsos con un intervalo de dos horas. El control del tratamiento se realiza cuantificando FSH, LH y testosterona cada dos semanas hasta que se logren niveles hormonales normales. La producción de espermatozoides requiere tres a quince meses de tratamiento en la mayoría de los pacientes (54).

## OTROS TRATAMIENTOS

En varones con oligospermia se ha utilizado también el citrato de clomifeno para incrementar la producción hipofisaria de gonadotropinas y estimular así la función gonadal para conseguir fertilidad. Sin embargo, hasta la fecha no existen datos de suficiente relevancia como para recomendar el tratamiento con clomifeno o tamoxifeno para el tratamiento de varones con oligospermia. La fecundación *in vitro* y la inyección intracitoplásmica de espermios en el ovocito son técnicas muy útiles en varones con hipogonadismo que desean fertilidad, especialmente en aquellos que no pueden conseguir un adecuado recuento espermático con los tratamientos anteriores o bien en los casos de parejas en que exista también un factor femenino de infertilidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Petak, S. M.; Nankin, H. R., Spark, R. F., *et al.*: «American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients-2002 update». *Endocr Prac* 2002; 8: 439-456.
2. Bhasin, S.; Cunningham, G. R., Hayes, F. J., *et al.*: «Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline». *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1995-2010.
3. Mohr, B. A.; Guay, A. T., O'Donnell, A. B., *et al.*: «Normal, bound and non-bound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study». *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 64-73.
4. Vermeulen, A.: «Androgen replacement therapy in the aging male-a critical evaluation». *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2380-2390.
5. Morley, J. E.: «The diagnosis of late life hypogonadismo». *Aging Male* 2007; 10: 217-220.
6. Westaby, D.; Paradinas, S., Ogle, S. J., *et al.*: «Liver damage from long-term methyltestosterone». *Lancet* 1977; 2: 262-263.
7. Overly, W. L.; Dankoff, J. A.; Wang, B. K., Singh, U. D.: «Androgens and hepatocellular carcinoma in an athlete». *Ann Intern Med* 1984; 100: 158-159.
8. Bagatell, C. J., Bremner, W. J.: «Androgens in men-uses and abuses». *N Engl J Med* 1996; 334: 707-714.
9. Kelleheer, S.; Conway, A. J., Handelsman, D. J.: «Influence of implantation site and track geometry on the extrusion rate and pharmacology of testosterone implants». *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 531-536.
10. Cavender, R. K., Fairall, M.: «Subcutaneous testosterone pellet implant (Tes-

- topel) therapy for men with testosterone deficiency syndrome: a single-site retrospective safety analysis». *J Sex Med* 2009; 6: 3177-3192.
11. Snyder, P. J., Lawrence, D. A.: «Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate». *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1335-1339.
  12. Snyder, P. J.: «Clinical use of androgens». *Annu Rev Med* 1984; 35: 207-217.
  13. Schubert, M.; Minnemann, T., Hubler, D., *et al.*: «Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism». *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5429-5434.
  14. Findlay, J. C.; Place, V., Snyder, P. J.: «Treatment of primary hypogonadism in men by the transdermal administration of testosterone». *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 369-373.
  15. Brocks, D. R.; Meikle, A. W.; Boike, S. C., Mazer, N. A.: «Pharmacokinetics of testosterone in hypogonadal men after transdermal delivery: influence of dose». *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 732-739.
  16. Dobs, A. S.; Meikle, A. W., Arver, S., *et al.*: «Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men». *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3469-3478.
  17. Meikle, A. W.; Mazer, N. A., Moellmer, J. F., *et al.*: «Enhanced transdermal delivery of testosterone across nonscrotal skin produces physiological concentrations of testosterone and its metabolites in hypogonadal men». *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 623-628.
  18. Wang, C.; Berman, N., Longstreth, J. A., *et al.*: «Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site versus four sites: a General Clinical Research Center Study». *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 964-969.
  19. Swerdloff, R. S.; Wang, C., Cunningham, G., *et al.*: «Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men». *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4500-4510.
  20. Korbonits, M.; Kipnes, M., Grossman, A. B.: «Striant SR: a novel, effective and convenient testosterone therapy for male hypogonadism». *Int J Clin Pract* 2004; 58: 1073-1080.
  21. Tenover, J. L.: «Male hormone replacement therapy including “andropause”». *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 969-987.
  22. Kim, Y. C.: «Testosterone supplementation in the aging male». *Int J Impot Res* 1999; 11: 343-352.
  23. Snyder, P. J.; Peachey, H., Berlin, J. A., *et al.*: «Effects of testosterone replacement in hypogonadal men». *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2670-2677.
  24. Kenny, A. M.; Prestwood, K. M., Gruman, C. A., *et al.*: «Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels». *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M266-M272.
  25. Sih, R.; Morley, J. E., Kaiser, F. E., *et al.*: «Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial». *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1661-1667.
  26. Gruenewald, D. A., Matsumoto, A.M.: «Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks». *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 101-115.
  27. Arisaka, O.; Arisaka, M., Nakayama, Y., *et al.*: «Effect of testosterone on bone density and bone metabolism in adolescent male hypogonadism». *Metabolism* 1995; 44: 419-423.

28. Isidori, A. M.; Giannetta, E., Greco, E. A., *et al.*: «Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis». *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 280-293.
29. Bhashin, S.; Woodhouse, L., Casaburi, R., *et al.*: «Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle». *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 678-688.
30. Simon, D.; Charles, M. A., Lahlou, N., *et al.*: «Androgen therapy improves insulin sensitivity and decreases leptin level in healthy adult men with low plasma testosterone: a 3-month randomized placebo-controlled trial». *Diabetes Care* 2001; 24: 2149-2151.
31. Malkin, C. J.; Pugh, P. J., Jones, R. D., *et al.*: «Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial». *Eur Heart J* 2006; 27: 57-64.
32. Isidori, A. M.; Giannetta, E., Gianfrilli, D., *et al.*: «Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis». *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 381-394.
33. Moffat, S. D.; Zonderman, A. B., Metter, E. J., *et al.*: «Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men». *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5001-5007.
34. Oppenheim, D. S.; Greenspan, S. L., Zervas, N. T., *et al.*: «Elevated serum lipids in hypogonadal men with and without hyperprolactinemia». *Ann Intern Med* 1989; 111: 288-292.
35. Ajayi, A. A.; Mathur, R., Halushka, P. V.: «Testosterone increases human platelet thromboxane A2 receptor density and aggregation responses». *Circulation* 1995; 91: 2742-2747.
36. Finkelstein, J. W.; Susman, E. J., Chinchilla, V. M., *et al.*: «Estrogen or testosterone increases self-reported aggressive behaviours in hypogonadal adolescents». *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2433-2438.
37. Douglas, T. H.; Connelly, R. R., McLeod, D. G., *et al.*: «Effect of exogenous testosterone replacement on prostate-specific antigen and prostate-specific membrane antigen levels in hypogonadal men». *J Surg Oncol* 1995; 59:246-250.
38. Behre, H. M.; Bohmeyer, J., Nieschlag, E.: «Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls». *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 341-349.
39. Rhoden, E. L., Morgentaler, A.: «Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring». *N Engl J Med* 2004; 350: 482-492.
40. Calof, O. M.; Singh, A. B., Lee, M. L., *et al.*: «Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older man: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials». *J Gerontol A Med Sci* 2005; 60A: 1451-1457.
41. Carter, H. B.: «PSA variability versus velocity». *Urology* 1997; 49: 305.
42. Hak, A. E.; Witteman, J. C. M., de Jong, F. H., *et al.*: «Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men : the Rotterdam Study». *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3632-3639.
43. English, K. M.; Steeds, R. P., Jones, T. H., *et al.*: «Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double-blind, placebo-controlled study». *Circulation* 2000; 102: 1906-1911.
44. English, K. M.; Mandour, O., Steeds, R. P., *et al.*: «Men with coronary artery di-

- sease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms». *Eur Heart J* 2000; 21: 890-894.
45. Webb, C. M.; McNeill, J. G., Hayward, C. S., *et al.*: «Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease». *Circulation* 1999; 100: 1690-1696.
  46. Singh, A. B.; Hsia, S., Alaupovic, P., *et al.*: «The effects of varying doses of T on insulin sensitivity, plasma lipids, apolipoproteins, and C-reactive protein in healthy young men». *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 136-43.
  47. Matsumoto, A. M.; Sandblom, R. E., Schoene, R. B., *et al.*: «Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnoea, respiratory drives, and sleep». *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22: 713-721.
  48. Wilson, D. E., Kaidbey, K.; Boike, S. C., Jorkasky, D. K.: «Use of topical corticosteroid pretreatment to reduce the incidence and severity of skin reactions associated with testosterone transdermal therapy». *Clin Ther* 1998; 20: 299-306.
  49. Rolf, C.; Knie, U.; Lemnitz, G., Nieschlag, E.: «Interpersonal testosterone transfer after topical application of a newly developed testosterone gel preparation». *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 637-641.
  50. «Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Male Reproduction and Urology. Androgen deficiency in the aging male». *Fertil Steril* 2008; 90: S83-S87.
  51. Matsumoto, A. M.: «Hormonal therapy of male hypogonadism». *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 857-875.
  52. Christensen, R. B.; Matsumoto, A. M., Bremner, W. J.: «Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism with anosmia (Kallmann's syndrome)». *Endocrinologist* 1992; 2: 332.
  53. Gooren, L.: «Hypogonadotropic hypogonadal men respond less well to androgen substitution treatment than hypergonadotropic hypogonadal men». *Arch Sex Behav* 1988; 17: 265-270.
  54. Aulitzky, W.; Frick, J., Galvan, G.: «Pulstile luteinizing hormone-releasing hormone treatment of male hypogonadotropic hypogonadism». *Fertil Steril* 1988; 50: 480-486.