

Deficiencia de andrógenos y enfermedad cardiovascular en el hombre

Androgens deficiency and cardiovascular disease in the man

Andrés Federico Botero-Arango MD¹, Mauricio Duque-Ramírez MD², Laura Duque-González MD³

Resumen: El hipogonadismo masculino, manifestado por la disminución de los niveles séricos de testosterona, representa una causa importante de morbimortalidad en pacientes mayores de 40 años. Su prevalencia es proporcional a la edad, y las diversas manifestaciones clínicas, de índole física, psicológica y sexual, conllevan a un marcado deterioro clínico del paciente. El impacto de la deficiencia de testosterona sobre el aparato cardiovascular acelera la progresión de la enfermedad coronaria, disminuye la sensibilidad a la insulina y aumenta la mortalidad global. Según la Sociedad Americana de Endocrinología, el diagnóstico bioquímico se realiza con valores de testosterona total <300 mg/dL. Definir el inicio de la terapia de reemplazo con testosterona siempre deberá incluir la clínica y las mediciones de laboratorio. El efecto sistémico de la terapia se verá reflejado en la mejoría de la fatiga, de la libido y del mejor control de los factores de riesgo cardiovascular, que incluye la disminución de la grasa visceral, mejoría de la sensibilidad a la insulina, del perfil lipídico, de las cifras de presión arterial y en algunos casos, disminución de la mortalidad.

Palabras claves: Testosterona, hipogonadismo, globulina de unión a hormona sexual, terapia de reemplazo de hormonas.

Abstract: Male hypogonadism, manifested by decreased serum testosterone levels, is an important cause of morbidity and mortality in patients older than 40 years. Its prevalence is proportional to age, and several clinical manifestations, as physical, psychological and sexual, lead to a marked clinical deterioration. The impact of testosterone deficiency on the cardiovascular system accelerates the progression of coronary artery disease, decreases insulin sensitivity and increases overall mortality. American Society for Endocrinology accepted serum values lower than 300 ng/dL as a diagnostic support. To define the start of testosterone replacement therapy should always include clinical and laboratory measurements. Systemic therapy effects will be reflected in the fatigue eradication, libido improvement, and better control of cardiovascular risk factors, including decreased abdominal fat, improved insulin sensitivity, lipid profile, arterial blood pressure, and in some cases, reduction of the mortality.

Keywords: Testosterone, hypogonadism, sex hormone-binding globulin, hormone replacement therapy.

Botero-Arango AF, Duque-Ramírez M, Duque-González L. Deficiencia de andrógenos y enfermedad cardiovascular en el hombre. *Medicina & Laboratorio* 2014; 20: 43-56.

¹ Médico especialista en medicina interna, especialista en cardiología y fellow de electrofisiología, Universidad CES.

² Médico especialista en medicina interna, cardiología y electrofisiología. Profesor titular de cardiología y electrofisiología Universidad CES. Jefe del servicio de cardiología y electrofisiología, Universidad CES.

³ Estudiante de Medicina, Universidad CES

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2014; 20: 43-56

Módulo 2 (Endocrinología), número 12. Editora Médica Colombiana S.A. 2014©

Recibido el 10 de enero de 2014; aceptado el 08 de febrero de 2014.

La deficiencia de testosterona o hipogonadismo ha recibido diferentes nombres, debido a la falta de acuerdo entre las sociedades mundiales de endocrinología, andrología y urología; ejemplo de ello son: andropausa, climaterio masculino, síndrome de deficiencia de andrógenos, hipogonadismo de aparición tardía, entre otros. [1]. El hipogonadismo en el hombre se refiere a la disminución de las funciones de los testículos como la producción de semen y la síntesis de testosterona, afecta aproximadamente el 30 % de los hombres entre edades de 40 a 79 años, y su prevalencia está relacionada con la edad [2]. De igual manera, la presencia de diversos factores de riesgo cardiovascular, como la obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus, incrementan el riesgo del deficiencia de testosterona [3]. En esta revisión discutiremos sobre la deficiencia de testosterona y la relación con las enfermedades cardiovasculares.

Fisiopatología

Los andrógenos son esenciales para el desarrollo y mantenimiento de la función sexual en el hombre. La producción de testosterona en los testículos está bajo el control del eje hipotálamo – hipófisis – gonadal. La hormona liberadora de gonadotropinas, producida por el hipotálamo, estimula a la hipófisis para producir la hormona luteinizante y la hormona folículo estimulante, que actúan en los testículos sobre las células de Leydig (para estimular la producción de testosterona) y sobre las células de Sertoli (para inducir la espermatogénesis), respectivamente. El eje es regulado, por una retroalimentación negativa ejercida por la testosterona sobre la hormona liberadora de gonadotropinas y la hormona luteinizante, y a través de la inhibina, una glicoproteína producida por las células de Sertoli, para regular la secreción de la hormona folículo estimulante (ver figura 1) [4].

La testosterona secretada a la circulación se une a proteínas plasmáticas principalmente a la globulina de unión a las hormonas sexuales y a la albúmina. De esta manera, la testosterona total está compuesta por 0,5 % a 3 % de testosterona libre (no unida a proteínas plasmáticas), 30 % a 44 % unida a la globulina de unión a las hormonas sexuales y 54 % a 68 % a la albúmina [5]. La testosterona biodisponible, es decir, aquella biológicamente activa, es la que se encuentra en forma libre y unida a la albúmina (proteína con una baja afinidad de unión), a diferencia de la ligada a la globulina de unión a las hormonas sexuales, que posee una alta afinidad y por lo tanto poca acción en los tejidos. Lo anterior es importante, ya que la medición sérica de la testosterona total, implica todas las formas mencionadas, unidas y no unidas, y las alteraciones que se presenten, en especial en la globulina de unión a las hormonas sexuales, afectarán los resul-

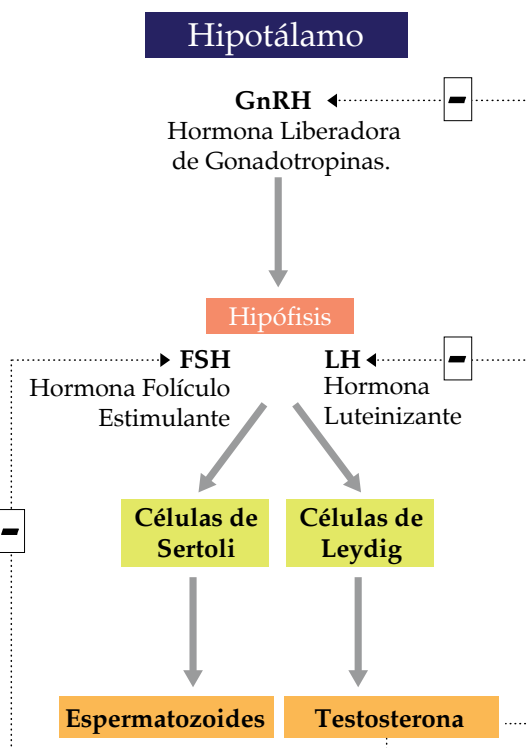


Figura 1. Eje hipotálamo – hipófisis – gonadal.

tados y por lo tanto su interpretación [6]. En la **tabla 1** se describen las condiciones que pueden afectar las concentraciones de la globulina transportadora de hormonas sexuales y que se deberán tener presentes al momento de interpretar los resultados de las concentraciones de la testosterona libre y total (ver **tabla 1**).

La acción tisular de la testosterona es a través de sus metabolitos activos 17β estradiol y dihidrotestosterona, resultados de la acción de la aromatasa y de la 5α reductasa. Su acción celular se realiza por medio de la unión a receptores de andrógenos localizados en el interior de la célula, cuya unión causa un cambio en la conformación del receptor y la fosforilación de proteínas de choque térmico unidas al receptor de andrógenos, lo que permite la interacción con el ADN y la síntesis de proteínas [7]. Los principales efectos de la testosterona se describen en la **tabla 2**.

Con el envejecimiento, se produce una disminución progresiva de las concentraciones de testosterona y un aumento de la globulina de unión a la hormona sexual, lo cual se traduce en un decline marcado de la testosterona libre. Estos cambios se inician aproximadamente a los 40 años, con disminuciones anuales de 1 % a 1,2 % [8]; dicha disminución es gradual y lentamente progresiva, su magnitud es usualmente mínima, pero puede presentarse una disminución significativa de hasta 100 ng/mL (3,5 nmol/L) entre los 20 y los 80 años [9]. Con la edad se pierde la variación circadiana de la testosterona, encontrando en el paciente joven mayores valores séricos a las 8 am y 8 pm, y en el paciente anciano un patrón plano durante las 24 horas.

Tabla 1. Condiciones asociadas a cambios en las concentraciones de la globulina de unión a las hormonas sexuales.

Condiciones que disminuyen las concentraciones de la globulina de unión a las hormonas sexuales

- Obesidad moderada
- Síndrome nefrótico
- Hipotiroidismo
- Glucocorticoides y progestágenos
- Acromegalia
- Diabetes mellitus

Condiciones que aumentan las concentraciones de la globulina de unión a las hormonas sexuales

- Envejecimiento
- Cirrosis hepática y hepatitis
- Hipertiroidismo
- Anticonvulsivantes
- Estrógenos
- Infección por VIH

Tabla 2. Principales funciones de la testosterona

Crecimiento y desarrollo del pene y el escroto

Aumento del tamaño de la próstata y las glándulas seminales

Desarrollo y distribución del vello corporal

Estimulación de la producción de hormona del crecimiento

Crecimiento óseo y cierre epifisiario

Incremento del índice de masa corporal

Incremento de la masa y fuerza muscular

Disminución y redistribución de la grasa corporal

Aumento del tamaño de la laringe y grosor de las cuerdas vocales

Estimulación de la eritropoyesis

Supresión del colesterol HDL

Estimulación de la libido

Incremento de las funciones cognitivas

Clasificación del hipogonadismo

- **Hipogonadismo primario:** Causado por falla testicular. Se caracteriza por tener testosterona baja y gonadotropinas (hormona folículo estimulante y hormona luteinizante) altas. Recibe el nombre de hipogonadismo hipergonadotrópico.

- **Hipogonadismo secundario:** Causado por alteraciones hipotalámicas o hipofisarias. Se caracteriza por tener testosterona baja y gonadotropinas (hormona folículo estimulante y hormona luteinizante) bajas. Recibe el nombre de hipogonadismo hipogonadotrópico. Aunque la forma terciaria (hipotalámica) se podría considerar por separado, es la forma mixta la más usada para su clasificación.
- **Hipogonadismo mixto:** Causado por alteraciones en el hipotálamo, en la hipófisis y en el testículo. Usualmente no se usa en la práctica clínica y puede ser considerado como parte del hipogonadismo secundario.

Las causas de cada una de las forma de hipogonadismo se describen en la [tabla 3](#).

Tabla 3. Principales causas de hipogonadismo		
Hipogonadismo primario	Hipogonadismo secundario	Hipogonadismo mixto
Hemocromatosis	Síndrome de la silla vacía	Abuso de alcohol
Anorquidia congénita	Síndrome de Kallmann	Envejecimiento (hipogonadismo no fisiológico)
Criptorquidia	Síndrome de Prader Willi	Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
Orquitis por parotiditis	Tumores, abscesos o infiltración granulomatosa de la hipófisis.	Tratamiento con esteroides
Disgenesias gonadales	Hiperprolactinemia	Hemocromatosis
Defectos del receptor de andrógenos	Trauma craneoencefálico	Falla hepática
Quimioterapia o irradiación	Irradiación	Uremia
Trauma testicular	Fármacos: Citotóxicos Espironolactona Corticosteroides Etanol Anticonvulsivantes	Anemia de células falciformes
Anticuerpos contra las células de Leydig		
Síndrome de células de Sertoli únicas		

Cabe resaltar que “la deficiencia de andrógenos de los hombres de edad” (ADAM, del inglés *Androgen Deficiency in Aging Males*), en algunos textos definida como PADAM en referencia a la deficiencia parcial de andrógenos, merece especial atención dada la poca claridad que existe entre los cambios biológicos relacionados con la edad y la disminución en la bioactividad de la testosterona. En los hombres de edad con valores de testosterona por debajo de lo normal (300 ng/dL) no todos presentan síntomas, y la sintomatología sugestiva de hipogonadismo no es específica de esta entidad o en ocasiones puede ser causada por otras comorbilidades; lo que tiene implicaciones importantes al momento de definir la necesidad o no de terapia de reemplazo hormonal, ya que se haría sólo por el hallazgo de valores séricos anormales. Araujo y colaboradores demostraron que el 47,6% de los pacientes mayores de 50 años con bajos niveles de testosterona eran asintomáticos y que sólo el 18,4% de los pacientes de 70 años tenían la asociación de síntomas y niveles bajos de testosterona, lo que demuestra que la prevalencia de deficiencia de andrógenos sintomática en los hombres entre 30 y 79 años es baja, pero aumenta con la edad, lo que crea la necesidad de determinar la significancia clínica del hallazgo de niveles bajos de testosterona en hombres asintomáticos que requiera la instauración de un tratamiento [10].

Condiciones clínicas asociadas al hipogonadismo

Son pocos los estudios que han sido realizados con el objetivo de analizar la asociación del hipogonadismo y otras comorbilidades. Mulligan y colaboradores buscaron asociaciones con algunas comorbilidades como hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, obesidad, enfermedad prostática, insomnio, asma/EPOC, artritis reumatoide, osteoporosis, entre otros, en 2.165 pacientes: 836 con hipogonadismo definido por niveles séricos de testosterona total menor

de 300 ng/dL, y 1.326 eugonadales (funcionamiento gonadal normal). Una mayor proporción de pacientes con hipogonadismo presentaron antecedentes de hipertensión, hiperlipidemia, diabetes y obesidad, respecto a los pacientes eugonadales (significancia estadística $p < 0,001$). De todas las variables analizadas la edad avanzada y el índice de masa corporal se asociaron a una mayor tasa de prevalencia de hipogonadismo. En la [tabla 4](#) se describen las condiciones médicas específicas encontradas en los pacientes con hipogonadismo y las razones de disparidad, respectivas [11]. Lo anterior conlleva a cuestionar si realmente existe una relación causa – efecto entre niveles de testosterona y otras enfermedades, o son los procesos inflamatorios asociados, los que producen inhibición del eje, con el resultante hipogonadismo.

Tabla 4. Condiciones médicas asociadas al hipogonadismo

Condición médica	Razón de disparidad (95 % de intervalo de confianza)
Obesidad	2,38
Diabetes	2,09
Hipertensión arterial	1,84
Hiperlipidemia	1,47
Osteoporosis	1,41
Asma / EPOC	1,40

Tomado de Mulligan y colaboradores [11]

Deficiencia de testosterona y compromiso cardiovascular

Durante muchos años se ha conocido del compromiso de inicio temprano y más severo de la enfermedad coronaria en el sexo masculino; se asume que existe un efecto protector de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular en la mujer y a su vez un efecto deletéreo en el hombre. Hoy en día es claro que los niveles bajos de los andrógenos en el sexo masculino se asocian a la presencia y severidad de la enfermedad aterosclerótica, con la aparición de otros factores de riesgo cardiovasculares como hipertensión arterial, obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemia, todos parte del síndrome metabólico [12]. Mucho más grave es la asociación de bajos niveles de testosterona con la disminución en la supervivencia, con un aumento de la mortalidad cardiovascular, por cáncer y afecciones respiratorias [13].

Aterosclerosis y dislipidemia

La aterosclerosis se reconoce hoy en día como una enfermedad inflamatoria. Los estados inflamatorios conducen a la generación de citoquinas tales como la IL-1, IL-6, TNF- α , las cuales ejercen un efecto supresor sobre el eje hipotálamo – hipófisis – gonadal, que conlleva a la disminución de la testosterona [14]; por tal razón, se plantea que cualquier estado inflamatorio puede generar disminución en la producción de testosterona. Se ha demostrado que la terapia

de reemplazo hormonal con andrógenos en pacientes con hipogonadismo aumenta los niveles de citoquinas anti-aterogénicas como la IL-10, disminuyen el TNF- α y mejoran algunos factores de riesgo cardiovascular como el perfil lipídico [15,16]. Datos clínicos que aportan a esta explicación son los encontrados por Muller y colaboradores, los cuales, tras cuatro años de seguimiento, muestran que los pacientes con hipogonadismo presentan mayor grosor de la íntima media de la arteria carótida en comparación con individuos eugonadales [17]. La deficiencia de testosterona favorece la generación de un perfil lipídico aterogénico: colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos altos, y bajos niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL). La terapia de reemplazo hormonal logra revertir este perfil, con un impacto menor sobre los triglicéridos y sin afectar los valores del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) [18,19].

Obesidad

Quizás el punto de inicio del riesgo cardiovascular asociado al hipogonadismo radica en el perímetro abdominal. La deficiencia de testosterona disminuye la sensibilidad a la insulina [20], lo cual genera mayor depósito de grasa abdominal, que genera a su vez mayor resistencia a la insulina. Por otro lado, esta grasa abdominal produce mayor cantidad de aromatasa, enzima encargada de metabolizar la testosterona a estradiol [21], lo que facilita la captación de ácidos grasos y el almacenamiento de triglicéridos [22]. Este proceso genera un círculo vicioso: resistencia a la insulina, aumento de la grasa abdominal, mayor actividad de la aromatasa, mayor acumulo de triglicéridos, mayor perímetro abdominal y más resistencia a la insulina. Dado que el tejido adiposo se considera un órgano endocrino con capacidad de liberar diferentes citoquinas y proteínas inflamatorias como la leptina, la cual tiene capacidad de inhibir el eje hipotálamo – hipófisis – gonadal y por tanto producir una disminución de la testosterona, se considera que empeora más aún la deficiencia ya existente [23].

Falla cardiaca

La falla cardiaca se caracteriza por inducir un estado catabólico con activación de citoquinas inflamatorias, activación neurohumoral y pérdida de la capacidad vasodilatadora. En el 40 % de los pacientes con falla cardiaca, los niveles de testosterona total y libre están reducidos [24]. La mala tolerancia al ejercicio y la fatiga muscular en pacientes con falla cardiaca, además de estar determinada por la función ventricular, es debida en parte a la mala capacidad de vasodilatación mediada por la deficiencia de testosterona [13]. La testosterona induce la producción de óxido nítrico a través de receptores de andrógenos y la fosforilación de la óxido nítrico sintetasa [17,25]. Los efectos vasodilatadores indirectos inducidos por la testosterona se reflejan no sólo en la circulación periférica sino también en la circulación coronaria a través de la inducción de canales de calcio y potasio [26]. Es por esto que la terapia de reemplazo con testosterona reduce la resistencia vascular sistémica, la poscarga y mejora el índice cardiaco [27]. Hasta hace poco, se contraindicaba la administración de testosterona a pacientes con falla cardiaca, debido al efecto sobre la retención hídrica observada [28], sin embargo, diferentes estudios han demostrado que tras la administración de las formulaciones actuales de la hormona no se producen efectos deletéreos diferenciales, respecto a los controles sin tratamiento [29]. Sumado al beneficio anterior, la mejoría de la clase funcional, el estado anímico y el consumo máximo de oxígeno, son claros beneficios del uso de la terapia de reemplazo hormonal [13].

Hipertensión y rigidez arterial

La rigidez arterial es un predictor de mortalidad cardiovascular. La edad y la disminución de la testosterona se han asociado a mayor rigidez arterial debido a la pérdida de las propiedades vasodilatadoras y relajantes del músculo liso arterial, ejercidas por la testosterona en condiciones normales, produciéndose mayor depósito de calcio en las arterias, rigidez e hipertensión arterial [30,31]. En estudios de pacientes con falla cardiaca, la terapia de reemplazo hormonal disminuye la resistencia vascular sistémica y mejora el gasto cardiaco [27]. Un punto controvertido es el efecto de la testosterona sobre la reabsorción renal de agua y sodio con efectos deletéreos sobre la presión arterial y la falla cardiaca [28,32,33], los cuales aparentemente se presentan con menos frecuencia con las formulaciones actuales debido a que poseen mejor perfil farmacocinético y farmacodinámico [34], sin embargo, es importante monitorizar los niveles séricos de testosterona y hacer un control de las cifras tensionales durante su administración.

Angina

Durante más de 50 años se ha demostrado que el uso de testosterona disminuye los síntomas anginosos, no sólo estimado por escalas objetivas del dolor sino por la mejoría de la depresión del segmento ST evaluado por prueba de ejercicio, electrocardiograma y Holter [35,36]. De los muchos mecanismos propuestos, el de mayor evidencia hasta ahora es el bloqueo de los canales de calcio en el sitio de acción del nifedipino [37]. La terapia de reemplazo hormonal con testosterona mejora la tolerancia al ejercicio y aumenta el umbral y el tiempo de aparición de angina [38,39].

Diabetes

Se estima una prevalencia aproximada de hipogonadismo en pacientes diabéticos entre el 33 % al 50 %. Esta asociación fue demostrada inicialmente en el estudio "Hipogonadismo en hombres" (del inglés *Hypogonadism in Males* (HIM)), donde se encontró que una persona diabética tenía aproximadamente dos veces más probabilidad de tener hipogonadismo que una persona no diabética [11]. A su vez, se ha demostrado que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con hipogonadismo presentan valores plasmáticos de proteína C ultrasensible (medida con ELISA de alta sensibilidad) dos veces más altos que los pacientes diabéticos eugonadales, lo que sugiere que la interferencia en la transducción de señales de la insulina ejercida por este mediador inflamatorio puede contribuir a la patogénesis del hipogonadismo [40]. Más llamativo aún es lo encontrado en el registro de la tercera encuesta nacional de salud y nutrición (NHANES III, del inglés *Third National Health and Nutrition Examination Survey*) de Estados Unidos, en el que los pacientes con valores bajos de testosterona demostraron cuatro veces más probabilidad de sufrir diabetes que los pacientes eugonadales [41].

Manifestaciones clínicas y examen físico

Las manifestaciones del hipogonadismo en el adulto no son específicas y su presencia está condicionada por la severidad y duración de la deficiencia, la presencia de enfermedades comórbidas y la sensibilidad a la acción de la testosterona en cada uno de los órganos blanco [6]. En general, los adultos presentan síntomas de disfunción sexual como la disminución del

deseo sexual y de las erecciones espontáneas, disfunción eréctil, entre otros; la presencia de ginecomastia dolorosa o indolora y la presencia de infertilidad manifestada por oligozoospermia o azoospermia. En el examen físico se pueden encontrar signos clínicos relacionados con la pérdida de virilidad: testículos pequeños, pérdida de la distribución masculina del vello, reducción inexplicada del tamaño de la próstata o de los niveles de antígeno prostático, pérdida de la estatura y fracturas con trauma mínimo, debida a osteoporosis secundaria en pacientes con hipogonadismo de larga evolución [42,43]. Las principales manifestaciones clínicas de deficiencia de testosterona se muestran en la **tabla 5**.

Para la identificación de pacientes con alta probabilidad de deficiencia de testosterona, han sido desarrolladas algunas herramientas clínicas, una de ellas es el cuestionario de “deficiencia de andrógenos de los hombres de edad” (ADAM) (ver **tabla 6**), el cual pretende determinar si ciertos síntomas se encuentran más comúnmente en hombres con niveles bajos de testosterona libre. Esta prueba fue realizada a 316 médicos, con edades entre 40 y 62 años, a quienes se les midieron los niveles de testosterona total y libre. Los criterios para un resultado positivo en el cuestionario (respuesta afirmativa a la pregunta 1 ó 7, o al menos 3 de las demás) permitieron identificar los hombres con bajos niveles de testosterona libre con una sensibilidad

Tabla 5. Manifestaciones clínicas de la deficiencia de testosterona

Físico
▪ Disminución del índice de masa corporal
▪ Disminución de la masa y fuerza muscular
▪ Incremento de la grasa corporal total
▪ Ginecomastia
▪ Anemia
▪ Fragilidad
▪ Disminución de la vitalidad con fatiga
▪ Disminución del vello corporal
▪ Osteoporosis
▪ Alteraciones del sueño
▪ Disminución del tamaño testicular
▪ Disminución del desempeño físico
Sicológico
Depresión
Compromiso cognitivo
Irritabilidad
Labilidad emocional
Problemas en la concentración
Perdida de la memoria
Sexual
Disfunción eréctil
Dificultad para lograr orgasmos
Disminución de las erecciones matutinas
Disminución del desempeño sexual
Perdida del efecto de inhibidores de fosfodiesterasa para la disfunción eréctil
Disminución de la libido

Tabla 6. Cuestionario de “deficiencia de andrógenos de los hombres de edad” (ADAM)

1. ¿Tiene disminución de la libido?
2. ¿Tiene pérdida de la energía?
3. ¿Tiene disminución de la fuerza o la resistencia?
4. ¿Tiene pérdida de la talla?
5. ¿Ha notado una disminución del disfrute de la vida?
6. ¿Ha estado aburrido o mal humorado?
7. ¿Han perdido fuerza las erecciones?
8. ¿Ha notado un deterioro en su habilidad para practicar un deporte?
9. ¿Se queda dormido fácil después de comer?
10. ¿Ha tenido deterioro en el desempeño de su trabajo?

Si hay una respuesta afirmativa a la pregunta 1 ó 7, o al menos 3 de las demás preguntas, puede existir deficiencia de testosterona.

del 88 % y una especificidad del 60 %. En un segundo estudio, 21 de 34 pacientes con niveles disminuidos de testosterona libre (15 con valores menores de 70 ng/dL, y 6 con cuestionario positivo y valores limítrofes de testosterona) recibieron tratamiento de suplencia hormonal; de los cuales 18 demostraron mejoría en el puntaje del cuestionario ADAM tras el tratamiento. Las preguntas que más se asociaron a la deficiencia de testosterona fueron las relacionadas con la disminución de la libido (pregunta 1), la pérdida de la fuerza de la erección (pregunta 7), la disminución de la fuerza muscular y la pérdida de energía (ver [tabla 6](#)) [44].

Tabla 7. Condiciones que ameritan la medición de la testosterona

Infertilidad
Osteoporosis o fractura con trauma leve
Diabetes mellitus tipo 2
Uso de ketoconazol, glucocorticoides y opioides
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada a severa
Masas selares, radiación a la región selar u otras enfermedades
Falla renal estadio 5 en hemodiálisis
Pérdida de peso asociado a VIH

Diagnóstico

El diagnóstico de la deficiencia de testosterona siempre deberá estar basado en la presencia de signos y síntomas de hipogonadismo [45]; los más relevantes están relacionados con la disminución de la libido, la disfunción eréctil, la disminución de la masa muscular y la pérdida de la vitalidad (ver [tabla 5](#)). Además de los pacientes con síntomas sugestivos de hipogonadismo, existen ciertas condiciones donde la testosterona debe ser medida (ver [tabla 7](#)).

No existe un acuerdo general entre las diferentes sociedades científicas sobre los puntos de corte de los niveles de testosterona total para hacer el diagnóstico. Se han propuesto rangos que van entre 230 ng/dL y 350 ng/dL teniendo claridad que los pacientes con valores séricos de testosterona total mayores de 350 ng/dL (12 nmol/L) no requieren terapia de sustitución hormonal y aquellos con valores por debajo de 230 ng/dL (8 nmol/L) se pueden beneficiar de la terapia [46]. Según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Endocrinología, un valor menor de 300 ng/dL se considera diagnóstico de deficiencia de testosterona, siempre y cuando exista evidencia clínica que lo apoye. La testosterona total es medida por radioinmunoanálisis, ensayos inmunométricos o por cromatografía líquida por espectrometría de masa por tándem, métodos automatizados que se encuentran disponibles en muchos laboratorios y que cuentan con la suficiente agudeza para diferenciar un estado eugonadal de uno hipogonadal [48].

Dado que la testosterona total representa la suma de la forma unida a las proteínas y la fracción libre, la testosterona libre deberá ser medida cuando la testosterona total se encuentre en el límite inferior de lo normal o cuando exista sospecha de alteraciones en la globulina de unión a las hormonas sexuales [47]. Al igual que la testosterona total, la forma libre no posee un valor sérico de corte claramente establecido como normal; para la Sociedad Americana de Endocrinología niveles de 5 a 9 pg/mL están en los límites inferiores del rango normal [48]. La medición de la testosterona libre se realiza por métodos de diálisis en equilibrio, pero no se dispone de ella en todos los laboratorios y se ve afectada por las concentraciones de globulina de unión a las hormonas sexuales [47,49]. El índice de testosterona libre, calculado como la razón de la testosterona total y la globulina de unión a las hormonas sexuales, no se recomienda en la actualidad como método para el diagnóstico ni el tratamiento de la deficiencia de testosterona [49].

La medición rutinaria de gonadotropinas (hormona luteinizante y hormona foliculo estimulante) sólo deberá ser realizada en los casos donde los valores séricos de testosterona total sean extremadamente bajos, en general menores de 150 ng/dL, caso en el cual, las concentraciones de prolactina, cortisol y tiroxina e imágenes selares deberán ser adicionadas al estudio [50,51]. Por último, dada la alta variabilidad diaria en las concentraciones de testosterona, que puede llegar hasta el 30 %, la toma de muestra se deberá realizar en horas de la mañana; algunos autores recomiendan, la toma de una segunda muestra en caso de alteraciones en la primera [52]. En la **figura 2** se describe el algoritmo diagnóstico de la deficiencia de testosterona.

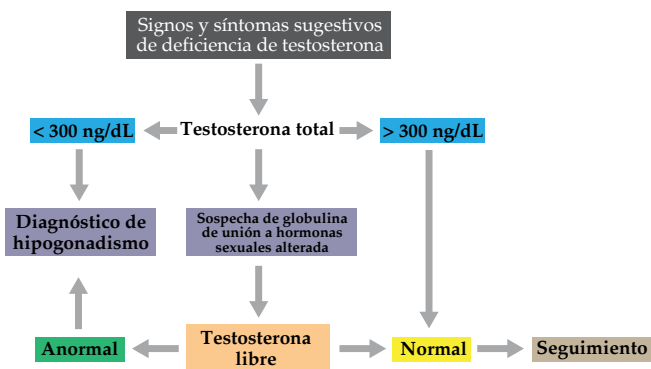


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la deficiencia de testosterona

Tratamiento

Los dos principios fundamentales respecto al uso de terapia con testosterona son:

1. Sólo recibirán tratamiento los pacientes a quienes se les demuestre hipogonadismo asociado a síntomas. Esto es: evidencia de niveles séricos bajos de testosterona, acompañado de signos y síntomas como disminución de la libido, disminución de las erecciones matutinas, pérdida del pelo corporal, ginecomastia, disminución de la densidad mineral ósea, fatiga, depresión, anemia, entre otros (ver **tabla 5**).
2. Las dosis recibidas, siempre se deberán ajustar a los rangos terapéuticos definidos como normales, usualmente entre 300 y 800 ng/dL.

Las diferentes presentaciones de testosterona en nuestro medio se describen en la **tabla 8**. Las preparaciones de testosterona oral cayeron en desuso por su poca biodisponibilidad, gran variabilidad en los valores séricos y toxicidad hepática [6]. Las preparaciones intramusculares son de dos tipos: de corta y de larga acción. El enantato de testosterona representa la forma de corta acción, su aplicación en promedio es de cada tres semanas, requiere monitorización frecuente y produce fluctuaciones en las concentraciones séricas. Las preparaciones de larga acción (undecanoato de testosterona) son aplicadas con intervalos hasta de 12 semanas y brindan un nivel estable de concentraciones séricas. Este tipo de preparación se considera la mejor opción hasta ahora disponible [53-55]. Por su parte, las formulaciones en gel poseen una adecuada absorción y logran niveles séricos estables [56].

Los diversos efectos de la terapia con testosterona son progresivos y comienzan a ser evidentes luego de tres meses de terapia; sobre la presión arterial se logran a los 9 meses, del control glicémico a los 12 meses y del perfil lipídico a los dos años [57]. Estudios recientes demuestran que los bajos

niveles séricos de testosterona se asocian con mayor riesgo (38 %) de mortalidad cardiovascular, independiente de otros factores de riesgo [58]; por lo tanto, a la luz de la evidencia actual, la terapia con testosterona es segura en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Tabla 8. Características de las diferentes presentaciones de testosterona en el tratamiento de deficiencia de andrógenos en el hombre

Formulación	Dosis	Vía de administración
19-nortestosterona (ampolla de 50 mg/mL)	100 a 200 mg por semana	Intramuscular
Androgel (sobre de 5g con 50 mg de testosterona)	5 a 10 mg al día	Gel para aplicar en la piel del abdomen
Undecanoato de Testosterona (ampolla de 250 mg/mL x 4 mL)	1.000 mg dosis inicial 1.000 mg a las 6 semanas 1.000 mg cada 12 semanas	Intramuscular
Enantato de testosterona (ampolla de 250 mg/mL)	300 mg cada 3 semanas	Intramuscular

Monitorización de la terapia

Los pacientes tratados con testosterona deben ser monitorizados con niveles séricos de testosterona; la primera muestra debe ser obtenida de seis a 12 semanas después de iniciada la terapia, cada tres meses durante el primer año, cada seis meses en el segundo año, y luego, una vez al año [59]. Para pacientes mayores de 50 años se recomienda tacto rectal y medición del antígeno de próstata antes de iniciar la terapia, al igual que en pacientes menores de 40 años que tengan antecedentes familiares de cáncer de próstata o que sean afroamericanos ; si el paciente experimenta síntomas obstructivos del tracto urinario inferior, se recomienda evaluación por el urólogo antes del inicio de la terapia e idealmente iniciarla en ausencia de síntomas [6]. Para pacientes con historia de cáncer de próstata, aunque sin un acuerdo general, el uso de terapia de reemplazo hormonal se contraindica; podría usarse si el paciente ha estado libre de enfermedad por más de dos años o tiene antígeno prostático indetectable después de una prostatectomía radical por un cáncer limitado a la próstata [60,61].

Contraindicaciones de la terapia

La terapia de reemplazo hormonal con testosterona se contraindica en pacientes [62]:

- Cáncer de mama.
- Policitemia (hematocrito mayor del 50 %).
- Apnea obstructiva del sueño no tratada.
- Síntomas obstructivos del tracto urinario inferior.
- Falla cardíaca pobremente controlada.
- Con deseo de fertilidad.

Conclusiones

Dado el incremento de la expectativa de vida de la población mundial cerca a los 78 años, cada vez son más las consecuencias físicas y psicológicas asociadas al envejecimiento, que trae

consigo la disminución de múltiples funciones corporales entre ellas las endocrinas. La deficiencia de testosterona en el hombre produce un sinnúmero de manifestaciones clínicas las cuales, a diferencia de la menopausia, son de aparición gradual y en la mayoría de ocasiones sutiles, por lo que es subdiagnosticada como una condición patológica real. El diagnóstico siempre deberá ser clínico y sustentado con las mediciones séricas hormonales, con base en los que se podrá definir que paciente se beneficiará de la terapia de reemplazo hormonal. Un adecuado diagnóstico y suplencia hormonal en aquellos pacientes que realmente lo requieran permitirá impactar sobre la calidad de vida, morbilidad y mortalidad asociada a factores ampliamente deteriorados con el paso de los años.

Bibliografía

1. **Morales A, Schulman CC, Tostain J, F CWW.** Testosterone Deficiency Syndrome (TDS) needs to be named appropriately--the importance of accurate terminology. *Eur Urol* 2006; 50: 407-409.
2. **Allan CA, McLachlan RI.** Age-related changes in testosterone and the role of replacement therapy in older men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 653-670.
3. **Dandona P, Rosenberg MT.** A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 682-696.
4. **Costanzo LS.** *Physiology* (ed 3rd). Philadelphia: Saunders; 2006.
5. **Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D.** Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 58-68.
6. **Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsu-moto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al.** Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2536-2559.
7. **Li J, Al-Azzawi F.** Mechanism of androgen receptor action. *Maturitas* 2009; 63: 142-148.
8. **Vermeulen A.** Clinical review 24: Androgens in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 221-224.
9. **Purifoy FE, Koopmans LH, Mayes DM.** Age differences in serum androgen levels in normal adult males. *Hum Biol* 1981; 53: 499-511.
10. **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; 92: 4241-4247.
11. **Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C.** Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 762-769.
12. **Jones TH, Saad F.** The effects of testosterone on risk factors for, and the mediators of, the atherosclerotic process. *Atherosclerosis* 2009; 207: 318-327.
13. **Hyde Z, Norman PE, Flicker L, Hankey GJ, Almeida OP, McCaul KA, et al.** 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.
14. **Jones TH, Kennedy RL.** Cytokines and hypothalamic-pituitary function. *Cytokine* 1993; 5: 531-538.
15. **Liu PP, Fukuoka M.** Sex hormones as novel risk biomarkers for atherosclerosis in peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1077-1079.
16. **Corrales JJ, Almeida M, Burgo R, Mories MT, Miralles JM, Orfao A.** Androgen-replacement therapy depresses the ex vivo production of inflammatory cytokines by circulating antigen-presenting cells in aging type-2 diabetic men with partial androgen deficiency. *J Endocrinol* 2006; 189: 595-604.
17. **Muller M, van den Beld AW, Bots ML, Grobbee DE, Lamberts SW, van der Schouw YT.** Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation* 2004; 109: 2074-2079.
18. **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: 280-293.

19. **Whitsel EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, Anawalt BD, Siscovick DS.** Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. *Am J Med* 2001; 111: 261-269.
20. **Yialamas MA, Dwyer AA, Hanley E, Lee H, Piteloud N, Hayes FJ.** Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4254-4259.
21. **Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S, van Pottelberg I.** Estradiol in elderly men. *Aging Male* 2002; 5: 98-102.
22. **Cohen PG.** The hypogonadal-obesity cycle: role of aromatase in modulating the testosterone-estradiol shunt—a major factor in the genesis of morbid obesity. *Med Hypotheses* 1999; 52: 49-51.
23. **Mammi C, Calanchini M, Antelmi A, Cinti F, Rosano GM, Lenzi A, et al.** Androgens and adipose tissue in males: a complex and reciprocal interplay. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 789653.
24. **Malkin CJ, Channer KS, Jones TH.** Testosterone and heart failure. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 262-268.
25. **Yu J, Akishita M, Eto M, Ogawa S, Son BK, Kato S, et al.** Androgen receptor-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells: role of phosphatidylinositol 3-kinase/akt pathway. *Endocrinology* 2010; 151: 1822-1828.
26. **Deenadayalu VP, White RE, Stallone JN, Gao X, Garcia AJ.** Testosterone relaxes coronary arteries by opening the large-conductance, calcium-activated potassium channel. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H1720-1727.
27. **Pugh PJ, Jones TH, Channer KS.** Acute haemodynamic effects of testosterone in men with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24: 909-915.
28. **Reckelhoff JF, Yanes LL, Iliescu R, Fortepiani LA, Granger JP.** Testosterone supplementation in aging men and women: possible impact on cardiovascular-renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F941-948.
29. **Chahla EJ, Hayek ME, Morley JE.** Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk factors modification. *Aging Male* 2011; 14: 83-90.
30. **Hougaku H, Fleg JL, Najjar SS, Lakatta EG, Harman SM, Blackman MR, et al.** Relationship between androgenic hormones and arterial stiffness, based on longitudinal hormone measurements. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E234-242.
31. **Fukui M, Ose H, Kitagawa Y, Yamazaki M, Hasegawa G, Yoshikawa T, et al.** Relationship between low serum endogenous androgen concentrations and arterial stiffness in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007; 56: 1167-1173.
32. **Reckelhoff JF, Zhang H, Granger JP.** Testosterone exacerbates hypertension and reduces pressure-natriuresis in male spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 31: 435-439.
33. **Johannsson G, Gibney J, Wolthers T, Leung KC, Ho KK.** Independent and combined effects of testosterone and growth hormone on extracellular water in hypopituitary men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3989-3994.
34. **Traish AM, Miner MM, Morgentaler A, Zitzmann M.** Testosterone deficiency. *Am J Med* 2011; 124: 578-587.
35. **Jaffe MD.** Effect of testosterone cypionate on postexercise ST segment depression. *Br Heart J* 1977; 39: 1217-1222.
36. **Wu SZ, Weng XZ.** Therapeutic effects of an androgenic preparation on myocardial ischemia and cardiac function in 62 elderly male coronary heart disease patients. *Chin Med J (Engl)* 1993; 106: 415-418.
37. **Scragg JL, Jones RD, Channer KS, Jones TH, Peers C.** Testosterone is a potent inhibitor of L-type Ca(2+) channels. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 318: 503-506.
38. **Webb CM, Adamson DL, de Zeigler D, Collins P.** Effect of acute testosterone on myocardial ischemia in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 437-439, A439.
39. **Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P, Pelliccia F, Panina G, Cerquetani E, et al.** Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 1666-1670.
40. **Bhatia V, Chaudhuri A, Tomar R, Dhindsa S, Ghanim H, Dandona P.** Low testosterone and high C-reactive protein concentrations predict low hematocrit in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2289-2294.
41. **Selvin E, Feinleib M, Zhang L, Rohrmann S, Rifai N, Nelson WG, et al.** Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and

- Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care* 2007; 30: 234-238.
42. **Kaufman JM, Vermeulen A.** The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005; 26: 833-876.
 43. **Tajar A, Forti G, O'Neill TW, Lee DM, Silman AJ, Finn JD, et al.** Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1810-1818.
 44. **Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, et al.** Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; 49: 1239-1242.
 45. **Seftel A.** Male hypogonadism. Part II: etiology, pathophysiology, and diagnosis. *Int J Impot Res* 2006; 18: 223-228.
 46. **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. *J Androl* 2009; 30: 1-9.
 47. **Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H.** Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 405-413.
 48. **Bhasin S, Zhang A, Coviello A, Jasuja R, Ulloor J, Singh R, et al.** The impact of assay quality and reference ranges on clinical decision making in the diagnosis of androgen disorders. *Steroids* 2008; 73: 1311-1317.
 49. **Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM.** A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666-3672.
 50. **Snyder PJ.** Hypogonadism in elderly men--what to do until the evidence comes. *N Engl J Med* 2004; 350: 440-442.
 51. **Conway AJ, Handelsman DJ, Lording DW, Stuckey B, Zajac JD.** Use, misuse and abuse of androgens. The Endocrine Society of Australia consensus guidelines for androgen prescribing. *Med J Aust* 2000; 172: 220-224.
 52. **Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM, McKinlay JB.** Intraindividual variation in levels of serum testosterone and other reproductive and adrenal hormones in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 853-862.
 53. **Saad F, Gooren L, Haider A, Yassin A.** An exploratory study of the effects of 12 month administration of the novel long-acting testosterone undecanoate on measures of sexual function and the metabolic syndrome. *Arch Androl* 2007; 53: 353-357.
 54. **Morales A, Bella AJ, Chun S, Lee J, Assimakopoulos P, Bebb R, et al.** A practical guide to diagnosis, management and treatment of testosterone deficiency for Canadian physicians. *Can Urol Assoc J* 2010; 4: 269-275.
 55. **Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Rosano G, Isidori AM, Lenzi A, et al.** Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med* 2010; 7: 3495-3503.
 56. **Dobs AS, Meikle AW, Arver S, Sanders SW, Carmelli KE, Mazer NA.** Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3469-3478.
 57. **Saad F, Aversa A, Isidori AM, Zafalon L, Zitzmann M, Gooren L.** Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 675-685.
 58. **Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J.** Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 68-75.
 59. **Rhoden EL, Morgentaler A.** Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004; 350: 482-492.
 60. **Khera M, Grober ED, Najari B, Colen JS, Mohamed O, Lamb DJ, et al.** Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *J Sex Med* 2009; 6: 1165-1170.
 61. **Morgentaler A, Lipshultz LJ, Bennett R, Sweeney M, Avila D, Jr., Khera M.** Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer. *J Urol* 2011; 185: 1256-1260.
 62. **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.