

Testosterona y el tratamiento de sarcopenia en adultos mayores: revisión bibliográfica.

Testosterone and the treatment of sarcopenia in older adults: bibliographic review.

ABRIL ORTÍZ PEDRO

Estudiante de pregrado de Medicina
Universidad de Cuenca
Miembro oficial de ASOCCEM - UCuenca
Cuenca - Ecuador

PALOMEQUE MEDINA IVONNE

Estudiante de pregrado de Medicina
Universidad de Cuenca
Miembro oficial de ASOCCEM - UCuenca
Cuenca - Ecuador

QUEZADA BAUDILIO JEFFERSON

Estudiante de pregrado de Medicina
Universidad de Cuenca
Miembro oficial de ASOCCEM - UCuenca
Cuenca - Ecuador

MACHADO ORELLANA GABRIELA

Médico Estudiante doctoral
Universidad de Cuenca
Tutora ASOCCEM - UCuenca
Cuenca - Ecuador

ORELLANA PAUCAR ADRIANA

Bioquímica - Farmacéutica
PhD en Ciencias Farmacológicas
Docente - investigadora
de la Universidad de Cuenca
Tutora ASOCCEM - UCuenca
Cuenca - Ecuador

Recibido: 08/06/2021. Aceptado para publicación: 05/08/2021

RESUMEN

Como parte del tratamiento para prevenir o revertir los efectos musculares degenerativos de la aparición y desarrollo de sarcopenia en adultos mayores, se ha sugerido con cierta controversia la administración de testosterona por diferentes vías. Este artículo de revisión bibliográfica analiza los efectos secundarios de esta administración asociados con enfermedades cardiovasculares y sus beneficios comprobados en el tejido muscular. Además, informa la eficacia individual de las vías de administración oral, intramuscular y transdérmica en función del porcentaje de mejora en la fuerza muscular y la masa magra de los pacientes sometidos a terapia.

PALABRAS CLAVE: Testosterona, Sarcopenia, Tratamiento, Músculo, Oral, Intramuscular, Transdérmica.

ABSTRACT

As part of the treatment to prevent or reverse the degenerative muscular effects of the appearance and development of sarcopenia in older adults, the administration of testosterone through different routes has been suggested, with some controversy. This bibliographic review article discusses the side effects of this administration associated with cardiovascular diseases and its proven benefits in muscle tissue. Additionally, it compares the efficacy of the oral, intramuscular and transdermal routes of administration as a function of the percentage of improvement in muscle strength and lean mass of patients undergoing therapy.

KEYWORDS: Testosterone, Sarcopenia, Treatment, Muscle, Oral, Intramuscular, Transdermal.

INTRODUCCIÓN

La sarcopenia es un síndrome caracterizado por la pérdida progresiva y generalizada de la masa y fuerza del músculo esquelético, comúnmente relacionada con el envejecimiento. No obstante, también se asocia con afecciones distintas a esta causa como enfermedades agudas y crónicas, malnutrición, inmovilización y deficiencia de hormonas anabólicas. Por lo tanto, presenta una alta prevalencia (5 al 40%) en la población general (1,2).

Este artículo se refiere exclusivamente a la sarcopenia del adulto mayor (>60 años) como producto de los cambios metabólicos, fisiológicos y de composición corporal apreciables sobre todo en aquellos individuos con disminución significativa en la producción de hormonas sexuales (estado hipogonadal), su nivel de actividad física y de alimentación (fisiopatología multifactorial) (3). El cambio en la composición corporal corresponde a una disminución de la masa músculo esquelética y un aumento de la grasa corporal total, intraabdominal e intermuscular. Los estudios epidemiológicos realizados en este grupo etario han demostrado que los niveles bajos de testosterona están relacionados con una disminución de la masa o función muscular, pese a que este síndrome obedece a una causa multifactorial (1). Sin embargo, tras el tratamiento y la evidente mejora en cuanto a la resistencia a la insulina, el metabolismo de glucosa y la composición corporal (3), surge la necesidad de caracterizar y comparar la eficacia de las vías de administración conocidas también como terapias de reemplazo de testosterona (TRT) intramuscular, bucal y transdérmica. Este análisis permitirá dilucidar el abordaje más favorable del tratamiento y en consecuencia, reducir los efectos secundarios asociados a la administración de testosterona, como lo son el aumento del hematocrito, el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, entre otros (4,5).

1. EFECTOS DE LA TESTOSTERONA SOBRE EL CRECIMIENTO Y EL DESARROLLO DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

Los esteroides endógenos son hormonas que se

producen en los órganos sexuales, el tejido adiposo y la corteza suprarrenal (6-8). Actúan en varios tejidos, principalmente en el músculo esquelético, tejido vascular, tejido óseo, inmunológico y nervioso (6).

El eje hipotalámico-hipofisario-gonadal regula su síntesis (7-9), por medio de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que induce la secreción de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona estimulante del folículo (FSH). Éstas a su vez estimulan a las células de Leydig en los testículos para la producción de testosterona (6,8,9). De los esteroides endógenos, los andrógenos son los que predominan en la regulación de la fisiología muscular (6).

Los tejidos absorben testosterona libre (FT), que se une a los receptores de andrógenos (AR) citoplasmáticos o de membrana (9). Luego, actúan en el ADN, haciendo uso de receptores de esteroides con dominios funcionales distintos (dominios de activación transcripcional, de unión al ADN y de unión a ligando) (6,9).

Existen coactivadores del receptor de esteroides, que conjuntamente con el complejo receptor unido al agonista hacen que el ADN sea fácilmente accesible, permitiendo así el proceso de transcripción (6,9). Se han reconocido 30.000 dianas de genes del AR en mioblastos, en respuesta al tratamiento con andrógenos (6).

Los andrógenos básicamente cumplen sus funciones por dos vías: una lenta, por inducción génica mediada por el elemento de respuesta hormonal (HRE) y otra vía de efectos rápidos (segundos a minutos), independientes de HRE. Esta última cumple su cometido ya sea por interacciones proteína-proteína, a través de vías de señalización de quinasas intracelulares, modificando la fluidez de la membrana o mediante la señalización a través de receptores de esteroides unidos a la membrana plasmática o receptores no nucleares (6,9).

La vía génica, está mediada por los AR que se

expresan en miocitos y células satélite (7). Tras su unión con AR, el complejo AR-T se dirige al núcleo donde interactúa con el elemento de respuesta de andrógenos (ARE) de los genes diana, para alterar la transcripción de éstos. Como respuesta se genera la síntesis de proteínas con ayuda de las proteínas coactivadoras (6,8,9). Otros efectos son aumento de la expresión del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-I) muscular y su receptor, y activan la vía del blanco mecánico del complejo 1 de rapamicina (mTORC1) dando como resultado final, el crecimiento de los miocitos (7).

La segunda vía, de acciones no genómicas, hace uso de receptores acoplados a proteína G que interaccionan con la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) en las membranas del músculo esquelético (9). Se produce una unión directa a una molécula diana a través de AR intracelular de activación (tirosin quinasa), de un AR transmembrana o mediante cambios en la fluidez de la membrana (6,9).

Esta vía de acción rápida eleva el calcio intracelular que estimula la activación de las vías de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la señalización de la vía de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR). La señalización de MAPK fosforila el AR, aumentando su capacidad transcripcional (9).

Otras formas de actuar de la testosterona son:

1. Estimula directamente la vía Ras / MEK / ERK en las células musculares y suprime la expresión de miostatina, un inhibidor del crecimiento muscular (6,7,9).
2. Produce un efecto antiapoptótico en el músculo al inactivar el elemento FoxO y contrarresta los genes pro-apoptóticos inducidos por el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), disminuyendo la degradación de proteínas y la autofagia (7).
3. Estimulación directa de los andrógenos sobre los microtubos, generando hipertrofia (7)

2. EFECTOS DE LA TESTOSTERONA EN LA FUERZA Y LA MASA MUSCULAR

La terapia de restitución de testosterona a través de su unión genómica a los AR, altera la expresión de más de 90 genes que aceleran la síntesis de proteínas, reducen el catabolismo y la autofagia de proteínas; resultando en aumento de la fuerza muscular (9,10). El tejido muscular expresa AR y enzimas esteroideogénicas que interactúan con la dehidroepiandrosterona (DHEA) exógena, aumentando la concentración de testosterona muscular y su metabolito 5 α -dihidrotestosterona (DHT) (8,10). Este proceso de esteroideogénesis es un mecanismo que ayuda a contrarrestar la reducción de testosterona en los hombres de edad avanzada (9).

La estimulación por la testosterona inicia con una activación previa del tejido muscular, de orden neuronal superior. El aumento de la fuerza, la potencia, la resistencia y la hipertrofia muscular resultante de la restitución de testosterona (RT) comienza con la estimulación neural y el reclutamiento óptimo de unidades motoras para el cual se presentan fenómenos como aumento de transmisión neural, liberación de neurotransmisores, mayor tamaño del cuerpo de la célula, motoneurona y dendrita, y regeneración de los nervios periféricos dañados, en caso de denervación (9).

La terapia con testosterona aumenta la cantidad de células madre satélite y el equilibrio neto de proteínas, favoreciendo la hiperplasia e hipertrofia muscular (9,11). A más del número de células satélite, el área transversal de las miofibras y el número de mionúcleos por miofibra también aumentan, lo que sugiere que la hipertrofia muscular inducida por testosterona se acompaña de la adición de nuevos núcleos de células satélite (11). La miogénesis, aumenta al producirse una mayor estimulación de la señal Notch de las células satélite. Éstas en conjunto con los mioblastos poseen AR que al ocuparse por andrógenos aumentan su activación, proliferación, movilización, diferenciación y posterior incorporación al músculo esquelético (9). La mayor estimulación de

la vía Notch resulta de la reducción de miostatina y mayor activación de Akt y aumento de la expresión de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-I) en las células satélite y las fibras musculares; también mediado por la testosterona (9,11).

El reemplazo de testosterona conduce a la restauración de los niveles normales de expresión de factor de crecimiento básico de fibroblastos (FGF2) y aumento de su concentración plasmática. El FGF2 estimula a las células satélite integrales del músculo y su posterior crecimiento (11). A nivel molecular se ha observado mayor hipertrofia muscular a través de la señalización de diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) y la generación de una intercomunicación entre la señalización de IGF-I y de AR no genómica (9,11). Otros hallazgos revelan la supresión de miostatina y del factor regulador miogénico 4 (Mrf4), que son inhibidores clave del crecimiento muscular (11).

El complejo génico, andrógenos / AR con la estimulación de la vía WNT- β -catenina, mejora el rendimiento muscular. La β -catenina aumenta la transcripción y la activación de células satélites musculares al unirse a los elementos de respuesta del ADN (factor de células T / factor potenciador linfocitario 1 -TCF / LEF) en el núcleo. (9).

El estímulo anabólico de la testosterona exógena se transmite a través de mTORC1 que regula el inicio de la traducción del ARNm y el alargamiento de la cadena peptídica, usando sus efectores ascendentes (IGF-1 / Akt y / o quinasa 1/2). El ARNm y proteína de IGF-1 eleva sus valores en el músculo humano luego de la administración de andrógenos (8).

La síntesis proteica por suplementación de andrógenos aumenta específicamente en estados de ayuno en individuos jóvenes. Los andrógenos alteran la capacidad de traducción del músculo (es decir, el contenido de ribosomas), lo que afectaría el equilibrio de proteínas (8). Existe poca información disponible sobre el mecanismo de acción exacto de la testosterona en los músculos a nivel molecular.

3. ADMINISTRACIÓN DE TESTOSTERONA EN LA SARCOPENIA

3.1 Criterios diagnósticos de la sarcopenia

Considerando la etiología variada y compleja de la sarcopenia, este artículo de revisión bibliográfica se enfoca específicamente en los cambios fisiológicos propios del envejecimiento que involucran una disminución progresiva de la masa músculo esquelética, con la correspondiente pérdida de fuerza y función muscular. También se producen cambios cualitativos del músculo esquelético, entre ellas la atrofia de la fibra muscular tipo IIa, una reducción de la eficiencia del músculo y el aumento del tejido conectivo y adiposo.

Esta pérdida de músculo relacionada con el envejecimiento es causada por múltiples factores, como la síntesis reducida de la hormona del crecimiento, andrógenos y factor de crecimiento similar a la insulina-I, así como el aumento de ciertas citocinas inflamatorias catabólicas, particularmente interleucina-1B, factor de necrosis tumoral- α e interleucina 6. Sumados a estos cambios biológicos están la disminución de la actividad física, la ingesta insuficiente de proteínas, la permanencia en estancias hospitalarias (particularmente UCI) y ciertas comorbilidades que desempeñarán una función clave en la pérdida de masa y fuerza muscular (12,13).

Desde 2010, varios expertos, presididos por el Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores (EWGSOP, por sus siglas en inglés) y el Grupo de Trabajo Internacional sobre Sarcopenia (IWGS, por sus siglas en inglés) han establecido y actualizado los criterios de diagnóstico de esta patología, teniendo en cuenta sus consecuencias clínicas (13).

El EWGSOP estableció tres criterios referenciales:

1. Disminución de la masa muscular establecida mediante dos métodos reproducibles: absorciometría de rayos X de energía dual o DXA (estima la masa

magra corporal total y apendicular) y tomografía computarizada (mide área de sección transversal del músculo) (12,13).

2. Reducción de la fuerza muscular caracterizada por la dinamometría de fuerza de agarre. Es el método más utilizado hasta la fecha, por sus simplicidad, asequibilidad y confiabilidad. Se toman seis medidas, tres con cada brazo, siendo la más alta la que se informa como resultado final. Una fuerza débil se entiende por <30 kg en hombres y <20 kg en mujeres (12,13).

3. Disminución del rendimiento físico determinada por la velocidad de marcha, el tiempo entre sentarse, ponerse de pie y el equilibrio de pie. En la práctica clínica se analizan en el contexto de la batería de rendimiento físico corto (SPPB) (14,15). Esta batería tiene como objetivo evaluar la función de las extremidades inferiores y comprende una caminata de 4 metros para medir la velocidad de la marcha. Se conoce como el nuevo signo vital por ser un predictor sensible de discapacidad física, enfermedad crónica y muerte prematura (12,13).

De igual manera el IWGS en el 2011 emitió criterios similares para el diagnóstico de sarcopenia, con la diferencia de que adicionalmente para el diagnóstico amerita de masa muscular magra baja, medida por densitometría ósea y rendimiento físico deficiente (velocidad de marcha <1m/s) (16).

El diagnóstico de sarcopenia se fundamenta en la presencia documentada del criterio 1 con el 2 o el 3. Adicionalmente, el EWGSOP sugiere tres etapas de la patología: pre-sarcopenia, sarcopenia y sarcopenia grave.

La pre-sarcopenia se caracteriza por una pérdida de masa muscular no asociada a la pérdida de fuerza muscular o rendimiento físico. La sarcopenia se asocia a la reducción de la masa muscular asociada con la pérdida de fuerza o rendimiento físico. La sarcopenia grave se determina por la presencia de los tres criterios diagnósticos (12,13).

3.2 Efectos negativos de la administración de testosterona en adultos mayores con sarcopenia

3.2.1 Efectos cardiovasculares

Existe evidencia que sustenta los beneficios de la terapia de reemplazo de testosterona (TRT) en el músculo esquelético. Sin embargo, también se han reportado efectos adversos, especialmente a nivel cardiovascular. La testosterona actúa mediante los AR que se expresan en las células del sistema cardiovascular: cardiomiocitos, células endoteliales, células musculares lisas vasculares (VSMC), fibroblastos, macrófagos y plaquetas. Hay diferencias de sexo en la expresión AR: los animales de experimentación machos tienen niveles significativamente más altos de AR que las hembras. La misma observación se ha reportado en pacientes humanos (17).

En un ensayo clínico se administró 500 mg enantato de testosterona a 27 voluntarios sanos para valorar la producción endotelial de óxido nítrico (NO) y el estrés oxidativo in vitro e in vivo. Se encontró que la dosis suprafisiológica de testosterona disminuye la expresión de óxido nítrico sintetasa (eNOS) y la formación de NO. Este efecto se explica por una posible disfunción endotelial inducida por el estrés oxidativo generado (18).

También se ha asociado a la TRT con la predisposición a la calcificación endovascular. Aún hace falta un consenso debido al contraste de los hallazgos reportados. Por un lado, se ha observado una mayor expresión de AR en la válvula aórtica humana calcificada. Consecuentemente se reportó que en un estudio experimental en ratones que recibieron tratamiento con andrógenos (testosterona o DHT) durante 9 días, se produjo una regulación positiva de la expresión de AR y de la calcificación.

Por otra parte, existe evidencia del rol de la testosterona como agente protector de la calcificación en función del incremento en la expresión del gen 6, específico de detención del crecimiento (Gas6). Gas6 es importante

en la regulación de la calcificación de las VSMC. Se han observado altos niveles de calcificación vascular en hombres con hipogonadismo (17).

Una forma en que se identificó este riesgo es por medio de un análisis de cruce de casos comparando la exposición a la testosterona inyectable en los siete días anteriores a un evento tromboembólico, para esto se identificaron 2.898 hombres asegurados comercialmente con eventos y uso reciente de testosterona, al final se concluye que las inyecciones de testosterona se asocian a un mayor riesgo de eventos agudos cardio y cerebrovasculares en hombres adultos mayores, principalmente a corto plazo (19).

Así mismo se ha establecido una clara asociación de riesgo cardiovascular incrementado con la edad. En cuanto a la vía de administración, los resultados mostraron un comportamiento neutro de la vía intramuscular frente a la oral y transdérmica, al asociarse a menor disminución del HDL, considerando este parámetro como determinante en el riesgo cardiovascular (20).

4. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE TESTOSTERONA Y SU RELACIÓN CON EL EFECTO OBTENIDO EN EL TRATAMIENTO DE LA SARCOPENIA

Como se ha mencionado ya a lo largo del artículo, la testosterona posee un poder anabólico sobre los músculos, lo cual la convierte en una herramienta relevante para el tratamiento de la sarcopenia. La testosterona se administra por vía oral, parenteral y transdérmica, aplicaciones que se detallan a continuación.

4.1 Administración oral

La testosterona de administración oral presenta una modificación en su estructura química que corresponde a la esterificación del carbono 17-beta de la estructura original. Una de las desventajas de

la administración vía oral corresponde a su limitada eficacia, debido al corto tiempo de vida media y sus niveles séricos fluctuantes (21). Mientras que una ventaja de la administración vía oral es que es la única preparación para uso oral que permite la administración sistémica de testosterona mediante absorción linfática (22).

4.2 Administración parenteral

Las preparaciones intramusculares aprobadas para el tratamiento son T cipionato (TC), T enantato (TE), T propionato (TP) (no aprobado en los EE. UU. para TRT en hipogonadismo) y T undecanoato (TU) (23).

Es preciso resaltar que la inyección muscular de testosterona es el único medio capaz de lograr una concentración supra fisiológica de esta hormona (21), sobre todo con dosis de 100 mg a 200 mg lo que favorece su efecto en masa muscular y la fuerza en hombres mayores (24). En lo referente a la composición corporal (incremento de masa magra), su efecto ha sido analizado en varios estudios. Un metaanálisis concluyó que el efecto de esta forma de administración es de 4,78 para la inyección intramuscular [3,12-6,44], mayor al reportado para la vía oral 2,87 [1,64-4,10] (20).

4.3 Administración transdérmica

Los parches transdérmicos de testosterona registran variaciones circadianas fisiológicas, lo que los hace útiles en el tratamiento de reemplazo de testosterona. Sus resultados son equiparables a los que se obtienen por vía intramuscular. Además, tienen la ventaja de la facilidad de aplicación. Sin embargo, la adherencia a este tipo de vía de administración suele verse interrumpida por las reacciones cutáneas que genera, especialmente eritema. Los geles de testosterona tienen la ventaja de una mayor facilidad de la aplicación y menor cantidad de reacciones cutáneas, lo que promueve una mejor adherencia. Su tiempo de vida media es más prolongada que la del

parche T y presenta una menor variación en 24 horas (21).

La terapia con testosterona transdérmica mitiga la sarcopenia permitiendo mantener un estado de normalidad en los hombres que envejecen. Existe evidencia que sustenta el efecto de la testosterona transdérmica sobre el grosor muscular. La evaluación ecográfica reporta un incremento del 2,6 % del grosor muscular, en comparación con el placebo (25).

La utilidad de esta modalidad es notable además en otro estudio en el cual el resultado evalúa la fuerza muscular, luego de mantener terapia con gel de testosterona al 1% durante 3 años. Se evidencia una mejora significativa en la potencia para subir escaleras con y sin carga y en la fuerza en la prensa de pecho. Adicionalmente se reportó el incremento de masa magra en la composición corporal (26).

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre el tema sugieren un efecto beneficioso de la terapia con testosterona transdérmica al generar un incremento de la masa libre de grasa del 1,7 %, aumento de fuerza total del 2,1 %, y de fuerza en extremidades superiores del 4,5 %, sin cambios en la fuerza de extremidades inferiores. No obstante, si bien el beneficio está presente, este no es comparable con los resultados observados a través de la vía intramuscular, siendo los porcentajes de mejora 5,7%, 11, 2%, 12, 9% y 10, 4 % respectivamente (4).

En términos generales se establece que los resultados obtenidos por la aplicación de testosterona transdérmica son modestos mientras que por vía intramuscular son moderados. Los estudios analizados reportan principalmente incremento en la masa magra, pocos lo hacen sobre las variaciones en la fuerza (4).

RESULTADOS

La testosterona es capaz de modificar la composición corporal al aumentar la masa magra y disminuir

la masa grasa en adultos mayores, variando la respuesta en torno a la dosis, el tiempo y la forma de administración según una revisión bibliográfica y metaanálisis realizados en 2015 (23), a esta evidencia se suma un metaanálisis llevado a cabo en el año 2020 que a más de determinar el efecto de la testosterona en el componente muscular, lo relaciona con la fuerza muscular y rendimiento físico, en el cual se incluyeron 20 estudios, dividiéndose a los participantes de cada estudio en tres grupos, jóvenes, adultos mayores y enfermos; concluyó que la terapia con testosterona produce aumentos en el nivel sérico de testosterona y aumento de la masa libre de grasa, destacando que mejora significativamente la fuerza de la parte inferior del cuerpo, la fuerza de la parte superior del cuerpo, la resistencia muscular de la parte inferior del cuerpo, la fuerza de agarre y el rendimiento de la prueba funcional sobre todo en adultos mayores y enfermos (27).

En ese sentido, un ensayo clínico que investigó la acción de la testosterona en hombres de edad avanzada con fragilidad intermedia y frágil, con niveles bajos de testosterona reportó tras la administración transdérmica de testosterona durante 6 meses, un aumento de masa muscular de un 2,6 % en el músculo gastrocnemio, evaluado mediante ultrasonido, en comparación con disminución de la misma en un 4,5 % en el grupo placebo, lo que respalda el papel de la testosterona en la mitigación de la sarcopenia (25).

En el mismo orden de ideas, Krause y colaboradores respaldan estos resultados al encontrar una asociación positiva entre la administración de suplementos de testosterona y la composición corporal en adultos mayores en un metaanálisis realizado en 2015, donde se estima un efecto de la testosterona del 2,87 en el aumento de masa grasa, de igual manera se evidenció disminución de la masa grasa (23).

De igual manera en una revisión sistemática, los estudios analizados describen un aumento de fuerza, estos estudios mostraron la eficacia de distintas

formulaciones; un aumento del 8 a 14% en la fuerza de 1 R, siendo mayor el incremento a mayor dosis utilizada, llegando a ser incluso del 20 % al utilizar dosis de 300 mg IV/ semana, e de importancia recalca que sin embargo a pesar de ser el efecto mayor cuanto mayor sea la dosis, a su vez los efectos adversos también lo son, por lo cual esta última no tendría utilidad clínica (4).

En otro metaanálisis Skinner y colaboradores encontraron un aumento de fuerza muscular total similar al mencionado, del 10-13%, reportó de igual manera un aumento de fuerza en extremidades inferiores del 10,4 %, y en mayor medida en extremidades superiores siendo el aumento del 12, 9 %. En este último además analizó en forma independiente a los adultos mayores, en el cual se mantuvo la tendencia de los resultados generales; la vía intramuscular se asoció con las mayores magnitudes del tamaño del efecto y las mayores mejoras porcentuales (4).

Otro estudio reporta mejora en la fuerza de agarre, al utilizar cipionato de testosterona, registrando aumento del hematocrito como efecto adverso , por lo cual el autor resalta el potencial de la testosterona para tratar la sarcopenia, a su vez de la necesidad de esclarecer la seguridad de la misma (1,21).

Con respecto a la eficacia de la vía de administración, un ensayo aleatorizado realizado en 2013 estudió los efectos de la administración oral de undecanoato de testosterona en la composición corporal de 322 hombres mayores en estado hipogonadal sintomático, a los 6 meses de tratamiento se encontró un aumento significativo de masa magra, así como la disminución de la masa grasa, sobre todo en extremidades; resulta pertinente resaltar que dichos hallazgos fueron dosis dependientes, manteniéndose a los 12 meses con dosis mayores (28).

De la misma forma, un estudio retrospectivo de cohorte que analizó a 431.687 informes de tres bases de datos correspondientes a EEUU y Reino Unido, de pacientes que iniciaron terapia con

testosterona evidenció en sus resultados una mayor asociación entre la inyección intramuscular de testosterona y riesgo de eventos CV (IM, UA y accidente cerebrovascular) (HR = 1,26, IC del 95%: 1,18-1,35), hospitalización (HR = 1,16, IC del 95%: 1,13-1,18), y muerte (HR = 1,34, IC del 95%: 1,15-1,56), en comparación con los geles, tomando en cuenta que existía un mayor proporción de adultos mayores con comorbilidades que iniciaron el tratamiento con inyección intramuscular, frente a quienes lo hicieron con gel, siendo este grupo predominante mente más joven y con mejor estado de salud (29).

En la Tabla Nro. 1, de elaboración de los autores, se mencionan adicionalmente los resultados de los estudios analizados para conformar esta revisión, organizados de acuerdo a: autores, año, tipo de estudio, beneficios de la vía, resultados de masa y fuerza, y efectos secundarios.

DISCUSIÓN

Si bien se han identificado los mecanismos a través de los cuales la testosterona posee efectos positivos en el crecimiento y desarrollo del músculo esquelético, con un reportado aumento de la masa magra y la fuerza muscular, no se han relacionado aún las implicaciones o el riesgo-beneficio que podría producir el tratar a pacientes de edad avanzada con una terapia de reemplazo de testosterona, ni los escenarios posibles e ideales, a sabiendas que la misma podría representar un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y eventos de salud relacionados (30,31).

Así también, se requiere de estudios que combinen los tres métodos de administración de testosterona y evidencien los efectos que podría producir el reemplazar un tratamiento por otro.

Actualmente no existe un mecanismo claro por el que la testosterona produce eventos adversos cardiovasculares; se plantea que la forma en

que puede estar implicado es el desarrollo de tromboembolias ya que hay una alta asociación entre estas y la TRT, en este ámbito se postula el fenómeno de deterioro endotelial que se produce. Razón por la cual, y para mayor beneficio del diagnóstico oportuno de cada paciente, ha de profundizarse en estos efectos, teniendo en cuenta las comorbilidades antes de iniciar el tratamiento con una determinada vía de administración de testosterona.

Las diferentes vías de administración de T se reconocen como un factor determinante en la respuesta muscular así como también en la repercusión de efectos adversos, sobre todo eventos cardiovasculares (4,32), es importante tenerlos en cuenta dentro del ámbito terapéutico en sí, ya que siendo la población de enfoque del presente estudio los adultos mayores, constituye un factor determinante en la elección de una vía de administración sobre otra. Así también es importante recalcar que el efecto de la testosterona es dependiente de la dosis, siendo la biodisponibilidad del fármaco diferente en cada ruta, partiendo de esta noción, resulta importante determinar la eficacia de las diferentes vías de administración en el cumplimiento del objetivo terapéutico deseado (33).

En estudios recientes se ha encontrado que el efecto en la composición corporal así como el perfil de seguridad de nuevas cápsulas de undecanoato de testosterona es comparable a la administración transdérmica de testosterona (34), misma que, como se detalló previamente en el artículo, presenta resultados similares a la administración intramuscular de T. No obstante, ha de tenerse en cuenta el grado de los efectos adversos de cada una de estas vías, pese a que, se requieren de más estudios relacionados a la aplicación de parches de testosterona en adultos mayores.

CONCLUSIONES

Si bien las distintas vías de administración de testosterona disponibles actualmente en el mercado reportan diferentes efectos beneficiosos en la

aparición y progresión de la sarcopenia en pacientes adultos mayores, ha de destacarse el hecho de que la literatura consultada asegura que los resultados de la aplicación de testosterona oral son lentos, aunque apreciables en cuanto a efectos en la masa magra y disminución del tejido graso; su aplicación transdérmica por otra parte, describe efectos positivos en el aumento de masa magra, pero sus resultados son limitados, pese a que varios autores llegan a comparar sus efectos con la administración intramuscular de la misma. Su aplicación intramuscular, de hecho, ha demostrado efectos beneficiosos superiores a las ya mencionadas vías, en cuanto a masa magra y fuerza muscular, siendo los mismos, criterios esenciales para el diagnóstico de sarcopenia.

Ha de tenerse en cuenta también, que la administración de testosterona debe hacerse cuando el paciente no refiere riesgo elevado de presentar o recrudescer enfermedades cardiovasculares. Ha de mencionarse así también, que, de acuerdo a varios estudios y reportes de casos mencionados con anterioridad, se ha asociado mayoritariamente la aparición de “tromboembolismos” con su aplicación mediante inyección intramuscular.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. Gabriela Machado, docente universitaria y tutora de nuestra investigación, y a la Dra. Adriana Orellana, revisora final de nuestro trabajo de investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses de algún tipo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shin MJ, Jeon YK, Kim IJ. Testosterone and Sarcopenia. *World J Mens Health*. 2018;36(3):192.
2. Keller K. Sarcopenia [Internet]. Vol. 169, *Wiener Medizinische Wochenschrift*. Springer-Verlag Wien; 2019 [cited 2021 Jan 13]. p. 157-72. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10354-018-0618-2>
3. Saad F, Röhrig G, von Haehling S, Traish A. Testosterone Deficiency and Testosterone Treatment in Older Men. *Gerontology* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2021 Jan 13];63(2):144-56. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/452499>
4. Skinner JW, Otzel DM, Bowser A, Nargi D, Agarwal S, Peterson MD, et al. Muscular responses to testosterone replacement vary by administration route: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Jan 13];9(3):465-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/>
5. Testosterona bucal: MedlinePlus medicinas [Internet]. [cited 2021 Jan 13]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a603034-es.html>
6. Velders M, Diel P. How sex hormones promote skeletal muscle regeneration [Internet]. Vol. 43, *Sports Medicine*. Springer; 2013 [cited 2021 Jan 13]. p. 1089-100. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40279-013-0081-6>
7. Martín AI, Priego T, López-Calderón A. Hormones and muscle atrophy. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology* [Internet]. Springer New York LLC; 2018 [cited 2021 Jan 13]. p. 207-33. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-13-1435-3_9
8. Rossetti ML, Steiner JL, Gordon BS. Androgen-mediated regulation of skeletal muscle protein balance [Internet]. Vol. 447, *Molecular and Cellular Endocrinology*. Elsevier Ireland Ltd; 2017 [cited 2021 Jan 13]. p. 35-44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237723/>
9. Kraemer WJ, Ratamess NA, Hymer WC, Nindl BC, Fragala MS. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise [Internet]. Vol. 11, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2020 [cited 2021 Jan 13]. p. 33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33000000/>
10. Sato K, Iemitsu M. The Role of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Skeletal Muscle. In: *Vitamins and Hormones*. Academic Press Inc.; 2018. p. 205-21.
11. Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Saad F. Mechanisms underlying the metabolic actions of testosterone in humans: A narrative review. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2021 Jan 19 [cited 2021 Jan 13];23(1):18-28. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14206>
12. Rossi AP, Rubele S, D'Introno A, Zoico E, Brandimarte P, Amadio G, et al. An update on methods for Sarcopenia Diagnosis: From bench to bedside. *Ital J Med*. 2018;12(2):97-107.
13. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis [Internet]. Vol. 48, *Age and Ageing*. Oxford University Press; 2019 [cited 2021 Jan 15]. p. 16-31. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article/48/1/16/5126243>
14. Sampieri RH. No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における健康関連指標に関する共分散構造分析Title [Internet]. [cited 2021 Jan 15]. 634 p. Available from: https://research.ndorms.ox.ac.uk/prove/documents/assessors/outcomeMeasures/SPPB_Protocol.pdf
15. Batería de rendimiento físico corto (SPPB) | Instituto Nacional sobre el Envejecimiento [Internet]. [cited 2021 Jan 15]. Available from: <https://www.nia.nih.gov/research/labs/leps/short-physical-performance-battery-sppb>
16. Dent, E., Morley, JE, Cruz-Jentoft, AJ et al. Directrices internacionales de práctica clínica para la sarcopenia (ICFSR): detección, diagnóstico y tratamiento. *J Nutr Health Aging* 22, 1148-1161 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1139-9>
17. Lucas-Herald AK, Alves-Lopes R, Montezano AC, Ahmed SF, Touyz RM. Genomic and non-genomic effects of androgens in the cardiovascular system: Clinical implications [Internet]. Vol. 131, *Clinical Science*. Portland Press Ltd; 2017 [cited 2021 Jan 15]. p. 1405-18. Available from: <http://portlandpress.com/clinsci/article-pdf/131/13/1405/448969/cs1311405.pdf>
18. Skogastierna C, Hotzen M, Rane A, Ekström L. A Supraphysiological dose of testosterone induces nitric oxide production and oxidative stress. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2014 Aug 7 [cited 2021 Jan 15];21(8):1049-54. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2047487313481755>
19. Layton JB, Li D, Meier CR, Sharpless JL, Stürmer T, Brookhart MA. Injection testosterone and adverse cardiovascular events: A case-crossover analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Jan 15];88(5):719-27. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cen.13574>

20. Albert SG, Morley JE. Testosterone therapy, association with age, initiation and mode of therapy with cardiovascular events: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2021 Jan 13];85(3):436–43. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cen.13084>
21. Barbonetti A, D'Andrea S, Francavilla S. Testosterone replacement therapy. *Andrology* [Internet]. 2020 Nov 9 [cited 2021 Jan 13];8(6):1551–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12774>
22. Legros JJ, Meuleman EJH, Elbers JMH, Geurts TBP, Kaspers MJGH, Bouloux PMG. Oral testosterone replacement in symptomatic late-onset hypogonadism: Effects on rating scales and general safety in a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2021 Mar 28];160(5):821–31. Available from: www.eje-online.org
23. Neto WK, Gama EF, Rocha LY, Ramos CC, Taets W, Scapini KB, et al. Effects of testosterone on lean mass gain in elderly men: systematic review with meta-analysis of controlled and randomized studies. *Age (Omaha)* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jan 13];37(1). Available from: [/pmc/articles/PMC4312307/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC4312307/?report=abstract)
24. Ottenbacher KJ, Ottenbacher ME, Ottenbacher AJ, Acha AA, Ostir G V. Androgen treatment and muscle strength in elderly men: A meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2006 Nov [cited 2021 Jan 13];54(11):1666–73. Available from: [/pmc/articles/PMC1752197/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC1752197/?report=abstract)
25. Atkinson RA, Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, Adams JE, Oldham JA, et al. Effects of Testosterone on Skeletal Muscle Architecture in Intermediate-Frail and Frail Elderly Men. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2021 Jan 13];65A(11):1215–9. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/glq118>
26. Storer TW, Basaria S, Traustadottir T, Harman SM, Pencina K, Li Z, et al. Effects of Testosterone Supplementation for 3-Years on Muscle Performance and Physical Function in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Oct 18 [cited 2021 Jan 13];102(2):jc.2016-2771. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2016-2771>
27. Varanoske AN, Margolis LM, Pasiakos SM. Effects of testosterone on serum concentrations, fat-free mass, and physical performance by population: A meta-analysis. *J Endocr Soc* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jan 13];4(9). Available from: [/pmc/articles/PMC7444672/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC7444672/?report=abstract)
28. Bouloux PMG, Legros J-J, Elbers JMH, Geurts TBP, Kaspers MJGH, Meehan AG, et al. Effects of oral testosterone undecanoate therapy on bone mineral density and body composition in 322 aging men with symptomatic testosterone deficiency: a 1-year, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Aging Male* [Internet]. 2013 Jun 12 [cited 2021 Jan 13];16(2):38–47. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13685538.2013.773420>
29. Layton JB, Meier CR, Sharpless JL, Stürmer T, Jick SS, Brookhart MA. Comparative safety of testosterone dosage forms. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2021 Jan 13];175(7):1187–96. Available from: [/pmc/articles/PMC4494981/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC4494981/?report=abstract)
30. Kloner RA, Carson C, Dobs A, Kopecky S, Mohler ER. Testosterone and Cardiovascular Disease [Internet]. Vol. 67, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2016 [cited 2021 Mar 25]. p. 545–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26846952/>
31. Gagliano-Jucá T, Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk [Internet]. Vol. 16, *Nature Reviews Cardiology*. Nature Publishing Group; 2019 [cited 2021 Mar 25]. p. 555–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31123340/>
32. Borst SE, Shuster JJ, Zou B, Ye F, Jia H, Wokhlu A, et al. Cardiovascular risks and elevation of serum DHT vary by route of testosterone administration: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* [Internet]. 2014 Nov 27 [cited 2021 Jan 13];12(1). Available from: [/pmc/articles/PMC4245724/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC4245724/?report=abstract)
33. Kovacheva EL, Sinha Hikim AP, Shen R, Sinha I, Sinha-Hikim I. Testosterone supplementation reverses sarcopenia in aging through regulation of myostatin, c-Jun NH2-terminal kinase, Notch, and Akt signaling pathways. *Endocrinology* [Internet]. 2010 [cited 2021 Jan 13];151(2):628–38. Available from: [/pmc/articles/PMC2817626/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC2817626/?report=abstract)
34. Swerdloff RS, Amory JK, Dobs AS, Wang C, Danoff TM, Dudley RE. SAT-044 Treatment of Hypogonadal Men with a New Oral Testosterone Undecanoate (TU) Formulation Improves Psychosexual, Well-Being and Body Composition and Bone Density Parameters. *J Endocr Soc* [Internet]. 2020 May 8 [cited 2021 Jan 13];4(Supplement_1). Available from: <https://academic.oup.com/jes/article/doi/10.1210/jendso/bvaa046.1297/5834183>