



Revista de Endocrinología y Nutrición
Vol. 20, No. 1 • Enero-Marzo 2012 • pp 34-36

Club bibliográfico

La baja concentración de testosterona libre predice la mortalidad por enfermedad cardiovascular, pero no por otras causas: Estudio de salud en hombres

Maricela Vidrio-Velázquez*

Hyde Z, Norman PE, Flicker L, Hankey GJ, Almeida OP, McCaul KA, Chubb SAP, Yeap BB. Low free testosterone predicts mortality from cardiovascular disease but not other causes: The health in men study. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 179-189.

Antecedentes y objetivo: La baja concentración de testosterona libre está asociada con todas las causas de mortalidad, pero la relación con la causa específica de mortalidad es incierta. El objetivo del estudio fue explorar la asociación entre la testosterona libre y sus hormonas relacionadas con la mortalidad por causa específica. **Diseño, pacientes y métodos:** Éste fue un estudio de cohorte poblacional. Se identificaron los predictores clínicos y demográficos de mortalidad, así como la determinación de la concentración en plasma de testosterona libre, SHBG y LH en 3,637 hombres de 70 a 88 años (promedio 77 años) de la comunidad de Dwelling, del año 2001 al 2004. **Principal desenlace:** Las causas de muerte fueron obtenidas por medio del análisis de los registros vía electrónica hasta el 31 de diciembre 2008. **Resultados:** Durante un período en promedio de 5.1 años de seguimiento, se registraron 605

muerres. De éstas, 207 (34.2%, 95% intervalo de confianza (IC) 30.4-38.1%) fueron secundarias a enfermedad cardiovascular (ECV), 231 a cáncer (38.2% IC 34.3-42.1%), 130 por enfermedades respiratorias (21.5%, IC 95%, 18.2-24.8%) y 76 por otras causas (12.6%; IC 95%, 9.9-15.2%). Hubo 39 muertes atribuidas tanto a cáncer como a enfermedades respiratorias. Concentraciones bajas de testosterona libre (RR 1.62, IC 95% 1.2-2.19, para 100 vs 280 pmol/L) y mayores concentraciones de SHBG y LH fueron asociadas con todas las causas de mortalidad. En el análisis por causa específica, las bajas concentraciones de testosterona libre (razón de riesgo secundario 1.71, IC 95% 1.12-2.62, para 100 vs 280 pmol/L) y concentraciones mayores de LH predijeron la mortalidad por ECV, mientras que mayores concentraciones de SHBG predijo mortalidad por enfermedad no cardiovascular. Concentraciones elevadas de testosterona total

* Servicio de Endocrinología, Hospital General Regional 110, IMSS, Guadalajara, Jal.

Recibido: 01-Marzo-2012 Aceptado: 05-Marzo-2012

y testosterona libre (razón de riesgo secundario 1.96, IC 95% 1.14-3.36, para 400 vs 280 pmol/L) fueron asociadas con mortalidad por cáncer de pulmón. **Conclusiones:** Bajas concentraciones de testosterona libre predicen la mortalidad

por ECV, pero no está asociada a muerte por otras causas. La prevención de la deficiencia de andrógenos posiblemente mejore el estado cardiovascular del paciente, pero desafortunadamente no afecta la longevidad.

Comentario

Debido a que la enfermedad cardiovascular (ECV) sigue siendo la principal causa de muerte en el mundo en hombres mayores de 45 años, es que los esfuerzos por reducirla ocupan los principales protocolos de investigación. A través de los estudios epidemiológicos podemos conocer cuáles serían los factores de riesgo que conducen a ECV, lo cual es sabido desde el estudio de Framingham. El primer estudio prospectivo poblacional para mostrar que las concentraciones bajas de testosterona sérica se asociaban con un mayor riesgo de muerte en hombres mayores de 65 años, fue publicado en el 2008, en él se encontró que concentraciones de testosterona total por debajo del percentil 25 para esta población (241 ng/dL), tuvieron 40% mayor riesgo de muerte por todas las causas durante los siguientes 20 años, en comparación con los hombres con mayor testosterona endógena, independiente de la edad, la obesidad y el estilo de vida.

A partir de entonces varios estudios se han publicado, comprobando la mayor mortalidad por todas las causas incluyendo enfermedad respiratoria, cardiovascular y cáncer.^{1,2}

La concentración de testosterona en los hombres tiene un pico en la etapa adulta y después disminuye gradualmente con el envejecimiento (1 a 2% por año el resto de la vida). Todavía se debate si la disminución en la producción de hormonas sexuales contribuye al proceso del envejecimiento; no obstante, sabemos que el hipogonadismo está asociado con sarcopenia, disminución de la mineralización ósea, aumento de la masa grasa central, astenia, adinamia y disminución de la función física, sexual y cognitiva.^{3,4}

En relación con los resultados obtenidos en el presente estudio, hay que recordar que concentraciones bajas de testosterona están asociadas con factores de riesgo cardiovascular como dislipidemia, obesidad abdominal, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2, prediciendo el desarrollo de aterosclerosis y ECV.

Mientras que la terapia con testosterona disminuye LDL, colesterol total y mejora la composición corporal.⁵ La mayor parte de la evidencia sugiere que la testosterona disminuye la resistencia a la insulina indirectamente, a través de la promoción de cambios metabólicamente favorables en la composición del cuerpo.^{1,6}

La evidencia actual, por tanto, es coherente con una relación bidireccional entre grasa visceral y la testosterona, que establece un ciclo que perpetúa promover la resistencia a la insulina. Así, el aumento de la grasa visceral conduce a mayor secreción de citosinas proinflamatorias, estradiol, insulina y leptina, lo cual puede inhibir la actividad del eje gonadal hipotálamo-hipofisario.^{7,8}

La elevación de LH fuertemente predijo la mortalidad por ECV después del ajuste de comorbilidad médica. Lo importante es que aquéllos con testosterona normal pero LH elevada también exhiben mayor riesgo cardiovascular. La SHBG aumenta fuertemente con la edad y con las enfermedades. Una baja concentración de SHBG se ha asociado con factores de riesgo cardiovascular, incluyendo dislipidemia y síndrome metabólico, pero la SHBG es regulada por la obesidad y la hiperinsulinemia, que probablemente explica estas asociaciones.⁹ No se encontraron pruebas de una relación causal entre una baja concentración de SHBG y mortalidad por cualquier causa. En contraste, la asociación entre la alta concentración de testosterona y cáncer de pulmón es notable, pero requiere validación en más estudios. Tivesten y colaboradores¹⁰ demostraron que bajas concentraciones de testosterona se asociaron con cáncer, probablemente explicado por la alta prevalencia de disfunción testicular en la enfermedad maligna.

La testosterona estimula el crecimiento de líneas celulares en el cáncer de pulmón de células pequeñas, un efecto que se inhibe por el antagonismo de los receptores de andrógenos. Alternativamente, pueden estar involucrados mecanismos estrogénicos; el estradiol estimula la proliferación de células en el cáncer de pulmón de células no pequeñas tanto en humanos, como

en investigación *in vitro* e *in vivo*, y la expresión de la aromatasa predice mortalidad en mujeres con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Teóricamente, este mecanismo podría aplicarse a hombres, aquéllos con mayor testosterona estarían en mayor riesgo. Sin embargo, estas hipótesis requieren de más investigación.¹⁰

Como fortalezas en este estudio destacan la gran muestra poblacional, centrada en hombres mayores, el ajuste de riesgos concurrentes y la captura casi completa de los puntos finales a través del análisis de los registros electrónicos. Dentro de las limitantes están el que se haya tomado una sola muestra de sangre, la estimación de testosterona libre y la falta de otros datos de hormonas, como el estradiol. Sin embargo, una sola medición de la testosterona se considera fiable en el contexto del análisis a gran escala.

La interrogante de si la testosterona es meramente un biomarcador para la enfermedad o tiene un papel causal en la enfermedad sigue sin resolverse. En los ensayos deben incluirse hombres con LH elevada, así como aquéllos con bajas concentraciones de testosterona.

Un reciente estudio clínico en hombres mayores,¹¹ reportó que el grupo tratado con testosterona presentó un exceso de eventos cardiovasculares. El abuso de esteroides anabólicos androgénicos estuvo relacionado con cardiomiopatía y muerte súbita. No obstante, falta conocer si el efecto es dependiente del tiempo de uso; en contraparte, en este año se publicó un estudio realizado en Portland, EUA, en 1,031 hombres con deficiencia de testosterona, en el cual se trató a 398 pacientes con testosterona, y en donde un análisis multivariado demostró una reducción de la mortalidad del 39%, con una razón de riesgo de 0.61 comparado con los no tratados. Sin embargo, se requieren más estudios con un seguimiento mayor para poder afirmar que el uso de testosterona reduce la mortalidad y en particular por ECV.⁹

Aunque algunos han argumentado el uso de testosterona, sugiriendo que puede aumentar la

calidad de vida, no debería usarse fuera de las normas, ni verse como un elixir de juventud.

Bibliografía

1. Grossmann M. Low testosterone in men with type 2 diabetes: Significance and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2341-2353.
2. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 68-75.
3. Ohlsson C, Labrie F, Barrett-Connor E, Karlsson MK. Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate predict all-cause and cardiovascular mortality in elderly Swedish men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4406-4414.
4. Krasnoff JB, Basaria S, Pencina MJ, Jasuja GK, Vasan RS, Ulfloor J et al. Free testosterone levels are associated with mobility limitation and physical performance in community-dwelling men: the Framingham offspring study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2790-2799.
5. Wu FC. Caveat emptor: Does testosterone treatment reduce mortality in men? *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1884-1886.
6. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Endogenous testosterone and mortality in men: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3007-3019.
7. Anawalt BD. Guidelines for testosterone therapy for men: How to avoid a mad (t)ea party by getting personal. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 96: 2614-2617.
8. Snyder PJ. Might testosterone actually reduce mortality? *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 32-33.
9. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, Anawalt BD, Matsuoto AM. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2050-2058.
10. Tivesten A, Vandenput L, Labrie F, Karlsson MK, Ljunggren Ö, Mellström D et al. Low serum testosterone and estradiol predict mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2482-2488.
11. 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: 109-122.

Correspondencia:

Dra. Maricela Vidrio Velázquez

Endocrinología y Nutrición

M en C, Orientación Medicina

E-mail: dra_maricelavidrio@hotmail.com