

Aspectos sobre el hipogonadismo tardío en el hombre

Aspects of late hypogonadism in men

Isabel Ana Caravia Pubillones^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3103-3369>

Itsel Vela Caravia¹ <https://orcid.org/0000-0002-2551-7095>

Yisel Rodríguez Prieto¹ <https://orcid.org/0000-0002-3439-6277>

Marta Eloísa Sánchez González¹ <https://orcid.org/0000-0002-4427-8966>

¹Facultad de Ciencias Médicas "Enrique Cabrera". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: cmsupro@infomed.sld.cu

RESUMEN

Se realizó una revisión breve sobre aspectos anatomofisiológicos de la producción androgénica y los mecanismos señalados para que ocurra el hipogonadismo tardío. Se enumeran algunas causas que pueden producirlo, así como la clínica de presentación. Esta primera versión señala que tanto en las consultas del médico de familia como en las de urología se presentan pacientes con síntomas sugestivos de esta entidad, antiguamente conocida como andropausia, a los que en muchas ocasiones es necesario tratar y estudiar. Se realiza esta comunicación breve con el objetivo de mostrar cómo se presenta la sintomatología y las causas que provocan el hipogonadismo tardío en el hombre.

Palabras clave: andrógenos; síndrome de resistencia androgénica; antagonistas de receptores androgénicos

ABSTRACT

A brief review was carried out on anatomophysiological aspects of androgen production and the mechanisms highlighted for late hypogonadism to occur. Some causes that can produce it are listed, as well as the clinical presentation. This first version points out that patients with symptoms suggestive of this medical condition, formerly known as andropause, often need to be treated and studied, both in family doctor's offices and in urology services. The aim of this brief communication is to show how the symptoms and causes of late hypogonadism manifest in men.

Key words: androgens; androgen resistance syndrome; androgen receptor antagonists.

Recibido: 17/03/2022, Aprobado: 20/07/2022

Introducción

En la década de 1940 los urólogos Huggins y Hodge fueron galardonados con el Premio Nobel por la descripción del papel de los andrógenos en los hombres, su importancia en el desarrollo y la progresión del cáncer prostático. Desde entonces, los andrógenos se convirtieron en una amenaza en las terapéuticas de los hombres mayores de 40 años.⁽¹⁾

Sin embargo, hace varios años en la literatura mundial se habla del hipogonadismo de inicio tardío (LOH) y en los estudios de laboratorio realizados se encuentra una disminución de testosterona (T).⁽²⁾

El hipogonadismo tardío puede ser a causa de una insuficiencia testicular primaria (T baja, hormona luteinizante (LH) alta) o secundaria a un fallo hipotálamo-pituitario (T baja, LH baja o inapropiadamente normal). Esta última forma es más común y suele estar asociada con sobrepeso/obesidad o enfermedades crónicas (por ejemplo, diabetes *mellitus* tipo 2, síndrome metabólico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cardiovascular).⁽¹⁾

Objetivo

Tanto en las consultas del médico de familia como en las de urología se presentan pacientes con síntomas sugestivos de esta entidad, antiguamente conocida como andropausia, a los que en muchas ocasiones es necesario tratar y estudiar. Se realiza esta comunicación breve con el objetivo de mostrar cómo se presenta la sintomatología y las causas que provocan el hipogonadismo tardío en el hombre.

Desarrollo

Huhtaniemi⁽¹⁾ en el 2014 describió el estudio europeo sobre el envejecimiento del varón (EMAS) y definió los criterios diagnósticos estrictos de la LOH. En su investigación incluyó la presencia simultánea de T (T total < 11 nmol/L y T libre < 220 pmol/L) y tres síntomas sexuales (disfunción eréctil, menor frecuencia de pensamientos sexuales y erecciones matutinas).

En la [figura 1](#) se muestra un breve recordatorio de la fisiología del eje hipotálamo testicular.

En la descripción del mecanismo se observa que la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) es segregada en el hipotálamo en cantidades regulares cada vez que transcurren de 90 a 120 minutos. El hipotálamo controla la función testicular mediante la GnRH, al estimular las hormonas hipofisarias luteoestimulante (LH) y folículo estimulante (FSH).

La LH regula y estimula la biosíntesis de testosterona en las células de Leydig, localizadas en el intersticio testicular.

La FSH estimula la espermatogénesis al actuar sobre las células de Sertoli, localizadas en los túbulos seminíferos.

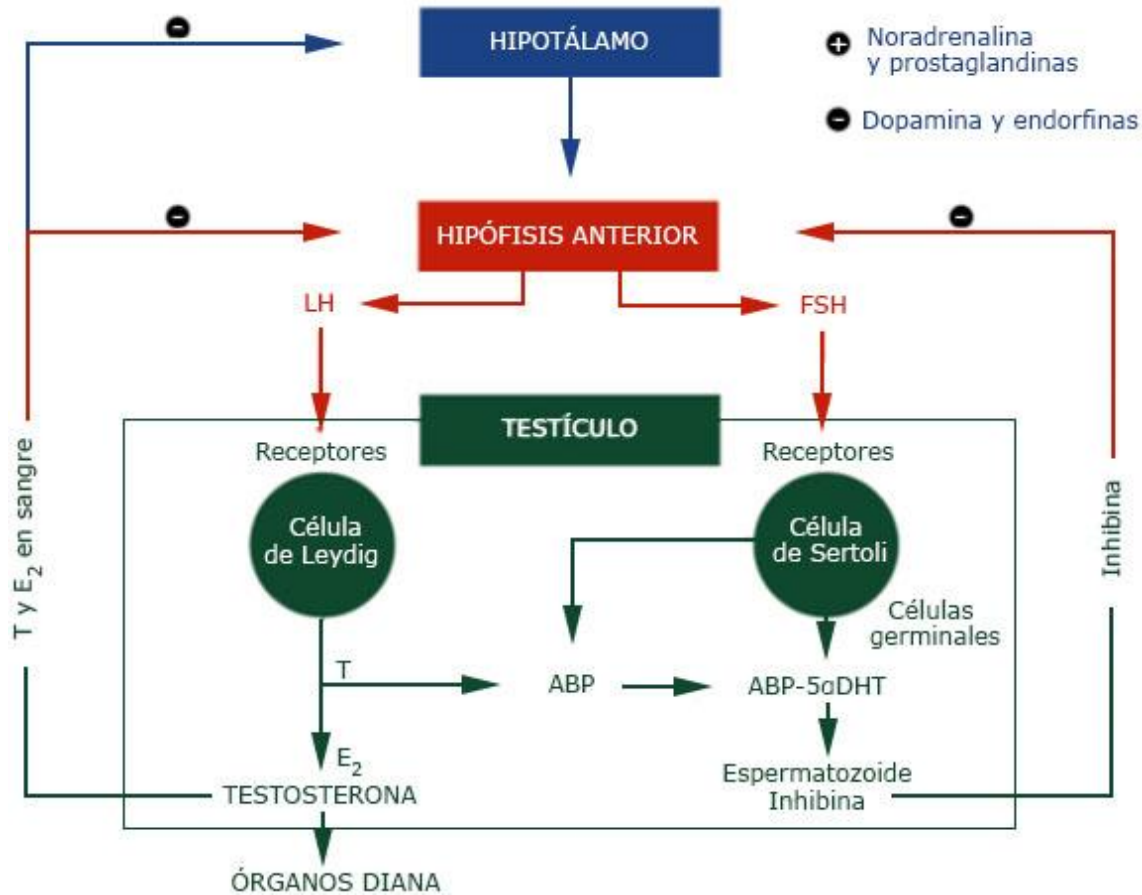


Fig. 1 - Control del eje hipotálamo-hipófiso-testicular (tomado de Arrondo).⁽³⁾

La testosterona testicular (T) disminuye en los hombres con el envejecimiento del 1 al 2 % por año a partir de los 40. No ocurre así con la espermatogénesis que permanece durante el envejecimiento dentro de los parámetros normales para mantener la fertilidad de un hombre a lo largo de toda su vida pospuberal. El volumen testicular refleja la cantidad de producción de espermatozoide y disminuye en un 15 % aproximadamente entre los 25 y los 80 o 90 años.⁽¹⁾

En la [figura 2](#) se muestra la regulación hormonal en el testículo.

Villalba⁽⁴⁾ no señala al síndrome de resistencia androgénica en el hombre adulto (ADAM, por sus siglas en inglés) como hipogonadismo tardío, aunque el resultado final en el paciente es el mismo. Lo define como un síndrome clínico de causa multifactorial, frecuentemente asociado a la edad y caracterizado por una deficiencia en los niveles séricos de andrógenos, con o sin cambios en la sensibilidad de los órganos diana a estas hormonas. Probablemente se produce por una disminución del número de células de Leydig y, por tanto, menor secreción de testosterona. Se ha hallado, además, déficit en la respuesta hipofisaria a GnRH.

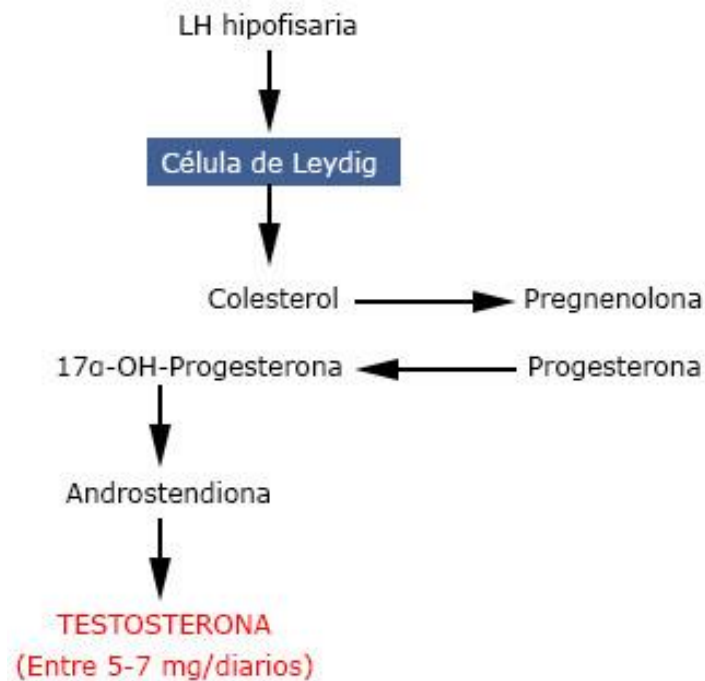


Fig. 2 - Biosíntesis de la testosterona (tomado de Arrondo).⁽³⁾

También se pueden encontrar alteraciones en los receptores androgénicos de los órganos diana y hay un incremento en la conversión de la testosterona a estradiol. Las manifestaciones clínicas de este síndrome pueden condicionar una disminución del nivel de calidad de vida.⁽⁴⁾

La clasificación tradicional del hipogonadismo está basada en el comportamiento del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, que genera tres posibles grupos de diagnóstico: hipogonadismo primario o testicular, secundario o hipofisario y terciario o hipotalámico.

El síndrome de deficiencia androgénica de la edad madura (ADAM), que por sus características queda incluido de manera forzada en esta clasificación, es de corte endocrinológico.

Uribe Arcila⁽⁵⁾ propone una nueva clasificación basada en el mecanismo inductor del déficit de testosterona, que incluye cinco grupos: hipogonadismo del envejecimiento, hipogonadismo testicular, hipogonadismo de la obesidad, hipogonadismo del estrés e hipogonadismo ambiental o por interrupciones endocrinas.

Esta visión permite al urólogo situarse mejor frente a las enfermedades que afronta en la consulta diaria, entre las que el hipogonadismo tiene importancia clínica. Un grupo adicional de enfermedades, llamado condiciones con alta prevalencia de hipogonadismo, (CAPHI) puede comprenderse mejor en la nueva clasificación.⁽⁵⁾

También se ha descrito un grupo de afecciones que pueden producir hipogonadismo y que es importante reconocer, así se presentan en:⁽⁵⁾

- Tratamientos con ketoconazol o espironolactona, porque son antiandrógenos de base.
- Tratamiento con esteroides, debido a que bloquean el eje HHG como en el mecanismo del estrés del cortisol.
- Tratamiento con opiáceos, se produce hipogonadismo por varios mecanismos, el principal parece ser el bloqueo de la liberación pulsátil de la LH.
- VIH, se asocia con la pérdida de peso y la disminución de las proteínas como la albúmina y la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).
- Enfermedad renal avanzada (insuficiencia renal crónica), se asocia con las hemodiálisis y el barrido de las proteínas.
- Quemaduras, ya que producen pérdida aguda de proteínas y el uso de opiáceos.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por el uso habitual de esteroides.
- Diabetes *mellitus* tipo 2, por la obesidad y el síndrome metabólico, tal como se muestra en el grupo 3 de la nueva clasificación.
- Infertilidad, por la asociación con daño testicular (la infertilidad no causa hipogonadismo).
- Osteoporosis o fracturas en jóvenes, si un varón tiene osteoporosis, es necesario descartar causas de hipogonadismo.
- Sarcopenia, en varones es una causa altamente sospechosa de hipogonadismo de cualquier etiología.

El uso de la terapia con testosterona en hombres con cáncer de próstata ya estaba contraindicado, aunque datos recientes cuestionan este axioma. En las últimas dos décadas ha habido un cambio dramático en el paradigma de creencias, actitudes y tratamiento de la deficiencia de testosterona en hombres con cáncer de próstata.⁽⁶⁾

En la actualidad se preconiza el uso de la terapia de reemplazo de testosterona (TRT), que se realiza en muchas partes del mundo, ya que la preponderancia de estudios sobre la seguridad de la testosterona exógena en hombres con antecedentes de cáncer de próstata sugiere que existe poco o ningún riesgo.⁽⁶⁾ Sin embargo, debido a que el riesgo no ha demostrado ser cero, el curso más prudente es seguir a estos hombres con mediciones regulares de antígeno prostático específico y exámenes rectales digitales.⁽⁶⁾

Kaaplan,⁽⁷⁾ a través de un diseño de estudio observacional, demostró que el uso de testosterona fue bajo a lo largo del período de estudio y no se asoció con el cáncer de próstata agresivo ni afectó la mortalidad general o específica de la enfermedad. Aunque nuestros hallazgos apoyan la creciente evidencia de que el reemplazo de testosterona es seguro con respecto al cáncer de próstata, se necesitan estudios prospectivos confirmatorios.

Khdera,⁽⁸⁾ al igual que otros autores, considera que la creencia, largamente sostenida, de que el riesgo de cáncer prostático (CaP) está relacionado con concentraciones elevadas de andrógenos en suero ya no puede ser respaldada. Según la evidencia actual, el crecimiento máximo de CaP, estimulado por andrógenos, se logra a concentraciones relativamente bajas de testosterona sérica. Por lo tanto, puede ser razonable considerar la terapia con testosterona en hombres seleccionados con CaP e hipogonadismo sintomático.^(8,9)

Nieschlag⁽¹⁰⁾ dijo que el término de hipogonadismo (LOH) se acuñó y se definió como una entidad patológica en el año 2002. Mientras que la Sociedad Internacional de Andrología (ISA), la Sociedad Internacional para el Estudio del Envejecimiento Masculino (ISSAM), la Asociación Europea de Urología (EAU), la Academia Europea de Andrología (EAA) y la Sociedad Estadounidense de Andrología (ASA) hicieron recomendaciones para el tratamiento y seguimiento de las LOH (2005-2008), y la determinaron como “una entidad clínica y síndrome bioquímico asociado con la edad avanzada, caracterizado por síntomas y una deficiencia de testosterona sérica”.⁽¹⁰⁾

La LOH se clasificó como un hipogonadismo primario y secundario combinado, debido a que la capacidad endocrina de los testículos y la hipófisis están alteradas. Los síntomas de LOH incluyen pérdida de la libido, disfunción eréctil, pérdida de masa muscular, aumento de la grasa corporal, anemia, osteoporosis, estado de ánimo deprimido, disminución de la vitalidad, sudoración y sofocos. Dado que estos síntomas también pueden tener orígenes distintos a la LOH, la exclusión de otras entidades patológicas y los niveles séricos de T por debajo de lo normal se consideran requisitos previos para el diagnóstico y el posible tratamiento de la LOH.⁽¹¹⁾

Continúa siendo el cáncer prostático la segunda causa de tumores malignos en el hombre. Por lo anteriormente expuesto se hace necesario realizar una evaluación entre médicos de atención primaria, endocrinólogos y urólogos para poner terapéutica de reemplazo con testosterona a los hombres mayores de 40 años, previo de haber realizado un cuidadoso estudio por los especialistas correspondientes.

Los efectos adversos potenciales de la TRT sobre las enfermedades cardiovasculares, el cáncer de próstata y la apnea del sueño aún no están claros y deben investigarse en estudios prospectivos a gran escala. La gestión de los hombres envejecidos con LOH debe incluir la evaluación individual de las comorbilidades y una cuidadosa evaluación del riesgo *versus* beneficio.⁽²⁾

Conclusiones

Se ha realizado un recuento anatómo-fisiológico del eje hipófiso-hipotalámico de la producción androgénica y las manifestaciones clínicas del hipogonadismo tardío, ya considerado como una entidad clínica independiente. Se realiza una alerta sobre la correcta evaluación de los pacientes. Es de vital importancia que se oriente la terapéutica de reemplazo de testosterona.

Referencias bibliográficas

1. Huhtaniemi I. Late-onset hypogonadism: Current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asian J Androl.* 2014;16(2):192-202. PMID: [24407185](#)
2. Giagulli VA, Castellana M, Lisco G, Triggiani V. Critical evaluation of different available guidelines for late-onset hypogonadism. *Andrology.* 2020;8(6):1628-41. PMID: [32593233](#)
3. Arrondo JL. Tema 1. Fisiología hormonal masculina. Universidad Católica de Santa María. Madrid. 2017 [acceso 10/01/2022]:1-12. Disponible en: <https://www.aeu.es/userfiles/muestramaterialdocentecfsh.pdf>
4. Villalba Quintana E. Tema 2. Patología hormonal masculina. Universidad Católica de Santa María. Madrid. 2017 [acceso 10/01/2022]:13-26. Disponible en: <https://www.aeu.es/userfiles/muestramaterialdocentecfsh.pdf>
5. Uribe Arcila JF. Hipogonadismo: nueva propuesta de clasificación basada en el mecanismo inductor. *UrolColomb.* 2014 [acceso 03/02/2022];23(2):114-20. Disponible en: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S0120789X1450038X&r=398>
6. Miranda EP, Torres LO. Late-onset hypogonadism: Prostate safety. *Andrology.* 2020;8(6):1606-13. DOI: [10.1111/andr.12772](https://doi.org/10.1111/andr.12772)
7. Kaplan AL, Hu JC. Use of testosterone replacement therapy in the United States and its effect on subsequent prostate cancer outcomes. *Urology.* 2013 [acceso 14/12/2021];82(2):321-6. DOI: [10.1016/j.urology.2013.03.049](https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.03.049)
8. Khera M, Crawford D, Morales A, Salonia A, Morgentaler A. A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications. *Eur Urol.* 2014;65(1):115-23. PMID: [24011426](#)
9. Cai T, Hu Y, Ding B, Yan R, Liu B, Cai L, *et al.* Effect of Metformin on Testosterone Levels in Male Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Insulin. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 [acceso 18/02/2022];12:813067. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.813067/full>
10. Nieschlag E. Late-onset hypogonadism: a concept comes of age. *Andrology.* 2020 [acceso 18/02/2022];8(6):1506-11. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12719>
11. González Valdés, MA. Anuario Estadístico de Salud de Cuba. *Rev Médica Electrónica.* 2016 [acceso 29/02/2022];38(5). Disponible en: http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1720/html_174

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.