

Terapia de sustitución androgénica en pacientes colombianos con hipogonadismo masculino

César González Encinales¹ y Joseph Sánchez Sánchez²

M.D., Especialista en Urología y Andrología. Jefe del Servicio de Urología y Andrología del Hospital Central de la Policía Nacional; Androfértil. Bogotá, Colombia. cesargo70@hotmail.com¹

M.D., Residente Urología IV año, Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia. josephsanchezsanchez@gmail.com²

Diseño del estudio: observacional descriptivo

Nivel de evidencia: III

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés

Resumen

Objetivo: Analizar los resultados del uso de la terapia de sustitución androgénica con undecanoato de testosterona en pacientes colombianos con hipogonadismo durante el período comprendido entre los años 2007 y 2009. **Metodología:** Estudio retrospectivo de 60 pacientes con una mediana de edad de 41.5 (18-81) años y diagnóstico de hipogonadismo sometidos a terapia de sustitución androgénica por espacio de 12 meses en la consulta de Urología Andrológica en la ciudad de Bogotá, con preguntas dirigidas a la sintomatología típica del hipogonadismo y la baja de testosterona, evaluando la tolerabilidad y efectividad del tratamiento en lo relacionado con la función corporal y la esfera psicosexual. **Resultados:** Del total de 60 casos el 50% correspondía a pacientes con hipogonadismo primario, el 40% a hipogonadismo de instauración tardía y el 10% restante a hipogonadismo secundario. Se evaluaron los resultados de la terapia de sustitución androgénica, observando mejoría en cuanto a los niveles de testosterona (5,79 nmol/l – 23,1 nmo/l), disminución del perímetro abdominal (97,5 cm – 94,7 cm), estabilización del peso (82,4 kg – 80,3 kg), mejoría de síntomas como oleadas de calor, sudoración y alteración del sueño en la mayoría de los pacientes. Respecto de los efectos en la esfera psicosexual se observó mejoría en el estado de ánimo, libido, bienestar y función sexual. Se presentaron discretos cambios en el perfil lipídico, hematopoyético, glicémico y prostático, los cuales permanecieron en rangos normales a lo largo del tratamiento, careciendo por esta razón de significancia clínica. La terapia fue bien tolerada por los pacientes y no se presentó tasa de abandono durante el tiempo del tratamiento. **Conclusiones:** La sustitución androgénica produjo adecuadas concentraciones en los niveles de testosterona sérica, además de una mejoría clínica importante en la esfera biopsicosexual y cognoscitiva, considerándose por estas razones como un tratamiento seguro y efectivo en pacientes colombianos con hipogonadismo masculino de cualquier etiología.

Palabras clave: Hipogonadismo, testosterona, libido, terapia, Andrología, tratamiento médico.

Androgen replacement therapy in Colombian patients with hypogonadism

Abstract

Purpose: To analyze the results of the use of androgen replacement therapy with testosterone undecanoate in Colombian patients with hypogonadism during the years 2007 to 2009. **Methods:** Retrospective study of 60 patients with a median age of 41.5 (18-81) years, diagnosed with hypogonadism who received androgenic replacement therapy for 12 months in the Andrology Department between 2007 and 2009 in Bogota, Colombia. Patients were asked questions referring to the typical symptoms of hypogonadism and low testosterone, and the tolerability and effectiveness of treatment in relation to body function and psychosexual sphere were evaluated. **Results:** A total of 60 patients received androgen replacement therapy of which 50% had primary, 40% late-onset and the remaining 10% secondary hypogonadism. Improvement was seen in testosterone levels (5.79 nmol/l - 23.1 nmol/l), decreased waist circumference (97.5 cm - 94.7 cm), weight stabilization (82.4 kg - 80.3 kg). Symptoms such as hot flashes, sweating, and sleep disturbances also improved. In the majority of the patients improvement regarding the psychosexual sphere was seen. Mood, libido, well being and sexual function improved. Discrete changes in lipidic, hematopoietic, glyce-mic and prostatic profile were noticed; all of them remained in normal ranges throughout the treatment, therefore lacking clinical significance. Therapy was well tolerated by patients, none of which stopped therapy during the study. **Conclusions:** Androgen replacement therapy provided adequate concentrations in serum testosterone levels and a significant clinical improvement at the cognitive and biopsicosexual fields. For these reasons it can be considered a safe and effective treatment in Colombian patients with male hypogonadism of any etiology.

Key words: Hypogonadism, testosterone, libido, therapy, Andrology, medical treatment.

INTRODUCCIÓN

La testosterona es la principal hormona sexual masculina y es responsable de estimular el desarrollo de los órganos sexuales masculinos y las características sexuales secundarias del hombre (1, 2, 3). Su producción inadecuada por parte de los testículos se denomina “hipogonadismo” lo que se asocia con una sintomatología específica (4).

El hipogonadismo puede ser congénito o adquirido o tener causas relacionadas con el hipotálamo, la pituitaria o los testículos (5, 6). Los síntomas del hipogonadismo masculino son numerosos e incluyen, entre otros: bajo deseo sexual (libido), actividad sexual reducida, disminución de la calidad y frecuencia de la erección; así mismo, cambios de ánimo concomitantes con descenso de la actividad intelectual (función cognitiva), fatiga, depresión e irritabilidad pueden también asociarse con niveles bajos de testosterona (7).

Otros síntomas típicos relacionados con el hipogonadismo incluyen perturbaciones del

sueño, disminución de la masa magra del cuerpo con reducción del volumen y fuerza muscular e incremento de la grasa visceral, reducción del vello corporal, piel seca, anemia y disminución de la densidad mineral ósea que deriva en osteopenia, osteoporosis e incremento del riesgo de fracturas de hueso (8, 9, 10).

El undecanoato de testosterona es la primera inyección de testosterona de larga duración en el tratamiento del hipogonadismo masculino (11). Una ampolla de undecanoato de testosterona contiene 1.000 mg en 4 ml de aceite para inyección intramuscular en intervalos de 10 a 14 semanas. Después de la administración de undecanoato de testosterona los niveles de testosterona se mantienen dentro del rango fisiológico aproximadamente por 12 semanas, evitando los picos supra-fisiológicos y canales subnormales al final del intervalo de la inyección (12, 13).

Los niveles terapéuticos de testosterona se alcanzan después de la primera administración. Una dosis inicial en un periodo corto de seis semanas (dosis de carga) es efectiva para conseguir rápidamente las condiciones de estado

estacionario y también permite evadir períodos más largos de deficiencia de testosterona en una fase inicial de la terapia con undecanoato de testosterona (13).

METODOLOGÍA

Estudio observacional retrospectivo de corte transversal en 60 pacientes en el que se evaluó en un mismo momento la exposición a la terapia de sustitución androgénica y el hipogonadismo masculino.

Se obtuvo una mediana de edad de 41,5 (18-81) años con diagnóstico de hipogonadismo sometidos a terapia de sustitución androgénica en la consulta de Urología Andrológica entre los años 2007 y 2009 en la ciudad de Bogotá; el período observacional cubrió cuatro fases de la aplicación de la terapia de sustitución androgénica correspondiendo a un rango de aproximadamente 12 meses de acuerdo con los intervalos entre inyecciones, registrando un total de cinco visitas desde el inicio del tratamiento.

La evaluación subjetiva del paciente comprendió preguntas dirigidas a indagar sobre atributos que típicamente se ven afectados por el hipogonadismo (14 23):

1. ¿Cómo califica su deseo sexual (libido)?
2. ¿Cómo califica su bienestar general?
3. ¿Cómo califica su estado de ánimo?
4. ¿Cómo califica su concentración?

Y el menú de respuestas posibles fue:

1. Muy bajo
2. Bajo
3. Moderado
4. Alto
5. Muy alto

Los síntomas más destacados que se asocian con la baja testosterona comprenden oleadas de calor, sudor excesivo, problemas de sueño, disminución de la fuerza física y disfunción eréctil (14). La intensidad de estos síntomas fue evaluada subjetivamente por el paciente en cada visita según la siguiente escala:

- Ninguna: No han ocurrido los síntomas.
- Media: Los síntomas tienen un efecto insignificante en la función normal del paciente.
- Moderada: Los síntomas empeoran la función normal del paciente hasta cierto punto.
- Severo: Los síntomas tienen un efecto obvio y severo empeoramiento en la función normal del paciente.
- Extremadamente severo: Los síntomas tienen un efecto obvio y un empeoramiento extremadamente severo en la función normal del paciente.

Al final del periodo de observación del tratamiento se preguntó a los pacientes por una calificación subjetiva de la satisfacción del tratamiento, la tolerabilidad y la efectividad de éste de acuerdo con la siguiente clasificación:

¿Cuán satisfecho está con la terapia androgénica actual?

1. Muy satisfecho
2. Satisfecho
3. Mínimamente satisfecho
4. Ni satisfecho ni insatisfecho
5. Un poco insatisfecho
6. Insatisfecho
7. Muy insatisfecho

¿Cómo califica la tolerabilidad general del tratamiento?

1. Muy buena
2. Buena
3. Moderada
4. Pobre
5. Muy pobre

Los datos demográficos del paciente fueron documentados en la historia clínica y en el formato de recolección de información. Se tomaron además parámetros de seguridad como los signos vitales y en cada visita se realizaron medidas antropométricas (presión sanguínea, ritmo cardíaco, peso, circunferencia abdominal y tacto rectal); la talla se registró en la primera visita.

Se ha reportado que la circunferencia abdominal está muy relacionada con la testosterona total y libre, y constituye un indicador conveniente de la masa grasa intra-abdominal. Por lo tanto se recomienda evaluar regularmente la circunferencia abdominal para monitorear el efecto de la terapia de sustitución androgénica sobre la obesidad visceral en la práctica clínica diaria (11).

Los exámenes de laboratorio documentados fueron: Antígeno Prostático Específico (PSA), hemoglobina, hematocrito, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, testosterona total, estradiol, FSH y LH.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el estudio se presentaron variables continuas (testosterona, peso, circunferencia abdominal, efectos sobre la próstata, efectos sobre la eritropoyesis, efectos sobre el perfil lipídico y hemoglobina glicosilada) a las cuales se aplicó la prueba T para media de dos muestras emparejadas; por su parte, las variables discretas (estado de ánimo, libido, bienestar, función sexual, disfunción eréctil, función cognoscitiva, sudoración y oleadas de calor) se analizaron mediante la prueba Chi cuadrado. Los datos se analizaron con el programa Stata 10TM.

50

RESULTADOS

Un total de 60 pacientes fueron sometidos a la terapia de sustitución androgénica, de los cuales 50% correspondieron a pacientes con hipogonadismo primario, 40% a hipogonadismo de instauración tardía y el 10% restante a hipogonadismo secundario (tabla 1).

En todos los pacientes se observó aumento en los niveles de testosterona la cual presentó una media de 5,79 nmol/l al inicio del tratamiento y una media, al final del mismo, de 23,1 nmol/l ($p=0.005$) (figura 1). El perímetro abdominal presentó descenso pasando de una media inicial de 97,5 cm a 94,7 cm ($p=0.00000122$) al final del tratamiento (figura 2). Ambos índices resultaron estadísticamente significativos.

Tabla 1. Etiología del hipogonadismo en pacientes sometidos a terapia de sustitución androgénica (n= 60).

Total de pacientes con hipogonadismo	N: 60
Hipogonadismo primario	30
Orquitis viral	17
Klinefelter	5
Atrofia testicular bilateral	4
Tumores testiculares	2
Anorquia	1
Trauma testicular	1
Hipogonadismo secundario	6
Hipogonadismo tardío	24

Figura 1. Evolución de los niveles séricos promedio de testosterona al inicio y al final del tratamiento con undecanoato de testosterona como terapia de sustitución.

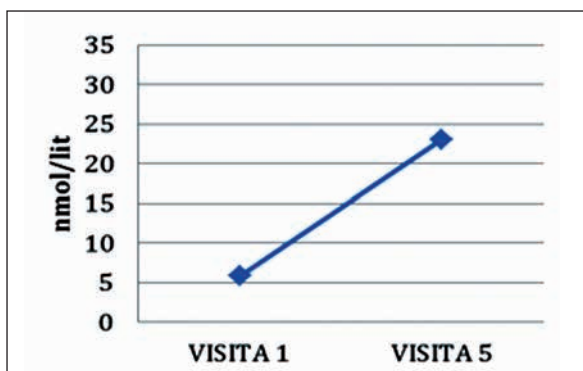
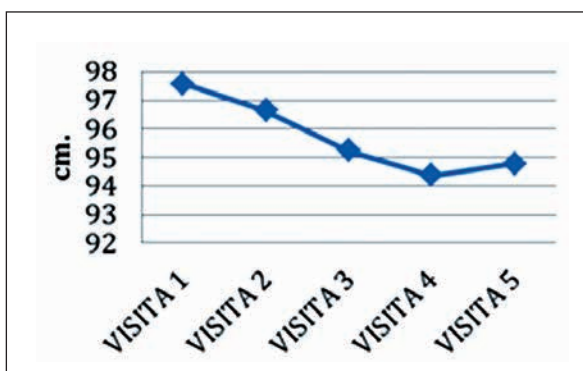


Figura 2. Reducción paulatina de la circunferencia abdominal promedio en pacientes sometidos a sustitución androgénica.



El peso medio inicial fue de 82,4 kg en la población analizada, el cual disminuyó a 80,3 kg ($p=0,00023$) al final del tratamiento (figura 3). En lo relacionado con el perfil lipídico de los pacientes, el colesterol total presentó una reducción durante el tratamiento pasando de una media de 187,6 mg/dl a 183,43 mg/dl ($p=0,02$). Por su parte, los triglicéridos no mostraron mayor variación durante el tratamiento pasando de 139,5 mg/dl a 137,4 mg/dl ($p=0,4$); lo mismo sucedió con los niveles de colesterol LDL y HDL que pasaron de una media de 112,3 mg/dl y 39,1 mg/dl a 112,2 mg/dl y 41,3 mg/dl ($p=0,058$ y $p=0,0000001$) respectivamente (figura 4).

Se constató aumento en los niveles de hemoglobina y hematocrito, cuyas medias iniciales fueron de 14,9 g/dl y 47%, las cuales, al final del tratamiento, fueron de 15,4 g/dl y 47,6 % ($p=0,000003$ y $p=0,004$) respectivamente (figura 5).

Figura 3. Reducción del peso promedio en pacientes sometidos a sustitución androgénica.

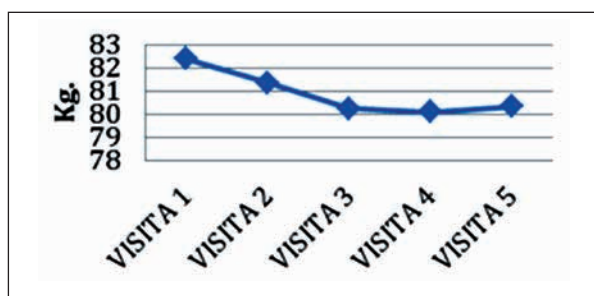


Figura 4. Evolución del perfil lipídico promedio en pacientes sometidos a sustitución androgénica.

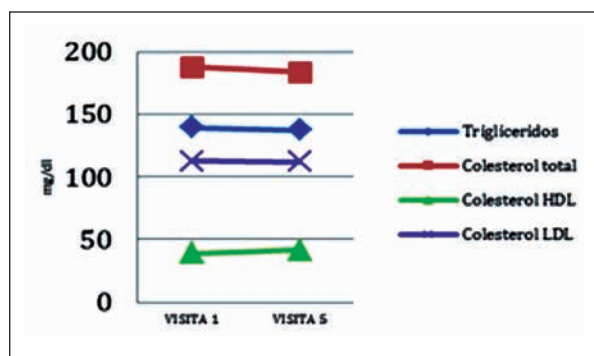
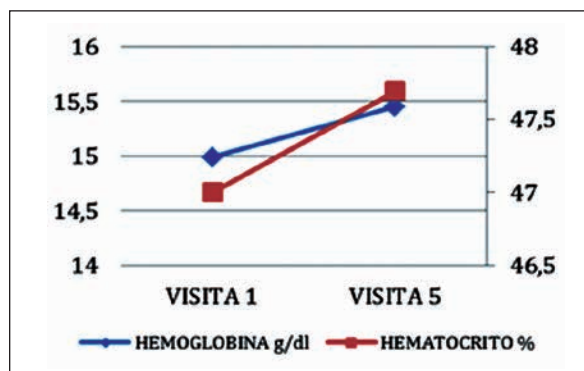


Figura 5. Incremento de los valores hemáticos (Hto y Hb) promedio en pacientes sometidos a sustitución androgénica.



En cuanto a la relación entre el uso de sustitución androgénica, el cambio en los niveles de PSA ($p=0,1$) y los niveles de hemoglobina glicosilada, no se presentaron mayores diferencias, evidenciando una estabilización de los niveles de PSA al inicio y al final del tratamiento (figura 6), en tanto que la hemoglobina glicosilada presentó un discreto aumento; estos valores no fueron representativos y carecen de valor estadístico puesto que sólo les fueron practicados a aquellos pacientes que exhibían factores de riesgo, a los hombres mayores de 45 años para el nivel de PSA y a los pacientes que tenían diagnóstico de Diabetes Mellitus.

En cuanto a la ocurrencia de oleadas de calor, sintomatología típica del hipogonadismo, se encontró que 43% de los pacientes referían la presencia de calor al inicio del tratamiento con persistencia en el 13% de éstos a pesar del tratamiento recibido; en cuanto la sudoración, la presentó 45% de los pacientes al inicio del tratamiento y al final sólo el 18% de los pacientes referían su persistencia. La alteración del sueño la refirió el 52% de los pacientes al inicio del tratamiento pero al final disminuyó a cerca del 20% de los mismos. En cuanto al síntoma principal, esto es la disfunción eréctil, el 80% de los pacientes referían algún grado de disfunción al inicio de la terapia de sustitución, mientras que al final del tratamiento fue del 15% evidenciando una mejoría notable en la mayoría de los pacientes estudiados (figura 7).

Figura 6. Valores promedio de Antígeno Específico Prostático en pacientes sometidos a terapia androgénica sustitutiva al inicio y final del tratamiento.

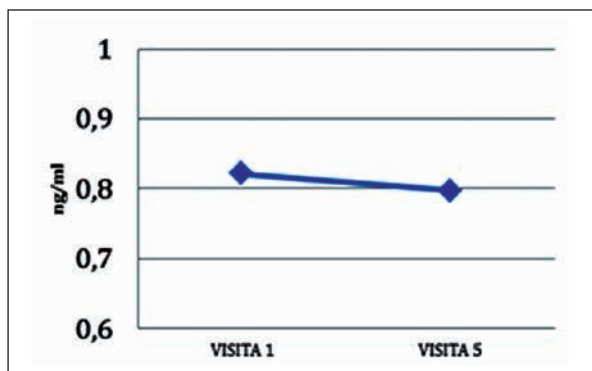


Figura 7. Evolución comparativa de los síntomas relativos a disfunción eréctil asociados con el tratamiento de sustitución androgénica.

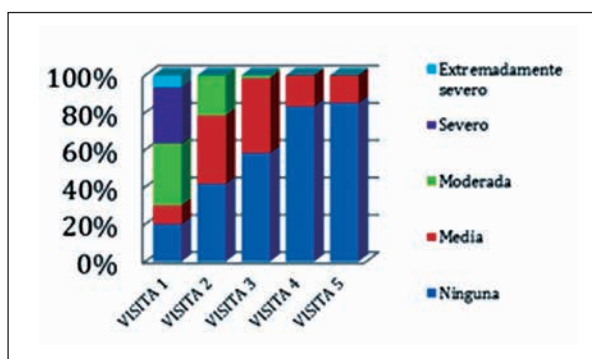


Figura 8. Mejoría en los síntomas asociados con la libido entre la primera y la última cita de control.

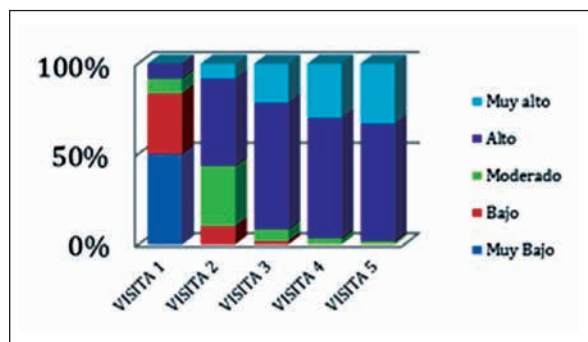
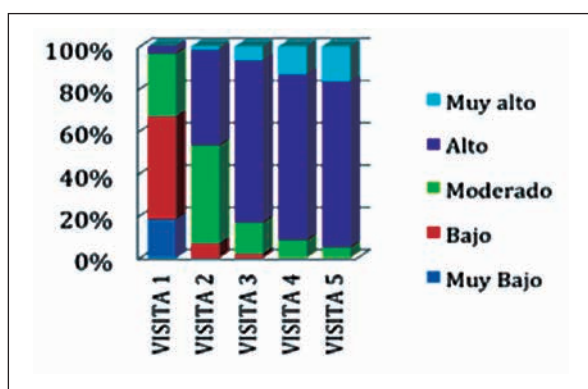


Figura 9. Mejoría en la percepción de bienestar general entre la primera y la última cita de control.



En lo relacionado con los efectos en la esfera psicosexual, se observó una mejoría significativa en cuanto al estado de ánimo, la libido, el bienestar y la función sexual, síntomas que presentaban previamente al tratamiento el 48%, 83%, 66% y 29% de los pacientes, respectivamente; la percepción de mejoría se incrementó notablemente al final del tratamiento (figuras 8 y 9).

En la población estudiada la terapia fue bien tolerada y no se presentó abandono alguno durante el tiempo que duró el estudio.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

El hipogonadismo masculino es una patología común en nuestra población; sin embargo, con frecuencia no se diagnostica ni se trata. Este trastorno afecta a cuatro millones de norteamericanos, de los cuales sólo el 5% reciben tratamiento, y su incidencia aumenta de 12% a los cincuenta años a 50% a los ochenta (12).

Los niveles séricos de testosterona disminuyen de 0,5% a 2,0% por año después de los 50 años relacionado con el envejecimiento en los hombres (14). Entre las manifestaciones asociadas con el envejecimiento, encontramos la atrofia muscular, la debilidad, la osteoporosis, la disminución del funcionamiento sexual, y el aumento de la masa grasa, entre otros, siendo similares a los cambios asociados con la defi-

ciencia de testosterona en los hombres jóvenes. Además, el sobrepeso y la diabetes también contribuyen a las alteraciones gonadales en los hombres. Es por eso que está indicado el uso de la terapia de reemplazo de testosterona en varones mayores o en aquellos hombres con niveles de testosterona total menor de 2,0 ng/ml independiente de la sintomatología que presenten (15).

Al ser una patología que no se diagnostica ni trata con la frecuencia debida en nuestro país, se requieren estudios que describan los resultados del uso de terapia androgénica y por ello se presentan los resultados de la experiencia del uso de reemplazo de testosterona donde se recopiló la evolución clínica de un total de 60 pacientes con hipogonadismo de los cuales cerca del 60% correspondían a varones con hipogonadismo primario; dentro de las principales patologías que condicionaron esta afección se encuentra que el 46% de estos pacientes presentaron hipogonadismo primario posterior a orquitis viral que, según la literatura mundial, puede alcanzar porcentajes que llegan hasta el 60% (9) y un 11% de pacientes con anorquia secundaria a trauma, todos estos en población joven menor de 30 años que, según los hallazgos clínicos, corresponde a pacientes que experimentan cambios similares a los del envejecimiento (15) característico de los pacientes con hipogonadismo tardío, los cuales en este estudio ascendió al 40% de la población evaluada; de ahí la importancia del uso de la terapia de reemplazo androgénico en este universo de pacientes.

La terapia de reemplazo con undecanoato de testosterona busca que los pacientes alcancen niveles de testosterona en rangos fisiológicos. En el presente estudio, el nivel de testosterona aumentó significativamente en un período de 12 meses permaneciendo en rangos normales, lo cual es coherente con lo reportado en la literatura mundial (16). A su vez, se evidenció una notable mejoría en la sintomatología típica referida por el paciente respecto al inicio del tratamiento, como es el caso de la disfunción eréctil; si bien la testosterona no es un medicamento para tratar esta afección, tener sus niveles en rango de normalidad influye en el desarrollo de

una sensación de mejoría, tanto objetiva como subjetiva, en pacientes hipogonádicos una vez inicia el tratamiento con testosterona (5).

Respecto de la sintomatología referida por el paciente en la esfera psicosexual, como la libido, el bienestar general, el estado de ánimo y la concentración, se presentaron cambios positivos significativos al final del estudio, los cuales se relacionan con la mejoría en los niveles de testosterona; al revisar la literatura se encuentra que el funcionamiento sexual, la energía, el estado de ánimo, la libido y la memoria mejoran luego del inicio de la terapia de testosterona, salvo en un estudio se encontró que la testosterona mejora la capacidad espacial, la expresión verbal y la memoria; no obstante, en esta última puede empeorar junto con la fluidez verbal en pacientes que recibieron tratamientos con niveles supra-fisiológicos de testosterona, si bien al recuperar los niveles fisiológicos no se encontró efecto negativo alguno sobre la memoria y la fluidez verbal (17,18). La terapia, al reactivar el comportamiento sexual y la libido, lleva a una mejoría en la función eréctil del paciente (12, 15).

El tratamiento también juega un papel importante en la mejoría de los síntomas corporales referidos por el paciente, como la reducción de las oleadas de calor, la sudoración, la alteración del sueño, todos síntomas inherentes al descenso de los niveles de testosterona, los cuales juegan un papel negativo al afectar la calidad de vida en estos pacientes.

Al hablar de pacientes con hipogonadismo nos referimos a hombres con tendencia al sobrepeso, obesidad, aumento de la masa grasa y de la circunferencia abdominal y, por ende, pacientes con mayor riesgo coronario y cardiovascular. En este estudio encontramos que la población, luego del inicio de la terapia, presentó disminución de la circunferencia abdominal y del peso, lo que se traduce en reducción del riesgo cardiovascular para el paciente (12).

No solo el uso de testosterona en nuestros pacientes se tradujo en disminución del peso y de la circunferencia abdominal; también se observó una mejoría discreta en los niveles de colesterol total, colesterol LDL y un aumento en Colesterol HDL, hecho que se relaciona

con una reducción del riesgo cardiovascular en estos pacientes, como lo reportan múltiples publicaciones en la literatura mundial (13). En lo relacionado con los triglicéridos, este estudio registró un leve descenso el cual no fue estadísticamente significativo, por lo que no hay evidencia suficiente para determinar el efecto de la testosterona sobre los triglicéridos.

Dentro de los cambios encontrados luego del uso de terapia con testosterona se encontró aumento importante de los niveles de hemoglobina y hematocrito e incremento discreto en el nivel de Antígeno Prostático Específico (PSA), hallazgos que coinciden con lo encontrado en la literatura mundial, recomendándose por esta causa la implementación de vigilancia cercana en estos pacientes durante el tiempo que dure la sustitución androgénica (19).

El tratamiento de sustitución androgénica presentó una muy buena adherencia y fue bien tolerado por todos los pacientes sin presencia de eventos adversos durante el periodo de realización del estudio.

En resumen, todos los resultados obtenidos del presente estudio coinciden con la literatura mundial y sugieren que la terapia de sustitución androgénica con undecanoato de testosterona tiene efectos benéficos sobre la composición corporal, la esfera biopsicosexual, el desempeño cognoscitivo y la calidad de vida en general de pacientes con hipogonadismo masculino (15).

CONCLUSIONES

La terapia de sustitución androgénica en pacientes colombianos con hipogonadismo masculino:

1. Obtuvo concentraciones adecuadas de testosterona sérica tras un año de tratamiento .
2. Fue bien tolerada por los paciente con muy bajas tasas de abandono durante el tiempo de tratamiento.
3. Mejoró de forma importante la esfera biopsicosexual y cognocitiva en este grupo de pacientes.
4. Produjo cambios discretos en los perfiles lipídico, hematopoyético, glicémico y prostático,

los cuales permanecieron en rangos normales a lo largo del tratamiento, careciendo por esta razón de significancia clínica.

REFERENCIAS

1. Kalyani R, Sravanya G, Dobs A. Male hypogonadism in systemic disease. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2007; 36:333-348.
2. Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, Huhtaniemi IT, Kula K, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:2737-2745.
3. McNicholas TA, Dean JD, Mulder H, Carnegie C, Jones NA. A novel testosterone gel formulation normalizes androgen levels in hypogonadal men, with improvements in body composition and sexual function. *BJU Int.* 2003; 91:69-74.
4. Morgentaler A, Rhoden E. Risk of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med.* 2004; 350:482-492.
5. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A, Isidori A, Fabbri A, Lenzi A. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol.* 2005; 63:381-394.
6. Neischlag E, Behre HM: Testosterone: action, deficiency, substitution. New York: Springer; 1998.
7. Kandeel FR, Koussa VK, Swerdloff RS. Male sexual function and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment. *Endocr Rev.* 2001; 22:342-388.
8. Seftel AD. Miner M. Testosterone and ageing: what have we learned since the institute of medicine report and what lies ahead? *Int J Clin Pract.* 2007; 61:622-632.
9. Shelton JB, Rajfer J. Androgen deficiency in aging and metabolically challenged men. *Urol Clin North Am.* 2012; 39:63-75.
10. Liu P, Ronald A, Wang C. Relative testosterone deficiency in older men: Clinical Definition and presentation. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2005; 34:957-972.
11. Morgentaler A, Rhoden E. Risk of testosterone replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med.* 2004; 350:482-492
12. Cunningham G. Testosterone replacement therapy for late-onset hypogonadism. *Nat Rev Urol.* 2006; 3:260-267.
13. Gruenewald DA, Mattsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51:101-115.
14. Jubiz W, Cruz EA. Hipogonadismo Masculino: Causas, genética, diagnóstico y tratamiento. *Colombia Médica.* 2007; 38(1):84-91.
15. Swerdloff RS, Bhasin S, Blackman MR et al. Summary of the Consensus Session From the 1st Annual

- Andropause Consensus 2000 Meeting; 28-30 April, 2000 Beverly Hills, CA. Bethesda, MD. Endocrine Society Press, 2000, pp. 1-6.
16. Colao A, Di Somma C, Spiezia S, Filipella M, Pivonello R, Lombardi G. Effect of growth hormone and/or testosterone replacement on the prostate in GH deficient adults patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:88-94
 17. Sih R, Morley JE, Kaiser FE et al. Testosterone replacement in older hypogonadal men: A 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:1661-1667.
 18. Janowsky JS, Oviatt SK, Orwoll ES. Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurosci.* 1994; 108:325-332.
 19. Matsumoto AM. Andropause: Clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57A:M76-M99.
 20. Rosano GMC, Sheiban I, Massaro R, et al. Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina. *Int J Impot Res* 2007; 19:176-182.
 21. Jockenhovel F, Bullmann C, Schubert M, et al. Influence of various modes of androgen substitution on serum lipids and lipoproteins in hypogonadal men. *Metabolism* 1999; 49:590-596.
 22. Roddan AW, Allen AE, Appleby P, et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: Collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:170-183.
 23. Morales A. Androgen replacement therapy and prostate safety. *Eur Urol* 2002; 37:1-6.
 24. Rhoden EI, Riedner C, Morgentaler A. The Ratio of serum testosterone-to-prostate specific antigen predicts prostate cancer in Hypogonadal men. *J Urol* 2008; 179:1741-1745.
 25. Morales A, Black A, Emerson L. Testosterone administration to men with testosterone deficiency syndrome after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: Preliminary observations. *BJU Int* 2008; 103:62-64.
 26. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of testosterone pellets in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:216
 27. Meikle AW, Mazer N, Moeller J, Stringham J, Tolman K, Sanders S, Odell W. Enhanced transdermal delivery of testosterone across nonscrotal skin produces physiological concentrations of testosterone and its metabolites in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 74:623.
 28. Kumar N, Crozat A, Li F, et al. 7 α -methyl-19-nortestosterone, synthetic androgen with high potency; structure-activity comparisons with other androgens. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1999; 71:213-219.
 29. Wylie K, Froggatt N. Late onset hypogonadism, sexuality and fertility. *Hum Fertil Camb.* 2010; 13:126-133.
 30. Kalyani R, Galvini S, Dobs A. Male hypogonadism in systemic disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36:333-348.