



Revista Mexicana de
UROLOGIA
ÓRGANO OFICIAL DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE UROLOGÍA

www.elsevier.es/uromx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Hipogonadismo de inicio tardío: revisión de conceptos y pautas diagnósticas



D.A. García-Herrera*, C.L. Vázquez-Niño, R. Gutiérrez-Rosales,
M.A. Aragón-Castro y G. Ruvalcaba-Ocegüera

Departamento de Urología, Centro Médico Instituto de Seguridad Social del Estado de México y municipios, Toluca, Estado de México, México

Recibido el 4 de septiembre de 2015; aceptado el 2 de noviembre de 2015
Disponible en Internet el 21 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Hipogonadismo de inicio tardío;
Deficiencia androgénica del adulto mayor;
Testosterona;
Terapia de remplazo hormonal

KEYWORDS

Late onset hypogonadism;
Androgen deficiency in the older adult;

Resumen El hipogonadismo de inicio tardío es un síndrome clínico y bioquímico cada vez más frecuente entre la población masculina en la edad adulta, sin embargo pocas veces es diagnosticado y por lo tanto cursa sin tratamiento entre la mayoría de los varones afectados. La asociación entre deficiencia de testosterona relacionada con la edad y el diagnóstico de hipogonadismo de inicio tardío continúa siendo un tema controversial, y su asociación con síntomas como pérdida de volumen y fuerza muscular, pérdida de la libido y la función eréctil, así como cambios en el estado afectivo e intelectual del paciente resulta insidiosa ya que en ocasiones la sintomatología es atribuida al proceso «normal» de envejecimiento, o a otras comorbilidades del paciente. El diagnóstico de hipogonadismo de inicio tardío se basa en la coexistencia de bajos niveles séricos de testosterona total o libre y síntomas sugestivos de hipogonadismo. Si bien se han desarrollado cuestionarios de cribado dirigidos a pacientes con sospecha clínica, estos cuestionarios poseen sensibilidad y especificidad limitadas para el diagnóstico de hipogonadismo de inicio tardío. El diagnóstico preciso y oportuno es de crucial importancia ya que permite restablecer los niveles de testosterona y la mejoría clínica significativa mediante la terapia de remplazo hormonal.

© 2015 Sociedad Mexicana de Urología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Late-onset hypogonadism: A review of concepts and diagnostic patterns

Abstract Late-onset hypogonadism is a clinical and biochemical syndrome that is increasingly more frequent in the adult male population. However, it is rarely diagnosed and therefore goes untreated in the majority of affected men. The association between age-related testosterone deficiency and late-onset hypogonadism continues to be a subject of debate and

* Autor para correspondencia. Fernando Quiroz #216 Colonia Morelos, CP 50120, Toluca Estado de México. Teléfono +52 1 7225104322. +5217222756300; Ext 2198, 2160.

Correos electrónicos: alejano11@hotmail.com, d.alejandro.garcia.herrera@gmail.com (D.A. García-Herrera).

Testosterone; Androgen replacement therapy

its relation to symptoms such as loss of muscle strength and volume, loss of libido, erectile dysfunction, and changes in affective and emotional statuses of the patient are insidious, given that the symptomatology is often attributed to the "normal" aging process or other comorbidities of the patient. The diagnosis of late-onset hypogonadism is based on the coexistence of low total or free testosterone serum levels and symptoms suggestive of hypogonadism. Even though screening questionnaires directed at patients with clinical suspicion of the disease have been developed for late-onset hypogonadism, their diagnostic sensitivity and specificity is limited. Accurate and opportune diagnosis is vitally important because it enables testosterone levels to be reestablished and significant clinical improvement to be made through androgen replacement therapy.

© 2015 Sociedad Mexicana de Urología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La deficiencia androgénica en el adulto mayor se ha convertido en un tema de creciente interés y debate alrededor del mundo. En México, como en otras partes del mundo, el porcentaje de población conformada por adultos mayores se ha incrementado considerablemente en las últimas décadas. Con el envejecimiento un porcentaje significativo de varones presentan un detrimento progresivo en la función testicular con repercusiones clínicas relevantes conocido como hipogonadismo de inicio tardío (HIT)¹.

El HIT es un síndrome clínico y bioquímico, común entre los adultos mayores, sin embargo pocas veces es diagnosticado y por lo tanto cursa sin tratamiento entre la mayoría de los varones afectados. La prevalencia estimada de HIT es del 3.1-7% en varones de 30-69 años y hasta del 18% en hombres mayores de 70 años. En los EE. UU., se ha estimado que solo el 5-35% de los varones con HIT reciben tratamiento².

Definición

El HIT se define como una deficiencia de testosterona, usualmente asociada con síntomas y manifestaciones clínicas, en varones que presentaron desarrollo puberal normal y, por lo tanto, desarrollaron caracteres sexuales secundarios³.

El HIT o deficiencia androgénica del envejecimiento masculino es una entidad distinta de su equivalente femenino, la menopausia, en varios aspectos: no ocurre en todos los hombres que envejecen, raramente presenta síntomas típicos y no siempre se manifiesta en un grupo de edad específico. Estas características hacen que la sospecha diagnóstica y el propio diagnóstico sean más difíciles^{2,4}.

Entre los signos clínicos más fácilmente advertidos relacionados con la deficiencia androgénica en los adultos mayores se describen la disminución en la masa muscular y la fuerza física, disminución de la masa ósea, osteoporosis e incremento en la grasa abdominal. Ninguno de estos signos y síntomas es específico para la deficiencia androgénica, sin embargo, pueden despertar la sospecha de una deficiencia en los niveles de testosterona. Síntomas como disminución en la libido y deseo sexual, disminución en la sensación de bienestar, la capacidad de concentración, pérdida de memoria e insomnio son hasta cierto punto subjetivos, difíciles de cuantificar y por lo tanto de distinguir de aquellos

relacionados con el proceso de envejecimiento más que a la deficiencia androgénica⁵.

Detrimento en los niveles séricos de testosterona

La testosterona es el mayor andrógeno circulante, y secretado principalmente por las células de Leydig del testículo a partir de una molécula de colesterol^{6,7}. La secreción diaria de testosterona testicular es de 10 mg, a los que se deben agregar alrededor de 500 µg aportados por las glándulas suprarrenales y la conversión periférica de androstenediona⁷.

En el torrente sanguíneo el 2% (0,5-3%) de la testosterona circula en forma libre, como una molécula con fuerte actividad y disponibilidad biológica. El 38% (30-48%) circula ligada a una beta globulina por la que posee alta afinidad: globulina ligada a las hormonas sexuales o SHBG por sus siglas en inglés (*sex hormone binding globulin*), y el 60% (50-68%) restante circula ligado a la albúmina siendo esta una conjugación débil, lo que facilita su disponibilidad⁸.

La apreciación del impacto de la disminución en los niveles séricos de testosterona libre en el HIT requiere un entendimiento de los múltiples efectos fisiológicos de la testosterona en el varón joven y saludable⁹ (tabla 1).

Tanto en estudios de cohorte como longitudinales se ha demostrado una disminución en las concentraciones séricas de testosterona, aumento en la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y disminución de la testosterona libre que se presentan con la edad avanzada. De acuerdo al estudio de cohorte más extenso hasta la fecha, el *European Male Aging Study* (EMAS), las concentraciones plasmáticas de testosterona total disminuyen un 0.4% por año, en tanto que las concentraciones de testosterona libre en plasma disminuyen 1.3% por año¹⁰. La tasa de detrimento relacionado con la edad en los niveles de testosterona sérica varía en la mayoría de los individuos y es influenciada por enfermedades crónicas, obesidad, estados de estrés emocional y consumo de fármacos¹¹.

Diagnóstico

Debido a que los síntomas de la deficiencia de testosterona son de presentación insidiosa, algunos de ellos sutiles y en

Tabla 1 Efectos fisiológicos de la testosterona

- Estimula la síntesis de eritropoyetina en el riñón
- Mantiene la frecuencia de las erecciones nocturnas
- Favorece el depósito óseo y su mineralización: Inhibe la actividad osteoclástica y estimula la actividad osteoblástica
- Estimula la síntesis proteica a nivel hepático
- Retención de nitrógeno para mantener un metabolismo muscular normal
- Inhibe la respuesta inflamatoria en padecimientos autoinmunes
- Estabilización del estado de ánimo y sensación de bienestar, disminuye la depresión, irritabilidad y pérdida de la autoestima
- Aumenta la libido
- Mantiene un adecuado desempeño de las funciones cognitivas

gran parte atribuidos, tanto por el paciente como por el especialista, al proceso normal de envejecimiento, en la mayoría de los pacientes que presentan HIT, el diagnóstico pasa inadvertido.

La disminución en los niveles séricos de testosterona se asocia con una multitud de síntomas y manifestaciones clínicas tales como cambios en la composición física, pérdida de peso, disminución en la energía y la fuerza muscular, pérdida de libido, detrimento en la función sexual, cambios en la estabilidad emocional, estados de ánimo bajo, disminución de ciertas funciones cognitivas, riesgo incrementado de osteoporosis y anemia entre otras alteraciones que, en conjunto, no pueden, de inicio, ser tajantemente atribuidas al HIT^{12,13}.

Los síntomas de mayor prevalencia en varones con HIT son disminución del deseo sexual y en la actividad sexual, disfunción eréctil y bochornos. Otros factores fuertemente asociados con bajos niveles séricos de testosterona son la circunferencia abdominal y el estado general de salud¹⁴.

El criterio para el diagnóstico de la deficiencia androgénica del envejecimiento masculino, o HIT, se basa en la coexistencia de bajos niveles séricos de testosterona total o libre (dosificada por diálisis de equilibrio o calculada) con señales y síntomas compatibles con hipogonadismo¹⁴⁻¹⁶.

Los síntomas sugestivos de hipogonadismo se resumen en la [tabla 2](#). Debe reiterarse que estos síntomas suelen presentarse también en hombres con niveles normales de testosterona y pueden deberse a otras causas además de la deficiencia androgénica.

Dentro de los rangos de normalidad en los niveles séricos de testosterona, los límites inferiores se han establecido en valores corte de 12.1 nmol/L para testosterona total, y de 243 pmol/L para la testosterona libre para distinguir entre niveles normales y niveles posiblemente asociados con deficiencia de testosterona¹⁷.

Para varones de 40-79 años se han establecido límites en los niveles séricos de testosterona total de 8 nmol/L para disminución en el deseo sexual, y de 11 nmol/L para la disminución en la frecuencia de las erecciones matutinas. El predictor más fuerte de hipogonadismo en este grupo de edad se constituye por: presencia de 3 síntomas sexuales (disminución en el deseo sexual o en los

Tabla 2 Manifestaciones clínicas del hipogonadismo de inicio tardío

- Disminución de la masa corporal magra, volumen y fuerza muscular
- Pérdida del vello corporal
- Obesidad visceral
- Osteoporosis y fracturas por estrés
- Disminución del deseo y la actividad sexual
- Disfunción eréctil
- Disminución de la frecuencia y la duración de las erecciones
- Cambios súbitos de humor, fatiga, ansiedad. Tendencia a la depresión
 - Disminución de las funciones cognitivas
- Trastornos del sueño
- Síndrome metabólico. Resistencia a la insulina. Diabetes mellitus tipo 2

pensamientos sexuales, disminución en la frecuencia de las erecciones matutinas y disfunción eréctil) y testosterona sérica total < 8 nmol/L, o en su defecto, niveles de testosterona sérica en un rango de 8-11 nmol/L y niveles de testosterona libre < 220 pmol/L. Estos valores deberán corresponder con muestras determinadas por la mañana cuando los niveles séricos de testosterona son más altos, y analizados mediante inmunoanálisis o espectrometría¹⁷.

Cribado y cuestionarios de valoración

El reconocimiento del HIT como una entidad que afecta a una gran cantidad de varones, con múltiple repercusiones físicas, psicológicas y sociales, y que involucra no solo a la práctica clínica del urólogo, sino también a otros campos clínicos como el geriátrico y endocrinológico, ha llevado al desarrollo de cuestionarios dirigidos a pacientes con diagnóstico o sospecha clínica de HIT; estos cuestionarios se utilizan no solo como herramientas diagnósticas, sino además como pauta de seguimiento en la sintomatología de aquellos pacientes que se encuentren en tratamiento con remplazo hormonal.

En Europa la escala de puntuación de síntomas de los varones de edad avanzada o AMSS por sus siglas en inglés (*Aging Males' Symptoms*) consiste en un cuestionario de 17 preguntas que permiten valorar en una escala de 1-5 la intensidad de los síntomas de los pacientes, es fácilmente reproducible y permiten categorizar a los pacientes en una escala de síntomas inexistentes o poco significativos (< 26 puntos), síntomas leves o inexistentes (27-36 puntos), síntomas moderados (37-49 puntos) o síntomas severos (> 50 puntos) ([fig. 1](#)).

Otro cuestionario validado y frecuentemente utilizados en la práctica clínica es el *Androgen Deficiency in Aging Males* (ADAM) desarrollado en los EE. UU. y que, al igual que la escala AMSS, busca establecer la severidad de los síntomas del paciente, evaluar su función sexual, fuerza física y bienestar emocional así como la forma en que estos son afectados por el proceso de envejecimiento. Un cuestionario positivo se define como una respuesta «sí» para las preguntas 1 o 7, o una respuesta positiva a otras 3 del resto

Síntomas	Ninguno 1	Leve 2	Moderado 3	Grave 4	Extremadamente grave 5	Puntuación
1. Disminución de su sensación de bienestar general (estado de salud general, sentimiento subjetivo)	☐	☐	☐	☐	☐	
2. Dolor en las articulaciones y dolor muscular (dolor en la parte inferior de la espalda, dolor en las articulaciones, dolor en una extremidad, dolor de espalda en general)	☐	☐	☐	☐	☐	
3. Sudor excesivo (episodios de sudor inesperados/repentinos, sofocos no relacionados con el esfuerzo)	☐	☐	☐	☐	☐	
4. Problemas de sueño (dificultad para quedarse dormido, dificultad para dormir de un tirón, se despierta temprano y se siente cansado, sueño ligero, insomnio)	☐	☐	☐	☐	☐	
5. Mayor necesidad de dormir, a menudo se siente cansado	☐	☐	☐	☐	☐	
6. Irritabilidad (se siente agresivo, se enfada fácilmente por pequeñas cosas, malhumorado)	☐	☐	☐	☐	☐	
7. Nerviosismo (tensión interior, agitación, se siente inquieto)	☐	☐	☐	☐	☐	
8. Ansiedad (sentimiento de pánico)	☐	☐	☐	☐	☐	
9. Agotamiento físico/falta de vitalidad (disminución general en el rendimiento, actividad reducida, falta de interés por las actividades de ocio, sensación de hacer o acabar menos cosas, de tener que forzarse a sí mismo para realizar actividades)	☐	☐	☐	☐	☐	
10. Disminución de fuerza muscular (sensación de debilidad)	☐	☐	☐	☐	☐	
11. Estado de ánimo depresivo (se siente desanimado, triste, a punto de llorar, con falta de energía, cambios de humor, sensación de que nada sirve para nada)	☐	☐	☐	☐	☐	
12. Sensación de que ha pasado el mejor momento de su vida	☐	☐	☐	☐	☐	
13. Se siente hundido, que toca fondo	☐	☐	☐	☐	☐	
14. Disminución del crecimiento de la barba	☐	☐	☐	☐	☐	
15. Disminución de la capacidad/frecuencia de rendimiento sexual	☐	☐	☐	☐	☐	
16. Disminución de número de erecciones matinales	☐	☐	☐	☐	☐	
17. Disminución del deseo sexual (falta de placer en el sexo, falta de deseo para el coito)	☐	☐	☐	☐	☐	
¿Ha tenido algún otro síntoma? Si la respuesta es Sí, descríbalos:	Sí ☐	No ☐				TOTAL

Figura 1 Escala de puntuación de síntomas de los varones de edad avanzada o AMSS por sus siglas en inglés (*Aging Male's Symptoms*).

de las preguntas (fig. 2). Si bien ha mostrado una sensibilidad del 75% y un valor predictivo entre el 28 y 52%, tiene una baja especificidad, de solo un 49% para el diagnóstico de la deficiencia androgénica.

Si bien han demostrado ser herramientas útiles, no solo en el cribado de pacientes con HIT, sino en la evaluación y seguimiento de la sintomatología en pacientes bajo esquema terapéutico de remplazo hormonal, hay que considerar que los síntomas ya descritos no son predictores de las

concentraciones de testosterona, y por sí solos y sin determinaciones bioquímicas no son suficientes para concretar el diagnóstico del síndrome de HIT. Probablemente su mayor utilidad se encuentre, en que, en el caso de ser negativos, se pueda eximir a estos individuos de estudios ulteriores^{18,19}.

Tratamiento

La terapia de remplazo hormonal tiene como objetivo restaurar los niveles séricos de testosterona a un estado eugonadal. Se encuentra indicada en hombres con determinaciones séricas de testosterona por debajo de la normalidad y la presencia de síntomas de deficiencia androgénica. El objetivo de la terapia de remplazo hormonal es mejorar la calidad de vida y la sensación de bienestar general, incluyendo la función sexual, la composición corporal, fuerza y masa muscular, así como la densidad mineral ósea²⁰.

Hasta ahora no se han definido valores precisos en los niveles de testosterona que se requieren para lograr efectos benéficos para el tratamiento de los síntomas del hipogonadismo, sin embargo consensos previos basados en opiniones de expertos recomiendan que se deben alcanzar concentraciones equivalentes a las concentraciones medias de individuos jóvenes sanos^{20,21}.

Cuestionario ADAM

1. ¿Tiene usted una disminución de la libido?
 2. ¿Tiene usted una pérdida de energía vital?
 3. ¿Tiene usted una disminución en la fuerza muscular o en su resistencia?
 4. ¿Ha perdido estatura?
 5. ¿Ha percibido una disminución en las ganas de vivir?
 6. ¿Se siente usted triste o de malhumor?
 7. ¿Han disminuido sus erecciones?
 8. ¿Ha disminuido su capacidad para hacer deporte?
 9. ¿Tiene somnolencia después de la cena?
 10. ¿Ha notado usted una disminución de su capacidad de trabajo?
- Se considera positivo si se contesta afirmativamente a las preguntas 1 y 7 o al menos tres de las restantes preguntas.

Figura 2 Cuestionario *Androgen Deficiency in Aging Males* (ADAM).

Se han desarrollado diversas preparaciones de testosterona para el tratamiento sustitutivo en aquellos pacientes con HIT. Entre las opciones disponibles en el mercado se encuentran los concentrados de aplicación intramuscular, subdérmica, transdérmica y vía oral; opciones seguras y efectivas, en general con buenos resultados en los pacientes sometidos a tratamiento de sustitución. El urólogo debe encontrarse familiarizado con los esquemas de administración, las ventajas y desventajas en cuanto a la administración de los diferentes preparados, así como los potenciales efectos adversos de cada uno.

La elección del mejor esquema más conveniente deberá realizarse en conjunto con el paciente.

Financiación

No se recibió ningún financiamiento para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. 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. *Eur Urol*. 2009;55:121–31.
2. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4241–7.
3. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010;363:123–35.
4. Bassil N. Late-onset hypogonadism. *Med Clin N Am*. 2011;95:507–23.
5. Araujo AB, Kupelian V, Page ST, et al. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. *Arch Intern Med*. 2007;167:1252–60.
6. Carr BR, Parker CR Jr, Osáís M, et al. Regulation of human fetal testicular secretion of testosterone: Low-density lipoprotein-cholesterol and cholesterol synthesized de novo as steroid precursor. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;146:2417–9.
7. Wu FCW. Testicular steroidogenesis and androgen use and abuse. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab*. 1992;6:373–403.
8. Munell F, Suárez-Quian CA, Selva DM, et al. Androgen-binding protein and review reproduction: Where do we stand? *J Androl*. 2002;23:598–609.
9. Bain J. Epidemiology, evaluation and diagnosis of andropause. *Geriatrics Aging*. 2003;6 Suppl 10:4–8.
10. Wu FC, Abdelouahid T, 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;93:2737–45.
11. Gray A, Feldman HA, Mackinlay JB, et al. Age, disease, and changing sex hormone levels with aging in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57A:M76–99.
12. Morales A, Lunenfeld B, International Society for the Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of Aging Male. *Aging Male*. 2002;5:74–86.
13. Matsumoto AM. Andropause: Clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;58:M76–99.
14. Hall SA, Esche GR, Araujo BA, et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3870–7.
15. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male*. 2005;8:56–8.
16. Vermeulen A. Androgen replacement therapy in the aging male—a critical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2380–90.
17. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, et al. European association of urology guidelines on male hypogonadism. *Eur Urol*. 2015;4–24.
18. Becerra A, Enriquez L. Documento básico de consenso sobre el síndrome de hipogonadismo de inicio tardío. *Endocrinol Nutr*. 2008;55:5–28.
19. Bettocchi C. Late onset hypogonadism: Incidence, diagnosis and short-term effects. *Eur Urol*. 2005; Suppl 4:4–9.
20. Becher E, Torres LO, Glina S. Consenso latinoamericano sobre DAEM. 1.ª ed. Sao Paulo: Planmark; 2013.
21. Kaufman JM, Graydon J. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol*. 2004;172:920–2.