

Revisión clínica

Medwave 2015 Abr;15(3):e6115 doi: 10.5867/medwave.2015.03.6115

Terapia de reemplazo con testosterona y cáncer de próstata: ¿la caída de un paradigma?

Testosterone replacement therapy and prostate cancer: the collapse of a paradigm?

Autores: Octavio A. Castillo[1,2], Gastón López-Fontana[1], Ivar Vidal-Mora[1], José Daniel López Laur [3]

Filiación:

[1] Unidad de Urología, Clínica INDISA, Santiago, Chile

[2] Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello, Santiago, Chile

[3] Cátedra de Urología, Facultad Ciencia Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina

E-mail: ivarvidal@gmail.com

Citación: Castillo OA, Vidal-Mora I, López-Fontana G. Testosterone replacement therapy and prostate cancer: the collapse of a paradigm?. *Medwave* 2015 Abr;15(3):e6115 doi: 10.5867/medwave.2015.03.6115

Fecha de envío: 10/12/2014

Fecha de aceptación: 16/3/2015

Fecha de publicación: 6/4/2015

Origen: no solicitado

Tipo de revisión: con revisión por dos pares revisores externos, a doble ciego

Palabras clave: prostate cancer, familial; testosterone; hypogonadism; hormone replacement therapy

Resumen

Por casi seis décadas ha sido parte de la cultura médica en general, que los niveles altos de testosterona incrementan el riesgo de padecer o agravar un cáncer de próstata. Esta creencia se ha derivado fundamentalmente de la bien documentada regresión del cáncer de próstata luego de la castración médica o quirúrgica. Sin embargo, no existe evidencia científica que apoye la idea de que niveles altos de testosterona están asociados con un incremento del riesgo de cáncer de próstata. Más aún, los hombres con hipogonadismo tienen una tasa substancialmente alta de cáncer de próstata detectado por biopsia, lo que sugiere que los niveles bajos de testosterona no tienen un efecto protector en el desarrollo de cáncer de próstata y, además, la tasa de cáncer de próstata es más alta en los pacientes de edades avanzadas cuando sus niveles hormonales son más bajos. Estos argumentos tienden a demostrar que no existiría un incremento del riesgo de padecer un cáncer de próstata asociado a la terapia de reemplazo con testosterona.

Abstract

For six decades, it has been a part of the conventional medical wisdom that higher levels of testosterone increase the risk of prostate cancer. This belief is mostly derived from the well-documented regression of prostate cancer after surgical or pharmacological castration. However, there is an absence of scientific data supporting the concept that higher testosterone levels are associated with an increased risk of prostate cancer. Moreover, men with hypogonadism have substantial rates of prostate cancer in prostatic biopsies, suggesting that low testosterone has no protective effect against the development of prostate cancer. Moreover, prostate cancer rate is higher in elderly patients when hormonal levels are low. These results argue against an increased risk of prostate cancer with testosterone replacement therapy.

Introducción

Han pasado más de 60 años desde que Huggins *et al*, publicaron su estudio demostrando que la castración causaba una regresión del cáncer de próstata metastásico, estableciendo un vínculo perpetuo entre el cáncer de próstata y la testosterona [1]. El reconocimiento de que este cáncer es fundamentalmente andrógeno dependiente, ha tenido como resultado el evitar tratar con terapia de reemplazo hormonal con testosterona a pacientes con síntomas y signos de hipogonadismo. Después de todo, la castración o la disminución farmacológica de los niveles de testosterona a niveles de castración continúa siendo hoy en día el tratamiento de elección del cáncer de próstata avanzado. Si el disminuir la testosterona hace que la célula con cáncer prostático entre en apoptosis, el aumentar los niveles de testosterona tendría el efecto contrario sobre la célula cancerígena.

A pesar de ello, existe un reconocimiento creciente en la comunidad médica de que el hipogonadismo es una condición médica significativa y sobre todo tratable, cuya frecuencia aumenta en relación con el envejecimiento. En este sentido los beneficios del reemplazo hormonal con testosterona están bien documentados, incluyendo una mejoría en la libido, en la función eréctil, en los estados de ánimo y en las funciones cognitivas, así como también en la distribución de la masa corporal y menor pérdida de la densidad ósea [2]. Por lo tanto, ¿cómo se logra el equilibrio entre los beneficios del reemplazo hormonal con testosterona y el riesgo potencial de desarrollar un cáncer prostático?

Después de todos estos años no existe evidencia sólida de que el reemplazo hormonal con testosterona represente un verdadero riesgo para el desarrollo de un nuevo cáncer o la progresión de cáncer de próstata. Por lo tanto, nuestro objetivo es presentar una revisión acerca del reemplazo hormonal con testosterona y su relación con el cáncer de próstata. Además, se intenta aclarar si este reemplazo hormonal con testosterona se relaciona con el riesgo de padecer o agravar un cáncer de próstata y, eventualmente, modificar su agresividad.

Métodos

Se realizó una revisión en las bases de datos Cochrane y MEDLINE/PubMed, utilizando las palabras MeSH (*Medical Subject Headings*): *prostate cancer, testosterone, hypogonadism y risk*. Fueron evaluados un total de 134 artículos por un mismo autor incluyendo aquellas publicaciones hasta el 2014, en inglés y con el mayor nivel de evidencia [3].

Evidencia

Efecto de la testosterona sobre el tejido prostático benigno

En el varón, el 90% de la testosterona es elaborada por las células de Leydig a nivel testicular y el 10% restante es producido en las glándulas suprarrenales. Una vez dentro de la célula prostática, la testosterona es

desdoblada irreversiblemente a su metabolito activo, la dihidrotestosterona, por una enzima llamada 5 α -reductasa. Ésta se une a un receptor intracitoplasmático produciendo una compleja información que finaliza estimulando a los genes reguladores de andrógenos [4]. A pesar de que la testosterona es indispensable para el desarrollo prostático y que la próstata normal ha demostrado ser andrógeno dependiente, no significa que niveles elevados de testosterona resulten en un mayor crecimiento prostático. Morgentaler y Traish, demostraron que más allá de una concentración dada de testosterona, existe un límite en su capacidad de estimular el crecimiento prostático. Esto significa que mayores valores plasmáticos de testosterona, no necesariamente producen una mayor estimulación prostática [5]. Este fenómeno se debe a que el receptor intracitoplasmático tiene un límite de saturación. Dicha saturación fue demostrada en estudios con animales [6],[7]

En hombres, este fenómeno de saturación puede verse reflejado también mediante los valores de antígeno prostático específico y el volumen de la glándula prostática. El reemplazo hormonal con testosterona en pacientes con hipogonadismo eleva el antígeno prostático específico y el volumen prostático en forma no significativa [8],[9], o como demostraron Rhoden y Morgentaler, aumenta sólo un 15% [10]. Además está demostrado que el aumento en la concentración plasmática de la testosterona a niveles suprafisiológicos en pacientes eugonádicos, tampoco produce cambios en dichos parámetros [11],[12].

Estas publicaciones demuestran que es incorrecto pensar que la próstata responde a niveles elevados de testosterona de una manera dosis dependiente. Más aún, distintos estudios han demostrado que pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, donde el crecimiento y la división epitelial son mayores, presentan niveles más bajos de testosterona comparados con pacientes con hiperplasia prostática benigna [13]. De igual forma, los niveles bajos de testosterona libre están relacionados con cáncer de próstata más agresivos [14]. A pesar de que Morgentaler y Morales hicieron referencia a que los trabajos que avalan el concepto de "modelo de saturación" fueron demostrados en animales de experimentación o *in vitro*, y que la evidencia es puramente teórica y clínicamente no testeada [15]; ha sido publicado recientemente un meta-análisis demostrando que la suplementación hormonal con testosterona a corto plazo no conllevaría a un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata [16].

Comunicación de casos clínicos

Existen numerosos estudios de casos clínicos en los cuales se ha descrito la aparición de un cáncer de próstata en algún momento después de la iniciación del reemplazo hormonal con testosterona [17]. Loughlin y Richie describieron 20 de estos casos en su publicación [18]. El tiempo entre la iniciación del reemplazo hormonal con testosterona y el diagnóstico de cáncer de próstata llegó a ser hasta de ocho años.

Estas comunicaciones de sólo casos clínicos se han utilizado como argumento para demostrar la relación entre el reemplazo hormonal con testosterona y el cáncer de próstata, pero éstas sólo muestran una asociación y no una relación causa-efecto. Dado que el cáncer de próstata se diagnostica cada vez con mayor frecuencia y que el síndrome de deficiencia de testosterona está aumentando considerablemente, con una incidencia mayor a 500 000 casos nuevos en varones entre los 45 y 69 años en los Estados Unidos [19],[20],[21],[22], es de suma importancia demostrar que el reemplazo hormonal con testosterona en estos pacientes tenga alguna relación con la iniciación o progresión del cáncer de próstata.

Es frecuente en la práctica diaria para los urólogos, observar un incremento repentino del antígeno prostático específico o un cambio en el examen rectal que gatille la realización de una biopsia. Desde que la mayoría de estos cambios ocurren sin un evento precipitante conocido, cualquier idea de que el reemplazo hormonal con testosterona cause cambios prostáticos, requiere de alguna evidencia de que ésta incrementa la tasa de cáncer en estos hombres. Sin este tipo de información, las publicaciones de casos o series clínicas no proveen información útil ni presentan una significancia estadística.

Reemplazo hormonal con testosterona en hombres con alto riesgo de cáncer de próstata

Debido a que la relación entre el cáncer de próstata y la testosterona es controversial, mayor es el dilema en pacientes con alto riesgo de desarrollar cáncer de próstata. La neoplasia intraepitelial prostática de alto grado ha sido catalogada, en algunas publicaciones, como una lesión de alto riesgo para el desarrollo de cáncer de próstata. Lefkowitz *et al*, demostraron que 25% de los pacientes con diagnóstico de neoplasia intraepitelial prostática desarrollaban cáncer de próstata a tres años de seguimiento [23]. Por lo tanto, éste sería un buen escenario para evaluar el efecto del reemplazo hormonal con testosterona sobre pacientes portadores de neoplasia intraepitelial prostática.

Rhoden y Morgentaler evaluaron los cambios prostáticos producidos en 1 año con la terapia de reemplazo hormonal en pacientes con hipogonadismo [24]. Fueron incluidos 75 pacientes a los que, antes de comenzar el tratamiento, se les realizó una biopsia de próstata cuyo resultado los dividió en dos grupos; el grupo 1 (n=55) con diagnóstico de patología benigna (negativo para neoplasia intraepitelial prostática) y el grupo 2 (n=20) con diagnóstico de neoplasia intraepitelial prostática (positivo). A los doce meses fueron evaluados con testosterona total y libre, antígeno prostático específico y examen digital rectal. En aquellos pacientes que presentaron una elevación en el antígeno prostático específico mayor a 1 ng/dl o cualquier alteración en el examen digital rectal, se indicó una nueva biopsia. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el aumento promedio del antígeno prostático específico en ambos grupos tras 12 meses de reemplazo hormonal con testosterona ($1,82 \pm 1,1$ versus $1,78 \pm 1,6$ ng/dl; $p > 0,05$). Solo un paciente del grupo 2 (neoplasia intraepitelial prostática positivo) presentó una elevación del antígeno

prostático específico y cambio en el examen digital rectal al año de tratamiento. La biopsia reveló un adenocarcinoma de próstata score de Gleason 7 (4+3). Los autores concluyeron que la terapia hormonal de reemplazo por 12 meses en pacientes con hipogonadismo y diagnóstico de neoplasia intraepitelial prostática no conlleva a un mayor riesgo en desarrollar cáncer de próstata; por lo tanto, el diagnóstico de neoplasia intraepitelial prostática no contraindicaría la terapia hormonal. Esta publicación, si bien de carácter retrospectivo, demuestra que podría ser segura la utilización de la terapia hormonal de reemplazo con testosterona aún en pacientes con mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata como en aquellos con diagnóstico previo de neoplasia intraepitelial prostática.

Reemplazo hormonal con testosterona en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata

Cada vez más hombres con diagnóstico de cáncer de próstata optan por la vigilancia activa como alternativa de tratamiento, y algunos presentan síntomas secundarios a la deficiencia de testosterona [25]. Este escenario permitió a Morgentaler *et al*, evaluar el reemplazo hormonal con testosterona en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata no tratado, asociado a síndrome de deficiencia de testosterona [26]. Los autores comunicaron los resultados de biopsias prostáticas, antígeno prostático específico y volumen prostático en 13 pacientes con síndrome de deficiencia de testosterona que fueron tratados un mínimo de 12 meses con reemplazo hormonal con testosterona, mientras se encontraban en vigilancia activa por cáncer de próstata. En la biopsia prostática inicial el índice de Gleason fue 6 (3+3) en 12 pacientes y 7 (3+4) en el resto. Todos recibieron reemplazo hormonal con testosterona con una mediana de 2,5 años (rango de uno a 8,1 años). Al estar bajo protocolo de vigilancia activa con medición del antígeno prostático específico cada tres meses y biopsia prostática anual, la media de biopsias por cada paciente fue de dos. El reemplazo hormonal con testosterona fue efectivo, demostrado mediante la elevación de la testosterona total sérica media de 238 ng/dl a 668 ng/dl ($p < 0,001$). En todos los pacientes el valor de antígeno prostático específico y el volumen prostático no se modificó con el reemplazo hormonal con testosterona. En 54% no se encontró cáncer de próstata en las biopsias durante el seguimiento. Dos pacientes presentaron signos de progresión de la enfermedad en la biopsia de seguimiento. Uno de ellos, con escala de Gleason 6 en la biopsia inicial, presentó una elevación a 7 (3+4) en 5% de un cilindro. Continuó bajo vigilancia activa y en dos biopsias anuales subsiguientes el hallazgo fue de un cáncer de próstata escala de Gleason 6, por lo que continuó con el reemplazo hormonal con testosterona. Otro paciente presentó también una elevación de la escala de Gleason de 6 a 7 (4+3) en una de las biopsias de control y fue sometido a una prostatectomía radical. El hallazgo histopatológico final reveló un cáncer de próstata con índice de Gleason 6 (3+3), igual a la biopsia inicial. Si bien el número de casos analizados fue bajo (n=13), los pacientes portaban un cáncer de próstata de bajo riesgo y el estudio fue retrospectivo y no controlado, los autores muestran que el reemplazo hormonal con testosterona en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en vigilancia activa no

estuvo asociado a progresión de este cáncer en un período de seguimiento de mediano plazo. Este estudio es el primero en proporcionar una evidencia directa sobre los efectos de la administración de testosterona en un grupo de pacientes con síndrome de deficiencia de testosterona asociado a cáncer de próstata no tratado. Recientemente Cui *et al*, publicaron un metaanálisis de 22 estudios aleatorizados y controlados. En él se demuestra la seguridad del reemplazo hormonal con testosterona a corto plazo, sin promover el desarrollo ni la progresión del cáncer de próstata [16], lo que confiere un nivel de evidencia 1 A.

Estudios longitudinales de los niveles endógenos de testosterona y el riesgo de cáncer prostático

Los estudios longitudinales representan una de las más poderosas herramientas para investigar el potencial efecto etiológico de los niveles séricos hormonales en el desarrollo de un cáncer prostático. Se han realizado estudios longitudinales basados en población, buscando la relación de los niveles endógenos de testosterona (como también de otras hormonas) con el cáncer de próstata, reclutando centenares de pacientes [27],[28]. Se tomaron muestras de sangre al inicio del estudio y luego fueron seguidos por 10 o más años. Al final del estudio, una cohorte de pacientes desarrolló cáncer de próstata. Las muestras de sangre recolectadas varios años antes en este grupo de pacientes con cáncer de próstata fueron analizadas y comparadas para evaluar diferencias en los niveles de testosterona con el grupo sin evidencias de cáncer de próstata. Ninguno de los estudios demostró una diferencia en los niveles de testosterona entre los hombres que desarrollaron cáncer y los que no. Más aún, en los hombres con altos niveles de testosterona no hubo un incremento en el riesgo de cáncer, comparado con los hombres con bajos niveles de testosterona. A pesar de que un estudio con datos derivados del *Physician Health Study*, donde se demostró una relación entre niveles elevados de testosterona circulante y bajos niveles de globulina unida a hormonas sexuales, los que estaban asociados con mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata [29]; la evidencia actual no ha permitido establecer diferencias en los niveles de testosterona entre el grupo con cáncer y el grupo sin él.

Aunque estos estudios no evalúan el rol del reemplazo hormonal con testosterona directamente, ellos muestran repetidamente, uniformemente y con un alto nivel de evidencia, que niveles elevados de testosterona no están asociados con un incremento del riesgo de cáncer [30],[31],[32],[33],[34]. Un comentario aparte merecen los pacientes con obesidad y cáncer de próstata. Es conocido que los pacientes obesos y con cáncer de próstata están asociados con mayor recidiva bioquímica posterior a la prostatectomía radical [35]. En relación con los niveles de testosterona, obesidad y cáncer de próstata, Palma *et al*, demostraron que los pacientes obesos tenían valores más bajos de testosterona comparados con los pacientes con peso normal y sobrepeso. Sin embargo, tienen mayor riesgo de recidiva bioquímica y muerte por cáncer de próstata posterior al tratamiento con radioterapia [36]. Una vez más se demuestra la relación entre niveles bajos de testosterona y el cáncer de próstata.

¿Qué sucede con los hombres con bajo nivel de testosterona?

Si se piensa que los niveles elevados de testosterona son riesgosos para el desarrollo de un cáncer de próstata. Entonces, se debería asumir que bajos niveles de testosterona serían protectores. ¿Es esto correcto? Curiosamente existen estudios que han demostrado la relación entre los valores bajos de testosterona y el cáncer de próstata [37],[38]. Morgentaler y Rhoden [37], determinaron la prevalencia de cáncer de próstata en pacientes con hipogonadismo con antígeno prostático específico igual o menor a 4 ng/ml. Un total de 345 pacientes fueron enrolados y evaluados con examen digital rectal y biopsia prostática antes de iniciar el reemplazo hormonal con testosterona. Un valor de testosterona total menor a 300 ng/dl y de testosterona libre menor a 1,5 ng/dl, fueron considerados como criterios de inclusión. La biopsia de próstata en pacientes con valores subnormales de testosterona reveló 15,1% de cáncer de próstata. La tasa de cáncer de próstata fue de 5,6%; 17,5%; 26,4%; y 36,4% para los valores de antígeno prostático específico menor o igual a 1; 1,1 a 2; 2,1 a 3 y 3,1 a 4 ng/ml, respectivamente ($p=0,05$). La detección de cáncer de próstata fue en 21% de los pacientes con testosterona menor o igual a 250 ng/dl comparado con 12% cuyos valores de testosterona eran mayores a 250 ng/dl ($p=0,04$). Los autores concluyeron que el diagnóstico de cáncer de próstata se presenta en más de uno de siete pacientes con hipogonadismo y antígeno prostático específico menor o igual a 4 ng/ml. Además, que un mayor riesgo de cáncer de próstata estaba asociado a valores de testosterona menores, es decir, asociación inversamente proporcional. Adicionalmente, otros estudios han demostrado que los niveles bajos de testosterona están asociados con estadios patológicos avanzados, peor escala de Gleason y recurrencia bioquímica luego de la prostatectomía radical [30],[39]. Sin embargo, el reemplazo hormonal con testosterona continúa siendo controversial.

La paradoja de la testosterona y el cáncer de próstata

Como se ha resumido hasta ahora, la revisión de la literatura claramente falla en demostrar una evidencia competente acerca de que los niveles altos de testosterona, ya sean endógenos o a través de reemplazo hormonal con testosterona, incrementan el riesgo de cáncer de próstata. Pero todavía existe una interrogante, ya que el disminuir los niveles de testosterona a valores de castración tiene un efecto beneficioso sobre el cáncer de próstata, causando que la mayoría de las células entren en apoptosis. Entonces, ¿por qué los altos niveles de testosterona no causan el crecimiento de un cáncer de próstata y representan un riesgo demostrable para los hombres con cánceres ocultos? Esta paradoja aparentemente es mejor explicada, por el hecho de que el reemplazo hormonal con testosterona en hombres con hipogonadismo no es lo opuesto a la castración química. Considerando que la castración disminuye los niveles de testosterona a valores muy bajos, la mayoría de los hombres en reemplazo hormonal con testosterona, ya tienen sustancialmente niveles circulantes bajos de testosterona. Pareciera ser que, aún en un hombre con hipogonadismo, existirían

niveles circulantes de testosterona para satisfacer los requerimientos metabólicos de cualquier cáncer de próstata preexistente.

La otra parte de la explicación es el concepto de cómo la testosterona afecta el crecimiento prostático. Se tiende a pensar que esta relación es una curva dosis/respuesta, en donde altos niveles de testosterona llevan a un mayor crecimiento prostático. Pero la mayoría de los sistemas biológicos alcanzan una meseta en la concentración de un factor de crecimiento, siendo esto probable para la relación testosterona y cáncer de próstata. Por lo tanto, altas concentraciones séricas de testosterona no proveen un crecimiento adicional (concepto de saturación del receptor de andrógenos) [5].

¿Qué es lo que dicen las guías clínicas sobre el tratamiento con testosterona? Actualmente existen diferentes guías clínicas sobre el tratamiento de pacientes con síndrome de deficiencia de testosterona [40],[41]. Todas demuestran que no existe ninguna evidencia de que la testosterona total aumente el riesgo de desarrollar cáncer de próstata, ni tampoco de que convierta a un cáncer subclínico o indolente en un cáncer más agresivo. Sin embargo, las guías contraindican claramente el reemplazo hormonal con testosterona en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata ya conocido. Por lo tanto, el riesgo de cáncer de próstata debería ser investigado con examen digital rectal y antígeno prostático específico, antes de iniciar el reemplazo hormonal con testosterona en todo paciente.

En relación al reemplazo hormonal con testosterona en pacientes ya tratados con éxito de su cáncer de próstata que presentan hipogonadismo sintomático, las guías de la Asociación Europea de Urología recomiendan que puede ser considerado el reemplazo hormonal con testosterona luego de un intervalo libre de recurrencia clínica y bioquímica [40]. El dilema aún persiste en torno a cuánto es el tiempo de intervalo, debido a que no existe evidencia en trabajos aleatorizados que demuestren cuál sería el tiempo adecuado.

Conclusión

A pesar de los múltiples intentos para demostrar que los altos niveles de testosterona llevan a un incremento del riesgo de cáncer de próstata, no existe evidencia científica competente para validar esta hipótesis. Los médicos deben tomar esto en cuenta al considerar el reemplazo hormonal con testosterona en un hombre con hipogonadismo. Sin embargo los conceptos actuales respecto a las hormonas y el cáncer, hacen imperativo que los hombres que reciban reemplazo hormonal con testosterona sean sometidos a monitorización prostática regular, con examen digital rectal y antígeno prostático específico, dos a tres veces el primer año y luego al menos en forma anual. En caso de sospecha como antígeno prostático específico elevado o examen digital rectal anormal, debe ser realizada una biopsia prostática previa al inicio del reemplazo hormonal con testosterona. No obstante, esta recomendación se aplica a todos los hombres, independiente de si están recibiendo reemplazo hormonal con testosterona.

Como médicos es nuestro deber tomar decisiones en relación a cada paciente, evaluando riesgos y beneficios. Ello, debido a que, con el adecuado monitoreo, el reemplazo hormonal con testosterona parece ser seguro para la próstata y puede ser un tratamiento efectivo para muchos hombres con síndrome de deficiencia de testosterona.

Si bien el capítulo final respecto al riesgo potencial del reemplazo hormonal con testosterona para el cáncer de próstata no ha sido escrito, hoy debe reconocerse que no existe suficiente evidencia que avale la creencia de que el reemplazo hormonal con testosterona aumente el riesgo de cáncer de próstata.

Notas

Declaración de conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE y declaran no haber recibido financiamiento para la realización del artículo, ni tener conflictos de intereses con la materia del mismo.

Referencias

1. Huggins CB, Stevens RB, Hodges CV. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg.* 1941;43:209-12.
2. Morgentaler A. A 66-year-old man with sexual dysfunction. *JAMA.* 2004 Jun;291(24):2994-3003. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (May 2009). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.
4. Carson C 3rd, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2003 Apr;61(4 Suppl 1):2-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol.* 2009 Feb;55(2):310-20. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Traish AM, Williams DF, Hoffman ND, Wotiz HH. Validation of the exchange assay for the measurement of androgen receptors in human and dog prostates. *Prog Clin Biol Res.* 1988;262:145-60. | [PubMed](#) |
7. Marks LS, Mostaghel EA, Nelson PS. Prostate tissue androgens: history and current clinical relevance. *Urology.* 2008 Aug;72(2):247-54. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Nov 15;296(19):2351-61. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. El-Sakka AI, Hassoba HM, Elbakry AM, Hassan HA. Prostatic specific antigen in patients with hypogonadism: effect of testosterone replacement. *J Sex Med.* 2005 Mar;2(2):235-40. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

10. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med*. 2004 Jan 29;350(5):482-92. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Bhasin D, Berman N, et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 Dec;281(6):E1172-81. | [PubMed](#) | [Link](#) |
12. Cooper CS, Perry PJ, Sparks AE, MacIndoe JH, Yates WR, Williams RD. Effect of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men. *J Urol*. 1998 Feb;159(2):441-3. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Mearini L, Costantini E, Zucchi A, Mearini E, Bini V, Cottini E, et al. Testosterone levels in benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *Urol Int*. 2008;80(2):134-40. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
14. Hoffman MA, DeWolf WC, Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol*. 2000 Mar;163(3):824-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Morgentaler A, Morales A. Should hypogonadal men with prostate cancer receive testosterone? *J Urol*. 2010 Oct;184(4):1257-60. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Cui Y, Zong H, Yan H, Zhang Y. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014 Jun;17(2):132-43. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
17. Sofikerim M, Eskicorapci S, Oruç O, Ozen H. Hormonal predictors of prostate cancer. *Urol Int*. 2007;79(1):13-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
18. Loughlin KR, Richie JP. Prostate cancer after exogenous testosterone treatment for impotence. *J Urol*. 1997 May;157(5):1845-48. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
19. Morales A, Schulman CC, Tostain J, C W Wu F. Testosterone Deficiency Syndrome (TDS) needs to be named appropriately--the importance of accurate terminology. *Eur Urol*. 2006 Sep;50(3):407-9. | [PubMed](#) |
20. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Dec;89(12):5920-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
21. Harman SM1, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR; Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Feb;86(2):724-31. | [PubMed](#) |
22. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4241-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
23. Lefkowitz GK, Taneja SS, Brown J, Melamed J, Lepor H. Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. *J Urol*. 2002 Oct;168(4 Pt 1):1415-8. | [PubMed](#) |
24. Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol*. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2348-51. | [PubMed](#) |
25. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 126-31. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
26. Morgentaler A, Lipshultz LI, Bennett R, Sweeney M, Avila D Jr, Khera M. Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer. *J Urol*. 2011 Apr;185(4):1256-60. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
27. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, et al. Longitudinal evaluation of serum androgen levels in men with and without prostate cancer. *Prostate*. 1995 Jul;27(1):25-31. | [PubMed](#) |
28. Heikkilä R, Aho K, Heliövaara M, Hakama M, Marniemi J, Reunanen A, et al. Serum testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of prostate carcinoma: a longitudinal study. *Cancer*. 1999 Jul 15;86(2):312-5. | [PubMed](#) | [Link](#) |
29. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:1118-26.
30. Schatzl G, Madersbacher S, Thurridl T, Waldmüller J, Kramer G, Haitel A, et al. High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate*. 2001 Apr;47(1):52-8. | [PubMed](#) |
31. Isbarn H, Pinthus JH, Marks LS, Montorsi F, Morales A, Morgentaler A, et al. Testosterone and prostate cancer: revisiting old paradigms. *Eur Urol*. 2009 Jul;56(1):48-56. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
32. Morote J, Ramirez C, Gómez E, Planas J, Raventós CX, de Torres IM, et al. The relationship between total and free serum testosterone and the risk of prostate cancer and tumour aggressiveness. *BJU Int*. 2009 Aug;104(4):486-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
33. Wirén S, Stocks T, Rinaldi S, Hallmans G, Bergh A, Stenman UH, et al. Androgens and prostate cancer risk: a prospective study. *Prostate*. 2007 Aug 1;67(11):1230-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
34. Stattin P, Lumme S, Tenkanen L, Alfthan H, Jellum E, Hallmans G, et al. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer*. 2004 Jan 20;108(3):418-24. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
35. Magheli A, Rais-Bahrami S, Trock BJ, Humphreys EB, Partin AW, Han M, et al. Impact of body mass index on biochemical recurrence rates after radical prostatectomy: an analysis utilizing propensity score matching. *Urology*. 2008 Dec;72(6):1246-51. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
36. Palma D, Pickles T, Tyldesley S, Prostate Cohort Outcomes Initiative. Obesity as a predictor of biochemical recurrence and survival after radiation therapy for prostate cancer. *BJU Int*. 2007 Aug;100(2):315-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
37. Morgentaler A, Rhoden EL. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific

- antigen levels of 4.0 ng/mL or less. Urology. 2006 Dec;68(6):1263-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
38. Morgentaler A, Bruning CO 3rd, DeWolf WC. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. JAMA. 1996 Dec 18;276(23):1904-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
39. Imamoto T, Suzuki H, Fukasawa S, Shimbo M, Inahara M, Komiya A, et al. Pretreatment serum testosterone level as a predictive factor of pathological stage in localized prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. Eur Urol. 2005 Mar;47(3):308-12. | [PubMed](#) |
40. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. Eur J Endocrinol. 2008 Nov;159(5):507-14. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
41. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Jun;91(6):1995-2010. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:
 Av. Santa María #1810
 Providencia
 Santiago
 Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.