

DOCUMENTO DE CONSENSO NACIONAL SOBRE EL HIPOGONADISMO MASCULINO ASOCIADO A LA EDAD

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN Y ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE UROLOGÍA

Mireia Mora Porta^{1,2}, Rodrigo García-Baquero^{3,4}, Patricia Cabrera^{2,5}, Marcelino Gómez Balaguer,^{2,6} Gregori Casals^{7,8}, Emilia Gómez Hoyos^{2,9}, Antonio Becerra¹⁰, Josep Torremadé^{4,11}.

1. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic de Barcelona. Departament de Medicina, Universitat de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Barcelona
2. Grupo de Trabajo de Gónadas, Identidad y Diferenciación Sexual de la Sociedad Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (GIDSEEN)
3. Servicio de Urología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz
4. Asociación Española de Urología
5. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Tenerife.
6. Servicio de Endocrinología; Fundación Fisabio. Hospital Universitario Doctor Pesset, Valencia
7. Centre de Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona
8. Grupo de Trabajo de Laboratorio de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición
9. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Instituto de Investigación Biosanitaria de Valladolid (IBIOVALL). Instituto de Investigación de Endocrino y Nutrición (IENVA). Universidad de Valladolid
10. Unidad de Investigación, Universidad de Alcalá
11. Servicio de Urología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona

RESUMEN:

El hipogonadismo masculino asociado a la edad representa una entidad clínica compleja e infradiagnosticada en varones de edad avanzada, caracterizada por niveles bajos de testosterona y un impacto multisistémico. Sus síntomas, más o menos específicos, pueden solaparse con el envejecimiento fisiológico y con comorbilidades prevalentes. Se trata de un motivo de consulta frecuente en atención primaria, así como en especialidades como endocrinología y urología. Desde la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición -SEEN- y Asociación Española de Urología -AEU- se ha trabajado en un documento de consenso para recoger las recomendaciones en el diagnóstico y manejo del hipogonadismo masculino asociado a la edad. Se ha elaborado mediante revisión sistemática y consenso de expertos y se ha redactado en base a las recomendaciones del Appraisal of *Guidelines for REsearch & Evaluation (AGREE) Instrument* y su actualización AGREE II. Se ha usado la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para la valoración de la calidad de la evidencia.

El objetivo del documento es establecer criterios diagnósticos para identificar el hipogonadismo masculino asociado a la edad, diferenciarlo de otras entidades y favorecer un abordaje individualizado. Se propone un algoritmo diagnóstico que integra confirmación bioquímica y orientación etiológica, incluyendo diagnóstico diferencial y exclusión de causas secundarias. Asimismo, se recogen las recomendaciones sobre medidas generales y sobre el tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona, incluyendo formulaciones disponibles, beneficios esperables, seguridad, contraindicaciones, monitorización y seguimiento.

Age-related male hypogonadism represents a complex and underdiagnosed clinical entity in older men, characterized by low testosterone levels and a multisystem impact. Its symptoms, which may be more or less specific, can overlap with physiological aging and with prevalent comorbidities. It is a frequent reason for consultation in primary care, as well as in specialties such as endocrinology and urology.

The Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SEEN) and the Spanish Association of Urology (AEU) have collaborated on a consensus document to compile recommendations for the diagnosis and management of age-related male hypogonadism. This document was developed through a systematic review and expert consensus, and was drafted in accordance with the recommendations of the Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument and its updated version, AGREE II. The GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) methodology was used to assess the quality of the evidence.

The aim of the document is to establish diagnostic criteria for identifying age-related male hypogonadism, differentiating it from other conditions, and promoting an individualized approach. A diagnostic algorithm is proposed that integrates biochemical confirmation and etiological assessment, including differential diagnosis and exclusion

of secondary causes. Additionally, recommendations are provided regarding general measures and testosterone replacement therapy, including available formulations, expected benefits, safety, contraindications, monitoring, and follow-up.

INTRODUCCIÓN

El hipogonadismo masculino asociado a la edad es una endocrinopatía frecuente e infradiagnosticada, con dificultades para una definición integradora, probablemente enmarcada dentro del proceso general de envejecimiento. La inespecificidad de los síntomas y su escasa correlación con los niveles de testosterona dificultan su reconocimiento clínico (1). A ello se suma la variabilidad metodológica y la interpretación heterogénea de los rangos de normalidad, favoreciendo pruebas y abordajes terapéuticos innecesarios (2).

Se trata de un síndrome caracterizado por niveles bajos de testosterona asociados a síntomas clínicos que pueden afectar la esfera sexual, cognitiva y física, siendo necesaria la coexistencia de ambos para su diagnóstico-(3). Muchos de estos síntomas pueden atribuirse al envejecimiento o a comorbilidades potencialmente reversibles como obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico (SM), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o fármacos. La relevancia clínica del descenso androgénico en este contexto sigue siendo controvertida.

Existe poca evidencia sobre el significado de estos valores bajos, así como la mejor forma de identificar los hipogonadismos patológicos asociados a la edad y distinguirlos de los que no son patológicos. Esta situación de baja testosterona plasmática con valores normales de gonadotrofinas, síntomas de déficit de testosterona, sin patología hipotalámico o hipofisaria se conoce como hipogonadismo masculino asociado a la edad (4,5). Varios estudios, algunos ya clásicos, concluyeron que las concentraciones séricas de testosterona disminuyen gradualmente con la edad pese a lo cual, muchos varones de edad avanzada continúan teniendo una testosterona sérica casi similar a la de los jóvenes mientras alrededor de un 2% de los hombres de más de 40 años tienen unos niveles de testosterona plasmática en rango bajo o normal-bajo (6–11).

Los términos empleados para su denominación han ido cambiando a lo largo de los años y no han sido siempre adecuadamente precisos: climaterio masculino, andropausia, andropenia, síndrome de ADAM (*Androgen Deficiency Aging Male*), síndrome de PADAM (*Partial Androgen Deficiency Aging Male*), LOH (*late-onset hypogonadism in male*) y SLOH (*symptomatic late-onset hypogonadism*), *Hipogonadismo de inicio tardío*, han sido algunos de ellos.

Para acercarnos a la magnitud del problema deberíamos diferenciar entre los datos referidos a las bajas concentraciones de testosterona (total, libre, biodisponible) y los relacionados con la prevalencia del cuadro clínico anteriormente descrito (bioquímicos y clínicos). Deberíamos también distinguir entre los estudios realizados en población general o los realizados en grupos de riesgo. Ciertas disparidades entre estudios publicados se justificarían por los criterios empleados en cuanto a las concentraciones de testosterona consideradas como patológicas, así como el tipo de determinación empleado (testosterona total -TT-, testosterona libre -TL-, testosterona biodisponible) y la edad de corte elegido. Sobre datos que se refieren a los niveles de testosterona hay que destacar el ya clásico Baltimore Longitudinal Study of Aging, realizado sobre 890 varones donde se observó que las concentraciones séricas de TT se encontraban

disminuidas hasta valores de menos de 325 ng/dL (11,3 nmol/L) en proporciones del 20, el 30 y el 50% a los 60, 70 y 80 años respectivamente, con un descenso anual TT de 3,2 ng/dL (6). Sin embargo, en el trabajo de Vermeulen (7) analizando concentraciones de testosterona inferiores 350 ng/dL (12,1 nmol/L), encontraron cifras bajas en el 25% de los varones mayores de 75 años, aunque la prevalencia subía al 30% al considerar como TT baja niveles inferiores a 2-2,5 desviaciones estándar de las concentraciones medias de adultos jóvenes. En lo que se refiere al cuadro sindrómico (datos clínicos junto a niveles hormonales) no siempre se corresponden unos niveles bajos de testosterona con la presencia de síntomas (condición “sine qua non” para hablar de hipogonadismo masculino asociado a la edad).

En el Massachusetts Male Aging Study (12), que incluyó 1.709 varones de 39-70 años seguidos durante casi 9 años se comprobó una prevalencia del 6% del cuadro sindrómico al inicio del estudio y del 12,3% al concluir el estudio. De los estudios de Vermeulen (13) se podría extrapolar que, en Estados Unidos, 1/10 hombres mayores de 50 años y 1/5 hombres mayores de 60 años y 1/3 hombres mayores de 70 años tendrían concentraciones de testosterona en el límite de hipogonadismo y asociarían cuadro sintomático sugestivo. En un subanálisis del estudio multicéntrico European Male Aging Study (EMAS) (14) en el que se incluyeron 800 varones de 8 países (100 de ellos de España) con mediana de edad 60 años, se encontró un 11,5% de hipogonadismo aplicando criterios hormonales de TT < 8 nmol/L (230 ng/dL) o de TL < 0,2 nmol/L (5,75 ng/dL) y siendo la prevalencia del síndrome del 1 al 7,8% según el criterio clínico empleado (número y tipo de síntomas). Un reciente estudio realizado en 3219 varones entre 40 y 79 años usando cuestionarios específicos de salud sexual, física y psicológica, así como determinando TT y TL encontró 32 pacientes con síntomas sugestivos y deficiencia de testosterona y 9 síntomas se pudieron correlacionar con la TT y TL con importantes diferencias entre los grupos sintomáticos y asintomáticos (1).

Los estudios centrados en grupos de riesgo son quizá más interesantes y en ellos la prevalencia del síndrome es más elevada. Así pacientes ambulatorios con DM2, obesidad, SM o los que refieren disfunción eréctil lo presentan en mayor proporción que la población general (15,16).

Con todo, aunque en varones de más de 40 años unos niveles bajos de testosterona en ausencia de patología detectable en el eje hipotálamo-hipófisis-testicular son un hallazgo común, solo algunos presentan síntomas y signos de deficiencia, sin que estén claros los beneficios de la reposición hormonal de dicho déficit. Por ello, consideramos que el hipogonadismo asociado a la edad no puede definirse exclusivamente mediante un criterio cronológico, las causas orgánicas y funcionales de hipogonadismo deben excluirse previamente y no debiera considerarse esta entidad en varones menores de 40 años.

Actualmente, el hipogonadismo masculino asociado a la edad es un motivo de consulta frecuente en atención primaria, así como en especialidades como endocrinología y urología. Asimismo, el uso de testosterona en entornos no médicos con la finalidad de

mejorar el rendimiento físico de los varones está aumentando de manera exponencial (17–19), de manera que una revisión actualizada promovida por parte de las sociedades directamente implicadas (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición -SEEN- y Asociación Española de Urología -AEU-) del diagnóstico del hipogonadismo masculino asociado a la edad, las indicaciones del tratamiento hormonal sustitutivo, así como los beneficios y riesgos asociados, resulta de gran importancia para garantizar el uso adecuado del tratamiento con testosterona.

Desde la SEEN el documento de consenso más reciente fue publicado hace 16 años (20), es necesaria una actualización que analice los nuevos preparados de testosterona y los estudios recientes sobre su perfil de seguridad.

MÉTODOS

Este documento se ha redactado en base a las recomendaciones del *Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation (AGREE) Instrument* (21) y su actualización AGREE II (22). Las fuentes utilizadas se han obtenido a partir de una revisión sistemática de los artículos y revisiones encontrado en MEDLINE y EMBASE durante el periodo de tiempo 1 de enero de 2000 y 1 de julio de 2025 escritos en lengua inglesa o castellano, sin embargo, literatura previa a este periodo ha podido ser incluida por su interés, así como por estar referida en los artículos incluidos en el periodo de revisión. También se han tomado como referencia las guías de práctica clínica de las siguientes sociedades médicas internacionales: *European Association of Urology* (EAU), *American Urological Association* (AUA), *European Society of Sexual Medicine* (ESSM), *International Society of Sexual Medicine* (ISSM), *British Society for Sexual Medicine* (BSSM), *European Academy of Andrology* (EAA), *European Menopause and Andropause Society* (EMAS) y *European Society of Endocrinology* (ESE).

Las recomendaciones fueron elaboradas de manera consensuada en reunión virtual y votadas de manera sistemática por los ocho participantes en el documento de consenso. Se ha usado la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para la valoración de la calidad de la evidencia. Las recomendaciones expresadas en este documento vienen reflejadas según el nivel de recomendación en: 1. Fuerte, sustituible por la declaración “recomendamos” o 2. Débil, sustituible por la declaración “sugerimos”; y el nivel de la calidad de la evidencia: ⊕⊕⊕⊕ Evidencia muy baja, ⊕⊕⊕⊕ Evidencia baja, ⊕⊕⊕⊕ Evidencia moderada, ⊕⊕⊕⊕ Evidencia alta (23).

ASPECTOS CLÍNICOS Y COMORBILIDADES ASOCIADAS

Aspectos generales

El diagnóstico de hipogonadismo masculino asociado a la edad requiere la presencia de síntomas y signos sugestivos de deficiencia de testosterona (24) (1⊕⊕⊕⊕). Los signos y

síntomas son muy variables, incluso sutiles, y van a depender de la edad y rapidez de la instauración de este, su duración y severidad, así como de la patología de base asociada y pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida y en múltiples funciones fisiológicas. Todo ello dificulta el diagnóstico (25).

Los síntomas pueden estar en relación con los dominios sexual, físico, psicológico y cardiometabólico. En la esfera sexual; los síntomas más frecuentes son la disminución de la libido (que suele ser progresiva), reducción de los pensamientos eróticos, la disfunción eréctil, especialmente en la fase de mantenimiento de la erección (que puede coexistir con otros factores vasculares o metabólicos), y la reducción en la frecuencia de las erecciones espontáneas, especialmente las matutinas, así como también menor frecuencia de relaciones y masturbación y retraso en la eyaculación (26). La asociación entre niveles de testosterona y función sexual está bien establecida. En el EMAS, la disminución de las erecciones matutinas, menor deseo sexual y disfunción eréctil estuvieron claramente asociadas a disminución de los niveles de testosterona, con valores de TT entre 8 y 11 nmol/L (230–320 ng/dL) (27–29) (1⊕⊕⊕⊕O).

En la esfera psicológica, aparecer cambios en el estado de ánimo y bienestar, fatiga crónica, irritabilidad, disminución de la vitalidad y la motivación, síntomas depresivos leves a moderados y deterioro cognitivo leve, incluyendo dificultades en la concentración y la memoria de trabajo (28). Estos síntomas pueden confundirse con el envejecimiento normal o con trastornos afectivos primarios, lo que dificulta su reconocimiento clínico (30).

Desde el punto de vista somático, se observa una reducción de la masa muscular y de la fuerza (31,32), acompañada de un incremento de la masa grasa visceral, lo que contribuye a un fenotipo sarcopénico y a un mayor riesgo de SM (33), resistencia a la insulina y un mayor riesgo de desarrollar DM2 (34,35). Asimismo, la densidad mineral ósea (DMO) puede verse comprometida, aumentando el riesgo de osteoporosis y fracturas, especialmente en hombres mayores de 65 años. La ginecomastia puede presentarse como resultado del desequilibrio entre testosterona y estrógenos, y suele ser bilateral y no dolorosa. También es común la disminución del vello corporal y facial, cambios en la piel, así como una reducción del volumen testicular, aunque estos signos pueden ser sutiles en etapas iniciales. Otras manifestaciones son anemia, sofocos y alteraciones en el sueño (35).

Sin embargo, mucho de los síntomas antes mencionados, como la fatiga, la irritabilidad, menor capacidad física o intelectual o la anemia son menos específicos y pueden estar relacionados con otras condiciones o incluso al proceso fisiológico del envejecimiento. Debemos descartar depresión, hipotiroidismo y alcoholismo crónico, así como uso de medicaciones como corticoides, cimetidina, espironolactona, digoxina, opioides, antidepresivos y antifúngicos que puedan estar contribuyendo tanto a los síntomas como a una disminución de los niveles de testosterona (35) (1⊕⊕⊕⊕O).

Se han desarrollado diferentes escalas y cuestionarios estructurados para mejorar la evaluación clínica del hipogonadismo masculino asociado a la edad y ayudar a diferenciarlo de otras entidades (28). Las más utilizadas son la Aging Male's Symptoms Scale (AMS) (36), the Androgen Deficiency in Aging Males (ADAM) (37), the Massachusetts Male Ageing Study questionnaire or Smith's screener questionnaire

(MMAS) (38) and the Androtest (39). Aunque en general son cuestionarios con elevada sensibilidad (>80%), tienen una especificidad limitada (<50%) (40), por lo que no se recomiendan para el despistaje de hipogonadismo masculino asociado a la edad en varones sanos (41) (1⊕⊕⊕O).

Hipogonadismo y síndrome metabólico, obesidad y diabetes

La relación entre el hipogonadismo masculino asociado a la edad y las alteraciones metabólicas es bidireccional y multifactorial. La deficiencia de testosterona contribuye al desarrollo de obesidad visceral, SM, resistencia a la insulina y DM2, mientras que estas condiciones, a su vez, suprimen el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HHG) y reducen la producción de testosterona (31,32,42–46). La prevalencia de hipogonadismo en hombres con SM o DM2 oscila entre el 30% y el 50%, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados (47). Esta alta prevalencia ha llevado a considerar el cribado de testosterona sérica en pacientes con alteraciones metabólicas, especialmente si presentan síntomas sugestivos como disminución de la libido, fatiga o pérdida de masa muscular (47). Asimismo, los niveles de TL se han correlacionado positivamente con la masa muscular y fuerza muscular en población mayor y se considera que afecta a la progresión de la sarcopenia y la fragilidad (48).

Asociación entre síndrome metabólico, obesidad y diabetes como causa de hipogonadismo

En el EMAS se observó que la TT y TL así como la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) eran menores en los varones con sobrepeso (IMC 25-29,9 kg/m²) y obesidad (IMC > 30 kg/m²) en todos los grupos de edad, comparado con los no obesos (IMC <25 kg/m²); los varones obesos (IMC > 30 kg/m²) tenían una concentración de testosterona un 30% menor, una reducción equivalente a casi tres décadas de envejecimiento y 13 veces aumento en la prevalencia de hipogonadismo masculino asociado a la edad en comparación con hombres con un IMC de <25kg/m² (29,49). Asimismo, la prevalencia de hipogonadismo en obesidad grado III (IMC >40 kg/m²) es superior al 75% comparado con población con IMC normal (2-39%) (50).

La adiposidad central e hiperinsulinemia inducen hipogonadismo a través de mecanismos directos e indirectos. De forma directa, una disminución de la SHBG provoca un aumento transitorio de la TL que se aromatiza a estradiol (los sujetos con obesidad presentan una mayor actividad de la aromatasa), la cual inhibe el eje HHG, llevando a una disminución de la TT, TL y SHBG (51–53). Paralelamente, el aumento de tejido adiposo blanco se asocia a aumento de leptina que inhibe en mayor medida la secreción de GnRH (54–56). La obesidad también se acompaña de inflamación crónica de bajo grado y de una sobreproducción de citoquinas inflamatorias (IL-6, IL-1, TNF-alfa) lo que también inhibe la hormona luteinizante (LH) e interfiere en los mecanismos de traducción del GnRH (50). Estos efectos parecerían estar mediados por neuronas KNDy (kisspeptina/neuroquinina B/dinorfina) en el núcleo arcuato del hipotálamo (57–60).

La resistencia a la insulina también afecta directamente la función testicular. Estudios han demostrado que la insulina actúa como un factor trófico para las células de Leydig,

y su resistencia puede comprometer la esteroidogénesis testicular (61). En pacientes con DM2, se ha observado una prevalencia elevada de hipogonadismo, incluso en ausencia de obesidad, lo que sugiere un efecto directo de la hiperglucemia crónica y el estrés oxidativo sobre la función gonadal. Un meta-análisis que incluyó 43 estudios observó que los niveles de testosterona eran inferiores en varones con DM2 en comparación con aquellos que no tenían DM2 ($-76,6$ ng/dL; 95% IC, $-99,4$ a $-53,6$) y que aquellos con niveles mayores de testosterona (rango, $449,6$ - $605,2$ ng/dL) tenían un 42% menos de riesgo de DM2 (RR, 0,58; 95% IC, 0,39 a 0,87) (62).

En presencia de obesidad, la DM2 se asocia con una reducción adicional de la testosterona, aunque esta reducción es relativamente modesta. En un estudio amplio realizado en hombres obesos, aquellos con DM2 presentaban una concentración de TT $0,8$ nmol/L más baja (medida por LC-MS) en comparación con los hombres obesos sin DM2 (63) y en un metaanálisis más reciente, la reducción relativa de las concentraciones de TT atribuible a la DM2 (independientemente del IMC) fue relativamente modesta, de $2,98$ nmol/L (64), cuantitativamente similar a metaanálisis previos en hombres con DM2 (65) o con SM (66). Sin embargo, los hombres incluidos en estos estudios observacionales metaanalizados generalmente tenían una DM2 bastante bien controlada, y existe evidencia de que una DM2 mal controlada puede tener efectos más supresores sobre el eje HHG (67). Cabe destacar que la asociación entre DM2 y niveles bajos de testosterona está impulsada principalmente por la resistencia a la insulina y la adiposidad, más que por el fallo de las células beta pancreáticas, dado que las concentraciones bajas de testosterona son poco frecuentes en hombres con diabetes tipo 1, a menos que presenten obesidad coexistente y/o altos requerimientos de insulina (68,69). En conjunto, estos estudios transversales sugieren que la obesidad es un factor de riesgo más determinante para la testosterona baja que la diabetes (70).

La obesidad es uno de los factores de riesgo modificables más importantes para el hipogonadismo masculino asociado a la edad, y la coexistencia de diabetes conduce a una mayor supresión del eje HHG. Esta supresión del eje es funcional y, por tanto, potencialmente reversible, y ocurre predominantemente a nivel del hipotálamo.

Las intervenciones dirigidas a la pérdida ponderal, incluyendo cirugía bariátrica y tratamientos farmacológicos antiobesidad como agonistas del receptor GLP-1, pueden asociarse a mejoría de los niveles de testosterona, probablemente mediada en gran parte por la reducción ponderal y la mejoría metabólica (71,72). El uso de análogos de GLP-1, como liraglutida, han mostrado una mejora significativa en parámetros espermáticos, mejor calidad de la función eréctil y niveles significativamente más altos de TT y SHBG en comparación con pacientes tratados con gonadotrofinas y testosterona (73). Estudios posteriores con semaglutida han mostrado resultados similares (74). No obstante, estos tratamientos no deben presentarse como terapia específica del hipogonadismo, sino como parte del abordaje de la obesidad y del hipogonadismo funcional asociado.

Asociación del hipogonadismo con el síndrome metabólico, obesidad y diabetes

Numerosos estudios han demostrado que los hombres con niveles bajos de testosterona tienen un mayor riesgo de desarrollar SM, obesidad visceral y DM2. La deficiencia de testosterona se asocia con un aumento de la masa grasa, especialmente visceral, y una disminución de la masa muscular, lo que favorece la resistencia a la insulina (44–47).

A nivel fisiopatológico, la testosterona reduce citoquinas proinflamatorias *in vitro* e *in vivo*, modula la expresión de genes relacionados con la lipólisis y la adipogénesis, lo que aumenta sensibilidad a la insulina en músculo y tejido adiposo y favorece la lipólisis. Su deficiencia favorece la diferenciación de preadipocitos en adipocitos, especialmente en el tejido adiposo visceral, lo que incrementa la secreción de adipocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 y leptina, y reduce la adiponectina, una hormona con efectos insulinosensibilizantes. También disminuye la lipólisis e inhibe la diferenciación del adipocito, lo que lleva a un aumento del tejido adiposo y una disminución del tejido muscular. La testosterona tiene efectos directos sobre la función pancreática, mejorando la secreción de insulina y protegiendo a las células β del estrés oxidativo (70,75). Este entorno inflamatorio crónico de bajo grado contribuye a la resistencia a la insulina y al desarrollo del SM y la DM2.

En los ensayos clínicos realizados en hombres con SM, DM2 u obesidad, el tratamiento con testosterona muestra efectos sobre la composición corporal (aumento de la masa magra, reducción de la masa grasa), efectos menos consistentes sobre la resistencia a la insulina y ningún efecto consistente sobre el control glucémico. La falta de evidencia sobre los resultados glucémicos en los ensayos clínicos aleatorizados (RCT) puede deberse a su corta duración y a la inclusión de hombres con DM2 bien controlada, que probablemente no obtendrán beneficios (70). Sin embargo, su uso debe ser cuidadosamente evaluado, considerando los riesgos cardiovasculares y prostáticos, y siempre en el contexto de un diagnóstico claro de hipogonadismo.

Salud ósea e hipogonadismo

El hipogonadismo masculino asociado a la edad es una causa reconocida de deterioro de la salud ósea en varones mayores, contribuyendo significativamente al desarrollo de osteopenia y osteoporosis. La testosterona, la dihidrotestosterona, así como su conversión a estradiol mediante la enzima aromatasa, desempeñan un papel crucial en la homeostasis ósea masculina. A nivel fisiopatológico, la testosterona actúa directamente sobre los osteoblastos, promoviendo la formación ósea, y de forma indirecta inhibiendo la resorción ósea mediada por osteoclastos. El estradiol es esencial para la inhibición de la actividad osteoclástica. La disminución progresiva de testosterona y estradiol conduce a un desequilibrio entre formación y resorción ósea, favoreciendo la pérdida de masa ósea y el aumento del riesgo de fracturas, especialmente vertebrales y de cadera. Asimismo, la reducción de la masa muscular lleva a una pérdida de la masa ósea por efecto mecánico y postural que lleva a mayor riesgo de caídas y fracturas.

Estudios recientes han demostrado que los hombres con niveles bajos de testosterona presentan una DMO significativamente reducida, incluso en ausencia de síntomas clínicos de hipogonadismo. Además, el tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona ha mostrado efectos beneficiosos sobre la DMO, particularmente en la columna lumbar y la cadera, aunque su impacto sobre la reducción del riesgo de fractura aún requiere mayor evidencia a largo plazo (76–78). La **tabla 1** resume las recomendaciones diagnósticas y despistaje del hipogonadismo masculino asociado a la edad.

ANÁLISIS BIOQUÍMICO

Determinación de testosterona: aspectos preanalíticos.

La medición de TT en suero es clave para diagnosticar el hipogonadismo masculino asociado a la edad. Debe realizarse por la mañana (antes de las 11 a.m.) debido a variaciones diurnas con concentraciones más altas por la mañana (79,80), en ayunas porque la ingesta de alimentos y glucosa reduce sus niveles (81), por lo que se recomienda ayuno nocturno previo a la extracción así como respetar el ritmo de sueño y vigilia (79) (1⊕⊕⊕O) y evitando enfermedades agudas que también los disminuyen (82,83). Además, debido a la variabilidad biológica (80), es necesario confirmar un resultado bajo mediante una segunda medición en una mañana distinta separada al menos 2-4 semanas (1⊕⊕⊕O).

Para el seguimiento del tratamiento, el momento de la medición depende de la formulación: en inyectables, a mitad del intervalo o justo antes de la siguiente dosis; en geles, entre 2–8 h tras aplicación; y en parches, entre 3–12 h (84–86).

Métodos de análisis

Las primeras mediciones clínicas de TT en suero se realizaron a principios de la década de 1970, gracias al desarrollo del radioinmunoanálisis (RIA) (87). Los RIAs para hormonas esteroideas surgieron una década después de los de hormonas peptídicas, condicionado en parte a la necesidad de procedimientos previos de purificación de las muestras para lograr una especificidad analítica adecuada, mostrando las dificultades asociadas a su análisis. La disponibilidad posterior de kits de reactivos automatizables y no marcados radioactivamente incrementó la implementación de la determinación de testosterona en los laboratorios. Actualmente, los inmunoanálisis quimioluminiscentes directos (sin extracción previa de la muestra) son los más ampliamente utilizados, aunque la evidencia de su mal comportamiento en los rangos de concentraciones esperados en niños y mujeres, en comparación con los métodos *gold standard* basados en espectrometría de masas (88–90), llevó a la *Endocrine Society* a emitir un posicionamiento (91) y elaborar un documento de consenso (92) para la mejora su estandarización (93). También desde la SEEN se ha redactado un documento de posicionamiento sobre la medición de los esteroides sexuales en la práctica clínica

(<https://www.seen.es/documentos/verDocumento/documento-esteroides-sexuales>).

Como resultado, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de EE.UU, han implementado un programa de estandarización de los métodos de medición de testosterona (94), que certifica los ensayos y permite evaluar periódicamente su comportamiento. Los resultados muestran que las técnicas basadas en espectrometría de masas son las que presentan mayor exactitud en concentraciones esperadas para mujeres y niños, mientras que, para los valores esperados en varones, los inmunoanálisis presentan en general un buen comportamiento (95,96). En la misma línea, un estudio sobre el hipogonadismo masculino asociado a la edad en más de 3000 varones sugiere que el inmunoanálisis presenta un valor clínico comparable a la espectrometría de masas (97). Por tanto, las características analíticas de los métodos basados en espectrometría de masas hacen que sean los habitualmente aconsejados para la determinación de testosterona. Sin embargo, los inmunoanálisis bien validados, (por ej. los certificados por programas de estandarización o que muestren buen comportamiento en programas de calidad externo basados en exactitud) son alternativas válidas en la evaluación del hipogonadismo masculino asociado a la edad (1⊕⊕⊕⊕O).

Valores de referencia

Un punto importante en el diagnóstico del hipogonadismo masculino asociado a la edad es el establecimiento de los valores de referencia de testosterona, que pueden variar según la técnica analítica y la población de referencia. Por ello, es recomendable que cada laboratorio defina sus propios intervalos (98–100). Tradicionalmente, la obtención de estos intervalos ha sido difícil debido a los requisitos restrictivos de la población incluida en su definición. Sin embargo, los avances recientes en la determinación de intervalos de referencia mediante métodos indirectos, combinados con datos del mundo real, que identifican la distribución no patológica en la propia población, pueden ser de gran ayuda en la obtención de intervalos de referencia propios (101). Los intervalos de referencia proporcionadas por los fabricantes de los kits de reactivo comerciales a menudo no describen suficientemente las características de la población incluida ni los factores preanalíticos considerados, por lo que su valor clínico en el manejo del hipogonadismo masculino debe considerarse limitado (102).

Recientemente, se ha establecido un rango de referencia de TT de 264 a 916 ng/dL (9,2 a 31,8 nmol/L) en un estudio que incluye más de 9000 hombres en Estados Unidos y Europa (103). El límite inferior de este intervalo de referencia (264 ng/dL - 9,2 nmol/L-) es el punto de corte recomendado en la guía de la *Endocrine Society* (84). Sin embargo, es importante tener en cuenta que este intervalo fue obtenido tras la armonización de los valores de cada laboratorio con las mediciones estandarizadas por el CDC, por lo que su aplicación no sería apropiada para los métodos analíticos que no presenten una buena exactitud, aun asumiendo que las poblaciones sean comparables. De hecho, la variabilidad analítica entre ensayos usados en distintos países puede explicar en parte la diversidad de puntos de corte recomendados en las guías clínicas de distintas zonas geográficas, que oscilan entre 8 nmol/L (230 ng/dL) y 12 nmol/L (346 ng/dL) (85,102,104).

Testosterona libre

La TL es útil cuando hay alteraciones de SHBG y la TT está en el límite bajo (105). La SHBG disminuye en obesidad, DM2, uso de andrógenos/glucocorticoides, síndrome nefrótico, cirrosis descompensada, hipotiroidismo o acromegalia, y aumenta con la edad, hepatopatía, VIH, hipertiroidismo, desnutrición, alcohol, anticonvulsivantes y estrógenos (85) (**Tabla 2**). Estos cambios afectan la TT, aunque la TL puede mantenerse normal. La mayor parte de la testosterona circula unida a SHBG y albúmina, siendo solo un 2–4% libre; la “biodisponible” incluye TL más la fracción débilmente unida a albúmina (**Figura 1**).

El método de referencia para TL es la diálisis de equilibrio o ultracentrifugación con espectrometría de masas, pero no son accesibles. Los inmunoanálisis no se recomiendan, por lo que se aconseja calcularla (TLc) a partir de TT, SHBG y albúmina, siendo la fórmula de Vermeulen la más usada y validada (106,107) ($1 \oplus \oplus \oplus \bigcirc$), junto a otras ecuaciones como Sodegard y Mazer (108), aunque con evidencia clínica limitada.

Los puntos de corte de TT para diagnosticar hipogonadismo masculino han variado entre guías. La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) (2002) proponía 7 nmol/l (106), la Endocrine Society (2018) 10,4 nmol/l (84) y la Society for Endocrinology (2021) 11 nmol/l (107). Otras sociedades (International Society of Andrology -ISA-, International Society for the Study of the Aging Male -ISSAM-, European Association of Urology -EAU-, American Society of Andrology -ASA- y la International Society for Sexual Medicine -ISSM-) sugieren desde 2008 valores <12 nmol/l para iniciar el estudio (108). Los diferentes puntos de corte de TT propuestos por múltiples sociedades científicas se recogen en la **tabla 3**, establecidos mayoritariamente con muestras obtenidas por la mañana y en ayunas.

La oscilación de este punto de corte se debe al ajuste que realizan las distintas sociedades científicas a la vista de los resultados de estudios poblacionales que, en nuestro caso, analizan los niveles de TT en población sana, caucásica, no obesa y en la correlación existente entre los niveles de testosterona y la aparición de síntomas. Uno de los estudios clave en el establecimiento de los puntos de corte de TT para el diagnóstico de hipogonadismo en nuestra población fue el estudio EMAS que incluyó 3400 varones entre 40 y 79 años y concluyó que la presencia de síntomas sexuales se correlacionaba con valores de TT < 8 nmol/L (230 ng/dL) o < 11 nmol/L (317 pg/mL) con TL < 220 pmol/L (109).

Otros marcadores de exposición a testosterona

TT y TL, previamente comentados, son los principales marcadores bioquímicos de utilidad en la evaluación de la *función androgénica*. La determinación de dihidrotestosterona no es útil en este contexto. La determinación de testosterona biodisponible es técnicamente posible, pero los métodos desarrollados (110) son complejos y poco reproducibles y, por tanto, no aplicable en la clínica. Finalmente, la

determinación de testosterona en saliva es una aproximación interesante en el campo clínico pero su aplicación no está recomendada ya que los ensayos disponibles no han mostrado ser buenos indicadores de las concentraciones de TL en suero (111) (1⊕⊕⊕⊕).

ABORDAJE DIAGNÓSTICO. EXCLUSIÓN DE OTRAS PATOLOGÍAS.

A quién realizar cribado de hipogonadismo masculino

No se recomienda el cribado poblacional de hipogonadismo masculino (107). Sin embargo, debe evaluarse la testosterona en pacientes con alto riesgo y síntomas compatibles, como en DM2, osteoporosis, ERC, VIH con pérdida de peso, EPOC moderada-severa, infertilidad o patologías/fármacos que afecten su producción (85). Asimismo, no debe estudiarse durante el curso de una enfermedad aguda por posible hipogonadismo funcional (112).

Según la *European Academy of Andrology* (EAA) (2020) (41), el diagnóstico requiere síntomas compatibles y TT baja en ayunas, tras descartar comorbilidades o fármacos (1⊕⊕⊕⊕). Además, deben confirmarse con dos determinaciones de TT en días distintos usando métodos validados (1⊕⊕⊕⊕).

Algoritmo diagnóstico

El reciente consenso de la EAA (41) indica que un valor de TT > 12 nmol/l (346 ng/dl) descartaría la presencia de hipogonadismo masculino, valores inferiores a 8 nmol/l (230 ng/dl) harían el diagnóstico probable y valores entre 8-12 nmol/l (230-346 ng/dl) precisan ser evaluados (113).

La **figura 2** recoge la propuesta de algoritmo diagnóstico de hipogonadismo asociado a la edad:

- TT < 12 nmol/L (346 ng/dL) confirmada debe motivar estudio con LH y prolactina para diferenciar hipogonadismo primario o secundario, y medir SHBG si hay condiciones que la alteren o TT dudosa (8–12 nmol/L; 230-346 ng/dL) para calcular TLc (1⊕⊕⊕⊕) (114,115).
- TT < 8 nmol/L (230 ng/dL) con LH alta (≥ 10 UI/L), o TT < 12 nmol/L (346 ng/dL) con TLc baja (<6,5 ng/dL o 225 pmol/L) y LH alta (≥ 10 UI/L), sugiere hipogonadismo primario. En cambio, TT < 8 nmol/L 230 ng/dL) o TT < 12 nmol/L (346 ng/dL) con TLc baja (<6,5 ng/dL o 225 pmol/L) y LH baja (<5 UI/L) o normal indica hipogonadismo secundario (25,84,107,108,116) (1⊕⊕⊕⊕).

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que el hipogonadismo masculino no se define únicamente por bajos niveles de testosterona, sino también por la posible alteración de

la calidad espermática (117). Es necesario recordar que la LH ejerce acción directa sobre la célula de Leydig encargada de la producción de testosterona. La producción de espermatozoides tiene lugar en las células de Sertoli de los túbulos seminíferos bajo la presencia de un ambiente hormonal con elevados niveles de testosterona y también por acción directa de la hormona folículo estimulante (FSH) (4).

Existen discrepancias entre las diferentes guías a la hora de solicitar desde el inicio niveles de LH y FSH. En cualquier caso, los autores pretenden dejar constancia de la importancia de la interpretación de los valores analíticos obtenidos independientemente si se procede a la determinación de FSH/LH desde el inicio o más tardíamente (5). Niveles bajos de testosterona con valores de LH y/o FSH elevados, indican un hipogonadismo primario, centrando el problema en un daño a nivel de la célula de Leydig y/o el conducto seminífero, mientras que niveles normales de testosterona y LH, con recuento espermático alterado y FSH elevada, estarían hablando de un problema específico de la célula de Sertoli (25,84,107,108,116).

Otras pruebas diagnósticas

Entre las pruebas diagnósticas complementarias cabe destacar el cariotipo en sangre periférica, que debe realizarse en el caso del hipogonadismo masculino primario y habiéndose descartado todas las posibles causas adquiridas, ya que el síndrome de Klinefelter constituye la principal causa congénita de hipogonadismo masculino. El seminograma debe solicitarse sólo en el caso que el paciente desee preservación de fertilidad. En el caso de hipogonadismo secundario adquirido (una vez descartadas causas funcionales), debe completarse el estudio con basales hipofisarias descartando posibles déficits de otros ejes hipotálamo-hipofisario, así como se debe solicitar resonancia magnética nuclear (RMN) hipofisaria en el caso de hipogonadismo secundario adquirido que asocie otros déficits hipofisarios, alteraciones visuales o síntomas neurológicos. El estudio genético debe valorarse en caso de hipogonadismo hipogonadotrofo congénito aislado, sobre todo, si se plantea inducción de la fertilidad. Algunos estudios proponen el análisis de la inhibina B en el caso de asesoramiento sobre fertilidad en el hipogonadismo masculino (118,119).

En 2025, la *European Association of Urology* (EAU) en su Guía de Salud Sexual y reproductiva masculina, incluyó un algoritmo de tratamiento similar al propuesto, incorporando en el mismo, a diferencia de otras guías publicadas con anterioridad, la necesidad de realización de RMN hipofisaria en el caso de varones con hipogonadismo secundario con valores de TT inferiores a 6 nmol/L (173 ng/dL) o con niveles de prolactina elevados o que asocian síntomas como cefalea y/o alteraciones visuales o la presencia de déficits hormonales a nivel de hipófisis anterior (1⊕⊕⊕O)(26) (**figura 2**).

Alcanzando el diagnóstico etiológico. Clasificación del hipogonadismo masculino (16,82,83,120–137)

Una vez alcanzada la sospecha de hipogonadismo primario o secundario debemos establecer la etiología del hipogonadismo masculino. En la bibliografía disponible,

encontramos diferentes sistemas clasificatorios, pudiendo encontrar clasificaciones de acuerdo con sistemas clasificatorios internacionales como el International Classification of Diseases (ICD-11) (138), el cual incluye causas endocrinas/nutricionales/metabólicas, patología del sistema urogenital o causas congénitas o debidas a alteraciones en los cromosomas sexuales. También se establecen clasificaciones en función de su localización o causa (testicular o primaria, hipotálamo-hipofisaria o secundaria) o clasificaciones que tienen en cuenta la edad al diagnóstico (fetal, postnatal, puberal, del adulto o tardío).

A efectos didácticos, nos centraremos en la clasificación del hipogonadismo en función de su etiología, ya que permite durante el proceso diagnóstico excluir otras patologías secundarias, no propiamente endocrinológicas o gonadales. No obstante, la edad de presentación de signos y síntomas de sospecha de hipogonadismo debería tenerse en cuenta a la hora de acelerar el proceso diagnóstico.

Hipogonadismo masculino primario

Entendemos por hipogonadismo primario, aquel en el que se produce un fallo a nivel testicular, pudiendo encontrar además de unos niveles bajos de testosterona, una baja calidad seminal. Normalmente, en el hipogonadismo masculino primario, existe un mayor daño a nivel del túbulo seminífero, por lo que es más frecuente encontrar un deterioro espermático más llamativo con respecto al descenso de valor de testosterona producida. En general, encontraremos un paciente con signos y/o síntomas de hipogonadismo masculino asociados a alteraciones analíticas consistentes en valores bajos de testosterona y elevados de LH/FSH. Es característico en el hipogonadismo masculino primario que aparezca ginecomastia fruto de la alteración que sufre la aromataza testicular por efecto de la elevación de la LH y FSH, convirtiendo testosterona en estradiol. Por otra parte, dependiendo del momento en el que se produce el déficit androgénico podremos encontrar anormalidades genitales. En caso de déficit de testosterona en el primer trimestre de embarazo, la virilización fetal será incompleta. Si el déficit se produce en el tercer trimestre de gestación, se manifestará con la presencia de micropene al nacimiento. Por último, un descenso de niveles de TT antes de la pubertad impedirá el desarrollo puberal y virilización normales del adulto.

Las causas de hipogonadismo masculino primario vienen recogidas en la **Tabla 4**.

Hipogonadismo masculino secundario

En el caso que la etiología no esté centrada en la gónada, debemos sospechar hipogonadismo secundario, encontrando valores analíticos con niveles de testosterona y gonadotropinas bajos o incluso éstas últimas anormalmente normales. Las diferentes causas de hipogonadismo secundario se recogen en la **tabla 5**.

Resistencia a los andrógenos/Disminución de la biodisponibilidad de la testosterona

Además de la etiología anterior, no debemos olvidar otras entidades que generan resistencia a los andrógenos o que disminuyen la biodisponibilidad de la testosterona. Analíticamente pueden mostrar niveles de testosterona y gonadotropinas normales,

pero ante la sospecha clínica con síntomas de hipogonadismo, deben ser descartadas (Tabla 6).

MANEJO. MEDIDAS GENERALES.

Antes de plantear el tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona deben realizarse una serie de recomendaciones en el paciente con diagnóstico de hipogonadismo masculino:

- En general, deben indicarse cambios en el estilo de vida: dieta saludable, ejercicio físico y abandono del consumo de tóxicos.
- Especial relevancia tienen los pacientes diagnosticados de hipogonadismo masculino asociado a la edad y que presentan sobrepeso u obesidad, en los cuales debe insistirse en la pérdida de peso antes de iniciar tratamiento farmacológico. Existe evidencia suficiente que sugiere la relación inversamente proporcional entre mayor pérdida de peso e incremento de las concentraciones de testosterona. Hoy en día, podrían plantearse fármacos para el tratamiento de la obesidad como agonistas del receptor de GLP-1 o GLP-1/GIP.
- También debe realizarse una evaluación exhaustiva de los fármacos y que puedan interferir potencialmente en la producción de testosterona (opiáceos, anabolizantes, glucocorticoides). La retirada o modificación de este perfil de fármacos debe realizarse siempre que sea posible.

De acuerdo con la guía de la EAA de 2020, estas recomendaciones presentan un nivel de evidencia 1⊕⊕⊕O en la escala GRADE (41) (tabla 7).

Aunque la corrección de factores reversibles y las intervenciones sobre el estilo de vida constituyen la estrategia inicial recomendada, en determinados pacientes adecuadamente seleccionados puede plantearse el tratamiento con testosterona de forma concomitante, en el contexto de una valoración individualizada, valorando riesgos y beneficios y teniendo en cuenta la evidencia disponible (2⊕⊕OO).

Pacientes con hipogonadismo masculino asociado a la edad y que presenten osteopenia/osteoporosis deben asegurar una adecuada ingesta de lácteos y exposición solar, asegurando el adecuado aporte de calcio y vitamina D. El ejercicio físico es fundamental para mejorar la densidad mineral ósea, obtenida a través de la tracción que ejerce el músculo sobre el hueso. En el caso de hipogonadismo masculino secundario y algunos casos de hipogonadismo masculino primario sin daño en el túbulo seminífero, es necesario antes de iniciar tratamiento androgénico, valorar y consensuar con el paciente su deseo genésico para proceder a llevar a cabo un proceso de inducción de fertilidad.

TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO

Preparados de testosterona

En la prescripción del tratamiento sustitutivo con testosterona a varones con hipogonadismo masculino asociado a la edad se debe seleccionar el preparado de testosterona en base a las preferencias del sujeto, situación clínica, coste y la disponibilidad del mismo (139) (1⊕⊕⊕⊕). Por otra parte, en cuanto a la dosis se debe considerar el descenso fisiológico de producción de testosterona asociado a la edad (140), compensado por una menor tasa de aclaramiento de la misma (141) (2⊕⊕⊕⊕). También se debe tener presente el mayor riesgo de desarrollo de efectos adversos frente a los sujetos jóvenes (142) (2⊕⊕⊕⊕). En la **tabla 8**, se muestran los preparados disponibles actualmente en nuestro entorno, junto a sus características y dosificación.

El éster de testosterona de acción prolongada (undecanoato de testosterona) y los geles de testosterona son las formulaciones de testosterona más frecuentemente prescritas y aceptables en su uso actual (143) (2⊕⊕⊕⊕⊕). El undecanoato de testosterona administrado intramuscularmente a intervalos de 10 a 14 semanas proporciona concentraciones séricas de testosterona estables, esto lo hace ser la formulación preferida por la mayoría de los pacientes (144) (2⊕⊕⊕⊕⊕). En un ensayo clínico realizado en 1007 varones mayores de 50 años con hipogonadismo asociado a la edad y una testosterona basal media de 380 ng/dl, el undecanoato de testosterona (preparado de 1000 mg) frente a placebo se asociaba a mejoría en la glucosa basal, función sexual, masa muscular y la DMO sin incrementar los eventos cardiovasculares durante los 2 años de seguimiento (145). La media de testosterona sérica durante el estudio osciló entre 461 y 520 ng/dl, siendo similar a las cifras descritas en los ensayos clínicos TEAAM (146) de 562 ng/dl y T-Trials de 502 ng/dl (147) realizados en una población similar con preparados de testosterona en gel (75 y 50 mg/día respectivamente). Sin embargo, el desarrollo de eritrocitosis clínicamente significativa fue de un 22 % en el ensayo con undecanoato de testosterona (145), frente a un 0,8% (146) y 1,5% (147) en los estudios con gel de testosterona. Aunque el porcentaje de cese del tratamiento por eritrocitosis clínicamente significativa fue de un 0,5% (145) en los pacientes con undecanoato de testosterona y de un 0,2% (146) en los pacientes con testosterona en gel (2⊕⊕⊕⊕⊕).

Respecto a las diferencias farmacocinéticas de ambas formulaciones, con los geles de testosterona se logran niveles séricos estables de testosterona a los 14-28 días y con el undecanoato de testosterona habitualmente tras la tercera dosis, en torno a los 6 meses del inicio del tratamiento (148) (2⊕⊕⊕⊕⊕). Este periodo es mayor en pacientes ancianos, al precisar un mayor número de ajustes del intervalo de administración frente a varones jóvenes para alcanzar los objetivos de tratamiento, siendo más frecuente en varones ancianos su administración en intervalos más prolongados, superiores o iguales a 14 semanas (149) (2⊕⊕⊕⊕⊕). Sin embargo, con los preparados en gel la variabilidad inter-día de los niveles séricos de testosterona es mayor, aunque siempre oscilando dentro del rango fisiológico. Por ello, es necesario realizar varias determinaciones previas al ajuste de dosis (150) (2⊕⊕⊕⊕⊕), aunque los geles de testosterona simulan mejor el ritmo circadiano y algunas presentaciones permiten modificar dosis y realizar un escalado progresivo (148).

Por otra parte, el tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona en el hipogonadismo masculino asociado a la edad debería iniciarse como una prueba terapéutica, ya que no siempre es segura la relación causal entre los síntomas y las cifras bajas de testosterona (2⊕⊕OO). Por lo tanto, puede ser más apropiado de inicio un preparado de acción corta, como los geles de testosterona, que un éster de testosterona de acción prolongada (2⊕OOO). A su vez, debido a la naturaleza potencialmente reversible del hipogonadismo, el uso de preparados de gel de testosterona puede ser ventajoso si es necesario volver a evaluar al paciente tras la interrupción del tratamiento. En pacientes ancianos frágiles con múltiples comorbilidades, en los que los riesgos de efectos adversos son mayores, es aconsejable evitar niveles máximos de testosterona durante el tratamiento y asegurar un lavado rápido de testosterona tras la retirada del tratamiento en el caso de desarrollar efectos adversos (151) (2⊕⊕OO). En el ensayo clínico de seguridad cardiovascular del tratamiento sustitutivo con testosterona realizado durante 33 meses en 5246 varones mayores de 45 años (edad media de 63 años, 50% mayores de 65 años) con hipogonadismo se utilizó testosterona en gel al 1,6% frente a placebo. La dosis media de gel de testosterona fue de 65 +/- 22 mg/día, logrando unos niveles séricos de testosterona durante el tratamiento de 350 (270-550) ng/dL frente a 230 (180-270) ng/dL del grupo placebo. En el grupo con testosterona no se objetivó mayor frecuencia de eventos cardiovasculares, aunque al analizar el desarrollo de efectos adversos se observó una mayor incidencia frente al grupo placebo de fibrilación auricular, fracaso renal agudo y embolismo pulmonar (152).

En cuanto a la posología, entre las de las principales desventajas de los geles de testosterona frente al undecanoato de testosterona se encuentran el riesgo de transferencia por contacto y su mayor frecuencia de administración. Aunque, el undecanoato de testosterona se administra unas 4 veces al año, la inyección intramuscular es dolorosa y debe realizarse por personal cualificado en un centro sanitario, con una observación clínica posterior de unos 30 minutos para detectar posible anafilaxia y síntomas compatibles (disnea, tos, sudoración, síncope...) con microembolismo pulmonar graso (1⊕⊕⊕O). Se trata de una complicación infrecuente (0,1%) si se administra correctamente el fármaco, intramuscular profunda en glúteo sin tocar vasos y muy lentamente (153).

Por último, las formulaciones parenterales de testosterona de acción corta, cipionato y enantato de testosterona, no serían la mejor opción al producir niveles de testosterona sérica supra fisiológicos durante los primeros 4-5 días tras su administración e infra fisiológicos los días previos a la siguiente dosis, habitualmente a los 14 días (148) (2⊕⊕OO). Estas fluctuaciones marcadas en los niveles de testosterona sérica se reflejan en oscilaciones en el estado anímico y la libido, no garantizando un control satisfactorio de la sintomatología (148,154). Por otra parte, los picos suprafisiológicos de testosterona inducen mayores incrementos de los niveles de hemoglobina que los preparados en gel (154) (2⊕⊕OO). Los picos de testosterona sérica y los valles infra fisiológicos que producen los esteres de acción corta administrados por vía intramuscular podrían evitarse con la aplicación subcutánea de los mismos (155) (2⊕⊕⊕O). Según un estudio realizado en 150 varones con hipogonadismo durante 52 semanas, a los que se les inició 75 mg/semana de enantato de testosterona subcutáneo

aplicado mediante auto-inyector y con ajuste de dosis a la semana 7, al evaluar el perfil farmacocinético realizado a la semana 12, se objetivaron niveles estables de testosterona sérica y en rango fisiológico durante los 7 días posteriores a la dosis. El 93% de los pacientes presentaron niveles en rango (70% con 75 mg/semana, 15 % con 50 mg/semana y 15% con 100 mg/semana) con una cifra de testosterona de 553+/- 129 ng/dL y no superando niveles supra fisiológicos el 91% de los pacientes, así como, con niveles valle de testosterona sérica en rango a la semana 52 (156). La menor variabilidad en los niveles de testosterona sérica observada con la administración subcutánea de ésteres de acción corta se debe a una absorción más estable desde el depósito en el tejido celular subcutáneo. Esto ocurre porque, a diferencia del tejido muscular, las contracciones musculares no afectan el drenaje linfático en el tejido subcutáneo, y solo influyen mínimamente en el drenaje capilar. Además, la testosterona difunde principalmente a través de los capilares, pero la hidrólisis del éster en el espacio intersticial es mínima. La mayor parte del éster se hidroliza en la circulación sistémica, a la cual llega principalmente por vía linfática (155). Otras ventajas de la administración subcutánea frente a la intramuscular de los ésteres de testosterona de acción corta son la autonomía del paciente y la independencia de aplicación en el centro sanitario, además de la administración no dolorosa del mismo (155). Sin embargo, el éster de enantato de testosterona y el dispositivo auto-inyector no está disponible aún en nuestro entorno. Con el material adecuado (agujas hipodérmicas de 24-25 G y 5/8"; jeringas de 1ml Luer Lock) e instruyendo al paciente en la técnica de inyección, manejo de viales y carga de la medicación podría utilizarse el cipionato de testosterona, pero no se aconseja su uso al no estar recogida esta vía en ficha técnica y carecer de la suficiente evidencia científica para su recomendación en varones con hipogonadismo (2⊕○○○).

En base a lo previamente expuesto, una opción acertada en la pauta del tratamiento sustitutivo con testosterona en varones con hipogonadismo asociado a la edad sería un inicio de prueba con testosterona en gel. Posteriormente, si se observa mejoría de la sintomatología y ausencia de desarrollo de efectos adversos, podría transitarse al éster de testosterona de acción prolongada, undecanoato de testosterona (2⊕⊕○○).

Beneficios del tratamiento hormonal sustitutivo

Salud sexual. Las síntomas sexuales constituyen el principal motivo de consulta de los sujetos con hipogonadismo (29,49,157,158) El tratamiento con testosterona en ellos tiene un efecto beneficioso en varios aspectos de la esfera sexual, sin embargo, no hay evidencia de estos beneficios en pacientes eugonádicos (159–162). Por tanto, el tratamiento con testosterona no debe emplearse en pacientes sin hipogonadismo (1⊕⊕⊕⊕). La respuesta al tratamiento de la función sexual está más relacionada con la normalización de los niveles de testosterona que con la formulación específica empleada (162,163).

En relación con la función eréctil, el tratamiento con testosterona mejora la disfunción eréctil en pacientes con hipogonadismo. Según un metaanálisis publicado, la terapia con testosterona mejoró significativamente la función eréctil, medida por la puntuación del dominio de función eréctil del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF-EF) siendo la respuesta más evidente en pacientes con un hipogonadismo más

marcado analíticamente (TT <8 nmol/L -230 ng/dL) frente a pacientes con hipogonadismo más discreto (TT <12 nmol/L -346 ng/dL) (159). Sin embargo, la mejora conseguida con el tratamiento con testosterona es modesta (aproximadamente 2-3 puntos en el dominio de función eréctil del IIEF, el IIEF-EF) y sólo es clínicamente significativa en pacientes con una disfunción eréctil leve (164) (1⊕⊕⊕⊕). Además, la presencia de comorbilidades, como la DM2 y la obesidad, disminuyó la magnitud del efecto apreciado. Es por ello por lo que pacientes con una disfunción eréctil moderada o grave, con unos niveles de testosterona no tan reducidos (8-12 nmol/L - 230-346 ng/dL) o con comorbilidades asociadas como la DM2, suelen requerir la combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPDE5) para conseguir una respuesta clínica óptima (26,30,49,162). Un metaanálisis publicado con 8 ensayos clínicos randomizados y controlados (RCT) incluidos y un total de 913 pacientes mostró que la terapia combinada (testosterona e IPDE5) fue superior a la monoterapia en la mejora de la función eréctil basal (165). De hecho, algunas guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento con IPDE5 diario de entrada asociado al tratamiento con testosterona en pacientes con comorbilidades cardiometabólicas asociadas (166). Sin embargo, la literatura se considera aún escasa y poco consistente en relación al tratamiento en combinación, no sólo con IPDE5 (160,167–169), sino también con otros tratamientos para la disfunción eréctil (49,162).

Otros parámetros de la función sexual, como el deseo sexual, las relaciones sexuales, el orgasmo y la satisfacción general, mejoran claramente en comparación con el placebo (1⊕⊕⊕⊕) (159,170). En los estudios TTrial (*The Sexual Function Trial of the Testosterone Trial*), uno de los mayores ensayos controlados con placebo publicados, se observaron mejoras consistentes en varios aspectos de la función sexual, particularmente en la frecuencia de relaciones sexuales, de masturbaciones y de erecciones nocturnas (171,172). Esta mejoría fue proporcional al aumento de los niveles séricos de TT, TL y estradiol, pero sin llegar a identificarse un nivel umbral (173). Estos resultados se han confirmado en revisiones de la literatura posteriormente publicadas (170,174) y en el reciente estudio de no inferioridad TRAVERSE (*Testosterone Replacement Therapy for Assessment of Long-term Vascular Events and Efficacy Response in Hypogonadal Men*), donde se observó que en sujetos con hipogonadismo, la terapia con testosterona gel durante dos años mejoró la actividad sexual, los síntomas de hipogonadismo y el deseo sexual, sin embargo, no mejoró la función eréctil (175).

Composición corporal y masa muscular.

Algunos estudios publicados han mostrado que el tratamiento con testosterona reduce el porcentaje de grasa corporal y aumenta el de masa magra o muscular (176). A su vez, reduce la circunferencia de la cintura, el peso corporal y el índice de masa corporal (IMC), siendo estos efectos evidenciables tras 12 meses de tratamiento (177–179). En el estudio T4DM, pacientes diabéticos en tratamiento con testosterona sometidos a un programa de cambio de estilo de vida durante 2 años, experimentaron una mayor reducción en la circunferencia de la cintura, masa grasa total y abdominal y un aumento en la masa muscular total y del brazo, junto con una mayor fuerza en la mano no dominante, en comparación con aquellos pacientes que tan solo siguieron el programa de cambio del estilo de vida (180). En este estudio se observó una tendencia no significativa hacia la reducción del peso corporal pese a la reducción del tejido adiposo, debida probablemente al aumento de la masa muscular. Sin embargo, los

resultados de estudios anteriormente citados derivan principalmente de registros y estudios observacionales, que tienen limitaciones importantes debido al riesgo de sesgo de selección y de asignación no aleatoria de la exposición a la testosterona (42,177,181,182) (2⊕⊕OO).

Según los resultados de 5 metaanálisis de RCT (183–187) y uno de estudios observacionales (177), el tratamiento con testosterona en pacientes con DM2 demostró una mejora en la resistencia a la insulina en estudios que evaluaron el HOMA-IR (184,187), y una reducción en los valores de la HbA1c, glucosa plasmática en ayunas y concentraciones de insulina en la mayoría (183,184,186) pero no en todos (187) los estudios incluidos (2⊕⊕OO). En comparación con los controles, el tratamiento con testosterona disminuyó las concentraciones de colesterol total (CT) y triglicéridos (TG) en la mayoría de ellos (183–186) (2⊕⊕OO). La gran parte de los metaanálisis publicados no encontraron efectos sobre la presión arterial o el IMC (183,186–188).

Por lo tanto, podemos concluir que en pacientes con obesidad e hipogonadismo, la testosterona reduce la masa grasa y aumenta la masa magra sin cambiar el peso (189,190). Un metaanálisis confirma una ligera mejoría en masa magra y LDL, sin efecto en la presión arterial, más evidente en jóvenes (191), aunque estos beneficios no persisten tras suspender el tratamiento (182).

Por otra parte, en DM2 y obesidad, el tratamiento con testosterona puede mejorar la resistencia a la insulina y la composición corporal, pero no la HbA1c, por lo que no se recomienda como monoterapia (2⊕⊕OO). Debe considerarse solo en hipogonadismo con resistencia severa a la insulina o DM2, junto a cambios en el estilo de vida (192).

Finalmente, en pacientes de edad avanzada, la evidencia es limitada: algunos estudios muestran mejoras modestas en capacidad física (172), pero no en fuerza muscular según metaanálisis (193).

Salud ósea. Varios metaanálisis independientes han demostrado un efecto positivo de la terapia con testosterona sobre la densidad mineral ósea, sobre todo a nivel lumbar (177,194,195), mayor en pacientes con niveles especialmente bajos de testosterona y en diabéticos (176), que suelen presentar un mayor riesgo de hipogonadismo y de fractura ósea (196–198). A su vez, los datos obtenidos de los estudios TTrials y T4DM confirmaron que la terapia con testosterona aumenta la densidad mineral ósea en hombres con hipogonadismo asociado a la edad (172,199). Sin embargo, los datos disponibles son insuficientes para determinar el efecto de la terapia con testosterona por sí sola sobre el riesgo de fracturas, objetivo clínico mucho más relevante que la densidad ósea (200). El riesgo de fractura, estimado por la puntuación FRAX o sistemas similares, debería ser el factor métrico principal para valorar la efectividad del tratamiento sobre la salud ósea en sujetos con hipogonadismo con un alto riesgo de osteoporosis (200). Por tanto, el tratamiento con testosterona mejora la densidad mineral ósea, aunque no ha demostrado una reducción del riesgo de fracturas, es por ello por lo que no debe sustituir al tratamiento médico convencional de la osteoporosis (1⊕⊕⊕⊕).

Sorprendentemente, datos del reciente estudio TRAVERSE mostraron una mayor incidencia de fracturas óseas a nivel general en pacientes que recibieron terapia con

testosterona en comparación con los que recibieron placebo (201). No obstante, no se observaron diferencias en el número de las fracturas osteoporóticas mayores (cadera, muñeca, húmero, columna y cadera) entre ambos grupos. Por otra parte, los estudios anteriormente mencionados aportan datos clínicos propios de un seguimiento no superior a 2 años, siendo necesario un seguimiento mayor para la monitorización ósea y la evaluación del riesgo de fracturas para demostrar el papel del tratamiento con testosterona sobre el metabolismo óseo y su beneficio clínico real (192).

En conclusión, hoy en día no se aconseja el uso del tratamiento con testosterona como complemento al tratamiento antirresortivo en pacientes con alto riesgo de fracturas y niveles bajos de testosterona sin clínica de hipogonadismo. En estos pacientes, la terapia antirresortiva debe ser el tratamiento de primera elección. La combinación del tratamiento antirresortivo y el tratamiento con testosterona debe ofrecerse sólo ante la presencia de signos y síntomas propios de hipogonadismo (202).

Función cognitiva, estado anímico y calidad de vida. Varios estudios observacionales han mostrado una relación entre los síntomas depresivos, una peor calidad de vida, una menor actividad física y el hipogonadismo (203,204).

El papel de la terapia con testosterona en pacientes con hipogonadismo con deterioro cognitivo es aún incierto. Los estudios TTrials evaluaron el efecto de la terapia con testosterona en 493 sujetos con hipogonadismo con deterioro de la memoria asociado a la edad sobre varios aspectos de la función cognitiva. Sin embargo, los resultados no demostraron ningún efecto beneficioso de la terapia sobre algunas funciones como la memoria visual, la orientación espacial y la función ejecutiva (201,205). De igual manera, un metaanálisis que incluyó 17 estudios, con 1438 pacientes incluidos, con una edad media de 70 años y un seguimiento medio de 46 semanas, no observó ningún efecto de la terapia con testosterona en los distintos aspectos de la función cognitiva (206). Estos resultados son consistentes con otros metaanálisis publicados (207,208). No obstante, la gran limitación de estos hallazgos reside en que la mayoría de RCT incluidos incluyeron pacientes tanto con hipogonadismo como eugonádicos. En base a la literatura actual, concluimos que el tratamiento con testosterona no debe emplearse para mejorar la función cognitiva, la vitalidad o la fuerza física en pacientes de edad avanzada, ni para prevenir el deterioro inherente al envejecimiento (1⊕⊕⊕O).

La relación específica entre el hipogonadismo y el síndrome depresivo aún no está completamente definida (204). Pocos RCT han evaluado el papel de la terapia con testosterona en la mejora de los síntomas depresivos. Los datos derivados de los estudios TTrials mostraron que la terapia con testosterona mejoró discretamente el estado anímico y los síntomas depresivos (172). Según los resultados de un metaanálisis de 27 RCT, con 1890 pacientes con hipogonadismo, el efecto del tratamiento con testosterona fue especialmente evidente en pacientes con síntomas depresivos leves (209). Estos hallazgos están en línea con el resto de metaanálisis publicados en este campo (163,204,209–211). Es más, el estudio BLAST sobre la terapia con testosterona en pacientes con DM2 reveló que los pacientes con depresión tenían menos probabilidades de responder en relación con sus síntomas sexuales en comparación con los pacientes sin depresión (212). Por lo tanto, el tratamiento con testosterona mejora los síntomas depresivos leves en sujetos con hipogonadismo, sin embargo, no debe

sustituir al tratamiento médico convencional, en especial ante síntomas graves (1⊕⊕⊕⊕).

En relación con la calidad de vida, los datos sobre el efecto de la terapia con testosterona son más bien limitados. Aunque los metaanálisis publicados sugieren un efecto significativo de la terapia con testosterona sobre el placebo, la magnitud clínica de este efecto sobre la calidad de vida global es pequeña y la heterogeneidad entre los estudios incluidos es alta, lo que reduce el valor estadístico de este efecto (163,213).

Riesgos del tratamiento hormonal sustitutivo

Eritrocitosis

El efecto adverso más frecuente del tratamiento con testosterona es el incremento del hematocrito. Este aumento se produce por el aumento de la movilización de los depósitos de hierro (214) y puede ser evidente dentro del primer mes de tratamiento o entre los 3 y 12 primeros meses, dependiente de la formulación empleada. La eritrocitosis, policitemia o poliglobulia también puede producirse después de un cambio de dosis, de cambio de la administración tópica a parenteral (215) o de la aparición de nuevas comorbilidades (tabaquismo, enfermedades respiratorias o hematológicas). Este fenómeno es reversible tras la suspensión del tratamiento.

No hay evidencia sólida que afirme que un aumento del hematocrito de menos del 54% inclusive cause efectos adversos. A partir de un hematocrito superior 54%, es evidente un aumento de eventos cardiovasculares y de la mortalidad (216–219). Cualquier relación con la testosterona y los niveles de hematocrito es compleja de definir, ya que los estudios publicados incluyeron pacientes con múltiples causas de eritrocitosis, incluyendo tabaquismo y enfermedades respiratorias. Hasta la fecha, no hay estudios publicados sobre pacientes con eritrocitosis inducida exclusivamente por tratamiento con testosterona. Un hematocrito elevado en ausencia de comorbilidades, o eventos cardiovasculares o tromboembolismo, se puede controlar mediante una reducción de la dosis de testosterona, un cambio en la formulación o, si el hematocrito es muy alto, mediante venopunción y sangría (500 mL), incluso repetida si es necesario, generalmente sin necesidad de suspender el tratamiento.

Fertilidad

La testosterona exógena empleada para tratar el hipogonadismo inhibe la secreción de gonadotropinas por la adenohipófisis, lo que causa una alteración en la espermatogénesis y la maduración espermática (220), por lo que la terapia con testosterona está contraindicada en pacientes con hipogonadismo que deseen preservar su fertilidad (221) (1⊕⊕⊕⊕). Cuando el hipogonadismo es secundario, es decir, hipogonadotrofo, la terapia con gonadotropinas puede reestablecer los niveles normales de testosterona y mantener la espermatogénesis (49).

La afectación de la espermatogénesis parece ser mayor cuanto mayor es la dosis de testosterona empleada, sin embargo, un efecto dosis-dependiente no siempre es demostrable (222).

Si el paciente se encuentra en tratamiento con testosterona, debe suspender el tratamiento, teniendo en cuenta la variabilidad en el tiempo y en la calidad de la recuperación de la espermatogénesis y de aparición de espermatozoides en el eyaculado: alrededor del 65% a los 6 meses del abandono del tratamiento con testosterona, el 90% a los 12 meses, mientras que un 10% puede necesitar hasta los 2 años (223,224) (1⊕⊕⊕⊕).

Síntomas del tracto urinario inferior

Los metaanálisis publicados no han encontrado diferencias significativas en los síntomas urinarios del tracto inferior (STUI) entre pacientes tratados con testosterona y placebo (225–229). Además, en los distintos RCT publicados con resultados a medio y largo plazo no se observaron diferencias significativas en relación con el flujo máximo en flujometría (230), volumen de orina residual postmiccional y volumen prostático (231,232). Por tanto, no hay motivos para desaconsejar el tratamiento con testosterona en pacientes con hipogonadismo con STUI. La única limitación está relacionada con los pacientes con STUI graves, es decir, con una puntuación en el cuestionario IPSS (*International Prostate Symptoms Score*) >19, ya que suelen ser excluidos de los RCT publicados, por lo tanto, los datos de seguridad a largo plazo en este perfil de pacientes son escasos (232,233) (2⊕⊕OO).

Cáncer de próstata

Estudios observacionales no han podido demostrar una relación directa entre unos mayores niveles de testosterona sérica y la incidencia de cáncer de próstata (CaP) (234). Por el contrario, pacientes con unos niveles muy bajos de TL tienen un menor riesgo de presentar CaP de riesgo bajo e intermedio, aunque tienen una cierta tendencia a padecer CaP de alto riesgo (234–237).

Un metaanálisis publicado, que incluyó 27 RCT, no encontró evidencias de una elevación de los niveles de PSA, ni del aumento de la incidencia de CaP después de 1 año de tratamiento con testosterona. Sin embargo, un seguimiento de 1 año puede considerarse demasiado corto para sacar conclusiones sólidas sobre los riesgos de desarrollar CaP a medio y largo plazo (238). En este sentido, varios registros independientes y estudios observacionales, con >10,000 pacientes tratados con testosterona, y con un seguimiento medio de 5 años, observaron una incidencia de CaP que se mantuvo siempre inferior a la incidencia notificada en la población general de referencia (239,240). Por otra parte, se desconoce si el tratamiento con testosterona pudiera inducir el crecimiento de un CaP preexistente subclínico, ya que pacientes con un PSA elevado (>4,0 ng/mL) son generalmente excluidos de los RCT (241). Por tanto, la evidencia demuestra que el tratamiento con testosterona no aumenta el riesgo de aparición de CaP *de novo* a corto-medio plazo, es decir, en máximo 3 años de seguimiento, sin disponerse de datos fiables a largo plazo (241,242) (1⊕⊕⊕⊕).

Con respecto a aquellos pacientes que ha recibido un tratamiento con intención curativa del CaP, todavía no se ha establecido seguridad en términos de riesgo de recurrencia y progresión. La literatura disponible ofrece datos limitados, y la mayoría de

las series no proporcionan datos suficientes para extraer conclusiones definitivas (seguimiento insuficiente, muestras pequeñas, falta de grupos de control, heterogeneidad en la población de estudio y régimen de tratamiento, etc.) (243). Un metaanálisis derivado de 13 estudios que incluyó 608 pacientes, con un seguimiento de hasta 15 años, sugirió que la terapia con testosterona no aumentaba el riesgo de recurrencia bioquímica (244). Otro metaanálisis más amplio de 21 estudios extrajo conclusiones similares (245). Sin embargo, ambos metaanálisis mostraron una alta heterogeneidad entre los diferentes estudios e incluyeron un número limitado de sujetos. Parece poco arriesgado ofrecer el tratamiento con testosterona a pacientes con CaP localizado de bajo riesgo (puntuación de Gleason <7, pT1-2, PSA preoperatorio <10 ng/ml) y que presenten niveles de PSA indetectables tras la cirugía, ya que tendrían un menor riesgo de recurrencia (246). Sin embargo, hasta la fecha no hay ningún RCT al respecto, siendo el nivel de evidencia bajo y, por lo tanto, los pacientes deben ser informados en consecuencia, dar su consentimiento informado antes de iniciar el tratamiento y someterse a un seguimiento estrecho posteriormente (192) (2⊕⊕⊕⊕O).

La mayoría de estudios se centra en pacientes sometidos a prostatectomía radical. Los estudios disponibles sobre el empleo de testosterona en pacientes previamente irradiados, sugieren que el tratamiento es seguro y no es causa de recurrencia o progresión de la enfermedad, independientemente del empleo de terapia de deprivación andrónica sincrónica o no (247). Resultados similares se obtuvieron para pacientes tratados con braquiterapia, crioterapia o terapia de ultrasonidos focales de alta intensidad (HIFU), aunque la tasa de recurrencia fue mayor en comparación con la prostatectomía radical (245).

Existen pocas referencias en relación con el empleo de testosterona en pacientes en vigilancia activa. La literatura hasta la fecha refleja que pacientes con o sin neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (PIN) en tratamiento con testosterona, no experimentan ningún incremento significativo de los niveles de PSA ni son más frecuentemente diagnosticados de CaP (248).

En definitiva, la literatura actual no demuestra un mayor riesgo de CaP en pacientes con hipogonadismo tratados con testosterona (1⊕⊕⊕⊕). Es importante evitar la administración de testosterona en pacientes con CaP avanzado o aún no tratado (1⊕⊕⊕⊕ y declaración de buena práctica clínica). Debido a la falta de datos sólidos basados en la evidencia sobre la seguridad, el tratamiento con testosterona en pacientes con hipogonadismo sintomáticos previamente tratados de CaP, debería discutirse en profundidad con el paciente y limitarse a individuos de bajo riesgo (2⊕OOO y declaración de buena práctica clínica).

Apnea obstructiva del sueño.

No hay evidencia de que el tratamiento con testosterona pueda provocar la aparición o el empeoramiento de la apnea del sueño (2⊕⊕⊕⊕O). Es más, el tratamiento con testosterona podría incluso tener un efecto beneficioso en este contexto. En un estudio publicado, la terapia combinada con presión positiva continua (CPAP) y testosterona gel en pacientes con hipogonadismo fue más eficaz que la CPAP exclusivamente en el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño (249). Igualmente, en un RCT, la terapia con testosterona en pacientes con hipogonadismo y apnea del sueño grave demostró

una mejoría en la saturación de oxígeno y la hipoxemia nocturna después de 7 semanas de tratamiento en comparación con placebo, sin embargo, este cambio no fue evidente tras 18 semanas de tratamiento y no se demostró una asociación con los niveles basales de testosterona (250).

Enfermedad cardiovascular

La evidencia sugiere que los pacientes con hipogonadismo tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y eventos cardiovasculares (251–253). No se ha determinado claramente si este hipogonadismo es causa o consecuencia de la aterosclerosis. El hipogonadismo de aparición tardía se asocia a factores de riesgo cardiovascular, incluyendo obesidad central, resistencia a la insulina e hiperglucemia, dislipidemia, tendencia protrombótica y estado inflamatorio crónico (252). La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica, que libera citocinas proinflamatorias a la circulación sanguínea que suprimen la síntesis de testosterona, inhibiendo el eje HHG. La evidencia derivada de RTC con testosterona empleada en pacientes con hipogonadismo con SM y/o DM2 demuestra beneficios en ciertos factores de riesgo cardiovascular, como una disminución de la adiposidad central, resistencia a la insulina, colesterol total y colesterol LDL, y supresión de citocinas proinflamatorias circulantes (16,212,252,254–256). Sin embargo, debido a las limitaciones metodológicas de estos estudios, no se puede recomendar el uso del tratamiento con testosterona fuera de la indicación ortodoxa, es decir, la presencia de síntomas específicos de hipogonadismo y niveles de testosterona por debajo del rango de la normalidad.

Los datos publicados muestran que el hipogonadismo está asociado con un aumento de la mortalidad general y de la mortalidad de causa cardiovascular (252,257–261). Estos estudios están respaldados por un metaanálisis que concluyó que el hipogonadismo es un factor de riesgo de morbilidad cardiovascular (229) y mortalidad (262). Por el contrario, dos estudios epidemiológicos a largo plazo observaron una reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares en hombres con niveles séricos de testosterona normales o en el rango alto de la normalidad (263,264).

Hasta la fecha, ningún RTC ha ofrecido una respuesta clara sobre si el tratamiento con testosterona afecta a la incidencia de eventos cardiovasculares. Los estudios TTRial (265), el estudio TIMES2 (254), junto con los estudios BLAST en pacientes con SM y DM2 y en pacientes de edad avanzada y frágiles (1 año de seguimiento), y el estudio T4DM (2 años de seguimiento), no mostraron un mayor número de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) (78,180,254,266,267). Los RCT de entre 3 y 12 meses de seguimiento, en pacientes con enfermedad cardíaca conocida tratados con testosterona, no solo no han observado un aumento de los MACE, si no que observaron una mejoría en los parámetros de isquemia cardíaca, angina y capacidad de ejercicio funcional (268–270). Estos datos son consistentes con los obtenidos de un estudio de cohorte muy amplio (n 204.857) donde ni el gel transdérmico ni la testosterona intramuscular se asociaron a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con o sin enfermedad cardiovascular diagnosticada, con un seguimiento medio de 4 años (271). De hecho, en 2014, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) acordó por consenso que no hay evidencia consistente para asociar un mayor riesgo de eventos cardíacos con el tratamiento con testosterona en pacientes con hipogonadismo correctamente tratados (272).

La ausencia de relación entre el tratamiento con testosterona y la incidencia de MACE se reafirma por los datos obtenidos de múltiples metaanálisis publicados hasta la fecha. Aunque ninguno de los estudios incluidos tuvo como objetivo primario la valoración de los eventos cardiovasculares, se observó que el tratamiento con testosterona no incrementó la incidencia de MACE, ni el riesgo cardiovascular ni la mortalidad (167,273–276), incluso tras el ajuste por edad, IMC, niveles de testosterona (167,274,277) o presentación (277). Sin embargo, mediante el análisis por subgrupos de algunos de estos metaanálisis, se observó un aumento de eventos cardiovasculares en pacientes frágiles (277), en mayores de 65 años y en tratados durante <12 meses (274), y en aquellos tratados con dosis superiores a las recomendadas (277).

Los datos publicados recientemente del estudio TRAVERSE confirman las declaraciones previas de la EMA (278). Este estudio es el primer RCT aleatorizado a doble ciego de no inferioridad sobre la seguridad cardiovascular del tratamiento con testosterona como objetivo principal. Los resultados mostraron que el tratamiento con testosterona no fue inferior al placebo con respecto a la incidencia de MACE. Sin embargo, se observó una incidencia levemente superior de episodios de fibrilación auricular, lesión renal aguda y embolia pulmonar en el grupo de tratamiento activo (278). Estas observaciones deben confirmarse ya que la literatura previa no respalda un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (159,279) o de arritmias graves (280) con el tratamiento con testosterona. Estos resultados están respaldados con los datos a largo plazo del estudio T4DM, con seguimiento de 5 años, donde no se observaron diferencias en las tasas autoinformadas de nuevos diagnósticos de enfermedad cardiovascular (281).

En conclusión, se puede afirmar que el tratamiento con testosterona en pacientes con hipogonadismo tiene acciones neutrales o incluso beneficiosas sobre la incidencia de MACE. La evidencia disponible sugiere que no existe un aumento del riesgo cardiovascular, al menos tras 3 años de tratamiento (177,273,275,277) (1⊕⊕⊕⊕). Tras este periodo, ningún estudio ha podido excluir una relación con la incidencia de eventos cardiovasculares adicionales o a largo plazo (282,283). Por ello, en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente y especialmente frágiles, se recomienda una cierta precaución adicional antes de iniciar el tratamiento con testosterona (ajuste de dosis y de la preparación), además de un control exhaustivo posterior de los niveles de testosterona y hematocrito. El panel de expertos de la Asociación Americana de Urología (AUA) aconseja, además, una espera de entre 3 y 6 meses para iniciar el tratamiento con testosterona en pacientes que hayan sufrido un MACE recientemente, ya que la gran mayoría de RCT publicados excluyen pacientes con un MACE reciente (<6 meses) (86).

Insuficiencia cardíaca

La terapia con testosterona está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave ya que la retención de líquidos puede provocar la exacerbación de la enfermedad basal. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica moderada pueden beneficiarse de dosis bajas de testosterona (269,284,285). De hecho, incluso se ha observado que el hipogonadismo no tratado aumentó la tasa de reingreso y mortalidad en estos pacientes (286). Si se toma la

decisión de tratar el hipogonadismo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, es esencial que el paciente sea controlado de manera regular clínica y analíticamente.

Tromboembolismo venoso

El estudio TRAVERSE que incluyó pacientes con hipogonadismo sintomáticos de 45 a 80 años con enfermedad cardiovascular previa, mostró una incidencia levemente superior de casos de tromboembolismo pulmonar en el grupo tratado con testosterona frente al placebo (0,9% frente a 0,5%) (278). Se desconoce realmente el papel de la testosterona sobre la coagulación, con estudios que afirman que el tratamiento con testosterona no genera efectos protrombóticos (287), y estudios que afirman lo contrario (288). La evidencia disponible no demuestra de forma consistente un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso con testosterona, aunque los datos de TRAVERSE y la posible coexistencia de trombofilia o factores de riesgo trombótico justifican una valoración individualizada, especialmente en pacientes con antecedentes personales de tromboembolismo (289–292). Esta afirmación se ha confirmado con los resultados de varios metaanálisis y revisiones sistemáticas publicadas (159,279). Cabe destacar que se ha observado que los episodios de tromboembolismo venoso descritos en pacientes en tratamiento con testosterona estaban frecuentemente relacionada con trastornos subyacentes de trombofilia-hipofibrinólisis no diagnosticados (159).

Indicaciones y contraindicaciones del tratamiento hormonal sustitutivo

Los pacientes con hipogonadismo sintomático y bioquímico (TT inferior al límite inferior de la normalidad), sin contraindicaciones específicas, son candidatos adecuados para recibir terapia con testosterona. En la tabla 9 se recogen las contraindicaciones absolutas y relativas del tratamiento con testosterona.

Las **contraindicaciones absolutas** de la terapia con testosterona son el cáncer de mama y próstata no tratado (1⊕⊕⊕⊕) (293,294), además de la insuficiencia cardíaca congestiva no controlada. También debe evitarse en pacientes que desean preservar la fertilidad, ya que suprime la espermatogénesis (221). Es obligatorio suspender o ajustar el tratamiento si el hematocrito $\geq 54\%$, y valorar con cautela valores de 48–50%, especialmente en pacientes con riesgo de poliglobulia (enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).

Los **síntomas urinarios graves** (IPSS >19) (92), antecedentes de tromboembolismo venoso (requieren descartar trombofilia) (295), PSA >4 ng/mL (296,297), nódulos prostáticos no estudiados, apnea del sueño grave no tratada y eventos cardiovasculares recientes (<6 meses) (84) son situaciones de precaución o contraindicación relativa que requieren evaluación individual y asesoramiento antes de iniciar tratamiento.

Monitorización del tratamiento hormonal sustitutivo

El tratamiento con testosterona mejora los síntomas y signos de hipogonadismo de manera progresiva y gradual en el tiempo. Los estudios TTrial y varios metaanálisis

publicados mostraron que los síntomas sexuales mejoraron al cabo de 3 meses de tratamiento (160,172,295). Durante el mismo periodo, es posible observar alteraciones del comportamiento, ya que la testosterona exógena potencia comportamientos agresivos, en particular en pacientes con una personalidad dominante o impulsiva (298). Los efectos sobre la eritropoyesis y los parámetros metabólicos como el control glucémico y el perfil lipídico pueden tardar en reflejarse el mismo tiempo. Por tanto, la primera evaluación clínica y analítica debería poder realizarse tras estos 3 primeros meses (299), para posteriormente realizarla a los 6 meses, a los 12 meses y finalmente de manera anual (1⊕⊕⊕⊕). Sin embargo, esta periodicidad puede modificarse según las características del paciente, así como la revisión de los niveles analíticos. En este sentido, es necesario recordar que el efecto sobre la composición corporal y la salud ósea aparece generalmente entre 6 y 12 meses de tratamiento.

En relación con la duración del tratamiento, el cese del tratamiento con testosterona supone una pérdida de los beneficios terapéuticos alcanzados en los 6 meses posteriores (275), es por ello por lo que el tratamiento generalmente es de por vida. No obstante, en ocasiones, el hipogonadismo es reversible, sobre todo cuando este es funcional y el factor causante es eliminado (obesidad, consumo de opioides, etc.), y el tratamiento puede ser suspendido (41). Una suspensión temporal del tratamiento (terapia intermitente) permite la reevaluación de la función del eje HHG y de la necesidad de mantener el tratamiento (41).

Los estudios TTrial marcaron como objetivo mantener una concentración sérica de testosterona dentro del rango de la normalidad para pacientes jóvenes, es decir, 280-873 ng/dL ó 9,6–30 nmol/L (172). Este rango de concentración plasmática demostró posteriormente una buena relación beneficio/riesgo. Estos son los niveles objetivo más comúnmente aceptados y los que asumimos como óptimos (41). Sin embargo, el panel de expertos de la Asociación Americana de Urología (AUA) recomienda emplear la mínima dosis de testosterona para alcanzar unos niveles de 450-600 ng/dL (86). El momento correcto para la evaluación de los niveles de testosterona varía según el tipo de preparación utilizada (ver apartado anterior), sin embargo, se recomienda realizar su monitorización con la misma periodicidad de los controles del resto de parámetros clínicos y analíticos (3, 6, 12 meses y anualmente) (2⊕OOO).

En el caso en el que el paciente alcance la concentración de testosterona objetivo y no advierta una mejora de los síntomas, o bien, que experimente una mejoría de los síntomas y no alcance la concentración de testosterona objetivo, el tratamiento con testosterona debe abandonarse (86). Si bien es cierto, esta evaluación de la respuesta de los síntomas y signos de hipogonadismo debería realizarse tras 6 meses de tratamiento, siendo sólo 3 meses insuficientes en la mayoría de casos, pudiendo causar abandonos precoces del tratamiento (41,166).

La evaluación del PSA y el hematocrito debe ser altamente recomendable antes y durante la terapia con testosterona. Aquellos pacientes con un alto riesgo de presentar eritrocitosis deben valorarse cada 3 meses durante el primer año y al menos cada 6 meses posteriormente (ver apartado anterior) (1⊕⊕⊕⊕). Pacientes con un hematocrito elevado (>52%) tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores o

tromboembolismo venoso, principalmente durante el primer año de tratamiento (300). Este riesgo es incluso mayor cuando se considera un umbral de hematocrito del 54%, sin embargo, es prácticamente inexistente cuando el límite se establece en el 50% (300). El hematocrito debe situarse por debajo del 45% en pacientes con policitemia vera, para evitar el riesgo de tromboembolia (301). Existe un amplio consenso en que cualquier aumento del hematocrito por encima del 54% durante la terapia con testosterona requiere la suspensión de la terapia y la flebotomía para evitar posibles efectos adversos, como el tromboembolismo venoso y la enfermedad cardiovascular, especialmente en individuos de alto riesgo (216) (1⊕⊕⊕⊕). En pacientes con menor riesgo de complicaciones cardiovasculares, la situación puede ser manejada reduciendo la dosis de testosterona o cambiando la formulación. Así mismo, se debe investigar una posible historia familiar de tromboembolia venosa, con el objetivo de aconsejar al paciente y prevenir la trombofilia-hipofibrinólisis (295).

Las concentraciones de PSA pueden aumentar después de los 3 primeros meses de tratamiento, pero después de 12 meses tienden a estabilizarse alrededor de los niveles de los individuos eugonádicos (299). Es por ello por lo que la monitorización de los niveles de PSA debe realizarse a los 3, 6 y 12 meses, es decir, más exhaustivamente durante el primer año, y posteriormente anualmente (2⊕OOO). Sin embargo, las elevaciones >1,0 ng/mL no suelen ser frecuentes durante el tratamiento, siendo observadas en <5% de los pacientes elevaciones de >1,4 ng/dL (265). En consecuencia, elevaciones de PSA >1,0 (192) ó 1,4 (41,166,302) ng/dL dentro del primer año de tratamiento, una velocidad de ascenso de PSA de >0,4 ng/mL anual (166,302) empleando el PSA a los 6 meses como referencia, o un PSA >4 ng/mL durante el seguimiento, justifican la necesidad de una evaluación urológica para el despistaje del CaP, sobre todo relevante durante el primer año de tratamiento con testosterona. En relación con el control de PSA y realización del tacto rectal, es importante destacar que el riesgo de padecer CaP en hombres de <40 años es bajo, y que la mortalidad por CaP en hombres de >70 años no se ha considerado lo suficientemente alta como para justificar el cribado poblacional (303). Por lo tanto, durante el tratamiento, cualquier determinación de PSA sospechosa sobre los 40 y más allá de los >70 años debe discutirse con individualmente con cada paciente (303), de la misma manera que dictan las directrices globales aplicadas a la población general (80) (1⊕⊕OO). El tacto rectal es recomendable en todos los pacientes al inicio del tratamiento y anualmente, siempre que no haya un aumento significativo en la velocidad del PSA. La decisión de interrumpir la terapia con testosterona o realizar una biopsia de próstata por elevación del PSA debe basarse en las pautas locales para el diagnóstico de CaP.

La evaluación inicial y anual del perfil glucémico es más que razonable, particularmente en el manejo del hipogonadismo masculino asociado a la edad.

La terapia con testosterona puede resultar beneficiosa para pacientes con hipogonadismo y riesgo bajo o moderado de fractura (200), por lo tanto, también se puede considerar la realización de una exploración ósea mediante DMO de columna y cadera (absorciometría de rayos X de energía dual o DEXA) al inicio y a los 18-24 meses, en particular en pacientes con hipogonadismo grave, según las guías clínicas más relevantes al respecto (200). La frecuencia adecuada de seguimiento con DXA no está

bien definida y varía desde intervalos anuales a intervalos de 5 años, dependiendo en gran medida del riesgo de fractura de cada paciente (304).

Por todo ello, la continuidad de la terapia debe individualizarse en función del beneficio clínico obtenido, el perfil de seguridad, las preferencias del paciente y la reevaluación periódica de la indicación.

La **tabla 10** resume los parámetros clínicos y bioquímicos que se deben controlar durante el tratamiento con testosterona (26).

CONCLUSIONES

El hipogonadismo masculino asociado a la edad es una entidad clínica compleja, con manifestaciones multisistémicas que requieren un enfoque diagnóstico y terapéutico multidisciplinar e individualizado. Presenta un espectro clínico amplio que abarca síntomas sexuales, psicológicos y somáticos. Su identificación requiere una evaluación clínica detallada, ya que muchos de sus síntomas pueden solaparse con los del envejecimiento fisiológico o con comorbilidades frecuentes en esta población. El diagnóstico requiere la presencia de síntomas clínicos compatibles junto con niveles consistentemente bajos de TT en muestras matutinas repetidas. Se recomienda confirmar el diagnóstico mediante la medición de TT en ayunas, utilizando métodos de laboratorio validados, y considerar la evaluación de TL en casos seleccionados.

Es importante destacar que no todos los hombres con niveles bajos de testosterona presentan síntomas clínicos, y que la indicación de tratamiento debe basarse en una evaluación integral del individuo. La identificación temprana y el manejo adecuado pueden mejorar significativamente la calidad de vida de las personas afectadas. El tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona puede ser considerado en hombres sintomáticos con hipogonadismo confirmado, siempre que no existan contraindicaciones como cáncer de próstata activo o deseo de fertilidad en el corto plazo. Se debe monitorizar la respuesta clínica a los 3, 6 y 12 meses tras el inicio del tratamiento con testosterona y, posteriormente de manera anual con parámetros clínicos, perfil glucémico y lipídico, niveles de testosterona, hematocrito y PSA. El tratamiento con testosterona no debe emplearse para mejorar rendimiento físico, función sexual, vitalidad o composición corporal en varones sin hipogonadismo clínico y bioquímico confirmado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010;363(2):123-135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911101>.
2. Tsampoukas G, Karna S, Morgado A, Minhas S. Variations in diagnostic criteria for male hypogonadism: is there a need for standardizing specialist society guidelines? *Int J Impot Res*. 19 de julio de 2025. doi:10.1038/s41443-025-01128-0
3. Lisco G, Giagulli VA, De Tullio A, De Pergola G, Guastamacchia E, Triggiani V. Age-Related Male Hypogonadism and Cognitive Impairment in the Elderly: Focus on the Effects of Testosterone Replacement Therapy on Cognition. *Geriatrics*. 16 de octubre de 2020;5(4):76. doi:10.3390/geriatrics5040076
4. Grossmann M, Matsumoto AM. A perspective on middle-aged and older men with functional hypogonadism: focus on holistic management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):1067-1075. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3580>.
5. Grossmann M, Jayasena CN, Anawalt BD. Approach to the patient: the evaluation and management of men ≥ 50 years with low serum testosterone concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(9): e871-e884. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad180>.
6. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal Effects of Aging on Serum Total and Free Testosterone Levels in Healthy Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. febrero de 2001;86(2):724-31. doi:10.1210/jcem.86.2.7219
7. Vermeulen A. Andropause. *Maturitas*. enero de 2000;34(1):5-15. doi:10.1016/S0378-5122(99)00075-4
8. Shi Z, Araujo AB, Martin S, O'Loughlin P, Wittert GA. Longitudinal Changes in Testosterone Over Five Years in Community-Dwelling Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. agosto de 2013;98(8):3289-97. doi:10.1210/jc.2012-3842
9. Grossmann M, Jayasena CN, Anawalt BD. Approach to the Patient: The Evaluation and Management of Men ≥ 50 Years With Low Serum Testosterone Concentration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 18 de agosto de 2023;108(9):e871-84. doi:10.1210/clinem/dgad180
10. Grossmann M, Anawalt BD, Yeap BB. Testosterone therapy in older men: clinical implications of recent landmark trials. *European Journal of Endocrinology*. 2 de julio de 2024;191(1):R22-31. doi:10.1093/ejendo/lvae071

11. Anawalt BD, Matsumoto AM. Aging and androgens: Physiology and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord.* diciembre de 2022;23(6):1123-37. doi:10.1007/s11154-022-09765-2
12. Gray A, Feldman HA, Mckinlay JB, Longcope C. Age, Disease, and Changing Sex Hormone Levels in Middle-Aged Men: Results of the Massachusetts Male Aging Study*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* noviembre de 1991;73(5):1016-25. doi:10.1210/jcem-73-5-1016
13. Vermeulen A. Diagnosis of partial androgen deficiency in the aging male. *Ann Endocrinol (Paris).* 2003 Apr;64(2):109-1
14. Wu, EC, Arnott JM, Finn JD, Bartfai G, Casanueva F, Forti G. What is the real prevalence of androgen deficiency of the ageing male in Europe? Estimates from the European Male Ageing Study (EMAS). Abstract 8th International Congress of Andrology, *Int J Androl.* 2005;28 Suppl 1:36.
15. Tan RS, Pu SJ. Impact of obesity on hypogonadism in the andropause. *Int J of Andrology.* agosto de 2002;25(4):195-201. doi:10.1046/j.1365-2605.2002.00356.x
16. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent Occurrence of Hypogonadotropic Hypogonadism in Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* noviembre de 2004;89(11):5462-8. doi:10.1210/jc.2004-0804
17. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF, Holmes HM, Raji MA, Morgentaler A, et al. Screening and Monitoring in Men Prescribed Testosterone Therapy in the U.S., 2001–2010. *Public Health Rep.* marzo de 2015;130(2):143-52. doi:10.1177/003335491513000207
18. Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ, Pierson KS, Goodwin JS. Trends in Androgen Prescribing in the United States, 2001 to 2011. *JAMA Intern Med.* 12 de agosto de 2013;173(15):1465. doi:10.1001/jamainternmed.2013.6895
19. Gabrielsen JS, Najari BB, Alukal JP, Eisenberg ML. Trends in Testosterone Prescription and Public Health Concerns. *Urologic Clinics of North America.* mayo de 2016;43(2):261-71. doi:10.1016/j.ucl.2016.01.010
20. Becerra Fernández A, Enríquez Acosta L. Documento básico de consenso sobre el síndrome de hipogonadismo de inicio tardío. *Endocrinología y Nutrición.* enero de 2008;55(1):5-28. doi:10.1016/S1575-0922(08)70632-6
21. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Quality and Safety in Health Care.* 1 de febrero de 2003;12(1):18-23. doi:10.1136/qhc.12.1.18
22. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care.

Canadian Medical Association Journal. 14 de diciembre de 2010;182(18):E839-42. doi:10.1503/cmaj.090449

23. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–926. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
24. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, et al. Prevalence of Symptomatic Androgen Deficiency in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de noviembre de 2007;92(11):4241-7. doi:10.1210/jc.2007-1245
25. Isidori AM, Aversa A, Calogero A, Ferlin A, Francavilla S, Lanfranco F, et al. Adult- and late-onset male hypogonadism: the clinical practice guidelines of the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) and the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest*. 26 de agosto de 2022;45(12):2385-403. doi:10.1007/s40618-022-01859-7
26. Salonia A, Capogrosso P, Boeri L, Cocci A, Corona G, Dinkelman-Smit M, et al. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2025 Update on Male Hypogonadism, Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, and Peyronie's Disease. *European Urology*. julio de 2025;88(1):76-102. doi:10.1016/j.eururo.2025.04.010
27. O'Connor DB, Corona G, Forti G, Tajar A, Lee DM, Finn JD, et al. Assessment of Sexual Health in Aging Men in Europe: Development and Validation of the European Male Ageing Study Sexual Function Questionnaire. *The Journal of Sexual Medicine*. 1 de junio de 2008;5(6):1374-85. doi:10.1111/j.1743-6109.2008.00781.x
28. Giagulli VA, Castellana M, Lisco G, Triggiani V. Critical evaluation of different available guidelines for late-onset hypogonadism. *Andrology*. noviembre de 2020;8(6):1628-41. doi:10.1111/andr.12850
29. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *N Engl J Med*. 8 de julio de 2010;363(2):123-35. doi:10.1056/NEJMoa0911101
30. Khera M, Torres LO, Grober ED, Morgentaler A, Miner M, Jones TH, et al. Male hypogonadism: recommendations from the Fifth International Consultation on Sexual Medicine (ICSM 2024). *Sexual Medicine Reviews*. 4 de octubre de 2025;13(4):548-73. doi:10.1093/sxmrev/qeaf036
31. Forbes GB, Reina JC. Adult lean body mass declines with age: Some longitudinal observations. *Metabolism*. septiembre de 1970;19(9):653-63. doi:10.1016/0026-0495(70)90062-4

32. Tsai E, Boyko E, Leonetti D, Fujimoto W. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int J Obes.* abril de 2000;24(4):485-91. doi:10.1038/sj.ijo.0801183
33. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F, et al. Testosterone and Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis Study. *The Journal of Sexual Medicine.* 1 de enero de 2011;8(1):272-83. doi:10.1111/j.1743-6109.2010.01991.x
34. Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, Kuhadiya ND, Abuaysheh S, Sandhu S, et al. Insulin Resistance and Inflammation in Hypogonadotropic Hypogonadism and Their Reduction After Testosterone Replacement in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 1 de enero de 2016;39(1):82-91. doi:10.2337/dc15-1518
35. Bassil N. Late-Onset Hypogonadism. *Medical Clinics of North America.* mayo de 2011;95(3):507-23. doi:10.1016/j.mcna.2011.03.001
36. Heinemann LA, Saad F, Zimmermann T, Novak A, Myon E, Badia X, et al. [No title found]. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1(1):15. doi:10.1186/1477-7525-1-15
37. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism.* septiembre de 2000;49(9):1239-42. doi:10.1053/meta.2000.8625
38. Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clinical Endocrinology.* 19 de diciembre de 2000;53(6):703-11. doi:10.1046/j.1365-2265.2000.01152.x
39. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Balercia G, Fisher AD, Chiarini V, et al. ANDROTEST®: A Structured Interview for the Screening of Hypogonadism in Patients with Sexual Dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine.* 1 de julio de 2006;3(4):706-15. doi:10.1111/j.1743-6109.2006.00262.x
40. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *The Aging Male.* 2 de enero de 2015;18(1):5-15. doi:10.3109/13685538.2015.1004049
41. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology.* septiembre de 2020;8(5):970-87. doi:10.1111/andr.12770
42. Corona G, Vignozzi L, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Obesity and late-onset hypogonadism. *Molecular and Cellular Endocrinology.* diciembre de 2015;418:120-33. doi:10.1016/j.mce.2015.06.031

43. Jones TH. Effects of testosterone on Type 2 diabetes and components of the metabolic syndrome. *Journal of Diabetes*. septiembre de 2010;2(3):146-56. doi:10.1111/j.1753-0407.2010.00085.x
44. Muller M, Grobbee DE, Den Tonkelaar I, Lamberts SWJ, Van Der Schouw YT. Endogenous Sex Hormones and Metabolic Syndrome in Aging Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. mayo de 2005;90(5):2618-23. doi:10.1210/jc.2004-1158
45. Tsujimura A, Miyagawa Y, Takezawa K, Okuda H, Fukuhara S, Kiuchi H, et al. Is Low Testosterone Concentration a Risk Factor for Metabolic Syndrome in Healthy Middle-aged Men? *Urology*. octubre de 2013;82(4):814-9. doi:10.1016/j.urology.2013.06.023
46. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, et al. Testosterone and Sex Hormone–Binding Globulin Predict the Metabolic Syndrome and Diabetes in Middle-Aged Men. *Diabetes Care*. 1 de mayo de 2004;27(5):1036-41. doi:10.2337/diacare.27.5.1036
47. Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, Sharpe K, MacIsaac RJ, Clarke S, et al. Low Testosterone Levels Are Common and Associated with Insulin Resistance in Men with Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de mayo de 2008;93(5):1834-40. doi:10.1210/jc.2007-2177
48. Roy TA, Blackman MR, Harman SM, Tobin JD, Schragger M, Metter EJ. Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1 de agosto de 2002;283(2):E284-94. doi:10.1152/ajpendo.00334.2001
49. Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, Seminara SB, Huhtaniemi IT, Rey RA, et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers*. 30 de mayo de 2019;5(1):38. doi:10.1038/s41572-019-0087-y
50. Spaziani M, Carlomagno F, Tarantino C, Angelini F, Vincenzi L, Gianfrilli D. New perspectives in functional hypogonadotropic hypogonadism: beyond late onset hypogonadism. *Front Endocrinol*. 29 de junio de 2023;14:1184530. doi:10.3389/fendo.2023.1184530
51. O'Reilly MW, Kempegowda P, Walsh M, Taylor AE, Manolopoulos KN, Allwood JW, et al. AKR1C3-Mediated Adipose Androgen Generation Drives Lipotoxicity in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de septiembre de 2017;102(9):3327-39. doi:10.1210/jc.2017-00947
52. Bélanger C, Luu-The V, Dupont P, Tchernof A. Adipose Tissue Intracrinology: Potential Importance of Local Androgen/Estrogen Metabolism in the Regulation of Adiposity. *Horm Metab Res*. noviembre de 2002;34(11/12):737-45. doi:10.1055/s-2002-38265

53. Giagulli VA, Castellana M, Murro I, Pelusi C, Guastamacchia E, Triggiani V, et al. The Role of Diet and Weight Loss in Improving Secondary Hypogonadism in Men with Obesity with or without Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 5 de diciembre de 2019;11(12):2975. doi:10.3390/nu11122975
54. Biondi G, Marrano N, Borrelli A, Rella M, Palma G, Calderoni I, et al. Adipose Tissue Secretion Pattern Influences β -Cell Wellness in the Transition from Obesity to Type 2 Diabetes. *IJMS*. 15 de mayo de 2022;23(10):5522. doi:10.3390/ijms23105522
55. Porro S, Genchi VA, Cignarelli A, Natalicchio A, Laviola L, Giorgino F, et al. Dysmetabolic adipose tissue in obesity: morphological and functional characteristics of adipose stem cells and mature adipocytes in healthy and unhealthy obese subjects. *J Endocrinol Invest*. mayo de 2021;44(5):921-41. doi:10.1007/s40618-020-01446-8
56. Genchi VA, D'Oria R, Palma G, Caccioppoli C, Cignarelli A, Natalicchio A, et al. Impaired Leptin Signalling in Obesity: Is Leptin a New Thermolipokine? *IJMS*. 16 de junio de 2021;22(12):6445. doi:10.3390/ijms22126445
57. Gianatti EJ, Grossmann M. Testosterone deficiency in men with Type 2 diabetes: pathophysiology and treatment. *Diabet Med*. febrero de 2020;37(2):174-86. doi:10.1111/dme.13977
58. Rastrelli G, Filippi S, Sforza A, Maggi M, Corona G. Metabolic Syndrome in Male Hypogonadism. En: Popovic V, Korbonits M, editores. *Frontiers of Hormone Research* [Internet]. S. Karger AG; 2018 [citado 20 de junio de 2025]. p. 131-55. Disponible en: <https://karger.com/chapter/doi/10.1159/000485999> doi:10.1159/000485999
59. Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, Dandona P. Hypogonadotropic Hypogonadism in Men With Diabetes. *Diabetes Care*. 1 de julio de 2018;41(7):1516-25. doi:10.2337/dc17-2510
60. Grossmann M. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. *Clinical Endocrinology*. julio de 2018;89(1):11-21. doi:10.1111/cen.13723
61. Cannarella R, Crafa A, Curto R, Condorelli RA, La Vignera S, Calogero AE. Obesity and male fertility disorders. *Molecular Aspects of Medicine*. junio de 2024;97:101273. doi:10.1016/j.mam.2024.101273
62. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex Differences of Endogenous Sex Hormones and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 15 de marzo de 2006;295(11):1288. doi:10.1001/jama.295.11.1288
63. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, Mager DE, Ghanim H, Chaudhuri A, et al. Testosterone Concentrations in Diabetic and Nondiabetic Obese Men. *Diabetes Care*. 1 de junio de 2010;33(6):1186-92. doi:10.2337/dc09-1649

64. Zhang J, Li X, Cai Z, Li H, Yang B. Association between testosterone with type 2 diabetes in adult males, a meta-analysis and trial sequential analysis. *The Aging Male*. 4 de diciembre de 2020;23(5):607-18. doi:10.1080/13685538.2018.1557139
65. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Sforza A, Lenzi A, et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study: Type 2 diabetes and testosterone. *International Journal of Andrology*. diciembre de 2011;34(6pt1):528-40. doi:10.1111/j.1365-2605.2010.01117.x
66. Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, Schneider HJ, Tuomainen TP, Haring R, et al. Testosterone, Sex Hormone-Binding Globulin and the Metabolic Syndrome in Men: An Individual Participant Data Meta-Analysis of Observational Studies. Cignarella A, editor. *PLoS ONE*. 14 de julio de 2014;9(7):e100409. doi:10.1371/journal.pone.0100409
67. Grossmann M, Matsumoto AM. A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de marzo de 2017;102(3):1067-75. doi:10.1210/jc.2016-3580
68. Holt SK, Lopushnyan N, Hotaling J, Sarma AV, Dunn RL, Cleary PA, et al. Prevalence of Low Testosterone and Predisposing Risk Factors in Men With Type 1 Diabetes Mellitus: Findings From the DCCT/EDIC. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de septiembre de 2014;99(9):E1655-60. doi:10.1210/jc.2014-1317
69. Ng Tang Fui M, Hoermann R, Cheung AS, Gianatti EJ, Zajac JD, Grossmann M. Obesity and age as dominant correlates of low testosterone in men irrespective of diabetes status. *Andrology*. noviembre de 2013;1(6):906-12. doi:10.1111/j.2047-2927.2013.00124.x
70. Grossmann M, Ng Tang Fui M, Cheung AS. Late-onset hypogonadism: metabolic impact. *Andrology*. noviembre de 2020;8(6):1519-29. doi:10.1111/andr.12705
71. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Saad F, Luconi M, Lucchese M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. junio de 2013;168(6):829-43. doi:10.1530/EJE-12-0955
72. Mora M, Aranda GB, De Hollanda A, Flores L, Puig-Domingo M, Vidal J. Weight loss is a major contributor to improved sexual function after bariatric surgery. *Surg Endosc*. septiembre de 2013;27(9):3197-204. doi:10.1007/s00464-013-2890-y
73. La Vignera S, Condorelli RA, Calogero AE, Cannarella R, Aversa A. Sexual and Reproductive Outcomes in Obese Fertile Men with Functional Hypogonadism after Treatment with Liraglutide: Preliminary Results. *JCM*. 14 de enero de 2023;12(2):672. doi:10.3390/jcm12020672
74. Gregorič N, Šikonja J, Janež A, Jensterle M. Semaglutide improved sperm morphology in obese men with type 2 diabetes mellitus and functional

- hypogonadism. *Diabetes Obesity Metabolism*. febrero de 2025;27(2):519-28. doi:10.1111/dom.16042
75. Navarro G, Xu W, Jacobson DA, Wicksteed B, Allard C, Zhang G, et al. Extranuclear Actions of the Androgen Receptor Enhance Glucose-Stimulated Insulin Secretion in the Male. *Cell Metabolism*. mayo de 2016;23(5):837-51. doi:10.1016/j.cmet.2016.03.015
 76. Rochira V. Late-onset Hypogonadism: Bone health. *Andrology*. noviembre de 2020;8(6):1539-50. doi:10.1111/andr.12827
 77. Ide H, Akehi Y, Fukuhara S, Ohira S, Ogawa S, Kataoka T, et al. Summary of the clinical practice manual for LATE-ONSET hypogonadism. *Int J of Urology*. mayo de 2023;30(5):422-30. doi:10.1111/iju.15160
 78. Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, Ellenberg SS, Cauley JA, Ensrud KE, et al. Effect of Testosterone Treatment on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone: A Controlled Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 1 de abril de 2017;177(4):471. doi:10.1001/jamainternmed.2016.9539
 79. Brambilla DJ, Matsumoto AM, Araujo AB, McKinlay JB. The Effect of Diurnal Variation on Clinical Measurement of Serum Testosterone and Other Sex Hormone Levels in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de marzo de 2009;94(3):907-13. doi:10.1210/jc.2008-1902
 80. Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM, McKinlay JB. Intraindividual variation in levels of serum testosterone and other reproductive and adrenal hormones in men. *Clinical Endocrinology*. diciembre de 2007;67(6):853-62. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02976.x
 81. Caronia LM, Dwyer AA, Hayden D, Amati F, Pitteloud N, Hayes FJ. Abrupt decrease in serum testosterone levels after an oral glucose load in men: implications for screening for hypogonadism. *Clinical Endocrinology*. febrero de 2013;78(2):291-6. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04486.x
 82. Spratt DI, Cox P, Orav J, Moloney J, Bigos T. Reproductive axis suppression in acute illness is related to disease severity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. junio de 1993;76(6):1548-54. doi:10.1210/jcem.76.6.8501163
 83. Woolf PD, Hamill RW, McDONALD JV, Lee LA, Kelly M. Transient Hypogonadotropic Hypogonadism Caused by Critical Illness*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. marzo de 1985;60(3):444-50. doi:10.1210/jcem-60-3-444
 84. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de mayo de 2018;103(5):1715-44. doi:10.1210/jc.2018-00229

85. De Silva NL, Papanikolaou N, Grossmann M, Antonio L, Quinton R, Anawalt BD, et al. Male hypogonadism: pathogenesis, diagnosis, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. octubre de 2024;12(10):761-74. doi:10.1016/S2213-8587(24)00199-2
86. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA, et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *Journal of Urology*. agosto de 2018;200(2):423-32. doi:10.1016/j.juro.2018.03.115
87. Furuyama S, Mayes DM, Nugent CA. A radioimmunoassay for plasma testosterone. *Steroids*. julio de 1970;16:415-28. doi:10.1016/S0039-128X(70)80124-6
88. Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot MC, Mathieu E, Queyrel N, et al. Testosterone Measured by 10 Immunoassays and by Isotope-Dilution Gas Chromatography–Mass Spectrometry in Sera from 116 Men, Women, and Children. *Clinical Chemistry*. 1 de agosto de 2003;49(8):1381-95. doi:10.1373/49.8.1381
89. Herold DA, Fitzgerald RL. Immunoassays for Testosterone in Women: Better than a Guess? *Clinical Chemistry*. 1 de agosto de 2003;49(8):1250-1. doi:10.1373/49.8.1250
90. Wang C, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. Measurement of Total Serum Testosterone in Adult Men: Comparison of Current Laboratory Methods *Versus* Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. febrero de 2004;89(2):534-43. doi:10.1210/jc.2003-031287
91. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Utility, Limitations, and Pitfalls in Measuring Testosterone: An Endocrine Society Position Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de febrero de 2007;92(2):405-13. doi:10.1210/jc.2006-1864
92. Rosner W, Vesper H. Toward Excellence in Testosterone Testing: A Consensus Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. octubre de 2010;95(10):4542-8. doi:10.1210/jc.2010-1314
93. Vesper HW, Botelho JC. Standardization of testosterone measurements in humans. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. agosto de 2010;121(3-5):513-9. doi:10.1016/j.jsbmb.2010.03.032
94. <https://www.cdc.gov/labstandards/hs.html>.
95. Cao Z (Tim), Botelho JC, Rej R, Vesper H. Accuracy-based proficiency testing for testosterone measurements with immunoassays and liquid chromatography-mass spectrometry. *Clinica Chimica Acta*. junio de 2017;469:31-6. doi:10.1016/j.cca.2017.03.010

96. Cao Z (Tim), Botelho JC, Rej R, Vesper H, Astles JR. Impact of testosterone assay standardization efforts assessed via accuracy-based proficiency testing. *Clinical Biochemistry*. junio de 2019;68:37-43. doi:10.1016/j.clinbiochem.2019.03.014
97. Huhtaniemi IT, Tajar A, Lee DM, O'Neill TW, Finn JD, Bartfai G, et al. Comparison of serum testosterone and estradiol measurements in 3174 European men using platform immunoassay and mass spectrometry; relevance for the diagnostics in aging men. *European Journal of Endocrinology*. junio de 2012;166(6):983-91. doi:10.1530/EJE-11-1051
98. Stanczyk FZ, Lee JS, Santen RJ. Standardization of Steroid Hormone Assays: Why, How, and When? *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1 de septiembre de 2007;16(9):1713-9. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0765
99. Paduch DA, Brannigan RE, Fuchs EF, Kim ED, Marmar JL, Sandlow JL. The Laboratory Diagnosis of Testosterone Deficiency. *Urology*. mayo de 2014;83(5):980-8. doi:10.1016/j.urology.2013.12.024
100. Clinical and Laboratory Standards Institute. EP28-A3c: Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition 2010;28(October):12.
101. Ammer T, Schützenmeister A, Prokosch HU, Zierk J, Rank CM, Rauh M. RIbench: A Proposed Benchmark for the Standardized Evaluation of Indirect Methods for Reference Interval Estimation. *Clinical Chemistry*. 3 de noviembre de 2022;68(11):1410-24. doi:10.1093/clinchem/hvac142
102. Jayasena CN, De Silva NL, O'Reilly MW, MacKenzie F, Marrington R, Jones H, et al. Standardising the biochemical confirmation of adult male hypogonadism: A joint position statement by the Society for Endocrinology and Association of Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine. *Clinical Endocrinology*. noviembre de 2024;101(5):531-4. doi:10.1111/cen.14929
103. Travison TG, Vesper HW, Orwoll E, Wu F, Kaufman JM, Wang Y, et al. Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de abril de 2017;102(4):1161-73. doi:10.1210/jc.2016-2935
104. Al-Sharefi A, Quinton R. Current National and International Guidelines for the Management of Male Hypogonadism: Helping Clinicians to Navigate Variation in Diagnostic Criteria and Treatment Recommendations. *Endocrinol Metab*. 30 de septiembre de 2020;35(3):526-40. doi:10.3803/EnM.2020.760
105. Guzelce EC, Galbiati F, Goldman AL, Gattu AK, Basaria S, Bhasin S. Accurate measurement of total and free testosterone levels for the diagnosis of androgen disorders. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. julio de 2022;36(4):101683. doi:10.1016/j.beem.2022.101683

106. Petak SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS, Rodriguez-Rigau LJ, American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients--2002 update. *Endocr Pract.* 2002;8(6):440-56. PubMed PMID: 15260010.
107. Jayasena CN, Anderson RA, Llahana S, Barth JH, MacKenzie F, Wilkes S, et al. Society for Endocrinology guidelines for testosterone replacement therapy in male hypogonadism. *Clinical Endocrinology.* febrero de 2022;96(2):200-19. doi:10.1111/cen.14633
108. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, Treatment, and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendations. *European Urology.* enero de 2009;55(1):121-30. doi:10.1016/j.eururo.2008.08.033
109. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Characteristics of Androgen Deficiency in Late-Onset Hypogonadism: Results from the European Male Aging Study (EMAS). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* mayo de 2012;97(5):1508-16. doi:10.1210/jc.2011-2513
110. King B, Natale C, Hellstrom WJG. Testosterone Assays. *Urologic Clinics of North America.* noviembre de 2022;49(4):665-77. doi:10.1016/j.ucl.2022.07.009
111. Jasuja R, Pencina KM, Peng L, Bhasin S. Accurate Measurement and Harmonized Reference Ranges for Total and Free Testosterone Levels. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* marzo de 2022;51(1):63-75. doi:10.1016/j.ecl.2021.11.002
112. Livingston M, Kalansooriya A, Hartland AJ, Ramachandran S, Heald A. Serum testosterone levels in male hypogonadism: Why and when to check-A review. *Int J Clin Pract.* noviembre de 2017;71(11):e12995. doi:10.1111/ijcp.12995
113. Deslypere JP, VERMEULENf A. Leydig Cell Function in Normal Men: Effect of Age, Life-Style, Residence, Diet, and Activity*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* noviembre de 1984;59(5):955-62. doi:10.1210/jcem-59-5-955
114. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 de octubre de 1999;84(10):3666-72. doi:10.1210/jcem.84.10.6079
115. Ly LP, Sartorius G, Hull L, Leung A, Swerdloff RS, Wang C, et al. ORIGINAL ARTICLE: Accuracy of calculated free testosterone formulae in men. *Clinical Endocrinology.* septiembre de 2010;73(3):382-8. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03804.x
116. Iwamoto T, Yanase T, Horie H, Namiki M, Okuyama A. Late-onset hypogonadism (LOH) and androgens: Validity of the measurement of free testosterone levels in

- the diagnostic criteria in Japan. *Int J of Urology*. febrero de 2009;16(2):168-74. doi:10.1111/j.1442-2042.2008.02203.x
117. Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S, Auger J, Baker HWG, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics*. *Human Reproduction Update*. 1 de enero de 2010;16(3):231-45. doi:10.1093/humupd/dmp048
 118. Papanikolaou N, Luo R, Jayasena CN. Fertility Considerations in Hypogonadal Men. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. marzo de 2022;51(1):133-48. doi:10.1016/j.ecl.2021.11.009
 119. Kolb BA, Stanczyk FZ, Sokol RZ. Serum inhibin B levels in males with gonadal dysfunction. *Fertility and Sterility*. agosto de 2000;74(2):234-8. doi:10.1016/S0015-0282(00)00641-5
 120. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet*. marzo de 1998;18(3):213-5. doi:10.1038/ng0398-213
 121. Landwirth J. Prader-Willi Syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1 de agosto de 1968;116(2):211. doi:10.1001/archpedi.1968.02100020213017
 122. Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW, Harris PE, Crowley WF, Jameson JL. Hypogonadism Caused by a Single Amino Acid Substitution in the β Subunit of Luteinizing Hormone. *N Engl J Med*. 16 de enero de 1992;326(3):179-83. doi:10.1056/NEJM199201163260306
 123. Valdes-Socin H, Salvi R, Daly AF, Gaillard RC, Quatresooz P, Tebeu PM, et al. Hypogonadism in a Patient with a Mutation in the Luteinizing Hormone Beta-Subunit Gene. *N Engl J Med*. 16 de diciembre de 2004;351(25):2619-25. doi:10.1056/NEJMoa040326
 124. Lofrano-Porto A, Barra GB, Giacomini LA, Nascimento PP, Latronico AC, Casulari LA, et al. Luteinizing Hormone Beta Mutation and Hypogonadism in Men and Women. *N Engl J Med*. 30 de agosto de 2007;357(9):897-904. doi:10.1056/NEJMoa071999
 125. Phillip M, Arbelle JE, Segev Y, Parvari R. Male Hypogonadism Due to a Mutation in the Gene for the β -Subunit of Follicle-Stimulating Hormone. *N Engl J Med*. 11 de junio de 1998;338(24):1729-32. doi:10.1056/NEJM199806113382404
 126. Carter JN, Tyson JE, Tous G, Van Vliet S, Faiman C, Friesen HG. Prolactin-Secreting Tumors and Hypogonadism in 22 Men. *N Engl J Med*. 19 de octubre de 1978;299(16):847-52. doi:10.1056/NEJM197810192991602
 127. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, et al. Endocrine Consequences of Long-Term Intrathecal Administration of Opioids. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de junio de 2000;85(6):2215-22. doi:10.1210/jcem.85.6.6615

128. Finch PM, Roberts LJ, Price L, Hadlow NC, Pullan PT. Hypogonadism in Patients Treated With Intrathecal Morphine: The Clinical Journal of Pain. septiembre de 2000;16(3):251-4. doi:10.1097/00002508-200009000-00011
129. De Vries F, Bruin M, Lobatto DJ, Dekkers OM, Schoones JW, Van Furth WR, et al. Opioids and Their Endocrine Effects: A Systematic Review and Meta-analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 de abril de 2020;105(4):1020-9. doi:10.1210/clinem/dgz022
130. Wu FCW, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, et al. Hypothalamic-Pituitary-Testicular Axis Disruptions in Older Men Are Differentially Linked to Age and Modifiable Risk Factors: The European Male Aging Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 de julio de 2008;93(7):2737-45. doi:10.1210/jc.2007-1972
131. Gambineri A, Pelusi C, Pasquali R. Testosterone levels in obese male patients with obstructive sleep apnea syndrome: Relation to oxygen desaturation, body weight, fat distribution and the metabolic parameters. J Endocrinol Invest. junio de 2003;26(6):493-8. doi:10.1007/BF03345209
132. Siemons LJ, Mahler Ch. Hypogonadotropic Hypogonadism in Hemochromatosis: Recovery of Reproductive Function After Iron Depletion. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. septiembre de 1987;65(3):585-7. doi:10.1210/jcem-65-3-585
133. Paulsen CA, Gordon DL, Carpenter RW, Gandy HM, Drucker WD. Klinefelter's Syndrome and Its Variants: A Hormonal and Chromosomal Study,. En: Proceedings of the 1967 Laurentian Hormone Conference [Internet]. Elsevier; 1968 [citado 20 de junio de 2025]. p. 321-63. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781483198279500137> doi:10.1016/B978-1-4831-9827-9.50013-7
134. Harper P, Penny R, Foley TP, Migeon CJ, Blizzard RM. Gonadal Function in Males with Myotonic Dystrophy¹. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. diciembre de 1972;35(6):852-6. doi:10.1210/jcem-35-6-852
135. Beard CM, Benson RC, Kelalis PP, Elveback LR, Kurland LT. The incidence and outcome of mumps orchitis in Rochester, Minnesota, 1935 to 1974. Mayo Clin Proc. enero de 1977;52(1):3-7. PubMed PMID: 609284.
136. Brauner R, Czernichow P, Cramer P, Schaison G, Rappaport R. Leydig-Cell Function in Children after Direct Testicular Irradiation for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 7 de julio de 1983;309(1):25-8. doi:10.1056/NEJM198307073090106
137. Pont A, Williams PL, Azhar S, Reitz RE, Bochra C, Smith ER, et al. Ketoconazole blocks testosterone synthesis. Arch Intern Med. noviembre de 1982;142(12):2137-40. PubMed PMID: 6291475.
138. <https://icd.who.int/en/>.

139. Wu FCW. Ageing male (part 2): Management of functional hypogonadism in older men, a patient-centric holistic approach. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. julio de 2022;36(4):101626. doi:10.1016/j.beem.2022.101626
140. Giusti G, Gonnelli P, Borrelli D, Fiorelli G, Forti G, Pazzagli M, et al. Age-related secretion of androstenedione, testosterone and dihydrotestosterone by the human testis. *Experimental Gerontology*. enero de 1975;10(5):241-5. doi:10.1016/0531-5565(75)90001-7
141. Kent J, Acone A. Plasma testosterone levels and aging in males. *Androg Norm Pathol Cond*. 1966;101:31.
142. Coviello A, Klapan B, Lakshman K, Chen T, Singh A, Bhasin S. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:914-9.
143. Elliott J, Kelly SE, Millar A, Peterson J, Li C, Johnston A, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network metaanalysis. *BMJ Open*. 2017;16(7).
144. Rastrelli G, Maggi M, Corona G. Pharmacological management of late-onset hypogonadism. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11:439-58.
145. Wittert G, Bracken K, Robledo KP, Grossmann M, Yeap BB, Handelsman DJ, et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):32-5.
146. Basaria S, Harman S, Travison T, Hodis H, Tsitouras P, Budoff M, et al. Effects of testosterone administration for 3 years on subclinical atherosclerosis progression in older men with low or low-normal testosterone levels: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;214(6):570-81.
147. Synder S, Bhasin S, Cunningham G, Matsumoto A, Sthuepens-Shields A j, Cauley J, et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med*. 2016;374(7):611-24.
148. Shoskes J, Wilson M, Spinner M. Pharmacology of testosterone replacement therapy preparations. *Transl Androl Urol*. 2016;5(6):843-843.
149. Abildgaard J, Petersen JH, Bang AK, Aksglaede L, Juul A, Jorgensen N. Long-term testosterone undecanoate treatment in the elderly testosterone deficient male: An observacional cohort study. *Andrology*. 2022;10(2):322-32.
150. Bhasin S, Travison T, O'Brien, Mackrell J, Krishnan V, Ouyang H, et al. Contributors to the substantial variation in on-treatment testosterone levels in men receiving transdermal testosterone gels in randomized trials. *Andrology*. 2018;6(1):151-7.

151. Anawalt B. Is men's health just a single letter? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:70-2.
152. Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, Mitchell LM, Basaria S, Boden W, et al. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy. *N Engl J Med.* 2023;389(2):107-17.
153. Wang C, Awerdloff R. Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2022;51:77-98.
154. Dobs A, Meike A, Arver S, Sanders S, Caramelli K, Mazer N. 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(10):3469-78.
155. Figueiredo M, Gagliano-Jucá T, Basaria S. Testosterone therapy with subcutaneous injections: a safe, practical and reasonable option. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):614-26.
156. Kaminetsky J, McCullough A, Hwang K, Jaffe J, Wang C, Swerdoff R. A 52 week study of dose adjusted subcutaneous testosterone enanthate in oil self-administered via disposable autoinjector. *The Journal of Urology.* 2019;201(3):587-94.
157. Mirone V, Debruyne F, Dohle G, Salonia A, Sofikitis N, Verze P, et al. European Association of Urology Position Statement on the Role of the Urologist in the Management of Male Hypogonadism and Testosterone Therapy. *European Urology.* agosto de 2017;72(2):164-7. doi:10.1016/j.eururo.2017.02.022
158. Nieschlag E. Late-onset hypogonadism: a concept comes of age. *Andrology.* noviembre de 2020;8(6):1506-11. doi:10.1111/andr.12719
159. Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *European Urology.* diciembre de 2017;72(6):1000-11. doi:10.1016/j.eururo.2017.03.032
160. Isidori AM, Buvat J, Corona G, Goldstein I, Jannini EA, Lenzi A, et al. A Critical Analysis of the Role of Testosterone in Erectile Function: From Pathophysiology to Treatment—A Systematic Review. *European Urology.* enero de 2014;65(1):99-112. doi:10.1016/j.eururo.2013.08.048
161. Huo S, Scialli AR, McGarvey S, Hill E, Tügettimur B, Hogenmiller A, et al. Treatment of Men for "Low Testosterone": A Systematic Review. *Rajasingh J, editor. PLoS ONE.* 21 de septiembre de 2016;11(9):e0162480. doi:10.1371/journal.pone.0162480
162. Rastrelli G, Guaraldi F, Reismann Y, Sforza A, Isidori AM, Maggi M, et al. Testosterone Replacement Therapy for Sexual Symptoms. *Sexual Medicine Reviews.* julio de 2019;7(3):464-75. doi:10.1016/j.sxmr.2018.11.005

163. Elliott J, Kelly SE, Millar AC, Peterson J, Chen L, Johnston A, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. noviembre de 2017;7(11):e015284. doi:10.1136/bmjopen-2016-015284
164. Rosen RC, Allen KR, Ni X, Araujo AB. Minimal Clinically Important Differences in the Erectile Function Domain of the International Index of Erectile Function Scale. *European Urology*. noviembre de 2011;60(5):1010-6. doi:10.1016/j.eururo.2011.07.053
165. Zhu J, Zhang W, Ou N, Song Y, Kang J, Liang Z, et al. Do testosterone supplements enhance response to phosphodiesterase 5 inhibitors in men with erectile dysfunction and hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Transl Androl Urol*. abril de 2020;9(2):591-600. doi:10.21037/tau.2020.01.13
166. Hackett G, Kirby M, Rees RW, Jones TH, Muneer A, Livingston M, et al. The British Society for Sexual Medicine Guidelines on Male Adult Testosterone Deficiency, with Statements for Practice. *World J Mens Health*. 2023;41(3):508. doi:10.5534/wjmh.221027
167. Corona G, Isidori AM, Buvat J, Aversa A, Rastrelli G, Hackett G, et al. Testosterone Supplementation and Sexual Function: A Meta-Analysis Study. *The Journal of Sexual Medicine*. 1 de junio de 2014;11(6):1577-92. doi:10.1111/jsm.12536
168. Spitzer M, Basaria S, Travison TG, Davda MN, Paley A, Cohen B, et al. Effect of Testosterone Replacement on Response to Sildenafil Citrate in Men With Erectile Dysfunction: A Parallel, Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 20 de noviembre de 2012;157(10):681-91. doi:10.7326/0003-4819-157-10-201211200-00004
169. Aversa A, Jannini EA, Maggi M, Lenzi A. Effects of Testosterone Replacement on Response to Sildenafil Citrate. *Ann Intern Med*. 2 de abril de 2013;158(7):569-70. doi:10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00018
170. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, Maggi M. Androgens and male sexual function. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. julio de 2022;36(4):101615. doi:10.1016/j.beem.2022.101615
171. Cunningham GR, Stephens-Shields AJ, Rosen RC, Wang C, Ellenberg SS, Matsumoto AM, et al. Association of Sex Hormones With Sexual Function, Vitality, and Physical Function of Symptomatic Older Men With Low Testosterone Levels at Baseline in the Testosterone Trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. marzo de 2015;100(3):1146-55. doi:10.1210/jc.2014-3818
172. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Cauley JA, et al. Lessons From the Testosterone Trials. *Endocrine Reviews*. 1 de junio de 2018;39(3):369-86. doi:10.1210/er.2017-00234
173. Cunningham GR, Stephens-Shields AJ, Rosen RC, Wang C, Bhasin S, Matsumoto AM, et al. Testosterone Treatment and Sexual Function in Older Men With Low

- Testosterone Levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de agosto de 2016;101(8):3096-104. doi:10.1210/jc.2016-1645
174. Lee H, Hwang EC, Oh CK, Lee S, Yu HS, Lim JS, et al. Testosterone replacement in men with sexual dysfunction. Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 15 de enero de 2024;2024(1). doi:10.1002/14651858.CD013071.pub2
 175. Pencina KM, Travison TG, Cunningham GR, Lincoff AM, Nissen SE, Khera M, et al. Effect of Testosterone Replacement Therapy on Sexual Function and Hypogonadal Symptoms in Men with Hypogonadism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 18 de enero de 2024;109(2):569-80. doi:10.1210/clinem/dgad484
 176. Corona G, Vena W, Pizzocaro A, Giagulli VA, Francomano D, Rastrelli G, et al. Testosterone supplementation and bone parameters: a systematic review and meta-analysis study. *J Endocrinol Invest*. mayo de 2022;45(5):911-26. doi:10.1007/s40618-021-01702-5
 177. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, Vignozzi L, Aversa A, Zitzmann M, et al. Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest*. septiembre de 2016;39(9):967-81. doi:10.1007/s40618-016-0480-2
 178. Traish AM. Testosterone and weight loss: the evidence. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*. octubre de 2014;21(5):313-22. doi:10.1097/MED.0000000000000086
 179. Saad F, Yassin A, Doros G, Haider A. Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies. *Int J Obes*. enero de 2016;40(1):162-70. doi:10.1038/ijo.2015.139
 180. Wittert G, Bracken K, Robledo KP, Grossmann M, Yeap BB, Handelsman DJ, et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. enero de 2021;9(1):32-45. doi:10.1016/S2213-8587(20)30367-3
 181. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, Vignozzi L, Aversa A, Zitzmann M, et al. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *European Journal of Endocrinology*. marzo de 2016;174(3):R99-116. doi:10.1530/EJE-15-0262
 182. Ng Tang Fui M, Hoermann R, Zajac JD, Grossmann M. The effects of testosterone on body composition in obese men are not sustained after cessation of testosterone treatment. *Clinical Endocrinology*. octubre de 2017;87(4):336-43. doi:10.1111/cen.13385

183. Kim SH, Park JJ, Kim KH, Yang HJ, Kim DS, Lee CH, et al. Efficacy of testosterone replacement therapy for treating metabolic disturbances in late-onset hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. septiembre de 2021;53(9):1733-46. doi:10.1007/s11255-021-02876-w
184. Zhang J, Yang B, Xiao W, Li X, Li H. Effects of testosterone supplement treatment in hypogonadal adult males with T2DM: a meta-analysis and systematic review. *World J Urol*. agosto de 2018;36(8):1315-26. doi:10.1007/s00345-018-2256-0
185. Zhang K -S., Zhao M -J., An Q, Jia Y -F., Fu L -L., Xu J -F., et al. Effects of testosterone supplementation therapy on lipid metabolism in hypogonadal men with T2 DM : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Andrology*. enero de 2018;6(1):37-46. doi:10.1111/andr.12425
186. Cai X, Tian Y, Wu T, Cao CX, Li H, Wang KJ. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Androl*. 2014;16(1):146. doi:10.4103/1008-682X.122346
187. Grossmann M, Hoermann R, Wittert G, Yeap BB. Effects of testosterone treatment on glucose metabolism and symptoms in men with type 2 diabetes and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clinical Endocrinology*. septiembre de 2015;83(3):344-51. doi:10.1111/cen.12664
188. Wang C, Swerdloff RS. Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. marzo de 2022;51(1):77-98. doi:10.1016/j.ecl.2021.11.005
189. Ng Tang Fui M, Prendergast LA, Dupuis P, Raval M, Strauss BJ, Zajac JD, et al. Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet: a randomised controlled trial. *BMC Med*. diciembre de 2016;14(1):153. doi:10.1186/s12916-016-0700-9
190. Barnouin Y, Armamento-Villareal R, Celli A, Jiang B, Paudyal A, Nambi V, et al. Testosterone Replacement Therapy Added to Intensive Lifestyle Intervention in Older Men With Obesity and Hypogonadism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 8 de marzo de 2021;106(3):e1096-110. doi:10.1210/clinem/dgaa917
191. Mangolim AS, Brito LDAR, Nunes-Nogueira VDS. Effectiveness of testosterone replacement in men with obesity: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 1 de enero de 2022;186(1):123-35. doi:10.1530/EJE-21-0473
192. Kanakis GA, Pofi R, Goulis DG, Isidori AM, Armeni E, Erel CT, et al. EMAS position statement: Testosterone replacement therapy in older men. *Maturitas*. diciembre de 2023;178:107854. doi:10.1016/j.maturitas.2023.107854

193. Lee TW, Kao PY, Chen YC, Wang ST. Effects of Testosterone Replacement Therapy on Muscle Strength in Older Men with Low to Low-Normal Testosterone Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gerontology*. 2023;69(10):1157-66. doi:10.1159/000532062
194. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clinical Endocrinology*. septiembre de 2005;63(3):280-93. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02339.x
195. Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uraga MV, et al. Testosterone Use in Men and Its Effects on Bone Health. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. junio de 2006;91(6):2011-6. doi:10.1210/jc.2006-0036
196. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, Barbonetti A, Sforza A, Mannucci E, et al. The Role of testosterone treatment in patients with metabolic disorders. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2 de septiembre de 2021;14(9):1091-103. doi:10.1080/17512433.2021.1938548
197. Fan Y, Wei F, Lang Y, Liu Y. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. enero de 2016;27(1):219-28. doi:10.1007/s00198-015-3279-7
198. Wang J, You W, Jing Z, Wang R, Fu Z, Wang Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with diabetes: a meta-analysis of cohort studies. *International Orthopaedics (SICOT)*. junio de 2016;40(6):1299-307. doi:10.1007/s00264-016-3146-y
199. Ng Tang Fui M, Hoermann R, Bracken K, Handelsman DJ, Inder WJ, Stuckey BGA, et al. Effect of Testosterone Treatment on Bone Microarchitecture and Bone Mineral Density in Men: A 2-Year RCT. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 13 de julio de 2021;106(8):e3143-58. doi:10.1210/clinem/dgab149
200. Rochira V, Antonio L, Vanderschueren D. EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological outpatient clinic. *Andrology*. marzo de 2018;6(2):272-85. doi:10.1111/andr.12470
201. Snyder PJ, Bauer DC, Ellenberg SS, Cauley JA, Buhr KA, Bhasin S, et al. Testosterone Treatment and Fractures in Men with Hypogonadism. *N Engl J Med*. 18 de enero de 2024;390(3):203-11. doi:10.1056/NEJMoa2308836
202. Salonia A. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Paris, 2024.
203. Rosen RC, Wu F, Behre HM, Porst H, Meuleman EJH, Maggi M, et al. Quality of Life and Sexual Function Benefits of Long-Term Testosterone Treatment: Longitudinal Results From the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME). *The Journal of Sexual*

- Medicine. 1 de septiembre de 2017;14(9):1104-15. doi:10.1016/j.jsxm.2017.07.004
204. Smith JB, Rosen J, Colbert A. Low Serum Testosterone in Outpatient Psychiatry Clinics: Addressing Challenges to the Screening and Treatment of Hypogonadism. *Sexual Medicine Reviews*. enero de 2018;6(1):69-76. doi:10.1016/j.sxmr.2017.08.007
 205. Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Ellenberg SS, Gill TM, Shumaker SA, et al. Testosterone Treatment and Cognitive Function in Older Men With Low Testosterone and Age-Associated Memory Impairment. *JAMA*. 21 de febrero de 2017;317(7):717. doi:10.1001/jama.2016.21044
 206. Corona G, Guaraldi F, Rastrelli G, Sforza A, Maggi M. Testosterone Deficiency and Risk of Cognitive Disorders in Aging Males. *World J Mens Health*. 2021;39(1):9. doi:10.5534/wjmh.200017
 207. Tan S, Sohrabi HR, Weinborn M, Tegg M, Bucks RS, Taddei K, et al. Effects of Testosterone Supplementation on Separate Cognitive Domains in Cognitively Healthy Older Men: A Meta-analysis of Current Randomized Clinical Trials. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. noviembre de 2019;27(11):1232-46. doi:10.1016/j.jagp.2019.05.008
 208. Buskberg CR, Gravholt CH, Dalby HR, Amidi A, Zachariae R. Testosterone Supplementation and Cognitive Functioning in Men—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the Endocrine Society*. 1 de agosto de 2019;3(8):1465-84. doi:10.1210/js.2019-00119
 209. Walther A, Breidenstein J, Miller R. Association of Testosterone Treatment With Alleviation of Depressive Symptoms in Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1 de enero de 2019;76(1):31. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.2734
 210. Amanatkar HR, Chibnall JT, Seo BW, Manepalli JN, Grossberg GT. Impact of exogenous testosterone on mood: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ann Clin Psychiatry*. 2014;26:19-32.
 211. Zarrouf FA, Artz S, Griffith J, Sirbu C, Kommor M. Testosterone and Depression: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Psychiatric Practice*. julio de 2009;15(4):289-305. doi:10.1097/01.pra.0000358315.88931.fc
 212. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and Biochemical Assessment of Hypogonadism in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 de abril de 2007;30(4):911-7. doi:10.2337/dc06-1426
 213. Nian Y, Ding M, Hu S, He H, Cheng S, Yi L, et al. Testosterone replacement therapy improves health-related quality of life for patients with late-onset hypogonadism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Andrologia*. mayo de 2017;49(4):e12630. doi:10.1111/and.12630

214. Artz AS, Stephens-Shields AJ, Bhasin S, Ellenberg SS, Cohen HJ, Snyder PJ. Markers of Iron Flux during Testosterone-Mediated Erythropoiesis in Older Men with Unexplained or Iron-Deficiency Anemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de noviembre de 2020;105(11):3396-403. doi:10.1210/clinem/dgaa521
215. Zitzmann M, Cremers JF, Krallmann C, Kliesch S. The HEAT-Registry (HEmatopoietic Affection by Testosterone): comparison of a transdermal gel vs long-acting intramuscular testosterone undecanoate in hypogonadal men. *The Aging Male*. 31 de diciembre de 2022;25(1):134-44. doi:10.1080/13685538.2022.2063830
216. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, Kannel WB. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease—The Framingham Study: A 34-year follow-up. *American Heart Journal*. marzo de 1994;127(3):674-82. doi:10.1016/0002-8703(94)90679-3
217. Brown DW, Giles WH, Croft JB. Hematocrit and the risk of coronary heart disease mortality. *American Heart Journal*. octubre de 2001;142(4):657-63. doi:10.1067/mhj.2001.118467
218. PUDDU, Paolo Emilio, LANTI, Mariapoala, MENOTTI, Alessandro, MANCINI, Mario, ZANCHETTI, Alberto, CIRILLO, Massimo, et al. Red blood cell count in short-term prediction of cardiovascular disease incidence in the Gubbio population Study. *Acta Cardiologica*. 2002;(3):177-85. doi:10.2143/AC.57.3.2005387
219. Boffetta P, Islami F, Vedanthan R, Pourshams A, Kamangar F, Khademi H, et al. A U-shaped relationship between haematocrit and mortality in a large prospective cohort study. *International Journal of Epidemiology*. abril de 2013;42(2):601-15. doi:10.1093/ije/dyt013
220. Rambhatla A, Mills JN, Rajfer J. The Role of Estrogen Modulators in Male Hypogonadism and Infertility. *Rev Urol*. 2016;18:66.
221. Colpi GM, Francavilla S, Haidl G, Link K, Behre HM, Goulis DG, et al. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. *Andrology*. julio de 2018;6(4):513-24. doi:10.1111/andr.12502
222. Grimes DA, Lopez LM, Gallo MF, Halpern V, Nanda K, Schulz KF. Steroid hormones for contraception in men. Cochrane Fertility Regulation Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 14 de marzo de 2012;2012(3). doi:10.1002/14651858.CD004316.pub4
223. Liu PY, Swerdloff RS, Anawalt BD, Anderson RA, Bremner WJ, Elliesen J, et al. Determinants of the Rate and Extent of Spermatogenic Suppression during Hormonal Male Contraception: An Integrated Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de mayo de 2008;93(5):1774-83. doi:10.1210/jc.2007-2768

224. Ly LP, Liu PY, Handelsman DJ. Rates of suppression and recovery of human sperm output in testosterone-based hormonal contraceptive regimens*. *Human Reproduction*. 1 de junio de 2005;20(6):1733-40. doi:10.1093/humrep/deh834
225. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. Adverse Events Associated With Testosterone Replacement in Middle-Aged and Older Men: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1 de noviembre de 2005;60(11):1451-7. doi:10.1093/gerona/60.11.1451
226. Cui Y, Zong H, Yan H, Zhang Y. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. junio de 2014;17(2):132-43. doi:10.1038/pcan.2013.60
227. Cui Y, Zhang Y. The Effect of Androgen-replacement Therapy on Prostate Growth: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology*. noviembre de 2013;64(5):811-22. doi:10.1016/j.eururo.2013.03.042
228. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, et al. Adverse Effects of Testosterone Therapy in Adult Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. junio de 2010;95(6):2560-75. doi:10.1210/jc.2009-2575
229. Guo C, Gu W, Liu M, Peng B, Yao X, Yang B, et al. Efficacy and safety of testosterone replacement therapy in men with hypogonadism: A meta-analysis study of placebo-controlled trials. *Experimental and Therapeutic Medicine*. marzo de 2016;11(3):853-63. doi:10.3892/etm.2015.2957
230. Permpongkosol S, Khupulsup K, Leelaphiwat S, Pavavattananusorn S, Thongpradit S, Petchthong T. Effects of 8-Year Treatment of Long-Acting Testosterone Undecanoate on Metabolic Parameters, Urinary Symptoms, Bone Mineral Density, and Sexual Function in Men with Late-Onset Hypogonadism. *The Journal of Sexual Medicine*. 1 de agosto de 2016;13(8):1199-211. doi:10.1016/j.jsxm.2016.06.003
231. Okada K, Miyake H, Ishida T, Sumii K, Enatsu N, Chiba K, et al. Improved Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Testosterone Replacement Therapy in Japanese Men With Late-Onset Hypogonadism. *Am J Mens Health*. septiembre de 2018;12(5):1403-8. doi:10.1177/1557988316652843
232. Kohn TP, Mata DA, Ramasamy R, Lipshultz LI. Effects of Testosterone Replacement Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology*. junio de 2016;69(6):1083-90. doi:10.1016/j.eururo.2016.01.043
233. Rastrelli G, Vignozzi L, Corona G, Maggi M. Testosterone and Benign Prostatic Hyperplasia. *Sexual Medicine Reviews*. abril de 2019;7(2):259-71. doi:10.1016/j.sxmr.2018.10.006

234. Lopez DS, Advani S, Tsilidis KK, Wang R, Canfield S. Endogenous and exogenous testosterone and prostate cancer: decreased-, increased- or null-risk? *Transl Androl Urol.* junio de 2017;6(3):566-79. doi:10.21037/tau.2017.05.35
235. Watts EL, Appleby PN, Perez-Cornago A, Bueno-de-Mesquita HB, Chan JM, Chen C, et al. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *European Urology.* noviembre de 2018;74(5):585-94. doi:10.1016/j.eururo.2018.07.024
236. Muller RL, Gerber L, Moreira DM, Andriole G, Castro-Santamaria R, Freedland SJ. Serum Testosterone and Dihydrotestosterone and Prostate Cancer Risk in the Placebo Arm of the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events Trial. *European Urology.* noviembre de 2012;62(5):757-64. doi:10.1016/j.eururo.2012.05.025
237. San Francisco IF, Rojas PA, DeWolf WC, Morgentaler A. Low free testosterone levels predict disease reclassification in men with prostate cancer undergoing active surveillance. *BJU International.* agosto de 2014;114(2):229-35. doi:10.1111/bju.12682
238. Boyle P, Koechlin A, Bota M, d'Onofrio A, Zaridze DG, Perrin P, et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate-specific antigen (PSA) level: a meta-analysis. *BJU International.* noviembre de 2016;118(5):731-41. doi:10.1111/bju.13417
239. Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of Prostate Cancer in Hypogonadal Men Receiving Testosterone Therapy: Observations from 5-Year Median Followup of 3 Registries. *Journal of Urology.* enero de 2015;193(1):80-6. doi:10.1016/j.juro.2014.06.071
240. Wallis CJD, Lo K, Lee Y, Krakowsky Y, Garbens A, Satkunasivam R, et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* junio de 2016;4(6):498-506. doi:10.1016/S2213-8587(16)00112-1
241. Al-Zoubi RM, Yassin AA, Alwani M, Al-Qudimat A, Aboumarzouk OM, Zarour A, et al. A systematic review on the latest developments in testosterone therapy: Innovations, advances, and paradigm shifts. *Arab Journal of Urology.* 3 de julio de 2021;19(3):370-5. doi:10.1080/2090598X.2021.1959260
242. Davidson E, Morgentaler A. Testosterone Therapy and Prostate Cancer. *Urologic Clinics of North America.* mayo de 2016;43(2):209-16. doi:10.1016/j.ucl.2016.01.007
243. Gray H, Seltzer J, Talbert RL. Recurrence of prostate cancer in patients receiving testosterone supplementation for hypogonadism. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 1 de abril de 2015;72(7):536-41. doi:10.2146/ajhp140128

244. Teeling F, Raison N, Shabbir M, Yap T, Dasgupta P, Ahmed K. Testosterone Therapy for High-risk Prostate Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*. abril de 2019;126:16-23. doi:10.1016/j.urology.2018.07.064
245. Kardoust Parizi M, Abufaraj M, Fajkovic H, Kimura S, Iwata T, D'Andrea D, et al. Oncological safety of testosterone replacement therapy in prostate cancer survivors after definitive local therapy: A systematic literature review and meta-analysis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. octubre de 2019;37(10):637-46. doi:10.1016/j.urolonc.2019.06.007
246. Lenfant L, Leon P, Cancel-Tassin G, Audouin M, Staerman F, Rouprêt M, et al. Testosterone replacement therapy (TRT) and prostate cancer: An updated systematic review with a focus on previous or active localized prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. agosto de 2020;38(8):661-70. doi:10.1016/j.urolonc.2020.04.008
247. Balbontin FG, Moreno SA, Bley E, Chacon R, Silva A, Morgentaler A. Long-acting testosterone injections for treatment of testosterone deficiency after brachytherapy for prostate cancer. *BJU International*. julio de 2014;114(1):125-30. doi:10.1111/bju.12668
248. Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men at High Risk for Prostate Cancer: Results of 1 Year of Treatment in Men With Prostatic Intraepithelial Neoplasia. *Journal of Urology*. diciembre de 2003;170(6):2348-51. doi:10.1097/01.ju.0000091104.71869.8e
249. Madaeva IM, Berdina ON, Semenova NV, Madaev VV, Rychkova LV, Kolesnikova LI. Obstructive sleep apnea syndrome and age-related hypohonadism. *Z nevrologii i psikiatrii im SS Korsakova*. 2017;117(4. Vyp. 2):79. doi:10.17116/jnevro20171174279-83
250. Hoyos CM, Yee BJ, Phillips CL, Machan EA, Grunstein RR, Liu PY. Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled trial. *European Journal of Endocrinology*. octubre de 2012;167(4):531-41. doi:10.1530/EJE-12-0525
251. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies. *The Journal of Sexual Medicine*. 1 de septiembre de 2018;15(9):1260-71. doi:10.1016/j.jsxm.2018.06.012
252. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, Asif S, Jones TH, Channer KS. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart*. 1 de noviembre de 2010;96(22):1821-5. doi:10.1136/hrt.2010.195412
253. Kloner RA, Carson C, Dobs A, Kopecky S, Mohler ER. Testosterone and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. febrero de 2016;67(5):545-57. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.005

254. Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, Moncada I, et al. Testosterone Replacement in Hypogonadal Men With Type 2 Diabetes and/or Metabolic Syndrome (the TIMES2 Study). *Diabetes Care*. 1 de abril de 2011;34(4):828-37. doi:10.2337/dc10-1233
255. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJG, Giltay EJ, Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clinical Endocrinology*. noviembre de 2010;73(5):602-12. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03845.x
256. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *eur j endocrinol*. junio de 2006;154(6):899-906. doi:10.1530/eje.1.02166
257. Haring R, Volzke H, Steveling A, Krebs A, Felix SB, Schofl C, et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *European Heart Journal*. 2 de junio de 2010;31(12):1494-501. doi:10.1093/eurheartj/ehq009
258. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, et al. Endogenous Testosterone and Mortality Due to All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer in Men: European Prospective Investigation Into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation*. 4 de diciembre de 2007;116(23):2694-701. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719005
259. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low Serum Testosterone and Mortality in Older Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de enero de 2008;93(1):68-75. doi:10.1210/jc.2007-1792
260. Vikan T, Schirmer H, Njølstad I, Svartberg J. Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Tromsø Study. *European Journal of Endocrinology*. septiembre de 2009;161(3):435-42. doi:10.1530/EJE-09-0284
261. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR. Low Serum Testosterone and Mortality in Male Veterans. *Arch Intern Med*. 14 de agosto de 2006;166(15):1660. doi:10.1001/archinte.166.15.1660
262. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *European Journal of Endocrinology*. noviembre de 2011;165(5):687-701. doi:10.1530/EJE-11-0447
263. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, Orwoll E, Labrie F, Karlsson MK, et al. High Serum Testosterone Is Associated With Reduced Risk of Cardiovascular Events in Elderly Men. *Journal of the American College of Cardiology*. octubre de 2011;58(16):1674-81. doi:10.1016/j.jacc.2011.07.019

264. Soisson V, Brailly-Tabard S, Helmer C, Rouaud O, Ancelin ML, Zerhouni C, et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: The French 3C cohort study. *Maturitas*. julio de 2013;75(3):282-8. doi:10.1016/j.maturitas.2013.04.012
265. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Cauley JA, et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med*. 18 de febrero de 2016;374(7):611-24. doi:10.1056/NEJMoa1506119
266. Hackett G, Cole N, Bhartia M, Kennedy D, Raju J, Wilkinson P, et al. Testosterone Replacement Therapy Improves Metabolic Parameters in Hypogonadal Men with Type 2 Diabetes but Not in Men with Coexisting Depression: The BLAST Study. *The Journal of Sexual Medicine*. 1 de marzo de 2014;11(3):840-56. doi:10.1111/jsm.12404
267. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O'Connell MDL, Adams JE, Oldham JA, et al. Effects of Testosterone on Muscle Strength, Physical Function, Body Composition, and Quality of Life in Intermediate-Frail and Frail Elderly Men: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. febrero de 2010;95(2):639-50. doi:10.1210/jc.2009-1251
268. English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-Dose Transdermal Testosterone Therapy Improves Angina Threshold in Men With Chronic Stable Angina: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Circulation*. 17 de octubre de 2000;102(16):1906-11. doi:10.1161/01.CIR.102.16.1906
269. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, Van Beek EJR, Jones TH, Channer KS. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *European Heart Journal*. 1 de enero de 2006;27(1):57-64. doi:10.1093/eurheartj/ehi443
270. Mathur A, Malkin C, Saeed B, Muthusamy R, Jones TH, Channer K. Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men. *European Journal of Endocrinology*. septiembre de 2009;161(3):443-9. doi:10.1530/EJE-09-0092
271. Shores MM, Walsh TJ, Korpak A, Krakauer C, Forsberg CW, Fox AE, et al. Association Between Testosterone Treatment and Risk of Incident Cardiovascular Events Among US Male Veterans With Low Testosterone Levels and Multiple Medical Comorbidities. *JAHA*. 7 de septiembre de 2021;10(17):e020562. doi:10.1161/JAHA.120.020562
272. EMA. No consistent evidence of an increased risk of heart problems with testosterone medicines. 2014. Located at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/no-consistent-evidence-increased-risk-heart-problems-testosterone-medicines>

273. Alexander GC, Iyer G, Lucas E, Lin D, Singh S. Cardiovascular Risks of Exogenous Testosterone Use Among Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine*. marzo de 2017;130(3):293-305. doi:10.1016/j.amjmed.2016.09.017
274. Albert SG, Morley JE. Testosterone therapy, association with age, initiation and mode of therapy with cardiovascular events: a systematic review. *Clinical Endocrinology*. septiembre de 2016;85(3):436-43. doi:10.1111/cen.13084
275. Hudson J, Cruickshank M, Quinton R, Aucott L, Aceves-Martins M, Gillies K, et al. Adverse cardiovascular events and mortality in men during testosterone treatment: an individual patient and aggregate data meta-analysis. *The Lancet Healthy Longevity*. junio de 2022;3(6):e381-93. doi:10.1016/S2666-7568(22)00096-4
276. Corona G, Rastrelli G, Maggi M. Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: Systematic review and meta-analysis of TRT outcomes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. agosto de 2013;27(4):557-79. doi:10.1016/j.beem.2013.05.002
277. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Testosterone and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Interventional Studies. *The Journal of Sexual Medicine*. 1 de junio de 2018;15(6):820-38. doi:10.1016/j.jsxm.2018.04.641
278. Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, Mitchell LM, Basaria S, Boden WE, et al. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy. *N Engl J Med*. 13 de julio de 2023;389(2):107-17. doi:10.1056/NEJMoa2215025
279. Ayele HT, Brunetti VC, Renoux C, Tagalakis V, Filion KB. Testosterone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Thrombosis Research*. marzo de 2021;199:123-31. doi:10.1016/j.thromres.2020.12.029
280. Rastrelli G, Dicuio M, Reismann Y, Sforza A, Maggi M, Corona G. Cardiovascular impact of testosterone therapy for hypogonadism. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2 de septiembre de 2018;16(9):617-25. doi:10.1080/14779072.2018.1510314
281. Handelsman DJ, Grossmann M, Yeap BB, Stuckey BGA, Shankara-Narayana N, Conway AJ, et al. Long-term Outcomes of Testosterone Treatment in Men: A T4DM Postrandomization Observational Follow-up Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 21 de diciembre de 2023;109(1):e25-31. doi:10.1210/clinem/dgad485
282. Basaria S, Harman SM, Travison TG, Hodis H, Tsitouras P, Budoff M, et al. Effects of Testosterone Administration for 3 Years on Subclinical Atherosclerosis Progression in Older Men With Low or Low-Normal Testosterone Levels: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 11 de agosto de 2015;314(6):570. doi:10.1001/jama.2015.8881

283. Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, Mohler ER, Wenger NK, Bhasin S, et al. Testosterone Treatment and Coronary Artery Plaque Volume in Older Men With Low Testosterone. *JAMA*. 21 de febrero de 2017;317(7):708. doi:10.1001/jama.2016.21043
284. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, et al. Effect of Long-Acting Testosterone Treatment on Functional Exercise Capacity, Skeletal Muscle Performance, Insulin Resistance, and Baroreflex Sensitivity in Elderly Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. septiembre de 2009;54(10):919-27. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.078
285. Pugh PJ. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart*. 1 de abril de 2004;90(4):446-7. doi:10.1136/hrt.2003.014639
286. Sharma R, Oni OA, Gupta K, Chen G, Sharma M, Dawn B, et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J*. 21 de octubre de 2015;36(40):2706-15. doi:10.1093/eurheartj/ehv346
287. Smith AM, English KM, Malkin CJ, Jones RD, Jones TH, Channer KS. Testosterone does not adversely affect fibrinogen or tissue plasminogen activator (tPA) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels in 46 men with chronic stable angina. *eur j endocrinol*. febrero de 2005;152(2):285-91. doi:10.1530/eje.1.01848
288. Roach REJ, Cannegieter SC, Lijfering WM. Differential risks in men and women for first and recurrent venous thrombosis: the role of genes and environment. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. octubre de 2014;12(10):1593-600. doi:10.1111/jth.12678
289. Baillargeon J, Urban RJ, Morgentaler A, Glueck CJ, Baillargeon G, Sharma G, et al. Risk of Venous Thromboembolism in Men Receiving Testosterone Therapy. *Mayo Clinic Proceedings*. agosto de 2015;90(8):1038-45. doi:10.1016/j.mayocp.2015.05.012
290. Martinez C, Suissa S, Rietbrock S, Katholing A, Freedman B, Cohen AT, et al. Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ*. 30 de noviembre de 2016;i5968. doi:10.1136/bmj.i5968
291. Svartberg J, Brækkan SK, Laughlin GA, Hansen JB. Endogenous sex hormone levels in men are not associated with risk of venous thromboembolism: the Tromsø study. *European Journal of Endocrinology*. mayo de 2009;160(5):833-8. doi:10.1530/EJE-08-0888
292. Sharma R, Oni OA, Chen G, Sharma M, Dawn B, Sharma R, et al. Association Between Testosterone Replacement Therapy and the Incidence of DVT and Pulmonary Embolism. *Chest*. septiembre de 2016;150(3):563-71. doi:10.1016/j.chest.2016.05.007

293. Fentiman IS. The endocrinology of male breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. junio de 2018;25(6):R365-73. doi:10.1530/ERC-18-0117
294. Giordano SH. Breast Cancer in Men. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 14 de junio de 2018;378(24):2311-20. doi:10.1056/NEJMra1707939
295. Corona G, Dicuio M, Rastrelli G, Maseroli E, Lotti F, Sforza A, et al. Testosterone Treatment and Cardiovascular and Venous Thromboembolism Risk: What is 'New'? *Journal of Investigative Medicine*. agosto de 2017;65(6):964-73. doi:10.1136/jim-2017-000411
296. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. junio de 2010;95(6):2536-59. doi:10.1210/jc.2009-2354
297. Khera M, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, et al. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations from the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *The Journal of Sexual Medicine*. 1 de diciembre de 2016;13(12):1787-804. doi:10.1016/j.jsxm.2016.10.009
298. Carré JM, Geniole SN, Ortiz TL, Bird BM, Videto A, Bonin PL. Exogenous Testosterone Rapidly Increases Aggressive Behavior in Dominant and Impulsive Men. *Biological Psychiatry*. agosto de 2017;82(4):249-56. doi:10.1016/j.biopsych.2016.06.009
299. Saad F, Aversa A, Isidori AM, Zafalon L, Zitzmann M, Gooren L. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *European Journal of Endocrinology*. noviembre de 2011;165(5):675-85. doi:10.1530/EJE-11-0221
300. Ory J, Nackeeran S, Balaji NC, Hare JM, Ramasamy AR. Secondary Polycythemia in Men Receiving Testosterone Therapy Increases Risk of Major Adverse Cardiovascular Events and Venous Thromboembolism in the First Year of Therapy. *Journal of Urology*. junio de 2022;207(6):1295-301. doi:10.1097/JU.0000000000002437
301. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. mayo de 2018;32(5):1057-69. doi:10.1038/s41375-018-0077-1
302. Dean JD, McMahon CG, Guay AT, Morgentaler A, Althof SE, Becher EF, et al. The International Society for Sexual Medicine's Process of Care for the Assessment and Management of Testosterone Deficiency in Adult Men. *The Journal of Sexual Medicine*. 1 de agosto de 2015;12(8):1660-86. doi:10.1111/jsm.12952

303. Cornford P. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Paris, 2024.
304. Watts NB, Lewiecki EM, Bonnick SL, Laster AJ, Binkley N, Blank RD, et al. Clinical Value of Monitoring BMD in Patients Treated With Bisphosphonates for Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1 de octubre de 2009;24(10):1643-6. doi:10.1359/jbmr.090818
305. Antonio L, Wu FCW, O'Neill TW, Pye SR, Ahern TB, Laurent MR, et al. Low Free Testosterone Is Associated with Hypogonadal Signs and Symptoms in Men with Normal Total Testosterone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. julio de 2016;101(7):2647-57. doi:10.1210/jc.2015-4106
306. Lehtihet M, Arver S, Bartuseviciene I, Pousette Å. S-testosterone decrease after a mixed meal in healthy men independent of SHBG and gonadotrophin levels. *Andrologia*. diciembre de 2012;44(6):405-10. doi:10.1111/j.1439-0272.2012.01296.x
307. Kirby M, David J. Opiate induced Hypogonadism. In: Hackett GI, Kirby M, editors. *Testosterone in cardiometabolic and other diseases*. Torino: Minerva Medica; 2022.
308. Tajar A, McBeth J, Lee DM, Macfarlane GJ, Huhtaniemi IT, Finn JD, et al. Elevated levels of gonadotrophins but not sex steroids are associated with musculoskeletal pain in middle-aged and older European men. *Pain*. julio de 2011;152(7):1495-501. doi:10.1016/j.pain.2011.01.048

Tabla 1. Resumen de las recomendaciones diagnósticas y despistaje del hipogonadismo masculino asociado a la edad.

Recomendación	Nivel de evidencia
El diagnóstico de hipogonadismo masculino asociado a la edad requiere la presencia de síntomas y signos sugestivos de deficiencia de testosterona.	1⊕⊕⊕⊕
La presencia de disminución de las erecciones matutinas, menor deseo sexual y disfunción eréctil se asocian a disminución de los niveles de testosterona, con valores de TT < 11 nmol/L (<320 ng/dL).	1⊕⊕⊕⊕
Debemos descartar depresión, hipotiroidismo y alcoholismo crónico, así como uso de medicaciones que puedan estar contribuyendo tanto a los síntomas como a una disminución de los niveles de testosterona.	1⊕⊕⊕⊕
No se recomienda el uso de cuestionarios estructurados para el despistaje de hipogonadismo asociado a la edad en varones sanos.	1⊕⊕⊕⊕
Para el diagnóstico del hipogonadismo asociado a la edad, se recomienda medir la TT en suero por la mañana y en ayunas.	1⊕⊕⊕⊕
Los resultados bajos deben confirmarse con una segunda medición al menos 2-4 semanas después de la primera.	1⊕⊕⊕⊕
La espectrometría de masas es el gold standard para la determinación de TT en suero. Los inmunoanálisis bien validados son también aceptables para el diagnóstico del hipogonadismo asociado a la edad.	1⊕⊕⊕⊕
Se recomienda que cada laboratorio defina sus propios intervalos de referencia para la testosterona en suero. Como alternativa, pueden adoptarse los de la bibliografía obtenidos con el mismo método y población similar.	1⊕⊕⊕⊕
Se recomienda calcular la TL mediante fórmulas basadas en las concentraciones de TT, SHBG y albúmina (TLC).	1⊕⊕⊕⊕
No se aconseja la determinación de dihidrotestosterona en suero ni de testosterona en saliva para la valoración del hipogonadismo masculino asociado a la edad.	1⊕⊕⊕⊕
Debe realizarse despistaje del hipogonadismo masculino en el caso que el paciente presente signos y síntomas compatibles asociado a bajos niveles de TT en ayunas y habiéndose descartado comorbilidades como la obesidad o el uso de fármacos que disminuyan la biodisponibilidad o acción de la testosterona.	1⊕⊕⊕⊕
Valores de TT > 12 nmol/l (346 ng/dL) descartaría la presencia de hipogonadismo masculino, valores	1⊕⊕⊕⊕

<i>inferiores a 8 nmol/l (230 ng/dL) harían el diagnóstico probable y valores entre 8-12 nmol/L (230-346 ng/dL) precisan ser evaluados y estudiar la testosterona libre calculada.</i>	
• Se considerará TLc baja (TLc <6,5 ng/dL ó 225 pmol/L) en contexto de TT <12 nmol/L (346 ng/dL) como sugestiva de hipogonadismo.	1⊕⊕⊕○
• Ante la sospecha de hipogonadismo se solicitará PRL y LH. Valores de LH >10 UI/L se orientarán como sugestivos de hipogonadismo primario, mientras que valores <5 UI/L serían sugestivos de hipogonadismo secundario.	1⊕⊕⊕○
• Se recomienda la realización de RMN hipofisaria en el caso de varones con hipogonadismo secundario con valores de TT inferiores a 6 nmol/L (173 ng/dL) o con niveles de prolactina elevados o que asocian síntomas como cefalea y/o alteraciones visuales o la presencia de déficits hormonales a nivel de hipófisis anterior.	1⊕⊕⊕○

TT: testosterona total; TL: testosterona libre; TLc: testosterona libre calculada; RMN: resonancia magnética nuclear

Tabla 2. Causas de concentraciones bajas y elevadas de SHBG.

SHBG baja	SHBG elevada
Obesidad	Edad
DM2	Hepatopatía
Andrógenos	VIH
Glucocorticoides	Hipertiroidismo
Insuficiencia renal	Déficit energético
Cirrosis descompensada	Alcohol
Hipotiroidismo	Anticonvulsivantes
Acromegalia	Estrógenos
Polimorfismos gen SHBG	Polimorfismos gen SHBG

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; VIH; virus de la inmunodeficiencia humana; SHBG: sex-hormone binding protein

Tabla 3. Puntos de corte para testosterona total y testosterona libre calculada de las distintas sociedades

Sociedad científica	Punto corte TT	Punto corte TLc	Combinación
EAU 2025 (European Association of Urology) (26)	<345 ng/dL (12 nmol/L)		
ICSM 2024 (Fifth International Consultation on Sexual Medicine)(297)	<345 ng/dL (12 nmol/L)		
EMAS 2023 (European Menopause and Andropause Society) (192)	<231 ng/dL (8 nmol/L) ó		TT 231-345 ng/dL (8-12 nmol/L) y TLc <6,5 ng/dL (225 pmol/L)
BSSM 2023 (British Society for Sexual Medicine) (166)	<345 ng/dL (12 nmol/L) ó	TLc <6,5 ng/dL (225 pmol/L) (305) ó	TT 231-404 ng/dL (8-14 nmol/L) (tratamiento de prueba 6 meses) (306) ó; TT <404 ng/dL (14 nmol/L) en prediabéticos (para

			evitar la progresión a DM2) (180) ó; Elevación de LH y testosterona total normal o en el cuartil más bajo de la normalidad (307,308)
EAA/ESE 2020 (European Academy of Andrology) (41)	<231 ng/dL (8 nmol/L) ó		TT 231-345 ng/dL (8-12 nmol/L) y TLc <6,5 ng/dL (225 pmol/L)
ES 2018 (Endocrine Society) (84)	<264 ng/dL (9,2 nmol/L) ó		TT >264 ng/dL (9,2 nmol/L) y TL baja (según valores de referencia del laboratorio)
AUA 2018 (American Urological Association) (86)	<300 ng/dL		
ISSM 2015 (International Society of Sexual Medicine) (302)	<300 ng/dL		

TT: testosterona total; TL: testosterona libre; TLc: testosterona libre calculada, DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Tabla 4. Etiología del Hipogonadismo masculino primario

CAUSAS ORGÁNICAS	
CONGÉNITAS	- Síndrome de Klinefelter (47XXY, 48, XXXY y 46, XY/47, XXY mosaico) - Otras alteraciones cromosómicas: 46,XY/XO, 47,XXY, microdeleciones específicas del brazo largo del cromosoma Y - Defectos de la síntesis de testosterona:

	alteraciones en 3 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17 α-hidroxilasa, 17 betahidroxisteroide deshidrogenasa - Mutaciones en los genes de los receptores de FSH y LH - Restos de tumores adrenales testiculares - Disgenesias gonadales - Distrofia miotónica - Anorquia - Criptorquidia
ADQUIRIDAS	- Torsión testicular - Trauma testicular - Orquitis - Varicocele - Quimioterapia: ciclofosfamida, clorambucil, cisplatino, and busulfan - Radioterapia - Cirugía
CAUSAS FUNCIONALES	
- Fármacos: glucocorticoides, mitotano, metirapona, ketoconazol, aminogluteimida - Fallo multiorgánico - Enfermedades sistémicas crónicas: cirrosis, VIH, enfermedad renal cónica - Envejecimiento - Síndrome de Cushing - Abuso de tóxicos: alcohol - Disruptores endocrinos: dibromocloropropano	

FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante

Tabla 5. Etiología del Hipogonadismo masculino secundario

CAUSAS ORGÁNICAS	
CONGÉNITAS	- Hemocromatosis - Síndrome de Kallman - Quiste de la bolsa de Rathke

	- Hipogonadismo hipogonadotrofo idiopático aislado - Déficit congénito de GnRH - Mutaciones en la leptina/receptor leptina - Mutaciones en subunidad β LH/FSH
ADQUIRIDAS	- Adenomas hipofisarios - Tumores hipotalámicos (tumores germinales, craneofaringiomas) - Patología del tallo hipofisario - Apoplejía hipofisaria - Cirugía hipotálamo-hipofisaria - Radioterapia craneal o hipofisaria - Traumatismo cerebral - Procesos infecciosos o inflamatorios: sarcoidosis, hipofisitis linfocítica, histiocitosis de células de Langerhans, lesiones granulomatosas - Exceso de hierro
CAUSAS FUNCIONALES	
- Obesidad - DM2 - Síndrome de apnea obstructiva del sueño - SIDA/VIH - Enfermedad aguda o crítica - Malnutrición - Ejercicio extremo, anorexia nerviosa - Fármacos: acetato de ciproterona, análogos GnRH, psicótropos, esteroides anabolizantes, opioides, glucocorticoides - Abuso de drogas: cannabis.	

FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; DM2: Diabetes mellitus tipo 2

Tabla 6. Causas de resistencia a los andrógenos/Disminución de la biodisponibilidad de la testosterona

CAUSAS ORGÁNICAS
CONGÉNITAS: - PAI (Insensibilidad parcial a los andrógenos), CAI (Insensibilidad completa a los andrógenos) - Enfermedad de Kennedy - Déficit de aromatasa - Déficit de 5α- reductada tipo II - Déficit de 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo III
CAUSAS FUNCIONALES
- Incremento de niveles de SHBG - Fármacos que bloquean actividad de la 5α- reductasa: finasteride, dutasteride - Fármacos que producen bloqueo del receptor androgénico: • Antiandrógenos esteroides: acetato de ciproterona, espironolactona • Antiandrógenos no esteroideos: bicalutamida, flutamida, nilutamida

SHBG: sex-hormone binding protein

Tabla 7. Resumen de las recomendaciones de manejo terapéutico del hipogonadismo masculino asociado a la edad.

Recomendación	Nivel de evidencia
• <i>Antes de plantear el tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona deben realizarse una serie de recomendaciones en el paciente con diagnóstico de hipogonadismo masculino:</i> ○ <i>En general, deben indicarse cambios en el estilo de vida: dieta saludable, ejercicio físico y abandono del consumo de tóxicos.</i> ○ <i>Especial relevancia tienen los pacientes diagnosticados de hipogonadismo masculino funcional y que presentan sobrepeso u obesidad, en los cuales debe insistirse en la pérdida de peso antes de iniciar tratamiento farmacológico. Existe evidencia suficiente que sugiere la relación inversamente proporcional entre mayor pérdida de peso e incremento de las</i>	1 $\oplus\oplus\oplus\bigcirc$

concentraciones de testosterona. Hoy en día, podrían plantearse fármacos para el tratamiento de la obesidad como agonistas del receptor de GLP-1 o GLP-1/GIP. ○ También debe realizarse una evaluación exhaustiva de los fármacos y que puedan interferir potencialmente en la producción de testosterona (opiáceos, anabolizantes, glucocorticoides). La retirada o modificación de este perfil de fármacos debe realizarse siempre que sea posible.	
• En determinados pacientes adecuadamente seleccionados puede plantearse el tratamiento con testosterona de forma concomitante a las intervenciones sobre el estilo de vida, en el contexto de una valoración individualizada, valorando riesgos y beneficios y teniendo en cuenta la evidencia disponible. •	2⊕⊕⊕⊕
• En la elección del preparado para el tratamiento sustitutivo con testosterona en varones con hipogonadismo masculino asociado a la edad se deben tener en cuenta las preferencias del sujeto, situación clínica, coste y la disponibilidad del mismo.	1⊕⊕⊕⊕
• En relación a la dosis se debe considerar el descenso fisiológico de producción de testosterona asociado a la edad, compensado por una menor tasa de aclaramiento de la misma así como el mayor riesgo de desarrollo de efectos adversos frente a los sujetos jóvenes.	2⊕⊕⊕⊕
• El éster de testosterona de acción prolongada (undecanoato de testosterona) y los geles de testosterona son las formulaciones de testosterona más frecuentemente prescritas y aceptables en su uso actual.	2⊕⊕⊕⊕
• El undecanoato de testosterona administrado intramuscularmente a intervalos de 10 a 14 semanas proporciona concentraciones séricas de testosterona estables, esto lo hace ser la formulación preferida por la mayoría de los pacientes, aunque se asocia a un 20% de riesgo de eritrocitosis.	2⊕⊕⊕⊕
• El tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona en el hipogonadismo masculino asociado a la edad debería iniciarse como una prueba terapéutica por lo que podría ser más apropiado de inicio un preparado de acción corta, como los geles de testosterona, que un éster de testosterona de acción prolongada. En un intervalo de unos 6 meses reevaluar la idoneidad del preparado.	2⊕⊕⊕⊕
	2⊕⊕⊕⊕

En pacientes ancianos frágiles con múltiples comorbilidades, en los que los riesgos de efectos adversos son mayores, es aconsejable evitar niveles máximos de testosterona durante el tratamiento y asegurar un lavado rápido de testosterona tras la retirada del tratamiento en el caso de desarrollar efectos no deseados. Posteriormente, si se observa mejoría de la sintomatología y ausencia de desarrollo de efectos adversos, podría transitarse al éster de testosterona de acción prolongada, undecanoato de testosterona.	
El tratamiento con testosterona no debe emplearse en pacientes sin hipogonadismo.	1⊕⊕⊕⊕
El tratamiento con testosterona mejora la disfunción eréctil y la libido en sujetos con hipogonadismo.	1⊕⊕⊕⊕
El tratamiento con testosterona mejora otros síntomas sexuales como la frecuencia de encuentros sexuales, el orgasmo y la satisfacción global.	1⊕⊕⊕○
El tratamiento con testosterona parece mejorar la composición corporal y la resistencia a la insulina, además del perfil glucémico, sin embargo, no debe emplearse con el único objetivo de reducir el peso corporal o potenciar el estado cardiometabólico.	2⊕⊕○○
El tratamiento con testosterona mejora la densidad mineral ósea, aunque no se ha demostrado una reducción del riesgo de fracturas, es por ello por lo que no debe sustituir al tratamiento médico convencional de la osteoporosis.	1⊕⊕⊕⊕
El tratamiento con testosterona no debe emplearse para mejorar la función cognitiva, la vitalidad o la fuerza física en pacientes de edad avanzada, ni para prevenir su deterioro inherente a la edad.	1⊕⊕⊕○
El tratamiento con testosterona mejora los síntomas depresivos leves en pacientes con hipogonadismo, sin embargo, no debe sustituir al tratamiento médico convencional, en especial ante síntomas graves.	1⊕⊕⊕⊕
El tratamiento con testosterona está contraindicado en pacientes con hipogonadismo con deseo de fertilidad.	1⊕⊕⊕⊕
El efecto del tratamiento con testosterona en pacientes con síntomas urinarios graves es incierto, ya que estos pacientes suelen ser excluidos de los RCT.	2⊕⊕○○
El tratamiento con testosterona está contraindicado en pacientes con CaP no tratado o cáncer de mama.	1⊕⊕⊕⊕ y declaración de buena práctica clínica

• <i>Antes de iniciar el tratamiento con testosterona es recomendable valorar los niveles de PSA en pacientes de >40 años, discutiendo los riesgos y beneficios del cribado del CaP, involucrando al paciente en la toma de decisiones y considerando las directrices actuales para la población general.</i>	2⊕○○○ y declaración de buena práctica clínica
• <i>El tratamiento con testosterona no aumenta el riesgo de padecer CaP, aunque hay pocos estudios prospectivos a largo plazo.</i>	1⊕⊕⊕○
• <i>El tratamiento con testosterona en pacientes sometidos a prostatectomía radical sin evidencia de enfermedad activa (PSA <0,01 ng/mL tras 1 año de la cirugía) y bajo riesgo de recidiva bioquímica, puede emplearse en pacientes con hipogonadismo sintomáticos siempre y cuando se encuentren informados de la falta de datos relativos a la seguridad a largo plazo.</i>	2⊕⊕⊕○
• <i>No existe evidencia sobre una posible relación entre el tratamiento con testosterona y la incidencia o agravamiento de la apnea del sueño.</i>	2⊕⊕⊕○
• <i>No existe evidencia de que el tratamiento con testosterona cause un aumento de eventos cardiovasculares mayores, sin embargo, los factores de riesgo cardiovascular siempre deben ser valorados antes del inicio del tratamiento y adecuadamente controlados durante el seguimiento.</i>	1⊕⊕⊕⊕
• <i>Controlar la respuesta clínica a los 3, 6 y 12 meses tras inicio del tratamiento con testosterona, y posteriormente de manera anual.</i>	1⊕⊕⊕⊕
• <i>Controlar los niveles de hematocrito a los 3, 6 y 12 meses tras inicio del tratamiento con testosterona, y posteriormente de manera anual.</i>	1⊕⊕⊕⊕
• <i>Controlar los niveles de hematocrito cada 3 meses durante el primer año y posteriormente cada 6 meses, en pacientes con alto riesgo de desarrollar eritrocitosis</i>	1⊕⊕⊕⊕
• <i>Unos niveles de hematocrito >54% requieren el ajuste o retirada del tratamiento con testosterona o incluso venopunción y sangría. Una vez que los niveles de hematocrito se normalicen, el tratamiento puede reiniciarse a bajas dosis o cambiándolo a una preparación tópica.</i>	1⊕⊕⊕⊕
• <i>Controlar los niveles de testosterona y PSA a los 3, 6 y 12 meses tras inicio del tratamiento con testosterona, y posteriormente de manera anual</i>	2⊕○○○
• <i>El control de los niveles de PSA en pacientes sin antecedentes de cáncer de próstata debe seguir las</i>	1⊕⊕○○

<i>directrices aplicadas a la población general tras el primer año de tratamiento.</i>	
--	--

CaP: cáncer de próstata; GLP-1: glucagon-like-peptide-1; GIP: gastric inhibitory polypeptide; RCT: ensayo clínico aleatorizado.

Tabla 8. Características de los principales preparados de testosterona disponibles actualmente en nuestro entorno.

Principio activo	Vía	Presentación	Posología	Monitorización analítica	Observaciones
Cipionato de testosterona	Intramuscular	100 mg y 250 mg ampollas	250 mg cada 2-3 semanas	Mitad intervalo entre dosis	Fluctuaciones marcadas en los valores de testosterona Administración en centro sanitario
Undecanoato de testosterona	Intramuscular	1000 mg ampollas	1000 mg/12 semanas 2ª dosis a las 6 semanas	Final del intervalo entre dosis	Niveles séricos de testosterona estables Administración intramuscular profunda y lenta en centro sanitario, vigilancia 30'
Testosterona en gel	Transdérmica	-50 mg/5 g sobre -20 mg/g (2%), 1 pulso 23 mg de testosterona	- 50-100 mg/día (1-2 sobres/día) - 1-3 pulsos /día	Al menos 2 horas tras la última aplicación	Mejor simulación del ritmo circadiano. Riesgo de transferencia por contacto. Retirada inmediata si efectos 2º

Tabla 9. Contraindicaciones del tratamiento con testosterona

Contraindicaciones absolutas

- CaP localmente avanzado o metastásico
- Cáncer de mama (en hombres)
- Deseo de preservación de fertilidad
- Hematocrito $\geq 54\%$
- Insuficiencia cardíaca congestiva no controlada (New York Heart Association, NYHA clase III o IV)

Contraindicaciones relativas

- IPSS >19
- Hematocrito basal 48-50%
- PSA >4 ng/mL o PSA elevado no estudiado.
- Nódulo prostático o tacto rectal sospechoso no evaluado.
- Apnea obstructiva del sueño grave no tratada.
- Evento cardiovascular mayor reciente, especialmente $<3-6$ meses
- Historia familiar o antecedentes personales de tromboembolismo venoso o sospecha de trombofilia.

CaP: cáncer de próstata; IPSS: International Prostate Symptoms Score

Tabla 10. Monitorización del tratamiento con testosterona. Parámetros clínicos y analíticos para controlar durante el seguimiento.

Parámetros	Pretratamiento	1er año de tratamiento				Tras el 1er año	
	Inicio	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	Anualmente	18-24 meses
Clínicos							
Síntomas	X	X	X		X	X	
IMC	X				X	X	
Circunferencia de cintura	X	X			X	X	
Tacto rectal	X				X	X	
Tensión arterial	X	X			X	X	
Analíticos							
Perfil glucémico y lipídico	X				X	X	
Testosterona	X	X			X	X	
Hematocrito	X	X	X	X (si riesgo)	X	X	
PSA	X	X	X		X	X	
Pruebas complementarias							
DEXA	X						X

Figura 1. Esquema de las diferentes formas de testosterona circulante y su nomenclatura.

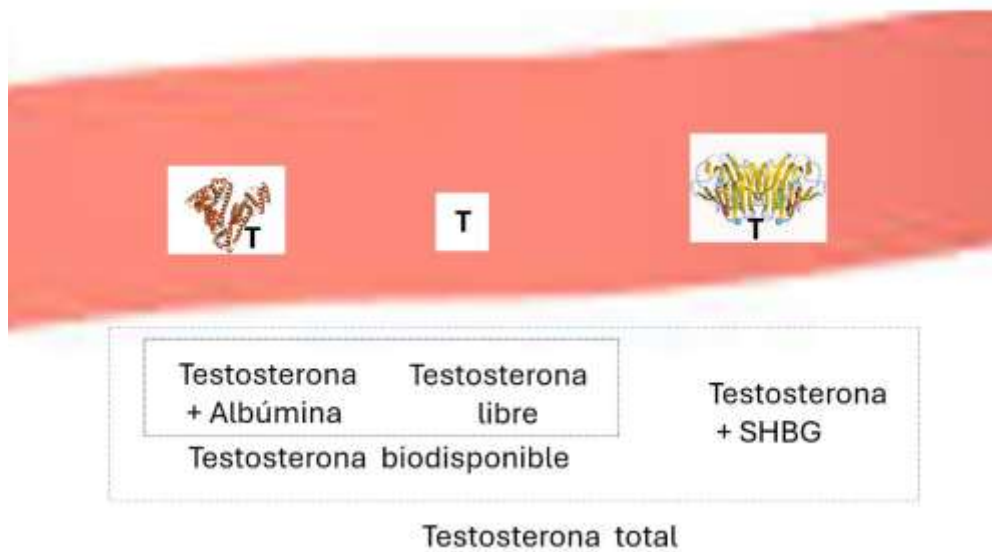
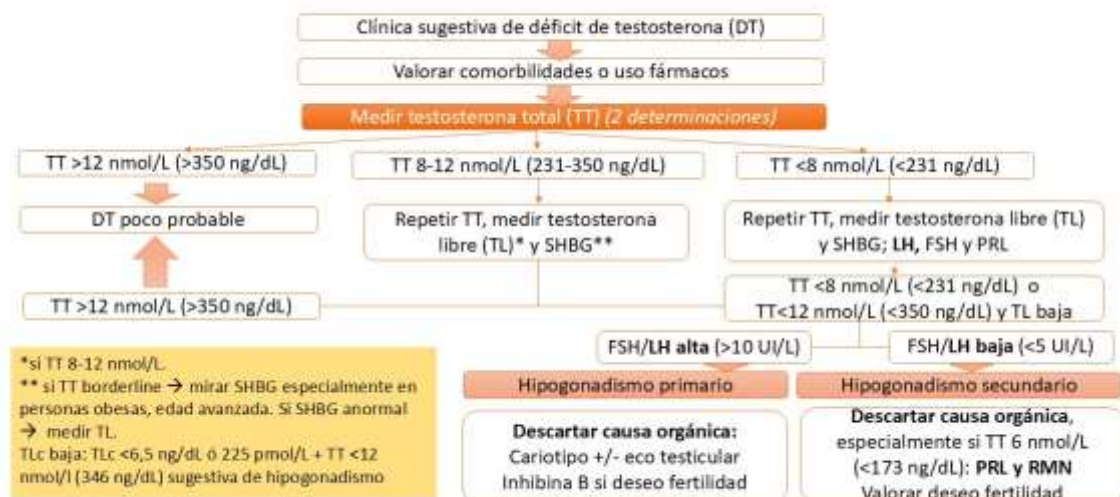


Figura 2. Algoritmo diagnóstico del Hipogonadismo masculino. TT testosterona total; TLc: testosterona libre calculada; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante; PRL: prolactina.; RMN: resonancia magnética nuclear.



Entidad colaboradora en aspectos logísticos

La difusión de este documento ha contado con apoyo económico de Sit Pharma para aspectos logísticos. Sit Pharma no ha participado en la elaboración, revisión ni aprobación del contenido científico, que es responsabilidad exclusiva de los autores y de las sociedades científicas promotoras.

