



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**Gravedad de los síntomas del tracto urinario inferior y
calidad de vida en pacientes con
hipogonadismo hipogonadotrópico tratados con
enantato de testosterona.**

TESIS

Que para obtener el diploma en la especialidad en

Medicina Interna

P R E S E N T A

Gabriel Pérez Villarreal

ASESORES

Dra. Guadalupe Vargas Ortega

Dr. Baldomero José Gregorio González Virla



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DICTAMEN DE AUTORIZACION.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **02/11/2017**

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO TRATADOS CON ENANTATO DE TESTOSTERONA.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-3601-216

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

*"GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR Y CALIDAD DE VIDA
EN PACIENTES CON HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO TRATADOS CON
ENANTATO DE TESTOSTERONA."*



DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

JUAN CARLOS ANDA GARAY

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

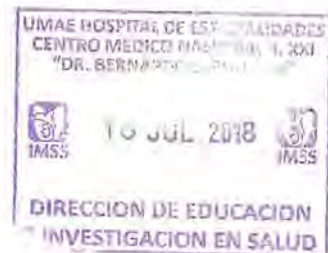


DOCTORA

GUADALUPE VARGAS ORTEGA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres Gabriel M. Pérez y Gloria E. Villarreal por su apoyo incondicional, su amor y su presencia a lo largo de toda mi preparación académica. También al apoyo, paciencia y lealtad de mi mejor amiga y pareja Karen Lara.

Agradezco también a mis compañeros de residencia por todos los momentos vividos a lo largo de este periodo de tiempo y sobre todo el aprendizaje bidireccional.

A mis asesores quienes me apoyaron desde el inicio, demostraron amabilidad y un gran soporte al momento de llevar a cabo este proyecto.

No menos importante, agradecer la preparación académica, enseñanzas y consejos de mis maestros a lo largo de la residencia.

Por último a mi alma máter, la Universidad Nacional Autónoma de México que me abrió las puertas desde el inicio de la licenciatura.

ALUMNO

Dr. Gabriel Pérez Villarreal

R4 de Medicina Interna

Matricula: 98388370

Matricula UNAM: 409100006

Correo: gpvillarreal90@gmail.com Teléfono: 5527060662

Residente de Medicina Interna Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez",
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social,

INVESTIGADOR PRINCIPAL

MC Guadalupe Vargas Ortega.

Endocrinóloga, Bióloga de la Reproducción, SNI nivel I.

Adscrita al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda
Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo: gvargas_ortega@hotmail.com Teléfono: 56276900 Ext. 21511

INVESTIGADOR ASOCIADO

MC Baldomero José Gregorio González Virla.

Endocrinólogo, Biólogo de la Reproducción, SNI nivel I.

Adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda
Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo: baldogonzal@hotmail.com Teléfono: 56276900 Ext. 21511

DATOS DE LA TESIS

TITULO "GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR Y CALIDAD
DE VIDA EN PACIENTES CON HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO TRATADOS
CON ENANTATO DE TESTOSTERONA."

No. PAGINAS: 75

AÑO: 2018

NUMERO DE REGISTRO: R-2017-3601-216

INDICE

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	2
3. Pregunta de investigación.....	31
4. Planteamiento del problema.....	31
5. Justificación.....	32
6. Objetivos.....	33
7. Material y métodos.....	34
8. Criterios de selección.....	34
9. Variables de interés.....	35
10. Descripción del estudio.....	39
11. Análisis estadístico.....	39
12. Factibilidad.....	39
13. Aspectos éticos.....	40
14. Resultados.....	40
15. Discusión y conclusiones.....	56
16. Bibliografía.....	62
17. Anexos.....	68

RESUMEN.

“GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO TRATADOS CON ENANTATO DE TESTOSTERONA.”

Introducción: El eje hipotálamo-hipófisis-gónada está compuesto por tres elementos principales. El hipotálamo y la hipófisis se encargan de la producción y secreción de gonadotropinas que a nivel testicular estimulan la producción de testosterona, hormona importante para el desarrollo y mantenimiento de la función sexual. El hipogonadismo es una condición patológica en la cual la función testicular se encuentra comprometida ya sea por defecto intrínseco (hipergonadotrópico) o por alteración hipofisaria o hipotalámica con disminución en la producción de gonadotropinas (hipogonadotrópico). La terapia hormonal sustitutiva con testosterona es el tratamiento de elección en estos pacientes ya que restaura la función testicular normal; sin embargo, puede presentar efectos extratesticulares, sobre todo en tejido prostático. El crecimiento prostático obstructivo se asocia con aparición de síntomas del tracto urinario inferior que deterioran el proceso normal de micción y pueden alterar la calidad de vida del paciente.

Objetivo: Identificar la frecuencia y gravedad de ocurrencia de síntomas del tracto urinario inferior y su impacto en la calidad de vida en pacientes que reciben suplementación con enantato de testosterona.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional transversal descriptivo mediante muestreo no probabilístico de casos consecutivos de pacientes con diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico que recibieron tratamiento con enantato de testosterona de forma mensual, atendidos en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI del IMSS en el periodo comprendido de Febrero a Agosto del 2017. Se programaron consultas de seguimiento en donde se registró, en una hoja de recolección de datos, el desarrollo de síntomas del tracto urinario inferior y su relación con la calidad de vida del paciente. Una vez obtenidos todos los datos se procedió a su análisis.

Análisis estadístico: Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acordes a la distribución de cada una de las variables. Se estableció normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. La comparación de proporciones se realizó con X^2 o prueba exacta de Fisher de acuerdo al valor esperado en tablas para las variables categóricas. Para el análisis de las variables cuantitativas en grupos independientes se utilizó prueba T-Student o U-MannWitney de acuerdo a la distribución de las variables. En el caso de las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizó la prueba de Wilcoxon.

Resultados: Al comparar pacientes tratados con enantato de testosterona durante seis meses y pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico antes del tratamiento se observó que no hubo diferencias significativas en cuanto a síntomas urinarios entre ambos grupos. La calidad de vida asociada a síntomas urinarios no empeoró en el grupo tratado. En cuanto a la disfunción eréctil, la gravedad moderada fue menor en el grupo tratado. La frecuencia de relaciones sexuales satisfactorias fue mayor con tratamiento sustitutivo hormonal. En relación con el desarrollo de efectos secundarios no se observaron diferencias entre valores de hemoglobina, hematocrito, TGO, TGP ni antígeno prostático entre el grupo tratado y el grupo no tratado. Sólo dos pacientes del grupo tratado presentaron elevación significativa del antígeno prostático, secundario a adenocarcinoma prostático in situ que fue tratado quirúrgicamente sin complicaciones ni enfermedad residual. No fue posible establecer asociación entre el carcinoma y el tratamiento con testosterona.

Discusión y conclusión: La proporción de pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico es importante, representando gastos a nivel de salud pública por el desarrollo de síntomas sexuales asociados al déficit de testosterona, haciendo necesario el tratamiento sustitutivo. La principal preocupación del tratamiento es el desarrollo o empeoramiento de síntomas urinarios y cáncer de próstata, hecho que no se corroboró en este estudio descriptivo, en concordancia con la literatura actual respecto a eficacia y seguridad de la terapia. Se requiere mejor traducción para la escala IPSS o bien un análogo a la misma en español. No se habían realizado trabajos similares en nuestro país. Se requieren estudios prospectivos para comparar antes y después del tratamiento, a nivel de un mismo paciente, la función eréctil, el desarrollo de síntomas urinarios y el potencial desarrollo de efectos adversos.

INTRODUCCION.

Eje hipotálamo-hipófisis-gónada en el hombre.

El eje hipotálamo-hipófisis-gónada está compuesto anatómicamente por tres elementos principales¹. El hipotálamo, localizado en la base del cerebro por debajo del tálamo y por encima del quiasma óptico y la hipófisis, se encarga de producir y secretar neurohormonas (también llamadas hormonas liberadoras). El segundo elemento, la glándula hipófisis, se localiza en una depresión de la base del cráneo llamada silla turca, es de origen ectodérmico y contiene dos estructuras funcional y embriológicamente diferentes: Adenohipófisis (hipófisis anterior) y neurohipófisis (hipófisis posterior). La adenohipófisis produce y libera hormonas peptídicas (Gonadotropinas, adrenocorticotropina, hormona del crecimiento, prolactina y tirotrópina), mientras que la neurohipófisis es no glandular y por tanto no produce hormonas, por el contrario, almacena y libera hormonas sintetizadas en el hipotálamo (vasopresina y oxitocina). El tercer elemento del eje está compuesto por los testículos, responsables de la producción de más del 95% de la testosterona circulante (las suprarrenales contribuyen con el 5% restante), por las células de Leydig, las cuales se encuentran en el testículo desde las primeras semanas de la vida pero que sufren involución hasta la pubertad, momento en el que su función alcanza relevancia clínica².

Funcionalmente, el eje hipotálamo-hipófisis-gónada se compone, en primer lugar, por la producción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en los núcleos arcuato, paraventricular y ventromedial del hipotálamo, estas neuronas terminan en la eminencia media hipotalámica desde donde se libera la GnRH hacia el sistema portal vascular hipotalámico-hipofisario. Esta hormona es un péptido de 10 aminoácidos que se transporta hasta la adenohipófisis y estimula la liberación de las gonadotropinas: Hormona luteinizante (LH) y hormona folículo-estimulante (FSH)³. La liberación de la GnRH está influida por tres tipos de ritmicidad: estacional, que se refiere a la variación mensual y es mayor durante la primavera; circadiana, correlacionándose con los mayores niveles de testosterona durante las primeras horas del día y pulsátil, con picos cada 90 – 120 minutos, en promedio. La intensidad de este estímulo hormonal se determina tanto por la frecuencia de los ciclos de secreción como por la cantidad de GnRH liberada en cada ciclo⁴. La LH y la FSH son glucoproteínas secretadas por

las células gonadotropas de la adenohipófisis. Sin la secreción de GnRH las células gonadotropas generalmente no liberan cantidades clínicamente significativas de gonadotropinas. La secreción de LH también es cíclica y es paralela a la liberación de GnRH, por el contrario, la secreción de FSH cambia lentamente con la fluctuación de liberación de GnRH a lo largo de un periodo de horas^{4,5}. La testosterona se secreta por las células de Leydig, localizadas en el intersticio testicular, en respuesta a la estimulación generada por la LH. La cantidad de testosterona secretada es directamente proporcional al nivel de LH. La testosterona liberada inhibe, a su vez, la secreción de LH indirectamente mediante la reducción de la secreción de GnRH en el hipotálamo². Las neuronas productoras de GnRH no expresan receptores para progesterona, estradiol o testosterona por lo que la disminución de la secreción de GnRH está mediada por sistemas neurosecretorios vecinos que expresan receptores de esteroides sexuales y sus productos son secretados hacia neuronas productoras de GnRH, regulando así esta función⁴.

Otro factor importante en la regulación de la secreción de gonadotropinas en los hombres es la generación de estradiol a partir de la aromatización periférica de la testosterona. La presencia de estradiol reduce significativamente la amplitud de los pulsos de LH⁶. En la década de 1990, Bagatell y colaboradores⁷ demostraron que es necesaria la aromatización de andrógenos para mantener la normalidad en la secreción de FSH y LH induciendo la supresión de la secreción hipofisaria mediante la infusión tanto de testosterona como de estradiol exógenos en hombres afectados por hipogonadismo hipotalámico idiopático. Este grupo de investigadores no registró ningún cambio en la secreción de gonadotropinas cuando se administró un andrógeno aislado. Los datos anteriores sugieren que la 5α -reducción de la testosterona a 5α -Dihidrotestosterona tiene un papel menor en el control de la secreción de gonadotropinas.

La inhibina es una glucoproteína, similar a la LH y FSH, con peso molecular de 36,000 daltones y estructura dimérica (subunidad alfa y beta, unidas por un puente disulfuro). La subunidad alfa está conservada en los diferentes tipos de inhibina; sin embargo, la subunidad beta varía. En humanos, las células de Sertoli testiculares secretan inhibina B que suprime selectivamente la secreción de FSH en la adenohipófisis mediante la inhibición de la transcripción del gen que

codifica la subunidad beta de la FSH⁴. De manera adicional, la inhibina tiene un ligero efecto en reducir la secreción de GnRH por el hipotálamo. La secreción de inhibina se estimula en respuesta a la espermatogénesis. De manera integradora, el asa de retroalimentación negativa tiene un efecto potente en la adenohipófisis para el control de la espermatogénesis, operando simultáneamente con el mecanismo de retroalimentación negativa que suprime la secreción de testosterona^{2,4}.

Existen múltiples interacciones bidireccionales entre el eje hipotálamo-hipófisis-gónada y otros ejes hormonales. Cabe resaltar el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal ya que este se encuentra sujeto a influencia gonadal, por ejemplo, la secreción basal de adrenocorticotropina (ACTH) está regulada por efectos dependientes de testosterona en la síntesis tanto de arginina vasopresina como de hormona liberadora de adrenocorticotropina (CRH) en el núcleo paraventricular del hipotálamo⁸. Las estructuras que potencialmente median esta interacción incluyen aferentes del eje hipotálamo-hipófisis-gónada sensibles a testosterona, incluyendo el área preóptica medial, la amígdala central y medial y la estria terminalis⁸. La integridad de ambos ejes es necesaria para lograr una función testicular normal a lo largo de la vida, es decir, producción adecuada de testosterona y mantenimiento de la fertilidad y los cambios asociados al envejecimiento explican las diferencias en la función gonadal en pacientes jóvenes y en ancianos así como en pacientes sometidos a estrés fisiológico constante^{8,9}.

Funciones de los andrógenos en el hombre.

Los andrógenos son hormonas esteroideas involucradas en el desarrollo del fenotipo masculino específico durante la embriogénesis, el establecimiento de maduración sexual en la pubertad y en el mantenimiento de la función reproductiva, espermatogénesis y comportamiento sexual durante la vida adulta; así mismo, tienen gran variabilidad de funciones en tejidos no reproductivos¹⁰. La mayoría de las acciones de los andrógenos están mediadas por un solo receptor intracelular, el receptor de andrógenos (AR), miembro de la superfamilia de receptores nucleares de hormonas esteroideas/tiroideas¹¹. En el hombre adulto, el receptor de andrógenos generalmente se encuentra en la región nuclear de células de Leydig, Sertoli y células de músculo liso perivascular¹². El AR tiene dos ligandos, la testosterona y su metabolito de mayor

potencia, 5 α -dihidrotestosterona, que a su vez tiene dos a tres veces mayor afinidad por el receptor¹³. Se producen alrededor de 6 – 8 mg de testosterona al día². Esta hormona es secretada a la circulación gracias a la existencia de un gradiente de concentración¹⁰. En la circulación general, el 98% de esta hormona se une a proteínas, principalmente a la globulina transportadora de hormonas sexuales y a la albúmina, sólo el 2% persiste como hormona libre funcionalmente activa. Únicamente el 5% de la testosterona sérica es sometida a 5 α -hidroxilación para convertirse en 5 α -dihidrotestosterona; sin embargo, la mayoría de los efectos funcionales son llevados a cabo por este metabolito².

Las acciones de los andrógenos dependen de la transcripción genética mediada por el AR. Este mecanismo generalmente requiere al menos 30 – 40 minutos para alterar la expresión de genes y algunas horas para producir niveles clínicamente significativos de proteínas de nueva expresión¹⁰. En la célula diana, la testosterona difunde libremente a través de la membrana plasmática gracias a su liposolubilidad y se une al AR en el citoplasma, donde se encuentra atrapado dentro de un complejo multiproteico compuesto por proteínas de choque térmico (HSP) y chaperones, incluyendo HSP-90, HSP-70, HSP-56 y p23¹⁴. Posterior a la unión ligando-AR, el receptor sufre un cambio conformacional que permite su liberación desde el complejo, desenmascarando los motivos de dimerización y permitiendo su fosforilación, translocación al núcleo y homodimerización. Una vez dentro del núcleo, el complejo homodimérico activado se une a secuencias específicas del ácido desoxirribonucleico (ADN) llamadas elementos de respuesta a andrógenos (ERA)¹⁵. Una vez ocurrida esta interacción, el complejo homodimérico puede modificar directamente algunos componentes del complejo transcripcional, o bien, reclutar otros factores transcripcionales o proteínas correguladoras que actúan como enlace funcional entre la maquinaria genética y la actividad mediada por receptores de andrógenos. Las proteínas correguladoras son aquellas que son reclutadas por el receptor de andrógenos y pueden tanto incrementar (coactivadoras) como reducir (correpresoras) su actividad transcripcional pero carecen de capacidad intrínseca de unión al ADN y no cambian la tasa de transcripción basal en ausencia del receptor de andrógenos^{14,15}.

Existe evidencia de que los andrógenos también pueden desencadenar procesos celulares a través de mecanismos rápidos, no genómicos, en diferentes tejidos como la próstata y las gónadas¹⁶. Estas acciones se llevan a cabo en segundos o minutos por lo que no permiten la transcripción genérica. Generalmente dependen de las vías de señalización asociadas a membrana plasmática que secundariamente llevan a la activación de segundos mensajeros citoplasmáticos. Las acciones no genómicas más comunes de los andrógenos son la activación de vías de señalización intracelular asociadas a cinasas y la modulación de niveles intracelulares de calcio.

La testosterona es el principal andrógeno presente en el músculo, tejido con muy baja actividad de 5 α reductasa y con capacidad de convertir la dehidroepiandrosterona (DHEA) circulante a testosterona y estrógenos a partir de la activación de enzimas esteroideogénicas como la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 5 α reductasa y P450 aromatasa¹⁷. La testosterona tiene efectos directos anabólicos tanto en músculo liso como estriado, ocasionando incremento en la masa muscular en forma de hipertrofia de las fibras, sin hiperplasia. La disminución de la concentración circulante de testosterona puede provocar atrofia muscular^{4,17}. Los andrógenos inducen incremento de la densidad ósea mediante estimulación de la mineralización (mediada por estradiol), mientras que la deficiencia androgénica resulta en osteopenia que puede progresar a osteoporosis¹⁸. Al final de la pubertad, en presencia de cantidades significativas de testosterona, ocurre el cierre epifisario, un evento que puede ser retrasado en presencia de estados asociados a deficiencia de testosterona. Los niveles bajos de testosterona se asocian con mayor riesgo de fracturas, particularmente de cadera y no vertebrales.

El efecto de los andrógenos en la piel y anexos varía según la localización y está mediado principalmente por la testosterona. Estos efectos incluyen crecimiento de las glándulas sebáceas en la cara, parte superior del dorso y en la piel de la cara anterior del tórax¹⁹. Los efectos de la testosterona y la 5 α -dihidrotestosterona en el vello están influidos por la sensibilidad del folículo piloso a los andrógenos. Mientras que el vello axilar y la parte inferior del vello púbico muestran crecimiento incluso en presencia de bajas concentraciones de

andrógenos, se requieren niveles elevados para lograr el crecimiento del vello facial. En cuanto al cabello, se ha relacionado la actividad de la 5α reductasa con la probabilidad de desarrollar alopecia androgénica²⁰.

Durante la pubertad existe aumento en la longitud de la laringe de aproximadamente un centímetro²¹. Este crecimiento asociado con aumento de la longitud y masa de las cuerdas vocales ocasiona el desarrollo de un tono de voz más grave. La cualidad de la voz se correlaciona con la duración de la fase puberal, después de la cual se pierden los receptores androgénicos en esta localización. Una vez alcanzado el tono vocal, permanece sin cambios después de la pubertad incluso en pacientes con hipogonadismo²¹.

En el sistema nervioso central la testosterona puede ser aromatizada o reducida a 5α -dihidrotestosterona. Las actividades individuales de las diferentes enzimas y la distribución de los receptores no son homogéneas en el sistema nervioso central sino que presentan variación regional²². La identidad de género, la orientación sexual y otros comportamientos controlados por el sistema nervioso central son programados desde la vida intrauterina. Los andrógenos también son importantes en el desarrollo de otras características como el comportamiento agresivo, la capacidad de concentración, la frecuencia y presencia de fantasías sexuales, las erecciones matutinas, la frecuencia de la masturbación o copulación y la actividad sexual^{21,22}.

La masculinización de los conductos de Wolff ocurre principalmente por acción de la testosterona, mientras que la transformación de los genitales externos, uretra y próstata se debe en mayor medida a la 5α -dihidrotestosterona. De manera similar, este metabolito es el principal andrógeno activo en el epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales, tejidos que son particularmente dependientes de la acción androgénica continua²³. En los primeros tres elementos una falta de andrógenos puede ocasionar regresión del epitelio secretor y eventualmente causar aspermia.

La aromatización de la testosterona con subsecuente producción de estrógenos tiene un papel importante en el crecimiento prostático. Las concentraciones de estrógenos en tejido estromal

prostático se encuentran incrementadas en casos de hiperplasia prostática benigna (HPB)²⁴. Los estrógenos actúan de manera sinérgica con los andrógenos y el receptor β estrogénico para regular los cambios proliferativos y antiproliferativos que ocurren durante el desarrollo y la diferenciación normal del tejido prostático.

Los andrógenos regulan funciones importantes dentro del compartimento epitelial prostático, como la proliferación y diferenciación celular así como procesos metabólicos y secretores ya que el receptor de andrógenos se expresa tanto en células epiteliales como en el estroma de la glándula prostática en adultos²⁵. La privación de andrógenos induce involución prostática y pérdida de células epiteliales mediante apoptosis; sin embargo, el tamaño y la función normal de la próstata se recuperan a través de proliferación y diferenciación rápidas de células madre en el compartimento celular epitelial basal posterior a la estimulación con andrógenos. La sobrevivencia andrógeno-dependiente del compartimento epitelial se controla principalmente por factores paracrinos modulados por los receptores de andrógenos en las células del estroma, manteniendo la homeostasis de la glándula de tal forma que sólo 0.2% de las células epiteliales prostáticas proliferan o sufren apoptosis cada día²⁶.

Hipogonadismo en el hombre.

Definición y etiología.

Las dos funciones principales de los testículos son la generación adecuada de espermatozoides y la producción de testosterona en cantidades suficientes para el sustento del desarrollo y mantenimiento de la función sexual masculina, diversas funciones corporales y la fertilidad². El hipogonadismo en el varón es definido como un síndrome clínico consistente en la disminución de la capacidad de los testículos para realizar sus funciones ya sea producir testosterona, espermatozoides o ambos²⁷, debido a la disrupción en uno o más niveles del eje hipotálamo-hipófisis-gónada²⁸.

El hipogonadismo es el trastorno más frecuente de la función testicular observado en la práctica clínica, afectando a cuatro millones de norteamericanos, de los cuales sólo 5% reciben tratamiento²⁹. Para clasificar a un varón como hipogonádico se utilizan niveles de testosterona

inferiores al percentil 2.5, definidos como un valor menor a -1.96 desviaciones estándar para hombres jóvenes²⁹. Con base en esta delimitación de rango de normalidad (testosterona total < 11.3 nmol/L o <350 ng/dL), Harman y colaboradores³⁰ muestran una prevalencia del 12%, 19%, 28% y 49% para varones en la década de los 50, 60, 70 y 80 años respectivamente. La concentración de testosterona plasmática disminuye de 0.5% a 2.0% por año después de los 50 años³¹.

Una forma de clasificar la etiología del hipogonadismo es la identificación de causas primarias (alteración testicular) que provocan hipogonadismo hipergonadotrópico y causas secundarias (alteración extra-testicular) que provocan hipogonadismo hipogonadotrópico. Las causas de hipogonadismo hipogonadotrópico se clasifican en cuatro grupos principales^{32,33}: Causas orgánicas que afectan la hipófisis o el hipotálamo, como lesiones embriológicas, síndromes malformativos, tumores, cambios post-radiación, traumatismos, hipofisitis e infecciones; causas idiopáticas, generalmente son alteraciones genéticas de receptores o de FSH, LH y GnRH; causas funcionales como ayuno, ejercicio físico intenso, enfermedades sistémicas agudas, enfermedades inflamatorias crónicas y algunos fármacos; y condiciones médicas misceláneas incluyendo enfermedad de Crohn, enfermedades parasitarias, hemoglobinopatías como beta talasemia, trastornos del metabolismo de diferentes compuestos (aminoácidos, carbohidratos, lípidos), hemocromatosis, cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades granulomatosas, infección por virus de inmunodeficiencia humana, entre otras.

Los adenomas hipofisarios son neoplasias epiteliales que se derivan de células de la hipófisis. Corresponden a 15% de los tumores intracraneales, con una incidencia de 1 a 7.6 por 100,000 personas y se encuentran hasta en 25% de las autopsias³³. Pueden ser secretores (producción de síndromes clínicos característicos) o no secretores (manifestados por hemianopsia bitemporal, síntomas de hipertensión intracraneal o hipopituitarismo). Estos tumores producen hipogonadismo por dos mecanismos³³: Destrucción de células secretoras de GnRH o gonadotropinas y por inhibición de la secreción de GnRH cuando existe hiperprolactinemia. Los granulomas hipofisarios observados en la sarcoidosis, la tuberculosis y la infiltración de la

hipófisis (por ejemplo, con hierro en la hemocromatosis) son causas relativamente raras de deficiencia de gonadotropinas.

Presentación clínica.

Las manifestaciones del hipogonadismo dependen del momento de la vida en que ocurre el déficit hormonal²⁸. En la etapa fetal, dependiendo del grado de carencia androgénica o de resistencia/insensibilidad a los andrógenos, el fenotipo puede ir desde el de una mujer normal hasta el de un hombre con micropene, pseudohipospadias perineoescrotal vaginal, escroto bífido y/o criptorquidia de distinta gravedad. En la etapa prepuberal puede desencadenar eunucoidismo, infantilismo genital, pubertad tardía, alteraciones en la eyaculación y en la fonación, entre otras. En los adultos, las manifestaciones clínicas de la carencia androgénica son inespecíficas y pueden variar dependiendo de la gravedad y la duración de esta, de la presencia de procesos concomitantes, del tratamiento previo con testosterona o de diferencias en la sensibilidad de los órganos diana a los andrógenos por lo que el diagnóstico clínico de la carencia androgénica adquirida en la etapa adulta es complejo²⁸.

Generalmente, los adultos manifiestan inicialmente disfunción sexual manifestada por interés o deseo sexual reducido, disminución de las erecciones espontáneas y evocadas por estímulos sexuales y disfunción eréctil, ginecomastia asociada a oligozoospermia o azoospermia y testículos pequeños o menguantes con deterioro marcado de la espermatogenia³⁴. Los caracteres sexuales secundarios no sufren regresión; sin embargo, en caso de carencia androgénica marcada y prolongada puede perderse el vello que depende de los andrógenos, sobre todo vello facial, axilar y púbico²⁰.

Dado que la testosterona y el estradiol desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la masa corporal, los hombres con carencia androgénica crónica pueden manifestar osteopenia u osteoporosis en las mediciones de la densidad mineral ósea o sufrir fracturas por compresión vertebral¹⁸. No es frecuente observar una disminución del tamaño de la próstata o de la concentración del antígeno prostático específico (PSA)²⁴.

Otros signos y síntomas son menos específicos aunque generalmente aparecen concomitantemente a las manifestaciones clínicas mencionadas. Se incluyen falta de energía y vitalidad, poca motivación y agresividad social, ánimo decaído e irritabilidad que pueden diagnosticarse como una depresión subsindrómica o distimia, mayor somnolencia, falta de concentración y alteraciones en la memoria³⁵.

Diagnóstico.

El hipogonadismo se diagnostica con base en la presencia de signos y síntomas relacionados con la deficiencia de andrógenos (hallazgos clínicos) y la valoración de niveles consistentemente bajos de testosterona en, al menos, dos ocasiones, con un método confiable (hallazgos bioquímicos)^{28,32,35,36}, considerando así mismo la valoración de niveles de gonadotropinas y el estudio del líquido seminal.

Durante la anamnesis se debe interrogar de manera dirigida sobre manifestaciones tanto clásicas como sutiles de hipogonadismo. Los síntomas de hipogonadismo requieren ser clasificados como sexuales y no sexuales³⁵: Los primeros incluyen disfunción eréctil, menor frecuencia de erecciones matutinas, disminución de la libido y dificultad para alcanzar el orgasmo, o bien, menor intensidad del mismo; los no sexuales incluyen el resto de las manifestaciones clínicas descritas. Es importante valorar y excluir trastornos crónicos sistémicos, manifestaciones de malnutrición y malabsorción así como cualquier enfermedad aguda activa³³. Se requiere incluir información sobre tratamiento farmacológico con corticoesteroides, abuso de sustancias como marihuana, opioides y alcohol y uso o abuso previo o actual de testosterona o esteroides anabólicos³⁶.

El interrogatorio debe incluir también preguntas acerca de la posible causa del hipogonadismo. En el caso del hipogonadismo primario, por ejemplo, incluir antecedentes de parotiditis con afección testicular, traumatismo testicular, radioterapia o cirugía gonadal, uso de fármacos con propiedades antiandrogénicas (Espironolactona, Ketoconazol, Citotóxicos), insuficiencia hepática o renal crónica. En el caso del hipogonadismo secundario, interrogar sobre cefalea, alteraciones visuales de campos periféricos, antecedentes de patología hipofisaria, neumopatía

o cardiopatía crónica, trastornos asociados con malnutrición y uso de fármacos como opioides, psicofármacos, glucocorticoides, esteroides anabólicos y otros suplementos nutricionales²⁸.

Es necesario un alto índice de sospecha para considerar el hipogonadismo como causa primaria o contribuyente de trastornos como anemia, osteopenia u osteoporosis, obesidad abdominal, crecimiento prostático obstructivo, síntomas urinarios bajos y síndrome metabólico³⁷. De la misma manera, considerar otras causas potenciales en el diagnóstico diferencial para explicar los rasgos clínicos de un paciente en particular. Dado que los adultos con carencia androgénica presentan inicialmente disfunción sexual, ginecomastia e infertilidad, se requiere consideración del diagnóstico diferencial de estos trastornos, es decir, causas que no son el hipogonadismo en pacientes que se presentan con estos problemas.

La exploración física debe ser completa y sistematizada. Se realiza valoración del índice de masa corporal y el índice cintura-cadera (o el diámetro sagital abdominal) ya que se consideran indicadores de deficiencia de testosterona en hombres la pérdida de altura, reducción de la masa y fuerza muscular e incremento de la cantidad de grasa corporal, en particular, de localización abdominal. Incluir también exploración del patrón de calvicie y el estado actual del cabello, presencia de ginecomastia, el tamaño testicular así como exploración estructural del pene y tacto rectal para determinar las características de la próstata³⁶. En los pacientes con carencia androgénica adulta grave y prolongada puede observarse pérdida del vello facial, axilar, torácico, púbico y de las extremidades que depende de los andrógenos. La piel puede ser seca y pueden aparecer arrugas finas a los lados de las órbitas o de la boca³⁵.

La exploración mamaria debe realizarse adecuadamente para distinguir ginecomastia de la pseudoginecomastia (cantidad excesiva de tejido adiposo) que se asocia generalmente a obesidad generalizada. La ginecomastia suele ser bilateral y simétrica, aunque ocasionalmente puede ser más prominente en uno de los lados. Se utiliza el diámetro del tejido mamario palpable como una medida objetiva de ginecomastia. Si es de reciente aparición suele ser sensible a la palpación e incluso aparecer irritación de los pezones como consecuencia del roce con la ropa. En cuanto a la valoración testicular, las mediciones por ultrasonido resultan

más exactas; sin embargo, clínicamente, se pueden medir la longitud y la anchura con una regla o comparar el volumen testicular con el de modelos elipsoides de un volumen conocido (orquidómetro de Prader). El tamaño testicular normal varía con la edad y la raza, considerándose normal, en adultos caucásicos, una longitud de 3.5 – 5.5 cm, una anchura de 2 – 3 cm y un volumen de 15 – 30 ml³⁶.

Una vez que se ha evaluado la parte clínica con la anamnesis y la exploración física, se debe realizar la confirmación bioquímica, que también plantea sus propias dificultades, mediante la determinación de testosterona y posteriormente la clasificación del hipogonadismo en primario o secundario mediante determinación de niveles séricos de LH^{28,35}. Es recomendable confirmar el diagnóstico con dos determinaciones de gonadotropinas y testosterona, preferentemente por la mañana (entre las 07:00 y las 11:00 horas³⁵), debido a la naturaleza pulsátil de la secreción de gonadotropinas^{28,36} que exhibe una variación circadiana (aunque esta variación puede disminuir con el envejecimiento³⁸) alcanzando valores pico por las mañanas y porque el rango de valores normales de estas hormonas se ha establecido utilizando muestras clínicas recolectadas durante este periodo del día.

Como regla general, nunca se debe establecer un diagnóstico de hipogonadismo durante un proceso patológico agudo o subagudo y sin haber excluido el uso de ciertos fármacos (principalmente opioides y dosis elevadas de glucocorticoides), de drogas recreativas que afectan la producción o metabolismo de testosterona, la presencia de trastornos alimenticios, periodos de malnutrición y antecedente de realizar ejercicio en exceso (definido como una ingesta de energía insuficiente en relación con el gasto energético ocasionado por la actividad física)^{28,35,36}.

No se ha establecido de manera unánime el umbral de concentración de testosterona circulante total o libre por debajo del cual aparecen las manifestaciones de carencia androgénica y para los que el tratamiento con testosterona permitirá la mejoría clínica. La guía de práctica clínica de la Endocrine Society considera que los valores de testosterona total por debajo del límite inferior del intervalo normal en hombres jóvenes sanos (280 – 300 ng/dL o 9.7

– 10.4 nmol/L) son adecuados para establecer el diagnóstico aunque estos valores pueden variar dependiendo el ensayo y el laboratorio local por lo que se recomienda individualizar este rango²⁸. Otros autores recomiendan utilizar el valor de testosterona total de 12.1 nmol/L y de testosterona libre de 225 pmol/L (65 pg/ml) como el límite inferior de la normalidad³⁵, a la vez que se recomienda un umbral menor a 12 nmol/L de testosterona total asociado con síntomas clínicos para iniciar el tratamiento de reemplazo hormonal³⁵. Como otra alternativa, se ha propuesto un umbral de testosterona libre de 347 pmol/L (100 pg/ml), con base en la experiencia clínica, en un intento por aumentar la sensibilidad diagnóstica^{39,40}.

La testosterona total representa la suma de la fracción libre y la fracción unida a proteínas en la circulación²⁸. De manera general, se considera de primera elección su determinación para establecer el diagnóstico bioquímico de hipogonadismo. Algunos autores recomiendan el uso de testosterona libre cuando los niveles séricos de testosterona total no correspondan con las manifestaciones clínicas (ya que la variación individual de concentración de SHBG influye en los resultados) y también en ciertos estados clínicos que disminuyen las concentraciones de SHBG (obesidad, diabetes mellitus tipo 2, síndrome nefrótico, hipotiroidismo, acromegalia) o que las aumentan (envejecimiento, enfermedad hepática crónica avanzada, hepatitis, hipertiroidismo, uso de ciertos anticomiciales, enfermedad por VIH)³⁵; sin embargo, otros recomiendan no utilizarla para fines diagnósticos^{28,36}.

De manera complementaria se utiliza tanto la valoración de gonadotropinas como el análisis del líquido seminal para clasificar y para complementar el diagnóstico de hipogonadismo, respectivamente. Se recomienda llevar a cabo un análisis del líquido seminal si la infertilidad representa una manifestación destacada, independientemente de la existencia o no de carencia androgénica, para determinar la presencia y grado del deterioro de la producción espermática²⁸. Para llevar a cabo este análisis se obtienen muestras de semen eyaculado obtenidas mediante masturbación después de un periodo estandarizado (habitualmente 48 horas) de abstinencia desde la última eyaculación²⁸. Este análisis debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que utilice procedimientos estandarizados, como los recomendados por la Organización Mundial de la Salud⁴¹. De acuerdo con lo anterior, el límite inferior de la

concentración normal de espermatozoides es de 15 millones/ml, el volumen de semen es de 1.5 ml, el recuento total de espermatozoides es de 39 millones por eyaculado, la motilidad total es de 40% y la progresiva del 32% y el porcentaje de espermatozoides con una morfología normal utilizando criterios estrictos es del 4% como mínimo. Todos los valores por debajo de estos límites se clasifican dentro del intervalo subfétil. Así mismo, estos autores recomiendan realizar, como mínimo, dos o tres análisis del líquido seminal con una diferencia de dos semanas por lo menos.

En cuanto a las mediciones de gonadotropinas, la LH sérica asistirá en la diferenciación entre hipogonadismo primario y secundario. La guía de práctica clínica de la Endocrine Society también recomienda medición de FSH para este fin²⁸. En la mayoría de los laboratorios clínicos, para medir la LH y FSH se utilizan inmunoensayos no radiactivos de última generación que tienen suficiente sensibilidad para distinguir entre concentraciones normales y bajas²⁸. Todos los casos de LH elevada y testosterona debajo del límite inferior o dentro del rango intercuartílico más bajo indican falla testicular y se debe de considerar terapia de reemplazo con testosterona. Los hombres con LH elevada en presencia de testosterona normal pero con síntomas de deficiencia androgénica deben ser considerados también como hipogonádicos³⁵. En pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico completo idiopático (síndrome de Kallman) y con deficiencia severa de gonadotropinas, la pulsatilidad de la LH se pierde³⁶.

En la mayoría de los casos predomina un patrón hormonal correspondiente a hipogonadismo primario o secundario. Por ejemplo, los hombres con hemocromatosis presentan defectos en la hipófisis y los testículos, pero suelen tener concentraciones bajas de testosterona y gonadotropinas, lo que corresponde a hipogonadismo secundario, por el contrario, los hombres con nefropatía terminal presentan disfunción hipotalámico-hipofisaria, pero suelen tener concentraciones bajas de testosterona y elevadas de LH y FSH debido a menor depuración renal de las gonadotropinas. Algunos hombres tienen más de un trastorno que influye en el eje gonadal, uno que afecta a los testículos y otro al hipotálamo o hipófisis, dando lugar a un patrón hormonal que se corresponde con un hipogonadismo primario o secundario o un patrón

combinado (concentraciones de testosterona muy bajas con otras de gonadotropinas inferiores a las que se esperaría para el grado de deficiencia de testosterona).

Los hombres con tumores hipofisarios no funcionantes o secretores de gonadotropinas suelen desarrollar hipogonadismo secundario con manifestaciones clínicas de carencia androgénica y concentraciones bajas de testosterona. Muchos de ellos secretan cantidades excesivas de FSH intacta y de subunidades libres sin actividad biológica α , FSH β y LH β , pero raras veces LH intacta⁴². Por consiguiente, se debe sospechar la existencia de un tumor hipofisario secretor de gonadotropinas en los hombres con manifestaciones clínicas de carencia androgénica, testosterona baja y FSH elevada pero LH normal o baja (o viceversa), lo que constituye un patrón gonadotrópico atípico para los hombres con carencia androgénica.

En pocas ocasiones se observan alteraciones de la acción androgénica o resistencia a los andrógenos en pacientes adultos, generalmente en contexto de uso de fármacos (espironolactona, antagonistas de receptores 2 de histamina como cimetidina o antagonistas de receptores de andrógenos como bicalutamida) o de enfermedad celiaca. En estos casos se observan manifestaciones clínicas de carencia androgénica, fenotipo masculino normal, alteraciones de la producción espermática y concentraciones elevadas de testosterona y de gonadotropinas.

Las pruebas complementarias de laboratorio recomendadas en pacientes con hipogonadismo de cualquier etiología incluyen: TSH, SHBG y Vitamina D³⁵ así como medición de densidad mineral ósea usando DXA en hombres con deficiencia grave androgénica o antecedente de fracturas patológicas²⁸. Existen indicaciones precisas para realizar otras pruebas adicionales, por ejemplo, la medición de prolactina sérica cuando la testosterona total es < 5.2 nmol/L (150 ng/dL) o cuando se sospeche hipogonadismo secundario a tumor hipofisario³⁵; en casos de hipogonadismo primario de etiología no conocida se sugiere obtener un cariotipo para excluir síndrome de Klinefelter, especialmente en hombres con volumen testicular menor a 6 ml^{28,35}; la Endocrine Society recomienda, en casos de hipogonadismo secundario, mayor evaluación para detectar la etiología de la disfunción hipotalámica y/o hipofisaria incluyendo: medición de

saturación de hierro y determinación de prolactina (en todos los casos), pruebas de función hipofisaria y resonancia magnética de silla turca (en casos con testosterona total < 150 ng/dL), así como también realizar tamizaje para síndrome de apnea obstructiva del sueño²⁸. Otras indicaciones para realizar resonancia magnética de silla turca incluyen: Discrepancias entre las concentraciones de LH y DSH asociadas a carencia androgénica, en casos de hiperprolactinemia (sobre todo concentraciones > 100 ng/ml), cuando existen pruebas clínicas o bioquímicas de secreción excesiva de otras hormonas hipofisarias, panhipopituitarismo, diabetes insípida, síntomas asociados a hipertensión intracraneal, sospecha clínica de tumor hipofisario (cefalea o defectos de campos visuales) y cuando no existe una causa funcional obvia de hipogonadismo secundario (obesidad, uso de fármacos, etcétera).

Tamizaje.

La Endocrine Society no recomienda realizar tamizaje de deficiencia androgénica en la población general²⁸. Otros autores coinciden en que el tamizaje para deficiencia de testosterona se debe llevar a cabo únicamente en hombres con manifestaciones clínicas múltiples consistentes con deprivación androgénica³⁶.

Los cuestionarios de tamizaje de hipogonadismo masculino sintomático aunque son sensibles, tienen baja especificidad. Morley y colaboradores⁴³ compararon los cuestionarios de más frecuentemente utilizados usando la testosterona total como estándar de oro en 148 hombres y encontraron que la sensibilidad del cuestionario ADAM (Androgen Deficiency in the Aging Male questionnaire) fue del 97% mientras que para el AMS (Aging Male's Symptoms scale) fue del 83% y para el MMAS (Massachusetts Male Aging Study questionnaire) fue sólo del 60%, con especificidad de 30%, 39% y 59%, respectivamente. A pesar de tener baja especificidad, estos cuestionarios pueden ser de utilidad para valorar la presencia y gravedad de los síntomas como un pre-requisito para iniciar y monitorear la respuesta clínica al tratamiento con testosterona.

Existen otras poblaciones de pacientes en quienes es de utilidad el uso de los cuestionarios de tamizaje para detección de casos de deficiencia androgénica en quienes el tratamiento con

testosterona genera beneficios. Estas poblaciones incluyen: Antecedente de tumores selares, de radiación a la región selar y otras enfermedades de la región selar; tratamiento con fármacos que afectan la producción o metabolismo de testosterona (principalmente glucocorticoides a dosis elevadas y opioides); pérdida de peso asociada a VIH; enfermedad renal crónica terminal en hemodiálisis de mantenimiento; enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada a grave; osteoporosis o fracturas patológicas en hombres jóvenes; diabetes mellitus tipo 2.

Justificación del tratamiento.

Además de ocasionar los síntomas clásicos del hipogonadismo, los niveles bajos de testosterona se han asociado en estudios observacionales con obesidad prevalente y/o incidente, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia y otros factores de riesgo cardiovascular^{44,45}. En un estudio realizado por Yeap y colaboradores⁴⁶ se reportó una asociación en forma de U entre los niveles de testosterona y la mortalidad por todas las causas en hombres Australianos; en este estudio la mortalidad más alta se observó en el cuartil correspondiente a los menores niveles de testosterona. Lasaité y colaboradores⁴⁷ realizaron un estudio en el cual se valoraron los efectos del tratamiento sustitutivo con testosterona durante dos años en cuanto a estado emocional y calidad de vida en 19 hombres jóvenes y de mediana edad con hipogonadismo hipogonadotrópico, concluyendo que hubo mejoría en la función cognitiva (atención y capacidad visual así como capacidad ejecutiva y velocidad psicomotriz); sin embargo, no se obtuvo mejoría significativa en cuanto a estado emocional y calidad de vida. Este estudio se realizó como complemento a uno previo realizado por los mismos autores en donde se concluyó que los hombres jóvenes y de mediana edad que padecen hipogonadismo, sin tratamiento, presentan mayor alteración en la función cognitiva que en la calidad de vida y el estado emocional⁴⁸. Por otra parte, Sumii y colaboradores⁴⁹ realizaron un estudio en 69 hombres japoneses con diagnóstico de hipogonadismo de inicio tardío en quienes evaluaron si existía mejoría en la calidad de vida relacionada a la salud al recibir tratamiento sustitutivo con testosterona durante seis meses, concluyendo que esta intervención mejoró significativamente la calidad de vida, sin presencia de efectos adversos significativos. En general, la menor calidad de vida así como el mayor riesgo, en relación con la

población general, de desarrollar ciertos estados patológicos asociados al hipogonadismo justifica el tratamiento en poblaciones seleccionadas.

Objetivos y consideraciones generales del tratamiento.

El objetivo general del tratamiento del hipogonadismo con sustitución hormonal con testosterona consiste en corregir o mejorar las manifestaciones clínicas de la carencia androgénica y dado que estas varían en función de la etapa de desarrollo sexual, los objetivos específicos son distintos dependiendo de la edad de presentación del trastorno^{28,35,36}. En los adultos, en términos generales, dichos objetivos específicos incluyen: Mejoría de la función y la actividad sexual, restableciendo la libido y mejorando la función eréctil; aumentar la masa y fuerza musculares, mejorando potencialmente la función y el rendimiento físicos; aumentar la densidad mineral ósea, reduciendo potencialmente el riesgo de fracturas; mejorar la energía, la vitalidad, el estado de ánimo y la motivación; incrementar el hematocrito hasta valores normales en los hombres adultos; restablecer el crecimiento del vello masculino, entre otros.

Al establecer la causa o las causas del hipogonadismo y antes de iniciar la terapia hormonal sustitutiva con testosterona, es importante considerar la causa del hipogonadismo, es decir, si esta es funcional u orgánica⁵⁰. El hipogonadismo orgánico es resultado de alteraciones congénitas, destructivas o infiltrantes de alguna de las estructuras del eje hipotálamo-hipófisis-gónada que producen hipogonadismo permanente. Por el contrario, el hipogonadismo funcional se debe a una supresión no destructiva de la función de los elementos del eje hipotálamo-hipófisis-gónada y es potencialmente reversible o tratable. El tratamiento de las causas funcionales del hipogonadismo puede mejorar o eliminar la carencia androgénica y siempre debe considerarse esta opción antes de iniciar el tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona^{28,35}. Así mismo, esta valoración de otras causas adicionales a la carencia androgénica que contribuyen a las manifestaciones clínicas es importante ya que generalmente requieren tratamiento específico complementario, por ejemplo, en pacientes con hipogonadismo cuya manifestación principal es la disfunción eréctil suele existir una alteración neurovascular, psicológica o farmacológica subyacente y en tales casos el tratamiento con testosterona no basta para restablecer completamente la función sexual. En pacientes con

hipogonadismo y osteoporosis se requiere una evaluación exhaustiva para determinar otras causas habituales de pérdida de masa ósea como déficit de vitamina D o hiperparatiroidismo primario.

La European Association of Urology y la Endocrine Society consideran candidatos para inicio de tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona a los pacientes que presentan las siguientes características^{28,36}: Pubertad retrasada (síndrome de Kallmann), síndrome de Klinefelter con hipogonadismo, síntomas de disfunción sexual asociados con hipogonadismo, hombres adultos con niveles bajos de testosterona y manifestaciones clínicas múltiples de hipogonadismo posterior al tratamiento no exitoso de obesidad y otras causas potencialmente corregibles, hombres con síndromes clásicos de deficiencia androgénica en quienes se busca el mantenimiento de la función sexual o de la densidad mineral ósea, hipopituitarismo, disgenesia testicular e hipogonadismo y diabetes mellitus tipo 2 con hipogonadismo.

Las contraindicaciones de la terapia de reemplazo hormonal con testosterona incluyen: Cáncer de próstata no controlado, cáncer de mama en hombres, apnea obstructiva del sueño clasificada como grave, hematocrito > 50%²⁸ o 54%³⁶, síntomas graves del tracto urinario inferior (IPSS > 19) no tratados y asociados a crecimiento prostático obstructivo, pacientes con deseos de fertilidad y hombres con insuficiencia cardíaca crónica ya sea mal controlada farmacológicamente o con síntomas en reposo (Clase IV de la NYHA)^{28,36}.

Preparados de testosterona.

Se recomienda utilizar preparados de testosterona aromatizable para el tratamiento hormonal sustitutivo. Actualmente se consideran seguras y efectivas las opciones disponibles: Ésteres de testosterona parenterales de acción inmediata y de acción prolongada, parches transdérmicos de testosterona y/o soluciones de testosterona, comprimidos transbucuales y geles.. Debido a que el posible desarrollo de efectos adversos durante el tratamiento requiere suspensión rápida del mismo, se prefieren los preparados de corta acción sobre los depósitos de acción prolongada para el tratamiento inicial de pacientes con hipogonadismo^{28,35}. Los derivados 17 α -alquilados por vía oral no deben usarse para la terapia hormonal sustitutiva ya que son

andrógenos débiles que alcanzan baja biodisponibilidad y pueden producir efectos hepatotóxicos graves, incluyendo peliosis y desarrollo de tumores.

El undecanoato de testosterona es el preparado oral más ampliamente usado y seguro³⁶. Rara vez causa incremento de los niveles de testosterona por encima del rango normal y, por tanto, los efectos adversos son infrecuentes⁵¹. Para su administración oral, la reabsorción depende de la ingesta simultánea de comida rica en grasas. El undecanoato de testosterona también se encuentra disponible en forma de inyección intramuscular de acción prolongada (con intervalos de hasta tres meses), lo que asegura una concentración normal de testosterona a lo largo de todo este periodo; sin embargo, dado que requiere un tiempo de lavado relativamente largo puede ocasionar problemas si aparecen complicaciones relacionadas al tratamiento⁵².

Los preparados de testosterona transdérmica están disponibles en forma de parches o gel. Estos proporcionan un nivel de testosterona uniforme y normal durante un intervalo de 24 horas^{36,53,54}. Dado el riesgo de irritación en el sitio de aplicación y transferencia incidental interpersonal de la dosis de testosterona, la aplicación en la zona axilar se ha vuelto más popular ya que ha demostrado un perfil de seguridad y eficacia adecuado en estudios clínicos multicéntricos⁵⁵⁻⁵⁷.

Las tabletas orales y sublinguales de testosterona son sistemas efectivos y bien tolerados que pueden proporcionar concentraciones fisiológicas de esta hormona de manera rápida y uniforme cuando se administran diariamente^{58,59}.

Los depósitos subdérmicos requieren implantación cada cinco a siete meses de tal manera que ofrecen un periodo largo de acción sin ocasionar fluctuaciones en los niveles séricos de testosterona. Las potenciales desventajas de esta forma farmacéutica incluyen el desarrollo de infección en el sitio de aplicación y las extrusiones, lo cual puede ocurrir hasta en 10% de los casos^{60,61}.

El cipionato y el enantato de testosterona se encuentran disponibles en forma de sistemas de administración muscular de corta acción (con intervalos de dos a tres semanas) y representan opciones válidas, seguras, relativamente prácticas y baratas que se han usado durante décadas para restituir la testosterona en hombres con hipogonadismo³⁶. La esterificación del grupo 17 β -hidroxilo de la testosterona aumenta su solubilidad en vehículos oleosos (como aceite de sésamo para el enantato) de tal forma que la inyección intramuscular del preparado permite que el vehículo oleoso libere lentamente en el interior del músculo los ésteres de testosterona produciendo concentraciones séricas máximas relativamente altas pero con acción prolongada. El enantato de testosterona se une a proteínas en un 98%, específicamente a la globulina fijadora de testosterona-estradiol, por lo que la concentración de esta determina la distribución de la hormona entre su forma libre y su forma unida y la forma libre determinará su vida media, usualmente entre 10 – 100 minutos. El 90% de la dosis de testosterona se excreta en la orina en su forma conjugada con ácido glucorónico y ácido sulfúrico, sólo el 6% se elimina a través de las heces, generalmente de forma no conjugada. La inactivación de la testosterona ocurre principalmente en el hígado mediante transformación a diferentes 17-cetoesteroides a través de dos vías metabólicas. La posología habitual para el enantato y el cipionato de testosterona es de 150 – 200 mg por vía intramuscular cada dos semanas, o bien, 75 – 100 mg por vía intramuscular cada semana^{28,35}. Estos preparados pueden asociarse con fluctuaciones en los niveles séricos de testosterona desde muy altos hasta subterapéuticos y no es infrecuente que los pacientes reporten periodos de bienestar alternados con respuesta clínica poco satisfactoria⁶². El uso de enantato y cipionato se asocia con altas tasas de desarrollo de eritrocitosis^{35,36}, por ejemplo, en un estudio realizado por Dobs y colaboradores⁶³ se documentó el desarrollo de eritrocitosis en 43.8% de los pacientes que recibieron tratamiento intramuscular con enantato de testosterona en comparación con el 15.4% de los pacientes que recibieron tratamiento con testosterona por vía transdérmica.

Las dosis reducidas de enantato de testosterona (50 mg cada semana por vía intramuscular) incrementan la fuerza y la potencia muscular en algunos hombres jóvenes en los que se indujo hipogonadismo mediante el tratamiento concomitante con un agonista de la GnRH⁶⁴. En algunas circunstancias clínicas como el crecimiento prostático obstructivo grave puede ser

desaconsejable una restitución total de la testosterona; en tales casos se administran suplementos de testosterona en dosis reducidas (Enantato o cipionato de testosterona, 50 – 100 mg en inyección intramuscular cada dos semanas; parches de testosterona, 2.5 mg diarios; gel de testosterona 2.5 gramos diarios).

Los efectos adversos generales asociados con el tratamiento con testosterona incluyen eritrocitosis, acné, neoplasias prostáticas subclínicas, reducción de la producción de espermatozoides e infertilidad, ginecomastia, calvicie en patrón masculino, aparición o empeoramiento de síntomas obstructivos del tracto urinario inferior e inducción o empeoramiento de apnea obstructiva del sueño^{28,35}. Así mismo, se deben considerar los efectos adversos específicos de cada formulación. Las inyecciones intramusculares de enantato, cipionato o undecanoato de testosterona se asocian con fluctuaciones en el estado de ánimo y la libido, dolor en el sitio de aplicación y episodios de tos en el periodo inmediato posterior a su aplicación; las formulaciones transdérmicas se asocian a la aparición frecuente de reacciones cutáneas en el sitio de aplicación y potencial riesgo de transferencia de testosterona a otras personas que se encuentren en contacto cercano con el paciente (se recomienda cubrir los sitios de aplicación con ropa y el lavado de manos con agua y jabón antes de tener contacto directo con la piel de otra persona); las formulaciones orales se asocian con disgeusia y con irritación de encías²⁸.

Valoración de la respuesta terapéutica.

Los efectos dosis-respuesta de la testosterona varían en distintos órganos diana y para objetivos clínicos diferentes⁶⁵. La acción de la testosterona sobre la masa muscular demuestra una relación dosis-respuesta continua, es decir, al administrar testosterona, la masa muscular aumenta cuando las concentraciones de la misma alcanzan valores normales y sigue aumentando cuando estas continúan incrementando. Por el contrario, las acciones sobre la libido muestran un comportamiento dosis-respuesta de tipo umbral, es decir, la testosterona incrementa la libido cuando sus concentraciones alcanzan valores normales, pero no la sigue estimulando si alcanza concentraciones suprafsiológicas. Es necesario tomar en cuenta que la tasa de depuración metabólica de la testosterona es menor en los hombres mayores con

hipogonadismo por lo que se pueden alcanzar concentraciones terapéuticas con dosis inferiores a las utilizadas en hombres jóvenes⁶⁶.

De manera similar, observan efectos dependientes del tiempo cuando se administra la terapia hormonal sustitutiva con testosterona^{35,67-69}. Se observa mejoría significativa en la libido dentro de las primeras seis semanas de inicio del tratamiento aunque se requieren hasta doce meses para lograr mejoría significativa en la función eréctil y eyaculatoria. La calidad de vida y los síntomas afectivos mejoran usualmente hacia la cuarta semana desde el inicio de la restitución hormonal. La reducción en la masa grasa, el incremento de la masa magra y de la fuerza muscular ocurre dentro de los primeros tres a cuatro meses de iniciar la terapia de reemplazo hormonal y se estabilizan a los seis a doce meses. La recuperación de la densidad mineral ósea puede tomar hasta dos o tres años.

Monitoreo del tratamiento.

La Endocrine Society²⁸ recomienda la evaluación del paciente en los primeros tres a seis meses posteriores al inicio de la sustitución hormonal con testosterona y posteriormente de manera anual para valorar si el paciente ha presentado mejoría sintomática y/o aparición de efectos adversos. La determinación de testosterona se realiza a los tres a seis meses de iniciado el tratamiento tratando de mantener los niveles de testosterona dentro del rango normal para la edad: En caso de usar enantato o cipionato de testosterona inyectable se debe realizar la valoración justo en el intervalo de tiempo entre dosis y esta requiere de ajuste en caso de obtenerse valores > 700 ng/dL o < 400 ng/dL; en caso de usar parche transdérmico, la valoración se realiza entre las 3 y 12 horas posteriores a su aplicación; respecto a las tabletas bioadhesivas se requiere valoración inmediatamente antes o después de su administración (excepto en el caso de undecanoato oral, ya que la valoración se realiza a las 3 – 5 horas posteriores a su ingestión); en cuanto al gel transdérmico, se puede monitorear el nivel de testosterona en cualquier momento siempre y cuando el paciente haya recibido el tratamiento por lo menos durante una semana. El hematocrito se valora al inicio del tratamiento, a los tres a seis meses y posteriormente de manera anual; si el valor aumenta a $> 54\%$ suspender el tratamiento hasta que los valores disminuyan a un nivel seguro y el paciente haya sido

evaluado para descartar hipoxia o apnea obstructiva del sueño, en caso de reiniciarse el tratamiento, se recomienda reducción de la dosis. La densidad mineral ósea de la columna lumbar y/o cuello femoral se determina a los 12 – 24 meses después de iniciado el tratamiento, únicamente en hombres con osteoporosis previamente documentada o antecedente de fracturas patológicas. Por último, se recomienda interrogar al paciente en cada consulta sobre efectos adversos específicos de la formulación que utiliza.

Asociación entre síntomas del tracto urinario inferior y tratamiento con testosterona.

Riesgo de crecimiento prostático obstructivo benigno y de cáncer de próstata.

Aproximadamente, uno de cada cinco hombres con crecimiento prostático obstructivo benigno tiene niveles bajos de testosterona total³⁵, de hecho, se ha establecido una asociación entre niveles bajos de testosterona en hombres con índice de masa corporal elevado y aparición de síntomas del tracto urinario inferior⁷⁰. Al momento, no existe evidencia de alta calidad que relacione a la terapia hormonal sustitutiva con testosterona con un incremento en el riesgo de crecimiento prostático obstructivo (benigno o maligno) ni con la aparición de síntomas del tracto urinario inferior o el incremento en su intensidad en caso de que estuviesen presentes antes del inicio del tratamiento^{36,71}. Así mismo, se ha establecido, por algunos autores, que esta intervención terapéutica tampoco contribuye a mejoría significativa de la sintomatología urinaria en hombres hipogonádicos que padecen crecimiento prostático obstructivo clasificado como leve^{36,72,73}; sin embargo, en dichos trabajos no se describe el efecto en casos moderados o graves.

Teóricamente, el crecimiento de células malignas prostáticas puede ser estimulado por testosterona. Se ha reportado que el hipogonadismo en hombres se asocia con menor incidencia de cáncer de próstata; sin embargo, los hombres hipogonádicos que desarrollan esta neoplasia, usualmente tienen mayor puntuación de Gleason y la enfermedad alcanza estadios avanzados en menor tiempo en comparación con la población general mediante un mecanismo diferente a la estimulación androgénica^{74,75}. Existe evidencia reciente que demuestra que la terapia hormonal sustitutiva con testosterona no incrementa el riesgo de cáncer de próstata y tampoco induce crecimiento celular rápido de un cáncer prostático oculto;

de hecho, algunas series de casos muestran bajas tasas de progresión o recurrencia de la neoplasia en hombres tratados con testosterona, independientemente de que hayan recibido o no tratamiento oncológico específico^{76,77}. El análisis de datos obtenidos a partir de 18 estudios prospectivos a nivel mundial reportó ausencia de asociación entre concentraciones séricas de testosterona y riesgo de cáncer de próstata⁷⁸; así mismo, un meta-análisis demostró que no hay asociación significativa entre el inicio de terapia de reemplazo hormonal con testosterona y la incidencia de cáncer de próstata⁷⁹. En el estudio prospectivo IPASS, la prevalencia de incremento en niveles de PSA respecto al basal fue del 51% de los 1493 hombres participantes; sin embargo, no se documentó ningún caso de cáncer de próstata⁸⁰. En un registro de estudios observacionales y prospectivos en el cual se obtuvo información de 1023 pacientes que recibieron terapia de reemplazo hormonal con testosterona a largo plazo (seguimiento promedio de cinco a seis años), la incidencia de cáncer prostático se mantuvo debajo de la reportada en estudios de tamizaje realizados en la población general⁸¹.

Por otra parte, la escasa evidencia que correlaciona positivamente el uso de terapia hormonal sustitutiva con testosterona con el desarrollo de cáncer prostático, proviene de estudios con bajo poder estadístico, por ejemplo, un meta-análisis reportó únicamente una tendencia no significativa a presentar eventos prostáticos adversos con mayor frecuencia en hombres jóvenes y de edad avanzada que recibieron esta intervención⁸²; sin embargo, además de no tener significancia estadística en los resultados, se documentó sesgo ya que el grupo tratado con testosterona fue más susceptible de ser sometido a biopsia prostática por presentar incremento en niveles de PSA, lo cual es común en hombres tratados con testosterona.

Consideraciones terapéuticas respecto al uso de testosterona y eventos prostáticos.

Es importante tener en cuenta que la evidencia comentada sobre el riesgo de crecimiento prostático obstructivo (benigno o maligno) no fue tomada de estudios controlados, con seguimiento suficiente y llevados a cabo a gran escala, por lo que es imposible definir con certeza la seguridad a largo plazo del tratamiento de reemplazo hormonal con testosterona³⁶. Derivado de lo anterior, las directrices actuales sugieren valorar el riesgo individual del paciente en relación con la aparición de eventos patológicos prostáticos utilizando, como mínimo, una

determinación de PSA basal^{28,35}. Se recomienda, así mismo, realizar durante la etapa de pretratamiento una valoración de predictores de riesgo de cáncer de próstata incluyendo la edad, la raza y los antecedentes familiares de neoplasias malignas prostáticas y no prostáticas.

En los siguientes grupos de pacientes se requiere diferir el tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona hasta realizarse una valoración urológica completa que incluya biopsia transrectal prostática: Hombres con nódulos prostáticos o induración prostática palpable, hallazgos patológicos en el ultrasonido prostático, niveles de PSA > 4 ng/ml sin otros factores de riesgo y > 3 ng/ml en caso de ser de raza negra o tener un familiar de primer grado con antecedente de cáncer de próstata. El criterio de diferir el tratamiento también es aplicable en pacientes que hayan iniciado el tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona si presentan incremento de alto riesgo en el PSA (definido como aumento de 1.0 ng/ml sobre la nueva basal obtenida a los seis meses de tratamiento, o bien, una tasa de progresión en niveles de PSA mayor a 0.35 ng/ml/año)^{28,35,36}. El tratamiento deberá ser iniciado o reiniciado, según sea el caso, hasta obtenerse resultados negativos para malignidad en la biopsia prostática transrectal.

Todos los pacientes en tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona, sobre todo aquellos mayores de 40 años de edad con un PSA basal mayor a 0.6 ng/ml, deben ser sometidos a monitoreo con valoración de PSA antes de iniciar el tratamiento, después de tres o seis meses, a los doce meses y posteriormente cada año^{28,35}. Se espera un incremento inicial en los valores de PSA (menor a 1 ng/ml) y de volumen prostático en los primeros dos a seis meses. Este incremento depende del grado de deficiencia de testosterona previo al inicio de la intervención terapéutica, siendo más pronunciado en hombres con deficiencia grave e incluso puede no ocurrir en pacientes con grados leves de hipogonadismo³⁶. El nivel de PSA a los seis meses desde el inicio de la terapia de reemplazo hormonal con testosterona se tomará como nuevo valor basal³⁵. Por último, es necesario tomar en cuenta que los niveles de PSA pueden incrementarse por causas diferentes al crecimiento prostático, por ejemplo, en caso de prostatitis, traumatismo prostático, infecciones de vías urinarias y variabilidad del ensayo de tal manera que una elevación de PSA aislada debe ser confirmada repitiendo la prueba y, en caso

de documentarse prostatitis, se recomienda tratamiento antibiótico apropiado ya que con ello se logra disminución de hasta el 30% el valor de PSA⁸³.

Síntomas del tracto urinario inferior y su impacto en la calidad de vida.

Dado que la presencia de síntomas obstructivos graves del tracto urinario inferior asociados con crecimiento prostático obstructivo es una contraindicación para la terapia de reemplazo hormonal con testosterona, se requiere interrogar al paciente acerca de la presencia o ausencia estos de acuerdo con el sistema de puntuación de síntomas de la American Urological Association (AUA), el International Prostate Symptom Score (IPSS)^{28,35,36} incluyéndose los siguientes: Sensación de vaciamiento vesical incompleto, incremento de la frecuencia de la necesidad para orinar, intermitencia del chorro urinario, sensación de urgencia para llevar a cabo la micción, menor calibre del chorro urinario, pujo para iniciar la micción y nicturia. El IPSS es la herramienta de elección ya que incluye ocho variables, siete de ellas relativas a intensidad de los síntomas (asignando una puntuación del 1 al 5 para cada una de ellas, con un total de 35 puntos) y una de ella relacionada con la calidad de vida (asignando una puntuación del 1 al 6). Fue desarrollado en 1992 por la AUA y clasifica a los pacientes en tres categorías de intensidad de los síntomas: Síntomas leves si la puntuación es de 0 a 7, síntomas moderados si la puntuación es de 8 a 19 y síntomas graves si es de 20 a 35. Es de utilidad para la valoración basal de los síntomas obstructivos del tracto inferior y para el seguimiento de la progresión o mejoría de estos con el tratamiento establecido.

Los síntomas obstructivos del tracto urinario inferior, tienen un impacto significativamente negativo en la calidad de vida del paciente con hipogonadismo ya que alteran el desarrollo de actividades de la vida diaria, generan preocupación y malestar³⁶. En un estudio realizado en población del género masculino en España por Jalón y colaboradores⁸⁴ se evaluó la relación entre la intensidad de síntomas del tracto urinario inferior y la calidad de vida, concluyendo que la gravedad de dichos síntomas es inversamente proporcional a la calidad de vida del paciente, destacando tres síntomas del tracto urinario inferior: polaquiuria, chorro débil y la necesidad de realizar esfuerzo para iniciar la micción.

Se ha establecido la relación entre nicturia en hombres de edad avanzada con incremento del 10 – 21% en el riesgo de caídas, fracturas de extremidades, somnolencia diurna excesiva y enuresis nocturna⁸⁵. Además, en una cohorte de hombres japoneses, dicho síntoma urinario obstructivo se asoció con incremento de la mortalidad en hombres de edad avanzada incluso después de realizar el ajuste para comorbilidades y estilos de vida⁸⁶.

En un estudio realizado por Taniguchi y colaboradores⁸⁷ se valoraron los efectos de la terapia hormonal sustitutiva en la puntuación de la escala SF-36, asociada con calidad de vida asociada a la salud en pacientes con hipogonadismo de inicio tardío, tanto antes del inicio del tratamiento como a los tres, seis y nueve meses, concluyéndose que la intervención mejoró la calidad de vida sobre todo en relación con los aspectos emocionales, funcionamiento social, salud mental y vitalidad a partir de los primeros tres meses de tratamiento y estos beneficios se mantuvieron hasta los tres meses posteriores a la suspensión del mismo. Shigehara y colaboradores⁸⁸ realizaron un subanálisis de un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado realizado en Japón en el cual se investigaron los efectos de la terapia hormonal sustitutiva con testosterona sobre la nicturia y la salud general entre 64 pacientes del sexo masculino con hipogonadismo y nicturia como síntoma principal (definida como necesidad de orinar dos o más veces por noche) en el cual 31 pacientes recibieron tratamiento con 250 mg de enantato de testosterona por vía intramuscular cada mes durante seis meses, comparándose con 33 controles, concluyéndose que en el grupo de intervención la nicturia se redujo permitiendo mejorar la calidad del sueño y con ello la calidad de vida.

Así mismo, se ha documentado la seguridad del tratamiento sustitutivo con testosterona en relación con ausencia de incremento del riesgo de crecimiento prostático obstructivo y con la ausencia de aparición o progresión de síntomas obstructivos urinarios. Un ensayo clínico aleatorizado realizado por Marks y colaboradores⁸⁹ demostró que, después de seis meses de tratamiento hormonal con testosterona en hombres con hipogonadismo de inicio tardío, la frecuencia y la intensidad de síntomas obstructivos urinarios no difería entre el grupo de intervención y el grupo control y que el volumen prostático tampoco sufrió incremento significativo. Takao y colaboradores⁹⁰ llevaron a cabo un estudio en 21 pacientes con

hipogonadismo de inicio tardío en el cual compararon la presencia e intensidad de síntomas urinarios obstructivos al inicio del tratamiento y posterior a tres meses del mismo, documentando que no hay diferencia estadísticamente significativa. La evidencia de mayor calidad proviene de un meta-análisis realizado por Kohn y colaboradores⁹¹ en el año 2016 en el que se obtuvieron datos de 14 ensayos clínicos con un total de 2029 participantes, la edad promedio fue de 64.5 años y el seguimiento promedio fue de 34.4 meses. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones IPSS basal y durante el seguimiento entre el grupo de intervención y el grupo placebo. Tampoco se observaron diferencias de grupo en el subanálisis en el que se controlaron potenciales confusores como el tipo de testosterona utilizada, niveles de testosterona promedio alcanzados, escala AMS y niveles de PSA.

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

1. ¿Cuál es la gravedad de los síntomas del tracto urinario inferior y su impacto en la calidad de vida relacionada a éstos en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico que reciben tratamiento sustitutivo con enantato de testosterona?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Dado que la presencia de síntomas obstructivos graves del tracto urinario inferior asociados con crecimiento prostático obstructivo es una contraindicación para la terapia de reemplazo hormonal con testosterona, se requiere interrogar al paciente acerca de la presencia o ausencia estos de acuerdo con el sistema de puntuación de síntomas de la American Urological Association (AUA), el International Prostate Symptom Score (IPSS). El IPSS es la herramienta de elección ya que incluye ocho variables, siete de ellas relativas a intensidad de los síntomas (asignando una puntuación del 1 al 5 para cada una de ellas, con un total de 35 puntos) y una de ella relacionada con la calidad de vida (asignando una puntuación del 1 al 6). Es de utilidad para la valoración basal de los síntomas obstructivos del tracto inferior y para el seguimiento de la progresión o mejoría de estos con el tratamiento establecido.

Los síntomas obstructivos del tracto urinario inferior, tienen un impacto significativamente negativo en la calidad de vida del paciente con hipogonadismo ya que alteran el desarrollo de actividades de la vida diaria, generan preocupación y malestar³⁶. Se ha descrito que la gravedad de dichos síntomas es inversamente proporcional a la calidad de vida del paciente, destacando tres síntomas del tracto urinario inferior: polaquiuria, chorro débil y la necesidad de realizar esfuerzo para iniciar la micción. Se ha establecido la relación entre la nicturia con un incremento del 10 – 21% en el riesgo de caídas, fracturas de extremidades, somnolencia diurna excesiva y enuresis nocturna⁸⁵

Se ha documentado la seguridad del tratamiento sustitutivo con testosterona en relación con ausencia de incremento del riesgo de crecimiento prostático obstructivo y con la ausencia de aparición o progresión de síntomas obstructivos urinarios. La evidencia de mayor calidad proviene de un meta-análisis realizado por Kohn y colaboradores⁹¹ en el año 2016 en el que se

obtuvieron datos de 14 ensayos clínicos con un total de 2029 participantes, la edad promedio fue de 64.5 años y el seguimiento promedio fue de 34.4 meses. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones IPSS basal y durante el seguimiento entre el grupo de intervención y el grupo placebo. Tampoco se observaron diferencias de grupo en el subanálisis en el que se controlaron potenciales confusores como el tipo de testosterona utilizada, niveles de testosterona promedio alcanzados, escala AMS y niveles de PSA. Derivado de la información anterior, se concluye que el tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona en pacientes con hipogonadismo es seguro en términos de no inducir crecimiento prostático obstructivo (benigno o maligno) ni empeora los síntomas obstructivos del tracto urinario inferior a lo largo del intervalo de tratamiento y por tanto, la calidad de vida relacionada a la salud no se modifica negativamente; sin embargo, tampoco se ha demostrado con evidencia de alto nivel que mejoren la sintomatología en relación con el estado basal. En nuestro país no se han realizado estudios descriptivos acerca de este tema.

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO.

En el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN "Siglo XXI", se cuenta con aproximadamente 300 pacientes que cumplen criterios clínicos y bioquímicos de hipogonadismo hipogonadotrópico. El 60% de estos pacientes se encuentra en tratamiento con Enantato de testosterona de manera mensual. Algunos de ellos refieren síntomas clínicos localizados al tracto urinario inferior, con afección de la calidad de vida. Debido a que somos un centro de concentración de tercer nivel, recibimos 4-5 pacientes nuevos semanalmente con este diagnóstico, por lo que es necesario establecer los factores asociados a la presencia de los síntomas del tracto urinario inferior predecir la ocurrencia de los mismos y su relación con la alteración de la calidad de vida y de ser posible reconocer a estos pacientes y evitar o disminuir la intensidad de dichos síntomas con objetivo de recuperar la calidad de vida que presentaban durante el periodo previo al desarrollo de la patología.

OBJETIVOS GENERALES.

1. Determinar la proporción de pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico en tratamiento con Enantato de Testosterona que desarrolla síntomas del tracto urinario inferior.
2. Valorar el impacto de los síntomas del tracto urinario inferior en la calidad de vida de los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico en tratamiento con Enantato de Testosterona.
3. Determinar la frecuencia y gravedad con la que ocurren síntomas del tracto urinario inferior en la población de pacientes a estudiar.
4. Valorar la función eréctil de los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico en tratamiento con Enantato de Testosterona.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- 1.1 Comparar la gravedad de los síntomas del tracto urinario inferior entre pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico sin tratamiento con Enantato de Testosterona y pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico que reciben tratamiento sustitutivo hormonal.
- 1.2 Diferenciar la gravedad de los síntomas del tracto urinario inferior entre pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico en tratamiento con Enantato de Testosterona, comparando aquellos que llevan menos de 5 años de terapia con los que la han recibido tratamiento por mayor cantidad de tiempo.
- 2.1 Comparar la calidad de vida entre pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico y síntomas del tracto urinario inferior que reciben tratamiento con Enantato de Testosterona y pacientes que no reciben tratamiento sustitutivo hormonal.
- 4.1 Comparar la función eréctil de los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico diferenciando entre aquellos que reciben tratamiento con Enantato de Testosterona y pacientes que no reciben tratamiento sustitutivo hormonal.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del estudio. Estudio observacional transversal descriptivo.

UNIVERSO DE TRABAJO. Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

POBLACIÓN BLANCO. Pacientes atendidos en el servicio de Endocrinología, HE CMN "Siglo XXI", con diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico tanto aquellos que recibieron tratamiento con Enantato de Testosterona de forma mensual como los que aún no habían recibido la terapia hormonal sustitutiva al momento del estudio.

TAMAÑO DE LA MUESTRA. Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia en pacientes con diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico que se encontraron con al menos 6 meses de tratamiento con enantato de testosterona en la clínica de macroadenomas de hipófisis no funcional.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico mayores de 18 años.
2. Disponibilidad de un estudio hormonal completo (TSH, T4L, PRL, Testosterona, FSH, LH, Cortisol) al diagnóstico, donde se documenten criterios bioquímicos de hipogonadismo hipogonadotrófico.
3. Carta de consentimiento informado firmada.
4. Administración mensual de Enantato de Testosterona durante al menos seis meses.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes fumadores crónicos (IT > 20).
2. Pacientes con obesidad mórbida.
3. Pacientes con patología pulmonar o hepática crónica diagnosticada.
4. Pacientes con patología prostática diagnosticada previamente.
5. Falta de carta de consentimiento firmado.

Criterios de eliminación:

1. Llenado inadecuado de la encuesta.
2. Elevación de transaminasas.
3. Elevación de APE > 1.4 ng/ml.

VARIABLES DE ESTUDIO.

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
EDAD	Cuantitativa continua		Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	Años
TRATAMIENTO CON TESTOSTERONA	Cualitativa dicotómica	Razón	Hormona esteroidea derivada del ciclo-pentanoperhidro-fenantreno considerado el principal andrógeno en el hombre	Administración de Enantato de Testosterona parenteral, mensual	0 = No 1 = Sí
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	Cuantitativa continua		Tiempo transcurrido desde la primera dosis de Enantato de Testosterona hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde la primera dosis de Enantato de Testosterona hasta el momento actual	Meses
CONFIANZA	Cuantitativa discreta		Esperanza firme de una persona acerca de un suceso futuro	Confianza auto-reportada por el paciente para lograr erección	Escala numérica del 1 al 5

ADECUACIÓN	Cuantitativa discreta		Condición que permite adaptación a ciertas circunstancias del entorno	Frecuencia de presentación de erecciones adecuadas para permitir la penetración	Escala numérica del 1 al 5
MANTENIMIENTO	Cuantitativa discreta		Conservación de un estado adecuado para lograr un fin	Frecuencia de mantenimiento de erecciones adecuadas una vez lograda la penetración	Escala numérica del 1 al 5
DIFICULTAD DE MANTENIMIENTO	Cuantitativa discreta		Cualidad que requiere habilidad o esfuerzo adicional para lograr un fin	Dificultad para mantener la erección durante el coito completo	Escala numérica del 1 al 5
SATISFACCIÓN	Cuantitativa discreta		Cualidad de sentir cubierta una necesidad	Sensación subjetiva de satisfacción de las relaciones sexuales	Escala numérica del 1 al 5
CALIDAD DE VIDA	Cuantitativa discreta		Percepción positiva de los aspectos generales del entorno y enfrentamiento satisfactorio a estresores con ausencia de elementos negativos.	Grado de satisfacción del paciente en relación con los síntomas urinarios que presenta	Escala numérica del 0 al 10

VACIAMIENTO INCOMPLETO	Cuantitativa discreta		Presencia de orina residual en la vejiga con un volumen mayor a 50 ml posterior a la micción.	Frecuencia de la sensación subjetiva de vaciamiento vesical incompleto posterior a la micción.	Escala numérica del 0 al 5
FRECUENCIA URINARIA	Cuantitativa discreta		Percepción subjetiva de la necesidad de orinar.	Frecuencia de la necesidad de orinar nuevamente en menos de dos horas desde la última micción.	Escala numérica del 0 al 5
INTERMITENCIA DEL CHORRO URINARIO	Cuantitativa discreta		Presencia de discontinuidad del chorro urinario durante la micción.	Frecuencia de la valoración subjetiva de la detención y reinicio repetitivos del chorro urinario durante la misma micción	Escala numérica del 0 al 5
URGENCIA URINARIA	Cuantitativa discreta		Necesidad inmediata e incontinente de orinar debido a la contracción involuntaria de la pared muscular vesical.	Frecuencia de la dificultad presentada para postponer la micción hasta un momento y situación apropiadas.	Escala numérica del 0 al 5
DEBILIDAD DEL CHORRO URINARIO	Cuantitativa discreta		Menor calibre o duración del chorro durante la micción	Frecuencia de la disminución subjetiva de la fuerza y calibre del chorro urinario	Escala numérica del 0 al 5

PUJO VESICAL	Cuantitativa discreta		Contracción violenta y dolorosa de la vejiga para expulsar orina	Frecuencia de la necesidad de hacer esfuerzo para comenzar a orinar	Escala numérica del 0 al 5
NICTURIA	Cuantitativa discreta		Necesidad de expulsión de orina durante el periodo de sueño	Frecuencia de la necesidad de levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana	Escala numérica del 0 al 5
HIPOGONADISMO HIPOGONADO- TROPICO	Cualitativa dicotómica	Razón	Niveles de testosterona, LH y FSH inferiores al percentil 2.5 para la edad y género del paciente	Niveles de testosterona, LH y FSH inferiores al punto de corte más bajo reportado por el laboratorio	0 = No 1 = Sí
ANTIGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO ELEVADO	Cualitativa dicotómica	Razón	Glucoproteína producida por la próstata con actividad de serina-proteasa cuya función es anticoagulación del líquido seminal	Presencia de un antígeno prostático específico mayor a 4 ng/ml	0 = No 1 = Sí
POLIGLOBULIA	Cualitativa dicotómica	Razón	Aumento de la masa eritrocitaria por mayor número de eritrocitos y/o de la cantidad de hemoglobina por unidad de volumen de sangre.	Hematocrito mayor de 60% en hombres y mayor de 55% en mujeres, o bien, hemoglobina mayor de 18.5 g/dL en hombres y mayor de 16.5 g/dL en mujeres.	0 = No 1 = Sí

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

Se captaron los pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, que contaban con estudio hormonal completo donde se estableció que cursaron con hipogonadismo hipogonadotrópico y tras haber registrado que el paciente había iniciado tratamiento con Enantato de Testosterona con frecuencia mensual, durante al menos seis meses; se incluyeron para estudio siempre y cuando aceptaron previamente tanto el tratamiento como su participación en el mismo. Se programaron consultas de seguimiento en donde se registró, en una hoja de recolección de datos, el desarrollo de síntomas del tracto urinario inferior y su relación con la calidad de vida del paciente. Una vez obtenidos todos los datos se procedió al análisis de los mismos.

Análisis estadístico.

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables. Se estableció normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. La comparación de proporciones se realizó con X^2 o prueba exacta de Fisher de acuerdo al valor esperado en tablas para las variables categóricas. Para el análisis de las variables cuantitativas en grupos independientes se utilizó prueba T-Student o U-MannWitney de acuerdo a la distribución de las variables. En el caso de las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizó la prueba de Wilcoxon. La significancia estadística se estableció con un valor de $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 15.0.

Factibilidad.

En lo que respecta a la afluencia de pacientes en el servicio de Endocrinología se presentaron de 4 a 5 casos nuevos de hipogonadismo hipogonadotrópico al mes. Contamos con los recursos humanos necesarios para la atención integral de éstos pacientes en el área de la consulta externa del hospital de Especialidades. El residente en formación participó tanto en la atención y evaluación clínica de los pacientes, así como la captura y análisis de todos los datos correspondientes a la tesis.

Aspectos éticos.

Se trató de un estudio transversal descriptivo, en el que no se realizó ninguna intervención experimental más allá de lo requerido en el tratamiento habitual de los pacientes. Se consideró de riesgo menor al mínimo según el Reglamento de la Ley General de Salud (RLGS) en materia de investigación con humanos, que es el que aplica para estudios prospectivos que emplean el uso de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios. Sin embargo, debido a la utilización de datos personales se solicitó una carta de consentimiento informado (Anexo 1).

Se garantizó la confidencialidad de la información obtenida y en todo momento se respetó la privacidad de los pacientes. Se informó a los mismos que de no aceptar participar en el estudio, su tratamiento y atención en el instituto no se vieron afectados y se les proporcionó copia del consentimiento informado.

RESULTADOS.

Se analizaron los datos de 101 pacientes del género masculino de los cuales 73 pacientes (72%) recibieron tratamiento con Enantato de Testosterona durante al menos 6 meses, el resto (28%) se utilizó como grupo control, definido como pacientes elegibles a recibir tratamiento sustitutivo hormonal pero que aún no lo han iniciado por encontrarse en fase de evaluación. La edad de los participantes fue de 55 años (DE: +/- 9.7 años) y 53 años (DE: +/- 10.1 años) para el grupo tratado y el control, respectivamente.

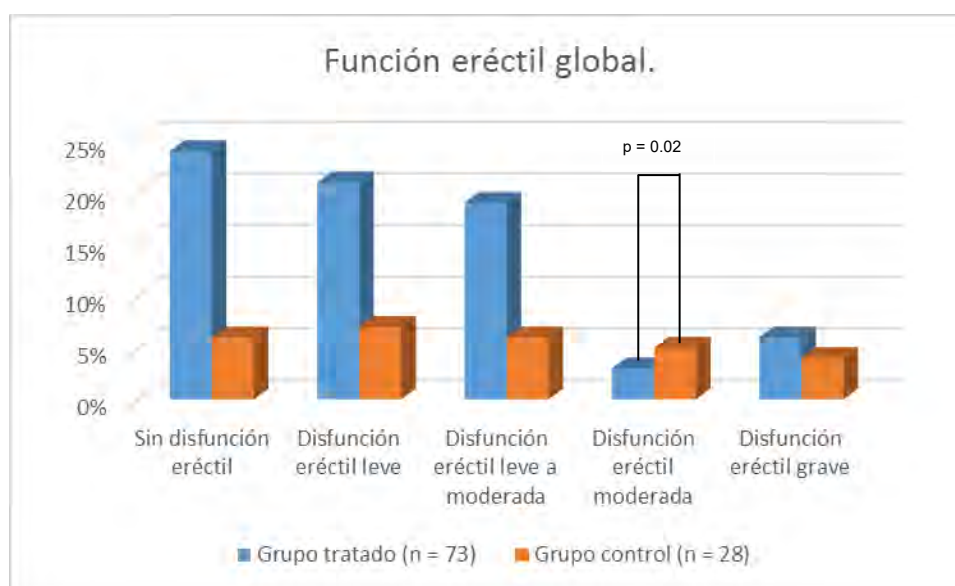
Función eréctil.

En relación con la evaluación global de la función eréctil, determinada por el cuestionario IIEF-5, en el grupo control 6 pacientes (21%) se reportaron sin disfunción eréctil, 7 pacientes (25%) presentaron disfunción eréctil leve, 6 pacientes (21%) disfunción eréctil leve a moderada, 5 pacientes (18%) disfunción eréctil moderada y 4 pacientes (14%) disfunción eréctil grave; en cuanto al grupo tratado, 24 pacientes (33%) no presentan criterios para disfunción eréctil, 21 pacientes (29%) presentan disfunción eréctil leve, 19 pacientes (26%) disfunción eréctil

moderada, 3 pacientes (4%) disfunción eréctil moderada y 6 pacientes (8%) disfunción eréctil grave. (Tabla 1; Gráfica 1).

Grado de disfunción eréctil	Grupo tratado (n = 73)	Grupo control (n = 28)	Valor de p
Sin disfunción eréctil	24 (33%)	6 (21%)	0.13
Disfunción eréctil leve	21 (29%)	7 (25%)	0.36
Disfunción eréctil leve a moderada	19 (26%)	6 (21%)	0.32
Disfunción eréctil moderada	3 (4%)	5 (18%)	<u>0.02</u>
Disfunción eréctil grave	6 (8%)	4 (14%)	0.19
Total	73 (100%)	28 (100%)	

Tabla 1. Comparación de la función eréctil global entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.



Gráfica 1. Comparación de la función eréctil global entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.

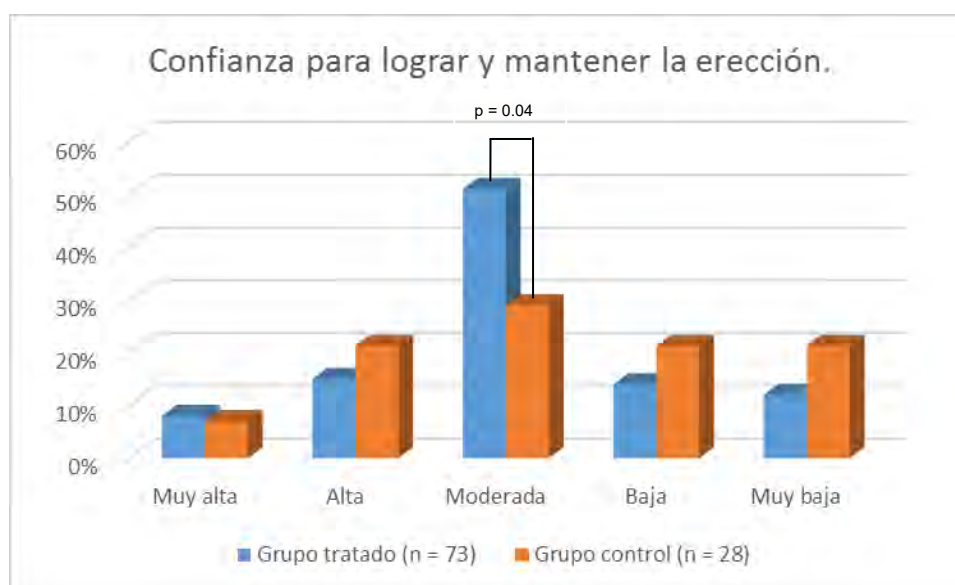
En relación con cada ítem individualmente evaluado de la escala IIEF-5 los resultados se distribuyen de la siguiente manera:

Para el ítem 1, relacionado con la confianza en cuanto a la capacidad de lograr y mantener una erección, para el grupo tratado con enantato de testosterona, 9 pacientes (12%) la reportaron como “muy baja”, 10 pacientes (14%) como “baja”, 37 pacientes (51%) como “moderada”, 11 pacientes (15%) como “alta” y 6 pacientes (8%) como “muy alta”; para el grupo control, 6

pacientes (21%) la reportaron como “muy baja”, 6 pacientes (21%) como “baja”, 8 pacientes (29%) como “moderada”, 6 pacientes (21%) como “alta” y 2 pacientes (7%) como “muy alta” (Tabla 2; Gráfica 2).

Grado de confianza para lograr y mantener una erección	Grupo tratado (n = 73)	Grupo control (n = 28)	Valor de p
Muy alta	6 (8%)	2 (7%)	0.14
Alta	11 (15%)	6 (21%)	0.14
Moderada	37 (51%)	8 (29%)	<u>0.04</u>
Baja	10 (14%)	6 (21%)	0.13
Muy baja	9 (12%)	6 (21%)	0.13
Total	73 (100%)	28 (100%)	

Tabla 2. Comparación de la confianza para lograr y mantener una erección entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.



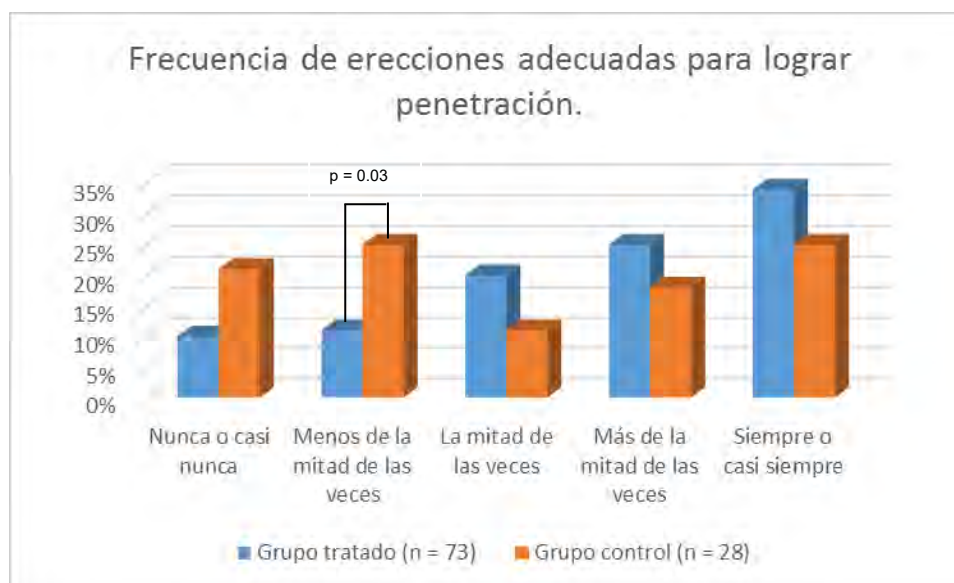
Gráfica 2. Comparación de la confianza para lograr y mantener una erección entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.

Para el ítem 2, relacionado con la frecuencia con la cual las erecciones fueron adecuadas para permitir la penetración, tras estimulación sexual, para el grupo tratado con enantato de testosterona, 7 pacientes (10%) la reportaron como “nunca o casi nunca”, 8 pacientes (11%) como “menos de la mitad de las veces”, 15 pacientes (20%) como “la mitad de las veces”, 18 pacientes (25%) como “más de la mitad de las veces” y 25 pacientes (34%) como “siempre o

casi siempre”; para el grupo control, 6 pacientes (21%) la reportaron como “nunca o casi nunca”, 7 pacientes (25%) como “menos de la mitad de las veces”, 3 pacientes (11%) como “la mitad de las veces”, 5 pacientes (18%) como “más de la mitad de las veces” y 7 pacientes (25%) como “siempre o casi siempre” (Tabla 3; Gráfica 3).

Frecuencia de erecciones adecuadas para lograr penetración	Grupo tratado (n = 73)	Grupo control (n = 28)	Valor de p
Nunca o casi nunca	7 (10%)	6 (21%)	0.06
Menos de la mitad de las veces	8 (11%)	7 (25%)	<u>0.03</u>
La mitad de las veces	15 (20%)	3 (11%)	0.13
Más de la mitad de las veces	18 (25%)	5 (18%)	0.24
Siempre o casi siempre	25 (34%)	7 (25%)	0.19
Total	73 (100%)	28 (100%)	

Tabla 3. Comparación de la frecuencia con la cual se logran erecciones adecuadas para lograr la penetración entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.



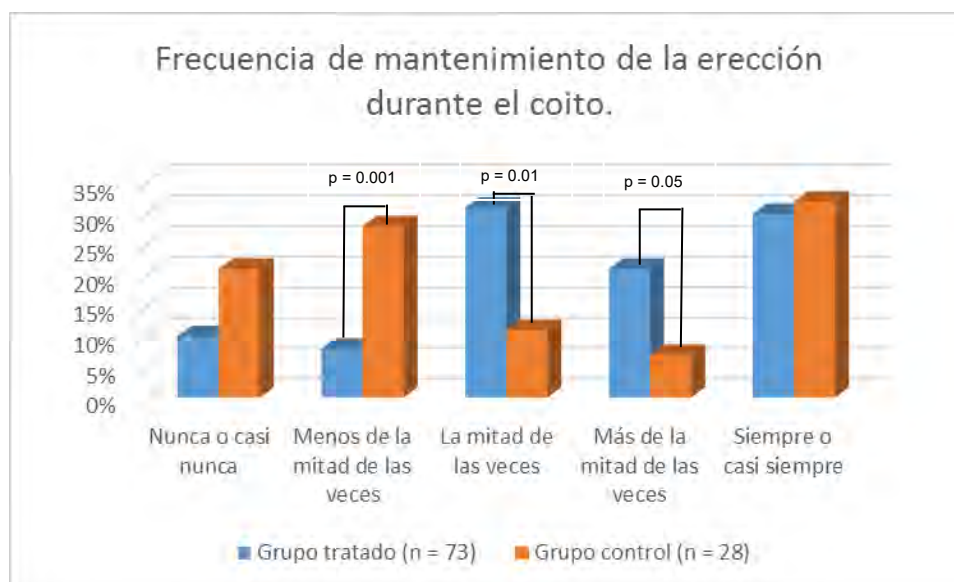
Gráfica 3. Comparación de la frecuencia con la cual se logran erecciones adecuadas para lograr la penetración entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.

Para el ítem 3, relacionado con la frecuencia con la cual, durante el coito, el paciente fue capaz de mantener la erección una vez lograda la penetración, para el grupo tratado con enantato de testosterona, 7 pacientes (10%) la reportaron como “nunca o casi nunca”, 6 pacientes (8%) como “menos de la mitad de las veces”, 23 pacientes (31%) como “la mitad de las veces”, 15

pacientes (21%) como “más de la mitad de las veces” y 22 pacientes (30%) como “siempre o casi siempre”; para el grupo control, 6 pacientes (21%) la reportaron como “nunca o casi nunca”, 8 pacientes (28%) como “menos de la mitad de las veces”, 3 pacientes (11%) como “la mitad de las veces”, 2 pacientes (7%) como “más de la mitad de las veces” y 9 pacientes (32%) como “siempre o casi siempre” (Tabla 4; Gráfica 4).

Frecuencia de mantenimiento de erecciones durante el coito	Grupo tratado (n = 73)	Grupo control (n = 28)	Valor de p
Nunca o casi nunca	7 (10%)	6 (21%)	0.06
Menos de la mitad de las veces	6 (8%)	8 (28%)	<u>0.001</u>
La mitad de las veces	23 (31%)	3 (11%)	<u>0.01</u>
Más de la mitad de las veces	15 (21%)	2 (7%)	<u>0.05</u>
Siempre o casi siempre	22 (30%)	9 (32%)	0.40
Total	73 (100%)	28 (100%)	

Tabla 4. Comparación de la frecuencia con la cual se mantiene la erección durante el coito, una vez lograda la penetración entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.



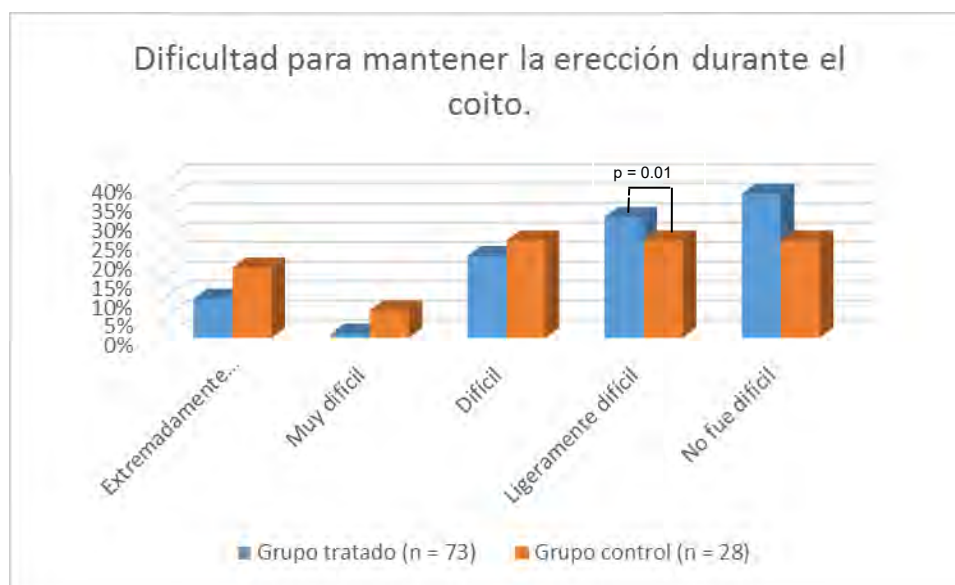
Gráfica 4. Comparación de la frecuencia con la cual se mantiene la erección durante el coito, una vez lograda la penetración entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.

Para el ítem 4, relacionado con la dificultad para mantener la erección durante el coito completo, en el grupo tratado con enantato de testosterona, 7 pacientes (10%) la reportaron como “extremadamente difícil”, 1 paciente (1%) como “muy difícil”, 15 pacientes (21%) como

“difícil”, 23 pacientes (31%) como “ligeramente difícil” y 26 pacientes (36%) como “no fue difícil”; en el grupo control, 5 pacientes (18%) la reportaron como “extremadamente difícil”, 2 pacientes (7%) como “muy difícil”, 7 pacientes (25%) como “difícil”, 7 pacientes (25%) como “ligeramente difícil” y 7 pacientes (25%) como “no fue difícil” (Tabla 5; Gráfica 5).

Dificultad para mantener la erección durante el coito	Grupo tratado (n = 73)	Grupo control (n = 28)	Valor de p
Extremadamente difícil	7 (10%)	5 (18%)	0.25
Muy difícil	1 (1%)	2 (7%)	0.10
Difícil	15 (21%)	7 (25%)	0.31
Ligeramente difícil	23 (31%)	7 (25%)	<u>0.01</u>
No fue difícil	27 (37%)	7 (25%)	0.16
Total	73 (100%)	28 (100%)	

Tabla 5. Comparación de la dificultad para mantener la erección durante el coito completo entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.



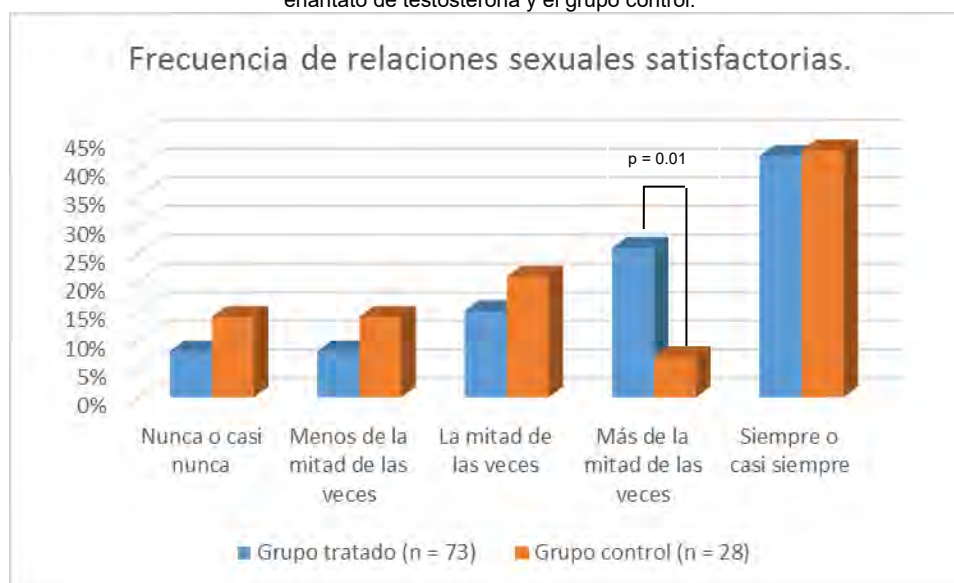
Gráfica 5. Comparación de la dificultad para mantener la erección durante el coito completo entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.

Para el ítem 5, relacionado con la frecuencia con la cual las relaciones sexuales fueron satisfactorias para el paciente, en el grupo tratado con enantato de testosterona, 6 pacientes (8%) la reportaron como “nunca o casi nunca”, 6 pacientes (8%) como “menos de la mitad de las veces”, 11 pacientes (15%) como “la mitad de las veces”, 19 pacientes (26%) como “más de

la mitad de las veces” y 31 pacientes (42%) como “siempre o casi siempre”; para el grupo control, 4 pacientes (14%) la reportaron como “nunca o casi nunca”, 4 pacientes (14%) como “menos de la mitad de las veces”, 6 pacientes (21%) como “la mitad de las veces”, 2 pacientes (7%) como “más de la mitad de las veces” y 12 pacientes (43%) como “siempre o casi siempre” (Tabla 6; Gráfica 6).

Frecuencia de relaciones sexuales satisfactorias	Grupo tratado (n = 73)	Grupo control (n = 28)	Valor de p
Nunca o casi nunca	6 (8%)	4 (14%)	0.19
Menos de la mitad de las veces	6 (8%)	4 (14%)	0.19
La mitad de las veces	11 (15%)	6 (21%)	0.22
Más de la mitad de las veces	19 (26%)	2 (7%)	<u>0.01</u>
Siempre o casi siempre	31 (42%)	12 (43%)	0.48
Total	73 (100%)	28 (100%)	

Tabla 6. Comparación de la dificultad para mantener la erección durante el coito completo entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.



Gráfica 6. Comparación de la dificultad para mantener la erección durante el coito completo entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.

Gravedad de síntomas del tracto urinario inferior.

En relación con la gravedad de síntomas del tracto urinario inferior, valoradas por el cuestionario IPSS, de manera global, en el grupo control 16 pacientes (57%) síntomas del tracto urinario inferior clasificados como leves, 10 pacientes (36%) síntomas moderados y 2

pacientes (7%) síntomas graves; en el grupo tratado con enantato de testosterona, 46 pacientes (63%) reportaron síntomas leves, 22 pacientes (30%) síntomas moderados y 5 pacientes (7%) síntomas graves (Tabla 7; Gráfica 7).

Gravedad de los síntomas del tracto urinario inferior	Grupo tratado (n = 73)	Grupo control (n = 28)	Valor de p
Leves	46 (63%)	16 (57%)	0.29
Moderados	22 (30%)	10 (36%)	0.28
Graves	5 (7%)	2 (7%)	0.14
Total	73 (100%)	28 (100%)	

Tabla 7. Comparación de la gravedad de los síntomas del tracto urinario inferior entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.

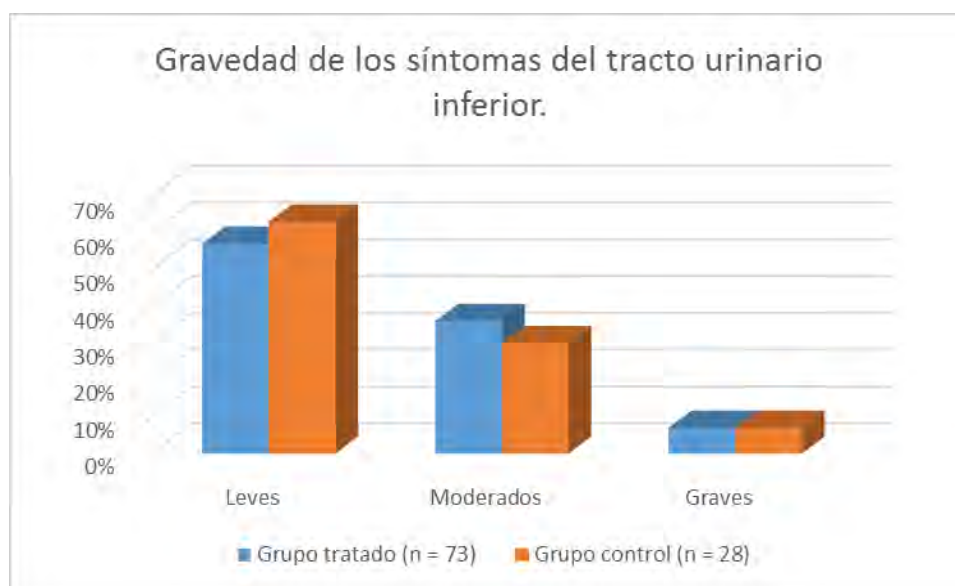


Tabla 7. Comparación de la gravedad de los síntomas del tracto urinario inferior entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.

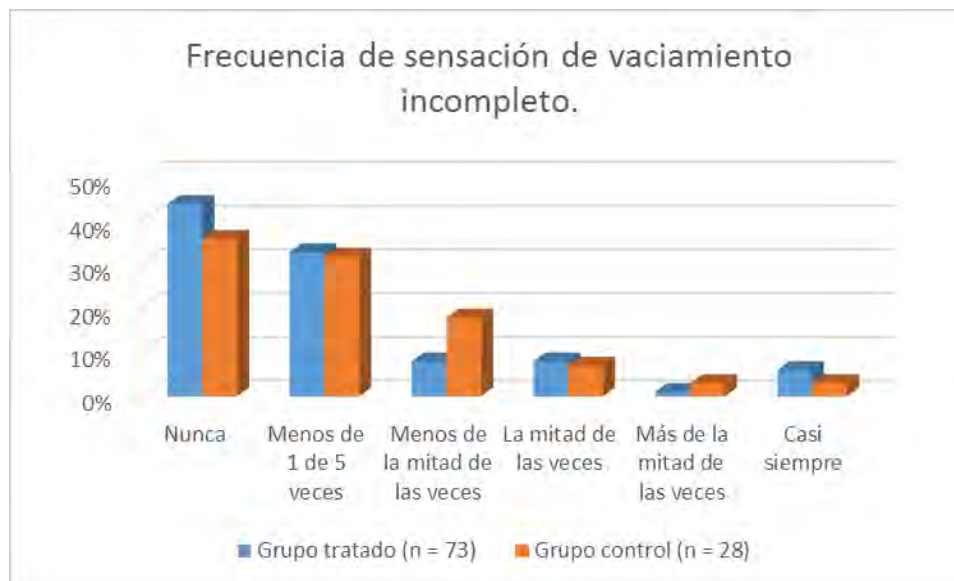
Al evaluar de manera individual cada ítem de la escala IPSS, los resultados se distribuyen de la siguiente manera:

Para el ítem 1, relacionado con la frecuencia de sensación de vaciamiento incompleto, en el grupo tratado 32 pacientes (44%) la refieren como “nunca”, 24 pacientes (33%) en “menos de 1 de 5 veces”, 6 pacientes (8%) en “menos de la mitad de las veces”, 6 pacientes (8%) en “la mitad de las veces”, 1 paciente (1%) en “más de la mitad de las veces” y 4 pacientes (6%) “casi

siempre”; mientras que en el grupo control 10 pacientes (36%) la refieren como “nunca”, 9 pacientes (32%) en “menos de 1 de 5 veces”, 5 pacientes (18%) en “menos de la mitad de las veces” 2 pacientes (7%) en “la mitad de las veces”, 1 paciente (3%) en “más de la mitad de las veces” y 1 paciente (3%) “casi siempre” (Tabla 8; Gráfica 8).

Frecuencia de sensación de vaciamiento incompleto	Grupo tratado (n = 73)	Grupo control (n = 28)	Valor de p
Nunca	32 (44%)	10 (36%)	0.27
Menos de 1 de 5 veces	24 (33%)	9 (32%)	0.47
Menos de la mitad de las veces	6 (8%)	5 (18%)	0.09
La mitad de las veces	6 (8%)	2 (7%)	0.45
Más de la mitad de las veces	1 (1%)	1 (3%)	0.27
Casi siempre	4 (6%)	1 (3%)	0.38
Total	73 (100%)	28 (100%)	

Tabla 8. Comparación de la frecuencia de sensación de vaciamiento incompleto entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.



Gráfica 8. Comparación de la frecuencia de sensación de vaciamiento incompleto entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.

En cuanto al ítem 2, relacionado con la frecuencia de la reducción del tiempo de latencia entre micciones, es decir, incremento de la frecuencia urinaria, en el grupo tratado 21 pacientes (29%) la reportan como “nunca”, 30 pacientes (41%) en “menos de 1 de 5 veces”, 7 pacientes

(10%) en “menos de la mitad de las veces”, 6 pacientes (8%) en “la mitad de las veces”, 3 pacientes (4%) en “más de la mitad de las veces” y 6 pacientes (8%) “casi siempre”; mientras que en el grupo control 6 pacientes (21%) la reportan como “nunca”, 12 pacientes (43%) en “menos de 1 de 5 veces, 3 pacientes (11%) en “menos de la mitad de las veces”, 3 pacientes (11%) “la mitad de las veces”, 3 pacientes (11%) en “más de la mitad de las veces” y 1 paciente (3%) “casi siempre” (Tabla 9; Gráfica 9).

Frecuencia de la reducción del tiempo de latencia entre micciones	Grupo tratado (n = 73)	Grupo control (n = 28)	Valor de p
Nunca	21 (29%)	6 (21%)	0.28
Menos de 1 de 5 veces	30 (41%)	12 (43%)	0.23
Menos de la mitad de las veces	7 (10%)	3 (11%)	0.42
La mitad de las veces	6 (8%)	3 (11%)	0.34
Más de la mitad de las veces	3 (4%)	3 (11%)	0.12
Casi siempre	6 (8%)	1 (3%)	0.23
Total	73 (100%)	28 (100%)	

Tabla 9. Comparación de la frecuencia de la reducción del tiempo de latencia entre micciones entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.

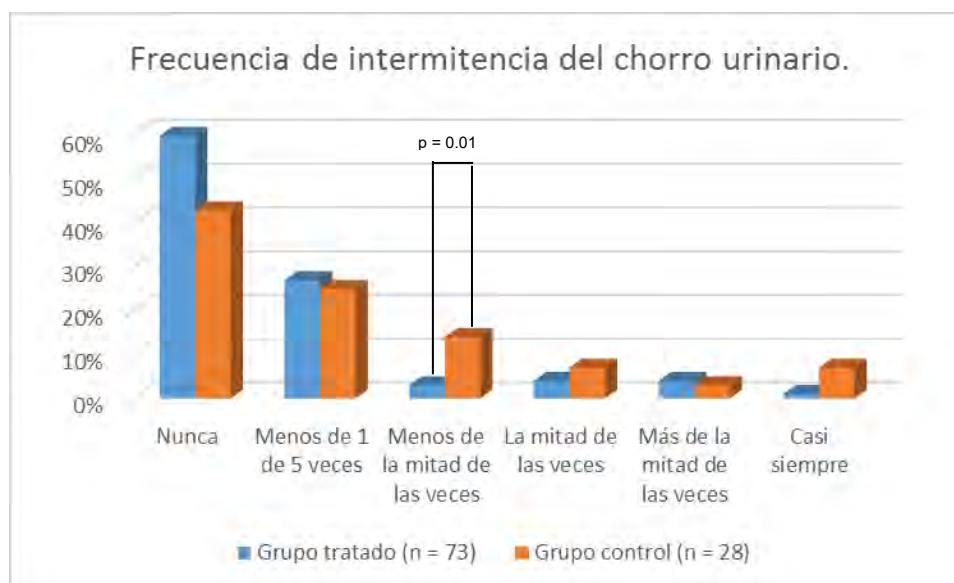


Gráfica 9. Comparación de la frecuencia de la reducción del tiempo de latencia entre micciones entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.

En relación con el ítem 3 que determina la frecuencia de intermitencia del chorro urinario, en el grupo tratado 44 pacientes (60%) lo reportaron como “nunca”, 20 pacientes (27%) en “menos de 1 de 5 veces”, 2 pacientes (3%) en “menos de la mitad de las veces”, 3 pacientes (4%) en “la mitad de las veces”, 3 pacientes (4%) en “más de la mitad de las veces” y 1 paciente (1%) “casi siempre”; mientras que en el grupo control 12 pacientes (43%) lo reportaron como “nunca”, 7 pacientes (25%) en “menos de 1 de 5 veces”, 4 pacientes (14%) en “menos de la mitad de las veces”, 2 pacientes (7%) en “la mitad de las veces”, 1 paciente (3%) en “más de la mitad de las veces” y 2 pacientes (7%) “casi siempre” (Tabla 10; Gráfica 10).

Frecuencia de intermitencia del chorro urinario	Grupo tratado (n = 73)	Grupo control (n = 28)	Valor de p
Nunca	44 (60%)	12 (43%)	0.09
Menos de 1 de 5 veces	20 (27%)	7 (25%)	0.41
Menos de la mitad de las veces	2 (3%)	4 (14%)	<u>0.01</u>
La mitad de las veces	3 (4%)	2 (7%)	0.27
Más de la mitad de las veces	3 (4%)	1 (3%)	0.40
Casi siempre	1 (1%)	2 (7%)	0.10
Total	73 (100%)	28 (100%)	

Tabla 10. Comparación de la frecuencia de intermitencia del chorro urinario entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.

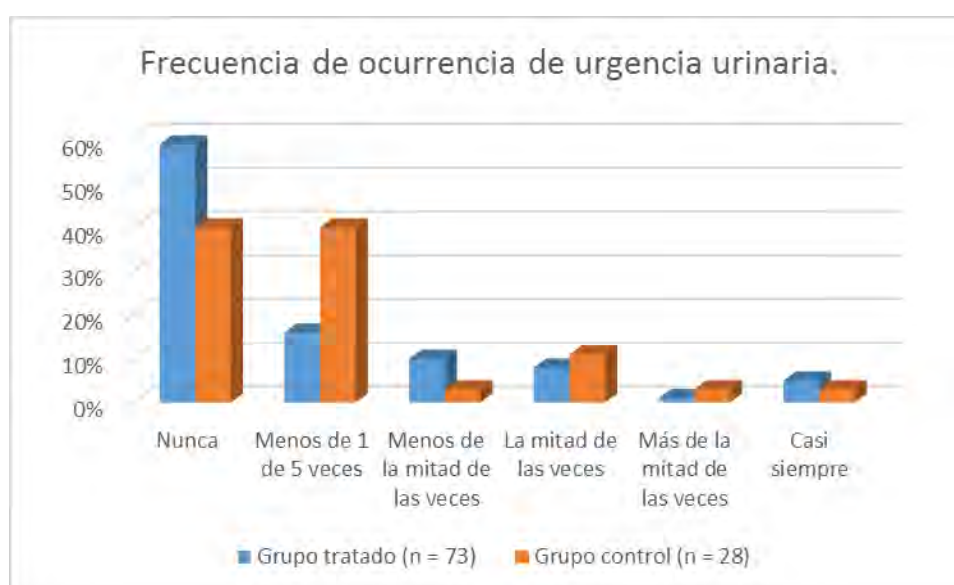


Gráfica 10. Comparación de la frecuencia de intermitencia del chorro urinario entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.

En la evaluación del ítem 4, relacionado con la frecuencia de ocurrencia de urgencia urinaria, en el grupo tratado 43 pacientes (59%) la reportan como “nunca”, 12 pacientes (16%) en “menos de 1 de 5 veces”, 7 pacientes (10%) en “menos de la mitad de las veces”, 6 pacientes (8%) en “la mitad de las veces”, 1 paciente (1%) en “más de la mitad de las veces” y 4 pacientes (5%) “casi siempre”; mientras que en el grupo control 11 pacientes (40%) la reportan como “nunca”, 11 pacientes (40%) en “menos de 1 de 5 veces”, 1 paciente (3%) en “menos de la mitad de las veces”, 3 pacientes (11%) en “la mitad de las veces”, 1 paciente (3%) en “más de la mitad de las veces” y 1 paciente (3%) “casi siempre” (Tabla 11; Gráfica 11).

Frecuencia de ocurrencia de urgencia urinaria	Grupo tratado (n = 73)	Grupo control (n = 28)	Valor de p
Nunca	43 (59%)	11 (40%)	0.05
Menos de 1 de 5 veces	12 (16%)	11 (40%)	0.01
Menos de la mitad de las veces	7 (10%)	1 (3%)	0.10
La mitad de las veces	6 (8%)	3 (11%)	0.19
Más de la mitad de las veces	1 (1%)	1 (3%)	0.27
Casi siempre	4 (5%)	1 (3%)	0.30
Total	73 (100%)	28 (100%)	

Tabla 11. Comparación de la frecuencia de ocurrencia de urgencia urinaria entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.



Gráfica 11. Comparación de la frecuencia de ocurrencia de urgencia urinaria entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.

En relación con el ítem 5 asociado con la valoración de la frecuencia de ocurrencia de debilidad del chorro miccional, en el grupo tratado 31 pacientes (42%) la reportaron como “nunca”, 20 pacientes (27%) en “menos de 1 de 5 veces”, 8 pacientes (11%) en “menos de la mitad de las veces”, 3 pacientes (4%) en “la mitad de las veces”, 3 pacientes (4%) en “más de la mitad de las veces” y 8 pacientes (11%) “casi siempre”; mientras que en el grupo control 11 pacientes (39%) la reportaron como “nunca”, 10 pacientes (36%) en “menos de 1 de 5 veces”, 2 pacientes (7%) en “menos de la mitad de las veces”, 3 pacientes (11%) en “la mitad de las veces”, 1 paciente (3%) en “más de la mitad de las veces” y 1 paciente “casi siempre” (Tabla 12; Gráfica 12).

Frecuencia de ocurrencia de debilidad del chorro miccional	Grupo tratado (n = 73)	Grupo control (n = 28)	Valor de p
Nunca	31 (42%)	11 (39%)	0.39
Menos de 1 de 5 veces	20 (27%)	10 (36%)	0.21
Menos de la mitad de las veces	8 (11%)	2 (7%)	0.30
La mitad de las veces	3 (4%)	3 (11%)	0.12
Más de la mitad de las veces	3 (4%)	1 (3%)	0.47
Casi siempre	8 (11%)	1 (3%)	0.17
Total	73 (100%)	28 (100%)	

Tabla 12. Comparación de la frecuencia de ocurrencia de debilidad del chorro miccional entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.



Gráfica 12. Comparación de la frecuencia de ocurrencia de debilidad del chorro miccional entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.

Para el ítem 6, relacionado con la frecuencia de necesidad de pujo para iniciar la micción, en el grupo tratado 43 pacientes (59%) la reportaron como “nunca”, 21 pacientes (29%) en “menos de 1 de 5 veces”, 3 pacientes (4%) en “menos de la mitad de las veces”, 3 pacientes (4%) en “la mitad de las veces”, 3 pacientes (4%) en “más de la mitad de las veces” y ningún paciente (0%) “casi siempre”; mientras que en el grupo control 16 pacientes (57%) la reportaron como “nunca”, 6 pacientes (21%) en “menos de 1 de 5 veces”, 2 pacientes (7%) en “menos de la mitad de las veces”, 2 pacientes (7%) en “la mitad de las veces”, 2 pacientes (7%) en “más de la mitad de las veces” y ningún paciente (0%) “casi siempre” (Tabla 13; Gráfica 13).

Frecuencia de necesidad de pujo para iniciar la micción	Grupo tratado (n = 73)	Grupo control (n = 28)	Valor de p
Nunca	43 (59%)	16 (57%)	0.23
Menos de 1 de 5 veces	21 (29%)	6 (21%)	0.28
Menos de la mitad de las veces	3 (4%)	2 (7%)	0.40
La mitad de las veces	3 (4%)	2 (7%)	0.40
Más de la mitad de las veces	3 (4%)	2 (7%)	0.40
Casi siempre	0 (0%)	0 (0%)	
Total	73 (100%)	28 (100%)	

Tabla 13. Comparación de la frecuencia de necesidad de pujo para iniciar la micción entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.

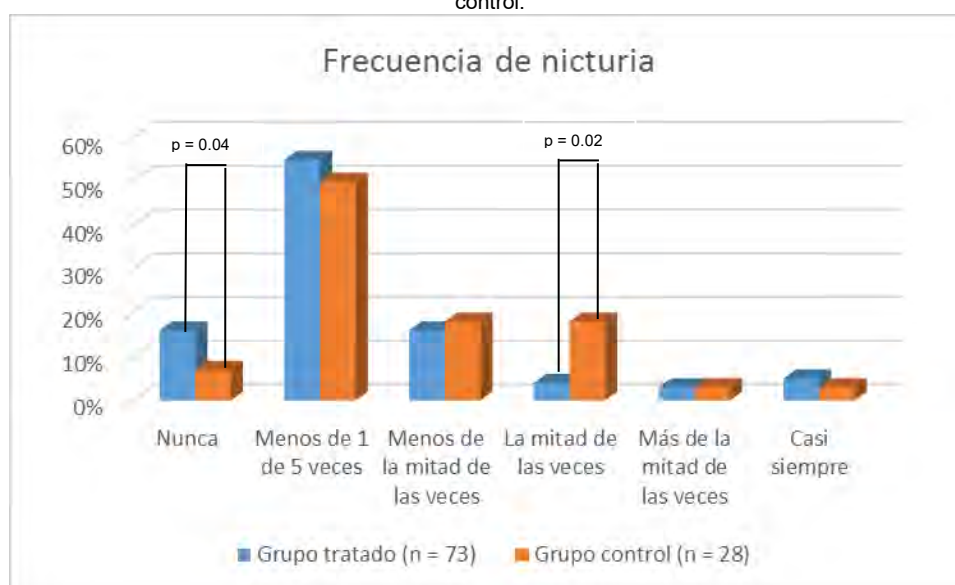


Gráfica 13. Comparación de la frecuencia de necesidad de pujo para iniciar la micción entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.

En la evaluación del ítem 7, relacionado con la frecuencia de nicturia, en el grupo tratado 12 pacientes (16%) la reportaron como “nunca”, 40 pacientes (55%) en “menos de 1 de 5 veces”, 12 pacientes (16%) en “menos de la mitad de las veces”, 3 pacientes (4%) en “la mitad de las veces”, 2 pacientes (3%) en “más de la mitad de las veces” y 4 pacientes (5%) “casi siempre”; mientras que en el grupo control 2 pacientes (7%) la reportaron como “nunca”, 14 pacientes (50%) en “menos de 1 de 5 veces”, 5 pacientes (18%) en “menos de la mitad de las veces”, 5 pacientes (18%) en “la mitad de las veces”, 1 paciente (3%) en “más de la mitad de las veces” y 1 paciente (3%) “casi siempre” (Tabla 14; Gráfica 14).

Frecuencia de nicturia	Grupo tratado (n = 73)	Grupo control (n = 28)	Valor de p
Nunca	12 (16%)	2 (7%)	<u>0.04</u>
Menos de 1 de 5 veces	40 (55%)	14 (50%)	0.42
Menos de la mitad de las veces	12 (16%)	5 (18%)	0.28
La mitad de las veces	3 (4%)	5 (18%)	<u>0.02</u>
Más de la mitad de las veces	2 (3%)	1 (3%)	0.27
Casi siempre	4 (5%)	1 (3%)	0.38
Total	73 (100%)	28 (100%)	

Tabla 14. Comparación de la frecuencia de nicturia entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.

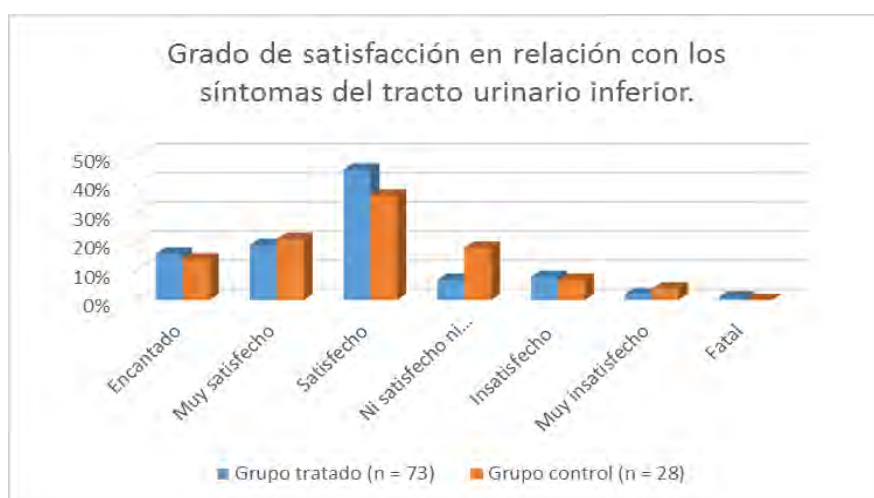


Gráfica 14. Comparación de la frecuencia de nicturia entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.

En cuanto a la calidad de vida relacionada con el grado de satisfacción del paciente con su manera de orinar, en el grupo control, 4 pacientes (14%) se consideran “encantados”, 6 pacientes (21%) “muy satisfechos”, 10 pacientes (36%) “satisfechos”, 5 pacientes (18%) “ni satisfechos ni insatisfechos”, 2 pacientes (7%) “insatisfechos” y solo 1 paciente (4%) “muy insatisfecho”; en el grupo tratado con testosterona, 12 pacientes (16%) se consideran “encantados”, 14 pacientes (19%) “muy satisfechos”, 33 pacientes (45%) “satisfechos”, 5 pacientes (7%) “ni satisfechos ni insatisfechos”, 6 pacientes (8%) “insatisfechos”, 2 pacientes (3%) “muy insatisfechos” y 1 paciente (1%) “fatal” (Tabla 15; Gráfica 15).

Grado de satisfacción en relación con los síntomas del tracto urinario inferior	Grupo tratado (n = 73)	Grupo control (n = 28)	Valor de p
Encantado	12 (16%)	4 (14%)	0.41
Muy satisfecho	14 (19%)	6 (21%)	0.39
Satisfecho	33 (45%)	10 (36%)	0.20
Ni satisfecho ni insatisfecho	5 (7%)	5 (18%)	0.06
Insatisfecho	6 (8%)	2 (7%)	0.45
Muy insatisfecho	2 (3%)	1 (4%)	0.40
Fatal	1 (1%)	0 (0%)	0.27
Total	73 (100%)	28 (100%)	

Tabla 15. Comparación del grado de satisfacción del paciente en relación con los síntomas del tracto urinario inferior entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.



Gráfica 15. Comparación del grado de satisfacción del paciente en relación con los síntomas del tracto urinario inferior entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control.

Efectos adversos.

Para la evaluación de los efectos adversos asociados con el tratamiento sustitutivo hormonal con enantato de testosterona se tomaron en cuenta los tres más frecuentes: Poliglobulia, elevación de transaminasas y elevación de antígeno prostático (tomando como punto de corte para considerar elevación significativa un cambio de 1.4 ng/ml), de acuerdo con lo reportado con la literatura. Dado que se trata de un estudio descriptivo se evaluaron los valores en una sola determinación, comparando a los pacientes del grupo tratado con los pacientes del grupo control. Los resultados presentados a continuación representan las medianas y los rangos intercuartílicos 25 y 75 para cada variable (Tabla 16; Gráfica 16).

<i>Variable</i>	<i>Grupo tratado</i>	<i>Grupo control</i>
Hemoglobina	15.9 g/dL (15.0 – 17.2 g/dL)	14.9 g/dL (14 – 16 g/dL)
Hematocrito	47.1% (45.0 – 50.9%)	44.1% (41.8% - 47.5%)
TGO	22 U/L (19 – 25.5 U/L)	24 U/L (20 – 32 U/L)
TGP	25 U/L (20.5 – 33.5 U/L)	25 U/L (20 – 35 U/L)
Antígeno prostático	0.82 ng/ml (0.5 – 1.29 ng/ml)	0.44 ng/ml (0.29 – 0.66 ng/ml)

Tabla 16. Comparación de valores de hemoglobina, hematocrito, TGO, TGP y antígeno prostático entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control. TGO: Transaminasa glutámico-oxalacética. TGP: Transaminasa glutámico-pirúvica.

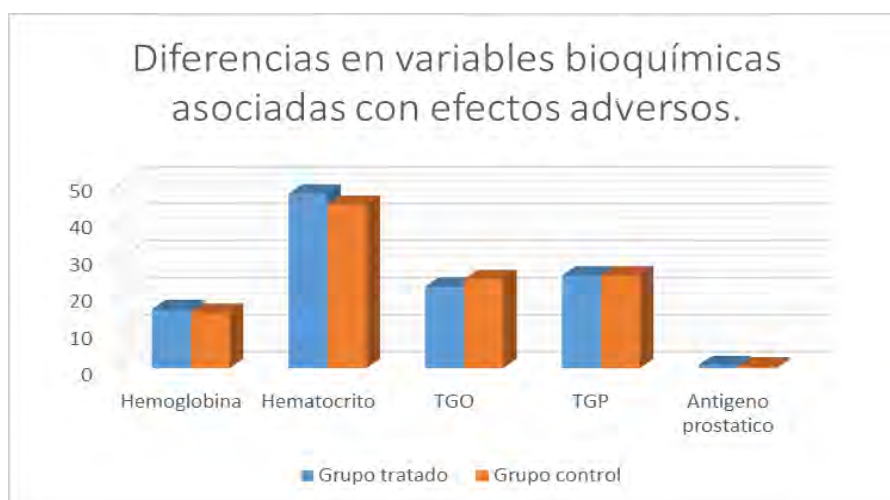


Tabla 16. Comparación de valores de hemoglobina, hematocrito, TGO, TGP y antígeno prostático entre pacientes tratados con enantato de testosterona y el grupo control. TGO: Transaminasa glutámico-oxalacética. TGP: Transaminasa glutámico-pirúvica.

No se reportaron efectos adversos significativos en los pacientes del grupo tratado, salvo en dos pacientes en quienes se reportó incremento del antígeno prostático mayor a 1.4 ng/ml entre mediciones sucesivas lo que motivó a la suspensión del tratamiento sustitutivo con testosterona y se enviaron a evaluación por el servicio de Urología de nuestra unidad. En ambos casos, posterior a protocolo de estudio respectivo, se realizó el diagnóstico de adenocarcinoma prostático in situ; se llevó a cabo tratamiento quirúrgico de acuerdo con directrices actuales de manejo, sin complicaciones durante el procedimiento. Actualmente no se ha detectado recurrencia y los pacientes continúan en seguimiento por dicho servicio.

DISCUSION.

La proporción de pacientes que desarrollan hipogonadismo hipogonadotrópico secundario a macroadenomas hipofisarios es importante, lo que se traduce en deterioro de la calidad de vida relacionada a la salud, principalmente en relación con síntomas sexuales y generales. Sólo el 5% de los pacientes con este trastorno reciben tratamiento sustitutivo hormonal, principalmente por barreras como deficiencias en el diagnóstico (requiere alto índice de sospecha), preocupaciones por parte del médico sobre desarrollo de síntomas urinarios y posibilidad de aparición/progresión de neoplasias prostáticas y por limitaciones en el conocimiento de los pacientes acerca del tratamiento que pueden afectar en su decisión para autorizar la terapia. Al respecto de este último punto, Gilbert y colaboradores⁹² realizaron un estudio en el cual se evaluó el grado de conocimiento del paciente acerca de las manifestaciones clínicas de hipogonadismo y los beneficios y riesgos del tratamiento, concluyendo que sólo el 43% de los 97 pacientes encuestados se interesaron en recibir terapia hormonal sustitutiva y el 50% se mostraba inseguro por los riesgos asociados.

En nuestro estudio descriptivo no observamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la gravedad de los síntomas del tracto urinario inferior valorada con la puntuación total de la escala IPSS. Al evaluar cada ítem individual, tampoco obtuvimos diferencias en relación con la presencia de sensación de vaciamiento incompleto, urgencia urinaria, reducción del tiempo de latencia entre micciones, debilidad del chorro miccional y pujo. El presente estudio es concordante con los múltiples trabajos publicados que evalúan la seguridad del tratamiento

sustitutivo hormonal en cuanto a ausencia de desarrollo/progresión de síntomas urinarios y, por el contrario, no hay evidencia de alta calidad que demuestre esta asociación. Por ejemplo, Debruyne y colaboradores⁹³ realizaron un estudio en 999 hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico de los cuales 750 recibieron tratamiento hormonal sustitutivo y el resto fueron controles; se compararon los niveles de antígeno prostático, puntuación IPSS y sub-puntuación IPSS para síntomas obstructivos sin observar diferencias estadísticamente significativas. Yassin y colaboradores⁷³ evaluaron el efecto del tratamiento sustitutivo en pacientes con hipogonadismo asociado al envejecimiento, concluyendo que no empeora los síntomas urinarios y, en algunos subgrupos, mejora la puntuación de la escala IPSS. Kohn y colaboradores⁹¹ realizaron una revisión sistemática de 14 ensayos clínicos con un total de 2029 participantes en donde no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación IPSS basal y la obtenida durante el seguimiento y tampoco en niveles de antígeno prostático entre el grupo de intervención y el grupo control. En un meta-análisis realizado por Ponce y colaboradores⁹⁴ en donde se incluyeron 1,779 pacientes, la terapia hormonal sustitutiva con testosterona, comparada con placebo, no se asoció con el desarrollo o empeoramiento de síntomas del tracto urinario inferior.

En el ítem relacionado con la intermitencia del chorro urinario se observaron diferencias únicamente en el apartado de “menos de la mitad de las veces”, siendo mayor en el grupo control a expensas de mayor cantidad de pacientes en el grupo tratado que no experimentan nunca este síntoma. Al respecto, Baas y Köhler⁹⁵ en su publicación sobre terapia sustitutiva con testosterona y disfunción vesical documentan que este tratamiento no se asocia con incremento de la frecuencia de intermitencia del chorro urinario, sino que, al contrario, se observan beneficios en cuanto a mejorar la calidad de la micción.

También observamos diferencias significativas en la frecuencia de presentación de nicturia. En el grupo tratado, una mayor proporción de pacientes se reportan sin este síntoma, mientras que se presenta en más de la mitad de las noches con mayor frecuencia en hombres hipogonádicos sin tratamiento. Esto se ha reportado previamente en el estudio de Kim y colaboradores⁷⁰ en donde se estableció una asociación entre niveles bajos de testosterona y

aparición de nicturia, independientemente de la edad y del tamaño prostático, así como en un subanálisis realizado por Shigehara⁸⁸ en donde el grupo tratado con testosterona presentó reducción en la puntuación IPSS relacionada con nicturia.

Es importante mencionar que dos de nuestros pacientes desarrollaron incremento significativo del antígeno prostático (aumento mayor a 1.4 ng/ml), requiriendo suspensión del tratamiento sustitutivo hormonal y fueron sometidos a evaluación urológica diagnosticándose adenocarcinoma prostático in situ en ambos casos. Se llevó a cabo tratamiento quirúrgico sin complicaciones y al momento del seguimiento no hay evidencia de enfermedad a distancia ni datos bioquímicos que sugieran recurrencia. Al respecto, teóricamente, el crecimiento de células malignas prostáticas puede ser estimulado por testosterona. La evidencia reciente al respecto no ha demostrado asociación entre la terapia hormonal sustitutiva con testosterona e incremento del riesgo de cáncer de próstata^{77,80,81}. Dada la naturaleza de nuestro estudio no fue posible realizar análisis de asociación entre estos dos casos de cáncer de próstata y el tratamiento sustitutivo hormonal.

La calidad de vida asociada a la salud es un desenlace importante al evaluar la eficacia de un tratamiento. Ha existido preocupación sobre el incremento de los síntomas del tracto urinario inferior y peor calidad de vida en hombres tratados con terapia hormonal sustitutiva; sin embargo, no hay evidencia que sustente este pensamiento. En nuestro trabajo, no se observó diferencia en calidad de vida entre pacientes tratados y el grupo control por lo que concluimos que la terapia con testosterona es segura al respecto y no presenta riesgo para la calidad de vida del paciente. La evidencia reciente de mayor calidad proviene del estudio de Rosen y colaboradores⁹⁶ en donde se utilizó un registro multinacional de pacientes para valorar los cambios a largo plazo en cuanto a calidad de vida asociados a tratamiento con testosterona en adultos jóvenes y mayores de 65 años con hipogonadismo utilizando la escala AMS; de un total de 999 pacientes, 750 recibieron terapia sustitutiva hormonal. Los pacientes tratados reportaron mejoría rápida y sostenida de la calidad de vida, misma que persistió durante los 36 meses del seguimiento. En un meta-análisis de 17 estudios aleatorizados y controlados y 51

estudios no aleatorizados, Elliot y colaboradores⁹⁷ se confirma que el tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona mejora la calidad de vida asociada a la salud de los pacientes.

Otra de las manifestaciones clínicas importantes del hipogonadismo es el desarrollo de disfunción eréctil manifestada como reducción de la frecuencia de erecciones espontáneas y estimuladas, menor potencia y duración de la erección y alteraciones en la eyaculación. Se ha documentado ampliamente en la literatura básica que la restauración de niveles fisiológicos de testosterona ayuda a mejorar estos síntomas ya que los andrógenos son importantes para mantener la integridad estructural del tejido peneano, sobre todo en la regulación de la función y crecimiento muscular así como mejorar la respuesta fisiológica al estímulo y facilitar la hemodinámica local.

En nuestra revisión se determinó que la proporción de pacientes con disfunción eréctil moderada es menor en el grupo tratado con testosterona, con diferencia estadísticamente significativa; sin embargo, no se observaron diferencias para otros grados de disfunción eréctil. Cuando se analizaron individualmente los ítems de la escala IIEF-5, se determinó que la proporción de pacientes con sensación de confianza moderada para lograr y mantener una erección fue mayor en el grupo tratado; sin embargo, la diferencia más destacada se documentó en el ítem 3 relacionado con la frecuencia de mantenimiento de las erecciones durante todo el coito en donde observamos que en el grupo tratado con terapia hormonal sustitutiva una mayor proporción de pacientes logró este desenlace con mayor frecuencia en comparación con el grupo no tratado; en concordancia, la dificultad para mantener la erección durante el coito fue menor en el grupo tratado. Todo lo anterior deriva en que la frecuencia de relaciones sexuales satisfactorias fue mayor en el grupo tratado en más de la mitad de las veces.

Los hallazgos anteriores se han documentado previamente en estudios clínicos. Efesoy y colaboradores⁹⁸ realizaron un estudio en 32 pacientes con hipogonadismo y enfermedad veno-oclusiva del tejido cavernoso en el cual se observó que la administración de testosterona mejora la función eréctil valorada por el cuestionario IIEF-5, con mejoría promedio de 7 puntos

e incluso logrando remisión de la disfunción eréctil en 40% de los casos. En los meta-análisis de Ponce⁹⁴ y Elliot⁹⁷ el tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona se asoció con un incremento pequeño, pero significativo en el deseo sexual, la función eréctil y la satisfacción sexual comparado con placebo; ambos trabajos publicados constituyen la evidencia de mayor calidad y más reciente al respecto. Algunas diferencias en los desenlaces observados respecto a la función sexual de los pacientes con hipogonadismo pueden explicarse por el hecho de que son dependientes de tiempo, es decir, se observa mejoría significativa en la libido dentro de las primeras seis semanas de inicio del tratamiento aunque se requieren hasta doce meses para lograr mejoría significativa en la función eréctil y eyaculatoria.

Otros efectos adversos generales asociados con el tratamiento con testosterona incluyen eritrocitosis e incremento de transaminasas. De hecho, la Endocrine Society²⁸ recomienda valoración del hematocrito al inicio del tratamiento y periódicamente; si el valor aumenta a > 54% suspender el tratamiento hasta que los valores disminuyan a un nivel seguro y el paciente haya sido evaluado para descartar hipoxia o apnea obstructiva del sueño (otro efecto adverso asociado al tratamiento con testosterona), en caso de reiniciarse el tratamiento, se recomienda reducción de la dosis. En nuestro estudio no se presentó ningún caso que cumpliera con dichos criterios, en el grupo de pacientes tratados con testosterona. Al respecto, el meta-análisis de Ponce y colaboradores concluye que la terapia sustitutiva hormonal con testosterona se asoció con incremento de riesgo de desarrollar eritrocitosis (RR: 8.14, IC 95% 1.87 - 35.40)⁹⁴ mientras que en el trabajo publicado por Elliot⁹⁷ no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con testosterona y placebo (OR: 2.44 IC 95% 0.26 - 22.53).

CONCLUSIONES.

En pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico, el tratamiento hormonal sustitutivo con enantato de testosterona durante al menos seis meses es segura dado que no incrementa la frecuencia ni la gravedad de síntomas del tracto urinario inferior y tampoco afecta la calidad de vida asociada con estos; por el contrario, mejora la función eréctil y la frecuencia de relaciones sexuales satisfactorias. No fue posible en este trabajo obtener una conclusión respecto a esta terapia y el riesgo de desarrollar neoplasias prostáticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asimakopoulos B. Hypothalamus-pituitary-gonadal axis: It is time for revision. *Human Genet Embryol* 2012; 2(1): 106-08.
2. Corradi PF, et al. Physiology of the hypothalamic pituitary gonadal axis in the male. *Urol Clin N Am* 2016; 43: 151-62.
3. Charlton H. Hypothalamic control of anterior pituitary function. *J Neuroendocrinol* 2009; 20: 641-46.
4. Plant TM. The hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *J Endocrinol* 2015; 226(2): T41-T54.
5. Dagklis T, et al. Common features and differences of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male and female. *Gynecol Endocrinol* 2014; 31(1): 14-17.
6. Rochira V, et al. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in two men with aromatase deficiency: Evidence that circulating estrogens are required at the hypothalamic level for the integrity of gonadotropin negative feedback. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 513-22.
7. Bagatell CJ, et al. The direct pituitary effect of testosterone to inhibit gonadotropin secretion in men is partially mediated by aromatization to estradiol. *J Androl* 1994; 15: 15-21.
8. Viau V. Functional cross-talk between the hypothalamic-pituitary-gonadal and adrenal axes. *J Neuroendocrinol* 2002; 14: 506-13.
9. Veldhuis JD, et al. The aging male hypothalamic-pituitary-gonadal axis: Pulsatility and feedback. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 229: 14-22.
10. Marilia T, et al. Androgens and the male reproductive tract: An overview of classical roles and current perspectives. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53(8): 934-45.
11. Matsumoto T, et al. Androgen receptor functions in male and female physiology. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009; 109(3): 236-41.
12. Zhou Q, et al. Localization of androgen and estrogen receptors in adult male mouse reproductive tract. *J Androl* 2002; 23(6): 870-71
13. Grino PB, et al. Testosterone at high concentrations interacts with the human androgen receptor similarly to dihydrotestosterone. *Endocrinology* 1990; 126(2): 1165-72.
14. Heemers, et al. Androgen receptor (AR) coregulators: A diversity of functions converging on and regulating the AR transcriptional complex. *Endocr Rev* 2007; 28(7): 778-808.
15. Farla P, et al. The androgen receptor ligand-binding domain stabilizes DNA binding in living cells. *J Struct Biol* 2004; 147(1): 50-61.
16. Foradori CD, et al. Non-genomic actions of androgens. *Front Neuroendocrinol* 2008; 29(2): 169-81.
17. Sato K, et al. Responses of sex steroid hormones to different intensities of exercise in endurance athletes. *Exp Physiol* 2016; 101(1): 168-75.
18. Mohamad NV, et al. A concise review of testosterone and bone health. *Clin Interv Aging* 2016; 11: 1317-24.

19. Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones* 2004; 3(1): 9-26.
20. Alwaleedi SA. The involvement of androgens in human hair growth. *Am J Biomed Sci* 2015; 7(2): 105-24.
21. Zitzmann M, et al. Testosterone levels in healthy men and the relation to behavioural and physical characteristics: facts and constructs. *Eur J Endocrinol* 2001; 144(3): 183-97.
22. Negri-Cesi P, et al. Sexual differentiation of the brain: role of testosterone and its active metabolites. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(6 Suppl): 120-27.
23. Jean-Faucher Ch, et al. Regional differences in the testosterone to dihydrotestosterone ratio in the epididymis and vas deferens of adult mice. *J Reprod Fert* 1986; 76: 537-43.
24. Nicholson TM, et al. Androgens and estrogens in benign prostatic hiperplasia: past, present and future. *Differentiation* 2011; 82(4): 184-99.
25. Dehm SM, et al. Molecular regulation of androgen action in prostate cancer. *J Cell Biochem* 2006; 99: 333-44.
26. Kurita T, et al. Paracrine regulation of apoptosis by steroid hormones in the male and female reproductive system. *Cell Death Differ* 2001; 8: 192-200.
27. Knoblovits P, et al. Hipogonadismo masculino. *Rev Argent Endocrinol Metabol* 2007; 44(3): 133-40.
28. Bhasin, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6): 2536-59.
29. Seftel AD. Male hypogonadism. Part I: Epidemiology of hypogonadism. *Int J Impot Res* 2006; 18: 115-20.
30. Harman SM, et al. Baltimore longitudinal study of aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthymen. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724-31.
31. Synder PJ. Effects of age on testicular function and consequences of testosterone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2369-72.
32. Layman LC. Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 283-296.
33. Jubiz W, et al. Hipogonadismo masculino: Causas, genética, diagnóstico y tratamiento. *Colomb Med* 2007; 38: 84-91.
34. Barkin J. Erectile dysfunction and hypogonadism (low testosterone) *Canadian J Urol* 2011; 18(1): 2-7
35. Lunenfeld B, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male* 2015; 18(1): 5-15.
36. Dohle GR, et al. Guidelines on male hypogonadism. Arhem, The Netherlands: European Association of Urology. 2016.

37. Zitzmann M, et al. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4335-43.
38. Bremner WJ, et al. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1278-81.
39. Morgentaler A, et al. Commentary: who is a candidate for testosterone therapy? A synthesis of international expert opinions. *J Sex Med* 2014; 11: 1636-45.
40. Kacker R, et al. Free testosterone by direct and calculated measurement versus equilibrium dialysis in a clinical population. *Aging Male* 2013; 16: 164-8.
41. Cooper TH, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010; 16(3): 231-45.
42. Greenman Y, et al. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23(5): 625-38.
43. Morley JE, et al. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 2006; 53: 424-9
44. Ruige JB, et al. Beneficial and adverse effects of testosterone on the cardiovascular system in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4300-10.
45. Kaufman JM. Mortality associated to late-onset hypogonadism: Reasons not to treat with testosterone? *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(4): 1161-63.
46. Yeap BB, et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E9-E18.
47. Lasaité L, et al. Effects of two-year testosterone replacement therapy on cognition, emotions and quality of life in young and middle-aged hypogonadal men. *Andrologia* 2017; 49(3): 1-10.
48. Lasaité L, et al. Impaired emotional state, quality of life and cognitive functions in young hypogonadal men. *Andrologia* 2014; 46(10): 1107-12.
49. Sumii K, et al. Prospective assessment of health-related quality of life in men with late-onset hypogonadism who received testosterone replacement therapy. *Andrologia* 2016; 48(2): 198-202.
50. Matsumoto AM. Testosterone administration in older men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42(2): 271-86.
51. Bassil N, et al. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 427-48.
52. Wang C, et al. Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial. *J Androl* 2010; 31: 457-65.
53. Lakshman KM, et al. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 397-412.

54. Swerdloff RS, et al. Transdermal androgens: pharmacology and applicability to hypogonadal elderly men. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(3 Suppl): 112-6.
55. Muram D, et al. Comparability of single measurements of serum testosterone to the 24-hour avg in patients using testosterone 2% solution. *J Sex Med* 2014; 11: 2826-29.
56. Muram D, et al. Skin reactions in a phase 3 study of a testosterone topical solution applied to the axilla in hypogonadal men. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 761-6.
57. Wang C, et al. Efficacy and safety of the 2% formulation of testosterone topical solution applied to the axillae in androgen-deficient men. *Clin Endocrinol* 2011; 75: 836-43.
58. Salehian B, et al. Pharmacokinetics, bioefficacy and safety of sublingual testosterone cyclodextrin in hypogonadal men: comparison to testosterone enanthate – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3567-75.
59. Wang C, et al. New testosterone buccal system (Striant) delivers physiological testosterone levels: pharmacokinetics study in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3821-29.
60. Jockenhövel F, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous testosterone implants in hypogonadal men. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 61-71.
61. Kelleher S, et al. Influence of implantation site and track geometry on the extrusion rate and pharmacology of testosterone implants. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 531-36.
62. Bhasin S, et al. Clinical review 85: Emerging issues in androgen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3-8.
63. Dobs AS, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3469-78.
64. Bhasin S, et al. Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2): 678-88.
65. Bhasin S, et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281(6): E1172-81.
66. Coviello AD, et al. Differences in the apparent metabolic clearance rate of testosterone in young and older men with gonadotropin suppression receiving graded doses of testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4669-75.
67. Saad F, et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 675-85.
68. Snyder PJ, et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2670-7.
69. Haider A, et al. Progressive improvement of T-scores in men with osteoporosis and subnormal serum testosterone levels upon treatment with testosterone over six years. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 496948.

70. Kim JM, et al. Nocturnal poliuria and decreased serum testosterone: is there an association in men with lower urinary tract symptoms? *Int J Urol* 2014; 21: 518-23.
71. Pearl JA, et al. Testosterone supplementation does not worsen lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2013; 190: 1828-33.
72. Shigehara K, et al. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostate hypertrophy: a randomised controlled study. *Aging Male* 2011; 14:53-8.
73. Yassin DJ, et al. Lower urinary tract symptoms improve with testosterone replacement therapy in men with late-onset hypogonadism: 5-year prospective, observational and longitudinal registry study. *World J Urol* 2014; 32: 1049-54.
74. Severi G, et al. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 86-91.
75. Stattin P, et al. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer* 2004; 108: 418-24.
76. Morgentaller A, et al. Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer. *J Urol* 2011; 185: 1256-60.
77. Pastuzak AW, et al. Testosterone therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2013; 190: 639-44.
78. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 170-83.
79. Fernandez MM, et al. Clinical review 1: adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2560-75.
80. Zitzmann M, et al. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men. *J Sex Med* 2013; 10: 579-88.
81. Haider A, et al. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median follow up of 3 registries. *J Urol* 2014; 193: 80-6.
82. Calof OM, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1451.
83. Kobayashi M, et al. Serum PSA and percent free PSA value changes after antibiotic treatment. A diagnostic method in prostate cancer suspects with asymptomatic prostatitis. *Urol Int* 2008; 80: 186-92.
84. Jalón A, et al. Relación entre síntomas del tracto urinario inferior y calidad de vida. *Arch Esp Urol* 2005; 58(2):109-113.
85. Kim SO, et al. Impact of nocturia on health-related quality of life and medical outcomes study sleep score in men. *Inr Neurorol J* 2011; 15: 82-6.

86. Nakagawa H, et al. Impact of nocturia on bone fracture and mortality in older individuals: a Japanese longitudinal cohort study. *J Urol* 2010; 184: 1413-18.
87. Taniguchi H, et al. Androgen replacement therapy improves health-related quality of life in late onset hypogonadism patients. *Hinyokika Kiyo* 2009; 55: 741-744.
88. Shigehara K, et al. Effects of testosterone replacement therapy on nocturia and quality of life in men with hypogonadism: a subanalysis of a previous prospective randomized controlled study in Japan. *Aging Male* 2015; 18(3): 169-74.
89. Marks LS, et al. Effect of testosterone replacement on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2351-61.
90. Takao T, et al. Lower urinary tract symptoms after hormone replacement therapy in Japanese patients with late-onset hypogonadism: A preliminary report. *Int J Urol* 2009; 16: 212-14.
91. Kohn TP, et al. Effects of testosterone replacement therapy on lower urinary tract symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 69(6): 1083-90.
92. Gilbert K, et al. Gaps in Patient Knowledge About Risks and Benefits of Testosterone Replacement Therapy. *Urology* 2017; 103: 27-33.
93. Debruyne FMJ, et al. Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms: Prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME). *BJU Int.* 2017; 119(2): 216-224.
94. Ponce OJ, et al. The efficacy and adverse events of testosterone replacement therapy in hypogonadal men: A systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018. doi: 10.1210/jc.2018-00404
95. Baas W, et al. Testosterone replacement therapy and voiding dysfunction. *Transl Androl Urol.* 2016; 5(6): 890–897.
96. Rosen RC, Wu F, Behre H, et al. Quality of Life and Sexual Function Benefits Effects of Long-Term Testosterone Treatment: Longitudinal Results From the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME). *J Sex Med* 2017; 14: 1104-1115.
97. Elliott J, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis *BMJ Open* 2017; 7: e015284.
98. Efesoy O, et al. The Effect of Testosterone Replacement Therapy on Penile Hemodynamics in Hypogonadal Men With Erectile Dysfunction, Having Venous Occlusive Dysfunction. *Am J Mens Health.* 2018; 12(3): 634-638.

Anexo 1. Carta de consentimiento informado.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE
INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:	VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD DE SÍNTOMAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR Y CALIDAD DE VIDA RELACIONADA EN PACIENTES CON HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO QUE RECIBEN SUPLEMENTACIÓN CON ENANTATO DE TESTOSTERONA.
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	México D.F. a
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	El hospital de Especialidades es un centro de referencia de pacientes con adenomas de hipófisis no funcionales, a los cuales se les brinda un tratamiento quirúrgico como primera opción de curación del adenoma. Algunos pacientes llegan con deficiencias hormonales a su ingreso debido a compresión tumoral por lo que son reemplazados hormonalmente para el evento quirúrgico. Una vez operado el paciente estas deficiencias pueden permanecer o recuperarse, por lo que es necesario establecer de forma prequirúrgica cual sería la evolución de los ejes hormonales.

<p>Procedimientos:</p>	<p>Durante una visita habitual a la consulta externa de endocrinología, se le invitará a participar en este estudio. Si usted acepta participar le realizaremos algunas preguntas encaminadas a obtener la mayor información clínica sobre su padecimiento. De forma conjunta los investigadores involucrados revisarán su expediente clínico y radiológico de forma minuciosa y recopilarán esta información en una base de datos para su posterior análisis.</p>
<p>Posibles riesgos y molestias:</p>	<p>Su participación en este estudio no implica ningún riesgo agregado a su salud, ya que lo que se realizará es la revisión de su expediente únicamente.</p>
<p>Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:</p>	<p>Al participar en este estudio usted tendrá un conocimiento detallado de su evolución y nos permitirá conocer algunas características que nos permitan establecer si usted puede tener alguna deficiencia hormonal antes o después de la cirugía</p>
<p>Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:</p>	<p>Al analizar sus resultados junto con el de otros participantes nos permitirá obtener información que nos ayude a brindar este tratamiento con mayor solidez a personas con tumores igual al suyo. La información que tomemos de su expediente será estrictamente confidencial y usted tendrá conocimiento de los resultados que se obtengan en el análisis final de los datos.</p>
<p>Participación o retiro:</p>	<p>Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no así como retirarse del estudio en cualquier momento sin penalidad. Si usted decide no participar su atención en el instituto seguirá de manera habitual sin ninguna restricción al tratamiento.</p>
<p>Privacidad y confidencialidad:</p>	<p>Los datos de su enfermedad será manejados de forma confidencial y codificados para el análisis final, de tal forma que se mantenga la privacidad de los mismos.</p>

En caso de colección de material biológico (si aplica): No aplica

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en

No aplica

derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

Al término del estudio tendremos conocimiento de algunas características tumorales que nos permitan valorar el funcionamiento de sus ejes hormonales y de ser posible intentar el predecir el comportamiento hormonal después del evento quirúrgico.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra. Guadalupe Vargas Ortega, matrícula 99379784 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: gvargas_ortega@hotmail.com

Colaboradores:

Dr. Baldomero José Gregorio González Virla, matrícula 99375194 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: baldogonzal@hotmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el
consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

Anexo 2. Hojas de recolección de datos.

Iniciales		Sexo	M	H
Afiliación		Edad		

Tiempo de evolución con MAHNF		
Cirugía	Fecha	Abordaje
	1.	
	2.	
	3.	

Tamaño tumoral	Diámetros	CC	T	AP
	Previo a 1ª. Cirugía			

Incidentaloma	
Cefalea	
Defectos del campo visual	
Parálisis de pares craneales	
Apoplejía	
Invasión al seno cavernoso	
Hipertensión endocraneana	
Tumor gigante	

Antes Después

Hipotiroidismo	
Hipocortisolismo	
Hipogonadismo	
Panhipopituitarismo	

Tiempo de evolución con hipogonadismo hipogonadotrópico	
Tiempo de suplementación con enantato de testosterona	



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIERREZ"
LS 06 AM 09 006 067
"2017, Año del Centenario de la Promulgación de la Constitución
Política de los Estados Unidos Mexicanos"
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA



Iniciales: _____ Fecha: _____
 NSS: _____ Edad: _____ Uso de testosterona: _____
 Inicio del tratamiento: _____

CUESTIONARIO: INDICE INTERNACIONAL DE FUNCIÓN ERÉCTIL (IIEF-5).

Instrucciones: Responder las siguientes cinco preguntas de acuerdo con la opción de la escala que corresponda en su caso.

A lo largo de los seis meses previos:

Ítem	Un punto	Dos puntos	Tres puntos	Cuatro puntos	Cinco puntos
¿Cómo evalúa su confianza en cuanto a la capacidad de lograr y mantener una erección?	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	Muy alta
Quando usted presenta erecciones con estimulación sexual, ¿ Qué tan frecuentemente fueron adecuadas para permitir la penetración?	Nunca / Casi nunca	Menos de la mitad de las veces	La mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre / Siempre
Durante el coito, ¿ Qué tan frecuentemente fue usted capaz de mantener la erección una vez que logró la penetración?	Nunca / Casi nunca	Menos de la mitad de las veces	La mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre / Siempre
Durante el coito, ¿ Qué tan difícil fue mantener la erección durante el coito completo?	Extremadamente difícil	Muy difícil	Difícil	Ligeramente difícil	No fue difícil
Quando usted ha intentado mantener relaciones sexuales, ¿ Qué tan frecuentemente fueron satisfactorias para usted?	Nunca / Casi nunca	Menos de la mitad de las veces	La mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre / Siempre



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIERREZ"
LS 06 AM 09 006 067
"2017, Año del Centenario de la Promulgación de la Constitución
Política de los Estados Unidos Mexicanos"
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA



Iniciales: _____ Fecha: _____
 NSS: _____ Edad: _____ Uso de testosterona: _____
 Inicio del tratamiento: _____

Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS)

Instrucciones: Responder las siguientes preguntas de acuerdo con la opción de la escala que corresponda en su caso.

En el mes previo:	Nunca	Menos de 1 de 5 veces	Menos de la mitad de las veces	La mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre	Puntuación
Vaciamiento incompleto. ¿Cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	0	1	2	3	4	5	
Frecuencia. ¿Cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las dos horas siguientes después de haber orinado?	0	1	2	3	4	5	
Intermitencia. ¿Cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	0	1	2	3	4	5	
Urgencia. ¿Cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	0	1	2	3	4	5	
Chorro débil. ¿Cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte?	0	1	2	3	4	5	
Pujo. ¿Cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar?	0	1	2	3	4	5	
	Ninguna	Una vez	Dos veces	Tres veces	Cuatro veces	Cinco veces	
Nicturia. ¿Cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?	0	1	2	3	4	5	

	Encantado	Muy satisfecho	Satisfecho	Ni satisfecho ni insatisfecho	Insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal
Calidad de vida. ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con la manera de orinar que presenta justo ahora?	0	1	2	3	4	5	6

La Puntuación Internacional de Síntomas de la Próstata (I-PSS) se basa en las respuestas a siete preguntas sobre los síntomas urinarios y una pregunta sobre la calidad de vida. Cada pregunta sobre los síntomas urinarios permite al paciente elegir una de cada seis respuestas indicando aumento de la severidad del síntoma particular. Las respuestas se evalúan con puntos de 0 a 5. El la puntuación total puede oscilar entre 0 y 35 (asintomática a muy sintomática).

Las preguntas se refieren a los siguientes síntomas urinarios:

- 1 Vaciado incompleto
- 2 Frecuencia
- 3 Intermitencia

- 4 Urgencia
- 5 Chorro débil
- 6 Tensión
- 7 Nicturia

La pregunta ocho se refiere a la calidad de vida percibida del paciente.

Las siete primeras preguntas del I-PSS son idénticas a las preguntas que aparecen en el Índice de Síntomas de la Asociación Urológica (AUA), que actualmente es la siguiente:

Suave (puntuación de síntomas inferior a igual a 7).

Moderado (rango de puntuación de síntomas 8-19).

Grave (rango de puntuación de los síntomas 20-35).

El Comité Científico Internacional (SCI), bajo el patrocinio de la Organización Mundial de la Salud Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC), recomienda una sola pregunta para evaluar la calidad de vida. Las respuestas a esta pregunta van desde "Encantado" a "terrible" o de 0 a 6. Aunque esta única pregunta puede o no captar el impacto global de la hiperplasia prostática benigna (BPH) Síntomas o calidad de vida, puede servir como un valioso punto de partida para una conversación médico-paciente.

El SCI ha acordado utilizar el índice de síntomas para la HPB, que ha sido desarrollado por la AUA Measurement Committee, como la herramienta oficial de evaluación mundial de síntomas para los pacientes que sufren de prostatismo.