



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO.  
EIDUCAM

Programa de Doctorado de Ciencias de la Salud.

Hipogonadismo de inicio tardío en el Área 6 de la  
Región de Murcia.

Autor:

Emilio Izquierdo Morejón

Directores:

Dr. D. Bernardino Miñana López

Dr.D. Antonio Romero Hoyuela

Murcia, Mayo de 2017





**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO.  
EIDUCAM

Programa de Doctorado Ciencias de la Salud.

Hipogonadismo de inicio tardío en el Área 6 de la  
Región de Murcia.

Autor:

Emilio Izquierdo Morejón

Directores:

Dr. D. Bernardino Miñana López

Dr.D. Antonio Romero Hoyuela

Murcia, Mayo de 2017





**UCAM**  
UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

**AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS  
PARA SU PRESENTACIÓN**

El Dr. D. Bernardino Miñana López y el Dr. D. Antonio Romero Hoyuela como Directores de la Tesis Doctoral titulada "Hipogonadismo de Inicio Tardío en el Área 6 de la Región de Murcia" realizada por D. Emilio Izquierdo Morejón en el Departamento de Ciencias Sociales y de la Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, 1393/2007, 56/2005 Y 778/98, en Murcia a 26 de Mayo de 2017

Two handwritten signatures in blue ink are present. The signature on the left is more complex and stylized, while the one on the right is simpler and more fluid.



## AGRADECIMIENTOS.

Este trabajo no se hubiera podido realizar sin la comprensión, el apoyo y la colaboración de muchas personas, es difícil agradecer a todos los que de algún modo me han ayudado. Por tanto quiero agradecerles a todos ellos su esfuerzo.

A mi familia por el apoyo constante, incondicional y cariñoso.

Al Dr. Bernardino Miñana López, director académico y consultor, fuente constante de ideas y proyectos, por su asesoramiento científico y estímulo para seguir creciendo intelectualmente desde mis inicios en la Urología, hasta estos momentos.

Al Dr. Antonio Romero Hoyuela, codirector académico, por sus aportaciones, críticas, comentarios y sugerencias, que han hecho posible este trabajo.

Al Dr. Tomás Fernández Aparicio por su ayuda cercana, valiosa y desinteresada hasta el fin del trabajo.

A la Dra. Irene Lillo García, por su colaboración en la recogida de datos en Atención Primaria.

Por último agradecer a los miembros del Servicio de Urología del Hospital Morales Meseguer y del Centro de Especialidades por su ayuda en la recogida de datos en la práctica diaria y los que han colaborado de una u otra manera.





## RESUMEN

### HPOGONADISMO DE INICIO TARDÍO EN ÁREA 6 DE SALUD DE LA REGIÓN MURCIA.

#### INTRODUCCIÓN.

El aumento de edad de la población y el deseo de mantener la calidad de vida lleva a considerar que el déficit de testosterona (T), entre otros déficits hormonales, pueda suponer un problema de salud de relevancia.

Ante la falta de datos concretos sobre la dimensión de esta situación, decidimos analizar la prevalencia del denominado “hipogonadismo de inicio tardío” (HIT), en nuestro medio (área de salud VI de la Región de Murcia), anteriormente conocido como síndrome de déficit de testosterona (SDT); seleccionando de forma consecutiva pacientes en el ámbito de la consulta de Atención Primaria (AP) y de Urología-Andrología (UA), y analizando las diferencias clínicas entre los pacientes hipogonádicos dentro de los dos ámbitos asistenciales.

Conocedores de la fisiología de la testosterona y su descenso continuo con la edad y de sus efectos sobre los diferentes aparatos del organismo podemos comprender los efectos del déficit de la misma sobre el metabolismo hidrocarbonado, el perfil lipídico, las alteraciones vasculares y la esfera sexual y los síntomas derivados, como son las alteraciones del síndrome metabólico (SM) y desde el punto de vista urológico como son las crecientes consultas por disfunción eréctil y disminución de libido.

#### MATERIAL Y MÉTODO.

Realizamos estudio observacional trasversal y prospectivo de un total de 208n pacientes consecutivos de más de 55 años, distribuidos en AP (n=107) y urología (101) desde febrero de 2010 hasta abril 2011. Previa entrega al paciente de la hoja explicativa y el consentimiento informado, realizamos un registro de los datos de la historia clínica urológica y de enfermedades generales, analizamos

el valor de testosterona total y otras hormonas del eje hipotálamo-hipofisario en el laboratorio del Hospital General Universitario Morales Meseguer, y los síntomas relacionados con el HIT mediante la respuesta por el paciente del cuestionario validado AMSS (Ageing Male Symptoms Score) con sus 3 subescalas clínicas (psíquica, somatovegetativa y sexual). De acuerdo a las recomendaciones de Sociedad Internacional para Estudio del hombre mayor (ISASAM), Se ha establecido el valor de testosterona en menos de 8 nmol/l y más de 27 puntos del cuestionario AMSS, para definir la prevalencia de HIT. Medimos el valor medio de testosterona total y otras hormonas (LH, FSH, SHBG y albúmina). Al disponer del valor de testosterona total y los datos relacionados con el SM, como son el IMC, el perímetro abdominal, la diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión, etc, hemos realizado el análisis multivariante y Odds Ratio para conocer si el hecho de padecer alguna de las alteraciones del SM favorecían el déficit hormonal ( $T < 8$  nmol/l)

## RESULTADOS.

El valor de testosterona total media de la muestra fue de 17.4 nmol/L. Encontramos diferencias e.s. ( $p < 0,03606$ ) en el valor de testosterona total media entre Urología (18,52 nmol/L ó 534,15 ng/dl) y AP (16,36 nmol/L ó 471,75 ng/dl), siendo mayor el valor en nuestros pacientes de UA. De acuerdo a los valores de referencia de testosterona encontramos 12,98% ( $n=27$ ) de pacientes hipogonádicos en la muestra global distribuidos en el 19,63% ( $n= 21$ ) en AP y el 5,94% ( $n=6$ ) en UA ( $p < 0.007$ ).

En el análisis multivariante del valor de testosterona total y los datos relacionados con el SM, como son el IMC, el perímetro abdominal, la diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión, etc, encontramos asociación estadísticamente significativa con el perímetro abdominal elevado, de modo que por el aumento de cada cm del perímetro abdominal, la testosterona desciende 6.8 ng/dl ( $p < 0.001$ ). En el estudio Odds Ratio encontramos que el hecho de padecer hiperuricemia favorecería 2.95 veces el descenso de testosterona en la serie completa de pacientes ( $p < 0.005$ ) y en los pacientes de urología. Si hubiésemos elegido el punto de corte diagnóstico de hipogonadismo en  $T < 12$  nmol/l, encontraríamos que la hipertensión y la hipercolesterolemia favorecerían el hipogonadismo (2.27 y 1.94 veces respectivamente.  $P < 0.005$  en ambos casos), y aunque este resultado, no es

acorde con el criterio diagnóstico de HIT, nos debe servir para tener una visión amplia y multidisciplinar del paciente con HIT y su clara relación con la patología vascular y el SM.

Respecto al resultado del cuestionario AMSS, la media de puntuación global fue superior en AP respecto de Urología (41.1 puntos frente a 29.7,  $p < 0.00001$ ) y también lo fue en las subescala de síntomas psicológicos ( $p < 0.00109$ ), somatovegetativos ( $p < 0.00006$ ) y sexuales ( $p < 0.00$ ).

Todos los pacientes hipogonádicos tuvieron afectación de la puntuación global del cuestionario, con predominio de afectación leve (53.85%), frente al 52% del cuestionario afectados de los no hipogonádicos, también más frecuentemente leve (23.53%).

## CONCLUSIONES

La prevalencia de HIT en nuestro medio fue en la serie completa del 12.98%, y del 19.63% en AP frente al 5.9% en UA. El perímetro de cintura fue la variable encontrada al déficit de testosterona, descendiendo su valor 6.8 ng/dl por cada centímetro. La única variable que demostró un Odds ratio de 2.9 veces para pacientes hipogonádicos, fue la hiperuricemia. La puntuación global del AMSS fue superior en AP respecto de Urología. Es muy probable que debamos sospechar HIT en pacientes con alteraciones del SM y disfunción eréctil y requieran un estudio multidisciplinar.

**PALABRAS CLAVE:** Prevalencia; Testosterona baja; Perímetro abdominal; Síndrome metabólico; Hiperuricemia; Disfunción eréctil.



## SUMMARY

### ONSET LATE HYPOGONADISM IN SIXTH HEALTH AREA OF THE REGION OF MURCIA.

#### INTRODUCTION.

The increase in the age of the population and the desire to maintain the quality of life in this population drive to know testosterone decrease, and other hormonal deficit that it was a relevant health problem.

The prevalence of late-onset hypogonadism (LOH) in men, before now called "Testosterone deficit syndrome", is not accurately determined, so we decide to analyze this prevalence in our health area (sixth health area in Region of Murcia) and we select consecutively patients from Primary Care (PC) and Urology consultation (URO) analyzing the differences in hypogonadic patients.

If we know the physiology and decrease of testosterone along the life after 40 years old and biological hormonal effect, we can understand the effects of the hormonal deficiency on the hydrocarbon metabolism, the lipid profile, vascular alterations and the sexual sphere symptoms and the derived symptoms as the metabolic syndrome problems and erectile dysfunction and decreased libido.

#### MATERIAL AND METHODS.

Our observational transversal and prospective Study selects consecutively men aged more than 55 years old (n=208) from PC (n=107) and URO (n=101) from february 2010 still april 2011. Previously, We deliver study information form and informed consent. carry out a registry of urological and general illnesses data, both we delivery Ageing Male Symptoms Score (AMSS) questionnaire for psycho, somatovegetative and sexual related Symptoms. and analyzed the value of total testosterone and other hormones of the hypothalamic-pituitary axis in Morales Meseguer University Hospital Laboratory.

In accordance with International Society for Study of the Aging Male recommendations (ISSAM), less than 8 nmol/l testosterone value and more than 27

points in AMSS questionnaire were criteria used for HIT prevalence. We measured the mean value of total testosterone and other hormones (LH, FSH, SHBG and albumin). By having the total testosterone value and the data related to the Metabolic Syndrome such as BMI, abdominal perimeter, diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, etc, we performed the multivariate analysis and Odds Ratio to know if the fact of suffering some of the alterations of the SM favored the hormonal deficit ( $T < 8 \text{ nmol/l}$ ).

## RESULTS.

The mean total testosterone value of the sample was  $17.4 \text{ nmol/l}$ . We found differences e.s. ( $P < 0.03606$ ) in the mean total testosterone value between Urology ( $18.52 \text{ nmol /L}$  or  $534.15 \text{ ng / dL}$ ) and PC ( $16.36 \text{ nmol /L}$  or  $471.75 \text{ ng /dL}$ ) being greater the value in our UA patients. According to the testosterone reference values we found  $12.98\%$  ( $n = 27$ ) of hypogonadal patients in the overall sample, of them  $19.63\%$  ( $n = 21$ ) in PC and  $5.94\%$  ( $n = 6$ ) in UA ( $p < 0.007$ ).

In the multivariate analysis of total testosterone value and data related to MS, such as BMI, abdominal perimeter, diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, etc., we found a statistically significant association with the high abdominal perimeter, so that by increasing each cm of the abdominal perimeter, testosterone declines  $6.8 \text{ ng / dL}$  ( $p < 0.001$ ). In the Odds Ratio study we found that the fact of suffering hyperuricemia would favor the decrease of testosterone in the complete series of patients and in urology patients. In the Odds Ratio study, we found that hyperuricemia would favor 2.95 times the drop in testosterone in the complete series of patients ( $p < 0.005$ ) and in Urology patients. If we had chosen the diagnostic cut - off point for hypogonadism in  $T < 12 \text{ nmol / l}$ , we would find that hypertension and hypercholesterolemia would favor hypogonadism (2.27 and 1.94 times respectively,  $P < 0.005$  in both cases), and although this result is not in agreement with the diagnostic criteria of HIT chosen, we should have a broad and multidisciplinary view of the patient with HIT and its clear relationship with vascular pathology and MS. The mean overall score of the AMSS questionnaire was higher in PC than in Urology (41.1 points vs 29.7,  $p < 0.00001$ ) and also in the subscale of psychological symptoms ( $p < 0.00109$ ), somatovegetative ( $p < 0.00006$ ) and sexual ( $p < 0.00$ ). All hypogonadal patients had affected the overall score of the questionnaire with a predominance of mild in-

volvement (53.85%), compared to 52% of the questionnaire affected by non-hypogonadal patients, also more frequently mild(23.53%).

#### CONCLUSIÓN

The prevalence of HIT in our health area was in the complete series of 12.98%, being 19.63% in PC versus 5.9% in Urology. Waist circumference was the attached variable with the testosterone deficit, decreasing by 6.8 ng/dl per centimeter. The only variable that showed odds ratio 2.9 times for hypogonadal patients was hyperuricemia in global and urology series. The overall AMSS score was higher in Primary Care than in Urology. It is likely that we should suspect HIT in patients with Metabolic Syndrom and erectil dysfunction and require a multidisciplinary study.

**KEY WORDS:** Prevalence; Low Testosterone; Waist circumference; Metabolic Syndrom; Hyperuricemia; Erectile Dysfunction.





## ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES.....  | 5         |
| AGRADECIMIENTOS.....   | 7         |
| RESUMEN.....   | 9         |
| ÍNDICE GENERAL.....  | 17        |
| SIGLAS Y ABREVIATURAS.....   | 19        |
| ÍNDICE DE TABLAS, DE FIGURAS Y DE ANEXOS.....                                | 22        |
| <b>1.INTRODUCCIÓN.....</b>   | <b>27</b> |
| 1.1 DEFINICION Y NOMENCLATURA DEL HIPOGONADISMO DE INICIO TARDÍO.....        | 32        |
| 1.2 TESTOSTERONA Y SU FUNCIÓN EN EL ORGANISMO MADURO.....                    | 33        |
| 1.3 MARCO TEÓRICO E IMPORTANCIA CLÍNICA.....                                 | 46        |
| 1.4 HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS Y TRATAMIENTO.....                             | 56        |
| <b>2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....</b>                              | <b>67</b> |
| 2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO.....  | 69        |
| 2.2 OBJETIVO.....  | 69        |
| <b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>  | <b>71</b> |
| 3.1 PROTOCOLO DEL ESTUDIO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....           | 73        |
| 3.2 DEFINICIÓN DE HIPOGONADISMO.....   | 74        |
| 3.3 VARIABLES ANALIZADAS.....  | 74        |
| 3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....  | 77        |
| <b>4. RESULTADOS.....</b>  | <b>79</b> |
| 4.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....   | 81        |
| 4.2 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y FÍSICAS. HÁBITOS HIGIÉNICO-DIETÉTICOS..... | 81        |
| 4.1.2 <b>Edad media.....</b>   | <b>81</b> |
| 4.1.2 <b>Exploración física y Hábitos higiénico-dietéticos.....</b>          | <b>82</b> |
| 4.3 ENFERMEDADES UROLÓGICAS Y COMUNES. PREVALENCIA.....                      | 87        |
| 4.3.1 Enfermedades urológicas.....   | 87        |
| 4.3.2 Enfermedades comunes.....  | 88        |
| 4.4 ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS.....  | 92        |
| 4.5. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.....  | 92        |
| 4.5.1 Tratamiento antihipertensivos.....                                     | 93        |

|  |            |
|--|------------|
| 4.5.2 Tratamiento con Hipolipemiantes.....   | 94         |
| 4.5.3 Tratamiento con antidiabéticos orales.....   | 94         |
| 4.5.4 Tratamientos neurológicos; Anticonvulsivantes, antimigrañosos y psicótropos (antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos).....            | 95         |
| 4.5.5 Inhibidores de 5 fosfodiesterasa (iPDE5).....  | 96         |
| 4.6. ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN HORMONAL.....  | 97         |
| 4.6.1. Testosterona total.....   | 97         |
| 4.6.2. Testosterona libre.....   | 99         |
| 4.6.3. Análisis Mutivariante.....  | 100        |
| 4.6.4 Otras hormonas.....  | 101        |
| 4.6.5. Odds Ratio. Hipogonadismo y diferentes patologías, según nivel de testosterona y ámbito médico en AP y Urología.....                      | 104        |
| 4.6.5.1 <i>Enfermedades Genitales y Urinarias</i> .....  | 104        |
| 4.6.5.2 <i>Enfermedades Generales</i> .....  | 107        |
| 4.6.5.3 <i>Hábitos tóxicos</i> .....   | 120        |
| 4.6.5.4 <i>Exploración física Urológica</i> .....  | 121        |
| 4.7. PREVALENCIA DE PATOLOGÍA UROLÓGICA Y COMÚN EN PACIENTES CON VALOR CRÍTICO TESTOSTERONA TOTAL <8 nmol/L.....                                 | 122        |
| 4.8. ANÁLISIS AMSS (AGEING MALES SYMPTOMS SELF-ASSESSMENT); DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA Y VALORACIÓN EN PACIENTES CON TESTOSTERONA < 8 nmol/L..... | 126        |
| <b>5. DISCUSIÓN.....</b>   | <b>133</b> |
| <b>6. CONCLUSIONES.....</b>  | <b>143</b> |
| <b>7. ANEXOS.....</b>  | <b>147</b> |
| <b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>  | <b>157</b> |

---

**SIGLAS Y ABREVIATURAS**

|           |  |
|-----------|--|
| AP;       | Atención Primaria  |
| ADAM;     | Déficit androgénico de la edad madura  |
| AMS;      | Agein Male Symptoms  |
| AMSS;     | Ageing Males Symptoms Self-Assessment  |
| ARA II;   | Aldosterona Renina Angiotensina II   |
| CI;       | Consentimiento Informnado  |
| CRH;      | Hormona Liberadrora de corticotropina  |
| DE;       | Disfunción eréctil.  |
| DHEA;     | Dihidroepiandrosterona   |
| DHT;      | Dihidrotestosterona  |
| DM;       | Diabetes Mellitus  |
| E2;       | Estradiol  |
| EAU;      | European Association of Urology  |
| EEUU;     | Estados Unidos de América  |
| EGIR;     | Grupo europeo para estudio de la resistencia a la Insulina.                  |
| EMAS;     | European Male Ageing Study o Estudio Europeo de varones<br>adultos           |
| e.s;      | Estadísticamente significativa   |
| FSH;      | Folículo estimulante   |
| GnRH;     | Hormona liberadorade corticotropina  |
| HBP-STUI; | Hiperpalasia benifna de próstata-Síndrome de tracto urinma-<br>rio inferior. |
| HDL;      | Lipoproteína de alta densidad trasportadora de Colesterol.                   |

---

|                 |   |
|-----------------|---|
| HIT;            | Hipogonadismo de inicio tardío.                               |
| HOMA;           | Homeostasis Model Assessment                                  |
| HTA;            | Hipertensión arterial   |
| IECA;           | Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina.           |
| IFG;            | Glucosa de ayunas alterada                                    |
| IGT;            | Tolerancia a la glucosa alterada                              |
| IIEF-5;         | International Index Erectil Function-5                        |
| IM;             | Intramuscular   |
| IMC;            | Índice de masa corporal.                                      |
| ISA;            | International Society of Andrology                            |
| ISSAM;          | International Society for the Study of the Aging Male         |
| IDF;            | Federación Internacional de Daibetes.                         |
| LDL-Colesterol; | Lipoproteína de baja de densidad trasportadors de Colesterol. |
| LH;             | Luteoestumilante  |
| MMAS;           | Massachusetts Male Aging Study                                |
| NOS;            | Óxido nitroso sintetasa.                                      |
| PDE-5;          | Fosfodiesterasa 5   |
| P-CINT;         | Perímetro de cintura.   |
| PRL;            | Prolactina  |
| RS;             | Resistencia a Insulina.                                       |
| SAOS;           | Síndrome de Apnea del Sueño.                                  |
| s-DHEA;         | Sulfatodihidroepiandrosterona                                 |
| SHBG;           | Proteína trasportadora de proteínas sexuales                  |
| SM;             | Síndrome Metabólico.  |
| SNC;            | Sistema Nervioso Central.                                     |

|       |   |
|-------|---|
| SDT;  | Síndrome de déficit de testosterona             |
| s.e.; | Significación estadística                       |
| TG;   | Triglicéridos.                                  |
| TT;   | Testosterona total                              |
| OMS;  | Organización Mundial de la Salud                |
| OR;   | Odds Ratio                                      |
| UA;   | Urología-Andrología                             |
| URO;  | Urología.                                       |
| VIVA; | Variability of insulina with visceral adiposity |

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

### ÍNDICE DE TABLAS

1. Valores de referencia de los niveles de testosterona total.
2. Factores que influyen en la concentración sérica de SHBG
3. Efectos de la testosterona sobre los tejidos
4. Clasificación de los hipogonadismos según la región afectada y los niveles hormonales
5. Criterios para definir el Síndrome Metabólico según OMS
6. Criterios para definir el Síndrome Metabólico según Federación Internacional de Diabetes (IDF).
7. Resumen de sintomatología del Hipogonadismo de Inicio tardío
8. Preparados para tratamiento con testosterona
9. Clasificación de la gravedad de afectación según la valoración de síntomas de cuestionario AMSS .
10. Edad media de los pacientes por tipo de consulta y de la serie global
11. Edad media de los pacientes por grupos de edad en las 3 series.
12. Porcentaje de obesos según valor de IMC en las 3 series
13. Porcentaje de obesos según valor del perímetro abdominal en las 3 series
14. Resumen de medias de exploración física en las 3 series
15. Porcentajes de fumadores en las 3 series
16. Porcentajes de consumo de bebidas alcohólicas en las 3 series.
17. Porcentaje de enfermedades urológicas en las 3 series y prueba T-Fisher
18. Porcentje de Enfermedades comunes en las 3 series y prueba Fisher

19. Valores medios en la serie total, AP y UA de las patologías relacionadas con el Sd. Metabólico
20. Porcentaje de pacientes con tratamiento antihipertensivo en las 3 series y prueba Fisher
21. Porcentaje de pacientes que toman hipolipemiantes
22. Porcentaje de pacientes que toman antidiabéticos
23. Porcentaje de pacientes que toman ansiolíticos
24. Porcentajes de pacientes que toman inhibidores de 5 fosfodiesterasa.
25. Valores de testosterona total media en la serie total, de AP y UA. T-Test
26. Porcentajes de pacientes con hipogonadismo analítico, eugonádicos y dudosos, en las 3 series. Prueba de Fisher.
27. Valores medios de testosterona en los grupos eugonádicos, hipogonádicos o dudosos
28. Valores medios de testosterona libre calculada, albúmina y SHBG, en las 3 series.
29. Modelo multivariante de variables analizadas
30. Modelo multivariante. Variable perímetro de cintura
31. Valor medio de las diferentes variables (hormonas) en las 3 series.
32. Valores medios de las diferentes hormonas, en los grupos eugonádicos, hipogonádicos o dudosos
33. Porcentaje de pacientes con déficit hormonal según su valor de testosterona. Prueba de Fisher.
34. OR para enfermedades urológicas en la serie global, para valor de testosterona  $<8$  nmol/l

35. OR para enfermedades urológicas en la serie global, para valor de testosterona <12 nmol/l
36. OR para enfermedades urológicas en la serie AP, para valor de testosterona <8nmol/l
37. OR para enfermedades urológicas en la serie AP, para valor de testosterona <12 nmol/l
38. OR para enfermedades urológicas en la serie UA, para valor de testosterona <8nmol/l
39. OR para enfermedades urológicas en la serie AP, para valor de testosterona <12 nmol/l
40. OR para enfermedades generales en la serie global, para valor de testosterona <8nmol/l
41. OR para ácido úrico elevado en la serie global, para valor de testosterona <8 nmol/l
42. OR para enfermedades generales en la serie global, para valor de testosterona <12 nmol/l
43. OR para HTA en la serie global, para valor de testosterona <12 nmol/l
44. OR para el Colesterol elevado en la serie global, para valor de testosterona <12 nmol/l
45. OR para enfermedades generales en la serie AP, para valor de testosterona <8 nmol/l
46. OR para enfermedades generales en la serie AP, para valor de testosterona <12 nmol/l
47. OR para la HTA en la serie AP, para valor de testosterona <12 nmol/l



- 
48. OR para enfermedades generales en la serie URO, para valor de testosterona <8 nmol/l
  49. OR para ácido úrico elevado en la serie UA, para valor de testosterona <8 nmol/l
  50. OR para enfermedades generales en la serie URO, para valor de testosterona <12 nmol/l
  51. OR para colesterol elevado en la serie UA, para valor de testosterona <12 nmol/l
  52. OR para ser fumador.
  53. OR si toma bebidas alcohólicas
  54. OR para las alteraciones físicas urológicas
  55. OR para tener alteración penénea en la exploración física urológica
  56. Porcentaje de pacientes con testosterona < 8nmol/l en las 3 series
  57. Porcentaje de pacientes con enfermedades urológicas y testosterona < 8nmol/l, en AP y UA
  58. Porcentaje de pacientes con enfermedades generales y testosterona < 8nmol/l, en AP y UA
  59. Puntuación media global y en las 3 esferas clínicas en el cuestionario AMSS en la serie de pacientes total, de AP y de AU
  60. Porcentaje de afectación clínica según cuestionario AMSS en AP y UA
  61. Porcentaje de afectación del cuestionario AMS en pacientes con testosterona < 8nmol/l
  62. Puntuación media del cuestionario AMS en pacientes con testosterona total < 8nmol/l y mayor de 8 nmol/l.

## ÍNDICE DE FIGURAS

1. Esquema del eje hipotálamo-hipofisario y testicular
2. Esquema de la esteroidogénesis
3. Gáfica del descenso de testosterona con la edad
4. Distribución de la muestra global por rangos de edad
5. Porcentaje de obesos según valor del perímetro abdominal en las 3 series
6. Porcentaje de enfermedades genitales y urológicas en la serie global
7. Porcentaje de afectación por patologías de serie global.
8. Porcentaje de pacientes que tomaban diferentes tratamientos en AP y UA
9. Porcentaje de pacientes que toman los distintos antihipertensivos.
10. Porcentajes de fármacos psicotrópico usados en las 2 consultas
11. Porcentajes de pacientes que toman inhibidores de 5 fosfodiesterasa en AP y UA
12. Porcentaje de pacientes con enfermedades urológicas y testosterona  $< 8\text{nmol/l}$ , en AP y UA
13. Porcentaje de pacientes con enfermedades generales y testosterona  $< 8\text{nmol/en AP y UA}$

# **1-INTRODUCCIÓN**



Este trabajo de investigación, encuadrado en el programa de Doctorado, dependiente del Departamento de Ciencias de Salud de la Universidad Católica de Murcia, analizamos la prevalencia del hipogonadismo de inicio tardío (HIT) en nuestro medio (Área de Salud 6 de la Región de Murcia), anteriormente conocido como síndrome de déficit de testosterona (SDT); diagnosticado de forma consecutiva en la consulta de Atención Primaria (AP) y de Urología-Andrología (URO), estudiando las diferencias clínicas entre los pacientes hipogonádicos de los dos ámbitos asistenciales.

El aumento de la población añosa y el deseo de mantener la calidad de vida en este tipo de población lleva a considerar que algunos déficits hormonales, entre ellos el déficit de testosterona asociado a mayor edad, supongan un problema de salud de relevancia.

En esta introducción se presenta; un breve resumen del estudio, la descripción fisiológica de la testosterona y su función en el organismo maduro, la evolución de la nomenclatura del déficit de testosterona en la literatura, la definición del síndrome, las referencias bibliográficas previas respecto a la prevalencia del HIT, la importancia del HIT en su relación con la patología médica común y el síndrome metabólico, el diagnóstico del síndrome de déficit de testosterona y las herramientas para ello, además de una valoración inicial de las diferentes posibilidades del tratamiento sustitutivo con sus condicionantes y seguimiento.

Es conocido que los andrógenos, y particularmente la testosterona, es una hormona que entre sus diferentes efectos colabora en el desarrollo y mantenimiento de varios aparatos de la economía humana, como el óseo, diferentes capacidades del sistema nervioso central, el equilibrio lipídico e hidrocarbonado y el bienestar de la esfera sexual masculina, entre otros, y que el nivel de los andrógenos masculinos desciende fisiológicamente a partir de la 5ª década con el paso de los años pese a que no todos los varones van a manifestar necesariamente los síntomas relacionados con este déficit.

Sin embargo, ha sido difícil conocer la prevalencia actual de este déficit, dado que la definición del síndrome de déficit de testosterona (SDT) y los criterios diagnósticos tanto analíticos como clínicos para su identificación habían sido ambiguos. De aquí que las cifras de prevalencia sean variables en la literatura

publicada. Hasta el momento se habían obtenido unos datos de prevalencia, basándose en las publicaciones de las sociedades profesionales como la International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) y los trabajos de algunos grupos de urólogos, endocrinos, etc..., y aunque es posible que sean válidas, la prevalencia del HIT pueda ser distinta según el criterio clínico utilizado y puede llegar a ser diagnosticado con más frecuencia por los urólogos dado que son los síntomas de la esfera sexual los más relacionados con el déficit hormonal, pero otros especialistas como endocrinólogos, diabetólogos, etc, pueden ser quienes hagan su diagnóstico inicial de sospecha ante pacientes con alteraciones propias del Síndrome Metabólico (SM) por la relación existente entre ambas patologías.

Inicialmente, podríamos decir que la prevalencia global de hipogonadismo sintomático (HIT) estaría entre un 6% y un 12% en el grupo de individuos de la población de entre 40 y 70 años, observando un esperado aumento progresivo de la prevalencia a medida que aumenta de la edad. Esta situación de descenso progresivo de la testosterona, nos puede hacer pensar que pudiera haber una serie de factores la mayoría de ellos relacionados con el Síndrome Metabólico y algunas enfermedades crónicas que favorecerían este descenso y la aparición de la clínica.<sup>1</sup>

El trabajo muestra un estudio de prevalencia <sup>2</sup> (observacional, transversal y prospectivo) del déficit de testosterona registrando los datos demográficos de la muestra, las variables antropométricas en cuanto a la edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y perímetro de abdominal, tras la exploración física. Así como la historia clínica urológica y de la patología común, los hábitos tóxicos y los tratamientos farmacológicos, para buscar diferencias y su posible relación con el déficit de testosterona en los dos ámbitos del estudio.

Se realiza el análisis estadístico descriptivo de las variables cuantitativas y categóricas de la muestra. Realizamos estadística comparativa mediante análisis univariante y multivariante sobre la variable continua del nivel de testosterona,

intentando construir un modelo explicativo de ocurrencia de hipogonadismo de inicio tardío en función de unas variables independientes explicativas. A la vez que obtenemos el odds ratio de las variables independientes introducidas en el modelo.

Con los datos del análisis sanguíneo hormonal obtenemos los resultados de las medias, medianas, intervalo de confianza y desviación típica, de las medidas de frecuencia (porcentajes) del valor de testosterona total, testosterona libre y con ello frecuencia de hipogonadismo analítico (prevalencia analítica del déficit de testosterona) según los valores de testosterona de referencia (tabla 1), tanto en la muestra global, como en la de Atención Primaria (AP) y la de Urología (URO).<sup>34,5</sup>

| Clasificación según el valor de referencia de testosterona |   |
|--|---|
| Eugonádico   | >12 nmol/l ó >350 ng/dl                                     |
| Dudoso   | entre 12 nmol/l y 8 nmol/l ó<br>entre 350 ng/dl y 230 ng/dl |
| Hipogonádico   | < 8 nmol/l ó < 230 ng/dl                                    |

Tabla 1. Valores de referencia de los niveles de testosterona.

Posteriormente describimos los resultados de los cuestionarios validados autoadministrados para el diagnóstico; el "Aging Male Symptoms Selfassessment" (AMSS) y su relación con los valores de testosterona por debajo de 8 nmol/l.

Conociendo la prevalencia analítica de déficit de testosterona y los resultados de los cuestionarios, obtenemos el objetivo principal del trabajo; la prevalencia del Hipogonadismo de Inicio Tardío (HIT) en nuestro medio, que según los criterios establecidos para este trabajo, serían del valor de testosterona por debajo de 8 nmol/lto y una puntuación superior a 27 en el cuestionario AMSS.

En la discusión exponemos los comentarios sobre los resultados y de los análisis estadísticos en relación a la bibliografía actual revisada.

Las conclusiones derivadas del estudio quedarán expuestas en este último apartado y los anexos y las referencias bibliográficas, en su apartado correspondiente.

### 1.1 DEFINICIÓN Y NOMENCLATURA.

El HIT <sup>6</sup> (previamente, síndrome de déficit de testosterona o SDT) pasó por diferentes etapas en cuanto a su definición y aceptación en la clínica. Si bien es cierto, que se relaciona con el estilo de vida sedentario y la alimentación inadecuada, se encuentra íntimamente relacionado con el síndrome metabólico (SM) <sup>43</sup>

Al ser una entidad difícil de definir <sup>7</sup> porque inicialmente los criterios bioquímicos no fueron uniformes y por una sintomatología que inicialmente parecía mayormente inespecífica y variada de la esfera osteomuscular, con tendencia a la pérdida de masa ósea y muscular, astenia, dolor articular, etc, y en el ámbito psíquico, como el decaimiento del estado anímico en diferentes grados, el insomnio, nerviosismo, ansiedad,...<sup>8</sup> los diferentes especialistas médicos implicados necesitaban de unas recomendaciones clínicas por las sociedades y asociaciones profesionales y comités de expertos para valorar y diagnosticar a los pacientes que acudían a sus consultas y de una definición adecuada y consensuada.

Sin embargo, son los síntomas clínicos específicos de la esfera sexual, como la disminución de libido (éste el síntoma más frecuente asociado) <sup>43</sup>, la disminución de las erecciones nocturnas y la propia disfunción eréctil, los que ya orientan claramente la clínica andrológica asociada al déficit de testosterona, y otras alteraciones metabólicas, para lo que podrá valorarse terapia sustitutiva <sup>9</sup> o correctora.

Después de adoptar diferentes nomenclaturas, como; andropausia, déficit androgénico de la edad madura (ADAM) <sup>7</sup>, déficit androgénico testicular en la edad madura, similar al déficit estrogénico femenino con supuesta pérdida de los efectos propios de la hormona masculina y femenina respectivamente, pero distinto de la conocida disminución progresiva fisiológica de la testosterona propia del paso del tiempo sin repercusión clínica, etc, <sup>10</sup>..., en el congreso de la International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) en 2004, fue definido como "el síndrome clínico y bioquímico asociado a la edad avanzada que se



caracteriza con síntomas típicos y descenso de los niveles de testosterona sérica<sup>9</sup>, pasando a denominarse “Hipogonadismo de inicio tardío”. Posteriormente en diferentes congresos y publicaciones se han ido actualizando las recomendaciones para el diagnóstico y seguimiento del HIT.<sup>11,12</sup>

En resumen, la variabilidad en la prevalencia, los importantes factores clínicos y metabólicos, los variados síntomas osteomusculares y psíquicos, sin olvidar los específicos síntomas urológicos (por deprivación androgénica), junto al déficit analítico de testosterona, definen un síndrome aparentemente complejo aunque de diagnóstico sencillo, que implica a diferentes profesionales de la medicina asistencial y de la gestión, que ha motivado este trabajo en el ámbito de Urología y Atención Primaria.

## 1.2 TESTOSTERONA Y SU FUNCIÓN EN EL ORGANISMO MADURO.

Para conocer la relevancia de la sintomatología derivada del déficit hormonal recogida en los cuestionarios diagnósticos validados, es recomendable recordar la fisiología de los andrógenos y en particular de la testosterona.

La testosterona es el andrógeno circulante principal, es una hormona dependiente y regulada por el eje hipotálamo-hipofisario.

El hipotálamo respondiendo a neurotransmisores cerebrales, genera GnRH de forma pulsátil cada 90-120 minutos al sistema porta hipofisario con una vida media muy corta estimulando la hipófisis para la secreción de gonadotropinas (FSH y LH) y así éstas estimulan la síntesis hormonal en glándulas endocrinas, como la glándula suprarrenal, la próstata y el testículo, para posteriormente distribuirse en sangre. En el caso de la testosterona, es transportada unida a proteínas (albúmina, SHBG) e inactiva, o libre y biológicamente activa en pequeña cantidad.

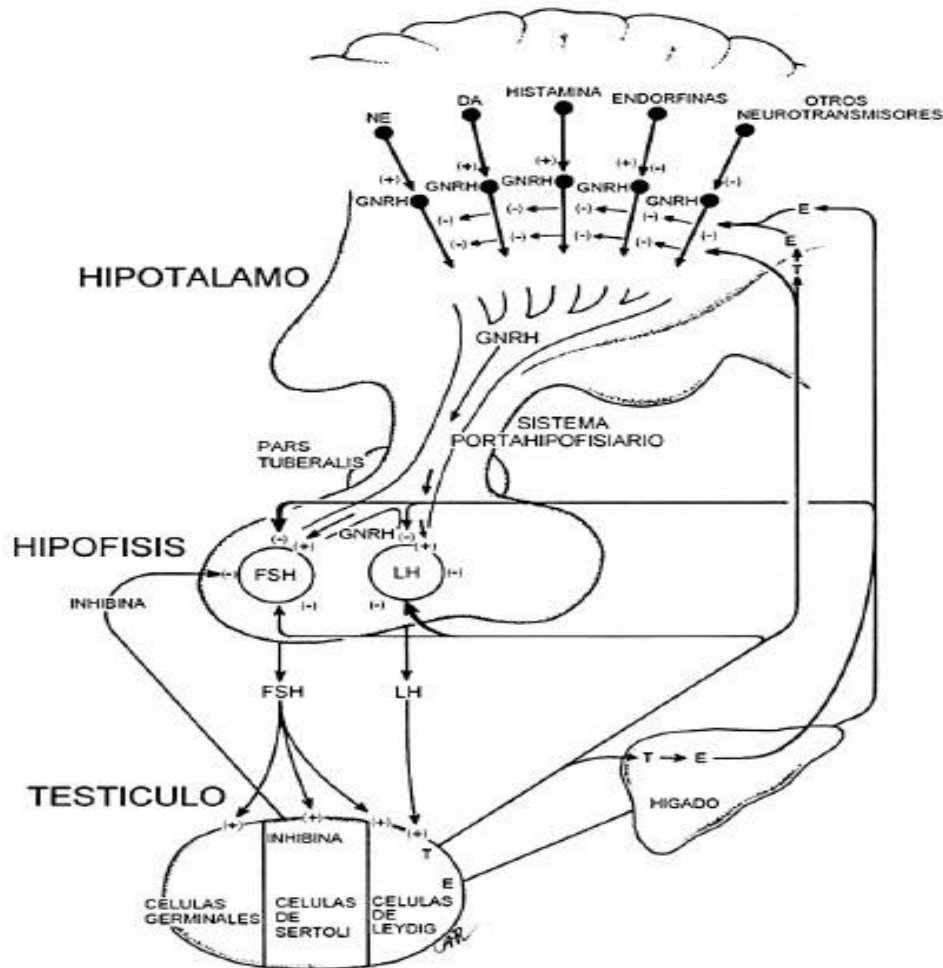


Figura 1. Esquema de Eje hormonal hipotálamo-hipofisario y testicular.

La regulación de la síntesis y secreción de GnRH depende de diferentes neurotransmisores cerebrales, estimulando su secreción, como los impulsos alfa-adrenérgicos y el neuropéptido Y, o inhibiéndola GnRH mediante los estímulos B-adrenérgicos y la dopamina.

Las endorfinas también parecen tener un papel inhibitorio en los pulsos de GnRH, dependiendo de la testosterona y la progesterona séricas, mientras que en

las mujeres, las endorfinas actúan de forma cíclica, de acuerdo a la fisiología propia femenina.

Los mismos andrógenos parecen disminuir los receptores hipofisarios de las células productoras de FSH y LH como feedback negativo, mientras que los estrógenos procedentes de la vía de la esteroidogénesis, pueden tener un efecto variable según su propia concentración en el varón y velocidad de los cambios en esa concentración en la mujer.

El estrés, estimula la secreción de CRH, a su vez estimulando la secreción de hormona liberadora de corticotropina y el aumento de prolactina, estas dos, inhiben la secreción de GnRH al igual que algunas citocinas (ej; como la interleukina 1), inhibiendo el eje hipotálamo-hipofisario y la síntesis de gonadotropinas.

También la Leptina a través del neuropéptido Y, tiene un efecto estimulador de la fertilidad y de disminución de peso corporal.

Una vez las gonadotropinas (FSH y LH) son sintetizadas y secretadas, tras unión de alta afinidad de la LH a los receptores de las células de Leydig del testículo, responsables de la función endocrina<sup>13</sup>, se activan las enzimas productoras de la testosterona y los genes de las enzimas del resto de esteroidogénesis<sup>14</sup>. La respuesta de la célula de Leydig puede estar influenciada por la FSH, hormonas del tiroides o leptina, e incluso por señales internas del testículo producidas desde el parénquima testicular como la inhibina, la GnRH, factores de crecimiento, etc,...<sup>15,16</sup>.

La testosterona vertida al torrente sanguíneo realiza su función y efecto biológico para el fenotipo masculino y los caracteres sexuales, la diferenciación sexual, el desarrollo de musculatura, los cambios laríngeos, óseos, metabólicos, sexuales y psíquicos.

## Síntesis de los esteroides

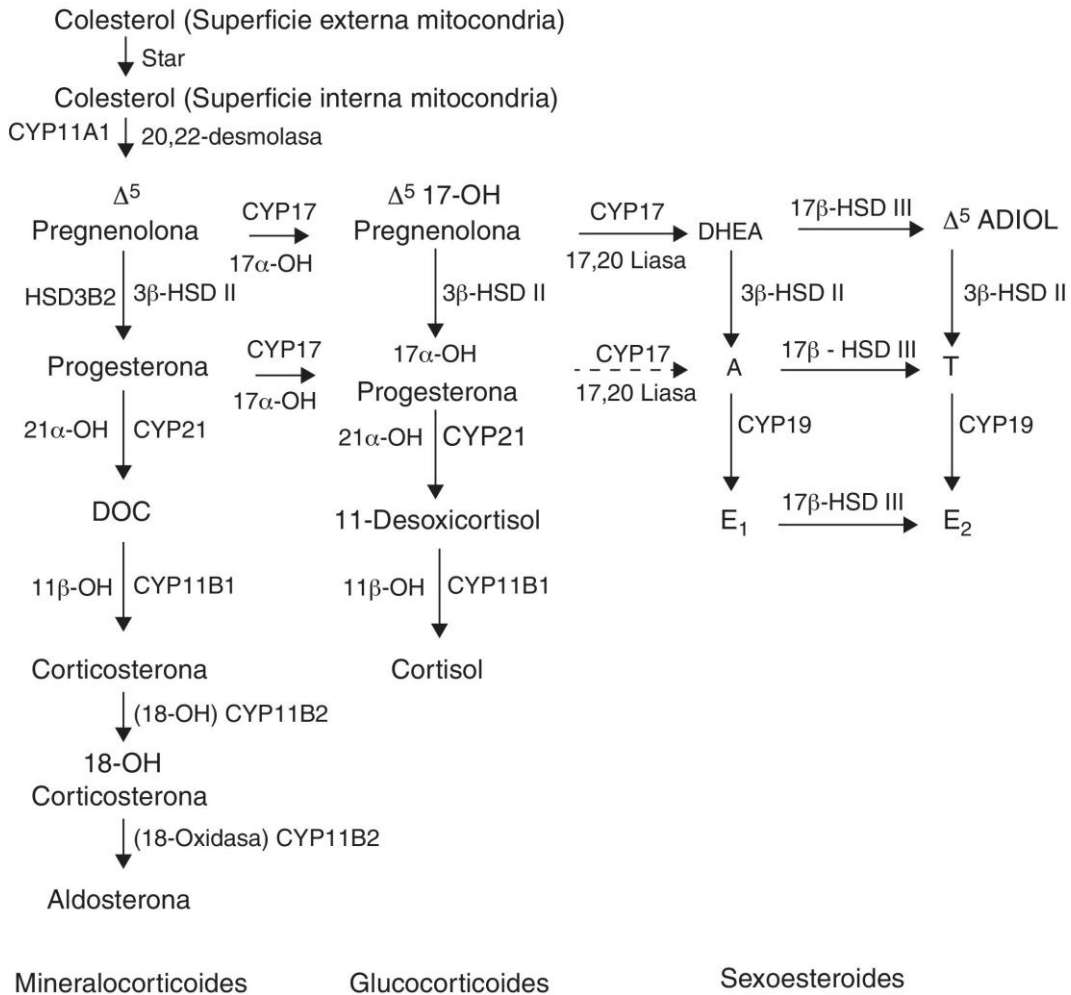


Figura 2. Esquema de la esteroidogénesis.

Bioquímicamente, el colesterol almacenado en la célula de Leydig (procedente de LDL-colesterol sérico o de la propia célula de Leydig), es movilizado y se transforma sucesivamente en pregnenolona, en 17 hidroxipregnenolona, en dihidroepiandrosterona y androsterona por acción de LH unida a su receptor. Posteriormente y tras esta cascada de reacciones enzimáticas en los orgánulos

citoplasmáticos, se transforma en testosterona y estrona y estas dos últimas en estradiol.<sup>17</sup> (fig.2)

La pregnenolona, es la precursora de todos los esteroides biológicamente activos, por acción del citocromo p-450 (20-22 desmolasa) en los tejidos productores de esteroides. De la Pregnenolona, se producirán; progesterona (17 hidroxiprogestero) y dihidroepiandrosterona,<sup>18</sup> y a partir de aquí existen diferentes vías de producción de testosterona, siendo la más frecuente en la célula de Leydig la llamada "vía A5".

La producción de testosterona por el testículo es constante y no se almacena en él, sino que se libera según se va produciendo, lo que conlleva un recambio constante (unas 200 veces al día) del contenido de testosterona testicular.

En valores absolutos producen unos 5-7 mg diarios de testosterona sérica con una vida media de 12 minutos, y a partir de ella dihidrotestosterona y estradiol<sup>19</sup>.

La transformación a dihidrotestosterona por medio de la 5 alfa reductasa<sup>20</sup> hace que al actuar sobre el mismo receptor androgénico sea más efectiva (vía de amplificación de efecto androgénico), y la transformación en estradiol por la aromatasa p450 en el tejido graso (vía de la diversificación de efecto androgénico)<sup>21</sup> realizando su efecto estrogénico.

La mayor parte de la testosterona producida pasa a las venas espermatocelulares y al resto de la circulación (nivel plasmático de testosterona diario 10-40 nmol/L), con efecto inhibitorio sobre la GnRH (feed back negativo) y en menor medida sobre la LH (hipófisis). El estradiol también realiza parte de su efecto inhibitorio sobre el hipotálamo y la hipófisis<sup>22</sup>.

Simultáneamente al efecto de la LH sobre el testículo, la propia testosterona y la FSH hipofisaria estimularán la espermatogénesis y a la célula de Sertoli respectivamente, transformando los andrógenos en estrógenos, produciendo inhibina, controlando la síntesis de LH (retroalimentación), y produciendo activina con un papel aún no aclarado.

La función exocrina androgénica testicular es un proceso complejo desde las espermatogonias diploides hasta las espermátides y espermatozoides haploides liberados en la luz tubular testicular y posteriormente al epidídimo cada 72 días, dependiendo de la FSH y testosterona para su generación, desarrollo y mantenimiento.<sup>18</sup>

Una vez sintetizada y vertida a la sangre la testosterona, el 98% es transportada por las proteínas albúmina y SHBG protegiendo a la testosterona y al resto de hormonas liposolubles del metabolismo hepático, y el 2% restante de la sintetizada circula en forma libre con actividad biológica.

Esta actividad biológica se corresponde, con la hormona libre unida a la célula diana según la "hipótesis de la hormona libre", que relaciona el efecto nuclear intracelular y del complejo hormona-receptor. Aunque existe más efecto intracelular de la testosterona puesto que también tiene efecto la hormona disociada de la albúmina.<sup>23, 24</sup>

De la hormona unida a proteínas, el 60% va unido a SHBG y un 38% unida a albúmina de forma laxa. Esta fracción de la testosterona unida a la albúmina se libera con facilidad en los capilares para ser activa y esta situación es la que explica el concepto de biodisponibilidad (testosterona libre y testosterona unida a albúmina de fácil liberación)<sup>25, 8</sup>

Variaciones en la concentración protéica de albúmina, por diferentes enfermedades que provoquen estados hipo o hiperprotéicos, o variaciones en la concentración de SHBG (tabla 2), como el hipertiroidismo, hepatitis, cirrosis,...o el sobrepeso, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, la administración de corticoides y el hiperinsulinismo, hará que se disponga de más o menos testosterona libre y biodisponible procedente de la disociación de la albúmina y de la unión a SHBG.

La hormona biodisponible se unirá al receptor androgénico y podrá tener efecto biológico.

Los andrógenos frenarán la síntesis de SHBG, por lo que los individuos con déficit de testosterona tendrán mayor concentración de SHBG con la consiguiente unión a la hormona, disminución de testosterona libre y en consecuencia su posible efecto hipogonádico.<sup>26</sup>

| Factores que influyen en la concentración sérica de SHBG |   |
|--|---|
| Factores estimuladores de síntesis                       | Factores inhibidores de síntesis          |
| Administración de estrógenos                             | Sustitución y/o reposición con andrógenos |
| Deficiencia androgénica                                  | Sobrepeso                                 |
| Déficit de hormona de crecimiento                        | Acromegalia                               |
| Hipertirodismo   | Hipotiroidismo                            |
| Hepatitis  | Síndrome nefrótico                        |
| Cirrosis hepática  | Administración de corticosteroides        |
| Administración de Fenitoína                              | Hiperinsulinismo                          |
|  | Administración de gestágenos              |

Tabla 2. Factores que influyen en concentración sérica de SHBG <sup>18</sup>

Metabólicamente, la testosterona sérica se transforma en; DHT (5 alfa dihidrotestosterona) por la 5 alfa reductasa (serotipos 1 y 2, ubicados en piel e hígado, y en piel genital, folículos pilosos, próstata, vesículas seminales y corteza cerebral respectivamente), y en 17 beta Estradiol por la aromatasa testicular y peri

férica en la grasa, hueso y próstata. El hecho de existir predominancia de un serotipo u otro en diferentes órganos, refleja que en el testículo la concentración de DHT sea superior a la testosterona y viceversa en plasma.

El 80% de la DHT procede de conversión periférica y el resto de la producción testicular (el 5-8% de la testosterona total se convierte en DHT). La DHT es un andrógeno más potente que la testosterona ya que es más afín por el receptor y se disocia más lentamente, aunque los dos andrógenos sean necesarios y se complementan en sus efectos.<sup>27,28</sup> La distribución de las isoenzimas y la distribución de la testosterona, DHT y estradiol hace posible el desarrollo adecuado de los diferentes órganos.<sup>29</sup> Al igual que en el caso de desarrollar patología dependiente de los andrógenos, será necesario actuar sobre uno u otro (testosterona o DHT) para controlar la patología, como en el caso del control de la testosterona en el cáncer prostático.

Los dos andrógenos se metabolizan mayormente en el hígado por oxidación, reducción o hidroxilación en el caso de la testosterona, y por conjugación con glucurónico o sulfatación para la DHT. Convirtiéndose en metabolitos inactivos solubles en agua. Se eliminarán por orina como 17 cetosteroides y sulfatos<sup>30</sup>.

Si bien conocemos que la testosterona no es necesaria para la supervivencia, sí que lo es para el desarrollo de los caracteres sexuales masculinos, para el desarrollo y funcionamiento de las glándulas sexuales masculinas y para el funcionamiento a largo plazo del varón joven y maduro en su sexualidad y en las funciones anabólicas y metabólicas<sup>25,31</sup>

Por un lado la testosterona, mantiene las estructuras derivadas del conducto de Wolf, la próstata, epidídimo, deferente y las vesículas seminales estimulando el epitelio y evitando su atrofia. En base a este efecto conocemos que los pacientes con neoplasia prostática que necesitan disminuir su testosterona como parte de su tratamiento, padecen los efectos del déficit de testosterona, como la



atrofia testicular, signos de alteración vascular como los sofocos, debilidad ósea, astenia y/o alteración psíquica, etc.

La testosterona produce efecto sobre la musculatura aumentando la síntesis protéica y desarrollando las fibras musculares, sin aumentar el número de éstas<sup>32,33</sup>. Sobre los huesos evita la resorción ósea por los osteoclastos<sup>34</sup>, propia de la deprivación androgénica. Estimula la médula ósea y la síntesis de eritropoyetina también a nivel renal.

Es muy importante su efecto sobre el metabolismo lipídico e hidrocarbonado que vincula el déficit hormonal con el síndrome metabólico (SM). Si bien sería de esperar un aumento de HDL colesterol en los pacientes con déficit de testosterona, ya que en los varones jóvenes la testosterona disminuye el HDL pero en los varones maduros la aumenta, en los varones con hipogonadismo de inicio tardío (HIT) puede presentar un descenso del HDL colesterol que mejoraría si se les administra testosterona, aumentando el metabolismo de las triglicérido-lipasas hepáticas,<sup>35</sup> mejorando el perfil lipídico y un efecto antiaterogénico; de este modo parece no incrementar el aumento de cardiopatía isquémica<sup>36</sup>. Lo que sugiere un efecto metabólico distinto de la testosterona en el metabolismo lipídico según la edad del varón<sup>37</sup>.

Al tiempo que la testosterona ejerce un efecto de feedback negativo sobre hipotálamo e hipófisis, tiene un efecto estimulador psicotrópico sobre el sistema nervioso central y estimulador de la libido, de la eyaculación; evitando los síntomas de alteración del estado de ánimo, la astenia, debilidad,..., propios del HIT.

| Tejido objetivo      | Efecto   | Esteroides activos       |
|----------------------|--|--------------------------|
| Conducto de Wolff    | Estimula el crecimiento y la diferenciación  | Testosterona             |
| Genitales externos   | Masculinización y crecimiento  | DHT                      |
| Seno urogenital      | Masculinización y crecimiento  | DHT                      |
| Huesos               | Cierre de las epífisis, efecto anabólico   | Estradiol y testosterona |
| Laringe              | Crecimiento y alargamiento de las cuerdas vocales  | testosterona o DHT       |
| Piel                 | Estimula la producción de grasa<br>Estimula el crecimiento del vello corporal y facial<br>Disminuye el crecimiento del pelo (alopecia androgénica) | DHT                      |
| Riñones              | Estimula la producción de eritropoyetina   | Testosterona/DHT         |
| Hígado               | Induce las enzimas, influye sobre la síntesis de proteínas   | Testosterona o DHT       |
| Metabolismo lipídico | ↑HDL-colesterol, ↓LDL-colesterol   | Testosterona o DHT       |
| Médula ósea          | Estimula la eritropoyesis  | Testosterona/DHT         |
| Musculatura          | Efecto anabólico   | Testosterona             |
| Testículo            | Estimula y mantiene la espermatogénesis  | DHT/estradiol            |
| Próstata             | Estimula su crecimiento y función  | DHT/estradiol            |
| Mamas                | Inhibe su crecimiento  | Testosterona o DHT       |
| Hipófisis            | Retrocontrol negativo de la secreción de gonadotropina   | Testosterona/DHT         |
| Hipotálamo           | Retrocontrol negativo de la secreción de GnRH  | DHT                      |
| Cerebro              | Efectos psicotrópicos, incluso sobre la libido   |                          |

Tabla 3. Efectos de la testosterona sobre los tejidos.

Es conocido que, con el paso del tiempo los niveles androgénicos varían.

En el subanálisis del estudio de Massachusetts sobre 1156 pacientes, estiman la tendencia de los valores hormonales durante años en los pacientes desde un valor basal, y de tal forma que, la testosterona total va disminuyendo con la edad alrededor del 0,8% anual, sin embargo la testosterona libre y unida a albúmina disminuyen un 2% anual de forma significativa desde su valor basal. Inversamente la SHBG (globulina unida a hormona sexual) aumenta el 1,6% anual.<sup>38,39</sup>

En el estudio longitudinal de Baltimore publicado en 2001, el descenso progresivo en los sujetos entre su valor basal y los valores en el tiempo es del 1,6% en la testosterona total y del 2-3 % para testosterona biodisponible.<sup>40</sup>

Otras hormonas derivadas del colesterol como la Dehidroepiandrosterona, el sulfato de Dehidroepiandrosterona, el cortisol y los estrógenos descienden progresivamente, sin embargo la dihidrotestosterona, las gonadotropinas hipofisarias y la prolactina pueden aumentar con el paso del tiempo probablemente por mecanismo de feed back<sup>41,42</sup>

Clásicamente se describen dos tipos de hipogonadismo: el hipogonadotropo (fallo hipotálamo-hipofisario) y el hipergonadotropo (fallo testicular primario) (tabla 3). El HIT corresponde a una fallo mixto, primario en la secreción de testosterona desde las células de Leydig, sin elevación de los niveles plasmáticos de LH. Sin embargo, se mantienen dentro de niveles normales, es decir no reactivos (paradójicamente normales). El fallo testicular se explica por una disminución del número de células de Leydig y una menor respuesta a la estimulación por LH por disminución de la amplitud de pulsos de GNRH. El envejecimiento asocia disminución de los niveles de testosterona libre y biodisponible, secundario a un aumento de los niveles de SHBG asociados con la edad. Por otro lado los niveles de estradiol circulante también aumentan en pacientes añosos, secundario a la mayor conversión periférica de testosterona por la aromatasa presente en el tejido adiposo. La mayor concentración de estradiol bloquea el eje a nivel central. Este tipo de hipogonadismo primario, parece tener diferencias y similitudes con el HIT (o mixto) asociado a la obesidad y las comorbilidades metabólicas y cardíacas como factores influyentes en el HIT hipogonadotrófico (secundario)<sup>43</sup>.

El HIT es un hipogonadismo primario-mixto con gonadotropinas normales o valores cercanos a la normalidad con posible elevación de LH o FSH, que puede favorecerse por las alteraciones del síndrome metabólico, sin poder descartar que la edad sea un factor asociado y/o influyente en el HIT 2º.

Podemos diferenciar el tipo de hipogonadismo por su posible origen o por la localización anatómica de la afectación principal.<sup>44</sup> Las posibles etiologías serían en primer lugar las enfermedades crónicas, como la insuficiencia renal, diabetes mellitus, enfermedades inflamatorias sistémicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>45</sup>, en segundo lugar, el llamado síndrome metabólico por dieta inadecuada, sedentarismo, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y/o lipídico, que lleva al aumento del contenido graso y por consiguiente mayor aromatización de testosterona a estradiol <sup>46</sup> y como tercera y cuarta causa, la toma de fármacos como el ketoconazol, corticoides, antiandrógenos (dutasteride,...) y por último las enfermedades graves del propio teste como torsiones, traumatismo o criptorquidias <sup>45</sup>.

| Tipo                     | Lugar afectado                                | Nivel de testosterona | Nivel de Gonadotropinas |
|--------------------------|---|-----------------------|-------------------------|
| Hipogonadismo primario   | Teste   | Bajo / borderline     | Elevado                 |
| Hipogonadismo secundario | Hipotalamo                                    | Bajo / borderline     | Bajo / borderline       |
| Otros                    | Pene, otras glándulas sexuales, órganos diana | Niveles variables     | Normales                |
| HIT                      | Teste e hipotalamo                            | Bajo / borderline     | Normal                  |

Tabla 4. Clasificación de los hipogonadismos masculinos según la región afectada y los niveles hormonales. HIT: síndrome de deficiencia androgénica en el hombre adulto.<sup>47</sup>

En el varón maduro la disminución del efecto de la testosterona, afecta al tamaño de los genitales externos, debilita huesos y la musculatura. La disminución de la densidad mineral ósea del cuello femoral está relacionada con la edad y con el descenso de la testosterona libre <sup>48</sup> al igual que el aumento de SHBG con la osteoporosis <sup>49</sup>

Al mismo tiempo produce sequedad de la piel, disminuye la eritropoyetina renal, y medular y su efecto anabólico.

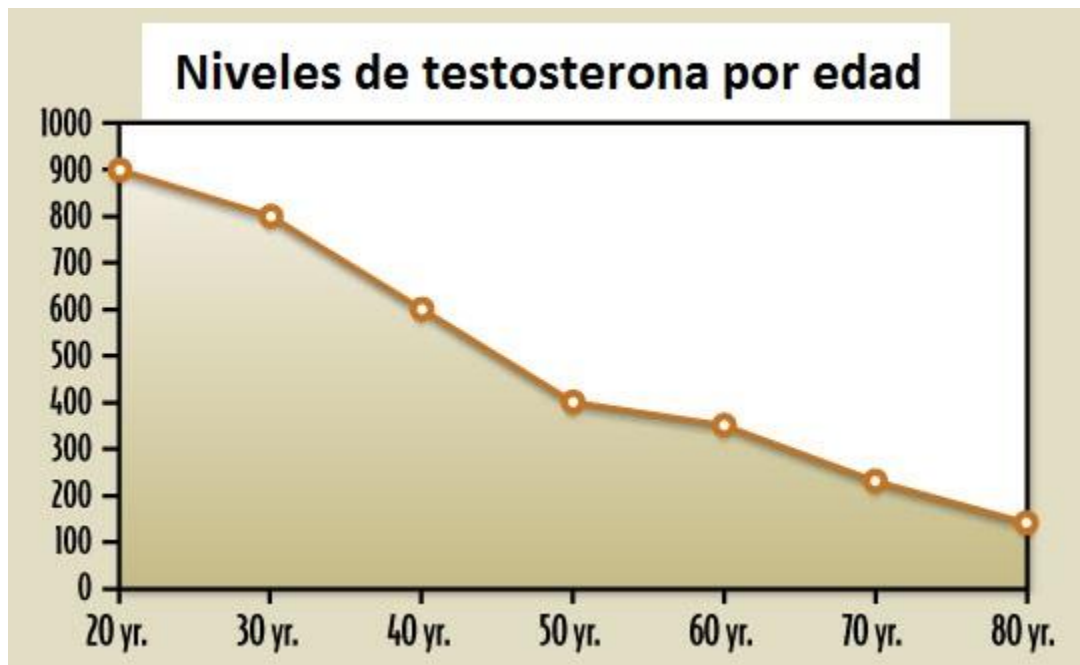


Figura 3. Gáfica del descenso de testosterona con la edad.

Concluyendo el descenso de testosterona parece formar parte del envejecimiento, y a su vez, algunas enfermedades pueden favorecer el déficit de los niveles de testosterona, y viceversa; es decir los niveles bajos de testosterona favorecen otras. Estas situaciones clínicas y metabólicas tan relacionadas son las que caracterizan a los pacientes con déficit de testosterona y que definimos como HIT siendo los predominantes los síntomas de la libido y función eréctil en la esfera urológica.

### 1.3 MARCO TEÓRICO E IMPORTANCIA CLÍNICA

El síndrome de hipogonadismo de inicio tardío (HIT), es una entidad relacionada con el concepto de envejecimiento, el sedentarismo, la alimentación inadecuada, el aumento de la esperanza de vida<sup>50</sup>, el aumento de mortalidad<sup>51</sup> y la disminución de la testosterona de los órganos genitales masculinos como final del eje hormonal, consecuencia del fallo desde cualquier escalón, desde el sistema nervioso central en el hipotálamo-hipófisis hasta las glándulas u órganos endocrinos secretores.

El envejecimiento poblacional y aumento de la esperanza de vida en países desarrollados y en nuestro entorno europeo nos conduce a tener en nuestro continente 19 de los países más viejos del mundo en términos de edad poblacional con un porcentaje estimado de mayores de 65 años del 25% en 2030<sup>52</sup> de forma similar a la población estadounidense<sup>53</sup>

Es conocido que a mayor edad, comienza el deterioro físico y cognitivo junto a comorbilidades metabólicas, cardiovasculares y oncológicas. Al igual que el descenso en los niveles hormonales sistémicos (testosterona, estrógenos, SHBG e IGF-1)<sup>54,55</sup> llevan a una disminución la calidad de vida perdiendo habilidades y aumentando la dependencia.

El factor de riesgo más frecuente para el HIT es la edad, ya que con ella desciende la testosterona progresivamente, aumenta la SHBG y en consecuencia disminuye la testosterona libre<sup>39,42</sup>

El déficit hormonal estrogénico y los síntomas asociados son bien conocidos en el sexo femenino, pero los varones puede sufrir una situación de supuesto climaterio no totalmente aclarada, con sintomatología propia<sup>56</sup> y aunque puede no tener signos específicos y que no afecten de forma severa la calidad de vida del varón pero si pueden aumentar las discapacidades y la dependencia.

Por tanto la sociedad se enfrenta al objetivo de mejora de la calidad de vida con el tratamiento de esas situaciones y con el consiguiente uso de recursos económicos, sociales y sanitarios<sup>57</sup>.

Dentro de este escenario de salud nos interesa conocer su dimensión real y en qué parte puede ser debida a la disminución de la producción de andrógenos (testosterona) en la edad adulta en nuestro medio.

En España no existen estudios de prevalencia del síndrome de déficit de testosterona salvo un estudio cuya prevalencia la establece entre 7-28% según el punto de corte considerado para el valor de testosterona<sup>58</sup>.

Encontramos estudios para conocer el Hipogonadismo de Inicio tardío en EEUU, Europa, Australia y Asia, y aunque existen diferencias sociodemográficas y culturales y los estudios tienen diferentes enfoques experimentales, las características del HIT son similares<sup>63</sup>.

En estudios americanos la prevalencia es del 10% en la sexta década y del 20% en la séptima <sup>40,53</sup> y en nuestro medio europeo entre el 25-30% en varones mayores de 70 años y del 11% en el rango de edad de 60 a 90 años.<sup>39,59</sup> Estos datos nos deben hacer reflexionar sobre el futuro de tal forma que encontraremos poblaciones de mayor edad con mayor posibilidad de encontrar déficits androgénicos.

Conocemos la prevalencia del Síndrome de déficit de testosterona por el Massachusetts Male Aging Study (MMAS), en el 6-10%, incrementándose con el paso del tiempo hasta el 18-20%, reproduciendo similares resultados en el estudio de Araujo et al en Boston<sup>53</sup> y por el European Male Aging Study (EMAS; Estudio Europeo de varones adultos). En este último intentan identificar patrones de pacientes con las características de sus comorbilidades en los varones europeos de entre 40 y 79 años en relación a los cambios hormonales acontecidos con el aumento de edad.

El estudio europeo EMAS fue diseñado con objeto de explicar durante 4-5 años de estudio los cambios clínicos en diferentes regiones europeas en pacientes con déficit hormonal (especialmente el déficit de testosterona) y sus posibles diferencias geográficas<sup>59</sup> obteniendo una amplia y variada base de datos de salud de la población masculina, ya que registraron las variables de salud y hábitos de vida obtenidas de cuestionarios, historia clínica y exploración física durante entrevista médica.

Invitaron a participar a varones (n= 8416) aleatoriamente de edades entre 40 y 79 años durante 2003-2005 de modo que fuese proporcional en las diferentes décadas de edad, obteniendo el contacto con la población a través de los registros de salud disponibles que existiesen en cada país hasta conseguir una muestra suficiente, mediante la invitación a través de un cuestionario inicial y posteriormente durante el estudio con otros cuestionarios validados acerca de síntomas generales y de la esfera sexual<sup>60</sup>.

Por lo tanto, a priori, encontramos que los criterios de selección y reclutamiento fueron muy flexibles, simplemente se exigía el hecho de aceptar entrar en el estudio y saber escribir (firmar consentimiento) sin criterios de exclusión, por lo que no diferenciaba a los pacientes con enfermedades crónicas relevantes en los que la sintomatología podía estar compartida por diferentes enfermedades, de los pacientes con síntomas que orientasen a un hipogonadismo.

Este puede ser considerado un sesgo de selección relevante, pero por otro lado asegura que no existiese ningún factor que impidiese la posibilidad de diagnosticar el déficit de testosterona en la población masculina existente, ya que no excluía a ningún tipo de paciente, pero éstos podían ser heterogéneos.

Este trabajo crea diferencias con nuestro estudio, ya que en nuestro trabajo fueron admitidos todos los varones mayores de 55 años que acudieron de forma consecutiva a nuestra consulta y firmaron el consentimiento de inclusión en estudio, excluyendo a los pacientes con enfermedades crónicas graves, neoplásicas,...(ver diseño de estudio) pero permitiendo el acceso a la población independientemente de sus comorbilidades en grado leve o moderado, por lo que la muestra obtenida para estudio es representativa y nos permite ver la relación con las alteraciones del síndrome metabólico u otras patologías. Por otro lado existe paralelismos con el estudio EMAS dado que ambos estudian muestras representativas.

En el estudio EMAS, evaluaron la sintomatología mediante cuestionarios de salud y de comorbilidades, exploración física e historia clínica completa, y cuestionarios de salud sexual. Se obtuvieron los niveles hormonales, hasta 2009,



de un total de 3369 pacientes, con una edad media de 60 (+/- 11) años. El déficit medio anual de testosterona encontrado fue de entre 0.4-1.5%.

Aunque como hemos dicho, conocemos que la prevalencia del hipogonadismo analítico puede llegar a ser del 20% o incluso superior según algunos estudios europeos, ello no refleja la prevalencia del HIT, puesto que el déficit hormonal no siempre se asocia a los síntomas de hipogonadismo y viceversa. Adelantaremos que son los síntomas de la esfera sexual como la disminución de libido, la disfunción eréctil y la disminución de erecciones nocturnas los que mayor relación tienen con el déficit hormonal en los estudios revisados. También sabemos que hay variables físicas, como el diámetro de cintura, que está asociado.

La prevalencia en los estudios americanos, asiáticos<sup>61</sup> y europeo reflejan una prevalencia del 6% al 2,1%. Un primer problema para su comparación es el uso de diferentes criterios diagnósticos.

Algunos estudios establecen el criterio de que el HIT debía tener un descenso de la cifra de testosterona total por debajo de 8 nmol/lto y una puntuación superior a 27 puntos en el cuestionario AMS (Ageing Male Symptoms), mientras que en el estudio EMAS, los criterios fueron una disminución de testosterona total por debajo de 11 nmol/lto y testosterona libre menor de 220 pmol/lto y además padecer los síntomas de la esfera sexual (disfunción eréctil, disminución de libido y de erecciones nocturnas).

Cuando se hablaba en el Massachusetts Male Aging Study (MMAS) de síndrome de déficit de testosterona, se aceptaba el cuestionario AMS (Ageing Male Symptoms) que incluía síntomas de esfera sexual y otros inespecíficos, sin embargo tras la definición de HIT, en el EMAS (Estudio Europeo de varones adultos), pese a utilizar cuestionarios y encuestas con una gran variedad de síntomas llega a la conclusión de que solo los 3 síntomas referidos a la esfera sexual se asocian estadísticamente al déficit de testosterona para valores de testosterona por debajo de 8 nmol/lto, y también entre 8-13 nmol/lto, encontrando una relación inversa entre el número de síntomas de esfera sexual y los bajos valores de tes-

tosterona, siendo la fuerza de esta asociación lo que para los autores identifica los criterios de HIT<sup>62,5</sup>

Basándose en los datos del EMAS, Tajar y cols. sugiere 3 tipos de hipogonadismo según los valores de testosterona y LH (primario, secundario y compensado), concluyendo que los varones añosos tienen más probabilidad de hipogonadismo hipergonadotropo con testosterona baja o compensada por aumento de LH, teniendo en cuenta que la obesidad, el síndrome metabólico y el deterioro de la propia salud son factores asociados al HIT per se especialmente con testosterona por debajo de 8 nmol/lto<sup>63</sup>

Es conocido que la obesidad y el síndrome metabólico (SM) se relacionan con la disfunción eréctil<sup>64,65</sup> y la asociación a cardiopatías, etc, por ello las sociedades profesionales son proactivas en mejorar los hábitos de vida saludables para disminuir la prevalencia de SM y obesidad y las enfermedades relacionadas (DE,...).

La demostración de la relación entre SM y DE, son los datos del análisis del MMAS en tres puntos de corte en el seguimiento a 15 años (1987 a 2002) de 928 varones, demostrando la aparición de SM en pacientes con aumento de IMC y otros 2 factores del síndrome. Los autores no encuentran relación de DE con el IMC elevado, sin embargo en las conclusiones del estudio entienden que la DE puede ser un signo centinela para modificar los hábitos de vida e intervenir en sujetos de bajo riesgo antes de desarrollar SM y enfermedad cardiovascular<sup>66</sup>.

Sin embargo no faltan estudios relacionando la DE con los diferentes grados de obesidad y los niveles descendentes de testosterona, desde el punto de vista orgánico, y según el análisis de SIEDI los niveles bajos de andrógenos (testosterona libre y total) y de SHBG se asociaban inversamente al IMC <sup>67, 68</sup> resultado que se repite en otros trabajos y en nuestra serie está asociado al perímetro abdominal. La obesidad visceral aumenta con la edad y se relaciona con niveles más bajos de testosterona y dihidrotestosterona.<sup>69</sup>

En el caso de la osteoporosis, pensamos que es una enfermedad de la menopausia, pero hay autores que promulgan que si en varones nos encontramos

con disminución de la densidad de ósea y otros factores de riesgo, sin causa aparente sería adecuado la valoración del déficit de testosterona.<sup>48,49</sup>

A nivel de sistema nervioso central, encontramos trabajos que apoyan el déficit de testosterona con alteraciones cognitivas en la enfermedad de Alzheimer y en la alteración vascular y demencia. Parece que el déficit de testosterona no sería solo una comorbilidad en estos pacientes con déficit neurológico sino podría ser un factor de riesgo.<sup>70, 71</sup>

Pero el vínculo patológico más relevante del déficit de testosterona, se establece con el Síndrome Metabólico (SM). Debido a esta relación con el síndrome metabólico multifactorial, y por otro, a su posible repercusión socioeconómica de las dos entidades clínicas, encontramos en la literatura que el número de diferentes estudios, artículos, guías y manuales por diferentes especialidades, son reflejo de la prevalencia del HIT y del SM, de su repercusión en la calidad de vida del varón adulto y de la importancia de la gestión asistencial de diferentes ámbitos clínicos como son la Atención Primaria, Endocrinología y las consultas de Urología/Andrología.

Como se ha comentado, la múltiple semiología clínica de estos pacientes, llevó en 2004 a un importante acuerdo por parte de International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM), la International Society of Andrology (ISA) y la European Association of Urology (EAU), y a varias publicaciones del Congreso de la ISA de Praga (febrero 2004), con las 15 recomendaciones fundamentales sobre el HIT (SDT) de gran ayuda para urólogos y otros clínicos relacionados con los pacientes susceptibles de padecer HIT.

Aunque el HIT está ampliamente descrito en su asociación a diferentes patologías urológicas y del Sd. Metabólico, es cierto que ha estado sometido a diversas críticas, respecto a su existencia, si se relaciona con alteración de variables como la edad y el perímetro abdominal, la disfunción eréctil y con patologías médicas como la intolerancia hidrogenocarbónica<sup>72</sup>, la dislipemia, claramente vinculados al diagnóstico de SM, y por otro lado respaldado por las propias herramientas validadas para detectar los síntomas pertenecientes al síndrome, como

son los cuestionarios St.LouisQuestionnaire, el cuestionario Aging Male Symptoms (AMS) y el International Index of Erectile Function 5 (IIEF-5) como más específico de los pacientes con clínica de disfunción eréctil, que comentaremos en el resto del trabajo.

Las alteraciones que orientan a la detección de patología claramente urológica, tienen su manifestación metabólica en la coexistencia con la diabetes mellitus <sup>67</sup> la alteración del perfil lipídico, el incremento de patología cardíaca y la vascular periférica, la pérdida de densidad ósea y sintomatología específica de otras esferas, como la psíquica con alteración del estado de ánimo, que podemos detectar en los pacientes por la historia clínica y los cuestionarios específicos.

Por ello, no hay que olvidar, que tanto la afectación de la esfera metabólica como la urológica pueden ser los síntomas centinelas del HIT, tanto en un sentido como en otro, y conociendo la prevalencia del síndrome HIT y siendo proactivos, podemos encontrar pacientes que vistos en consultas de urología nos van a llevar a sospechar patología cardíaca y/o metabólica, y viceversa, desde la consulta de atención primaria, para detectar patología urológica.

Y son los pacientes con déficit de testosterona de ambos ámbitos de consulta, lo que nos lleva a intentar buscar las diferencias entre ellos. Es por ello que el estudio del HIT es un vínculo profesional multidisciplinar clínico y de gestión.

Aunque el SM tuvo inicialmente problemas similares por la dificultad en su definición, se reconoce por parte de los grupos de expertos endocrinológicos-diabetólogos, para su definición e identificación, que de las diferentes entidades clínicas o alteraciones físico-químicas, es necesario la existencia de un perímetro abdominal mayor o igual a 94 cm y otros dos factores que pueden ser la alteración de la cifra de triglicéridos o HDL-colesterol, hipertensión arterial, hiperglucemia en ayunas o la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>73</sup>, etc.

|   |
|---|
| Definición de la OMS  |
| <p>Diabetes, IFP, IGT o resistencia a la insulina y al menos 2 de los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Relación cintura-cadera <math>&gt;0,90</math> en hombres o <math>&gt;0,85</math> en mujeres.</li> <li>2. Triglicéridos séricos <math>\geq 1,7</math> mmol/l o HDL colesterol <math>&lt;0,9</math> mmol/l en hombres y <math>&lt;1,0</math> mmol/l en mujeres.</li> <li>3. Presión arterial <math>\geq 140/90</math> mmHg</li> <li>4. Excreción de albúmina urinaria <math>&gt;20</math> ug/min o relación albúmina - creatinina <math>\geq 30</math> mg/g</li> </ol> <p>IFG; Glucosa de ayunas alterada<br/>IGT; Tolerancia a la glucosa alterada</p> |

Tabla 5. Criterios para definir el Síndrome Metabólico según OMS.<sup>74</sup>

|  |
|--|
| Nueva definición de la International Diabetes Federation (IDF)   |
| <p>Obesidad central (definido como circunferencia de cintura <math>\geq 94</math>cm para hombres caucásicos y <math>\geq 80</math>cm para mujeres caucásicas, con valores étnicos específicos para otros grupos)</p> <p>Más dos de los siguientes 4 factores:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nivel de triglicéridos (TG) elevados: <math>\geq 150</math> mg/dL (1,7 mmol/L), o tratamiento específico para esta anormalidad lipídica</li> <li>2. Colesterol HDL reducido: <math>&lt; 40</math> mg/dL (1,03 mmol/L) en hombres y <math>&lt; 50</math> mg/dL (1,29 mmol/L) en mujeres, o tratamiento específico para esta anormalidad lipídica</li> <li>3. Tensión arterial (TA) elevada: TA sistólica <math>\geq 130</math> o TA diastólica <math>\geq 85</math> mm Hg, o tratamiento de hipertensión previamente diagnosticada</li> <li>4. Glucosa plasmática en ayunas elevada <math>\geq 100</math> mg/dL (5,6 mmol/L), o diabetes tipo 2 previamente diagnosticada. Si la glucosa en ayunas es <math>&gt; 5,6</math> mmol/L o 100 mg/dL, la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) es fuertemente recomendada pero no es necesaria para definir la presencia del síndrome.</li> </ol> |

Tabla 6. Criterios para definir el Síndrome Metabólico según Federación Internacional de Diabetes (IDF).<sup>74</sup>

En esta definición, vemos que el perímetro abdominal es una variable que vincula los dos síndromes, pues forma parte del diagnóstico de SM y que en nuestro trabajo es una variable asociada al déficit hormonal.

Esta diversidad de alteraciones clínicas del SM, dificulta conocer su prevalencia, para lo cual la comunidad profesional utiliza los criterios de la OMS y los del grupo europeo para estudio de la resistencia a insulina (EGIR), que según éstos y confirmados por el estudio VIVA (Variability of insulina with visceral adiposity), estima la prevalencia del SM en 20% según la OMS, o del 15% según EGIR incrementándose con la edad.

Aunque no entraremos a fondo en el estudio de la valoración de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado; la resistencia a la insulina (RI) como parte del SM, definida como la disminución de la capacidad de la insulina en sus acciones biológicas en el hígado, tejido graso y músculo, identificada por diferentes métodos. Es consecuencia del insuficiente intento compensador de la célula Beta pancreática produciendo más insulina a largo plazo, tras detectar la falta de respuesta a la insulina por lo tejidos. La hiperinsulinemia acaba en intolerancia a hidratos de carbono y DM2.

Para conocer la RI, existen métodos complejos; siendo el "clamp euglicémico hiperinsulinémico" el patrón oro in vivo para estudio individual o de investigación, mientras que para estudios epidemiológicos se utiliza el método HOMA (Homeostasis Model Assessment)<sup>75</sup> que mediante fórmula matemática da una medida semicuantitativa de la sensibilidad a la insulina.

Es conocido que la RI favorece la DM2 y probablemente el estado de hiperglucemia e hiperinsulinemia compensadora que podría ser aterogénica<sup>76,77</sup> y que llevará a su relación con la enfermedad cardíaca, vinculando estos dos factores de riesgo metabólico entre sí, con el SM y en los pacientes con déficit de testosterona con el HIT, se comprueba un aumento de mortalidad en estos pacientes<sup>78</sup>. La obesidad de predominio central determinada por el perímetro de la cintura,<sup>79</sup> los hábitos de vida como el tabaquismo y sedentarismo<sup>80</sup>, pueden favorecer el déficit de testosterona y en conjunto la cardiopatía isquémica y a la RI, lo que apunta a que la modificación de los hábitos de vida llevaría a una modificación en la incidencia de cardiopatía. Encontramos diferentes trabajos que relacionan el déficit

de testosterona libre con coronariopatía y arterioesclerosis aórtica y mortalidad en episodios de infarto agudo de miocardio.<sup>81</sup>

Resumiendo, son innumerables los trabajos que relacionan los niveles hormonales, de SHBG, Insulina, etc, que llevan alteraciones del equilibrio homeostático, reflejándose en alteraciones metabólicas con hipogonadismo, diabetes, obesidad, envejecimiento, etc. de forma que el perfil bioquímico de estos pacientes es complejo.

Por tanto el síndrome metabólico (SM) se considera una entidad preocupante en el siglo XXI. Se han relacionado los niveles bajos de testosterona con la predisposición a padecer el SM<sup>82</sup> y en sentido contrario, padecer SM con el déficit de testosterona.<sup>83</sup>

Teniendo en cuenta que la enfermedad cardiovascular es considerada como una de las primeras causas de muerte en países desarrollados, y su estudio ha llevado a identificar y tratar los factores de riesgo metabólico, la patología cardiovascular lleva a identificar e intentar prevenir y tratar el conjunto de estos factores como integrantes del síndrome metabólico (SM) por lo que supone de condición médica de alto riesgo para la enfermedad cardíaca<sup>84</sup> y mortalidad<sup>85</sup>.

Curiosamente en referencia al estudio Massachusetts Male Aging Study (MMAS), siguieron durante 15 años a 1686 pacientes encontrando la mortalidad cardiovascular asociada al descenso de SHBG y dihidrotestosterona y la mortalidad respiratoria a los niveles bajos de testosterona libre.<sup>86</sup>

Al igual que encontramos relación de los bajos niveles de testosterona y SM, así mismo, ocurre con síntomas referidos en el cuestionario AMS, como el bajo tono vital, síntomas de alteración del estado de ánimo,...

Vemos que el déficit androgénico urológico, tiene múltiples relaciones y asociaciones con síndromes, el IMC, obesidad, SM<sup>87</sup>, síntomas de estado de ánimo, ..., repitiéndose en múltiples estudios urológicos y endocrinológicos<sup>88</sup>.

En nuestro caso, estudiamos tanto el efecto clínico derivado del déficit de la acción de la testosterona sintetizada, centrándonos en el ámbito andrológico-urológico, aunque afecte a diferentes esferas de la salud, fundamentalmente a la somática, sexual y psíquica y globalmente a la calidad de vida en el hombre maduro.

#### 1.4 HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS Y TRATAMIENTO.

En el HIT es fundamental conocer el valor de la testosterona, que es el dato clave del diagnóstico. Dado que existe variabilidad individual, se establecen los límites de normalidad en más de 12 nmol/L para testosterona total medida a primera de la mañana, o de testosterona libre calculada de 250-700pmol/L, los valores serán dudosos entre 8 y 12 nmol/L, y niveles serán bajos si es menor de 8 nmol/L. Es por tanto recomendable solicitar una 2ª medición y el valor de testosterona libre, si la primera es dudosa.

La testosterona total se mide analíticamente, recomendando solicitar también la SHBG junto con la albúmina, y cuando encontramos valores dudosos de la testosterona total, solicitar la testosterona libre que puede ser medida por diferentes métodos analíticos<sup>89</sup>, o mediante cálculo matemático (<http://www.issam.ch>)<sup>91</sup>.

Este último método, suele ser el más recomendado, considerándolo patológico por testosterona libre por debajo de 200 pmol/L, completándose con la medición normal de PRL y gonadotropinas, sospecharíamos el diagnóstico analítico de HIT.

Los métodos analíticos habituales usados para la medición de testosterona libre, suelen ser el radioinmunoanálisis y la cromatografía líquida de espectrometría de masas. Aunque existen diferencias de agudeza y precisión en los diferentes métodos, y los de inmunoanálisis pueden tener tendencia a valores sensiblemente menores de testosterona, éstos son capaces de diferenciar los varones eugonádicos de los hipogonádicos en relación a unos rangos de normalidad establecidos. Aunque este método, no sea adecuado para mujeres o varones prepúberes,<sup>92</sup> la elección del método en varones normalmente dependerá de los recursos habituales del laboratorio con que se trabaje.



En la bibliografía revisada la concordancia entre las técnicas fue cercana al 1 (0.903-1.138), pese a que encontramos algunos trabajos en los que la variabilidad en ambos tipos de técnicas fue entre un 15-20%. Este aspecto de la medición ha sido discutido por las diferentes sociedades profesionales (ISSAM) y se acordó recomendar el método matemático para obtener el valor de testosterona libre, siendo éste el método utilizado en el presente estudio.

Al evaluar el perfil hormonal debemos valorar al paciente de modo sistemático para realizar y descartar el diagnóstico diferencial de los diferentes cuadros de hipogonadismo, bien hipogonadotrópicos o hipergonadotrópicos, realizando las pruebas complementarias que fuesen necesarias.

Inicialmente buscaremos el origen primario, secundario o por resistencia a los andrógenos en órgano diana o el HIT.

En el hipogonadismo hipogonadotropo descartaremos causas idiopáticas; déficits parciales de GnRH o alteración genética de su receptor, déficit selectivo de LH o parcial de FSH como en el síndrome del eunuco fértil o deficiencias congénitas de múltiples hormonas hipofisarias, síndrome de Kallman por déficit hipotalámico, causas funcionales como el ayuno, ejercicio físico, enfermedades graves (estrés severo, sepsis,...)...No contaremos con el diagnóstico diferencial del hipogonadismo hipogonadotropo en pacientes que sea conocido su déficit hormonal desde el momento del nacimiento o del desarrollo y crecimiento, por motivos obvios al ser de inicio precoz, tampoco con pacientes con lesiones adquiridas que lleven a hipogonadismo hipogonadotropo, debidas a tratamiento médicos o quirúrgicos como radioterapia o cirugía del sistema nervioso central (SNC). En los casos de déficit hormonal hipotalámico-hipofisario serán remitidos a su especialista correspondiente. Si deberemos descartar a pacientes con hipogonadismo relacionado o atribuido al ayuno, ejercicio físico, enfermedades graves o crónicas (enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía, hepatopatías, Sd. Cushing, obesidad, hipotiroidismo,...) o por toma de medicamentos que contengan estrógenos, andrógenos, progestágenos o aumento en la producción de prolactina, ya que estas situaciones pueden llevar a hipogonadismo hipogonadotropo y pueden producir también hipogonadismo hipergonadotropo.

En el hipogonadismo hipergonadotrópico descartaremos a los pacientes con enfermedades testiculares bien adquiridas (infección o trauma testicular) o las congénitas (diferentes síndromes por alteración del receptor de gonadotropinas, alteraciones cromosómicas como el Klinefelter, Down o Noonan), alteraciones de la diferenciación sexual, de la alteración en la síntesis de esteroides, resistencia a andrógenos, que no formarán parte del cuadro clínico propio del HIT por su comienzo precoz, ni los pacientes con enfermedades crónicas severas no atribuibles al HIT.

Por tanto el HIT es una entidad por déficit de testosterona que puede compartir algunas comorbilidades con otros tipos de hipogonadismo pero con la característica de comenzar en el varón a partir de la 5ª ó 6ª década.

La sintomatología que nos hace sospechar al varón con HIT, puede afectar a la capacidad física y a las funciones mentales, y en muchos casos estos síntomas y signos no patognomónicos podrían solaparse con signos asociados al envejecimiento, si estos aparecen a partir de 7ª u 8ª década, sin embargo podrían aparecer en una edad anterior a la fase más avanzada de la vida, por ello en un varón no anciano podrían ser confundidos.

Siendo así, si preguntamos a los varones por encima de los 50 ó 55 años por ciertos síntomas y lo asociamos a un déficit analítico de testosterona nos debe hacer pensar en el HIT. Aunque de todos, los más llamativos son los del punto de vista andrológico y nos llevan con más facilidad a un diagnóstico de sospecha.

A nivel genital, los niveles de testosterona van asociados; por una parte al funcionamiento del endotelio y músculo liso de los cuerpos cavernosos<sup>93</sup> donde las sintetasas del óxido nitroso<sup>94</sup> y receptores alfa hacen posible las erecciones y por otra el deseo sexual. Por ello, la disfunción eréctil y la disminución de libido, por efecto del déficit hormonal genital, y en menos medida por su efecto en el sistema nervioso central, son dos síntomas claramente relacionados, encontrando estudios diferenciando cada síntoma para un nivel de testosterona.<sup>95</sup>

Resumiendo, podemos sospechar un HIT en un varón que presente diversos síntomas de la esfera sexual, de tipo osteomuscular y del estado de ánimo.

A continuación se muestra en una tabla una visión de estos síntomas.<sup>18</sup>

|  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| Osteoporosis                           | Dolor de espalda                     |
|  | Fracturas                            |
|  | Disminución de altura                |
| Composición corporal                   | Incremento de grasa                  |
|  | Lipomastia y ginecomastia            |
|  | Disminución del tejido magro         |
| Fuerza muscular                        | Atrofia muscular                     |
|  | Disminución de la fuerza             |
|  | Debilidad                            |
| Piel                                   | Sequedad                             |
|  | Pérdida de la sequedad sebácea       |
|  | Disminución del crecimiento de vello |
| Función sexual                         | Pérdida de libido                    |
|  | Disfunción eréctil                   |
| Anemia                                 | Fatiga crónica                       |
|  | Debilidad                            |
| Síntomas subjetivos y neurovegetativos | Hiperhidrosis                        |
|  | Sofocos                              |
|  | Aletargamiento                       |
|  | Pérdida de entusiasmo                |
|  | Apatía                               |
|  | Pérdida de autoconfianza             |
|  | Ansiedad                             |
|  | Depresión                            |
|  | Pérdida de perspectiva vital         |
|  | Trastornos del sueño                 |

Tabla 7. Resumen de sintomatología del Hipogonadismo de Inicio tardío

Para ayudar a la detección y cuantificación de la clínica asociada al déficit de testosterona, se desarrollaron diferentes cuestionarios basados en diferentes poblaciones como el Androgen Deficiency in Aging Male de la Universidad de St.Louis (ADAM), de una población de médicos y pacientes canadienses, que se consideraba diagnóstico si eran positivas las respuestas de la esfera sexual; referentes a la libido (preg.1) y la fuerza de las erecciones (preg.7) de un total de 10 preguntas. Era sensible (88%) pero poco específico (60%). En el cuestionario MMAS (Massachusetts Aging Male Study) se utilizaron 8 preguntas más otras 8 sobre síntomas relacionados con la actividad sexual con menor sensibilidad y especificidad. Por ello se desarrolló el AMS alemán (Aging Male Symptoms) autoadministrado, quedando en 17 ítems después de ser revisados más de 200 síntomas y posteriormente aplicado a una población alemana para establecer referencias. Actualmente es el más usado y es el que forma parte de nuestro trabajo.

Posteriormente podemos usar el IIEF-5 para valorar los pacientes con disfunción eréctil por ser este síntoma relevante en la mayoría de los estudios más actuales.

El cuestionario St.Louis, validado por las respuestas al mismo de 316 médicos canadienses y 34 pacientes vistos en la clínica St. Louis de disfunciones sexuales, consta de 10 preguntas, de las cuales la respuesta positiva a la 1 (“¿ha disminuido su apetencia sexual?”) y la 7 (“¿son sus erecciones menos potentes?”) como hemos dicho son muy relevantes, o la respuesta a más de 3 respuestas positivas del resto de preguntas, se consideran un resultado positivo del cuestionario<sup>96</sup>. No en vano, algunos grupos promueven su uso para predecir el déficit de testosterona y encuentran valores más bajos (testosterona libre) en pacientes con cuestionarios positivos.

Según este grupo, la diabetes mellitus y la edad tienen una relación significativa con el cuestionario de St.Louis. Con respecto a los niveles hormonales, la testosterona libre y la DHEA fueron significativamente más bajas. En el análisis multivariante la edad, testosterona libre y la diabetes estuvieron independientemente relacionadas con el cuestionario. En su trabajo el cuestionario tuvo una

sensibilidad del 84% y una especificidad del 36% para detectar el hipogonadismo bioquímico.<sup>97</sup> (Ver cuestionario en anexos)

Por las críticas a su exactitud se utiliza mayormente el cuestionario Aging Males Symptoms (AMS).

El cuestionario AMS autoadministrado, surgió con el objeto inicial de la valoración de la calidad de vida, consta de 17 preguntas que intentaba evaluar los síntomas no específicos que podrían pertenecer a diferentes patologías, entre individuos con diferentes enfermedades, y poder valorar su evolución en el tiempo. En el caso del HIT, valorar el diagnóstico y su respuesta a la terapia sustitutiva androgénica.

Es el más utilizado, para valorar la calidad de vida de los varones de edad avanzada, que podrían tener una disminución de los valores de testosterona<sup>98</sup>.

El cuestionario surgió evaluando más de 200 síntomas en más de 100 varones alemanes, tras el estudio estadístico de las variables posiblemente relacionadas con el proceso de envejecimiento se redujo a 17 items, los cuales se aplicaron a una muestra de la población alemana de 959 varones, para establecer los valores de referencia, quedando distribuidos en 3 dominios o esferas clínicas (osteomuscular, psíquica y sexual) y clasificados según su gravedad.<sup>99</sup>

Este marco clínico nosológico nos lleva a la necesidad de valorar la idoneidad de la administración de un tratamiento que solucione el problema de salud y mejore las alteraciones analíticas y clínicas, teniendo en cuenta; tanto la indicación clara del tratamiento sustitutivo con testosterona, su forma de administración idónea, sus contraindicaciones absolutas y relativas y las características clínicas de los pacientes en cuanto a sus comorbilidades, que hacen necesario un seguimiento clínico y analítico.<sup>100</sup>

En la bibliografía existen alternativas al tratamiento con testosterona con citrato de clomifeno (50mg/d durante 50 días)<sup>101,102</sup>, pero no lo consideramos un tema a tratar en nuestro trabajo y la experiencia médica se decanta por la terapia sustitutiva con la testosterona.

Podemos plantear el tratamiento sustitutivo hormonal al paciente con diagnóstico sintomático de HIT, y habiendo comprobado cifras de testosterona total, o preferiblemente de testosterona libre, bajas.<sup>103</sup>

El objetivo terapéutico, será restaurar los niveles de testosterona a nivel fisiológico para conseguir los beneficios clínicos sobre la sexualidad, las manifestaciones osteomusculares, psíquicas y calidad de vida medida en cuestionarios<sup>104</sup> con la administración de testosterona parenteral, oral o transdérmica, teniendo en cuenta algunas consideraciones respecto del mismo.<sup>105</sup>

Para iniciar un tratamiento es recomendable que lo haga un médico experimentado, y para ello es de utilidad seguir las recomendaciones de los expertos de la ISA (International Society of Andrology) y de la EAU (European Association of Urology) relacionadas con el tratamiento sustitutivo. (Recomendaciones de 5<sup>a</sup> a 15<sup>a</sup>).<sup>106</sup>

Si bien es cierto que los niveles terapéuticos de testosterona adecuados no son bien conocidos, en las EAU Guidelines (Guías de la Asociación Europea de Urología) el comité de expertos, recomienda llegar a unos niveles de testosterona total en el rango de valores medios y bajos de un varón joven (entre 8-12nmol/lto), evitando los niveles por encima de los considerados normales (hasta 30 nmol/lto).

El efecto beneficioso tras la administración transdérmica sobre la disfunción eréctil (DE) ha sido demostrado en diferentes metanálisis, al igual que al regular la actividad de la 5PDE (fosfodiesterasa 5) y de la NOS (óxido nítrico sintetas) en pacientes en los que el tratamiento para DE con inhibidores de 5PDE no obtienen beneficio terapéutico pueden mejorar la función eréctil y la libido<sup>107,108,109</sup> y en pacientes con enfermedad cardiovascular la testosterona podría tener un efecto antiaterogénico.<sup>110</sup>

Los efectos sobre órganos diana como el sistema osteomuscular, hace que incremente la densidad ósea, disminuye el número de fracturas óseas, aumenta la masa corporal magra y disminuye la grasa corporal total, reflejándose en mejora de la fuerza muscular y bienestar. Las alteraciones metabólicas frecuentemente asociadas como la diabetes, también se ve mejorada.<sup>111</sup>

Es importante antes de iniciar el tratamiento realizar un anamnesis completa, exploración física adecuada, estudio analítico general y metabólico y que el seguimiento del tratamiento lo realice un médico experimentado.

La forma de administración sustitutiva de testosterona natural ha sido habitualmente intramuscular y transdérmica,<sup>112</sup> aunque están también disponibles en vía oral, con buenos resultados,<sup>113</sup> o nasal que aunque parece eficaz los estudios actuales carecen de suficiente número de pacientes.<sup>114</sup>

La vía parenteral puede tener una vida media corta, de 2-4 semanas mediante enantato o cipionato de testosterona y aunque tiene un pico inicial supra-fisiológico, mantiene su efecto 2-3 semanas tras comenzar a descender entre los 10-14 días, o larga de 12 semanas con undecanoato de testosterona manteniendo la testosterona en rangos fisiológicos y evita picos supra-fisiológico<sup>115</sup> y con perfil de seguridad

| Formulación y Régimen   | Farmacocinética   | DHT y E2  | Ventajas   | Desventajas  |
|---|---|---|--|--|
| <b>INTRAMUSCULAR</b>  |   |   |  |  |
| -Enantato o cipionato T<br>-150-200mg IM cada 2 S ó 75-100mg/S  | Posterior a una inyección los niveles séricos de T aumentan a rangos supra-fisiológicos y después declinan gradualmente a rangos infra-fisiológicos al final del intervalo de la dosis                                  | DHT y E2 aumentan en niveles proporcionales al aumento de T<br>T:DHT y T:E2 proporciones no cambian | Corrige síntomas de deficiencia de andrógenos. Relativamente económico. Flexibilidad en la dosis | Requiere inyección intramuscular. Hay picos (supra e infra-fisiológicos) en los niveles plasmáticos de T                     |
| -T Undecanoato Inyectable de acción prolongada.*<br>-Regimen Europeo: 1000mg IM, seguido por 1000mg a la 6ª Semanay 1000mg cada 10-14 Semanas | Cuando es administrado con ácido oleico, la T undecanoato es absorbida a través del sist. Linfático, con bypass del sistema portal. Variación considerable en el mismo individuo en diferentes días, y entre individuos | Proporción DHT:T aumenta  | Conveniencia de administración oral  | No aprobado para uso en EE.UU. Variabilidad en respuesta clínica, variables niveles serológicos de T y alta proporción DHT:T |

Tabla 8. Preparados para tratamiento con testosterona

| TRANSDÉRMICO  |   |   |  |  |
|---|---|---|--|--|
| -1% Gel Testosterona*<br>- tubos y surtidores 5-10g<br>( tubo gel contiene 50-100mg T por día)                            | Restaura los valores de T y E2 a niveles fisiológicos masculinos                          | Niveles séricos de DHT son mayores y la proporción T:DHT son menores en Hombres con hipogonadismo que H eugonadales | Corrige síntomas de deficiencia de andrógenos. Flexibilidad en dosis. Fácil aplicación. Buena tolerabilidad de la piel | Potencial transferencia compañera / hijos por contacto directo piel a piel. Irritación de la piel en pequeños porcentajes. Niveles moderadamente aumentados de DHT   |
| -Parches Transdérmicos de T<br>- 1 o 2 parches, diseñados para aportar 5-10mg T en 24hrs. Aplicado en zonas de no presión | Restaura los niveles de T, DHT y E2 a niveles fisiológicos masculinos                     | T:DHT y T:E2 en niveles fisiológicos masculinos.  | Fácil aplicación. Corrige síntomas de deficiencia de andrógenos  | Niveles Serológicos de T en algunos hombres en el rango inferior normalidad. Estos pueden requerir 2 parches día. Irritación de la piel ocurre frecuentemente. Irritación de la piel en algunos pacientes. |
| Testosterona en parches adhesivos<br>-2 x 60cm <sup>2</sup> parches, entregando aprox 4,8mg T/día                         | Restaura los niveles séricos de T, DHT y E2 a rangos fisiológicos                         | T:DHT y T:E2 se encuentran en rangos fisiológicos   | Dura 2 días  |  |
| VÍA ORAL  |   |   |  |  |
| -Bucal (Cápsulas T)<br>-30mg liberación controlada, tabletas bioadhesivas 2 veces al día                                  | Absorbidos por la mucosa oral   | Normaliza niveles serológicos de T y DHT en hombres con hipogonadismo   | Corrige síntomas de deficiencia de andrógenos  | Problemas gingivales en 16 % de los hombres en tratamiento.  |
| SUBCUTÁNEO  |   |   |  |  |
| -Pellets T<br>-3-6 pellets implantados SC. Dosis y régimen según fórmula  | Piek serológico de T al mes, y después niveles normales 3-6 meses dependiendo formulación | T:DHT y T:E3 proporciones no varían   | Corrige síntomas de deficiencia de andrógenos  | Requiere inserción quirúrgica. Pueden salirse espontáneamente.   |

Tabla 8. Preparados para tratamiento con testosterona.<sup>116</sup> (continuación)



En general, estará contraindicado en pacientes con cáncer de próstata, valores de PSA elevado <sup>117</sup>, cáncer de mama, policitemia, síndrome de apnea del sueño (SAOS), alteración cardíaca severa o clínica obstructiva del tracto urinario inferior severa. Aunque encontramos estudios que ponen en entredicho los conocimientos al respecto e incluso las recomendaciones de ISA y EAU <sup>118</sup>, es prudente pensar que el tratamiento sustitutivo requiere de una vigilancia por expertos.

Pero nos interesa conocer la prevalencia del síndrome de hipogonadismo de inicio tardío en nuestro medio.



## **2- HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**



## 2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

La prevalencia del hipogonadismo de inicio tardío es significativa en nuestro medio y se correlaciona con perfiles de pacientes conocidos en las consultas de atención urológica especializada y de atención primaria que pueden actuar como indicadores de su presencia.

## 2.2 OBJETIVO.

### Objetivo principal

1. Conocer la prevalencia del Hipogonadismo de inicio tardío en la consulta de atención especializada (Urología-Andrología; UA) y en los pacientes de las consulta de Atención Primaria (AP), definidos por la presencia de un valor de testosterona inferior a 8 nmol/l (hipogonadismo bioquímico) y una puntuación superior a 27 en el cuestionario AMSS (hipogonadismo clínico).

### Objetivos secundarios

1. Describir los perfiles de pacientes que se asocian con la presencia de un hipogonadismo de inicio tardío en las consultas de atención urológica especializada y de atención primaria analizando su expresión diferencial como posibles indicadores de su presencia. Los perfiles se definen por enfermedades o motivos de consulta habituales en ambos medios: síndrome metabólico, HBP, disfunción eréctil, enfermedad cardiovascular y otras.
2. Analizar si existen signos o síntomas aislados que se correlacionen significativamente con la presencia de un hipogonadismo de inicio tardío.
3. Explorar si existen hábitos tóxicos o condiciones patológicas específicas que se correlacionen con la presencia de un hipogonadismo tardío.



## **3. MATERIAL Y MÉTODO**





## TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, transversal y descriptivo.

### 3.1 PROTOCOLO DEL ESTUDIO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se seleccionó una muestra de pacientes atendidos en las consultas de Urología (Área de salud 6) y de Atención Primaria (Área de Molina del Segura) entre febrero de 2010 hasta abril de 2011, de acuerdo al cumplimiento de los criterios de selección establecidos, tras haber informado convenientemente a los pacientes acerca del estudio y obtenido la consiguiente firma del documento de Consentimiento informado.

Los pacientes fueron seleccionados de forma consecutiva en cada ámbito para minimizar los sesgos y lograr una muestra representativa.

Se registró la fecha de la visita médica, tipo de consulta a la que acude, fecha de firma del consentimiento informado y se confirmó que cumplían los criterios de selección.

A los pacientes se les realizó una historia clínica completa de acuerdo a práctica habitual en ambos ámbitos asistenciales, exploración física y se complementó con un perfil analítico hormonal (Testosterona total y libre, SHBG, albúmina, LH, FSH, Prolactina, Estradiol y s-DHEA) y cualquier otra medida general que se considerase necesaria o de utilidad (función renal, hepática, perfil lipídico).

Los datos fueron registrados en un cuaderno de recogida de datos y transcritos a una base de datos electrónica. Los datos no encontrados se registrarán como "ND=No disponible o NA=No aplica".

#### - CRITERIOS DE SELECCIÓN

##### Criterios de Inclusión:

1. Obtención de consentimiento informado escrito
2. Varón mayor de 55 años que acude a consulta de Atención Primaria o de Urología como primera visita o sucesiva.

### Criterios de Exclusión:

1. Paciente previamente diagnosticado de hipogonadismo
2. Padecer alguna enfermedad crónica severa: insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal crónica, hepatopatía severa, neoplasia, etc. que pueden influir de manera secundaria en los niveles plasmáticos de testosterona.

### 3.2 DEFINICIÓN DE HIPOGONADISMO

Consideramos la definición de hipogonadismo sintomático como la presencia de déficit bioquímico de testosterona coexistiendo con síntomas según la puntuación del cuestionario Aging Male Symptoms Scale (AMSS). Distinguimos pues entre un hipogonadismo bioquímico y otro clínico.

Hipogonadismo bioquímico o analítico. El valor de testosterona total debe ser inferior a 8 nmol/L (o <231 ng/dL), y en caso de encontrar valores dudosos de testosterona total, considerados entre 8-12 nmol/L (o entre 231 ng/dL-346 ng/dL), analizaremos el valor de testosterona libre analítica o calculada (calculadora de ISSAM), teniendo en cuenta la SHBG y la albúmina.

Hipogonadismo clínico. Al anterior, debe asociarse una puntuación del AMSS debe ser de al menos 27.

### 3.3 VARIABLES ANALIZADAS

#### a. antropométricas

-Edad; medida en años en valor absoluto según el momento en que acudió a la consulta médica.

-Peso; medido en kilogramos en valor absoluto con la báscula propia de la consulta. No se usan decimales

-Talla; medida en centímetros con cinta métrica manual.

-IMC autocalculado; peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros. Siendo normal el menor de 25, sobrepeso entre 25 y 29.9 y obesidad si es mayor o igual a 30.

-Diámetro de cintura; medida en centímetros con cinta métrica manual.

b. clínicas referidas a enfermedades y tratamientos

-Enfermedades urológicas y de patología común; enfermedades referidas por el paciente durante la consulta médica y datos de la exploración física urológica.

-Hábitos tóxicos; tabaquismo (ser fumador, no fumador o exfumador), tomar bebidas alcohólicas o no, tomar otras drogas o no.

-Antecedentes quirúrgicos; intervenciones quirúrgicas referidas por el paciente.

-Tratamientos farmacológicos referidos.

c. analíticas

-Valor de testosterona total; medido en ng/dl ó nmol/L con dos decimales. Considerando hipogonádico si el valor de testosterona total es < de 8nmol/l o < de 231ng/dl.

-Valor de SHBG; medido en nmol/L con dos decimales.

-Valor de albúmina; medido en gr/L con dos decimales.

-Valor de testosterona libre calculada; calculada en ng/dl con dos decimales, mediante la calculadora disponible en la página web de ISSAM (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>)

-Valor de hormona luteotrófica (LH); medida en UI/L con dos decimales.

-Valor de hormona folículo-trófica (FSH); medida en UI/L con dos decimales.

-Valor de prolactina (PRL); medida en miliUI/L con dos decimales.

-Valor de estradiol; medido en picogramos/mL con dos decimales.

-Valor de Sulfato de dehidroepiandrosterona (s-DHEA); medido en microgramos/cL con dos decimales.

Todas mediciones analíticas sanguíneas se realizaron en el laboratorio de análisis clínicos de Hospitañ General Universitario Morales Meseguer.

d. respuestas de los cuestionarios

- Aging Male Symptoms Scale (AMSS).
- International Index Erectil Function 5 (IIEF-5).

Se considera patológico un valor superior a 27 en el cuestionario AMSS, y de disfunción eréctil si se obtiene menos de 21 puntos en IIEF-5.

El AMSS cuantifica el efecto de los síntomas en varones de edad avanzada. Estos 17 ítems son evaluados por el propio paciente, indicando a cada pregunta el nivel de sintomatológico para cada una de las situaciones planteadas, siendo el valor 0 equivalente a "sin síntomas" y el valor 5 equivalente a "Síntomas extremadamente severos".

1="sin síntomas", 2="Síntomas Leves", 3="Síntomas Moderados", 4="Síntomas Graves", 5="Síntomas Muy Graves".

El cuestionario AMSS se puede dividir en 3 sub-escalas o dimensiones referidas a los síntomas: La escala Psicológica, la escala Somato-vegetativa y la Escala sexual

| Valoración AMSS     | Puntuaciones totales | Síntomas psicológicos | Síntomas Psi-mato-vegetativos | Síntomas So-Sexuales |
|---------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------------|----------------------|
| No padecen síntomas | 17 - 26              | 5                     | 7 - 8                         | 5                    |
| Leve                | 27 - 36              | 6 - 8                 | 9 - 12                        | 6 - 7                |
| Moderada            | 37 - 49              | 9 - 11                | 13 - 18                       | 8 - 10               |
| Severa              | 50 - 85              | 12 - 25               | 19 - 35                       | 11 - 25              |

Tabla 9. Clasificación de la gravedad de afectación según la valoración de síntomas de cuestionario AMSS

### 3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se creó una base de datos estructurada de acuerdo con las variables consideradas.

Para el cálculo del tamaño muestral utilizamos el programa estadístico G-Stat 2.0. Asumimos un error alfa de 0,05 y un error beta de 0,2 para un contraste de dos colas. Consideramos un porcentaje máximo de pérdida de pacientes del 20%. El tamaño muestral necesario para obtener contraste de hipótesis entre los escenarios a considerar fue de 208 pacientes distribuidos en ambos grupos: urología y atención primaria.

#### Estadística descriptiva

Procedimos a obtener los distintos estadísticos descriptivos:

- Variables cuantitativas: media, mediana, intervalos de confianza, desviación típica y
- Variables categóricas: frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

En las variables continuas evaluamos su ajuste a la normalidad con el test de Shapiro-Wilks.

#### Estadística comparativa. Análisis univariante

Para la asociación de variables cualitativas se empleó la prueba F-Fisher/Test  $X^2$  realizando tablas de contingencia 2x2.

Para el estudio comparativo de variables continuas se empleó el test T de Student si se ajustaban a una distribución normal y el test de Mann-Whitney si las variables seguían una distribución no paramétrica.

#### Estadística comparativa. Análisis multivariante

Realizamos un análisis multivariante de regresión múltiple sobre la variable continua del nivel de testosterona con método de estimación por etapas paso a paso (stepwise). Se han introducido en el modelo diferentes variables independientes, cuantitativas y cualitativas. Así, hemos tratado de construir un

modelo explicativo de la ocurrencia del hipogonadismo de inicio tardía en función de una serie de variables independientes explicativas.

Además, hemos llevado a cabo regresión logística binaria multivariante para predecir resultados de variables dicotómicas (hipogonadismo si/no). A partir de sus coeficientes de regresión (beta) de las variables independientes introducidas en el modelo, obteniendo la odds ratio de cada una.

Posteriormente describimos los resultados de los cuestionarios validados autoadministrados para el diagnóstico; el "Aging Male Symptoms Selfassessment" (AMSS) y su relación con los valores de testosterona por debajo de 8 nmol/l.

Conociendo la prevalencia analítica de déficit de testosterona y los resultados de los cuestionarios, obtenemos el objetivo principal del trabajo; la prevalencia del Hipogonadismo de Inicio Tardío (HIT) en nuestro medio, que según los criterios establecidos para este trabajo, serían del valor de testosterona por debajo de 8 nmol/lto y una puntuación superior a 27 en el cuestionario AMSS

## **4.RESULTADOS**





#### 4.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

La muestra global está constituida 208 pacientes. De éstos, el 51% (107 pacientes) pertenecían a Atención Primaria (muestra; AP) y el 48% (101 pacientes) a la consulta de Urología-Andrología (muestra; URO) por lo que la muestra tiene un número similar en los dos ámbitos de trabajo.

#### 4.2. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y FÍSICAS. HÁBITOS HIGIÉNICO-DIETÉTICOS.

##### 4.2.1. Edad Media

La edad media fue de 68 años (67,8 años en AP y 69,5 en URO). El 87% de los pacientes de AP eran menores de 75 años, en comparación con el 76% de los de URO. Un 24% de pacientes en URO fueron mayores de 75 años frente al 12.50% en AP, sin resultar en diferencias estadísticamente significativas

|                      |       | N      | Media        | Sd      | IC95-Low | IC95-Up       | Mín.  | Mediana | Max.  |
|----------------------|-------|--------|--------------|---------|----------|---------------|-------|---------|-------|
| Edad paciente (años) | AP    | 104    | <b>67.89</b> | 6.70    | 66.59    | 69.20         | 55.00 | 67.00   | 87.00 |
|                      | UA    | 100    | <b>69.54</b> | 8.06    | 67.94    | 71.14         | 55.00 | 68.00   | 89.00 |
|                      | Total | 204    | <b>68.70</b> | 7.43    | 67.68    | 69.73         | 55.00 | 68.00   | 89.00 |
| Variable             |       | Test   |              | P Valor |          | Significación |       |         |       |
| Edad paciente (años) |       | T-Test |              | 0.11381 |          | -             |       |         |       |

Tabla 10. Edad media de los pacientes por tipo de consulta y de la serie global

| Edad categorizada (años) | Tipo de consulta |              |         |              | Total         |        |
|--------------------------|------------------|--------------|---------|--------------|---------------|--------|
|                          | AP               |              | UA      |              | N             | %      |
|                          | N                | %            | N       | %            |               |        |
| 55-65 años               | 43               | 41.35        | 36      | 36.00        | 79            | 38.73  |
| 66-75 años               | 48               | 46.15        | 40      | 40.00        | 88            | 43.14  |
| 75+ años                 | 13               | <b>12.50</b> | 24      | <b>24.00</b> | 37            | 18.14  |
| Total                    | 104              | 100.00       | 100     | 100.00       | 204           | 100.00 |
| Variable                 | Test             |              | P Valor |              | Significación |        |
| Edad categorizada (años) | Fisher           |              | 0.10170 |              | -             |        |

Tabla 11. Edad media de los pacientes por grupos de edad en las 3 series.

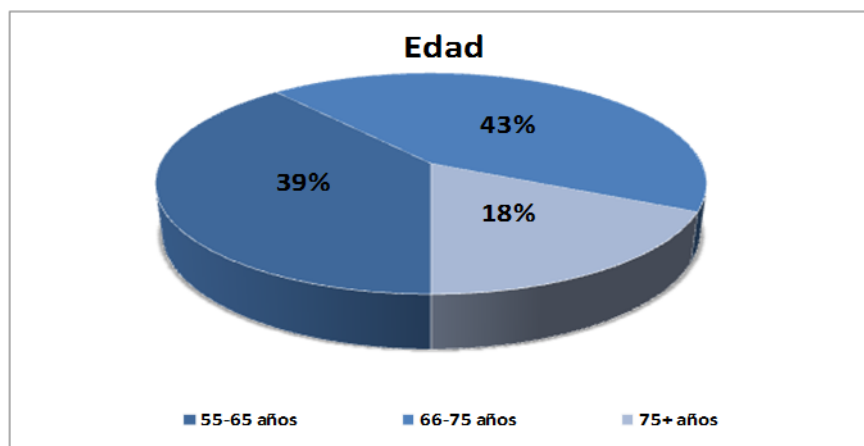


Figura 4. Distribución de la muestra global por rangos de edad.

#### 4.2.2. Exploración física y Hábitos higiénico-dietéticos

El IMC (peso/talla<sup>2</sup>) medio de los participantes, fue 28.9, sin encontrar diferencias entre los 2 grupos.

En la obesidad clasificada por el IMC, obtuvimos que el 51% de los pacientes tenían sobrepeso (IMC entre 25 y 29.9) y el 31% fueron clasificados como obe

tos (IMC > 29,9). La proporción de obesos fue superior en AP (34,58%) que en UA (27,7%) sin encontrar diferencias significativas.

|                       | Tipo de consulta |              |         |              |               |              |
|-----------------------|------------------|--------------|---------|--------------|---------------|--------------|
|                       | AP               |              | URO     |              | Total         |              |
|                       | N                | %            | N       | %            | N             | %            |
| IMC kg/m2             |                  |              |         |              |               |              |
| Infrapeso: < 18,5     | .                | 0.00         | .       | 0.00         | .             | 0.00         |
| Normal: 18,5 a 24,99  | 13               | 12.15        | 22      | 21.78        | 35            | 16.83        |
| Sobrepeso: 25 a 29,99 | 57               | 53.27        | 51      | 50.50        | 108           | 51.92        |
| Obesidad: >=30        | 37               | <b>34.58</b> | 28      | <b>27.72</b> | 65            | <b>31.25</b> |
| Total                 | 107              | 100.00       | 101     | 100.00       | 208           | 100.00       |
| Variable              | Test             |              | P Valor |              | Significación |              |
| IMC kg/m2             | Fisher           |              | 0.16410 |              | -             |              |

Tabla 12. Porcentaje de obesos según valor de IMC en las 3 series

Para clasificar la obesidad víscero abdominal, según el perímetro abdominal, un 24,75% de los pacientes fueron considerados no obesos en URO, mientras que esto solo ocurrió en el 8.4% de los pacientes de AP. El porcentaje de obesos fue claramente superior en AP ( 57.01%) frente a UA (27.72%) siendo estas diferencias entre ambos estadísticamente significativas.

|                    | Tipo de consulta |        |         |        |               |        |
|--------------------|------------------|--------|---------|--------|---------------|--------|
|                    | AP               |        | URO     |        | Total         |        |
|                    | N                | %      | N       | %      | N             | %      |
| Obesidad Abdominal |                  |        |         |        |               |        |
| Normal:<94cm       | 9                | 8.41   | 25      | 24.75  | 34            | 16.35  |
| Límite:94-102cm    | 37               | 34.58  | 48      | 47.52  | 85            | 40.87  |
| Obesidad:>102cm    | 61               | 57.01  | 28      | 27.72  | 89            | 42.79  |
| Total              | 107              | 100.00 | 101     | 100.00 | 208           | 100.00 |
| Variable           | Test             |        | P Valor |        | Significación |        |
| Obesidad Abdominal | Fisher           |        | 0.00000 |        | *             |        |

Tabla 13. Porcentaje de obesos según valor del perímetro abdominal en las 3 series

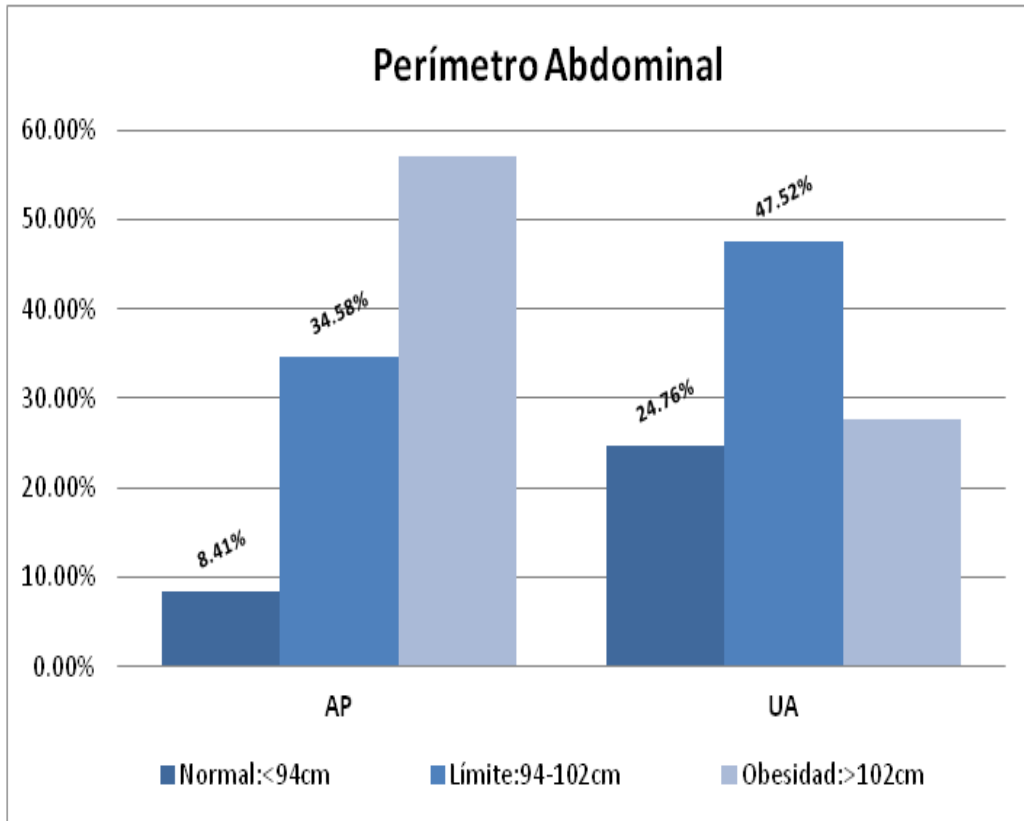


Figura 5. Porcentaje de obesos según valor del perímetro abdominal en las 2 series

En cuanto al diámetro medio de cintura, fue mayor en AP (104,5cm) frente al de los pacientes de URO (98,5cm) encontrando diferencias e.s.( $p < 0.0001$ ) y según el modelo multivariante empleado por cada centímetro de más se reducen los niveles de testosterona en 7,3 ng/dl.

|                          |       | IC95- |        |         |          |               |        |         |        |
|--------------------------|-------|-------|--------|---------|----------|---------------|--------|---------|--------|
|                          |       | N     | Media  | Sd      | IC95-Low | Up            | Mín.   | Mediana | Max.   |
| Peso (kg)                | AP    | 107   | 81.71  | 12.23   | 79.37    | 84.06         | 55.00  | 80.00   | 115.00 |
|                          | URO   | 101   | 79.97  | 12.73   | 77.45    | 82.48         | 53.00  | 79.50   | 140.00 |
|                          | Total | 208   | 80.87  | 12.47   | 79.16    | 82.57         | 53.00  | 80.00   | 140.00 |
| Talla(cm)                | AP    | 107   | 167.40 | 6.65    | 166.13   | 168.68        | 149.00 | 168.00  | 187.00 |
|                          | URO   | 101   | 168.18 | 9.61    | 166.28   | 170.08        | 100.00 | 170.00  | 198.00 |
|                          | Total | 208   | 167.78 | 8.21    | 166.66   | 168.90        | 100.00 | 168.50  | 198.00 |
| IMC kg/m2                | AP    | 107   | 29.13  | 3.83    | 28.40    | 29.87         | 21.22  | 28.73   | 40.75  |
|                          | URO   | 101   | 28.70  | 8.26    | 27.07    | 30.33         | 20.45  | 27.68   | 100.00 |
|                          | Total | 208   | 28.92  | 6.37    | 28.05    | 29.79         | 20.45  | 28.22   | 100.00 |
| Perímetro de cintura(cm) | AP    | 107   | 104.54 | 8.67    | 102.88   | 106.20        | 86.00  | 104.00  | 127.00 |
|                          | URO   | 101   | 98.53  | 9.33    | 96.69    | 100.38        | 65.00  | 98.00   | 125.00 |
|                          | Total | 208   | 101.63 | 9.47    | 100.33   | 102.92        | 65.00  | 100.00  | 127.00 |
| Variable                 |       |       | Test   | P Valor |          | Significación |        |         |        |
| Peso (kg)                |       |       | T-Test | 0.31317 |          | -             |        |         |        |
| Talla(cm)                |       |       | T-Test | 0.49689 |          | -             |        |         |        |
| IMC kg/m2                |       |       | T-Test | 0.62488 |          | -             |        |         |        |
| Perímetro de cintura(cm) |       |       | T-Test | 0.00000 |          | *             |        |         |        |

Tabla 14. Resumen de medias de exploración física en las 3 series.

En cuanto al tabaquismo y el consumo de alcohol, el 16% de los pacientes eran fumadores, sin encontrar diferencias entre los 2 grupos. Si hubo diferencias en los pacientes que referían “no haber fumado nunca” ( $p < 0.038$ ) en el grupo de URO (45%) frente a AP (28%)

|            | Tipo de consulta |              |         |              |                           |              |
|------------|------------------|--------------|---------|--------------|---------------------------|--------------|
|            | AP               |              | URO     |              | Total                     |              |
|            | N                | %            | N       | %            | N                         | %            |
| Tabaquismo |                  |              |         |              |                           |              |
| No Fumador | 31               | 28.97        | 46      | 45.54        | 77                        | 37.02        |
| Ex fumador | 57               | 53.27        | 39      | 38.61        | 96                        | 46.15        |
| Fumador    | 19               | <b>17.76</b> | 16      | <b>15.84</b> | 35                        | <b>16.83</b> |
| Total      | 107              | 100.00       | 101     | 100.00       | 208                       | 100.00       |
| Variable   | Test             |              | P Valor |              | Significación estadística |              |
| Tabaquismo | Fisher           |              | 0.03860 |              | *                         |              |

Tabla 15. Porcentajes de fumadores en las 3 series

Consumían alguna bebida alcohólica más de la mitad de los pacientes (56%) y encontramos diferencias significativas respecto al consumo de bebidas alcohólicas entre los 2 grupos, con mayor proporción de pacientes consumidores en el ámbito de la AP (71,9% vs 40,5%).

|          | Tipo de consulta |              | URU     |              | Total         |              |
|----------|------------------|--------------|---------|--------------|---------------|--------------|
|          | N                | %            | N       | %            | N             | %            |
| Alcohol  |                  |              |         |              |               |              |
| Sí       | 77               | <b>71.96</b> | 41      | <b>40.59</b> | 118           | <b>56.73</b> |
| No       | 30               | 28.04        | 60      | 59.41        | 90            | 43.27        |
| Total    | 107              | 100.00       | 101     | 100.00       | 208           | 100.00       |
| Variable | Test             |              | P Valor |              | Significación |              |
| Alcohol  | Fisher           |              | 0.00001 |              | *             |              |

Tabla 16. Porcentajes de consumo de bebidas alcohólicas en las 3 series.

Encontrando encontramos diferencias significativas respecto al consumo de bebidas alcohólicas entre los 2 grupos, con mayor proporción de pacientes consumidores en el ámbito de la AP (71,9% vs 40,5%).

### 4.3. ENFERMEDADES.

#### 4.3.1. Enfermedades urológicas

La patología urológica más frecuente fue la hiperplasia benigna de próstata (HBP) con el 47,6% seguida de disfunción eréctil (DE) del 21,6%.

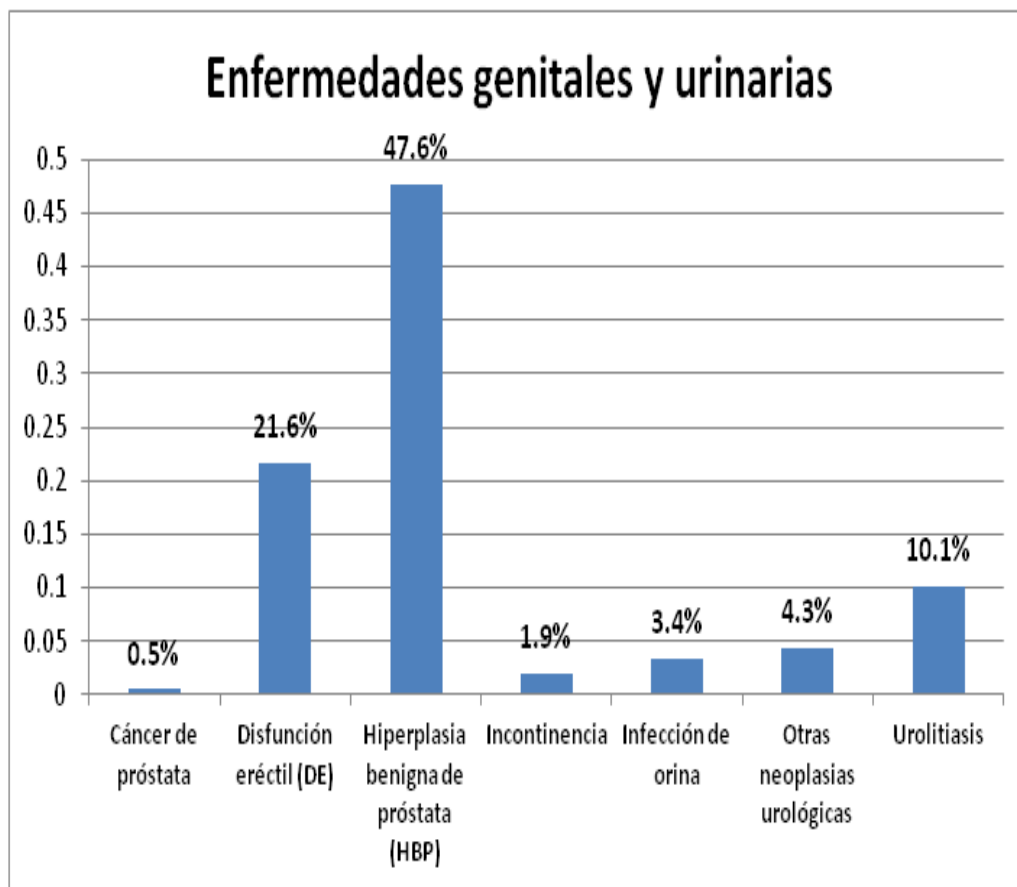


Figura 6. Porcentaje de enfermedades genitales y urológicas en la serie global.

| Enfermedades genitales y urológicas |        |         |                  |     |    |       |
|-------------------------------------|--------|---------|------------------|-----|----|-------|
| Item                                | Test   | P Valor | Tipo de consulta | N   | n  | %     |
| Cáncer de próstata                  | Fisher | 0.48558 | AP               | 107 | 0  | 0.00  |
|                                     |        |         | URO              | 101 | 1  | 0.99  |
| Disfunción eréctil                  | Fisher | 0.00000 | AP               | 107 | 8  | 7.48  |
|                                     |        |         | URO              | 101 | 37 | 36.63 |
| HBP                                 | Fisher | 0.00016 | AP               | 107 | 37 | 34.58 |
|                                     |        |         | URO              | 101 | 62 | 61.39 |
| Incontinencia                       | Fisher | 0.62199 | AP               | 107 | 3  | 2.80  |
|                                     |        |         | URO              | 101 | 1  | 0.99  |
| Infección de orina                  | Fisher | 1.00000 | AP               | 107 | 4  | 3.74  |
|                                     |        |         | URO              | 101 | 3  | 2.97  |
| Otras neoplasias urológicas         | Fisher | 0.00124 | AP               | 107 | 0  | 0.00  |
|                                     |        |         | URO              | 101 | 9  | 8.91  |
| Urolitiasis                         | Fisher | 0.49216 | AP               | 107 | 9  | 8.41  |
|                                     |        |         | URO              | 101 | 12 | 11.88 |

Tabla 17. Porcentaje de enfermedades urológicas en las 3 series y prueba T-Fisher

#### 4.3.2. Enfermedades comunes

Se estimó la prevalencia de las comorbilidades de los pacientes en relación a enfermedades comunmente atendidas en AP que pudiesen servir para establecer perfiles de pacientes asociados al hipogonadismo.

La HTA en más de la mitad de los pacientes, la hipercolesterolemia y la diabetes en más de un tercio cada una, fueron las enfermedades generales más frecuentes entre todos los participantes en el estudio, y en los pacientes de AP respecto de los de URO.



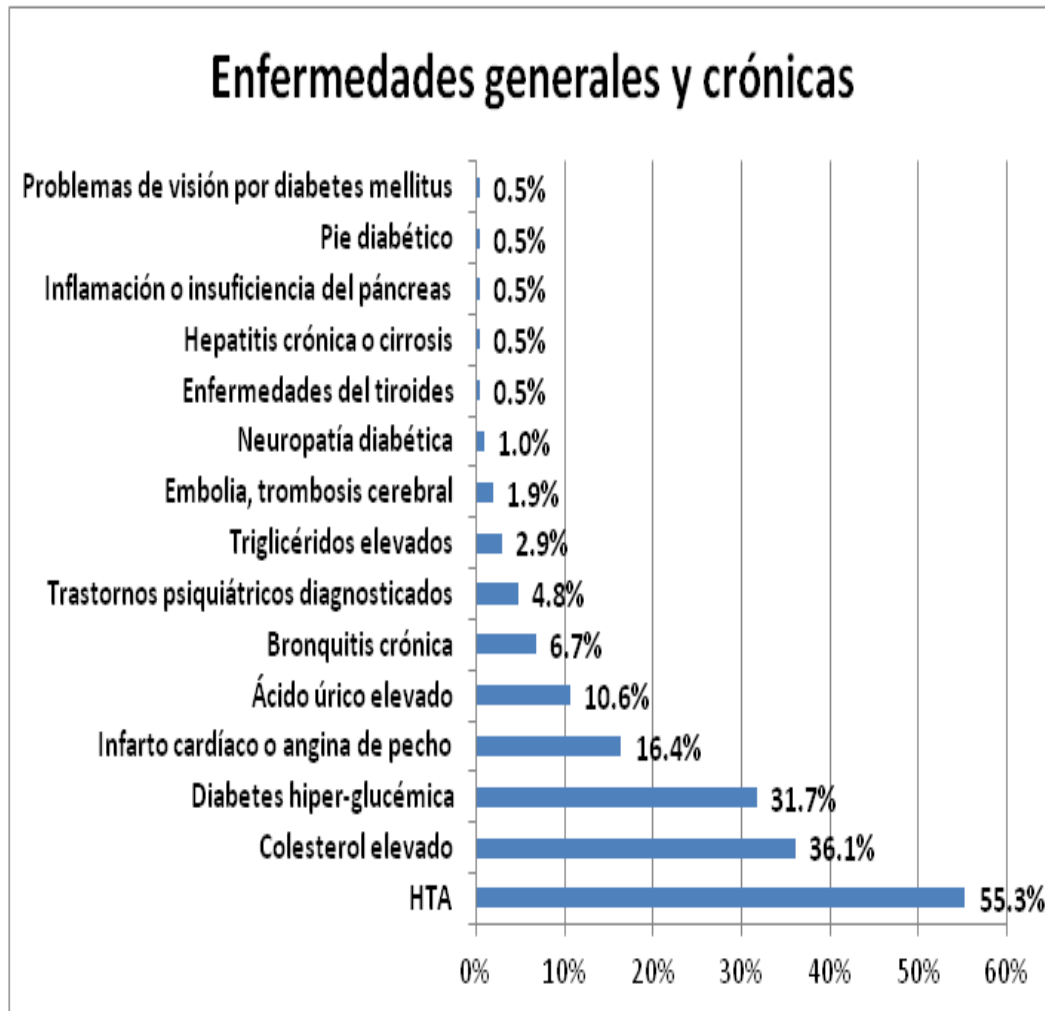


Figura 7. Porcentaje de afectación por patologías de serie global.

Se hallaron diferencias e.s. en cuanto a la prevalencia de cardiopatía isquémica (infarto cardíaco o angina de pecho). La prevalencia de infarto cardíaco o angina de pecho en AP fue del 14,02% frente a la totalidad de pacientes de URO (0,03%).

Los trastornos psiquiátricos diagnosticados fueron más prevalentes en AP (n=10) frente a ninguno en UA (n=0) con diferencias e.s.

| Enf. Generales y Crónicas                 |        |                |                  |     |    |       |
|---|--------|----------------|------------------|-----|----|-------|
| Item                                      | Test   | P Valor        | Tipo de consulta | N   | n  | %     |
| Bronquitis crónica                        | Fisher | 0.41040        | AP               | 107 | 9  | 8.41  |
|   |        |                | UA               | 101 | 5  | 4.95  |
| Colesterol elevado                        | Fisher | 0.24787        | AP               | 107 | 43 | 40.19 |
|   |        |                | UA               | 101 | 32 | 31.68 |
| Diabetes hiperglucémica                   | Fisher | 0.55491        | AP               | 107 | 36 | 33.64 |
|   |        |                | UA               | 101 | 30 | 29.70 |
| Embolia, trombosis cerebral               | Fisher | 0.12201        | AP               | 107 | 4  | 3.74  |
|   |        |                | UA               | 101 | 0  | 0.00  |
| Enfermedades del tiroides                 | Fisher | 1.00000        | AP               | 107 | 1  | 0.93  |
|   |        |                | UA               | 101 | 0  | 0.00  |
| HTA                                       | Fisher | 0.48596        | AP               | 107 | 62 | 57.94 |
|   |        |                | UA               | 101 | 53 | 52.48 |
| Hepatitis crónica o cirrosis              | Fisher | 0.48558        | AP               | 107 | 0  | 0.00  |
|   |        |                | UA               | 101 | 1  | 0.99  |
| Infarto cardíaco o angina de pecho        | Fisher | <b>0.00378</b> | AP               | 107 | 15 | 14.02 |
|   |        |                | UA               | 3   | 3  | 100.0 |
| Inflamación o insuficiencia del páncreas  | Fisher | 1.00000        | AP               | 107 | 1  | 0.93  |
|   |        |                | UA               | 101 | 0  | 0.00  |
| Neuropatía diabética                      | Fisher | 0.49800        | AP               | 107 | 2  | 1.87  |
|   |        |                | UA               | 101 | 0  | 0.00  |
| Pie diabético                             | Fisher | 1.00000        | AP               | 107 | 1  | 0.93  |
|   |        |                | UA               | 101 | 0  | 0.00  |
| Problemas de visión por diabetes mellitus | Fisher | 1.00000        | AP               | 107 | 1  | 0.93  |
|   |        |                | UA               | 101 | 0  | 0.00  |
| Trastornos psiquiátricos diagnosticados   | Fisher | <b>0.00162</b> | AP               | 107 | 10 | 9.35  |
|   |        |                | UA               | 101 | 0  | 0.00  |
| Triglicéridos elevados                    | Fisher | 0.68371        | AP               | 107 | 4  | 3.74  |
|   |        |                | UA               | 101 | 2  | 1.98  |
| Ácido úrico elevado                       | Fisher | 0.11656        | AP               | 107 | 15 | 14.02 |
|   |        |                | UA               | 101 | 7  | 6.93  |
| Otras enfermedades                        | Fisher | <b>0.02922</b> | AP               | 107 | 22 | 20.56 |
|   |        |                | UA               | 101 | 35 | 34.65 |

Tabla 18. Porcentaje de Enfermedades comunes en las 3 series y prueba Fisher

Los valores medios de la glucemia, colestertol y triglicéridos fueron superiores en la muestra de AP.

|               |       | N   | Media  | IC95-Low | IC95-Up | Mín.   | Max.   |
|---------------|-------|-----|--------|----------|---------|--------|--------|
| Glucemia      | AP    | 36  | 142.14 | 127.62   | 156.66  | 48.00  | 300.00 |
|               | URO   | 30  | 121.17 | 116.85   | 125.49  | 100.00 | 145.00 |
|               | Total | 66  | 132.61 | 124.23   | 140.98  | 48.00  | 300.00 |
| PAS(mmHg)     | AP    | 62  | 140.61 | 136.27   | 144.96  | 120.00 | 190.00 |
|               | URO   | 53  | 140.09 | 139.91   | 140.28  | 140.00 | 145.00 |
|               | Total | 115 | 140.37 | 138.06   | 142.69  | 120.00 | 190.00 |
| PAD(mmHg)     | AP    | 62  | 82.40  | 79.93    | 84.88   | 61.00  | 110.00 |
|               | URO   | 53  | 90.00  | 89.73    | 90.27   | 85.00  | 95.00  |
|               | Total | 115 | 85.90  | 84.41    | 87.40   | 61.00  | 110.00 |
| Colesterol    | AP    | 43  | 54.44  | 50.53    | 58.35   | 38.00  | 113.00 |
|               | URO   | 32  | 47.88  | 35.53    | 60.22   | 0.00   | 135.00 |
|               | Total | 75  | 51.64  | 46.04    | 57.24   | 0.00   | 135.00 |
| Triglicéridos | AP    | 4   | 205.00 | -11.19   | 421.19  | 41.00  | 348.00 |
|               | URO   | 2   | 184.00 | 133.18   | 234.82  | 180.00 | 188.00 |
|               | Total | 6   | 198.00 | 86.94    | 309.06  | 41.00  | 348.00 |

Tabla 19. Valores medios en la serie total, AP y URO de las patologías relacionadas con el Sd. Metabólico

En la recogida de datos registramos 42 patologías distintas de las cuales la más frecuente fue el Síndrome de apnea del sueño con el 14.04%, seguida del asma con el 7.02%. El resto de patologías detectadas fueron en menos del 4%.

#### 4.4. ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS.

El 77.88% había sido intervenido frente al 22.12% que no lo refirió.

#### 4.5. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Los pacientes de AP estaban bajo tratamiento antihipertensivo, hipolipemiante y antidiabéticos en mayor proporción que en URO. Por el contrario, estos últimos recibían más tratamiento para la disfunción eréctil y anticonvulsivantes.

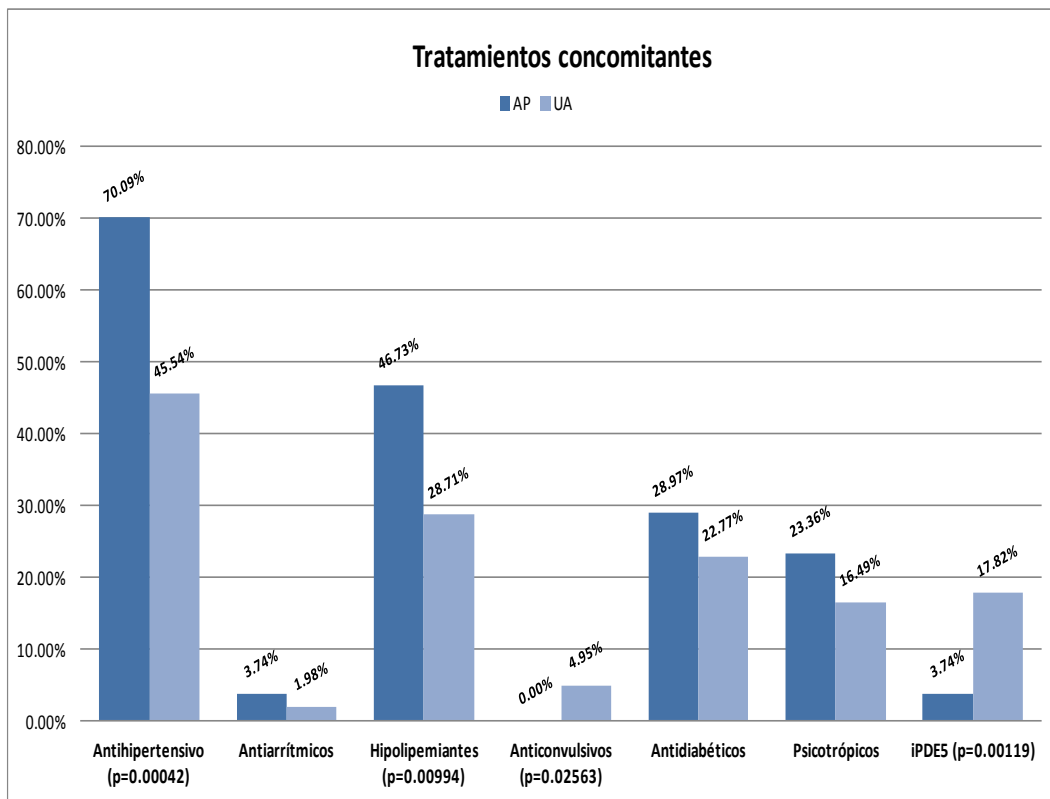


Figura 8. Porcentaje de pacientes que tomaban diferentes tratamientos en AP y URO.

## 4.5.1. Tratamiento antihipertensivos

|                              | Tipo de consulta |        |         |        |               |        |
|------------------------------|------------------|--------|---------|--------|---------------|--------|
|                              | AP               |        | UA      |        | Total         |        |
|                              | N                | %      | N       | %      | N             | %      |
| Tratamiento antihipertensivo |                  |        |         |        |               |        |
| Sí                           | 75               | 70.09  | 46      | 45.54  | 121           | 58.17  |
| No                           | 32               | 29.91  | 55      | 54.46  | 87            | 41.83  |
| Total                        | 107              | 100.00 | 101     | 100.00 | 208           | 100.00 |
| Variable                     | Test             |        | P Valor |        | Significación |        |
| Tratamiento antihipertensivo | Fisher           |        | 0.00042 |        | *             |        |

Tabla 20. Porcentaje de pacientes con tratamiento antihipertensivo en las 3 series y prueba Fisher

El 58,17% de los participantes tomaba antihipertensivos siendo este porcentaje significativamente más alto entre los pacientes de AP (70,09% frente al 45,54%).

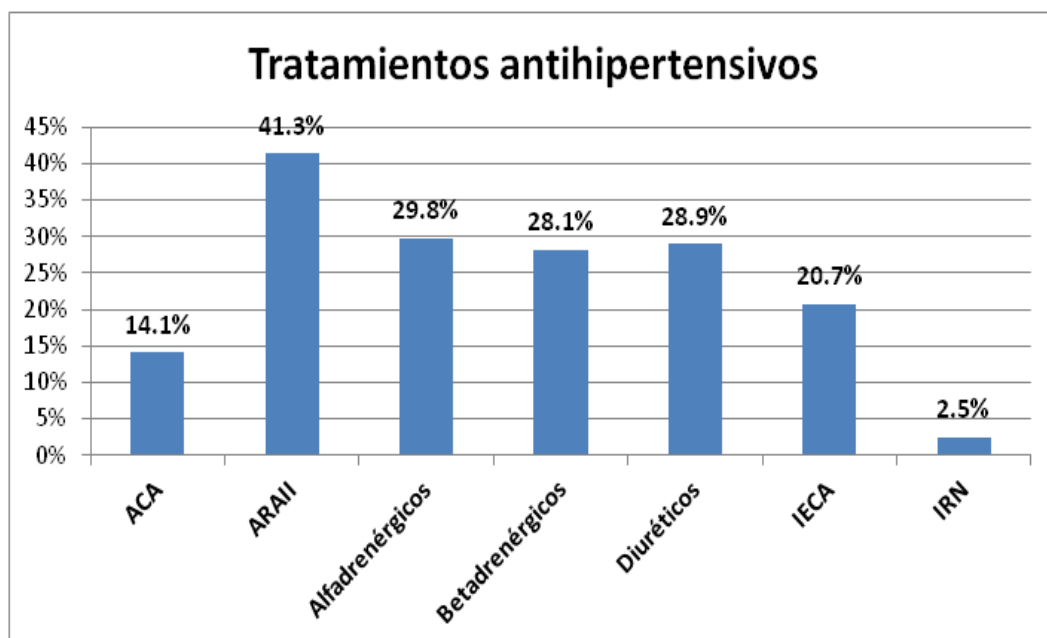


Figura 9. Porcentaje de pacientes que toman los distintos antihipertensivos.

#### 4.5.2. Tratamiento con Hipolipemiantes

El 46,7% de los pacientes de AP es tratado con hipolipemiantes, frente al 28,7% de los pacientes de UA. Esta diferencia resultó ser estadísticamente significativa. El más usado fue la Atorvastatina (39.2%) de todos ellos.

|                 | Tipo de consulta |        |         |        |               |        |
|-----------------|------------------|--------|---------|--------|---------------|--------|
|                 | AP               |        | UA      |        | Total         |        |
|                 | N                | %      | N       | %      | N             | %      |
| Hipolipemiantes |                  |        |         |        |               |        |
| Sí              | 50               | 46.73  | 29      | 28.71  | 79            | 37.98  |
| No              | 57               | 53.27  | 72      | 71.29  | 129           | 62.02  |
| Total           | 107              | 100.00 | 101     | 100.00 | 208           | 100.00 |
| Variable        | Test             |        | P Valor |        | Significación |        |
| Hipolipemiantes | Fisher           |        | 0.00994 |        | *             |        |

Tabla 21. Porcentaje de pacientes que toman hipolipemiantes.

#### 4.5.3. Tratamiento con Antidiabéticos orales

No se muestran diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de pacientes tratados con antidiabéticos entre los pacientes de AP o UA. Siendo el más usado la Metformina y la Biguanida (25.9%)

|                | Tipo de consulta |        |         |        |               |        |
|----------------|------------------|--------|---------|--------|---------------|--------|
|                | AP               |        | UA      |        | Total         |        |
|                | N                | %      | N       | %      | N             | %      |
| Antidiabéticos |                  |        |         |        |               |        |
| Sí             | 31               | 28.97  | 23      | 22.77  | 54            | 25.96  |
| No             | 76               | 71.03  | 78      | 77.23  | 154           | 74.04  |
| Total          | 107              | 100.00 | 101     | 100.00 | 208           | 100.00 |
| Variable       | Test             |        | P Valor |        | Significación |        |
| Antidiabéticos | Fisher           |        | 0.34446 |        | -             |        |

Tabla 22. Porcentaje de pacientes que toman antidiabéticos

**4.5.4. Tratamientos neurológicos; Anticonvulsivantes, antimigrañosos y psicó-  
tropos (antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos).**

No encontramos diferencias en el uso de antidepresivos, pero si para el uso de ansiolíticos, siendo el más frecuente las benzodiacepinas (84% en AP frente a 35% en UA).

|              | Tipo de consulta |        |         |        |               |        |
|--------------|------------------|--------|---------|--------|---------------|--------|
|              | AP               |        | UA      |        | Total         |        |
|              | N                | %      | N       | %      | N             | %      |
| Ansiolíticos |                  |        |         |        |               |        |
| Sí           | 21               | 84.00  | 7       | 35.00  | 28            | 62.22  |
| No           | 4                | 16.00  | 13      | 65.00  | 17            | 37.78  |
| Total        | 25               | 100.00 | 20      | 100.00 | 45            | 100.00 |
| Variable     | Test             |        | P Valor |        | Significación |        |
| Ansiolíticos | Fisher           |        | 0.00158 |        | *             |        |

Tabla 23. Porcentaje de pacientes que toman ansiolíticos.

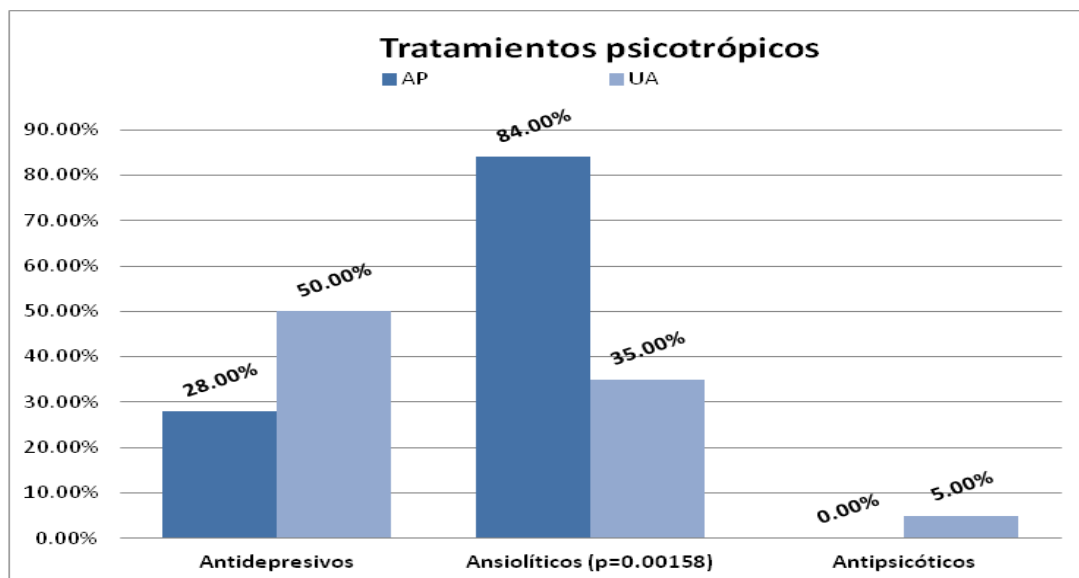


Figura 10. Porcentajes de fármacos psicotrónico usados en las 2 consultas

#### 4.5.5. Inhibidores de 5 fosfodiesterasa (iPDE5)

|          | Tipo de consulta |        |         |        |               |        |
|----------|------------------|--------|---------|--------|---------------|--------|
|          | AP               |        | UA      |        | Total         |        |
|          | N                | %      | N       | %      | N             | %      |
| iPDE5    |                  |        |         |        |               |        |
| Sí       | 4                | 3.74   | 18      | 17.82  | 22            | 10.58  |
| No       | 103              | 96.26  | 83      | 82.18  | 186           | 89.42  |
| Total    | 107              | 100.00 | 101     | 100.00 | 208           | 100.00 |
| Variable | Test             |        | P Valor |        | Significación |        |
| iPDE5    | Fisher           |        | 0.00119 |        | *             |        |

Tabla 24. Porcentajes de pacientes que toman inhibidores de 5 fosfodiesterasa.

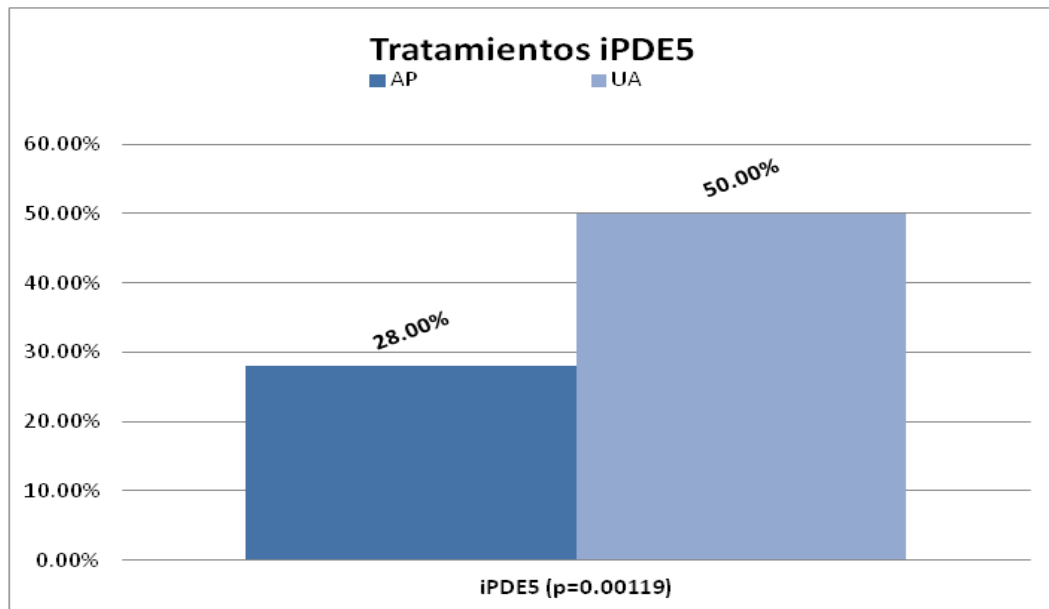


Figura 11. Porcentajes de pacientes que toman inhibidores de 5 fosfodiesterasa en AP y URO.



El 50% de los pacientes de URO son tratados con IPDE5 frente al 28% de los pacientes de AP. Esta diferencia resultó ser estadísticamente significativa

#### 4.6. ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN HORMONAL.

##### 4.6.1. Testosterona total.

El valor de testosterona total media de la muestra es de 17.4 nmol/L (ó 502.05 ng/dl). Se encontraron diferencias e.s. ( $p < 0,03606$ ) en el valor de testosterona total media entre URO (18,52 nmol/L ó 534,15 ng/dL) y AP (16,36 nmol/L ó 471,75 ng/dL), siendo mayor el valor en nuestros pacientes de URO.

| Variable                          |       | N   | Media  | IC95-<br>Low | IC95-<br>Up | Mín    | Max.   | P valor | Signifi-<br>cación |
|-----------------------------------|-------|-----|--------|--------------|-------------|--------|--------|---------|--------------------|
| Testosterona<br>total (ng/dl)     | AP    | 107 | 471.75 | 427.59       | 515.92      | 999.99 | 50.00  | 0.03606 | *                  |
|                                   | URO   | 101 | 534.15 | 496.02       | 572.28      | 999.00 | 114.04 |         |                    |
|                                   | Total | 208 | 502.05 | 472.67       | 531.43      | 999.99 | 50.00  |         |                    |
| Testosterona<br>total<br>(nmol/l) | AP    | 107 | 16.36  | 14.82        | 17.89       | 34.67  | 1.73   | 0.03606 | *                  |
|                                   | URO   | 101 | 18.52  | 17.20        | 19.84       | 34.64  | 3.95   |         |                    |
|                                   | Total | 208 | 17.41  | 16.39        | 18.42       | 34.67  | 1.73   |         |                    |

Tabla 25. Valores de testosterona total media en la serie total, de AP y UA. T-Test

De acuerdo a los valores de referencia de testosterona podemos clasificar a los pacientes en hipogonádicos, eugonádicos y dudosos (tabla 1. pág. 23) y encontraríamos una prevalencia de hipogonadismo "analítico" en la muestra global del 12,98% (n=27), distribuidos en el 19,63% (n= 21) en AP y el 5,94% (n=6) en UA, encontrando diferencias e.s.

|                               | Tipo de consulta |        |         |        |               |        |
|-------------------------------|------------------|--------|---------|--------|---------------|--------|
|                               | AP               |        | UA      |        | Total         |        |
|                               | N                | %      | N       | %      | N             | %      |
| Normalidad Testosterona Total |                  |        |         |        |               |        |
| Eugonádico                    | 73               | 68.22  | 85      | 84.16  | 158           | 75.96  |
| Hipogonádico                  | 21               | 19.63  | 6       | 5.94   | 27            | 12.98  |
| Dudoso                        | 13               | 12.15  | 10      | 9.90   | 23            | 11.06  |
| Total                         | 107              | 100.00 | 101     | 100.00 | 208           | 100.00 |
| Variable                      | Test             |        | P Valor |        | Significación |        |
| Normalidad Testosterona Total | Fisher           |        | 0.00700 |        | *             |        |

Tabla 26. Porcentajes de pacientes con hipogonadismo analítico, eugonádicos y dudosos, en las 3 series. Prueba de Fisher.

El valor medio de testosterona de los pacientes hipogonádicos (n=27) fue de 5,81 nmol/L (ó 167,48 ng/dL) con un rango entre 5,06 nmol/L y 6,55 nmol/L y una mediana de 6,93 nmol/L.

|                               |              | N   | Media   | Sd     | IC95- IC95-   |        | Mín.   | Mediana | Max.   |
|-------------------------------|--------------|-----|---------|--------|---------------|--------|--------|---------|--------|
|                               |              |     |         |        | Low           | Up     |        |         |        |
| Testosterona total (ng/dl)    | AP           | 107 | 471.75  | 230.42 | 427.59        | 515.92 | 50.00  | 471.70  | 999.99 |
|                               | UA           | 101 | 534.15  | 193.15 | 496.02        | 572.28 | 114.04 | 528.48  | 999.00 |
|                               | Total        | 208 | 502.05  | 214.92 | 472.67        | 531.43 | 50.00  | 502.57  | 999.99 |
| Testosterona total (nmol/l)   | AP           | 107 | 16.36   | 7.99   | 14.82         | 17.89  | 1.73   | 16.35   | 34.67  |
|                               | UA           | 101 | 18.52   | 6.70   | 17.20         | 19.84  | 3.95   | 18.32   | 34.64  |
|                               | Total        | 208 | 17.41   | 7.45   | 16.39         | 18.42  | 1.73   | 17.42   | 34.67  |
| Variable                      | Test         |     | P Valor |        | Significación |        |        |         |        |
| Testosterona total 1 (ng/dl)  | T-Test/Anova |     | 0.03606 |        | *             |        |        |         |        |
| Testosterona total 1 (nmol/l) | T-Test/Anova |     | 0.03606 |        | *             |        |        |         |        |

Tabla 27. Valores medios de testosterona, en los grupos eugonádicos, hipogonádicos o dudosos.

## 4.6.2. Testosterona libre.

No hubo diferencias e.s. entre los valores medios de testosterona libre calculada entre UA (11,01 ng/dl) y AP (10.14 ng/dl), pero si hubo diferencias e.s. entre los valores medios de SHBG, a favor de los pacientes de URO (47,50 nmol/L frente a 38,86 nmol/L)  $p < 0,01161$ , y de albúmina a favor de los pacientes de AP (45,07 g/L frente a 44,29 g/L)  $p < 0,04901$ .

|                                      |       | N   | Media        | Sd             | IC95-<br>Low  | IC95-<br>Up | Mín.  | Mediana | Max.   |
|--------------------------------------|-------|-----|--------------|----------------|---------------|-------------|-------|---------|--------|
| SHBG (nmol/l)                        | AP    | 103 | <b>39.86</b> | 17.04          | 36.53         | 43.19       | 8.00  | 38.00   | 102.00 |
|                                      | URO   | 98  | <b>47.50</b> | 24.91          | 42.51         | 52.49       | 15.00 | 43.50   | 184.00 |
|                                      | Total | 201 | 43.59        | 21.53          | 40.59         | 46.58       | 8.00  | 40.00   | 184.00 |
| Albúmina (g/L)                       | AP    | 105 | <b>45.07</b> | 2.41           | 44.60         | 45.53       | 35.00 | 45.00   | 50.00  |
|                                      | URO   | 99  | <b>44.29</b> | 3.14           | 43.67         | 44.92       | 32.00 | 45.00   | 49.00  |
|                                      | Total | 204 | 44.69        | 2.81           | 44.30         | 45.08       | 32.00 | 45.00   | 50.00  |
| Testosterona libre calculada (ng/dl) | AP    | 106 | <b>10.14</b> | 4.42           | 9.29          | 10.99       | 1.13  | 9.63    | 29.14  |
|                                      | URO   | 98  | <b>11.01</b> | 11.72          | 8.66          | 13.36       | 1.45  | 9.09    | 77.00  |
|                                      | Total | 204 | 10.56        | 8.71           | 9.35          | 11.76       | 1.13  | 9.18    | 77.00  |
| Variable                             |       |     | Test         | P Valor        | Significación |             |       |         |        |
| SHBG (nmol/l)                        |       |     | T-Test       | <b>0.01161</b> | *             |             |       |         |        |
| Albúmina (g/L)                       |       |     | T-Test       | <b>0.04901</b> | *             |             |       |         |        |
| Testosterona libre calculada (ng/dl) |       |     | T-Test       | 0.47882        | -             |             |       |         |        |

Tabla 28. Valores medios de testosterona libre calculada, albúmina y SHBG, en las 3 series.

Dada la importancia del valor de la Testosterona total en el estudio y su relación con el Síndrome Metabólico (SM), se ha decidido realizar un análisis multivariante con el fin de observar si las variables relacionadas con el SM, como edad, IMC, perímetro abdominal, HTA, diabetes, tienen relación a nivel multivariante con los niveles de testosterona total.

#### 4.6.3 Análisis multivariante

En primer lugar se ha calculado un modelo lineal, de los niveles de Testosterona total en función de las variables relacionadas con el SM, como edad, IMC, perímetro abdominal, HTA y diabetes. En consonancia, obtenemos el siguiente modelo.

| Estimadores del parámetro |                          |    |                         |                |         |         |
|---------------------------|--------------------------|----|-------------------------|----------------|---------|---------|
| Variable                  | Etiqueta                 | DF | Estimador del parámetro | Error estándar | Valor t | Pr >  t |
| Intercept                 | Intercept                | 1  | 1082.87667              | 205.59055      | 5.27    | <.0001  |
| Edad                      | Edad paciente (años)     | 1  | 1.50224                 | 1.96761        | 0.76    | 0.4461  |
| IMC                       | IMC kg/m2                | 1  | 2.98181                 | 2.49258        | 1.20    | 0.2330  |
| P_CINT                    | Perímetro de cintura(cm) | 1  | -7.33451                | 1.68428        | -4.35   | <.0001  |
| HTA                       | HTA                      | 1  | -41.88891               | 29.75273       | -1.41   | 0.1607  |
| DM                        | Diabetes hiperglucémica  | 1  | -5.21359                | 31.66528       | -0.16   | 0.8694  |

Tabla 29. Modelo multivariante de variables analizadas .

En el análisis multivariante, la única variable realmente asociada a los niveles de testosterona es el perímetro abdominal. Según el modelo multivariante, por cada centímetro de más se reducen los niveles de testosterona en 7,3 ng/dl.

Después de realizar el método de selección escalonado, nos quedamos con un modelo con una única variable explicativa.

| Variable  | Estimador del parámetro | Error estándar | Type II SS | F-Valor | Pr > F |
|-----------|-------------------------|----------------|------------|---------|--------|
| Intercept | 1196.19565              | 155.90143      | 2489443    | 58.87   | <.0001 |
| P_CINT    | -6.83077                | 1.53015        | 842693     | 19.93   | <.0001 |

Tabla 30. Modelo multivariante. Variable perímetro de cintura.

En consecuencia, observamos que la única relación que se observa entre las variables citadas y los niveles de testosterona, son los referentes al perímetro abdominal, pero ahora, al eliminar la influencia del resto de variables no significativas en el modelo, obtenemos magnitudes distintas. En promedio, por cada centímetro de más en la cintura del paciente, se reducen 6,8 ng/dl los niveles de testosterona total.

#### 4.6.4 Otras hormonas.

| Variable           |       | N   | IC95-  |        | IC95-  |       | Mín    | Max.    | T- test | P valor | Significación |
|--------------------|-------|-----|--------|--------|--------|-------|--------|---------|---------|---------|---------------|
|                    |       |     | Media  | Low    | Up     | Up    |        |         |         |         |               |
| LH (UI/l)          | AP    | 106 | 6.06   | 5.07   | 7.05   | 1.33  | 45.61  | 0.98139 | -       |         |               |
|                    | UA    | 97  | 6.05   | 5.25   | 6.84   | 0.85  | 21.57  |         |         |         |               |
|                    | Total | 203 | 6.05   | 5.41   | 6.69   | 0.85  | 45.61  |         |         |         |               |
| FSH (UI/l)         | AP    | 104 | 9.35   | 7.43   | 11.27  | 1.73  | 90.92  | 0.46791 | -       |         |               |
|                    | UA    | 97  | 8.42   | 6.75   | 10.08  | 0.97  | 63.30  |         |         |         |               |
|                    | Total | 201 | 8.90   | 7.63   | 10.17  | 0.97  | 90.92  |         |         |         |               |
| Prolactina (mUI/l) | AP    | 102 | 202.23 | 183.01 | 221.44 | 43.00 | 542.00 | 0.50525 | -       |         |               |
|                    | UA    | 98  | 191.82 | 167.39 | 216.24 | 15.00 | 744.00 |         |         |         |               |
|                    | Total | 200 | 197.13 | 181.77 | 212.48 | 15.00 | 744.00 |         |         |         |               |
| Estradiol (pg/ml)  | AP    | 106 | 46.04  | 39.82  | 52.26  | 7.61  | 175.00 | 0.20379 | -       |         |               |
|                    | UA    | 90  | 40.80  | 35.84  | 45.76  | 10.00 | 206.00 |         |         |         |               |
|                    | Total | 196 | 43.63  | 39.59  | 47.68  | 7.61  | 206.00 |         |         |         |               |

Tabla 31. Valor medio de las diferentes variables (hormonas) en las 3 series.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los niveles hormonales de los pacientes en función del servicio médico utilizado (AP o URO).

A continuación se muestra descriptivamente los niveles para cada una de las hormonas estudiadas según si el paciente es eugonádico, hipogonádico o dudoso.

|                    |              | N   | Media  | Sd      | IC95-<br>Low | IC95-<br>Up   | Mín.  | Mediana | Max.   |
|--------------------|--------------|-----|--------|---------|--------------|---------------|-------|---------|--------|
| LH (UI/L)          | Eugonádico   | 154 | 5.74   | 3.33    | 5.21         | 6.28          | 0.85  | 5.06    | 23.16  |
|                    | Hipogonádico | 27  | 7.34   | 8.23    | 4.08         | 10.59         | 1.03  | 5.98    | 45.61  |
|                    | Dudoso       | 22  | 6.64   | 6.08    | 3.94         | 9.33          | 1.33  | 4.47    | 21.57  |
|                    | Total        | 203 | 6.05   | 4.62    | 5.41         | 6.69          | 0.85  | 5.17    | 45.61  |
| FSH (UI/L)         | Eugonádico   | 152 | 7.91   | 5.17    | 7.08         | 8.74          | 0.97  | 6.32    | 37.86  |
|                    | Hipogonádico | 27  | 11.64  | 16.77   | 5.01         | 18.28         | 2.49  | 7.61    | 90.92  |
|                    | Dudoso       | 22  | 12.36  | 14.92   | 5.75         | 18.98         | 2.44  | 7.12    | 63.30  |
|                    | Total        | 201 | 8.90   | 9.12    | 7.63         | 10.17         | 0.97  | 6.84    | 90.92  |
| Prolactina (mUI/L) | Eugonádico   | 150 | 204.89 | 110.48  | 187.07       | 222.72        | 53.00 | 180.50  | 744.00 |
|                    | Hipogonádico | 27  | 151.41 | 84.51   | 117.98       | 184.84        | 15.00 | 138.00  | 396.00 |
|                    | Dudoso       | 23  | 200.13 | 124.72  | 146.20       | 254.06        | 66.00 | 159.00  | 542.00 |
|                    | Total        | 200 | 197.13 | 110.10  | 181.77       | 212.48        | 15.00 | 171.50  | 744.00 |
| Estradiol (pg/ml)  | Eugonádico   | 146 | 46.40  | 30.50   | 41.41        | 51.39         | 7.61  | 39.25   | 206.00 |
|                    | Hipogonádico | 27  | 36.80  | 27.63   | 25.87        | 47.73         | 16.32 | 30.00   | 166.00 |
|                    | Dudoso       | 23  | 34.10  | 8.72    | 30.33        | 37.87         | 18.49 | 33.18   | 53.58  |
|                    | Total        | 196 | 43.63  | 28.72   | 39.59        | 47.68         | 7.61  | 36.86   | 206.00 |
| S-DHEA (µg/dl)     | Eugonádico   | 67  | 121.19 | 131.85  | 89.03        | 153.35        | 16.00 | 91.00   | 901.00 |
|                    | Hipogonádico | 12  | 91.42  | 68.18   | 48.10        | 134.74        | 12.00 | 66.00   | 241.00 |
|                    | Dudoso       | 10  | 109.20 | 76.34   | 54.59        | 163.81        | 25.00 | 99.00   | 273.00 |
|                    | Total        | 89  | 115.83 | 119.68  | 90.62        | 141.04        | 12.00 | 91.00   | 901.00 |
| Variable           |              |     | Test   | P Valor |              | Significación |       |         |        |
| LH (UI/L)          |              |     | Anova  | 0.21001 |              | -             |       |         |        |
| FSH (UI/L)         |              |     | Anova  | 0.02406 |              | *             |       |         |        |
| Prolactina (mUI/L) |              |     | Anova  | 0.06589 |              | -             |       |         |        |
| Estradiol (pg/ml)  |              |     | Anova  | 0.06610 |              | -             |       |         |        |
| S-DHEA (µg/dl)     |              |     | Anova  | 0.72182 |              | -             |       |         |        |

Tabla 32. Valores medios de las diferentes hormonas, en los grupos eugonádicos, hipogonádicos o dudosos.

Se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la concentración media de FSH entre los pacientes eugonádicos, hipogonádicos y dudosos. En

promedio, los pacientes eugonádicos mostraron valores más bajos de esta hormona que los pacientes hipogonádicos y dudosos.

| Normalidad Testosterona Total Calculado |            |        |              |        |               |        |       |        |
|---|------------|--------|--------------|--------|---------------|--------|-------|--------|
|   | Eugonádico |        | Hipogonádico |        | Dudoso        |        | Total |        |
|   | N          | %      | N            | %      | N             | %      | N     | %      |
| Déficit Hormonal                        |            |        |              |        |               |        |       |        |
| Sí                                      | 114        | 74.51  | 19           | 70.37  | 16            | 72.73  | 149   | 73.76  |
| No                                      | 39         | 25.49  | 8            | 29.63  | 6             | 27.27  | 53    | 26.24  |
| Total                                   | 153        | 100.00 | 27           | 100.00 | 22            | 100.00 | 202   | 100.00 |
| Variable                                | Test       |        | P Valor      |        | Significación |        |       |        |
| Déficit Hormonal                        | Fisher     |        | 0.86090      |        | -             |        |       |        |

Tabla 33. Porcentaje de pacientes con déficit hormonal según su valor de testosterona. Prueba de Fisher.

Un 74% de los pacientes a los cuales se les ha podido determinar la prevalencia del déficit hormonal (pacientes con valores en las tres hormonas estudiadas) padece algún déficit hormonal. Esta prevalencia no se muestra estadísticamente significativa en los tres grupos de estudio (grupos definidos por los valores clínicos de Testosterona total).

#### 4.6.5 Análisis de Odds Ratio de hipogonadismo y diferentes patologías, según nivel de testosterona y ámbito médico en AP y Urología

A continuación se muestran las tablas de frecuencias que resaltan la importancia de cada uno de los factores sobre la probabilidad de padecer hipogonadismo, junto al OR y a intervalo de confianza de éste para el grupo de Enfermedades Urológicas en las 3 series (en cada serie para valor  $<8\text{nmol/l}$  y para valor  $<12\text{ nmol/L}$ ) y para el grupo de enfermedades comunes en en las 3 series en las mismas para los mismos ptos de corte hormonal)

##### 4.6.5.1 *Enfermedades Genitales y Urinarias*

##### Serie Global

##### A. Análisis para Valor Crítico Testosterona Total $< 8\text{nmol/l}$

| Efectos                | OR   | IC95%-<br>Lower | IC95%-<br>Upper | Significación |
|------------------------|------|-----------------|-----------------|---------------|
| HBP                    | 0.51 | 0.22            | 1.18            | N.s.          |
| Cáncer de Próstata     | -    | -               | -               | N.a.          |
| Infección de Orina     | 2.82 | 0.52            | 15.30           | N.s.          |
| DE                     | 0.41 | 0.12            | 1.44            | N.s.          |
| Incontinencia urinaria | 7.16 | 0.96            | 53.13           | N.s.          |
| Urolitiasis            | 1.68 | 0.52            | 5.42            | N.s.          |

Tabla 34. OR para enfermedades urológicas en la serie global, para valor de testosterona  $<8\text{ nmol/l}$

No se observan OR estadísticamente diferentes de 1, y por tanto, no se observan efectos estadísticamente significativos.



## B. Análisis para Valor Crítico Testosterona Total &lt; 12nmol/L

| Efectos            | OR   | IC95%-<br>Lower | IC95%-<br>Upper | Significación |
|--------------------|------|-----------------|-----------------|---------------|
| HBP                | 0.53 | 0.28            | 1.03            | N.s.          |
| Cáncer de Próstata | -    | -               | -               | N.a.          |
| Infección de Orina | 2.46 | 0.53            | 11.37           | N.s.          |
| DE                 | 0.74 | 0.33            | 1.68            | N.s.          |
| Incontinencia      | 3.25 | 0.45            | 23.69           | N.s.          |
| Urolitiasis        | 1.30 | 0.48            | 3.55            | N.s.          |

Tabla 35. OR para enfermedades urológicas en la serie global, para valor de testosterona &lt;12 nmol/l

No se observan OR estadísticamente diferentes de 1, y por tanto, no se observan efectos estadísticamente significativos.

Serie Atención Primaria

## A. Análisis para Valor Crítico Testosterona Total &lt; 8nmol/L

| Efectos                | OR   | IC95%-<br>Lower | IC95%-<br>Upper | Significación |
|------------------------|------|-----------------|-----------------|---------------|
| HBP                    | 0.53 | 0.18            | 1.58            | N.s.          |
| Cáncer de Próstata     | -    | -               | -               | N.a.          |
| Infección de Orina     | 1.38 | 0.14            | 14.01           | N.s.          |
| DE                     | 0.56 | 0.07            | 4.85            | N.s.          |
| Incontinencia urinaria | 2.10 | 0.18            | 24.32           | N.s.          |
| Urolitiasis            | 2.22 | 0.51            | 9.73            | N.s.          |

Tabla 36. OR para enfermedades urológicas en la serie AP, para valor de testosterona &lt;8nmol/l

No se observan OR estadísticamente diferentes de 1, y por tanto, no se observan efectos estadísticamente significativos.

**B. Análisis para Valor Crítico Testosterona Total 12 nmol/l**

| Efectos                | OR   | IC95%-<br>Lower | IC95%-<br>Upper | Significación |
|------------------------|------|-----------------|-----------------|---------------|
| HBP                    | 0.58 | 0.24            | 1.42            | N.s.          |
| Cáncer de Próstata     | -    | -               | -               | N.a.          |
| Infección de Orina     | 2.22 | 0.30            | 16.46           | N.s.          |
| DE                     | 0.70 | 0.13            | 3.65            | N.s.          |
| Incontinencia urinaria | 1.08 | 0.09            | 12.30           | N.s.          |
| Urolitiasis            | 1.08 | 0.25            | 4.61            | N.s.          |

Tabla 37. OR para enfermedades urológicas en la serie AP, para valor de testosterona <12 nmol/l

No se observan OR estadísticamente diferentes de 1, y por tanto, no se observan efectos estadísticamente significativos. Esto indica que, el riesgo de ser hipogonádico entre los pacientes de atención primaria, no se ve incrementado por el hecho de padecer o no las patologías indicadas.

Serie Urología**A. Análisis para Valor Crítico Testosterona Total < 8nmol/l**

| Efectos                | OR   | IC95%-<br>Lower | IC95%-<br>Upper | Significación |
|------------------------|------|-----------------|-----------------|---------------|
| HBP                    | 1.28 | 0.22            | 7.32            | N.s.          |
| Cáncer de Próstata     | -    | -               | -               | N.a.          |
| Infección de Orina     | 9.30 | 0.72            | 120.73          | N.s.          |
| DE                     | 0.86 | 0.15            | 4.92            | N.s.          |
| Incontinencia urinaria | 1.81 | 0.00            | -               | N.s.          |
| Urolitiasis            | 1.53 | 0.16            | 14.30           | N.s.          |

Tabla 38. OR para enfermedades urológicas en la serie URO, para valor de testosterona <8nmol/l

No se observan OR estadísticamente diferentes de 1, y por tanto, no se observan efectos estadísticamente significativos.

#### B. Análisis para Valor Crítico Testosterona Total < 12nmol/l

| Efectos                | OR   | IC95%-<br>Lower | IC95%-<br>Upper | Significación |
|------------------------|------|-----------------|-----------------|---------------|
| HBP                    | 0.78 | 0.26            | 2.29            | N.s.          |
| Cáncer de Próstata     | -    | -               | -               | N.a.          |
| Infección de Orina     | 2.77 | 0.24            | 32.47           | N.s.          |
| DE                     | 1.43 | 0.48            | 4.21            | N.s.          |
| Incontinencia urinaria | -    | -               | -               | N.a.          |
| Urolitiasis            | 1.95 | 0.46            | 8.17            | N.s.          |

Tabla 39. OR para enfermedades urológicas en la serie AP, para valor de testosterona <12 nmol/l

No se observan OR estadísticamente diferentes de 1, y por tanto, no se observan efectos estadísticamente significativos. Esto indica que, el riesgo de ser hipogonádico entre los pacientes de atención primaria, no se ve incrementado por el hecho de padecer o no las patologías indicadas.

#### 4.6.5.2 Enfermedades Generales

El estudio Odds ratio fue aplicado a 8 variables

Serie Global

## A. Valor Crítico Testosterona Total &lt; 8nmol/l

| Efectos                                | OR   | IC95%-<br>Lower | IC95%-<br>Upper | Significación |
|--|------|-----------------|-----------------|---------------|
| Diabetes hiperglucémica                | 1.88 | 0.83            | 4.29            | N.s.          |
| Problemas Visión por diabetes mellitus | -    | -               | -               | N.a.          |
| Neuropatía diabética                   | -    | -               | -               | N.a.          |
| Inflamación o Inf. de páncreas         | -    | -               | -               | N.a.          |
| Inf. Renal                             | -    | -               | -               | N.a.          |
| Hepatitis crónica / Cirrosis           | -    | -               | -               | N.a.          |
| HTA                                    | 2.10 | 0.88            | 5.05            | N.s.          |
| Inf. Cardíaca /Angina pecho            | 0.77 | 0.20            | 2.93            | N.s.          |
| Embolia/ Trombosis cerebral            | -    | -               | -               | N.a.          |
| Colesterol elevado                     | 1.78 | 0.79            | 4.03            | N.s.          |
| Triglicéridos Elevados                 | 1.35 | 0.15            | 12.05           | N.s.          |
| Ácido úrico elevado                    | 2.95 | 1.04            | 8.36            | P<0.05        |
| Traumatismo cerebral                   | -    | -               | -               | N.a.          |
| Parkinson                              | -    | -               | -               | N.a.          |
| Alzheimer                              | -    | -               | -               | N.a.          |
| Trastornos psiquiátricos               | 1.73 | 0.35            | 8.61            | N.s.          |
| Pie diabético                          | -    | -               | -               | N.a.          |
| Bronquitis crónica                     | 1.93 | 0.50            | 7.42            | N.s.          |
| Enf. del tiroides                      | -    | -               | -               | N.a.          |
| Radioterapia                           | -    | -               | -               | N.a.          |

Tabla 40. OR para enfermedades generales en la serie global, para valor de testosterona <8nmol/l

Los sujetos que tienen el ácido úrico elevado tienen 2.95 veces más riesgo de padecer de hipogonadismo que los pacientes que no tienen el ácido úrico ele-

vado. Esta diferencia de riesgos resultó ser estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

No se detectaron otras diferencias de riesgo de padecer hipogonadismo según el resto de enfermedades generales y estudiadas.

A continuación se detalla cada uno de los efectos de las enfermedades Generales y Crónicas estudiadas.

|                                       | Ácido úrico elevado |                |     |                |       |          |
|---------------------------------------|---------------------|----------------|-----|----------------|-------|----------|
|                                       | Sí                  |                | No  |                | Total |          |
|                                       | N                   | %              | N   | %              | N     | %        |
| Paciente Hipogonádico (TT < 8 nmol/l) |                     |                |     |                |       |          |
| Sí                                    | 6                   | 27.27          | 21  | 11.29          | 27    | 12.98    |
| No                                    | 16                  | 72.73          | 165 | 88.71          | 181   | 87.02    |
| Total                                 | 22                  | 100.00         | 186 | 100.00         | 208   | 100.00   |
| Efecto                                | OR                  | IC95% Lower OR |     | IC95% Upper OR |       | P Value  |
| URICO Sí vs No                        | 2.95                | 1.04           |     | 8.36           |       | P < 0.05 |

Tabla 41. OR para ácido úrico elevado en la serie global, para valor de testosterona < 8 nmol/l

Tal y como se ha comentado en el inicio de la sección, el único efecto estadísticamente significativo viene dado por el hecho de tener el ácido úrico elevado. Los pacientes que tienen el ácido úrico elevado, tienen mayor riesgo de padecer hipogonadismo que los pacientes con valores normales de ácido úrico.

## B. Valor Crítico Testosterona Total &lt; 12nmol/l

| Efectos                                | OR   | IC95%-<br>Lower | IC95%-<br>Upper | Significación |
|--|------|-----------------|-----------------|---------------|
| Diabetes hiperglucémica                | 1.62 | 0.84            | 3.15            | N.s.          |
| Problemas Visión por diabetes mellitus | -    | -               | -               | N.a.          |
| Neuropatía diabética                   | 3.20 | 0.20            | 52.18           | N.s.          |
| Inflamación o Inf. de páncreas         | -    | -               | -               | N.a.          |
| Inf. Renal                             | -    | -               | -               | N.a.          |
| Hepatitis crónica / Cirrosis           | -    | -               | -               | N.a.          |
| HTA                                    | 2.27 | 1.15            | 4.49            | P<0.05        |
| Inf. Cardíaca /Angina pecho            | 1.32 | 0.46            | 3.73            | N.s.          |
| Embolia/ Trombosis cerebral            | -    | -               | -               | N.a.          |
| Colesterol elevado                     | 1.94 | 1.01            | 3.70            | P<0.05        |
| Triglicéridos Elevados                 | 0.63 | 0.07            | 5.48            | N.s.          |
| Ácido úrico elevado                    | 2.45 | 0.98            | 6.13            | P<0.05        |
| Traumatismo cerebral                   | -    | -               | -               | N.a.          |
| Parkinson                              | -    | -               | -               | N.a.          |
| Alzheimer                              | -    | -               | -               | N.a.          |
| Trastornos psiquiátricos               | 1.38 | 0.34            | 5.54            | N.s.          |
| Pie diabético                          | -    | -               | -               | N.a.          |
| Bronquitis crónica                     | 1.29 | 0.39            | 4.30            | N.s.          |
| Enf. del tiroides                      | -    | -               | -               | N.a.          |
| Radioterapia                           | -    | -               | -               | N.a.          |

Tabla 42. OR para enfermedades generales en la serie global, para valor de testosterona <12 nmol/l

Los sujetos que padecen de HTA, tienen 2,27 veces más riesgo de padecer de hipogonadismo que no los pacientes que no padecen HTA. Esta diferencia de riesgos resultó ser estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Los sujetos que padecen de Hipercolesterolemia, tienen 1,94 veces más riesgo de padecer de hipogonadismo que no los pacientes que no padecen Hipercolesterolemia. Esta diferencia de riesgos resultó ser estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

No se detectaron otras diferencias de riesgo de padecer hipogonadismo según el resto de enfermedades generales y estudiadas.

A continuación se detalla cada uno de los efectos de las enfermedades Generales y Crónicas estudiadas.

|  | HTA  |             |    |             |       |         |
|--|------|-------------|----|-------------|-------|---------|
|  | Sí   |             | No |             | Total |         |
|  | N    | %           | N  | %           | N     | %       |
| Paciente Hipogonádico<br>(TT<12nmol/l) |      |             |    |             |       |         |
| Sí                                     | 35   | 30.43       | 15 | 16.13       | 50    | 24.04   |
| No                                     | 80   | 69.57       | 78 | 83.87       | 158   | 75.96   |
| Total                                  | 115  | 100.00      | 93 | 100.00      | 208   | 100.00  |
| Efecto                                 | OR   | IC95% Lower |    | IC95% Upper |       | P Value |
| HTA Sí vs No                           | 2.27 | 1.15        |    | 4.49        |       | P<0.05  |

Tabla 43. OR para HTA en la serie global, para valor de testosterona <12 nmol/l

|                                     | Colesterol elevado |                |                |         |       |        |
|-------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|---------|-------|--------|
|                                     | Sí                 |                | No             |         | Total |        |
|                                     | N                  | %              | N              | %       | N     | %      |
| Paciente Hipogonádico (TT<12nmol/l) |                    |                |                |         |       |        |
| Sí                                  | 24                 | 32.00          | 26             | 19.55   | 50    | 24.04  |
| No                                  | 51                 | 68.00          | 107            | 80.45   | 158   | 75.96  |
| Total                               | 75                 | 100.00         | 133            | 100.00  | 208   | 100.00 |
| Efecto                              | OR                 | IC95% Lower OR | IC95% Upper OR | P Value |       |        |
| Colesterol Sí vs No                 | 1.94               | 1.01           | 3.70           | P<0.05  |       |        |

Tabla 44. OR para el Colesterol elevado en la serie global, para valor de testosterona <12 nmol/L



Atención Primaria

## A. Valor Crítico Testosterona Total &lt; 8nmol/l

| Efectos                                | OR   | IC95%-<br>Lower | IC95%-<br>Upper | Significación |
|--|------|-----------------|-----------------|---------------|
| Diabetes hiperglucémica                | 1.64 | 0.62            | 4.35            | N.s.          |
| Problemas Visión por diabetes mellitus | -    | -               | -               | N.a.          |
| Neuropatía diabética                   | -    | -               | -               | N.a.          |
| Inflamación o Inf. de páncreas         | -    | -               | -               | N.a.          |
| Inf. Renal                             | -    | -               | -               | N.a.          |
| Hepatitis crónica / Cirrosis           | -    | -               | -               | N.a.          |
| HTA                                    | 2.78 | 0.94            | 8.28            | N.s.          |
| Inf. Cardíaca /Angina pecho            | 0.59 | 0.12            | 2.85            | N.s.          |
| Embolia/ Trombosis cerebral            | -    | -               | -               | N.a.          |
| Colesterol elevado                     | 1.15 | 0.44            | 3.01            | N.s.          |
| Triglicéridos Elevados                 | 1.38 | 0.14            | 14.01           | N.s.          |
| Ácido úrico elevado                    | 1.60 | 0.46            | 5.65            | N.s.          |
| Traumatismo cerebral                   | -    | -               | -               | N.a.          |
| Parkinson                              | -    | -               | -               | N.a.          |
| Alzheimer                              | -    | -               | -               | N.a.          |
| Trastornos psiquiátricos               | 1.03 | 0.20            | 5.23            | N.s.          |
| Pie diabético                          | -    | -               | -               | N.a.          |
| Bronquitis crónica                     | 2.22 | 0.51            | 9.73            | N.s.          |
| Enf. del tiroides                      | -    | -               | -               | N.a.          |
| Radioterapia                           | -    | -               | -               | N.a.          |

Tabla 45. OR para enfermedades generales en la serie AP, para valor de testosterona <8 nmol/l

No se detectaron otras diferencias de riesgo de padecer hipogonadismo según las enfermedades generales y estudiadas.

B. Valor Crítico Testosterona Total < 12nmol/l

| Efectos                                | OR   | IC95%-Lower | IC95%-Upper | Significación |
|--|------|-------------|-------------|---------------|
| Diabetes hiperglucémica                | 1.62 | 0.70        | 3.78        | N.s.          |
| Problemas Visión por diabetes mellitus | -    | -           | -           | N.a.          |
| Neuropatía diabética                   | 2.18 | 0.13        | 35.96       | N.s.          |
| Inflamación o Inf. de páncreas         | -    | -           | -           | N.a.          |
| Inf. Renal                             | -    | -           | -           | N.a.          |
| Hepatitis crónica / Cirrosis           | -    | -           | -           | N.a.          |
| HTA                                    | 4.19 | 1.62        | 10.82       | P<0.05        |
| Inf. Cardíaca /Angina pecho            | 0.75 | 0.22        | 2.56        | N.s.          |
| Embolia/ Trombosis cerebral            | -    | -           | -           | N.a.          |
| Colesterol elevado                     | 1.06 | 0.46        | 2.43        | N.s.          |
| Triglicéridos Elevados                 | 0.71 | 0.07        | 7.06        | N.s.          |
| Ácido úrico elevado                    | 1.52 | 0.50        | 4.69        | N.s.          |
| Traumatismo cerebral                   | -    | -           | -           | N.a.          |
| Parkinson                              | -    | -           | -           | N.a.          |
| Alzheimer                              | -    | -           | -           | N.a.          |
| Trastornos psiquiátricos               | 0.91 | 0.22        | 3.77        | N.s.          |
| Pie diabético                          | -    | -           | -           | N.a.          |
| Bronquitis crónica                     | 1.08 | 0.25        | 4.61        | N.s.          |
| Enf. del tiroides                      | -    | -           | -           | N.a.          |
| Radioterapia                           | -    | -           | -           | N.a.          |

Tabla 46. OR para enfermedades generales en la serie AP, para valor de testosterona <12 nmol/l

Los sujetos que padecen de HTA, tienen 4,19 veces más riesgo de padecer de hipogonadismo que no los pacientes que no padecen HTA. Esta diferencia de riesgos resultó ser estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

No se detectaron otras diferencias de riesgo de padecer hipogonadismo según las enfermedades generales y estudiadas.

A continuación se detalla cada uno de los efectos de las enfermedades Generales y Crónicas estudiadas.

|  | HTA  |                   |                   |         |       |        |
|--|------|-------------------|-------------------|---------|-------|--------|
|  | Sí   |                   | No                |         | Total |        |
|  | N    | %                 | N                 | %       | N     | %      |
| Paciente Hipogonádico<br>(TT<12nmol/l) |      |                   |                   |         |       |        |
| Sí                                     | 27   | 43.55             | 7                 | 15.56   | 34    | 31.78  |
| No                                     | 35   | 56.45             | 38                | 84.44   | 73    | 68.22  |
| Total                                  | 62   | 100.00            | 45                | 100.00  | 107   | 100.00 |
| Efecto                                 | OR   | IC95% Lower<br>OR | IC95% Upper<br>OR | P Value |       |        |
| HTA Sí vs No                           | 4.19 | 1.62              | 10.82             | P<0.05  |       |        |

Tabla 47. OR para la HTA en la serie AP, para valor de testosterona <12 nmol/l

Urología

## A. Valor Crítico Testosterona Total &lt; 8nmol/l

| Efectos                                | OR   | IC95%-<br>Lower | IC95%-<br>Upper | Significación |
|--|------|-----------------|-----------------|---------------|
| Diabetes hiperglucémica                | 2.52 | 0.48            | 13.26           | N.s.          |
| Problemas Visión por diabetes mellitus | -    | -               | -               | N.a.          |
| Neuropatía diabética                   | -    | -               | -               | N.a.          |
| Inflamación o Inf. de páncreas         | -    | -               | -               | N.a.          |
| Inf. Renal                             | -    | -               | -               | N.a.          |
| Hepatitis crónica / Cirrosis           | -    | -               | -               | N.a.          |
| HTA                                    | 0.90 | 0.17            | 4.69            | N.s.          |
| Inf. Cardíaca /Angina pecho            | -    | -               | -               | N.a.          |
| Embolia/ Trombosis cerebral            | -    | -               | -               | N.a.          |
| Colesterol elevado                     | 4.79 | 0.83            | 27.64           | N.s.          |
| Triglicéridos Elevados                 | -    | -               | -               | N.a.          |
| Ácido úrico elevado                    | 9.00 | 1.32            | 61.48           | P<0.05        |
| Traumatismo cerebral                   | -    | -               | -               | N.a.          |
| Parkinson                              | -    | -               | -               | N.a.          |
| Alzheimer                              | -    | -               | -               | N.a.          |
| Trastornos psiquiátricos               | -    | -               | -               | N.a.          |
| Pie diabético                          | -    | -               | -               | N.a.          |
| Bronquitis crónica                     | -    | -               | -               | N.a.          |
| Enf. del tiroides                      | -    | -               | -               | N.a.          |
| Radioterapia                           | -    | -               | -               | N.a.          |

Tabla 48. OR para enfermedades generales en la serie URO, para valor de testosterona <8 nmol/l

Los sujetos que padecen de ácido úrico elevado, tienen 9 veces más riesgo de padecer de hipogonadismo que no los pacientes que no padecen esta patología.

Esta diferencia de riesgos resultó ser estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

No se detectaron otras diferencias de riesgo de padecer hipogonadismo según el resto de las enfermedades generales y estudiadas.

A continuación se detalla cada uno de los efectos de las enfermedades Generales y Crónicas estudiadas

|                                    | Ácido úrico elevado |                |                |         |       |        |
|------------------------------------|---------------------|----------------|----------------|---------|-------|--------|
|                                    | Sí                  |                | No             |         | Total |        |
|                                    | N                   | %              | N              | %       | N     | %      |
| Paciente Hipogonádico (TT<8nmol/l) |                     |                |                |         |       |        |
| Sí                                 | 2                   | 28.57          | 4              | 4.26    | 6     | 5.94   |
| No                                 | 5                   | 71.43          | 90             | 95.74   | 95    | 94.06  |
| Total                              | 7                   | 100.00         | 94             | 100.00  | 101   | 100.00 |
| Efecto                             | OR                  | IC95% Lower OR | IC95% Upper OR | P Value |       |        |
| URICO Sí vs No                     | 9.00                | 1.32           | 61.48          | P<0.05  |       |        |

Tabla 49. OR para ácido úrico elevado en la serie URO, para valor de testosterona <8 nmol/l

## B. Valor Crítico Testosterona Total &lt; 12nmol/l

| Efectos                                | OR   | IC95%-<br>Lower | IC95%-<br>Upper | Significación |
|--|------|-----------------|-----------------|---------------|
| Diabetes hiperglucémica                | 1.53 | 0.50            | 4.66            | N.s.          |
| Problemas Visión por diabetes mellitus | -    | -               | -               | N.a.          |
| Neuropatía diabética                   | -    | -               | -               | N.a.          |
| Inflamación o Inf. de páncreas         | -    | -               | -               | N.a.          |
| Inf. Renal                             | -    | -               | -               | N.a.          |
| Hepatitis crónica / Cirrosis           | -    | -               | -               | N.a.          |
| HTA                                    | 0.89 | 0.31            | 2.59            | N.s.          |
| Inf. Cardíaca /Angina pecho            | -    | -               | -               | N.a.          |
| Embolia/ Trombosis cerebral            | -    | -               | -               | N.a.          |
| Colesterol elevado                     | 4.77 | 1.55            | 14.66           | P<0.05        |
| Triglicéridos Elevados                 | -    | -               | -               | N.a.          |
| Ácido úrico elevado                    | 4.67 | 0.94            | 23.32           | N.s.          |
| Traumatismo cerebral                   | -    | -               | -               | N.a.          |
| Parkinson                              | -    | -               | -               | N.a.          |
| Alzheimer                              | -    | -               | -               | N.a.          |
| Trastornos psiquiátricos               | -    | -               | -               | N.a.          |
| Pie diabético                          | -    | -               | -               | N.a.          |
| Bronquitis crónica                     | 1.35 | 0.14            | 12.93           | N.s.          |
| Enf. del tiroides                      | -    | -               | -               | N.a.          |
| Radioterapia                           | -    | -               | -               | N.a.          |

Tabla 50. OR para enfermedades generales en la serie URO, para valor de testosterona <12 nmol/l

Los sujetos que padecen de Colesterol elevado, tienen 4,77 veces más riesgo de padecer de hipogonadismo que los pacientes que no padecen esta patología. Esta diferencia de riesgos resultó ser estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

No se detectaron otras diferencias de riesgo de padecer hipogonadismo según el resto de las enfermedades generales y estudiadas.

A continuación se detalla cada uno de los efectos de las enfermedades Generales y Crónicas estudiadas.

|  | Colesterol elevado |                   |                   |         |       |        |
|--|--------------------|-------------------|-------------------|---------|-------|--------|
|  | Sí                 |                   | No                |         | Total |        |
|  | N                  | %                 | N                 | %       | N     | %      |
| Paciente Hipogonádico<br>(TT<12nmol/l) |                    |                   |                   |         |       |        |
| Sí                                     | 10                 | 31.25             | 6                 | 8.70    | 16    | 15.84  |
| No                                     | 22                 | 68.75             | 63                | 91.30   | 85    | 84.16  |
| Total                                  | 32                 | 100.00            | 69                | 100.00  | 101   | 100.00 |
| Efecto                                 | OR                 | IC95% Lower<br>OR | IC95% Upper<br>OR | P Value |       |        |
| Colesterol Sí vs No                    | 4.77               | 1.55              | 14.66             | P<0.05  |       |        |

Tabla 51. OR para colesterol elevado en la serie UA, para valor de testosterona <12 nmol/l

## 4.6.5.3 Hábitos tóxicos

|                                 | Tabaquismo |        |                |        |                |        |         |        |
|---------------------------------|------------|--------|----------------|--------|----------------|--------|---------|--------|
|                                 | No Fumador |        | Ex fumador     |        | Fumador        |        | Total   |        |
|                                 | N          | %      | N              | %      | N              | %      | N       | %      |
| Paciente Hipogonádico           |            |        |                |        |                |        |         |        |
| Sí                              | 10         | 12.99  | 14             | 14.58  | 3              | 8.57   | 27      | 12.98  |
| No                              | 67         | 87.01  | 82             | 85.42  | 32             | 91.43  | 181     | 87.02  |
| Total                           | 77         | 100.00 | 96             | 100.00 | 35             | 100.00 | 208     | 100.00 |
| Efecto                          | OR         |        | IC95% Lower OR |        | IC95% Upper OR |        | P Value |        |
| TABACO Fumador vs No Fumador    | 0.63       |        | 0.16           |        | 2.44           |        | N.s.    |        |
| TABACO Ex fumador vs No Fumador | 1.14       |        | 0.48           |        | 2.74           |        | N.s.    |        |

Tabla 52. OR para ser fumador.

|                       | Alcohol |        |                |        |                |        |         |
|-----------------------|---------|--------|----------------|--------|----------------|--------|---------|
|                       | Sí      |        | No             |        | Total          |        |         |
|                       | N       | %      | N              | %      | N              | %      |         |
| Paciente Hipogonádico |         |        |                |        |                |        |         |
| Sí                    | 15      | 12.71  | 12             | 13.33  | 27             | 12.98  |         |
| No                    | 103     | 87.29  | 78             | 86.67  | 181            | 87.02  |         |
| Total                 | 118     | 100.00 | 90             | 100.00 | 208            | 100.00 |         |
| Efecto                | OR      |        | IC95% Lower OR |        | IC95% Upper OR |        | P Value |
| ALCOHOL Sí vs No      | 0.95    |        | 0.42           |        | 2.14           |        | N.s.    |

Tabla 53. OR si toma bebidas alcohólicas

El hecho de ser no fumador o ex fumador no incrementa el riesgo de padecer hipogonadismo (Testosterona total < 8nmol/l) respecto a los fumadores. De igual forma, el riesgo de padecer de hipogonadismo no es estadísticamente superior en consumidores de alcohol respecto a los no consumidores.



## 4.6.5.4 Exploración física Urológica

| Efectos  | OR    | IC95%-<br>Lower | IC95%-<br>Upper | Significación |
|--|-------|-----------------|-----------------|---------------|
| Pene anormal                                   | 10.88 | 1.88            | 62.99           | P<0.05        |
| Testículo izquierdo anormal                    | 9.40  | 0.72            | 122.02          | N.s.          |
| Testículo derecho anormal                      | -     | -               | -               | N.a.          |
| Características sexuales secundarias anormales | -     | -               | -               | N.a.          |
| Ginecomastia anormal                           | -     | -               | -               | N.a.          |

Tabla 54. OR para las alteraciones físicas urológicas.

Los pacientes que tienen anomalías en el pene tienen 10.88 más riesgo de padecer hipogonadismo (Testosterona total < 8nmol/l) que los pacientes con el pene normal. Esta diferencia de riesgos resultó ser estadísticamente significativa.

Los demás riesgos evaluados, determinados por la exploración física urológica resultaron ser no significativos, o bien no evaluables por poca o nula incidencia de casos.

A continuación se detalla cada uno de los efectos de las diferentes anomalías halladas en la exploración física urológica.

|                        | Pene    |             |             |        |       |         |
|------------------------|---------|-------------|-------------|--------|-------|---------|
|                        | Anormal |             | Normal      |        | Total |         |
|                        | N       | %           | N           | %      | N     | %       |
| Paciente Hipogonádico  |         |             |             |        |       |         |
| Sí                     | 3       | 27.27       | 3           | 3.33   | 6     | 5.94    |
| No                     | 8       | 72.73       | 87          | 96.67  | 95    | 94.06   |
| Total                  | 11      | 100.00      | 90          | 100.00 | 101   | 100.00  |
| Efecto                 | OR      | IC95% Lower | IC95% Upper | OR     | OR    | P Value |
| PENE Anormal vs Normal | 10.88   | 1.88        | 62.99       |        |       | P<0.05  |

Tabla 55. OR para tener alteración peneana en la exploración física urológica.

4.7. PREVALENCIA DE PATOLOGÍA UROLÓGICA Y COMÚN EN PACIENTES CON VALOR CRÍTICO TESTOSTERONA TOTAL < 8 NMOL/L

| Tipo de consulta            | Tamaño Muestral<br>Pacientes Evaluados |        |
|-----------------------------|--|--------|
|                             | N                                      | %      |
| Atención Primaria (AP)      | 21                                     | 77.78  |
| Urología – Andrología (URO) | 6                                      | 22.22  |
| Total                       | 27                                     | 100.00 |

Tabla 56. Porcentaje de pacientes con testosterona < 8nmol/l en las 3 series.

En el presente estudio se detectaron un total de 27 pacientes con valores de testosterona total por debajo de 8 nmol/l. Distribuidos en un 78% de Atención Primaria (AP) y un 22% de Urología o Andrología (UA).

De las variables estudiadas tanto urológicas y de patología común, en los 2 grupos, no se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos estudiados en cuanto a la prevalencia de las distintas enfermedades urológicas.

| Enf. Genitales y Urinarias  |        |         |                  |    |   |       |
|-----------------------------|--------|---------|------------------|----|---|-------|
| Ítem                        | Test   | P Valor | Tipo de consulta | N  | n | %     |
| Disfunción eréctil          | Fisher | 0.11453 | AP               | 21 | 1 | 4.76  |
|                             |        |         | URO              | 6  | 2 | 33.33 |
| HBP                         | Fisher | 0.13579 | AP               | 21 | 5 | 23.81 |
|                             |        |         | URO              | 6  | 4 | 66.67 |
| Incontinencia               | Fisher | 0.40171 | AP               | 21 | 1 | 4.76  |
|                             |        |         | URO              | 6  | 1 | 16.67 |
| Infección de orina          | Fisher | 0.40171 | AP               | 21 | 1 | 4.76  |
|                             |        |         | URO              | 6  | 1 | 16.67 |
| Otras neoplasias urológicas | Fisher | 0.22222 | AP               | 21 | 0 | 0.00  |
|                             |        |         | URO              | 6  | 1 | 16.67 |
| Urolitiasis                 | Fisher | 1.00000 | AP               | 21 | 3 | 14.29 |
|                             |        |         | URO              | 6  | 1 | 16.67 |

Tabla 57. Porcentaje de pacientes con enfermedades urológicas y testosterona < 8nmol/l, en AP y URO

| Enf. Generales y Crónicas               |        |         |                  |    |    |       |
|---|--------|---------|------------------|----|----|-------|
| Ítem                                    | Test   | P Valor | Tipo de consulta |    |    |       |
|   |        |         |                  | N  | n  | %     |
| Bronquitis crónica                      | Fisher | 1.00000 | AP               | 21 | 3  | 14.29 |
|   |        |         | URO              | 6  | 0  | 0.00  |
| Colesterol elevado                      | Fisher | 0.38454 | AP               | 21 | 9  | 42.86 |
|   |        |         | URO              | 6  | 4  | 66.67 |
| Diabetes hiper-glucémica                | Fisher | 1.00000 | AP               | 21 | 9  | 42.86 |
|   |        |         | URO              | 6  | 3  | 50.00 |
| HTA                                     | Fisher | 0.31910 | AP               | 21 | 16 | 76.19 |
|   |        |         | URO              | 6  | 3  | 50.00 |
| Infarto cardíaco o angina de pecho      | Fisher | 0.13636 | AP               | 21 | 2  | 9.52  |
|   |        |         | URO              | 1  | 1  | 100.0 |
| Otras enfermedades                      | Fisher | 1.00000 | AP               | 21 | 6  | 28.57 |
|   |        |         | URO              | 6  | 2  | 33.33 |
| Trastornos psiquiátricos diagnosticados | Fisher | 1.00000 | AP               | 21 | 2  | 9.52  |
|   |        |         | URO              | 6  | 0  | 0.00  |
| Triglicéridos elevados                  | Fisher | 1.00000 | AP               | 21 | 1  | 4.76  |
|   |        |         | URO              | 6  | 0  | 0.00  |
| Ácido úrico elevado                     | Fisher | 0.58753 | AP               | 21 | 4  | 19.05 |
|   |        |         | URO              | 6  | 2  | 33.33 |
| Bronquitis crónica                      | Fisher | 1.00000 | AP               | 21 | 3  | 14.29 |
|   |        |         | URO              | 6  | 0  | 0.00  |

Tabla 58. Porcentaje de pacientes con enfermedades generales y testosterona < 8 nmol/l, en AP y URO

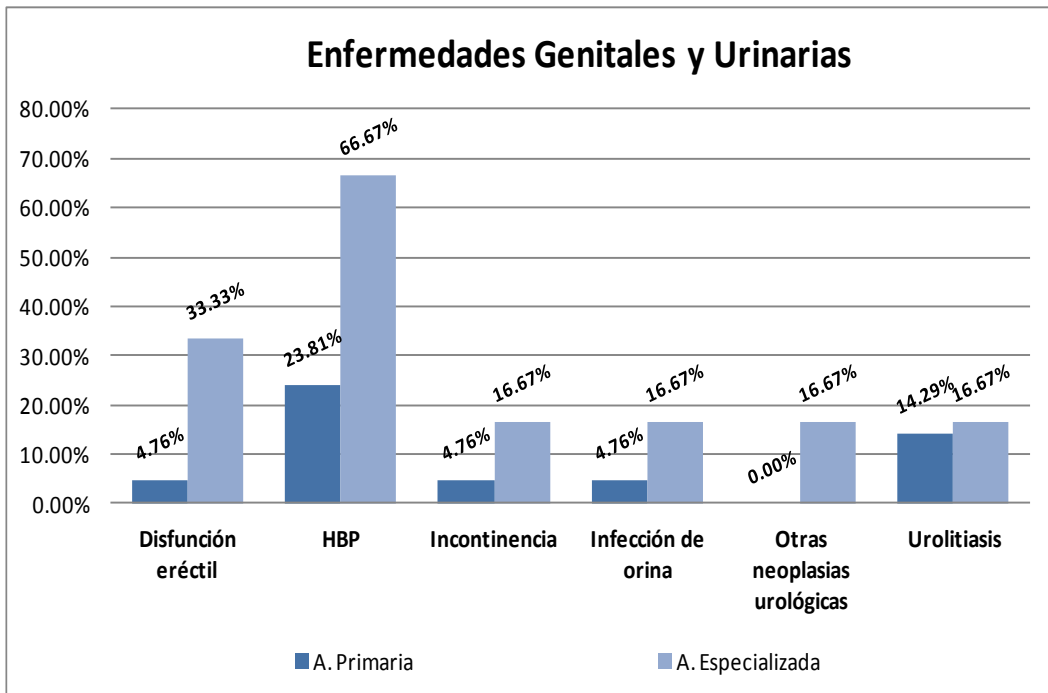


Figura 12. Porcentaje de pacientes con enfermedades urológicas y testosterona < 8nmol/l, en AP y UA

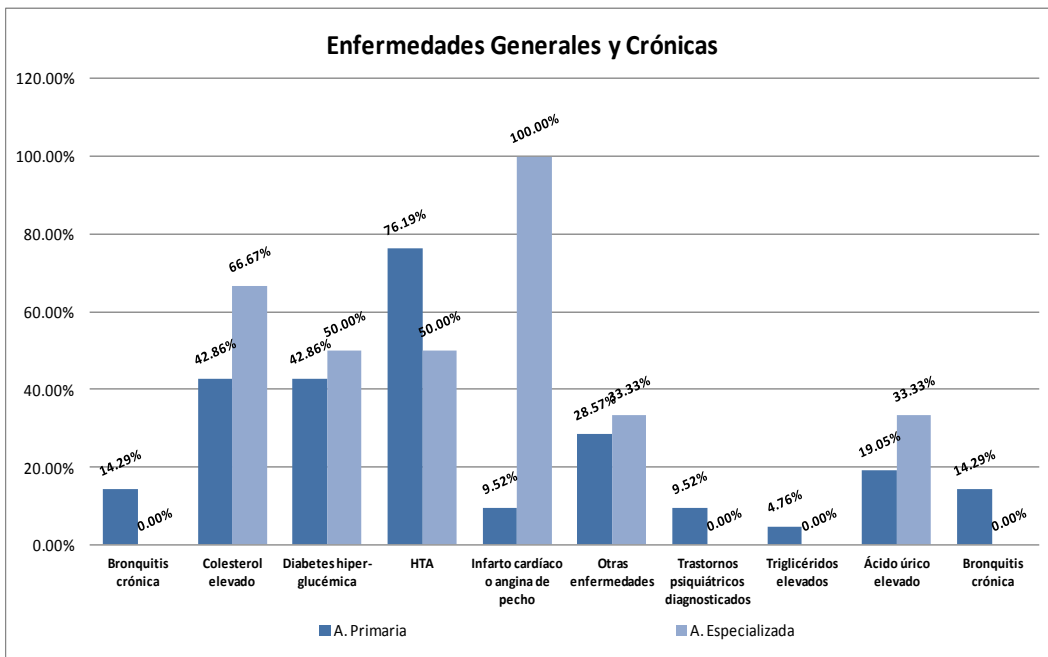


Figura 13. Porcentaje de pacientes con enfermedades generales y testosterona < 8nmol/en AP y URO.

#### 4.8. ANÁLISIS AMSS (AGEING MALES' SYMPTOMS SELF-ASSESSMENT); DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA Y VALORACIÓN EN PACIENTES CON TESTOSTERONA < 8 NMOL/LTO.

El AMSS es un cuestionario con 17 preguntas que analiza y cuantifica el efecto de los síntomas en varones de edad avanzada. Estos 17 ítems son evaluados por el propio paciente, indicando a cada pregunta el nivel de sintomatológico para cada una de las situaciones planteadas, siendo el valor 1 equivalente a "sin síntomas" y el valor 5 equivalente a "Síntomas extremadamente severos".

1="sin síntomas", 2="Síntomas Leves", 3="Síntomas Moderados", 4="Síntomas Graves", 5="Síntomas Muy Graves".

El cuestionario AMSS se puede dividir en 3 sub-escalas o dimensiones referidas a los síntomas: la escala Psicológica, la escala Somato-vegetativa y la escala sexual.

Una vez el paciente ha puntuado la sintomatología en cada una de las 17 situaciones planteadas, se procede a realizar un sumatorio de todas las puntuaciones, categorizando el total de la suma.

Los pacientes de AP tenían una puntuación media mayor en el cuestionario AMSS, tanto en el global como en las 3 dimensiones clínicas, respecto de los pacientes de URO. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas.

Esta puntuación media superior en AP en el cuestionario (41%) respecto de los de URO (29.7%), tanto en la puntuación global como en las subescalas clínicas, nos hace pensar que la prevalencia clínica de HIT será mayor en AP.

| Variable                    |       | N   | IC95- IC95- |       |       |       | Mín.  | Max.    | P valor | Signicación estadística |
|-----------------------------|-------|-----|-------------|-------|-------|-------|-------|---------|---------|-------------------------|
|                             |       |     | Media       | Low   | Up    |       |       |         |         |                         |
| Puntuación AMSS global      | AP    | 31  | 41.10       | 36.02 | 46.17 | 22.00 | 74.00 |         |         |                         |
|                             | URO   | 101 | 29.70       | 27.41 | 32.00 | 17.00 | 79.00 |         |         |                         |
|                             | Total | 132 | 32.38       | 30.13 | 34.63 | 17.00 | 79.00 | 0.00001 | *       |                         |
| Dimensión Psicológica       | AP    | 31  | 10.90       | 8.91  | 12.90 | 5.00  | 24.00 |         |         |                         |
|                             | URO   | 101 | 7.96        | 7.19  | 8.73  | 5.00  | 25.00 |         |         |                         |
|                             | Total | 132 | 8.65        | 7.88  | 9.42  | 5.00  | 25.00 | 0.00109 | *       |                         |
| Dimensión Somato-Vegetativa | AP    | 31  | 16.87       | 14.54 | 19.20 | 9.00  | 31.00 |         |         |                         |
|                             | URO   | 101 | 12.14       | 11.10 | 13.18 | 7.00  | 33.00 |         |         |                         |
|                             | Total | 132 | 13.25       | 12.24 | 14.26 | 7.00  | 33.00 | 0.00006 | *       |                         |
| Dimensión Sexual            | AP    | 31  | 13.32       | 11.77 | 14.87 | 6.00  | 22.00 |         |         |                         |
|                             | URO   | 101 | 9.60        | 8.91  | 10.30 | 5.00  | 21.00 |         |         |                         |
|                             | Total | 132 | 10.48       | 9.79  | 11.17 | 5.00  | 22.00 | 0.00000 | *       |                         |

Tabla 59. Puntuación media global y en las 3 esferas clínicas en el cuestionario AMSS en la serie de pacientes total, de AP y de AU.

De los pacientes de AP el 87%(n=27) tuvo una puntuación superior a 27 y el 47.5% (n=48) en URO y el 57% de los pacientes de toda la serie.

La prevalencia de hipogonadismo analítico (pacientes hipogonádicos en nuestra serie; global del 12.9%, 19.6% en AP y 5.9% en URO respectivamente) coincide con los pacientes con grado de puntuación ( o afectación) del cuestionario AMSS con afectación grave, en AP 7 pacientes (22%) y en URO 6 pacientes (5.9%).

Esta coincidencia es la que nos orienta a la prevalencia de HIT (coincidiendo déficit analítico y alteración del cuestionario)

|   | Tipo de consulta |              |                |                      | Total |        |
|---|------------------|--------------|----------------|----------------------|-------|--------|
|   | AP               |              | UA             |                      | N     | %      |
|   | N                | %            | N              | %                    |       |        |
| <b>Valoración AMSS</b>                        |                  |              |                |                      |       |        |
| Sin afectación                                | 4                | 12.90        | 53             | 52.48                | 57    | 43.18  |
| <b>Afectación leve</b>                        | <b>11</b>        | <b>35.48</b> | <b>24</b>      | <b>23.76</b>         | 35    | 26.52  |
| <b>Afectación moderada</b>                    | <b>9</b>         | <b>29.03</b> | <b>18</b>      | <b>17.82</b>         | 27    | 20.45  |
| <b>Afectación grave</b>                       | <b>7</b>         | <b>22.58</b> | <b>6</b>       | <b>5.94</b>          | 13    | 9.85   |
| Total   | 31               | 100.00       | 101            | 100.00               | 132   | 100.00 |
| <b>Valoración Dimensión Psicológica</b>       |                  |              |                |                      |       |        |
| Sin afectación                                | 3                | 9.68         | 39             | 38.61                | 42    | 31.82  |
| Afectación leve                               | 11               | 35.48        | 29             | 28.71                | 40    | 30.30  |
| Afectación moderada                           | 5                | 16.13        | 18             | 17.82                | 23    | 17.42  |
| Afectación grave                              | 12               | 38.71        | 15             | 14.85                | 27    | 20.45  |
| Total   | 31               | 100.00       | 101            | 100.00               | 132   | 100.00 |
| <b>Valoración Dimensión Somato-Vegetativa</b> |                  |              |                |                      |       |        |
| Sin afectación                                | .                | 0.00         | 29             | 28.71                | 29    | 21.97  |
| Afectación leve                               | 9                | 29.03        | 36             | 35.64                | 45    | 34.09  |
| Afectación moderada                           | 14               | 45.16        | 28             | 27.72                | 42    | 31.82  |
| Afectación grave                              | 8                | 25.81        | 8              | 7.92                 | 16    | 12.12  |
| Total   | 31               | 100.00       | 101            | 100.00               | 132   | 100.00 |
| <b>Valoración Dimensión Sexual</b>            |                  |              |                |                      |       |        |
| Sin afectación                                | .                | 0.00         | 15             | 14.85                | 15    | 11.36  |
| Afectación leve                               | 1                | 3.23         | 16             | 15.84                | 17    | 12.88  |
| Afectación moderada                           | 10               | 32.26        | 31             | 30.69                | 41    | 31.06  |
| Afectación grave                              | 20               | 64.52        | 39             | 38.61                | 59    | 44.70  |
| Total   | 31               | 100.00       | 101            | 100.00               | 132   | 100.00 |
| <b>Variable</b>                               |                  | <b>Test</b>  | <b>P Valor</b> | <b>Significación</b> |       |        |
| Valoración AMSS                               |                  | Fisher       | 0.00010        | *                    |       |        |
| Valoración Dimensión Psicológica              |                  | Fisher       | 0.00360        | *                    |       |        |
| Valoración Dimensión Sexual                   |                  | Fisher       | 0.00680        | *                    |       |        |
| Valoración Dimensión Somato-Vegetativa        |                  | Fisher       | 0.00030        | *                    |       |        |

Tabla 60. porcentaje de afectación clínica según cuestionario AMSS en AP y URO



Todos los pacientes hipogonádicos (testosterona < 8nmol/L) tenían algún tipo de afectación en la puntuación global AMSS (predominio leve), frente al 52.1% de los pacientes no hipogonádicos que tenían alguna afectación (predominio leve). Esta diferencia se mostró estadísticamente significativa.

En cuanto a las diferentes sub-escalas, la tendencia es la misma que en la puntuación global, todos los hipogonádicos tenían alguna afectación clínica frente a los no hipogonádicos. En el porcentaje de afectación de todas las sub-escalas de hipogonádicos y no hipogonádicos encontramos diferencias e.s., a excepción de la dimensión sexual, donde no se detectaron diferencias estadísticamente significativas.

|  | Valores TT<8nmol/l |               |            |               |            |               |
|--|--------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
|  | Sí                 |               | No         |               | Total      |               |
|  | N                  | %             | N          | %             | N          | %             |
| Valoración AMSS                        |                    |               |            |               |            |               |
| Sin afectación                         | .                  | 0.00          | 57         | 47.90         | 57         | 43.18         |
| Afectación leve                        | 7                  | 53.85         | 28         | 23.53         | 35         | 26.52         |
| Afectación moderada                    | 4                  | 30.77         | 23         | 19.33         | 27         | 20.45         |
| Afectación grave                       | 2                  | 15.38         | 11         | 9.24          | 13         | 9.85          |
| <b>Total</b>                           | <b>13</b>          | <b>100.00</b> | <b>119</b> | <b>100.00</b> | <b>132</b> | <b>100.00</b> |
| Valoración Dimensión Psicológica       |                    |               |            |               |            |               |
| Sin afectación                         | .                  | 0.00          | 42         | 35.29         | 42         | 31.82         |
| Afectación leve                        | 4                  | 30.77         | 36         | 30.25         | 40         | 30.30         |
| Afectación moderada                    | 6                  | 46.15         | 17         | 14.29         | 23         | 17.42         |
| Afectación grave                       | 3                  | 23.08         | 24         | 20.17         | 27         | 20.45         |
| <b>Total</b>                           | <b>13</b>          | <b>100.00</b> | <b>119</b> | <b>100.00</b> | <b>132</b> | <b>100.00</b> |
| Valoración Dimensión Somato-Vegetativa |                    |               |            |               |            |               |
| Sin afectación                         | .                  | 0.00          | 29         | 24.37         | 29         | 21.97         |
| Afectación leve                        | 3                  | 23.08         | 42         | 35.29         | 45         | 34.09         |
| Afectación moderada                    | 8                  | 61.54         | 34         | 28.57         | 42         | 31.82         |
| Afectación grave                       | 2                  | 15.38         | 14         | 11.76         | 16         | 12.12         |
| <b>Total</b>                           | <b>13</b>          | <b>100.00</b> | <b>119</b> | <b>100.00</b> | <b>132</b> | <b>100.00</b> |

|  | Valores TT<8nmol/l |        |         |        |               |        |
|--|--------------------|--------|---------|--------|---------------|--------|
|  | Sí                 |        | No      |        | Total         |        |
|  | N                  | %      | N       | %      | N             | %      |
| Valoración Dimensión Sexual            |                    |        |         |        |               |        |
| Sin afectación                         | .                  | 0.00   | 15      | 12.61  | 15            | 11.36  |
| Afectación leve                        | 1                  | 7.69   | 16      | 13.45  | 17            | 12.88  |
| Afectación moderada                    | 5                  | 38.46  | 36      | 30.25  | 41            | 31.06  |
| Afectación grave                       | 7                  | 53.85  | 52      | 43.70  | 59            | 44.70  |
| Total                                  | 13                 | 100.00 | 119     | 100.00 | 132           | 100.00 |
| Variable                               | Test               |        | P Valor |        | Significación |        |
| Valoración AMSS                        | Fisher             |        | 0.00130 |        | *             |        |
| Valoración Dimensión Psicológica       | Fisher             |        | 0.00460 |        | *             |        |
| Valoración Dimensión Sexual            | Fisher             |        | 0.65270 |        | -             |        |
| Valoración Dimensión Somato-Vegetativa | Fisher             |        | 0.03610 |        | *             |        |

Tabla 61. Porcentaje de afectación del cuestionario AMS en pacientes con testosterona < 8nmol/l.

Los pacientes con Testosterona total por debajo de 8 nmol/l, mostraron siempre una puntuación media más alta, tanto en la puntuación global, como en las diferentes sub-escalas del cuestionario AMSS (38.08 frente a 31.7 respectivamente) y en las subescalas (psicológica 10.1 frente a 8.4, somato-vegetativa 15.3 frente a 13.03 y sexual 12.6 frente a 10.2 respectivamente), que los pacientes con unos niveles de testosterona normales, y se mostró estadísticamente significativa la diferencia en la sub-escala sexual, donde en media los pacientes hipogonádicos tuvieron una puntuación de 12,62 frente a los 10,24 de los pacientes no hipogonádicos.

|                                  |       | TT<8nmol/l | N     | Media | Sd      | IC95-<br>Low | IC95-<br>Up   | Mín.  | Mediana | Max. |
|----------------------------------|-------|------------|-------|-------|---------|--------------|---------------|-------|---------|------|
| Puntuación AMSS                  | Sí    | 13         | 38.08 | 9.10  | 32.58   | 43.57        | 27.00         | 34.00 | 53.00   |      |
|                                  | No    | 119        | 31.76 | 13.29 | 29.34   | 34.17        | 17.00         | 27.00 | 79.00   |      |
|                                  | Total | 132        | 32.38 | 13.05 | 30.13   | 34.63        | 17.00         | 29.00 | 79.00   |      |
| Dimensión Psico-<br>lógica       | Sí    | 13         | 10.15 | 3.41  | 8.09    | 12.22        | 6.00          | 9.00  | 18.00   |      |
|                                  | No    | 119        | 8.49  | 4.53  | 7.66    | 9.31         | 5.00          | 7.00  | 25.00   |      |
|                                  | Total | 132        | 8.65  | 4.45  | 7.88    | 9.42         | 5.00          | 7.00  | 25.00   |      |
| Dimensión Soma-<br>to-Vegetativa | Sí    | 13         | 15.31 | 3.90  | 12.95   | 17.67        | 11.00         | 14.00 | 23.00   |      |
|                                  | No    | 119        | 13.03 | 6.03  | 11.93   | 14.12        | 7.00          | 11.00 | 33.00   |      |
|                                  | Total | 132        | 13.25 | 5.88  | 12.24   | 14.26        | 7.00          | 12.00 | 33.00   |      |
| Dimensión Sexual                 | Sí    | 13         | 12.62 | 4.13  | 10.12   | 15.11        | 6.00          | 11.00 | 20.00   |      |
|                                  | No    | 119        | 10.24 | 3.96  | 9.53    | 10.96        | 5.00          | 9.00  | 22.00   |      |
|                                  | Total | 132        | 10.48 | 4.02  | 9.79    | 11.17        | 5.00          | 10.00 | 22.00   |      |
| Variable                         |       | Test       |       |       | P Valor |              | Significación |       |         |      |
| Puntuación AMSS                  |       | T-Test     |       |       | 0.09742 |              | -             |       |         |      |
| Dimensión Psicológica            |       | T-Test     |       |       | 0.20135 |              | -             |       |         |      |
| Dimensión Somato-Vegetativa      |       | T-Test     |       |       | 0.18490 |              | -             |       |         |      |
| Dimensión Sexual                 |       | T-Test     |       |       | 0.04296 |              | *             |       |         |      |

Tabla 62. Puntuación media del cuestionario AMS en pacientes con testosterona total < 8nmol/l y mayor de 8 nmol/l.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la puntuación global media obtenida en el cuestionario AMSS.



## V. DISCUSIÓN



Tras el reclutamiento de 208 pacientes consecutivos en ámbito clínico de la consulta de Urología (UA) y la Atención Primaria (AP), obtuvimos una muestra con un rango de edades entre 55 y 89 años. El 87% de los atendidos en AP y el 76% de los vistos en consultas de urología se distribuyen entre los 55 y 75 años.

La distribución de la muestra por edades parece más representativa en urología con una mayor proporción de varones mayores de 75 años (el 24% frente a 12.5% respectivamente) lo cual reflejaría mejor la población masculina en nuestro ámbito geográfico. No obstante, el objetivo deliberado del estudio ha sido comparar dos poblaciones diferentes. La consistencia de los resultados en cada grupo se han logrado a partir del diseño del estudio, al haber seleccionado a los pacientes de forma consecutiva.

Es conocido que la prevalencia de HIT aumenta con la edad. En el Massachusetts Male Aging Study se observó una prevalencia basal entre el 6% y el 12% que se incrementaba con la edad<sup>53</sup>. Nuestro estudio se diferencia de otros estudios de prevalencia previamente realizados, por un diseño en la selección optimizado para detectar los diferentes perfiles de pacientes que acuden a las consultas de Urología y de Atención primaria, dos ámbitos donde es previsible detectar la enfermedad de forma diferente. Así, en Urología cabría identificar a los pacientes preferentemente en virtud de consultas relacionadas con cambios en la esfera sexual mientras que en atención primaria lo sea por motivos relacionados con trastornos endocrino-metabólicos.

En este contexto, los datos de la literatura disponibles avalan la incidencia obtenida en nuestra investigación.

En el estudio europeo (EMAS; European Male Ageing Study) se observó una prevalencia del 2-5% entre 40 y 79 años. La inclusión de pacientes fue proporcional en las diferentes décadas de la vida elegidas para el estudio ( varones de los 40 a los 80 años)<sup>59</sup>. En el estudio estadounidense en el área de salud de Boston<sup>119</sup> cuya edad media fue de 47 años, su prevalencia global es del 5.6% y aumenta al 18.4% a partir de los 70 años, que es similar a la mayoría de trabajos.

En el EMAS el criterio de selección es ambiguo, y en el de Boston la selección llevó a una baja edad media, con lo que la prevalencia encontrada puede ser

menor que la real, y puede no considerarse totalmente representativo ya que, como sabemos, el déficit de testosterona sintomático (HIT) puede aumentar con la edad<sup>53</sup>.

En nuestro medio, la observación de nuestro estudio es similar a la encontrada por Martínez-Javaloyas<sup>1</sup> en un trabajo dirigido a estimar la prevalencia de hipogonadismo sintomático (HIT) la cual estaría entre un 6% y un 12% en el grupo de individuos de la población de entre 40 y 70 años.

Respecto a las variables de la exploración física obtenidas, la obesidad medida por el IMC y la obesidad central física, medida por el perímetro abdominal, son parámetros asociados al Síndrome Metabólico y relacionados con el déficit de testosterona<sup>120</sup>. En nuestro estudio la obesidad por cálculo de IMC (>29.9), afectó a 3 de cada 10 pacientes y el sobrepeso (IMC entre 25 y 29.9) a 5 de cada 10.

El perímetro abdominal aumentado considerado como obesidad (>102 cm) estuvo presente en el 40% del total siendo más prevalente en los reclutados en Atención Primaria (57%) que en los atendidos en consultas de Urología (27%). El perímetro de cintura medio fue de 104 cm en Atención Primaria, frente a 98.5cm en las urológicas, observando en el análisis estadístico que, por cada aumento de 1 cm de perímetro abdominal, se reducen 6.8 ng/dL de testosterona total. Las diferencias significativas entre ambos grupos son atribuibles a las diversas poblaciones condicionadas por los diferentes motivos de consulta en el momento del estudio.

Estas características son significativamente más frecuentes en los pacientes de Atención Primaria, en los que encontramos niveles de testosterona inferiores y mayor prevalencia de HIT analítico. La mayoría de los estudios endocrinológicos conocidos orientan al estudio de pacientes con Síndrome Metabólico (obesidad, dislipemia aterogénica, hipertensión y resistencia insulínica-intolerancia a la glucosa), hacia su posible relación con el déficit de testosterona. Estos factores de riesgo cardiovascular, junto a alteraciones de la esfera sexual como la disfunción eréctil y disminución de la libido<sup>121</sup> se asocian al HIT. Estos datos son consistentes con los hallazgos observados en nuestro estudio.



La HTA, diagnosticada en más de la mitad de los pacientes (55.3%), la hipercolesterolemia (36.1%) y la DM (31.7%), fueron las enfermedades generales más frecuentes entre todos los participantes del estudio, pero especialmente en los atendidos en Atención Primaria. No obstante, de toda la patología relacionada con el Síndrome Metabólico, solo la cardiopatía isquémica estuvo significativamente más presente en las consultas de Atención primaria (el 14% respecto al 0.03% en Urología). Todos estos datos son coherentes con la mayor prevalencia del déficit de testosterona observada.

Hamanoune y cols (2017), relacionan de forma estadísticamente significativa el aumento de la puntuación AMSS (>37) con la resistencia a insulina (HOMA-IR > 2.5) y con la testosterona libre, orientando a un vínculo entre HIT y la principal alteración del síndrome metabólico<sup>122</sup>. No podemos obviar que la disfunción eréctil, asociada o no a HIT, puede ser un síntoma centinela de la patología cardiovascular, lo cual vincula a cualquier paciente con este problema, en cualquiera de los dos ámbitos estudiados, con posible HIT y con las alteraciones vasculogénicas e hidrocarbonadas.

Aunque, en relación a los hábitos higiénico-dietéticos, detectamos diferencias en la proporción de fumadores, y el consumo de bebidas alcohólicas, estas dos variables no parecen influir directamente en el déficit hormonal, como se ha observado en otros estudios. Así, Laaksonen<sup>83</sup> (2005), con un seguimiento de 11 años, concluyó que el síndrome metabólico predisponía al hipogonadismo observando que los fumadores parecían tener un menor riesgo de déficit de testosterona que, paradójicamente, se incrementaba al abandonar el hábito tabáquico.

No hemos encontrado en la literatura trabajos que sustenten que la ingesta alcohólica se asocie al déficit androgénico. Consideramos que ambas circunstancias (tabaquismo e ingesta alcohólica) son hallazgos coyunturales relacionados con la población de origen de la muestra y no con la prevalencia en sí del déficit de testosterona.

La patología urológica más frecuentemente encontrada fue la HBP en casi la mitad de los pacientes (47%.6), seguida de la disfunción eréctil (21.6%) de acuerdo a la literatura. Lógicamente la prevalencia de ambas fue mayor en la

consulta de urología. Uno de los síntomas más asociado al HIT, como la disfunción eréctil, fue más frecuente en urología <sup>62</sup> (36.6%, frente al 7.4%), y, aunque en nuestro estudio el valor de la testosterona es menor en los pacientes de AP, es posible que los pacientes de la consulta urológica refirieran “más libremente” este síntoma al ser una consulta especializada que en la consulta de atención primaria.

Los pacientes seleccionados en atención primaria demostraron padecer más hipertensión arterial (HTA), hipercolesterolemia y diabetes (DM), precursores de patología metabólica aterogénica asociada a disfunción eréctil. Este trastorno mejora en pacientes con déficit hormonal y tratamiento con testosterona transdérmica, lo que parece indicar que es un síntoma relacionado con patología metabólica aterogénica y el HIT<sup>93</sup>. La relación entre disfunción eréctil y HIT nos lleva al planteamiento de tratamiento con i5PDE y asociar suplemento de testosterona para los pacientes que no respondan a éstos si padecen déficit hormonal y otra comorbilidad como el daño neurológico, DM o enfermedad vascular severa<sup>108</sup>.

En cuanto a HBP encontramos pocas referencias que lo relacionen con el HIT. Baas W (2016) publicó la mejora de los síntomas de tracto urinario inferior (STUI) tras tratamiento sustitutivo e incluso sugiere que el HIT puede ser un factor de riesgo para el STUI/HBP <sup>123</sup>. Esta asociación no es concluyente aunque encontramos recomendaciones por parte de la ISA (International Society of Andrology) y de la EAU (European Association of Urology) para el tratamiento sustitutivo con testosterona en pacientes con HIT confirmada y HBP. En nuestro estudio no hemos podido comprobar relación entre ambas condiciones.

Del resto de patologías descritas, el síndrome de Apnea Obstructiva del sueño (SAOS) fue el más prevalente (14%). Es una alteración a tener en cuenta ya que sería una contraindicación de tratamiento sustitutivo con testosterona en caso de cumplir criterios de HIT.

El valor medio de la testosterona total y la testosterona libre en la serie, fue mayor en los pacientes de la consulta urológica (18.5 nmol/L y 11.1 nmol/L respectivamente) que en atención primaria (16.3 nmol/L y 10 nmol/L respectiva

mente). Los valores analíticos de cada caso explicarían hipogonadismo en 27 pacientes (12.9%) en nuestro medio, con una mayor prevalencia de hipogonadismo analítico en los pacientes que consultan a atención primaria, en 21 pacientes (19.6%), frente a 6 pacientes (5.94%) en urología. Estas cifras coinciden con la mayoría de estudios poblacionales.

En nuestro estudio, el valor medio de testosterona total de los 27 pacientes hipogonádicos fue de 5.8 nmol/L o 167.4 ng/dL, lo que implica que muy probablemente precisen tratamiento sustitutivo con testosterona siempre y cuando presenten síntomas asociados en el cuestionario AMSS (Ageing Male Symptoms Score) y secundariamente en el IIEF-5.

No encontramos una mayor probabilidad de padecer hipogonadismo para ninguna de las enfermedades urológicas analizadas, ni valores menores de 8 nmol/L, ni 12 nmol/L. Conocemos por el EMAS (European Male Ageing Study), que la disfunción eréctil y la disminución de libido son los síntomas más relacionados con el HIT<sup>124</sup>. A pesar de que el tamaño muestral ha sido considerado apropiado, el hecho de no haber observado una mayor correlación en la consulta de urología de estas manifestaciones con el hipogonadismo puede ser debido a que la proporción de pacientes que consultaban por disfunción eréctil haya sido insuficiente.

Curiosamente, teniendo en cuenta la serie global de pacientes, la hiperuricemia resultó ser un factor que incrementa la probabilidad de detectar un descenso de testosterona (2.9 veces), para valores por debajo de 8 nmol/l. Igual ocurrió para la hipertensión arterial (2.2 veces) y la hipercolesterolemia (1.9 veces), para valores de testosterona <12 nmol/L. No podemos explicar esta observación aunque la hiperuricemia se asocie con frecuencia al perfil de pacientes con síndrome metabólico. Creemos que debería ser analizada en futuros estudios para podría ser un marcador de la enfermedad.

Todos los pacientes hipogonádicos tenían algún tipo de afectación en la puntuación global AMSS, frente al 52.1% de los no hipogonádicos, cuya afectación fue más frecuentemente leve. Esta diferencia se mostró estadísticamente

significativa. El grado de afectación fue progresivamente menor a mayor puntuación en AMSS.

En cuanto a las diferentes subescalas, la tendencia es la misma que en la puntuación global del cuestionario. Todos los pacientes hipogonádicos tenían alguna afectación, encontrando diferencias estadísticas entre ser hipogonádico y no serlo, a excepción de la dimensión sexual, donde no se detectaron diferencias significativas. Pensamos que no resta importancia a los síntomas andrológicos y que, probablemente en nuestra serie de pacientes, otros factores como los generales o metabólicos hayan pesado más, como dijimos anteriormente. Sin embargo de las tres esferas clínicas evaluadas, la afectación grave más frecuente fue la andrológica (53% de pacientes), lo que orienta a que los síntomas de la esfera sexual como la disfunción eréctil o la disminución de libido pueden ser síntomas centinela a pesar de que en nuestro grupo de pacientes de consultas urológicas no lo haya sido, quizás por ser un número relativamente escaso de pacientes.

Los pacientes de atención primaria obtuvieron una media de puntuación significativamente superior en el cuestionario, tanto en la puntuación global como en las subescalas clínicas, lo que nos hace pensar que la prevalencia clínica de HIT será mayor en este ámbito, quizás por ser una muestra menos seleccionada ya que debemos asumir que los pacientes que consultan en urología lo hacen por motivos más específicos.

La coincidencia entre el déficit de testosterona analítico y clínico nos ha proporcionado una prevalencia global del 12.98%, siendo del 19.63% en atención primaria y del 5.9% en las consultas de urología.

Después de conocer la estimación de prevalencia HIT en nuestro medio, que consideramos elevada, pensamos que debería hacerse un esfuerzo educativo para promover cambios en el estilo de vida, evitando el sobrepeso, tratando las alteraciones metabólicas precozmente y ofreciendo el tratamiento sustitutivo con testosterona en aquellos en los que se asocie clínica sugerente de que el déficit de testosterona subyace como causa de estas alteraciones.

Éste aspecto es comprometido, por suscitar entusiastas y detractores en la literatura, aunque coincidiendo en que deben ser atendidos por profesionales con experiencia en este campo: andrólogos, endocrinólogos o a través de una atención multidisciplinar. Sabemos que la calidad de vida<sup>104</sup> y los síntomas de ambas esferas clínicas pueden mejorar<sup>125 126</sup> pero exige un seguimiento adecuado de éstos pacientes ponderando ventajas e inconvenientes del tratamiento sustitutivo.



## **6. CONCLUSIONES**





1. La estimación de la prevalencia de hipogonadismo de inicio tardío para un valor de corte menor de 8 nmol/l de testosterona total y una puntuación del cuestionario validado AMSS mayor de 27 puntos, en varones mayores de 55 años en nuestro medio, es del 12.9%, siendo mayor en las consultas generalistas de atención primaria que en las consultas urológicas.

2. No hemos podido demostrar un perfil de pacientes con patologías urológicas con una mayor asociación con el hipogonadismo de inicio tardío.

3. Los pacientes que consultan en atención primaria que presentan criterios de síndrome metabólico debería evaluarse los niveles de testosterona por su asociación con el hipogonadismo de inicio tardío.

4. El perímetro abdominal es una variable asociada al déficit de testosterona total, disminuyendo 6.8 ng/dl por el aumento de cada cm del perímetro abdominal. En varones con incremento del mismo debería descartarse la presencia de un hipogonadismo bioquímico y clínico.

5. La hiperuricemia es una patología metabólica que podría aumentar la posibilidad de padecer HIT. Otras patologías como la HTA e hipercolesterolemia también incrementan esta posibilidad cuando se establece el valor corte de testosterona en 12 nmol/l. Es necesario seguir explorando estas variables para validar su carácter predictor del HIT.



## **7. ANEXOS**



**ANEXO 1: HOJA INFORMATIVA PARA EL PACIENTE**

**Título del estudio: “Prevalencia del Hipogonadismo de Inicio Tardío en el varón adulto en Consultas Externas”.**

El propósito de esta hoja es informarle sobre un estudio de investigación que se está realizando, en nuestro centro en pacientes que consultan por Deficiencia de Testosterona asociados con la edad avanzada y caracterizados por síntomas y niveles séricos de testosterona bajos. Está previsto que participen un total de 200 pacientes.

El objetivo principal del estudio es constatar las diferencias en la prevalencia del Síndrome de Déficit de Testosterona en el varón adulto en Consultas Externas de un Centro de Referencia y en centros de Atención Primaria.

Para ello necesitamos de su colaboración y solicitamos su consentimiento informado.

Es fundamental que comprenda bien este documento. No dude en preguntar al médico que le propone este estudio todas las preguntas que desee a propósito de esta investigación. Este documento explica el desarrollo del estudio en caso de que decida participar y qué riesgos podría comportar.

El Hipogonadismo de Inicio tardío (déficit hormonal de testosterona) en el varón adulto es una patología frecuente, su presencia incrementa con la edad. Las características de los pacientes que consultan en un centro altamente especializado son distintas a las consultas externas de médicos no tan especializados o habituados en el manejo de la dicha patología. El objetivo de este estudio es constatar la frecuencia de este problema en los centros de atención primaria (AP) como a los de atención especializada (AE).

La participación en este estudio no le supone la realización de visitas ni pruebas complementarias extras a las que recibiría en la práctica clínica habitual, lo que incluye la extracción de una muestra de sangre para su análisis. Sólo se recogerán datos de su historia clínica y se le solicitará que rellene un cuestionario que consiste en 17 preguntas sobre síntomas relacionados con la deficiencia de testosterona que se utilizará para calcular el grado de severidad del déficit de testosterona y otro de 5 preguntas a cerca de la disfunción eréctil

Su médico y las personas que deban manejar la información derivada de este estudio, durante su realización, actuarán con la más estricta confidencialidad.

De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD), los datos personales y de salud (ya consten en su historia clínica ya los haya proporcionado como consecuencia de su participación en este estudio) que se recojan con motivo de este estudio son los necesarios para cubrir los objetivos del mismo. Estos datos serán identificados por medio de un código para garantizar la confidencialidad de su identidad y únicamente el médico tendrá acceso a esta información.

No obstante, los representantes autorizados del promotor pueden necesitar acceder a su historia clínica que contiene datos personales (no codificados) con el fin de garantizar que el estudio se esté llevando a cabo de forma adecuada y que los datos documentados son correctos. También podrán acceder a estos datos las Autoridades Sanitarias y el Comité Ético de Investigación Clínica. Todos ellos mantendrán en todo momento la confidencialidad de esta información.

Los datos que se recojan con motivo de este estudio, entre los que se encontrarán datos personales y de salud (ya consten en su historia clínica ya los haya propor

cionado como consecuencia de su participación en este estudio) serán procesados y analizados por el doctorando y los tutores con la finalidad de evaluarlos científicamente, sin excluir de que pueda ser consultado otro especialista en el HIT, en estadística o investigación por parte de UCAM. Con la firma del presente documento usted consiente expresamente en el tratamiento de sus datos personales y de salud por el investigador. Todo ello de conformidad con la LOPD y con la normativa que la desarrolla.

Usted podrá ejercitar en cualquier momento sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición dirigiéndose al médico que le atiende en este estudio el cual lo pondrá en conocimiento del promotor.

Asimismo, los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades Sanitarias y eventualmente a la comunidad científica a través de congresos y publicaciones sin que su identidad sea desvelada en ningún momento.

Si usted tiene alguna duda ahora o en algún momento del estudio, por favor contacte:

Nombre del médico: .....

Dirección del centro: .....

Nº de teléfono del médico: .....

Su participación en el estudio es voluntaria y puede retirarse en cualquier momento, sin que esto suponga un perjuicio para su control médico posterior.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Morales Meseguer, adecuadamente constituido.

Si precisa más información, por favor pregunte a su médico

Dr. \_\_\_\_\_



**ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

Título del estudio: "Prevalencia del HIpogonadismo de inicio Tardío en Consultas Externas".

Yo, (nombre y apellidos del paciente).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo los objetivos del estudio así como las condiciones en las que se llevará a cabo

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Por todo ello presto libremente mi consentimiento expreso para participar en el estudio y manifiesto que los datos que constan en mi historia clínica así como lo que he facilitado con motivo de este estudio son exactos y veraces.

Firma del paciente

Firma del Investigador

Fecha.....

Fecha.....

Tanto el paciente como el médico deben firmar y fechar con su puño y letra.

Renuncio a participar en el estudio, "Prevalencia del Hipogonadismo de inicio Tardío en Consultas Externas".

Firma del paciente.....

...Fecha.....

**ANEXO 3: CUESTIONARIO ADAM (ANDROGENDEFICIENCY IN THE AGING MALE). ST. LOUIS UNIVERSITY, 1999.**

1. ¿Ha disminuído su líbido?
2. ¿Tiene falta de energía?
3. ¿Ha disminuído su fuerza ?
4. ¿Ha perdido estatura?
5. ¿Ha disminuído su disfrute por la vida?
6. ¿Esta triste ó de mal genio?
7. ¿Sus erecciones son menos fuertes?
8. ¿Su habilidad por los deportes ha disminuido?
9. ¿Se duerme después de las comidas?
10. ¿Ha disminuído la eficacia en realizar su trabajo diario?

**ANEXO 4: CUESTIONARIO AMSS.** Versión española del cuestionario AMS (Aging Males Symptoms, Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel C, Hummel W, 1999).

A cada pregunta, tenemos cinco posibles respuestas; a saber: No (correspondería 1 punto); leve (2 puntos); moderado (3 puntos); severo (4 puntos) y muy severo (5 puntos).

1. ¿Nota usted disminución de la sensación general de bienestar (estado general de salud, estado subjetivo)?
2. ¿Nota usted dolor articular y muscular (lumbalgia, piernas, espalda, articulaciones, extremidades)?
3. ¿Padece usted de sudoración excesiva (episodios inesperados, o repentinos de sudoración o sofocos)?
4. ¿Tiene usted problemas de sueño (dificultad en conciliar el sueño, o levantarse temprano, sensación de fatiga, somnolencia)?
5. ¿Tiene usted aumento de la necesidad de dormir, o sensación de cansancio?
6. ¿Siente usted irritabilidad (sensación de agresividad por pequeñas cosas)?
7. ¿Nota usted nerviosismo (tensión interna, intranquilidad, impaciencia)?
8. ¿Siente usted ansiedad o sensación de pánico?
9. ¿Se siente usted cansado físicamente, falta de vitalidad (disminución general del rendimiento, actividad reducida, falta de interés en actividades placenteras, sensación de hacer menos cosas, de lograr menos o de tener que forzarse para alguna actividad)?
10. ¿Nota usted disminución de la fuerza muscular (sensación de debilidad)?
11. ¿Ánimo deprimido (sensación de tristeza, al borde del llanto, falta de control, cambios drásticos de humor, sensación de inutilidad)?
12. ¿Sentimiento de que ha pasado su mejor etapa?
13. ¿Sentimiento de estar acabado, o a la baja?
14. ¿Disminución del crecimiento de la barba?
15. ¿Disminución en su habilidad/frecuencia de desempeño en encuentros sexuales?
16. ¿Disminución del número de erecciones matutinas?
17. ¿Disminución del deseo sexual/líbido (falta de placer durante el sexo, falta de deseo por el coito)?

- ¿Ha tenido usted algún otro signo o síntoma? ¿Describalo?

## 8. BIBLIOGRAFÍA



---

<sup>1</sup>Martinez-Jabaloyas JM1. Hipogonadism. Global epidemiology and transversal relationships. [ Arch Esp Urol. 2013 Sep;66(7):632-8. Article in Spanish]

<sup>2</sup>Pértega Díaz S., Pita Fernández S. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. Técnicas de regresión: Regresión Lineal Múltiple. Cad Aten Primaria 2000; 7: 173-176. Actualización 20/08/2001

<sup>3</sup> Wang C, et al. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J ClinEndocrinolMetab 2004 89(2): p. 534-43

<sup>4</sup>Vesper HW1, Bhasin S, Wang C, Tai SS, Dodge LA, Singh RJ, Nelson J, Ohorodnik S, Clarke NJ, Salameh WA, Parker CR Jr, Razdan R, Monsell EA, Myers GL. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone [corrected] measurements performed by mass spectrometry methods. Steroids. 2009 Jun;74(6):498-503. doi: 10.1016/j.steroids.2009.01.004. Epub 2009 Jan 30.

<sup>5</sup>Bhasin S, et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. J ClinEndocrinolMetab 2011 96(8): p. 2430-9.

<sup>6</sup>Napal S. Hipogonadismo de inicio Tardío. Ed. Evidencia Médica; 2006

<sup>7</sup>Morales A<sup>1</sup>, Heaton JP, Carson CC 3rd. Andropause: a misnomer for a true clinical entity. J Urol. 2000 Mar;163(3):705-12.

<sup>8</sup>Morley JE<sup>1</sup>, Perry HM 3rd. Androgen deficiency in aging men. *Med Clin North Am.* 1999 Sep;83(5):1279-89, vii.

<sup>9</sup>Lunenfeld B<sup>1</sup>, Saad F, Hoese CE. ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: scientific background and rationale. *Aging Male.* 2005 Jun;8(2):59-74.

<sup>10</sup>Morales A<sup>1</sup>. Andropause (or symptomatic late-onset hypogonadism): facts, fiction and controversies. *Aging Male.* 2004 Dec;7(4):297-303.

<sup>11</sup> Lunenfeld B<sup>1</sup>, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, Morgentaler A.

Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men *Aging Male.* 2015 Mar;18(1):5-15. doi: 10.3109/13685538.2015.1004049. Epub 2015 Feb 6.

<sup>12</sup> Morgentaler A<sup>1</sup>, Zitzmann M<sup>2</sup>, Traish AM<sup>3</sup>, Fox AW<sup>4</sup>, Jones TH<sup>5</sup>, Maggi M<sup>6</sup>, Arver S<sup>7</sup>, Aversa A<sup>8</sup>, Chan JC<sup>9</sup>, Dobs AS<sup>10</sup>, Hackett GI<sup>11</sup>, Hellstrom WJ<sup>12</sup>, Lim P<sup>13</sup>, Lunenfeld B<sup>14</sup>, Mskhalaya G<sup>15</sup>, Schulman CC<sup>16</sup>, Torres LO<sup>17</sup>. Fundamental Concepts Regarding Testosterone Deficiency and Treatment: International Expert Consensus Resolutions. *Mayo ClinProc.* 2016 Jul;91(7):881-96. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.04.007. Epub 2016 Jun 21.

<sup>13</sup>Ewing LL, Wing TY, Cochran RC, Kromann N, Zirkin BR. Effect of luteinizing hormone on Leydig cell structure and testosterone secretion. *Endocrinology.* 1983 May;112(5):1763-9.

<sup>14</sup> Ishikawa T<sup>1</sup>, Fujioka H, Ishimura T, Takenaka A, Fujisawa M. Expression of leptin and leptin receptor in the testis of fertile and infertile patients.



---

Andrologia. 2007 Feb;39(1):22-7.

<sup>15</sup>Young J<sup>1</sup>, Couzinet B, Chanson P, Brailly S, Loumaye E, Schaison G. Effects of human recombinant luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in patients with acquired hypogonadotropic hypogonadism: study of Sertoli and Leydig cell secretions and interactions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85(9):3239-44.

<sup>16</sup> Ishikawa T<sup>1</sup>, Fujioka H, Ishimura T, Takenaka A, Fujisawa M. Expression of leptin and leptin receptor in the testis of fertile and infertile patients. *Andrologia.* 2007 Feb;39(1):22-7.

<sup>17</sup>Midzak AS<sup>1</sup>, Chen H, Papadopoulos V, Zirkin BR. Leydig cell aging and the mechanisms of reduced testosterone synthesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2009 Feb 5;299(1):23-31. doi: 10.1016/j.mce.2008.07.016. Epub 2008 Aug 5.

<sup>18</sup> Francisco Toquero de la Torre, Jordi Cortada. Evidencia científica en hipogonadismo de inicio tardío; manual de actuación. Madrid. IM&C. 2007

<sup>19</sup> Natalio Cruz y cols. Tratado de Andrología y Medicina Sexual. Tomo II. Editorial Médica Panamericana 2011.

<sup>20</sup>Sutton PR, Amory JK, Clark RV En: Bagatell CJ, Bremmer WJ. Dihydrotestosterone and 5 alpha reductasa., eds. *Contemporary Endocrinology: Androgens in Health and disease.* Totowa NJ: Humana Press; 2003. p 77-78

<sup>21</sup> Bagatell CJ, Bremmer WJ, Testosterone synthesis, transport, and metabolism. Winters SJ, Clark BJ En eds. *Contemporary Endocrinology: Androgens in Health and disease.* Totowa NJ: Humana Press; 2003. p 3-22

<sup>22</sup> Evaluación de testosterona plasmática en el varón. Lo que se debe medir y lo que no. Rev. Int. De Androl. 2008; 6: 101-14

<sup>23</sup> Hryb DJ<sup>1</sup>, Nakhla AM, Kahn SM, St George J, Levy NC, Romas NA, RosnerW. Sex hormone-binding globulin in the human prostate is locally synthesized and may act as an autocrine/paracrine effector. J Biol Chem. 2002 Jul 19;277(29):26618-22. Epub 2002 May 15.

<sup>24</sup>Nakhla AM<sup>1</sup>, Leonard J, Hryb DJ, RosnerW. Sex hormone-binding globulin receptor signal transduction proceeds via a G protein. Steroids. 1999 Mar;64(3):213-6.

<sup>25</sup> José Luis Arrondo. Tema 1 Fisiología hormonal masculina. <http://www.aeu.es/userfiles/muestramaterialdocentecfsh.pdf>

<sup>26</sup> Rosner W<sup>1</sup>. Plasma steroid-binding proteins. EndocrinolMetabClin North Am. 1991 Dec;20(4):697-720.

<sup>27</sup> Deslypere JP<sup>1</sup>, Young M, Wilson JD, McPhaulMJ. Testosterone and 5 alpha-dihydrotestosterone interact differently with the androgen receptor to enhance transcription of the MMTV-CAT reporter gene. Mol Cell Endocrinol. 1992 Oct;88(1-3):15-22.

<sup>28</sup>Griffin JE, Wilson JD Testosterone at high concentrations interacts with the human androgen receptor similarly to dihydrotestosterone. Grino PB<sup>1</sup>, .Endocrinology. 1990 Feb;126(2):1165-72.

<sup>29</sup>Bagatell CJ, Bremner WJ, Dihydrotestosterone and 5 alpha reductasa. En: eds. Contemporary endocrinology: Androgens in health and disease. Totowa NJ: Human Press; 2003. p. 77-88.

- 
- <sup>30</sup> Schänzer W<sup>1</sup>. Metabolism of anabolic androgenic steroids. *Clin Chem*. 1996 Jul;42(7):1001-20.
- <sup>31</sup> Nieschlag E, et al. Testosterone: action, deficiency, substitution. Cambridge University Press. 2004 ISBN 9780521833806
- <sup>32</sup> Bhasin S<sup>1</sup>, Storer TW, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, Bunnell TJ, Tricker R, Shirazi A, Casaburi R. *Engl J Med*. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. 1996 Jul 4;335(1):1-7.
- <sup>33</sup> Urban RJ<sup>1</sup>, Bodenbun YH, Gilkison C, Foxworth J, Coggan AR, Wolfe RR, Ferrando A. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol*. 1995 Nov;269(5 Pt 1):E820-6.
- <sup>34</sup> Orwoll ES<sup>1</sup>. Androgens as anabolic agents for bone. *Trends Endocrinol Metab*. 1996 Apr;7(3):77-84.
- <sup>35</sup> Eagon PK<sup>1</sup>, Elm MS, Stafford EA, Porter LE. Androgen receptor in human liver: characterization and quantitation in normal and diseased liver. *Hepatology*. 1994 Jan;19(1):92-100
- <sup>36</sup> Isidori AM<sup>1</sup>, Greco EA, Aversa A. Androgen deficiency and hormone-replacement therapy. *BJU Int*. 2005 Aug;96(2):212-6.
- <sup>37</sup> Isidori AM<sup>1</sup>, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, Lenzi A, Fabbri A. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Sep;63(3):280-93.

<sup>38</sup>Vermeulen A, Rubens R, Verdonck L. PMID: Testosterone secretion and metabolism in male senescence.

J Clin Endocrinol Metab. 1972 Apr;34(4):730-5.

<sup>39</sup>Vermeulen A<sup>1</sup>. The male climacterium. Ann Med. 1993 Dec;25(6):531-4.

<sup>40</sup>Harman SM<sup>1</sup>, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR; Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Feb;86(2):724-31.

<sup>41</sup> Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study.

Feldman HA<sup>1</sup>, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ, McKinlay JB.

J Clin Endocrinol Metab. 2002 Feb;87(2):589-98.

<sup>42</sup>Morley JE<sup>1</sup>, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, Vellas B, Baumgartner RN, Garry PJ.

Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men.

Metabolism. 1997 Apr;46(4):410-3.

<sup>43</sup> Huhtaniemi I<sup>1</sup>. Late Onset hypogonadism: current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. Asian J Androl. 2014 Mar-Apr;16(2):192-202. doi: 10.4103/1008-682X.122336.

<sup>44</sup>Tajar A<sup>1</sup>, Forti G, O'Neill TW, Lee DM, Silman AJ, Finn JD, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Giwercman A, Han TS, Kula K, Labrie F, Lean ME, Pendleton

---

N,Punab M, Vanderschueren D, Huhtaniemi IT, Wu FC; EMAS Group. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study.

J ClinEndocrinolMetab. 2010 Apr;95(4):1810-8. doi: 10.1210/jc.2009-1796. Epub 2010 Feb 19.

<sup>45</sup> Wang C<sup>1</sup>, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. Eur J Endocrinol. 2008 Nov;159(5):507-14. doi: 10.1530/EJE-08-0601.

<sup>46</sup>García-Cruz E. Relación entre los factores de síndrome metabólico y los niveles de testosterona y la prevalencia del síndrome de deficiencia de testosterona.

Bilbao: Congreso Nacional de Urología; 2009.

<sup>47</sup>Wu FC<sup>1</sup>, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, Huhtaniemi IT, Kula K, Punab M, BoonenS, Vanderschueren D; European Male Aging Study Group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. J ClinEndocrinolMetab. 2008 Jul;93(7):2737-45. doi: 10.1210/jc.2007-1972. Epub 2008 Feb 12.

<sup>48</sup>Kenny AM<sup>1</sup>, Prestwood KM, Marcello KM, Raisz LG.

Determinants of bone density in healthy older men with low testosterone levels.

J Gerontol A BiolSci Med Sci. 2000 Sep;55(9):M492-7.

<sup>49</sup>Legrand E<sup>1</sup>, Hedde C, Gallois Y, Degasne I, Boux de Casson F, Mathieu E, Baslé MF, Chappard D, Audran M. Osteoporosis in men: a potential role for the sex hormone binding globulin. Bone. 2001 Jul;29(1):90-5.

<sup>50</sup>Oeppen J<sup>1</sup>, Vaupel JW. Demography. Broken limits to life expectancy. Science. 2002 May 10;296(5570):1029-31.

<sup>51</sup> Stárka L<sup>1</sup> Male hypogonadism and civilization diseases. Cas-LekCesk. 2012;151(2):69-72.

<sup>52</sup>Lutz, W. (2006) *European Demographic Data Sheet*. International Institute for Applied Systems Analysis and Population Reference Bureau. Available at Vienna Institute of Dermatology: [http://www.oeaw.ac.at/vid/popeurope/download/European\\_Demographic\\_Data\\_Sheet\\_2006\\_A4.pdf](http://www.oeaw.ac.at/vid/popeurope/download/European_Demographic_Data_Sheet_2006_A4.pdf) (accessed September 7, 2007).

<sup>53</sup> Araujo AB<sup>1</sup>, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, McKinlay JB. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Dec;89(12):5920-6.

<sup>54</sup>Leifke E<sup>1</sup>, Gorenoi V, Wichers C, Von ZurMühlen A, Von Büren E, Brabant G. Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort. Clin Endocrinol (Oxf). 2000 Dec;53(6):689-95.

<sup>55</sup> Feldman HA<sup>1</sup>, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ, McKinlay JB. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Feb;87(2):589-98.

<sup>56</sup>Heinemann LA<sup>1</sup>, Thiel C, Assmann A, Zimmermann T, Hummel W, Vermeulen A. Sex differences in 'climacteric symptoms' with increasing age? A hypothesis-generating analysis of cross-sectional population surveys. *Aging Male*. 2000 Sep;3(3):124-31.

<sup>57</sup>Raleigh VS. The demographic timebomb. *BMJ*. 1997 Aug 23;315(7106):442-3

<sup>58</sup>García-Cruz E. Prevalence and risk factors of testosterone deficiency syndrome in a cohort of 705 patients undergoing prostate biopsy. Lyon: European Congress of Sexual Medicine; 2009.

<sup>59</sup>Lee DM<sup>1</sup>, O'Neill TW, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, Pendleton N, Tajar A, Bartfai G, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, Huhtaniemi IT, Kula K, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Wu FC; EMAS study group. The European Male Ageing Study (EMAS): design, methods and recruitment. *Int J Androl*. 2009 Feb;32(1):11-24. doi: 10.1111/j.1365-2605.2008.00879.x. Epub 2008 Mar 5.

<sup>60</sup>O'Connor DB<sup>1</sup>, Corona G, Forti G, Tajar A, Lee DM, Finn JD, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Giwercman A, Huhtaniemi IT, Kula K, O'Neill TW, Pendleton N, Punab M, Silman AJ, Vanderschueren D, Wu FC. Assessment of sexual health in aging men in Europe: development and validation of the European Male Ageing Study sexual function questionnaire. *J Sex Med*. 2008 Jun;5(6):1374-85. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00781.x. Epub 2008 Mar 4.

<sup>61</sup>Huhtaniemi I<sup>1</sup>. Late onset hypogonadism: current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asian J Androl*. 2014 Mar-Apr;16(2):192-202. doi: 10.4103/1008-682X.122336.

<sup>62</sup>Wu FC<sup>1</sup>, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F, Huhtaniemi IT; EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010 Jul 8;363(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa0911101. Epub 2010 Jun 16.

<sup>63</sup> Tajar A<sup>1</sup>, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Labrie F, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Vanderschueren D, Wu FC; EMAS Group. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May;97(5):1508-16. doi: 10.1210/jc.2011-2513. Epub 2012 Mar 14.

<sup>64</sup>Esposito K<sup>1</sup>, Giugliano D. Obesity, the metabolic syndrome, and sexual dysfunction. *Int J Impot Res*. 2005 Sep-Oct;17(5):391-8.

<sup>65</sup>Esposito K<sup>1</sup>, Giugliano D. Obesity, the metabolic syndrome, and sexual dysfunction in men. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Jul;90(1):169-73. doi: 10.1038/clpt.2011.91. Epub 2011 May 25.

<sup>66</sup>Kupelian V<sup>1</sup>, Hayes FJ, Link CL, Rosen R, McKinlay JB. Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3403-10. doi: 10.1210/jc.2008-0054. Epub 2008 Jun 17.

<sup>67</sup> Dhindsa S<sup>1</sup>, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Nov;89(11):5462-8.



---

<sup>68</sup>Corona G, Rastrelli G, Filippi S, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M<sup>1</sup>.Erectile dysfunction and central obesity: an Italian perspective. *Asian J Androl.* 2014 Jul-Aug;16(4):581-91. doi: 10.4103/1008-682X.126386.

<sup>69</sup> Couillard C<sup>1</sup>, Gagnon J, Bergeron J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Després JP, Bouchard C. Author information<sup>1</sup>Lipid Research Center, CHUQ Research Center, Sainte-Foy, Québec, Canada.Contribution of body fatness and adipose tissue distribution to the age variation in plasma steroid hormone concentrations in men: the HERITAGE Family Study. *J ClinEndocrinolMetab.* 2000 Mar;85(3):1026-31.

<sup>70</sup>Fuller SJ<sup>1</sup>, Tan RS, Martins RN.Androgens in the etiology of Alzheimer's disease in aging men and possible therapeutic interventions. *J Alzheimers Dis.* 2007 Sep;12(2):129-42.

<sup>71</sup> Ponholzer A<sup>1</sup>, Madersbacher S, Rauchenwald M, Jungwirth S, Fischer P, TraglKH.Serum androgen levels and their association to depression and Alzheimer dementia in a cohort of 75-year-old men over 5 years: results of the VITA study. *Int J Impot Res.* 2009 May-Jun;21(3):187-91. doi: 10.1038/ijir.2009.10. Epub 2009 Apr 30.

<sup>72</sup>Traish AM<sup>1</sup>, Saad F, GuayA.The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl.* 2009 Jan-Feb;30(1):23-32. doi: 10.2164/jandrol.108.005751. Epub 2008 Sep 4.

<sup>73</sup> Alberti KG<sup>1</sup>, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group.The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.

<sup>74</sup> Alberti KG<sup>1</sup>, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.

<sup>75</sup> Bonora E<sup>1</sup>, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000 Jan;23(1):57-63.

<sup>76</sup> Traish AM<sup>1</sup>, Saad F, Feeley RJ, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: III. Cardiovascular disease. *J Androl*. 2009 Sep-Oct;30(5):477-94. doi: 10.2164/jandrol.108.007245. Epub 2009 Apr 2.

<sup>77</sup> Reaven GM<sup>1</sup>. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595-607.

<sup>78</sup> Muraleedharan V<sup>1</sup>, Jones TH. Testosterone and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Oct;81(4):477-87. doi: 10.1111/cen.12503. Epub 2014 Jul 7.

<sup>79</sup> Türkoglu C<sup>1</sup>, Duman BS, Günay D, Cagatay P, Ozcan R, Büyükdevrim AS.<sup>1</sup> Kadir Has University, School of Medicine, Dept. of Cardiology, Istanbul, Turkey Effect of abdominal obesity on insulin resistance and the components of the metabolic syndrome: evidence supporting obesity as the central feature. *Obes Surg*. 2003 Oct;13(5):699-705.

<sup>80</sup> Field AE<sup>1</sup>, Colditz GA, Willett WC, Longcope C, McKinlay JB. The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men.

J Clin Endocrinol Metab. 1994 Nov;79(5):1310-6.

<sup>81</sup> Jeppesen LL<sup>1</sup>, Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS, Winther K. Decreased serum testosterone in men with acute ischemic stroke.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996 Jun;16(6):749-54.

<sup>82</sup> Laaksonen DE<sup>1</sup>, Niskanen L, Punnonen K, Nyysönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men.

Diabetes Care. 2004 May;27(5):1036-41.

<sup>83</sup> Laaksonen DE<sup>1</sup>, Niskanen L, Punnonen K, Nyysönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen JT. The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study.

J Clin Endocrinol Metab. 2005 Feb;90(2):712-9. Epub 2004 Nov 9.

<sup>84</sup> Traish AM<sup>1</sup>, Guay A, Feeley R, Saad F. Author information<sup>1</sup> Department of Biochemistry and Urology, Boston University School of Medicine, Boston, MA 02118, USA. atraish@bu.edu. The dark side of testosterone deficiency: I. Metabolic syndrome and erectile dysfunction. J Androl. 2009 Jan-Feb;30(1):10-22. doi: 10.2164/jandrol.108.005215. Epub 2008 Jul 17.

<sup>85</sup> Haring R<sup>1</sup>, Völzke H, Steveling A, Krebs A, Felix SB, Schöfl C, Dörr M, Nauck M, Wallaschofski H. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79.

Eur Heart J. 2010 Jun;31(12):1494-501. doi: 10.1093/eurheartj/ehq009. Epub 2010 Feb 17.

<sup>86</sup> Araujo AB<sup>1</sup>, Kupelian V, Page ST, Handelsman DJ, Bremner WJ, McKinlay JB. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. *Arch Intern Med.* 2007 Jun 25;167(12):1252-60.

<sup>87</sup> Maseroli E<sup>1</sup>, Corona G, Rastrelli G, Lotti F, Cipriani S, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Prevalence of endocrine and metabolic disorders in subjects with erectile dysfunction: a comparative study. *J Sex Med.* 2015 Apr;12(4):956-65. doi: 10.1111/jsm.12832. Epub 2015 Feb 16.

<sup>88</sup> Giltay EJ<sup>1</sup>, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Saad F, Kalinchenko SY. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J Sex Med.* 2010 Jul;7(7):2572-82. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01859.x. Epub 2010 May 26.

<sup>89</sup> Vermeulen A<sup>1</sup>, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Oct;84(10):3666-72.

<sup>90</sup> Vermeulen A<sup>1</sup>. Reflections concerning biochemical parameters of androgenicity. *Aging Male.* 2004 Dec;7(4):280-9.

<sup>91</sup> Vermeulen A<sup>1</sup>. Reflections concerning biochemical parameters of androgenicity. *Aging Male.* 2004 Dec;7(4):280-9.

<sup>92</sup> Wang C<sup>1</sup>, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):534-43.

---

<sup>93</sup> Aversa A<sup>1</sup>, Isidori AM, Spera G, Lenzi A, Fabbri A. Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 May;58(5):632-8.

<sup>94</sup> Morelli A<sup>1</sup>, Filippi S, Mancina R, Luconi M, Vignozzi L, Marini M, Orlando C, Vannelli GB, Aversa A, Natali A, Forti G, Giorgi M, Jannini EA, Ledda F, Maggi M. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. *Endocrinology*. 2004 May;145(5):2253-63. Epub 2004 Feb 5.

<sup>95</sup> Traish AM<sup>1</sup>, Guay AT. Are androgens critical for penile erections in humans? Examining the clinical and preclinical evidence. *J Sex Med*. 2006 May;3(3):382-404; discussion 404-7.

<sup>96</sup> Morley JE<sup>1</sup>, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCreedy D, Perry HM 3rd. Geriatric Research, Education and Clinical Center, St. Louis Veterans Affairs Medical Center, MO, USA. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism*. 2000 Sep;49(9):1239-42.

<sup>97</sup> Martínez-Jabaloyas JM<sup>1</sup>, Queipo-Zaragoza A, Rodríguez-Navarro R, Queipo-Zaragoza JA, Gil-Salom M, Chuan-Nuez P. Relationship between the Saint Louis University ADAM questionnaire and sexual hormonal levels in a male outpatient population over 50 years of age. *Eur Urol*. 2007 Dec;52(6):1760-7. Epub 2007 Jun 6.

<sup>98</sup> Heinemann LA<sup>1</sup>, Saad F, Zimmermann T, Novak A, Myon E, Badia X, Potthoff P, T'Sjoen G, Pöllänen P, Goncharow NP, Kim S, Giroulet C. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: update and compilation of international versions. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 May 1;1:15.

<sup>99</sup> Daig I<sup>1</sup>, Heinemann LA, Kim S, Leungwattanakij S, Badia X, Myon E, Moore C,

Saad F, Potthoff P, Thai do M. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: review of its methodological characteristics.

Health Qual Life Outcomes. 2003 Dec 15;1:77.

<sup>100</sup> . Surampudi P<sup>1</sup>, Swerdloff RS, Wang C. An update on male hypogonadism therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Jun;15(9):1247-64. Doi 10.1517/14656566.2014.913022. Epub 2014 Apr 23

<sup>101</sup> Marconi M<sup>1</sup>, Souper R<sup>1</sup>, Hartmann J<sup>1</sup>, Alvarez M<sup>2</sup>, Fuentes F<sup>3</sup>, Guarda FJ<sup>3</sup>.

Clomiphene citrate treatment for late onset hypogonadism: rise and fall.

*Int Braz J Urol*. 2016 Nov-Dec;42(6):1190-1194. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0112.

<sup>102</sup> Liel Y. CLOMIPHENE CITRATE IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC OR FUNCTIONAL HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM IN MEN: A CASE SERIES AND REVIEW OF THE LITERATURE.

*Endocr Pract*. 2017 Mar;23(3):279-287. doi: 10.4158/EP161543.OR. Epub 2016 Nov 16.

<sup>103</sup> Afiadata A<sup>1</sup>, Ellsworth P. Testosterone replacement therapy: who to evaluate, what to use, how to follow, and who is at risk?. *Hosp Pract (1995)*. 2014 Dec;42(5):69-82. doi: 10.3810/hp.2014.12.1160.

<sup>104</sup> Sumii K<sup>1</sup>, Miyake H<sup>1</sup>, Enatsu N<sup>1</sup>, Matsushita K<sup>1</sup>, Fujisawa M<sup>1</sup>. Prospective assessment of health-related quality of life in men with late-onset hypogonadism who received testosterone replacement therapy. *Andrologia*. 2015 May 18. doi: 10.1111/and.12433. [Epub ahead of print]

<sup>105</sup> Saad F<sup>1</sup>, Yassin A<sup>2</sup>, Haider A<sup>3</sup>, Doros G<sup>4</sup>, Gooren L<sup>5</sup>. Elderly men over 65 years of age with late-onset hypogonadism benefit as much

---

from testosterone treatment as do younger men. *Korean J Urol.* 2015 Apr;56(4):310-7. doi: 10.4111/kju.2015.56.4.310. Epub 2015 Mar 20

<sup>106</sup> Nieschlag E<sup>1</sup>, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FC; International Society of Andrology (ISA); International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM); European Association of Urology (EAU).

Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol.* 2005 Jul;48(1):1-4.

<sup>107</sup> Park MG<sup>1</sup>, Yeo JK, Cho DY, Kim JW, Kim JW, Oh MM, Kim JJ, Moon du G. The efficacy of combination treatment with injectable testosterone undecanoate and daily tadalafil for erectile dysfunction with testosterone deficiency syndrome. *J Sex Med.* 2015 Apr;12(4):966-74. doi: 10.1111/jsm.12842. Epub 2015 Feb 4.

<sup>108</sup> . Aversa A<sup>1</sup>, Francomano D, Lenzi A. Does testosterone supplementation increase PDE5-inhibitor responses in difficult-to-treat erectile dysfunction patients? *Expert Opin Pharmacother.* 2015 Apr;16(5):625-8. doi: 10.1517/14656566.2015.1011124. Epub 2015 Feb 3

<sup>109</sup> Isidori AM<sup>1</sup>, Buvat J, Corona G, Goldstein I, Jannini EA, Lenzi A, Porst H, Salonia A, Traish AM, Maggi M. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment—a systematic review. *Eur Urol.* 2014 Jan;65(1):99-112. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.048. Epub 2013 Aug 29.

<sup>110</sup> Lee WC<sup>1</sup>, Kim MT<sup>1</sup>, Ko KT<sup>1</sup>, Lee WK<sup>2</sup>, Kim SY<sup>1</sup>, Kim HY<sup>1</sup>, Yang DY<sup>1</sup>.

Relationship between Serum Testosterone and Cardiovascular Disease Risk Determined Using the Framingham Risk Score in Male Patients with Sexual Dysfunction. *World J Mens Health*. 2014 Dec;32(3):139-44. doi: 10.5534/wjmh.2014.32.3.139. Epub 2014 Dec 29.

<sup>111</sup>Hackett G<sup>1</sup>, Cole N, Bhartia M, Kennedy D, Raju J, Wilkinson P; BLAST Study Group. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. *J Sex Med*. 2014 Mar;11(3):840-56. doi: 10.1111/jsm.12404. Epub 2013 Dec 6.

<sup>112</sup>Lakshman KM<sup>1</sup>, Basaria S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging*. 2009;4:397-412. Epub 2009 Nov 18.

<sup>113</sup> Dinsmore WW<sup>1</sup>, Wyllie MG. The long-term efficacy and safety of a testosterone mucoadhesive buccal tablet in testosterone-deficient men. *BJU Int*. 2012 Jul;110(2):162-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10837.x. Epub 2012 Jan 31.

<sup>114</sup>Mattern C<sup>1</sup>, Hoffmann C, Morley JE, Badiu C. Testosterone supplementation for hypogonadal men by the nasal route. *Aging Male*. 2008 Dec;11(4):171-8. doi: 10.1080/13685530802351974.

<sup>115</sup>Corona G<sup>1</sup>, Maseroli E, Maggi M. Injectable testosterone undecanoate for the treatment of hypogonadism. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Sep;15(13):1903-26. doi: 10.1517/14656566.2014.944896. Epub 2014 Jul 31.

<sup>116</sup>Bhasin S<sup>1</sup>, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM; Task Force, Endocrine Society.



---

Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2536-59. doi: 10.1210/jc.2009-2354.

<sup>117</sup>Kang DY<sup>1</sup>, Li HJ. The effect of testosterone replacement therapy on prostate-specific antigen (PSA) levels in men being treated for hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jan;94(3):e410. doi: 10.1097/MD.0000000000000410.

<sup>118</sup>Grech A<sup>1</sup>, Breck J<sup>1</sup>, Heidelbaugh J<sup>2</sup>. Adverse effects of testosterone replacement therapy: an update on the evidence and controversy. *Ther Adv Drug Saf.* 2014 Oct;5(5):190-200. doi: 10.1177/2042098614548680.

<sup>119</sup>.Araujo AB<sup>1</sup>, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, Clark RV, McKinlay JB. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4241-7. Epub 2007 Aug 14

<sup>120</sup> Guay A<sup>1</sup>, Jacobson J. The relationship between testosterone levels, the metabolic syndrome (by two criteria), and insulin resistance in a population of men with organic erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2007 Jul;4(4 Pt 1):1046-55.

<sup>121</sup> Basu AK<sup>1</sup>, Singhania P, Bandyopadhyay R, Biswas K, Santra S, Singh S, Mukherjee SK, Raychaudhuri P. Late onset hypogonadism in type 2 diabetic and nondiabetic male: a comparative study. *J Indian Med Assoc.* 2012 Aug;110(8):573-5.

<sup>122</sup> Hamanoue N<sup>1</sup>, Tanabe M, Tanaka T, Akehi Y, Murakami J, Nomiya T, Yanase T. A higher score on the Aging Males' Symptoms scale is associated

with insulin resistance in middle-aged men. *Endocr J.* 2017 Mar 30. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0619. [Epub ahead of print]

<sup>123</sup>Baas W<sup>1</sup>, Köhler TS<sup>1</sup>. Testosterone replacement therapy and voiding dysfunction. *TranslAndrol Urol.* 2016 Dec;5(6):890-897. doi: 10.21037/tau.2016.08.11.

<sup>124</sup> Huhtaniemi IT<sup>1</sup>. Andropause--lessons from the European Male Ageing Study. *Ann Endocrinol (Paris).* 2014 May;75(2):128-31. doi: 10.1016/j.ando.2014.03.005. Epub 2014 Apr 29. PMID: 24793989.

<sup>125</sup>Canguven O<sup>1</sup>, Talib RA<sup>1</sup>, El Ansari W<sup>2</sup>, Yassin DJ<sup>3</sup>, Salman M<sup>3</sup>, Al-Ansari A<sup>1,2</sup>. Testosterone therapy has positive effects on anthropometric measures, metabolic syndrome components (obesity, lipid profile, Diabetes Mellitus control), blood indices, liver enzymes, and prostate health indicators in elderly hypogonadal men. *Andrologia.* 2017 Mar 10. doi: 10.1111/and.12768. [Epub ahead of print]

<sup>126</sup> Yassin DJ<sup>1</sup>, Doros G, Hammerer PG, Yassin AA. Long-term testosterone treatment in elderly men with hypogonadism and erectile dysfunction reduces obesity parameters and improves metabolic syndrome and health-related quality of life. *J Sex Med.* 2014 Jun;11(6):1567-76. doi: 10.1111/jsm.12523. Epub 2014 Apr 8.