



resumen

Objetivo: realizar un análisis del Síndrome por Déficit de Testosterona (SDT), su diagnóstico y su tratamiento desde el punto de vista del médico de cabecera y de sus pacientes. **Material y método:** realizamos búsquedas bibliográficas en Tripdatabase y Pubmed con las palabras clave "testosterone deficiency", "Late-onset hypogonadism", "male andropause" y "Androgen Deficiency in Aging Males", filtrados por tipo de estudio (guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis o ensayos clínicos). Los datos de consumo y de ventas se obtuvieron a partir de las recetas facturadas en Navarra desde 2001 hasta 2011. **Resultados:** muchos de los signos y síntomas que definen este síndrome se solapan con los producidos por otros problemas de salud o son fisiológicos. Los cuestionarios de autodiagnóstico tienen una escasa validez predictiva y no se recomiendan para el cribado. Tampoco hay certeza de qué parámetro bioquímico sea el clínicamente apropiado y la variabilidad interpersonal es alta. Los puntos de corte para determinar la normalidad en los niveles de testosterona oscilan según la guía que se utilice. Los suplementos de testosterona no modifican el peso total, ni suponen mejoría evidente de la fuerza muscular. No hay estudios que confirmen su efectividad sobre la incidencia de fracturas. Su efecto sobre la densidad ósea es muy discreto. Faltan pruebas de que el tratamiento mejore de forma significativa los síntomas y la calidad de vida de los pacientes en la esfera sexual. Lejos de reducir el riesgo cardiovascular, como se postuló inicialmente, hay resultados que demuestran su incremento. Otros riesgos asociados a esta terapia son la morbilidad prostática, el incremento del hematocrito, la retención hídrica, infertilidad y feminización. **Conclusiones:** No se justifica el tratamiento con testosterona en pacientes con SDT, ya que no hay resultados consistentes respecto a su beneficio en variables clínicas relevantes y hay resultados alarmantes sobre sus posibles riesgos. Su consumo creciente responde al éxito de las campañas de sensibilización. El SDT constituye un claro ejemplo de disease mongering. **Palabras clave:** Testosterona. Hipogonadismo. Síndrome por déficit de testosterona. Andropausia. *Disease mongering*.

Medicalización del envejecimiento y síndrome por déficit de testosterona



ACCESO ABIERTO

JUAN GÉRVAS

Médico general. Equipo CESCA, Madrid

ENRIQUE GAVILÁN

Médico de Familia. Centro de Salud Montehermoso, Cáceres

JAVIER GORRICHIO

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. SNS-O

Introducción

Llamamos método de Brown-Séguard al tratamiento consistente en la administración del mismo órgano (o un extracto) que falta o falla; por ejemplo, suplementos de insulina cuando falla el páncreas. A los 72 años el propio Charles Brown-Séguard (1817-94) se sometió a su método mediante la inyección subcutánea del “elixir de vida”, un extracto de testículo de animales. Tal elixir se hizo famoso pues Brown-Séguard le atribuyó poderes como aumentar la fortaleza, controlar el estreñimiento y aumentar la potencia sexual y urinaria.

También se hizo famosa la vasectomía de Sigmund Freud, ya en los años veinte del pasado siglo. Freud creía en la teoría espermática del envejecimiento, que atribuía este proceso a la “pérdida” de espermatozoides. Como en el caso de Charles Brown-Séguard, fueron miles los convencidos imitadores, médicos, científicos y legos.

En ambos casos se ligó el envejecimiento varonil a la sexualidad en una relación biunívoca que podría revertirse mediante una simple intervención. Hemos cambiado de siglos y sobrevuela la misma idea, ahora mediante el tratamiento con suplementos de testosterona.

Las células de Leydig del testículo producen la testosterona, aunque también se sintetiza en el ovario y en la corteza suprarrenal. Se transporta en sangre a través de la globulina fijadora de hormonas sexuales, la albúmina y como testosterona en forma libre. En las células se metaboliza a dehidroandrostero-terona, su forma más activa, gracias a la acción de la enzima alfa-reductasa. Actúa ligándose a receptores nucleares y tiene efectos androgénicos y anabólicos. En su catabolismo se produce estradiol.

La testosterona se segrega por el feto masculino a partir de la octava semana de la concepción (concentración en sangre de unos 250 ng/dl) y con ello se desarrollan y maduran los genitales internos y externos. En la infancia su secreción es mínima y, al llegar la pubertad, el varón se masculiniza cuando la testosterona se segrega en grandes cantidades (concentración en sangre entre 500 y 700 ng/dl) por estímulo de la hormona luteinizante (LH), con un ritmo circadiano de pico máximo a las ocho de la mañana. La secreción hipotalámica de LH depende de los pulsos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) del hipotálamo. Con los años, la secreción de testosterona decae, aproximadamente un 1% anual, hasta niveles de unos 300 ng/dl en los varones ancianos¹.

El hipogonadismo clásico es una enfermedad documentada, ya sea provocada por entidades como el síndrome de Klinefelter o por lesiones testiculares, en el que existe una alteración hipotálamo-hipofisaria constatable y cuyas consecuencias sobre la salud son graves. Por ello, la suplementación de testosterona en estos casos estaría justificada.

Sin embargo, en los últimos años se ha propuesto que el simple hecho de tener niveles de testosterona por debajo de los “normales”, por efecto del paso de los años, provoca en los varones una constelación de trastornos que revierten con la administración de la hormona. Es lo que se ha dado en llamar el síndrome por déficit de testosterona (SDT). En este artículo realizaremos un análisis crítico del SDT, incluyendo su diagnóstico y tratamiento.

El controvertido diagnóstico del SDT

Como hemos comentado, el SDT se caracteriza por unas determinaciones bioquímicas (valores bajos de testosterona) y una serie de trastornos, en teoría debidos a estos niveles bajos de la hormona.

Características clínicas

Los síntomas y signos que caracterizan el SDT son muy inespecíficos. Entre ellos se encuentran algunas alteraciones sexuales (pérdida del pelo púbico, disfunción eréctil, disminución de la libido), fisiológicas (fatiga, depósito de grasa, disminución de la masa muscular) y psicológicas (desánimo, astenia, modificaciones del sueño). Muchos de ellos se solapan con los producidos por problemas tan dispares como artrosis, depresión, fragilidad senil y desnutrición. Otros se consideran asociados al proceso normal de envejecimiento.

Para el diagnóstico del SDT se han propuestos varios cuestionarios de estos síntomas inespecíficos. El instrumento de cribado más utilizado y reproducido en muchas campañas de sensibilización es el ADAM (Androgen Deficiency in Aging Males), de escasa sensibilidad y bajo valor predictivo positivo, por lo que no puede suplir a la medición de niveles de testosterona y no sirve como variable subrogada del SDT². Otros cuestionarios más complejos, como el Aging Male Symptoms (AMS) tampoco predicen el nivel hormonal^{3,4}.

Se relacionan con niveles bajos de testosterona sólo 6 de los 32 ítems incluidos en estos cuestionarios: tres de la esfera sexual (disminución del deseo sexual, erecciones matutinas menos frecuentes y disfunción eréctil), dos psicológicos (tristeza y fatiga) y uno físico (incapacidad para realizar actividades vigorosas)⁵. Por otra parte, el tratamiento con testosterona en pacientes con SDT no se correlaciona con cambios en las respuestas a los cuestionarios⁶. Por tanto, su utilidad es escasa, si es que tiene alguna.

Diagnóstico bioquímico

No hay certeza de qué parámetro es el clínicamente apropiado, aunque se suele utilizar la determinación de la testosterona total (cuyos resultados son muy variables según la técnica, el individuo y el día y la

hora). Tampoco hay consenso acerca de los niveles “normales” (y patológicos). Unas sociedades científicas proponen el punto de corte para la testosterona total sérica basal en los 300 ng/dl (10,4 nmol/L)⁷ y otras suben la cifra a los 350 ng/dl (12 nmol/L)⁸. La discrepancia explica en parte las dispares cifras publicadas sobre prevalencia del SDT, entre un 2 y un 39% en varones mayores de 40 años.

En puridad, el diagnóstico del SDT debería exigir la presencia de síntomas y signos definidos y niveles bajos de testosterona libre en ausencia de causas secundarias que justifiquen ambos criterios, además de la respuesta favorable al tratamiento⁹. El hecho de que gran parte de la mejoría se atribuya al efecto placebo añade más dudas aún al proceso diagnóstico y terapéutico del SDT.

Eficacia de la suplementación con testosterona en pacientes con SDT

La testosterona se ha utilizado para múltiples fines con fundamento científico variable. Entre ellos destaca el tratamiento de los síntomas asociados al hipogonadismo, la mejora de la capacidad atlética de los deportistas y su uso como “milagroso” producto antienvjecimiento. En el SDT se pretende mejorar la calidad de vida y prevenir la morbilidad asociada, aceptando que la testosterona podría aumentar la fuerza muscular y la movilidad, disminuir las fracturas óseas, mejorar la función sexual y la calidad de vida, reduciendo, además, el riesgo cardiovascular. ¿Qué hay de verdad en esas creencias?

Peso y composición corporal

En los ensayos clínicos aleatorios la testosterona modifica ligeramente la proporción grasa/no grasa del cuerpo sin modificar el peso total¹⁰. Así, disminuye la masa grasa y se incrementa la masa no grasa. Estos efectos no son persistentes y desaparecen a los seis meses de retirar el tratamiento¹¹.

Fuerza muscular y movilidad

El discreto incremento de la proporción de masa no grasa en el organismo no se refleja en una mejoría evidente de la fuerza muscular. Tan sólo se ha objetivado una muy modesta mejora de la fuerza de extensión de la rodilla y de la prensión de la mano, ambas de dudoso significado clínico. En las pruebas de función física y en la movilidad no se encontraron diferencias entre los grupos^{12,13}.

Densidad ósea y fracturas

No hay ningún ensayo clínico acerca de la incidencia de fracturas óseas. Hay dos metanálisis^{10,14} en los que se demuestra un incremento de la densidad

El Síndrome de Déficit de Testosterona (SDT) no es una patología

mineral ósea del 8% en la región lumbar con la testosterona intramuscular (sin ser significativa con la transdérmica) y ninguna de las presentaciones provocó mejoras en la densidad mineral ósea en la cadera.

Función sexual

Para valorar la eficacia de los suplementos de testosterona en la función sexual de los varones contamos con dos metanálisis^{15,16} en los que se obtienen resultados inconsistentes al evaluar diferentes variables, los datos son divergentes cuando se comparan los estudios y existe un alto riesgo de sesgo de publicación. Los autores concluyen que no hay evidencia clara de su eficacia¹⁵ y que se requieren más ensayos clínicos aleatorizados¹⁶.

Posteriormente se publicó un ensayo clínico frente a placebo¹⁷ en 237 pacientes (edad, 60-80 años), en el que se evaluó la eficacia del undecanato de testosterona 40 mg/12 h durante 6 meses en la mejora de la función sexual. No se encontró eficacia alguna. Faltan, pues, pruebas de que el tratamiento mejore la calidad de vida de los pacientes en la esfera sexual.

Riesgo cardiovascular

Algunos autores¹⁸ han teorizado sobre un posible beneficio al preservar la “integridad de la salud cardiovascular” en ancianos. En los ensayos clínicos tal teoría no se confirma, sino la contraria. En un metanálisis¹⁹ en el que se evaluó específicamente el efecto de los suplementos de testosterona y la seguridad cardiovascular, se observó una tendencia, no estadísticamente significativa, a un incremento de los episodios en el grupo tratado con testosterona, OR 1,82 (IC 95%; 0,8-4,2).

Un posterior ensayo clínico se tuvo que detener prematuramente pues el grupo tratado con testosterona tenía mayor incidencia de eventos adversos cardiovasculares²⁰. El estudio, financiado por el NIH estadounidense, se realizó en 209 varones (edad media, 74 años) con numerosos factores de riesgo (diabetes, hipertensión, obesidad). Se observó un OR ajustado de 5,8 (IC 95%; 2,0-16,8) para los epi-

Utilizar testosterona para el SDT tiene riesgos y no aporta nada

sodios cardiovasculares y de 7,2 (IC 95%; 0,9-59,7) para los aterotrombóticos.

Calidad de vida

No se han demostrado diferencias en la calidad de vida de los pacientes, medida con diferentes escalas, incluidas las específicas como la ADAM y la AMS.

Por todo ello, actualmente, la testosterona en el SDT no ha demostrado ningún beneficio claro en variables importantes para los pacientes.

La seguridad del tratamiento del SDT

Se desconoce la seguridad a largo plazo del tratamiento del SDT pues los únicos datos proceden de estudios a corto plazo y de baja calidad. En muchos casos es un tratamiento “de por vida” pero los ensayos clínicos sólo duran como mucho seis meses.

En un metanálisis²¹ se observó, como efectos adversos, un incremento del hematocrito y de la hemoglobina. Posteriormente se publicó un ensayo clínico²⁰, ya comentado, que fue suspendido debido a un incremento de los efectos adversos cardiovasculares. La terapia con testosterona se ha relacionado también con retenciones hídricas, edemas, agravamiento de la insuficiencia cardiaca, ginecomastia, infertilidad y feminización.

En otro metanálisis²² se identificó un incremento de episodios adversos prostáticos, OR = 1,78 (IC 95%; 1,07-2,95) asociado al uso de testosterona en ancianos. En la ficha técnica de estos medicamentos se avisa que “los andrógenos pueden acelerar la progresión de un cáncer prostático subclínico y de la hiperplasia prostática benigna”. Sin embargo, no hay ningún ensayo clínico publicado que permita determinar el incremento del riesgo de cáncer de próstata asociado al tratamiento.

El ensayo Women’s Health Initiative²³ sobre la terapia hormonal sustitutiva (THS) en mujeres demostró el peligro de asumir que existe una correlación entre estrógenos y riesgo cardiovascular, y que el tratamiento con THS podría disminuir dicho riesgo. De hecho se observó un aumento del riesgo cardiovascular asociado al uso de THS.

Del mismo modo, el conocimiento cierto sobre el balance entre beneficios y daños del uso de la testosterona en el SDT depende de la realización de ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados con un tamaño suficiente y una duración adecuada.

Con los datos que tenemos no se justifica el tratamiento con testosterona en pacientes con SDT, ya que no hay resultados consistentes respecto a su beneficio en variables clínicas relevantes y hay resultados alarmantes sobre sus posibles efectos adversos.

Por todo ello, se entiende que en las fichas técnicas de los medicamentos con testosterona su indicación se restrinja al hipogonadismo masculino cuando el cuadro clínico y las pruebas bioquímicas confirman el déficit de testosterona. Se insiste en que no deben utilizarse para tratar síntomas inespecíficos sugestivos de hipogonadismo si no se ha demostrado la existencia de una deficiencia de testosterona ni se han descartado otras posibles causas de los síntomas.

Promoción del diagnóstico y tratamiento del SDT

La aprobación en 2000 por la FDA de la primera testosterona en forma de gel se asoció a la extensión del tratamiento, hasta entonces restringido a situaciones muy concretas. La cómoda forma de aplicación se sumó a incansables campañas de publicidad directa y de iniciativas de sensibilización (disease awareness) de T-low (testosterona baja), dirigidas tanto a ciudadanos como a profesionales.

En los EEUU la propaganda incitaba a los varones de mediana edad a recuperar la masculinidad perdida por el paso del tiempo. En una sociedad altamente competitiva ha encajado perfectamente el mensaje de un tratamiento que revierte la “decrepitud”, como si el varón fuera una máquina “reparable”, cuanto más fuerte mejor, con una actividad personal, laboral y sexual increíble en el envejecer²⁴.

En España la propaganda ha llegado más tarde y se ha centrado primordialmente en la asociación del SDT con problemas cardiovasculares y metabólicos. La imagen típica del afectado de SDT utilizada es muy diferente a la de los países angloparlantes y refleja las diferencias socioculturales. En España y en los países mediterráneos, la diana de los mensajes publicitarios es el típico cincuentón “normal”, “con un poco de tripa por exceso de comida, o de cerveza”, que sin saberlo puede tener “detrás un problema importante: una enfermedad, un riesgo cardiovascular y un riesgo de muerte”²⁵. Es habitual hacer alusión al contraste con la mujer al promover “el derecho a la salud del hombre”²⁶, y la mención a la “cultura preventiva” para iniciar el proceso medicalizador. La participación activa de profesionales sanitarios sirve de coartada para lograr una mayor legitimidad social. Vale de ejemplo de campaña de

sensibilización ciudadana del SDT realizada por Bayer "Tenemos una edad"²⁷.

La promoción a los médicos se lleva a cabo a través de encuentros con líderes de opinión, cursos y congresos, artículos de revistas científicas y de prensa especializada. En algunas ocasiones, la mención directa de las marcas permite calificar este tipo de actividades como puramente comerciales²⁸.

Finalmente se logra el objetivo y las cifras de ventas de preparados testostéronicos crecen sin fundamento epidemiológico. En Estados Unidos en 2011 las ventas superaron los 1.600 millones de dólares²⁹. En Australia cada nueva modificación de la presentación de la testosterona se ha acompañado del incremento en prescripciones, hasta el cuádruple entre 1992 y 2010³⁰, fenómeno que también podemos observar en nuestro país (figuras 1 y 2).

Figura 1. Evolución del consumo de testosterona en Navarra en DHD.

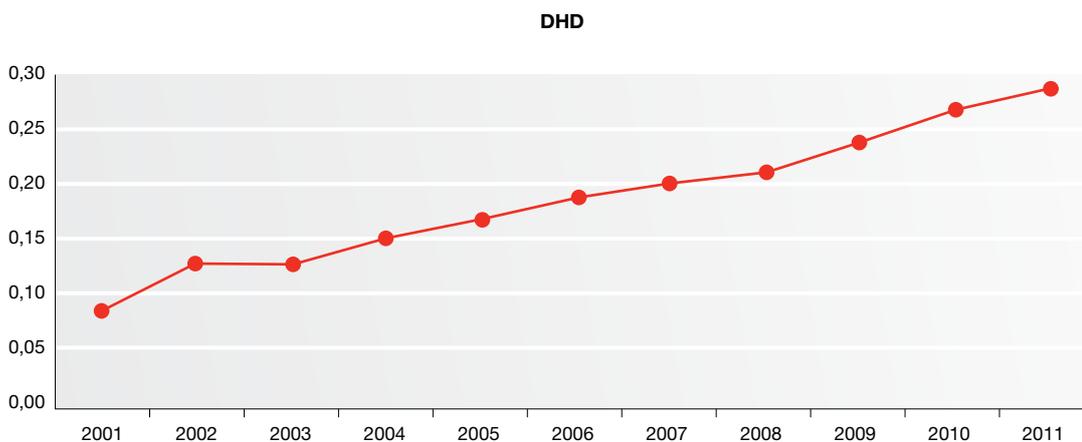
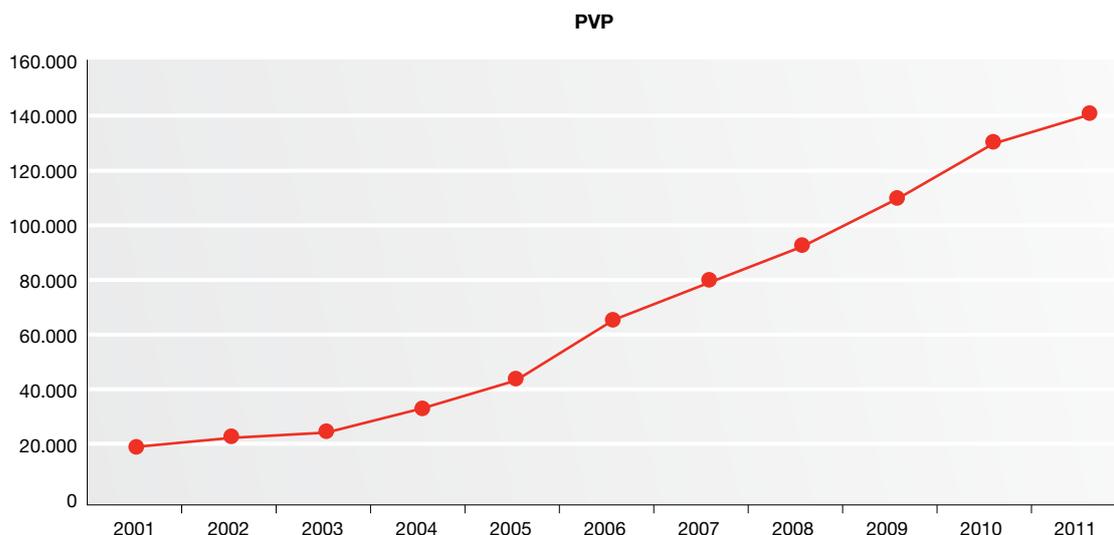


Figura 2. Evolución del consumo de testosterona en Navarra en importe (€).



Evolución del consumo en Navarra de la testosterona en los últimos 11 años:

En la Figura 1 la unidad de medida es la DHD (dosis diaria definida por mil habitantes y día) y se observa un incremento del 237% en el periodo. En la Figura 2, la unidad de medida PVP (precio de venta al público, en euros) y el incremento del 620% en el mismo periodo. La pendiente de ambas gráficas incrementa su inclinación en 2004. Hay que recordar que es a partir de ese año cuando comienzan a comercializarse en España los primeros preparados de testosterona en gel: Testogel (2004, Bayer), Testim (2005, Ferring) e ltnogen (2007, Prostrakan). En 2008, además, se sumaron otros dos preparados en forma de parches transdérmicos: Intrinsa (2008, Warner Chilcott) y Testopatch (2008, Pierre Fabre).

No deben utilizarse los métodos diagnósticos propuestos ya que sólo sirven para medicalizar un proceso natural

El SDT como ejemplo de medicalización (*disease mongering*)

El método de Brown-Séquard es de uso rutinario en la diabetes insulino-dependiente y en el hipotiroidismo, por ejemplo. De la misma manera, la administración de testosterona permite alcanzar niveles óptimos en situaciones como el síndrome de Klinefelter (la causa más frecuente de hipogonadismo). Superando este uso razonable de la testosterona, se promueve la ampliación de las indicaciones y se define el SDT como entidad asimilable a otras que se asocian a hipogonadismo.

El punto crucial es la “apropiación” de la definición de “normalidad”, para transformar en “patológico” el proceso natural y saludable de envejecer. El lento declinar de los niveles de testosterona en sangre se asocia a deterioro y se promete la reversión de los síntomas mediante una terapia hormonal de sustitución³¹.

Son los expertos los que determinan mediante biometría la “normalidad” del envejecimiento, de forma que los varones son “expropiados” de vivir la salud según la edad y la singularidad de todo ser humano. Se producen, pues, acuerdos, guías y “consensos” que definen el SDT según respuestas a cuestionarios y según niveles en sangre de testosterona, a considerar en los varones mayores de 45 años³². Por supuesto, se nombran situaciones en las que

es más probable que se dé el SDT (hipertensión, síndrome metabólico, diabetes, obesidad, uso de opioides, EPOC y osteoporosis), hasta tal punto que se “exige” de rutina la búsqueda del diagnóstico en la mayor parte de los pacientes, citando cifras de prevalencia que llegan casi al 40%^{33,34}. No se demuestra beneficio ninguno con tal determinación, ni mecanismos que justifiquen el tratamiento, pero se siembra la duda y siempre se puede ir más allá como al proponer su uso en los pacientes con insuficiencia cardíaca, por ejemplo³⁵ y/o la asociación del SDT y obesidad a mayor mortalidad cardiovascular³⁶.

En el proceso se implica a los médicos de cabecera pues tienen el mayor crédito social y se difunde el nuevo conocimiento también en la población a través de intervenciones de los expertos y de los anuncios de “sensibilización”. La idea es simple y sencilla: se puede diagnosticar y tratar el SDT con gran facilidad y es esperable la reversión de los síntomas del envejecimiento, lo mismo entre varones maduros que en ancianos. Se promete “juventud eterna”, se alude a la potencia sexual perdida o disminuida y se anima también a la pareja insatisfecha a considerar el SDT³⁷. El sexo se reduce a genitalidad, la virilidad a erección y el proceso de envejecimiento a pérdida de los niveles de testosterona. Se asocia la andropausia a la menopausia y se estimula al varón para que imite la conducta femenina de búsqueda de atención médica “preventiva”.

Además, se soslayan cuestiones tan importantes como la falta de sensibilidad de los cuestionarios, la artificialidad de la determinación de los valores “normales”, la escasa reversión de los síntomas con el tratamiento y los efectos adversos del mismo.

Todo ello constituye un puro ejercicio de medicalización, de *disease mongering*³⁸⁻⁴¹ que logra el aumento de la utilización de testosterona con inciertos beneficios y seguros daños para los pacientes (y mejoras evidentes para los accionistas). Cabe ayudar a decidir a los pacientes explicándoles en qué consiste la prevención cuaternaria⁴².

Conclusiones

El SDT es un claro ejemplo de cómo se intenta medicalizar un proceso fisiológico sin ningún beneficio para las personas.

El SDT comprende signos y síntomas que se solapan con los producidos por otros problemas de salud o bien son fisiológicos.

La terapia con testosterona no ha demostrado ningún beneficio clínicamente significativo en estos pacientes.

Los suplementos de testosterona se han asociado a importantes eventos adversos.

Se desconoce la seguridad a largo plazo del tratamiento del SDT.

La propaganda del SDT en nuestro país se ha centrado en su supuesta (y falsa) acción favorable sobre los problemas cardiovasculares.

La dura experiencia de los daños ocasionados por la terapia hormonal substitutiva en las mujeres debería alertarnos sobre el error de transformar un cambio hormonal en una enfermedad.

Referencias

- Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stenhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM Study. *Int J Clin Pract*. 2006;60:762-9.
- Tancredi A, Reginster JY, Schleich F, Pire G, Maassen P, Luyckx F, et al. Interest of the Androgen Deficiency in Aging Males (ADAM) questionnaire for the identification of hypogonadism in elderly community-dwelling male volunteers. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:355-60.
- Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, Takao T, Fujita K, Takada S, et al. Comparative study on evaluation methods for serum testosterone level for PADAM diagnosis. *Int J Impot Res*. 2005;17:259-63.
- Morales A, Spevack M, Emerson L, Kuzmarov I, Casey R, Black A, et al. Adding to the controversy: pitfalls in the diagnosis of testosterone deficiency syndromes with questionnaires and biochemistry. *Aging Male*. 2007;10:57-65.
- Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *New Eng J Med*. 2010;363:123-34.
- Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai-Pour HR, Grobbee DE, van der Schouw YT. Low testosterone concentrations and the symptoms of testosterone deficiency according to the Androgen Deficiency in Ageing Males (ADAM) and Ageing Males' Symptoms rating scale (AMS) questionnaires. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74:488-94.
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2536-59.
- Wanga C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of Late-Onset Hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol*. 2009;55:121-30.
- Morley JE. The diagnosis of late life hypogonadism. *Aging Male*. 2007;10:217-20.
- Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:280-93.
- O'Connell MD, Roberts SA, Srinivas-Shankar U, Tajar A, Connolly MJ, et al. Do the effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life persist six months after treatment in intermediate-frail and frail elderly men? *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 454-8.
- Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O'Connell MD, Adams JE, Oldham JA, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:639-50.
- Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, Aleman A, Lock TM, Bosch JL, et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:39-52.
- Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uruga MV, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2011-6.
- Bolona ER, Uruga MV, Haddad RM, Tracz MJ, Sideras K, Kennedy CC, et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 20-28.
- Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A, et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:381-94.
- Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai-Pour HR, Grobbee DE, van der Schouw YT. Effect of testosterone supplementation on sexual function in aging men: a 6-month randomized controlled trial. *Int J Impot Res*. 2009;21:129-38.
- Swarz ER, Phan A and Willix RD. Andropause and the development of cardiovascular disease presentation- more than an epi-phenomenon. *J Geriatr Cardiol*. 2011;8:35-43.
- Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, Tracz MJ, Boloña ER, Sideras K, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and metaanalysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:29-39.
- Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363:109-22.
- Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque, Mullán RJ, et al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2560-75.
- Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol*. 2005;60:1451-7.
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003; 349:523-534.
- Conrad P. The medicalization of society: on the transformation of human conditions into treatable disorders. Maryland: Johns Hopkins University Press; 2007.
- Sánchez Civil X. Entrevista a Ana Cabezón, Brand Manager de Prostrakan. PM Farma. Disponible en: <http://www.pmfarma.es/colaboradores/desayunos/645-entrevista-a-ana-cabezón--brand-manager-de-prostrakan.html>.
- Quijada P. «Hay que hacer campañas de salud dirigidas a los hombres». *El Mundo*. Disponible en: <http://www.abc.es/salud/noticias/hay-hacer-campanas-salud-dirigidas-12417.html>
- <http://www.tenemosunaedad.com>
- Sáinz Corada E. Los andrólogos creen que aún hay mucho que avanzar en el diagnóstico y tratamiento del

SDT. El Global. Disponible en: <http://www.elglobal.net/articulo.aspx?idart=534389&idcat=642&tipo=2>

29. George J. GlaxoSmithKline to help sell Auxilium's testosterone gel. Philadelphia Business Journal. Disponible en: http://www.bizjournals.com/philadelphia/morning_roundup/2012/05/glaxosmithkline-to-help-sell.html

30. Handelsman DJ. Pharmacoepidemiology of testosterone prescribing in Australia, 1992-2010. MJA. 2012;196:642-5.

31. Kermode-Scott B. Canadian regulators dismiss complaint about campaign publicising low testosterone. BMJ. 2011;343:d5501

32. Petak SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS, Rodriguez-Rigau LJ. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients 2002 update. Endocr Pract. 2002;8:440-456.

33. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:724-31.

34. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stenhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at

least 45 years: the HIM Study. Int J Clin Pract. 2006;60:762-9.

35. Toma M, McAlister FA, Coglianese EE, Vidi V, Vasaiwala S, Bakal JA, et al. Testosterone supplementation in heart failure. Circ Heart Fail. 2012;5:315-21.

36. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:68-75.

37. Buvat J, Maggi M, Gooren L, Guay AT, Kaufman J, Morgentaler A, et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. J Sex Med. 2010;7:1627-1656.

38. Gorricho J, Gavilán E, Gervas J. Marketing not evidence based arguments, has probably increased testosterone prescribing. BMJ 2012;345:e6905

39. Payer L. Disease-mongers: how doctors, drug companies, and insurers are making you feel sick. New York: Wiley and Sons, 1992:292.

40. Morell ME, Martínez C, Quintana JL. Disease-mongering, el lucrativo negocio de la promoción de enfermedades. Rev Pediatr Aten Primaria. 2009;11:491-512.

41. Vitry A, Mintzes B. Disease-mongering and low testosterone in men: the tale of two regulatory failures. MJA. 2012;196:619-21.

42. Gervas J, Gavilán E, Jiménez L. Prevención cuaternaria: es posible (y deseable) una asistencia sanitaria menos dañina. AMF. 2012;8:312-7.



**Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea**

ISSN
1138-1043

DEPÓSITO LEGAL
NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES
Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea
Plaza de la Paz, s/n
31002 Pamplona
T 848429047
F 848429010

E-mail
farmacia.atprimaria@cfn Navarra.es

Web
www.bit.navarra.es



COMITÉ DE REDACCIÓN

PRESIDENTA
Cristina Ibarrola Guillén

VICEPRESIDENTE
Ignacio Yurss Arruga

VOCALES
Cristina Agudo Pascual
M^a José Ariz Arnedo
Miguel Ángel Imízcoz Zubizaray
Jesús Arteaga Coloma
Idoia Gaminde Inda
M^a Mar Malón Musgo
Rodolfo Montoya Barquet
Javier Gorricho Mendivil
Javier Elizondo Armendáriz
Javier Lafita Tejedor

COORDINADOR
Juan Erviti López