



Niveles de testosterona sérica y frecuencia de hipogonadismo de inicio tardío

Martínez José Ángel, Fernández-Noyola Gerardo, Camacho-Castro Alberto, García-Salcido Francisco, Muñoz-Ibarra Erick, Osornio-Sánchez Víctor, Ahumada-Tamayo Samuel, Mayorga-Gómez Edgar, Garza-Sainz Gerardo, Fulda-Graue Santiago, Cantellano-Orozco Mauricio, Morales-Montor Gustavo, Martínez-Arroyo Carlos, Pacheco-Gahbler Carlos.



RESUMEN

Introducción: El hipogonadismo de inicio tardío (HIT) es la disminución de los niveles de testosterona sérica (NTS), que ocurre en hombres como parte del proceso de envejecimiento. Anteriormente se conocía como síndrome de ADAM (*Androgen Deficiency in the Aging Male*). Se caracteriza clínicamente por alteraciones de la función sexual, disminución de la fuerza física y masa muscular, cambios de humor y disminución de la capacidad cognitiva.

Objetivos: Determinar los NTS así como la frecuencia de hipogonadismo por grupo de edad, en pacientes del Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

Material y métodos: Estudio descriptivo, abierto, prospectivo y transversal para determinar los NTS y la frecuencia de HIT en pacientes masculinos del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", atendidos entre el 31 de mayo y el 31 de agosto del 2011. Se realizó el cuestionario de síntomas de hipogonadismo y se determinó el NTS total.

Resultados: Se estudiaron en total 200 hombres, con una edad promedio de 60.1 años (rango entre 30 y 80

ABSTRACT

Introduction: Late-onset hypogonadism is the decrease in serum testosterone levels that is part of the aging process in men. Previously known as Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM), it is clinically characterized by alterations in sexual function, decrease in physical strength and muscle mass, mood changes, and impaired cognition.

Objective: To determine serum testosterone levels, as well as hypogonadism frequency, by age group in patients at the Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Material and methods: An open, prospective, cross-sectional study was carried out to determine serum testosterone values and late-onset hypogonadism frequency in male patients at the Hospital General Dr. Manuel Gea González that were seen within the time frame of May 31 to August 31, 2011. A questionnaire on hypogonadism symptoms was applied and total serum testosterone level was determined.

Results: A total of 200 men with a mean age of 60.1 years (30-80 year range) were studied. Late-onset hypogonadism frequency was 54% and the mean total testosterone level was 3.97 ng/mL (397 ng/dL).

años). La frecuencia de HIT fue de 54%, en el total de la población estudiada con un NTS promedio de 397 ng/mL (390 ng/dL).

Conclusiones: Puede asumirse en forma razonable, que los NTS disminuidos que se asocian con la edad son en parte responsables de los síntomas, que acompañan el envejecimiento.

Palabras clave: Testosterona, hipogonadismo, adulto mayor, México.

Conclusions: *It is reasonable to assume that the age-related decrease in testosterone levels is partially responsible for the symptoms that present with aging.*

Keywords: *Testosterone, hypogonadism, the older adult, Mexico.*

■ INTRODUCCIÓN

El hipogonadismo de inicio tardío (HIT) es la disminución de los niveles de testosterona sérica (NTS), que ocurre en los hombres como parte del proceso de envejecimiento. Anteriormente se conocía como síndrome de ADAM (*Androgen Deficiency in the Aging Male*). A medida que los hombres envejecen sus NTS disminuyen. Sin embargo a diferencia de la menopausia, en donde ocurre una deficiencia estrogénica completa con sus consecuencias clínicas bien conocidas, la disminución de los NTS que ocurre en los hombres adultos es modesta y las consecuencias clínicas no han sido plenamente establecidas.¹

Durante el proceso de envejecimiento en los hombres ocurren cambios en las funciones corporales, que son similares a las manifestaciones clínicas que se presentan en el hipogonadismo por causa conocida, lo cual aumenta la posibilidad de que la disminución en la producción de testosterona, sea la causa de estos cambios físicos.²

Los signos clínicos de la deficiencia androgénica en hombre mayores, que se reconocen con mayor facilidad son disminución de la fuerza y masa muscular, disminución de la densidad ósea, osteoporosis y desarrollo de obesidad centrípeta. Ninguno de estos síntomas es específico de la deficiencia androgénica, pero son sugestivos de la disminución en los NTS. Se pueden presentar algunos otros síntomas como disminución del deseo sexual, disfunción eréctil, mastodinia y ginecomastia, borchornos, alteraciones del sueño, alteraciones en la piel y el cabello, pérdida de la memoria, disminución de la capacidad de concentración, insomnio y disminución de la sensación de bienestar y vitalidad. Esta condición puede resultar en un deterioro significativo de la calidad de vida y afectar en forma adversa, la función de múltiples sistemas de órganos.³

El HIT es importante ya que ocasiona consecuencias potencialmente severas, que pueden ser evitadas o tratadas. Actualmente, el sector de la población afectado se encuentra en expansión. Algunos estudios prospectivos realizados en la década de los noventa, indican que los NTS bajos se asocian con un riesgo incrementado de diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico.

La disminución de los NTS es un proceso gradual, relacionado con la edad y que resulta en una disminución de aproximadamente 1% de los NTS al año, a partir de la edad de 30 años. Aunque la disminución de los NTS es gradual, según el estudio longitudinal de Baltimore, en la octava década de la vida, el 30% de los pacientes tienen NTS en el rango hipogonádico y el 50% tienen bajos los niveles de testosterona libre. La tasa de disminución de los NTS relacionada con la edad varía en diferentes individuos, pudiendo ser afectada por la presencia de enfermedades crónicas o el consumo de medicamentos. Además, el prototipo de presentación clínica (disminución del deseo sexual) a menudo puede presentarse con NTS y receptores de testosterona normales.⁴

La disminución de los NTS en los hombres adultos mayores, puede resultar de la disminución de la respuesta testicular a la estimulación por gonadotropina asociada a la incompleta compensación hipotálamo-hipofisaria, debida a la misma disminución de los NTS totales.⁵

Actualmente el diagnóstico de HIT requiere la presencia de signos y síntomas sugestivos de deficiencia de testosterona, así como niveles séricos bajos de esta hormona. El síntoma asociado con mayor frecuencia a HIT es la disminución del apetito sexual. La presencia de algunos de los síntomas relacionados con HIT, debe ser corroborada con la determinación de los NTS totales. Debe de excluirse la presencia de depresión,

hipotiroidismo o alcoholismo, así como el consumo de medicamentos tales como corticosteroides, cimetidina, espironolactona, digoxina, analgésicos opioides y antidepressivos. El diagnóstico de HIT no debe realizarse durante un episodio patológico agudo, que pueda resultar en niveles transitoriamente bajos de testosterona.⁶

La testosterona sérica tiene una variación diurna y la muestra en sangre debe ser obtenida entre las siete y las 11 horas. El parámetro más ampliamente aceptado para establecer la presencia de hipogonadismo, es la determinación de testosterona sérica total. La Sociedad Internacional de Andrología, Sociedad Internacional para el Estudio del Envejecimiento Masculino, Asociación Europea de Urología, Academia Europea de Urología y las guías de la Asociación Americana de Andrología, sugieren que los individuos con NTS totales mayores de 350 ng/dL, no requieren tratamiento sustitutivo hormonal.

Los pacientes con NTS totales menores de 230 ng/dL, usualmente se benefician del tratamiento con testosterona. Mientras que los pacientes con NTS en un rango entre 230 ng/dL y 350 ng/dL, podrían beneficiarse de una toma subsecuente de testosterona sérica total, junto con una determinación de los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales (*SHBG*, por sus siglas en inglés) y cálculo de testosterona libre y biodisponible.⁷

El paso final es determinar si el paciente cursa con un hipogonadismo primario o secundario, mediante la medición de los niveles de hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH). Los niveles elevados de LH y FSH sugieren la presencia de hipogonadismo primario, mientras que los niveles normales a bajos de LH y FSH sugieren la presencia de hipogonadismo secundario.⁸

El porcentaje de la población en el grupo de edad avanzada se ha incrementado en los últimos años. En los últimos años, en los Estados Unidos de América se ha incrementado sustancialmente el número de pacientes que se encuentran en tratamiento sustitutivo hormonal, no obstante se estima que sólo el 5% de los pacientes afectados se encuentran bajo tratamiento.⁹

El objetivo principal del tratamiento sustitutivo con testosterona es restaurar los niveles séricos dentro del rango normal, para aliviar los síntomas que sugieren deficiencia androgénica.

La 17 alfa-metil testosterona es una preparación oral efectiva para el tratamiento del hipogonadismo, sin embargo no se recomienda debido a sus efectos hepatotóxicos, llegándose a describir el desarrollo de malignidad hepática y la alteración en los niveles séricos de los lípidos. El undecanoato de testosterona es efectivo y libre de efectos hepatotóxicos, pues no sufre metabolismo de primer paso debido a su absorción al sistema linfático.

Existía una preparación de undecanoato de testosterona inyectable que se administraba a dosis de 1000 mg, en intervalos de al menos tres meses entre cada dosis. Actualmente, existen preparaciones en gel y en parches transdérmicos, que permiten una aplicación única la cual libera testosterona durante 24 horas y mantiene niveles circulantes cercanos a los valores normales.

Los implantes subcutáneos se encuentran entre las primeras formulaciones utilizadas con efectividad comprobada, que a pesar de no ser usadas con mucha frecuencia, aún se encuentran disponibles. La implantación subcutánea de testosterona se realiza aplicando de seis a 10 implantes, que tienen una duración promedio de cuatro a seis meses, tiempo en el cual se requiere una nueva aplicación.

La testosterona también se absorbe de una forma adecuada por vía intranasal. Esta vía de aplicación representa un mecanismo más cercano, a la variación circadiana normal de los niveles de testosterona. Sin embargo se necesitan más estudios para determinar el efecto de la aplicación intranasal de testosterona, en pacientes con hipogonadismo por periodos prolongados.¹⁰

La restitución de los NTS normales en pacientes adultos mayores, puede mejorar muchos de los efectos del hipogonadismo. Algunos de los beneficios potenciales del tratamiento sustitutivo hormonal con testosterona son: mejoría del deseo y función sexual, incremento de la densidad mineral ósea, mejoría del estado de ánimo, energía y calidad de vida, aumento de la masa muscular y fuerza física, así como también mejoría de la capacidad cognitiva.¹¹

El HIT es una condición médica que ocasiona disminución de la calidad de vida, de los pacientes atendidos en nuestro Servicio de Urología y que repercute en varios aspectos de su vida cotidiana, como el desempeño físico y sexual. Puede diagnosticarse en forma fácil con un interrogatorio dirigido y con una prueba en sangre de testosterona sérica, de bajo costo para el paciente. Al diagnosticarlo con mayor frecuencia se podría dar tratamiento a los pacientes afectados y por lo tanto, mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

El objetivo de este trabajo es determinar los NTS por grupo de edad, en una población de pacientes del Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Asimismo, determinar la frecuencia de HIT por grupo de edad, en la misma población.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y transversal para determinar los valores de testosterona sérica y la frecuencia de HIT en hombres del Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Los criterios de inclusión fueron: pacientes masculinos entre los 30 y 80 años de

Tabla 1. Cuestionario de síntomas de hipogonadismo de inicio tardío (HIT).

1.	¿Ha presentado disminución del apetito sexual?
2.	¿Ha presentado falta de energía?
3.	¿Ha tenido disminución de la fuerza física?
4.	¿Ha perdido peso?
5.	¿Ha notado una disminución de sus deseos de vivir?
6.	¿Está usted triste o de mal humor?
7.	¿Sus erecciones son menos fuertes?
8.	¿Ha notado recientemente una disminución de su habilidad para realizar deportes?
9.	¿Se queda dormido después de cenar?
10.	¿Ha habido un deterioro reciente en su desempeño laboral?

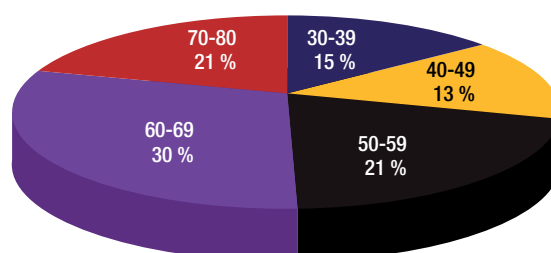
POSITIVO: Respondió sí a una de las preguntas 1 o 7, respondió sí 2 a 4 del resto de las preguntas.

edad, que acudieron a la consulta de Urología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", entre el 31 de mayo y el 31 de agosto del 2011. Se les realizó determinación del NTS total en el laboratorio clínico del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", mediante el kit de reactivo para testosterona con el equipo UNICEL DXI800, además se aplicó el cuestionario de síntomas de HIT estandarizado por la Asociación Americana de Urología (**Tabla 1**), previo consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con antecedente de manejo hormonal (orquiectomía, análogos LHRH y antiandrogénicos), con diagnóstico de patología prostática en tratamiento con inhibidores de 5-alfa reductasa y pacientes con antecedente de cáncer testicular (orquiectomía radical). Los criterios de eliminación fueron: pacientes que no contestaron el cuestionario de síntomas de HIT, o que no presentaron el resultado de testosterona sérica.

■ RESULTADOS

Se estudiaron en total 200 hombres, con una edad promedio de 60.1 años (rango entre 30 y 80 años). La frecuencia de HIT fue de 54% en el total de la población estudiada, con un nivel de testosterona total promedio de 3.97 ng/mL (397ng/dL).

Se agruparon los pacientes por décadas. El grupo uno incluyó a los pacientes entre 30 y 39 años, el dos de los 40 a 49 años, el tres de 50 a 59 años, el cuatro de 60 a 69 años y el cinco, a los situados en el rango de edad entre los 70 y 80 años (**Figura 1**).

**Figura 1.** Porcentaje de pacientes por grupo de edad.

El primer grupo abarcó un total de 31 pacientes. Los NTS totales promedio fueron de 4.64 ng/mL (464 ng/dL) y la frecuencia de síntomas de HIT 27%. No se encontró ningún paciente con comorbilidades crónicas degenerativas (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, insuficiencia venosa, dislipidemia, obesidad) asociadas en este grupo.

El grupo dos incluyó a 27 pacientes. Los NTS totales promedio fueron de 5.19 ng/mL (519 ng/dL) y la frecuencia de síntomas de HIT de 42%. En este grupo se encontró como comorbilidad diabetes mellitus tipo 2, en el 14% de los pacientes.

El grupo tres constó de 41 pacientes cuyos NTS totales promedio fueron de 3.81 ng/mL (381 ng/dL) y la frecuencia de síntomas de HIT 38%. En este grupo se encontraron como comorbilidades: obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, EPOC, dislipidemia, gota y cáncer urotelial superior. La obesidad fue la más frecuente, presentándose en el 14% de los pacientes.

El grupo cuatro fue el más numeroso e incluyó un total de 59 pacientes. Los NTS totales promedio en este grupo fueron de 3.64 ng/mL (364 ng/dL) y la frecuencia de síntomas de HIT fue de 61%. En este grupo se encontraron como comorbilidades: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, cáncer de vejiga, síndrome de Sjögren, tumor fibroso solitario y antecedente de infarto agudo del miocardio en un paciente. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial, presentándose en el 23% de los pacientes incluidos en este grupo.

El grupo cinco incluyó a 42 pacientes. Los NTS totales promedio en este grupo fueron de 3.63 ng/mL (363 ng/dL) y la frecuencia de síntomas de HIT de 76% (**Figuras 2 y 3**). En este grupo se encontraron como comorbilidades: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, insuficiencia renal crónica, obesidad, insuficiencia venosa y antecedente de evento vascular cerebral isquémico en un paciente. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial, presentándose en un 31% de los pacientes.

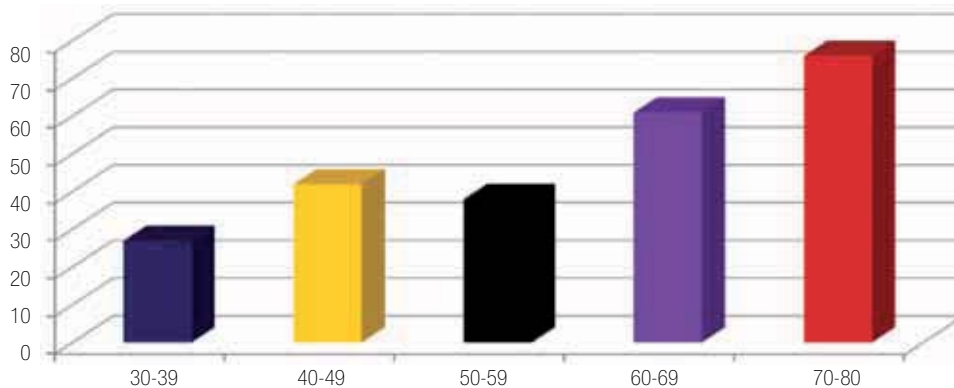


Figura 2. Porcentaje de pacientes con sintomatología positiva de hipogonadismo de inicio tardío (HIT) por grupo de edad.

■ DISCUSIÓN

Anteriormente, el HIT era subdiagnosticado y pobremente entendido. En los últimos años, el incremento en su incidencia así como la terapéutica más amplia con la cual se cuenta, facilitan el conocimiento al respecto de este tema.

Se estima que sólo entre el 5% y 35% de los pacientes con HIT, reciben tratamiento específico para esta condición. A nivel mundial, la frecuencia reportada es de 3.1% a 7% en pacientes entre 30 y 69 años, y de hasta 18.4% en pacientes mayores de 70 años de edad.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio difieren de lo reportado a nivel mundial respecto a la frecuencia del HIT, puesto que representó un 54% en el total de la población estudiada, con un nivel de testosterona total promedio de 3.97 ng/mL (397 ng/dL). Según los estudios

internacionales, los valores descritos de HIT que se encuentra con mayor frecuencia en rangos de testosterona menores a 2.3 ng/mL, no se observaron en nuestros resultados.

Se confirmó un aumento gradual en la frecuencia de síntomas de HIT en relación directamente proporcional con la edad, observándose hasta en el 76% de los pacientes entre 70 y 80 años. Sin embargo, no se correlaciona con el valor de la testosterona sérica obtenido.

En este trabajo no analizamos la asociación entre HIT y presencia de patologías crónico-degenerativas, pero si se observó la presencia de diabetes mellitus tipo 2, obesidad, dislipidemia, EPOC, gota, antecedentes de infarto agudo del miocardio y evento vascular cerebral, cáncer de vejiga y urotelio superior, así como hipertensión arterial, la cual se presentó en 18% del total de pacientes estudiados.

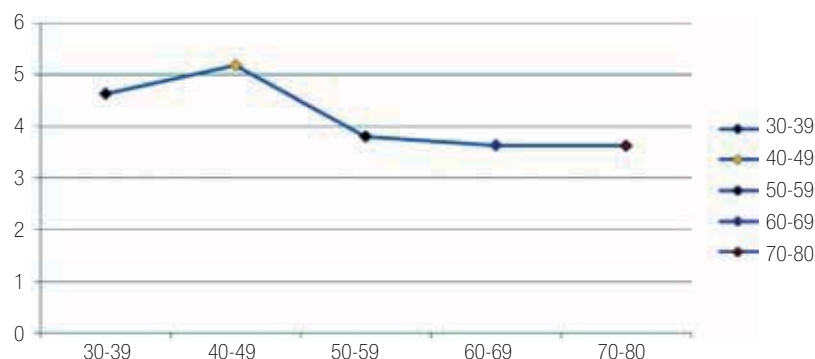


Figura 3. Niveles de testosterona sérica (NTS) por grupo de edad.

Como parte de nuestra evaluación, detectamos que la mayoría de los pacientes mostraron entusiasmo respecto al interrogatorio de síntomas de hipogonadismo, ya que a ninguno se le había practicado una encuesta para averiguar estos síntomas en sus consultas previas.

■ CONCLUSIONES

Los síntomas en los hombres de edad avanzada tienen un origen complejo. Puede asumirse en forma razonable, que los niveles de testosterona disminuidos que se asocian con la edad, son en parte responsables de los síntomas que acompañan el envejecimiento. Es poco común todavía en la práctica del urólogo general, la determinación de los NTS y el interrogatorio dirigido para detectar síntomas relacionados con HIT.

REFERENCIAS

1. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1278-1281.
2. Vermeulen A, Rubens R, Verdonck L. Testosterone secretion and metabolism in male senescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;34:730-735.
3. Morales A, Schulman CC, Tostain J, et al. Testosterone deficiency syndrome (TDS) needs to be named appropriately – the importance of accurate terminology. *Eur Urol* 2006;50:407-409.
4. Bassil N, Morley JE. Late-life onset hypogonadism: a review. *Clin Geriatr Med* 2010 May;26(2):197-222.
5. Wu FCW, Tajar A, Pye SR, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2737-2745.
6. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1995-2010.
7. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, 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.
8. Bassil N. Late-onset hypogonadism. *Med Clin North Am* 2011;95:507-523.
9. Bhasin S, Buckwalter JG. Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not yet come. *J Androl* 2001;22:718-731.
10. Banks WA, Morley JE, Niehoff ML, et al. Delivery of testosterone to the brain by intranasal administration: comparison to intravenous testosterone. *J Drug Target* 2009;17:91-97.
11. Sinha-Hikim I, Cornford M, Gaytan H, et al. Effects of testosterone supplementation on skeletal muscle fibre hypertrophy and satellite cells in community-dwelling older man. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3024-3033.