
Cifras de normalidad de testosterona y rangos por década en el sector sanitario Zaragoza 2

TESIS DOCTORAL

Autora:

Carlota Sancho López



Villanueva de Gállego
2018

**Cifras de normalidad de
testosterona y rangos por década
en el sector sanitario 2 de
Zaragoza**

TESIS DOCTORAL

Autora:

Carlota Sancho López

Directores:

Dr. Luis Rodríguez Vela

Dra. Patricia Serrano Frago

Dr. César Berzosa Sánchez



Villanueva de Gállego

2018

Agradecimientos

En estas líneas quisiera dar las gracias a todos aquellos que han contribuido a la realización de esta tesis doctoral.

A mis directores de tesis por sus correcciones constructivas y certeros consejos: a Luis por descubrirme la Andrología, a Patricia por su apoyo cercano y a César por su rápida resolución de dudas existenciales.

Agradecer al Servicio de Bioquímica del Hospital Universitario Miguel Servet su colaboración desde el inicio, puesto que sin su ayuda no hubiera sido posible. Especialmente a mi co-R y amigo Ricky, por su apoyo y paciencia con mis 'dudas de laboratorio'.

También agradecer a mis compañeros y amigos urólogos del Hospital Universitario Miguel Servet por el apoyo y las enseñanzas transmitidas a lo largo de la residencia que han permitido convertirme en la uróloga que soy, y por supuesto por ayudarme a la inclusión de sujetos para la muestra.

A las 'secres', por estar siempre dispuestas a ayudarme con los recados telefónicos y a conseguir teléfonos imposibles de obtener.

A Elena y a José Ríos por su entusiasmo e infinita paciencia con la estadística.

A Guillermo, mi cómplice e incentivador de proyectos, GRACIAS POR TODO.
Moi, je me dis que c'est toi, et je sais que tu y crois, tu es celui qui rythme mes bonheurs, qui rythme mes humeurs juste comme ça...

A mis padres, un ejemplo a seguir, gracias por enseñarme desde pequeña que la constancia y el trabajo son principios fundamentales que permiten cumplir los objetivos para la superación personal.

Gracias

Resumen

En este trabajo se han evaluado las cifras de normalidad de testosterona total y testosterona libre calculada en 382 varones entre 20 y 80 años del área sanitaria II de Zaragoza y se han establecido correlaciones con diferentes morbilidades.

La testosterona es la hormona sexual producida principalmente a nivel testicular por las células de Leydig, gracias a la estimulación hipotálamo-hipofisiaria.

Aproximadamente el 2% de la testosterona es la testosterona-libre, el resto es transportada por proteínas de diferente afinidad como la SHBG y la albúmina.

Dado que la actividad biológica de la testosterona la determina la porción libre, resulta esencial la determinación de testosterona libre en el estudio del hipogonadismo.

Para el diagnóstico del síndrome de déficit de testosterona se precisa la determinación de concentración de la testosterona total y libre, además de la presencia de síntomas clínicos como son las alteraciones a nivel corporal, cutáneo, sexual y psíquico.

También es imprescindible conocer los diferentes factores que influyen en la variabilidad de la testosterona para poder determinar si se trata de un valor dentro de la normalidad o patológico.

En este estudio se ha empleado para el cálculo de la testosterona libre la fórmula de Vermeulen.

Se observa en este trabajo que la testosterona total disminuye significativamente con la edad, principalmente a partir de la década de los 50-60. Además se correlaciona inversamente con la obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus y con valores analíticos (hiperglucemia e hipertrigliceridemia); y directamente con HDL-colesterol.

La testosterona libre calculada disminuye significativamente con la edad. Y además disminuye a menor edad que la testosterona total desde la década de los 30-40. Se correlaciona inversamente con los mismos parámetros que la testosterona total, y además con el tabaquismo, dislipemia y evento cardiovascular.

En este trabajo las cifras medias de testosterona total en sujetos sin comorbilidad fueron de 4,74 ng/ml. Las cifras de normalidad de testosterona total se establecieron con sujetos con ausencia de comorbilidad y resultaron: 1,95-7,53 ng/ml.

Y las de testosterona libre calculada en sujetos sin comorbilidad fueron de 0,08 ng/ml. Las cifras de normalidad de testosterona libre calculada se establecieron en sujetos sin comorbilidad y fueron: 0,03-0,13 ng/ml.

En sujetos con descenso del deseo sexual y disfunción eréctil severa de nuestro estudio, disminuye significativamente tanto la testosterona total como la testosterona libre calculada.

La SHBG aumenta con la edad, principalmente a partir de la década de los 60-70 y disminuye con la obesidad.

Por todos estos hallazgos recomendamos la valoración inicial tanto de testosterona total como de testosterona libre calculada en el estudio inicial ante la sospecha de síndrome de déficit de testosterona y ante la presencia de disfunción eréctil.

Índice

<u>Índice de figuras</u>	13
<u>Índice de tablas</u>	15
<u>Acrónimos</u>	17
<u>Capítulo 1: Introducción</u>	19
1.1. La testosterona.....	19
1.1.1. Función de la testosterona.....	19
1.1.2. Valores de normalidad de TST	24
1.1.3. Variación de cifras a lo largo de la vida	27
1.2. Síndrome de déficit de testosterona (SDT).....	29
1.2.1. Incidencia y prevalencia de SDT.....	30
1.2.2. Testosterona total y testosterona libre para el diagnóstico de SDT.....	32
1.2.3. Etiología del hipogonadismo.....	38
1.2.3.1. Hipogonadismo primario.....	38
1.2.3.2. Hipogonadismo secundario	39
1.2.3.3. Hipogonadismo mixto por disfunción central y testicular	40
1.2.3.4. Hipogonadismo por defectos en los receptores de andrógenos	40
1.2.4. Algoritmo diagnóstico SDT	41
1.2.5. Indicaciones de tratamiento con testosterona	42
1.2.6. Contraindicaciones para iniciar tratamiento con testosterona	42

1.2.7. Beneficios del tratamiento con testosterona.....	45
1.2.8. Tipos de tratamiento con testosterona	46
1.3. Justificación del estudio	48
1.4. Objetivos del estudio	51
Capítulo 2: Metodología	53
2.1. Diseño del estudio	53
2.2. Datos clínicos	54
2.3. Datos analíticos	58
2.3.1. Bioquímica general y perfil lipídico.....	59
2.3.2. Perfil hormonal	61
2.4. Análisis estadístico	63
2.5. Distribución de la muestra	64
Capítulo 3: Resultados	69
3.1. Cifras de testosterona total (TST-T)	69
3.2. Cifras de testosterona libre calculada (TST-LC)	83
3.3. Cifras de hormona luteinizante (LH)	95
3.4. Cifras de hormona fijadora de hormonas sexuales (SHBG).....	105
3.5. Número de sujetos y porcentaje con parámetros analíticos de hipogonadismo	117
Capítulo 4: Discusión	121
4.1. Niveles de hormonas sexuales según la edad.....	121
4.2. Niveles de hormonas sexuales según la presencia de factores de riesgo	123

4.2.1. Niveles de hormonas sexuales en sujetos con perímetro abdominal ≥ 102 cm, sobrepeso ($IMC \geq 25$) y obesidad ($IMC \geq 30$)	123
4.2.2. Niveles de hormonas sexuales en sujetos con dislipemia.....	125
4.2.3. Niveles de hormonas sexuales en sujetos con diabetes mellitus	128
4.2.4. Niveles de hormonas sexuales y enfermedad cardio-vascular ..	129
4.2.5. Niveles de hormonas sexuales y enfermedad cerebro-vascular	130
4.2.6. Niveles de hormonas sexuales en sujetos fumadores	131
4.3. Niveles de hormonas sexuales y síndrome metabólico	132
4.4. Niveles de hormonas sexuales y ejercicio físico	136
4.5. Niveles de hormonas sexuales y disfunción eréctil	137
4.6. Niveles de hormonas sexuales y deseo sexual	140
4.7. Niveles de hormonas sexuales y cuestionario AMS	141
4.8. Establecimiento de cifras de normalidad	142
<u>Capítulo 5: Conclusiones</u>	149
<u>Referencias</u>	151
<u>Anexos</u>	167
<u>Anexo 1: Consentimiento informado</u>	167
<u>Anexo 2: Cuestionario IIEF-6</u>	172
<u>Anexo 3: Cuestionario AMS</u>	174

Índice de figuras

Figura 1.1. Esquema del eje hipotálamo-hipofisiario-testicular	20
Figura 1.2. Esquema de pacientes con testosterona total $\geq 10,5$ nmol/l	34
Figura 1.3. Esquema de pacientes con testosterona total $< 10,5$ nmol/l	34
Figura 1.4. Esquema de las recomendaciones prácticas para el manejo del hipogonadismo.....	41
Figura 2.1. Distribución de la muestra por factores de riesgo cardio-vascular	65
Figura 2.2. Distribución de la muestra según el cuestionario IIEF-6	66
Figura 2.3. Distribución de la muestra según el cuestionario AMS	66
Figura 3.1. Distribución de sujetos por décadas de edad	69
Figura 3.2. Valores medios de TST-T (ng/ml) por décadas de edad	70
Figura 3.3. Valores medios de TST-T (ng/ml) según comorbilidad en las que se encontraron diferencias significativas.....	72
Figura 3.4. Valores medios de TST-T (ng/ml) en sujetos con varias comorbilidades.....	70
Figura 3.5. Valores medios de TST-T (ng/ml) según parámetros analíticos dentro de la normalidad.....	78
Figura 3.6. Valores medios de TST-T (ng/ml) según resultado de cuestionario IIEF-6.....	80
Figura 3.7. Valores medios de TST-T (ng/dl) según disfunción eréctil (referida e IIEF-6).....	82
Figura 3.8. Valores medios de TST-LC (ng/ml) por décadas de edad.....	83
Figura 3.9. Valores medios de LH (mUI/ml) por décadas de edad.....	95
Figura 3.10. Valor medio de LH (mUI/ml) en los sujetos con alguna comorbilidad (Diabetes Mellitus y evento cardiovascular).....	98

Figura 3.11. Valor medio de LH (mUI/ml) según varias comorbilidades.....	101
Figura 3.12. Valores medios de SHBG (nmol/l) por décadas de edad.....	105
Figura 3.13. Valores medios de SHBG (nmol/l) según comorbilidades.....	108
Figura 3.14. Valor medio de SHBG (nmol/l) según la presencia de varias comorbilidades en las que se encontraron diferencias significativas	111
Figura 3.15. Valor medio de SHBG (nmol/l) según parámetros analíticos en los que se encontraron diferencias	113
Figura 3.16. Número y porcentaje de sujetos con TST-T<3,5 o ≥3,5 ng/ml.....	117
Figura 3.17. Número y porcentaje de sujetos con TST-T<2,3 o ≥2,3 ng/ml.....	117
Figura 3.18. Número y porcentaje de sujetos con TST-LC<0,07 o ≥0,07 ng/ml.....	118
Figura 3.19. Porcentaje de sujetos con TST-T<3,5 ng/ml por década de edad.....	118
Figura 3.20. Porcentaje de sujetos con TST-T<2,3 ng/ml por década de edad.....	119
Figura 3.21. Porcentaje de sujetos con TST-LC<0,07 ng/ml por década de edad.....	120
Figura 4.1. Relación entre hipogonadismo, síndrome metabólico y otros factores.....	134

Índice de tablas

Tabla 1.1. Influencia de la edad en la testosterona plasmática, testosterona libre	28
Tabla 1.2. Prevalencia de SDT al inicio del estudio.....	31
Tabla 1.3. Prevalencia de SDT tras el seguimiento.....	31
Tabla 1.4. Número de pacientes con TST-T y TST-LC normal, TST-T normal y TST-LC baja, TST-T baja y TST-LC normal, TST-T y TST-LC baja.....	33
Tabla 1.5. Porcentaje de pacientes entre 40-89 años (%).....	35
Tabla 2.1. Hoja de recogida de datos.....	54
Tabla 2.2. Parámetros analíticos determinados en sangre venosa de pacientes.....	58
Tabla 2.3. Distribución muestral según varias comorbilidades.....	65
Tabla 3.1. Valor medio de TST-LC (ng/ml), IC del 95% y grado de significación.....	93
Tabla 4.1. Resumen de niveles de hormonas sexuales según la edad.....	123
Tabla 4.2. Niveles de hormonas sexuales en relación al peso.....	125
Tabla 4.3. Media de cifras de TST-T (ng/ml) e IC del 95% y TG.....	126
Tabla 4.4. Media de cifras de TST-T (ng/ml) e IC del 95% y HDL-c.....	126
Tabla 4.5. Media de cifras de TST-T (ng/ml) e IC del 95% y DM.....	128
Tabla 4.6. Media de cifras de TST-LC (ng/ml) e IC del 95% y DM.....	128
Tabla 4.7. Valores medios de TST-LC (ng/ml) y evento cardio-vascular.....	130
Tabla 4.8. Valores medios de TST-LC (ng/ml) y tabaco.....	131
Tabla 4.9. Valores medios de TST-T (ng/ml) e IC del 95% según la presencia de síndrome metabólico.....	133
Tabla 4.10. Valores medios de TST-LC (ng/ml) e IC del 95% según la presencia de síndrome metabólico.....	133

Tabla 4.11. Resumen de factores de riesgo en los niveles de hormonas sexuales en nuestro estudio.....	136
Tabla 4.12. Resumen de la relación entre hormonas sexuales y disfunción eréctil en nuestro estudio.....	137
Tabla 4.13. Valores medios de TST-T según cuestionario IIEF-6 e IC del 95%.....	138
Tabla 4.14. Valores medios de TST-T según el deseo sexual e IC del 95%.....	140
Tabla 4.15. Valores medios de TST-LC según el deseo sexual e IC del 95%.....	140
Tabla 4.16. Cifras de TST-T a partir de las que aparecen los síntomas.....	141
Tabla 4.17. Media e intervalo de confianza del 95% de TST-T por décadas de edad (ng/ml).....	143
Tabla 4.18. Media e intervalo de confianza del 95% de TST-LC por décadas de edad (ng/ml).....	144
Tabla 4.19. Distribución de cifras de TST-T estandarizadas con CDC en hombres no obesos de 19 a 39 años (ng/dl).....	145
Tabla 4.20. Distribución de cifras de TST-T estandarizadas con CDC en hombres de 19 a 39 años (ng/dl).....	145
Tabla 4.21. Distribución de cifras de TST-T por décadas de edad en no obesos (ng/dl).....	146
Tabla 4.22. Distribución de cifras de TST-T por décadas de edad (ng/dl).....	146
Tabla 4.23. Modelo de estimación de cifras de TST-T por décadas de edad (ng/dl) en hombres no obesos.....	146
Tabla 4.24. Modelo de estimación de cifras de TST-T por décadas de edad (ng/dl).....	147
Tabla 4.25. Cifras propuestas en nuestro estudio de cifras de TST-T por décadas de edad (ng/dl).....	147

Acrónimos

- ACV:** Accidente cerebro-vascular
- AIT:** Accidente isquémico transitorio
- ACTH:** Hormona adrenocorticotrópica
- ADH:** Hormona antidiurética
- AMS:** Aging male symptoms
- BJU:** British journal of urology
- CDC:** Centers of disease control and prevention
- CEICA:** Comité ético de investigación clínica de Aragón
- CPAP:** Continuous positive airway pressure
- DHEA:** Dehidroepiandrosterona
- DHEAS:** Sulfato de dehidroepiandrosterona
- DLP:** Dislipemia
- DM:** Diabetes mellitus
- DMID:** Diabetes mellitus insulino-dependiente
- DMNID:** Diabetes mellitus no insulino-dependiente
- EAU:** European association of urology
- EMEAS:** European male aging study
- FHS:** Framingham heart study
- FSH:** Hormona folículo estimulante
- GH:** Growing hormone
- GnRH:** Gonadotropin releasing hormone
- Hb:** Hemoglobina
- HbA1c:** Hemoglobina glicosilada
- HDL-colesterol o HDL-c:** High density lipoprotein
- HTA:** Hipertensión arterial
- Hto:** Hematocrito
- HUMS:** Hospital universitario Miguel Servet
- IAM:** Infarto agudo de miocardio

IC: Intervalo de confianza

IDF: International diabetes federation

IFCC: International federation of clinical chemistry and laboratory medicine

IGF-1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1

IIEF-6: International indeex of erectile function

IM: Intramuscular

IMC: Índice de masa corporal

LDL-colesterol: Low density lipoprotein

LH: Hormona luteinizante

MMAS: Masachussets male aging study

MrOS: Osteoporotic fractures in men study

N: Número de sujetos

NCEP: National cholesterol education program

NYHA: New York heart association

PA: Perímetro abdominal

PRL: Prolactina

PSA: Antígeno prostático

RIA: Radio inmuno assays

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño

SDT: Síndrome de déficit de testosterona

SHBG: Sex hormone binding globulin

SC: Subcutánea

SIBLOS: Sibling study of osteoporosis

STUI: Sintomatología del tracto urinario inferior

TG: Triglicéridos

TR: Tacto rectal

TSH: Thyroid-stimulating hormone

TST: Testosterona

TST-T o TT: Testosterona total

TST-L o TL: Testosterona libre

TST-LC: Testosterona libre calculada

Capítulo 1

Introducción

1.1 La testosterona

La testosterona es una hormona esteroidea derivada del colesterol; su fórmula es $C_{19}H_{28}O_2$ (1). En el varón el 90% se produce a nivel testicular en las células de Leydig. Su secreción se encuentra bajo control hipofisario anterior (adenohipófisis) por la hormona luteinizante (LH). En menor proporción, un 5-10% se produce en la corteza de la glándula suprarrenal como dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) y androsterona, las cuales se convierten a nivel periférico contribuyendo a la producción de testosterona. Gracias a la influencia de varias enzimas el colesterol se transforma sucesivamente en pregnenolona, progesterona, dihidroepiandrostediona, androsterodiol y finalmente testosterona (2).

La testosterona testicular se secreta de manera pulsátil. El control hormonal incluye el hipotálamo, la hipófisis y los testículos (eje hipotálamo-hipofisario-testicular).

El hipotálamo produce la hormona secretora de gonadotropinas (GnRH) de manera pulsátil, con picos cada 90-120 minutos; La GnRH estimula los receptores gonadotropos a nivel hipofisario anterior (adenohipófisis) produciendo hormona luteinizante (LH) con picos cada 90 minutos, de predominio nocturno; la LH a su vez estimula las células de Leydig a nivel testicular induciendo la biosíntesis de testosterona (ver *figura 1.1*)

Este eje también tiene un mecanismo de biofeedback, en el cual si existen niveles elevados de testosterona, se inhibe principalmente la GnRH a nivel

hipotalámico y de manera más débil la LH a nivel hipofisiario, como se puede observar en la *figura 1.1*.

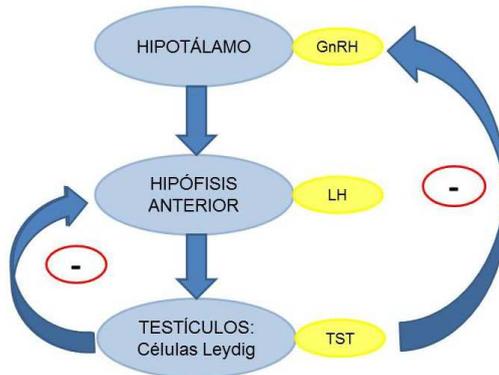


Figura 1.1. Esquema del eje hipotálamo-hipofisiario-testicular.

En los jóvenes se observa una respuesta más rápida a los picos de LH que en sujetos mayores, produciendo más testosterona a nivel de las células de Leydig (3).

En los pacientes mayores se observa mayor frecuencia de los picos nocturnos de LH, 41 minutos de media, con respecto a 60 minutos en los pacientes jóvenes. Además presentan menor amplitud de los picos de testosterona y menor cantidad producida por cada pico, en torno al 50% menos que en los más jóvenes. Este hecho se podría explicar por la posible desensibilización de las células de Leydig a la LH y por la menor reserva testicular de células de Leydig (4).

El ritmo pulsátil de la GnRH depende de numerosos neurotransmisores. Los impulsos alfaadrenérgicos, como la noradrenalina o las prostaglandinas estimulan la secreción de GnRH. Sin embargo los impulsos betaadrenérgicos y dopaminérgicos presentan acción inhibitoria en la secreción de GnRH.

En la corteza de las glándulas suprarrenales también se produce testosterona, estimulada por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la cual se origina a nivel de la hipófisis anterior (5).

Aproximadamente un 2% de la testosterona se encuentra libre, es la denominada **testosterona libre**. Las proteínas transportadoras de testosterona son la SHBG (sex hormone binding globulin) y la albúmina. La SHBG se sintetiza a nivel hepático.

Un 35-60% de la testosterona está unida a la SHBG. Esta proteína transportadora tiene gran afinidad por las hormonas sexuales, de mayor a menor afinidad son: dihidrotestosterona, testosterona y estradiol (E2) (2).

Sin embargo la unión a la albúmina es de baja afinidad por lo que la disociación es rápida, permitiendo la liberación de testosterona a su paso por capilares. En torno a la mitad o más de la testosterona total es transportada por la albúmina.

La suma de la testosterona libre y la testosterona unida a la albúmina forman la **testosterona biodisponible** (6). La actividad biológica de la testosterona depende fundamentalmente de la concentración plasmática de testosterona libre más que de aquella unida a proteínas plasmáticas.

De este modo, los parámetros necesarios para calcular la testosterona biodisponible son la concentración de testosterona total, SHBG y albúmina.

La testosterona se difunde pasivamente sobre las células diana donde se puede metabolizar a otro andrógeno de mayor actividad la 5 α -dihidrotestosterona (5 α -DHT) mediante la enzima 5 α -reductasa tipo II, presente en la próstata, glándula suprarrenal, vesícula seminal, piel genital, folículo piloso y corteza cerebral. La dihidrotestosterona es diez veces más activa que la testosterona, se trata del andrógeno natural más potente. Su producción por tanto se localiza principalmente en próstata, piel, hígado y tejido adiposo (1).

La testosterona que no se fija en los tejidos se convierte a nivel hepático en androsterona y dihidroepiandrosterona. También se conjuga y se elimina por la bilis hepática o por la orina.

La testosterona sigue un ritmo circadiano, presentando niveles más elevados por la mañana y más bajos por la tarde. Pueden variar las cifras incluso de 20 a 40% a lo largo del día. Este es el motivo por el que se debe realizar la determinación analítica por la mañana entre las 8 y las 10 de la mañana tras una noche de descanso y ayunas (1, 5).

Para interpretar adecuadamente las cifras de testosterona se precisa una determinación simultánea de la hormona luteinizante (LH), de esta manera se podrá precisar si se encuentran niveles disminuidos de testosterona con LH baja tratándose entonces de un hipogonadismo hipogonadotropo (por fallo a nivel hipofisario o hipotalámico) o si los niveles de testosterona están disminuidos pero se eleva secundariamente la LH para intentar compensar este déficit, se trata de un fallo primario testicular, lo denominamos hipogonadismo hipergonadotropo.

Dado que la actividad biológica de la testosterona depende de su fracción libre, resulta importante determinar las cifras de testosterona total, y de testosterona libre.

Para la determinación de testosterona libre la técnica de referencia era la diálisis al equilibrio con TST radiactiva, pero fue sustituida por otras que empleaban un análogo de la TST, sin embargo los resultados fueron poco fiables y de elevado precio. Por ello actualmente se recomienda el cálculo de la testosterona libre con diferentes fórmulas, que se detallan a continuación en las ecuaciones [1.1] y [1.2]:

- $$\text{ÍNDICE DE ANDRÓGENOS LIBRES (IAL)} = \frac{TST \times 100}{SHBG} \quad [1.1] \quad (7)$$

- $$TST \text{ LIBRE} = TST_{total} - TST \text{ unida SHBG} - TST \text{ unida albúmina} \quad [1.2] \quad (7)$$

Donde la testosterona y la SHBG se expresan en nmol/l.

En 2013 en *The Aging Male*, Kacker y cols. publicaron un artículo en el que se comparaban las cifras de testosterona libre según diferentes métodos: diálisis al equilibrio, radioinmunoensayo (RIA) y TST-L calculada mediante la fórmula de Vermeulen descrita en la ecuación [1.2]. Resultando las 3 técnicas equiparables, pero concluyendo que para cada método se deben establecer los rangos de referencia (8).

La técnica de referencia de laboratorio para la testosterona biodisponible, también es la diálisis al equilibrio, sin embargo mediante la fórmula de Vermeulen da un resultado similar. Se detalla a continuación dicha fórmula:

$$\bullet \quad TST \text{ BIODISPONIBLE} = TST \text{ total} - TST \text{ unida sHBG} \quad [1.3] (7)$$

Según el consenso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición establecido en 2015 se aconseja el cálculo de tanto la testosterona libre como la biodisponible mediante las fórmulas descritas (1). Estas se pueden completar en el siguiente enlace: Free and bioavailable testosterone calculator (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>)

1.1.1. Función de la testosterona

La testosterona se encarga principalmente de determinar los cambios morfológicos y fisiológicos propios del sexo masculino. Tiene efectos a nivel sistémico como los descritos a continuación:

- A nivel cutáneo: Aumento del crecimiento del vello corporal y de la producción sebácea.
- A nivel hepático: Incremento de la producción de proteínas séricas, a nivel lipídico incrementa la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y disminuye la concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL).
- A nivel óseo: Estimula el crecimiento y cierre de las epífisis.

- A nivel cerebral: Tanto a nivel del humor como incrementando la libido. Si se encuentra disminuida la testosterona produce irritabilidad, nerviosismo, ansiedad y cambios de humor.
- A nivel muscular: Mayor desarrollo de proteínas contráctiles y de volumen muscular.
- A nivel renal: Estimula la producción de eritropoyetina.
- A nivel de la médula ósea: Estimula la producción de células hematopoyéticas.
- A nivel de los órganos sexuales: Crecimiento del pene y la próstata, estimula la espermatogénesis y la diferenciación y función sexual (2).

1.1.2. Valores de normalidad de TST

Existe gran variabilidad intraindividual y entre diferentes marcas comerciales para realizar inmunoensayos quimioluminescentes automatizados.

De esto deriva la complejidad en establecer los intervalos de referencia para el diagnóstico de hipogonadismo masculino. La *Endocrine Society* intentó homogeneizar las determinaciones, para ello procuró encontrar la técnica equiparable a las más específicas: la cromatografía líquida y espectrometría de masas. Incluso la intención era de rechazar la publicación de trabajos que no siguieran las normas de consenso. Sin embargo todavía no se ha alcanzado la armonización (9).

Los valores de referencia de testosterona según la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición son en hombres: 240-950 ng/dl, las unidades internacionales: cifras nmol/L. Los factores de conversión para el cambio de unidades son los siguientes:

- $\text{ng/dl} \times 0,0347 = \text{nmol/l}$
- $\text{nmol/l} \times 28,8 = \text{ng/dl}$.(1)

Las Guías Europeas del Hipogonadismo de 2015 coordinadas por la *European Association of Urology* (EAU) (Guidelines of male hypogonadism), establecen niveles diagnósticos de hipogonadismo si las cifras de

testosterona total son inferiores a 8 nmol/l (230 ng/dl) o testosterona total entre 8 y 11 nmol/l (230-317 ng/dl) y testosterona libre <220 pmol/l (0,007 ng/dl). (10)

En el laboratorio del Servicio de bioquímica del Hospital Universitario Miguel Servet se emplea el kit comercializado por Beckman Coulter, en el que se puede medir la testosterona total, tanto con suero como con plasma heparinizado, mediante inmunoensayo. Para establecer los rangos de referencia del kit de Beckman Coulter se realizó un estudio en Estados Unidos únicamente con 240 varones aparentemente sanos, en edades comprendidas entre 18 y 66. Los límites de referencia según este kit, son los empleados actualmente en el Laboratorio del Hospital Universitario Miguel Servet: cifras de testosterona total entre 1,75 y 7,81 ng/ml. (175-781 ng/dl). Se considera indicador de hipogonadismo una cifra de testosterona total inferior a 1,75 ng/ml (6,07 nmol/l). No se especifica tampoco a qué se refieren con 'aparentemente sanos', dado que existen múltiples factores que alteran los niveles de testosterona.

El propio laboratorio que comercializa dicho kit recomienda establecer los rangos de normalidad teniendo en cuenta cada población, por lo que cada laboratorio debería tener sus cifras de referencia (11).

Las cifras recomendadas por la EAU se han establecido gracias a varios estudios, como el realizado en 2014 por Ramasamy y cols. (12) en el que observaron cuando aparecían los primeros síntomas del síndrome de déficit de testosterona (SDT) o hipogonadismo tardío en varones entre 40 y 79 años. El primer síntoma observado fue la disminución de la libido con niveles de 13 nmol/l (3,74 ng/dl), seguido de la disminución de la frecuencia de erecciones nocturnas con niveles de 11 nmol/l (3,17 ng/dl), aparición de disfunción eréctil con cifras de 8,5 nmol/l (2,35 ng/dl) y disminución del vigor sexual que apareció con cifras de 8 nmol/l (2,30 ng/dl) (12).

Otros estudios explicaban la sintomatología del SDT provocada por el descenso de la testosterona biodisponible, debido al incremento de SHBG y su afinidad por esta proteína transportadora (13).

En Estados Unidos, Margaret y cols.(14) realizaron una investigación en la que compararon los diferentes métodos para determinar la testosterona total y libre en diferentes estados y los rangos de normalidad. Encontraron gran variabilidad en ambos, en algunos laboratorios utilizaban las cifras recomendadas por el kit en cuestión, siendo que no está bien definida la población incluida para determinar esos niveles.

Por todo esto existe gran diversidad de resultados. ***Se deberían establecer los límites de normalidad en una muestra de población teniendo en cuenta la comorbilidad asociada y los parámetros que modifican las cifras de testosterona*** (14).

Las indicaciones para la determinación de testosterona en los varones incluyen: pacientes con síntomas o signos de hipogonadismo, infertilidad, valoración de niños con pubertad retrasada o precoz, monitorización de la terapia de reemplazo de testosterona y de la terapia antiandrogénica (empleada en el cáncer de próstata avanzado, la pubertad precoz y el hirsutismo idiopático entre otras).

La interpretación de los valores de testosterona sería la siguiente: si la TST se encuentra disminuida indica hipogonadismo, para diferenciar la causa, depende de la LH, si la LH está elevada se trata de hipogonadismo hipergonadotrofo cuya causa suele ser la insuficiencia testicular. Si tanto la TST como la LH se encuentran disminuidas corresponde a un hipogonadismo hipogonadotrofo cuya causa es central, puede ser tanto hipofisaria como hipotalámica.

Por el contrario las cifras incrementadas de TST en los niños prepúberes indican una pubertad precoz, que puede ser de origen central o periférico. Y en varones adultos si el límite superior del rango normal es mayor del 50%, se

puede sospechar un origen testicular (tumor o insensibilidad a los andrógenos) o suprarrenal (tumores) o el abuso de andrógenos.

En el caso de monitorización de tratamiento en pacientes con terapia sustitutiva con TST, el objetivo consiste en normalizar las cifras de TST dentro de los rangos de referencia.

Y en la monitorización de la terapia antiandrogénica el objetivo es suprimir las concentraciones de TST hasta valores de castración, considerados como inferiores a 50 ng/dl (1,7 nmol/l) (15).

1.1.3. Variación de cifras a lo largo de la vida.

Las cifras de testosterona varían a lo largo de la vida de la manera descrita a continuación.

Durante la gestación, en el primer trimestre del embarazo se produce secreción de testosterona por los testículos del feto (las células de Leydig son estimuladas probablemente por la LH coriónica). Esto es el principal factor para la diferenciación sexual. Las cifras de testosterona son 250 ng/dl. Durante el segundo trimestre caen las cifras de nuevo.

Al nacimiento hay otro pico que dura 2 o 3 meses. En el cual se alcanzan cifras de 250 ng/dl.

Durante la infancia las cifras son inferiores a 50 ng/dl y no se incrementan hasta la adolescencia.

En la pubertad se elevan las cifras hasta 500-700 ng/dl, siendo el principal factor de los cambios masculinizantes en la pubertad. Se desarrollan los caracteres sexuales secundarios masculinos que incluyen el incremento en la masa muscular y de la estatura, presencia de vello en localizaciones androgénicas (brazos, piernas, pectoral, abdominal, axilar, púbico y facial), cambio en el tono de voz resultando más grave, e incremento del tamaño de los órganos sexuales entre otros.

Durante la edad adulta se mantienen las cifras de testosterona estables.

En la vejez los niveles van disminuyendo con la edad, contribuyendo a los cambios debidos al envejecimiento (2).

En 1993 Vermeulen publicó una serie en la que analizó los rangos de TST-T, TST-L y SHBG por edades, observando que la TST-T y la TST-L disminuyen con la edad (*tabla 1.1.*), mientras que la SHBG aumenta (16).

Tabla 1.1. Influencia de la edad en la testosterona plasmática y testosterona libre (16).

Edad (años)	Número sujetos	TST-T (nmol/l)	TST-L (nmol/l)
18-29	105	23,1±6,8	0,52±0,15
30-49	30	21,4±7,3	0,40±0,12
50-59	24	17,0±8	0,30±0,13
60-69	63	16,3±6,6	0,27±0,09
70-79	63	16,5±7,3	0,23±0,08
80-89	60	15±5,7	0,17±0,04

Donde TST-T y TST-L: media± desviación estándar

En 1997 Morley y cols. publicaron un artículo en el que se midió la TST-T, LH, FSH y SHBG en 77 varones entre 61 y 87 años, concluyeron que la TST-T disminuía con la edad 0,382 nmol/l al año (=11 ng/dl al año). La LH, FSH y SHBG aumentan con la edad. Sugirieron que el incremento de LH es secundario al descenso de testosterona y a un aumento de la sensibilidad por el biofeedback negativo en el eje hipotálamo-hipofisario-testicular. De manera que, ante descenso de la testosterona con la edad, secundariamente se incrementa la producción de la hormona luteinizante para intentar estimular la síntesis de testosterona a nivel testicular. A su vez explicaron el incremento de FSH con la edad de manera secundaria al descenso del biofeedback de la inhibina sobre las células de Sertoli (17).

En 1998 Shi y cols. evaluaron a 1588 varones mayores de 35 años para valorar el descenso de la testosterona con la edad y su relación con diversos

factores. Con resultado de descenso de TST-T de 0,12 nmol/l al año, pero este descenso fue más acusado en los sujetos que dejaron de fumar (0,36 nmol/l al año), aquellos con obesidad central, definida como perímetro abdominal ≥ 100 cm (0,25 nmol/l al año) y los que presentaron obesidad generalizada, definida como IMC (Índice de Masa Corporal) ≥ 30 kg/m² (0,20 nmol/l al año).

Por ello concluyeron que la declinación de la testosterona con la edad no es inevitable y está influenciada por el hábito tabáquico y cambios en el estado de salud, principalmente la obesidad (18).

En 2001 Harman y cols. estudiaron el cambio de la testosterona con la edad en 890 hombres sanos americanos, procedentes del *Baltimore Longitudinal Study on Aging*, así como la variación del índice de TST-L ($TST - T / SHBG$) y SHBG.

Observaron un descenso anual de la TST-T de 0,110 nmol/l (3,2 ng/dl), descenso además de cifras de TST-L, siendo este último más acusado, debido al incremento de SHBG con la edad.(19)

1.2. Síndrome de déficit de testosterona (SDT)

El SDT es un síndrome clínico y bioquímico que puede desarrollarse con el envejecimiento, que produce cambios tanto a nivel de la composición corporal, como alteraciones cutáneas, sexuales y psíquicas:

- Cambios en la composición corporal: disminución de la masa y fuerza muscular, incremento de la grasa visceral que a su vez aumenta el riesgo cardiovascular y osteoporosis.
- Alteraciones cutáneas: sequedad y disminución del vello.
- Síntomas sexuales: disfunción eréctil y descenso del deseo sexual.
- Síntomas psíquicos: alteraciones del humor (nerviosismo, ansiedad, cambios de humor), insomnio, depresión, disminución de la actividad intelectual y alteración cognitiva (2).

El SDT se caracteriza por disminución de la concentración sérica de testosterona. Sin embargo es necesario la presencia de síntomas para realizar el diagnóstico, además de cifras de testosterona bajas o en el límite bajo (10).

Es importante el adecuado diagnóstico de este síndrome puesto que en ocasiones puede ser un indicador de probabilidad de padecer otras enfermedades cardiovasculares que permita detectar de manera precoz y realizar prevención de las mismas.

1.2.1. Incidencia y prevalencia del SDT

La prevalencia del SDT varía según la bibliografía, clásicamente se consideraban únicamente las cifras de testosterona total para el diagnóstico, por lo que la prevalencia era descrita entre 17,2–25% (19, 20).

En el año 2004, Araujo y cols. publicaron la estimación en la incidencia y prevalencia del SDT en el estudio *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS), por primera vez se consideró la clínica y los valores de testosterona libre para establecer el diagnóstico. Establecieron 8 signos y/o síntomas relacionados con el hipogonadismo, de los cuales debía cumplir al menos 3. Y además de cifras de TST-T inferiores a 200 ng/dl (6.94 nmol/l); o 3 signos/síntomas asociando valores de TST-T entre 200 y 400 ng/dl y TST-L inferior a 8.91 ng/dl (0.3092 nmol/l). Los síntomas relacionados fueron: disminución de la libido, disfunción eréctil, depresión, letargia, problemas de concentración, problemas de sueño, irritabilidad y humor depresivo.

La prevalencia global del SDT en este estudio fue entre 6 y 12%. Al inicio en edades comprendidas entre 40 y 49 años resultó 4,1%; 50-59 años 4,5%; y 60-69 años 9,4% como se puede observar en la *tabla 1.2*. La media de seguimiento fueron 8,8 años y la prevalencia de hipogonadismo se incrementó a 7,1, 11,5, 22,8% respectivamente para los mismos grupos de edad como se puede observar en la *tabla 1.3*.(21).

Tabla 1.2. Prevalencia de SDT al inicio del estudio (21):

Edades (años)	40-49	50-59	60-70
%SDT	4,1	4,5	9,4

Tabla 1.3. Prevalencia de SDT tras el seguimiento (21):

Edades (años)	48-59	60-69	70-79
%SDT	7,1	11,5	22,8

En el 2007 Araujo y cols. realizaron un estudio americano para evaluar la prevalencia del SDT definiéndolo con síntomas y cifras bajas de TST-T y/o TST-L, encontraron una prevalencia en edades comprendidas entre 30 y los 79 años similar al estudio anterior: 5,6%. Dicha prevalencia incrementaba con la edad y no presentaba diferencias entre raza ni etnia.

Se encontraron pacientes con niveles normales de TST pero con clínica de SDT y un considerable número de pacientes con niveles bajos de TST pero sin clínica. Este hecho se podría explicar debido a la posible sensibilidad a los andrógenos diferente según sujetos (22).

En el 2010 se publicó el *European Male Aging Study*, en el cual establecieron que la prevalencia de hipogonadismo primario fue del 2%, secundario 11,8% y compensado 9,5%. Se define el hipogonadismo compensado como cifras de testosterona normal y LH elevada de manera secundaria para mantener cifras de testosterona (23).

1.2.2. Testosterona total y testosterona libre para el diagnóstico de SDT

En las *guías europeas (2015) de la EAU* sobre hipogonadismo tardío se recomienda solicitar TST-T y completar el estudio con TST-L en pacientes con cifras próximas a la normalidad (8-12 nmol/l).

También recomiendan incluir la TST-L si existen niveles alterados de SHBG (10).

En 2010, Rodríguez Tolra y cols, insisten en solicitar en la primera visita la testosterona libre, calculándola según la fórmula de Vermeulen. Esto es debido a que la testosterona y la albúmina disminuyen con la edad, pero la SHBG aumenta, por lo que las cifras de testosterona total se mantienen en rango a pesar de existir un déficit, por lo que resulta esencial el cálculo de la TST-L para diagnosticar el SDT (24).

Existe controversia acerca de la solicitud de TST-L en el estudio inicial, ya que en algunos estudios no se encuentra relación con síntomas de hipogonadismo en pacientes con TST-T entre 250-350 ng/dl, es decir límite, y con TST-L bajas. Tampoco encuentran sintomatología específica con cifras disminuidas de TST-L (25).

Leen y cols. publicaron en julio del 2016 en *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* un artículo en el que recomendaban incluir en el estudio inicial del hipogonadismo el cálculo de la testosterona libre. Realizan un estudio con 3334 varones de 40 a 79 años. De los cuales 2641 presentaron TST-T y TST-LC normal; 277 TST-T normal y TST-LC baja; 96 TST-T baja y TST-LC normal; 320 TST-T y TST-LC bajas, tal y como se muestra en la *tabla 1.4.* a continuación (26).

Tabla 1.4. Número de pacientes con TST-T y TST-LC normal, TST-T normal y TST-LC baja, TST-T baja y TST-LC normal, TST-T y TST-LC baja (26).

Nº de pacientes	TST-LC normal	TST-LC baja
TST-T normal	2641	277
TST-T baja	96	320

En su muestra los pacientes con cifras de TST-T normales y TST-LC disminuidas, eran los pacientes mayores con más comorbilidad, asociaban cifras de SHBG y LH elevadas, y presentaban clínica compatible con hipogonadismo, como se puede observar en la *figura 1.2*.

Aquellos que presentaron cifras de TST-T disminuidas y TST-LC normales no tenían hallazgos clínicos relevantes, y eran pacientes con obesidad asociada, con cifras de SHBG disminuidas y LH mantenidas, tal y como se muestra en la *figura 1.2*.

Los pacientes con sintomatología relacionada con el SDT fueron los que presentaron ambas cifras disminuidas, tanto de TST-T como TST-LC. Eran la muestra de mayor edad, con obesidad y comorbilidad, las cifras de SHBG eran bajas y de LH elevadas, como se puede observar en la *figura 1.3*. Este subgrupo fue el que tenía mayor riesgo de mortalidad asociado (26).

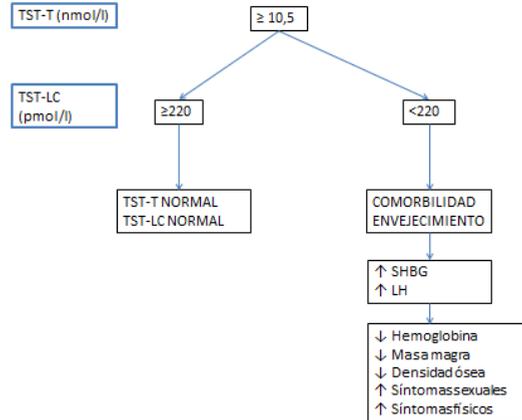


Figura 1.2. Esquema de pacientes con testosterona total $\geq 10,5$ nmol/l (26)

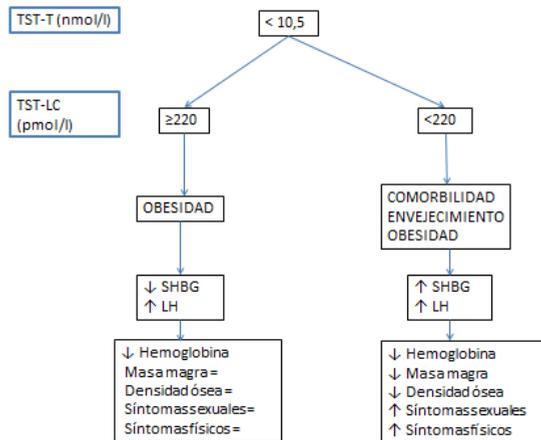


Figura 1.3. Esquema de pacientes con testosterona total $< 10,5$ nmol/l (26)

En un estudio más reciente, realizado en la parte oeste de China, publicado en octubre del 2016 por Shen y cols. insisten en la importancia de la definición de valores propios, puesto que los rangos de referencia de normalidad varían, y esto resulta relevante en la práctica clínica. La muestra consta de 227 pacientes de 20 a 39 años; y de 939 pacientes entre 40-89

años. Para establecer los rangos de referencia emplearon la muestra de 20 a 39 años. Entre los de 40-89 años, 3,8% presentan TST-T baja, 15,2% TST-LC baja, índice de andrógenos libre (IAL) disminuido 26,3%, 21,6% de elevación de SHBG y 6,1% de aumento de LH, como se muestra a continuación en la *tabla 1.5. (27)*

Tabla 1.5. Porcentaje de pacientes entre 40-89 años (%)

TST-T disminuida	3,8
TST-LC disminuida	15,2
IAL disminuido	26,3
SHBG elevada	21,6
LH elevada	6,1

Para Shen y cols. la testosterona libre resulta el mejor marcador para el diagnóstico de hipogonadismo tardío, porque no varían sus cifras con diversas comorbilidades, como la obesidad, la diabetes mellitus, el tabaco o el alcohol. Únicamente encuentran modificación de las cifras de TST-L con la edad. Para calcular los valores de TST-L emplean la fórmula de Vermeulen (27).

Cooper y cols. en 2015 evaluaron la relación de cifras de SHBG con la edad y con el IMC. Encontrando mayor relación entre elevado IMC y descenso de SHBG, que entre el aumento de SHBG propio de la edad. Por lo que en pacientes obesos se deberían solicitar cifras de TST-L para poder valorar SDT, dado que posiblemente presentarán cifras disminuidas de SHBG secundarias a la obesidad, y por tanto cifras disminuidas de TST-T. Pero si las cifras de TST-L no se modifican, a pesar de tener cifras de TST-T disminuidas, estos pacientes no presentan un SDT (28).

Guay y cols. en 2007 (29), estimaron en pacientes con disfunción eréctil la relación entre cifras de TST, síndrome metabólico y resistencia a la insulina. La disfunción eréctil y la enfermedad cardiovascular comparten factores de riesgo, el origen del daño es a nivel endotelial, dichos factores comprenden la

hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, obesidad y tabaco. Cuantos más factores de diagnóstico del síndrome metabólico, menores cifras de testosterona, por lo que parece un buen predictor de la severidad de la enfermedad. También aumenta la incidencia de hipogonadismo de 7,7% a 92,3% ante la presencia de resistencia a la insulina (29).

El síndrome metabólico se define según las guías de *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)* (30) establecidas en 2001, y revisadas en 2005 como la presencia de al menos 3 de los siguientes:

- Obesidad abdominal, definida como perímetro abdominal en hombres ≥ 102 cm y en mujeres ≥ 88 cm.
- Triglicéridos (TG) ≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/l) o tratamiento por elevación de TG.
- HDL < 40 mg/dl (1 mmol/l) en hombres, y < 50 mg/dl (1.3 mmol/l) en mujeres o tratamiento por cifras disminuidas de HDL.
- Presión sanguínea $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento para la HTA
- Glucosa ≥ 100 mg/dl (5.6 mmol/l) o tratamiento por elevación de la glucemia.

La Federación Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation) (IDF) actualizó sus criterios diagnósticos del síndrome metabólico en 2006 (31), siendo el elemento esencial de la definición la obesidad central, por tanto deben cumplir el primer criterio y uno de los siguientes descritos:

1. Incremento del perímetro abdominal, estableciendo los valores de corte según etnias.
2. Triglicéridos ≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/l) o tratamiento por ello.
3. HDL < 40 mg/dl (1.03 mmol/l) en hombres o en mujeres < 50 mg/dl (1.29 mmol/l), o tratamiento por niveles bajos de HDL.
4. Presión sanguínea sistólica ≥ 130 , diastólica ≥ 85 , o tratamiento para la HTA.

5. Glucemia ≥ 100 mg/dl (5.6 mmol/l) o estar diagnosticado previamente de DM tipo 2.

Se deben reconocer los síntomas y diferenciarlos de otras patologías que presentan hallazgos clínicos similares. Resulta complejo el diagnóstico por la variabilidad clínica, además de los diversos rangos de normalidad de las diferentes guías clínicas, así como de los laboratorios (32).

En algunos estudios para determinar los valores de referencia de testosterona excluyen pacientes con problemas cardiovasculares dado que estos presentan cifras menores. Consideran problemas cardiovasculares como infarto agudo de miocardio, muerte súbita, ictus, insuficiencia cardíaca congestiva con fallo cardíaco, angioplastia coronaria o *by-pass* coronario, claudicación intermitente o angioplastia periférica, DM, HTA, obesidad y tabaquismo (33).

La determinación de la testosterona libre es fundamental para el diagnóstico del hipogonadismo primario y secundario, alteraciones del desarrollo puberal y anomalías del desarrollo sexual. En la práctica clínica habitual en las consultas de Urología, se realiza determinación de testosterona en casos de disfunción eréctil, sospecha de síndrome de déficit de la testosterona (SDT), infertilidad y para valorar la castración química, en pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con bloqueo hormonal.

Resulta importante conocer diversos factores que contribuyen al descenso de la testosterona, como la edad, comorbilidad (cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fallo renal principalmente en estadios terminales o en hemodiálisis, fallo hepático crónico, síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, artritis reumatoide, enfermedad de Hodgkin), estilos de vida (tabaco, alcohol), tratamientos crónicos con corticoides, opiáceos o análogos de GnRH, quimioterapia, irradiación testicular, el descenso del número y funcionamiento de las células de Leydig, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM) y el síndrome metabólico.

1.2.3. Etiología del hipogonadismo

El hipogonadismo puede ser originado por varias causas, dependiendo del origen del déficit podemos diferenciar el hipogonadismo primario, secundario, mixto o por deficiencia en los receptores de andrógenos. También se puede clasificar según la edad de aparición, si es prepuberal, puberal o en la edad adulta.

1.2.3.1. Hipogonadismo primario

Es la causa más frecuente, y el origen se encuentra a nivel testicular en las células de Leydig. Las cifras de TST se encuentran disminuidas, así como la espermatogénesis, y las gonadotropinas se elevan secundariamente (LH y FSH). Las principales causas son el síndrome de Klinefelter y los tumores testiculares.

La alteración genética más habitual en el síndrome de Klinefelter es la existencia de 2 cromosomas X y un cromosoma Y, es decir, presentan, 47 cromosomas XXY, por la falta de disyunción de los cromosomas sexuales durante la meiosis en el 90% de los casos, aunque también pueden ser debidos a mosaicismos 46 XY/47 XXY por la ausencia de disyunción durante la mitosis tras la concepción. Clínicamente presentan proporciones corporales anormales con extremidades largas y gran estatura, ginecomastia, infertilidad, problemas sexuales, menor virilización debido a cifras disminuidas de testosterona, con cifras de FSH y LH elevadas (34).

Los motivos de consulta varían a lo largo de la vida, en la infancia consultan por criptorquidia, micropene o hipospadias. En la edad escolar por problemas de comportamiento y aprendizaje. En la adolescencia habitualmente por ginecomastia, retraso en la maduración o alta estatura. La ginecomastia es secundaria a niveles elevados de estradiol y mayor ratio estradiol/TST.

En la edad adulta suelen consultar por infertilidad. Presentan infertilidad por fibrosis e hialinización de los túbulos seminíferos antes de la pubertad por lo que aumenta la consistencia testicular y no aumentan de tamaño los

testículos. Pueden presentar problemas psicosociales como déficit mental variable, comportamientos agresivos, depresión, abuso de alcohol u otras sustancias. Tienen incrementado 20 veces el riesgo de cáncer de mama, siendo el más frecuente el carcinoma infiltrante intraductal, también el riesgo de tumores germinales gonadales y extragonadales (cuya localización más frecuente es el mediastino) es mayor que en la población general, como el teratocarcinoma y el coriocarcinoma (34).

Los tumores testiculares son uno de los tumores más frecuentes en los varones tras la pubertad. Tras el tratamiento, 25% de los pacientes desarrollan SDT (35). Los pacientes tratados de cáncer testicular, tienen disminuida la función de las células de Leydig, tanto si han sido tratados con orquiectomía, radioterapia o quimioterapia. La quimioterapia es el principal factor, y estos pacientes tienen mayor riesgo de padecer hipogonadismo, aunque parece que todos lo tienen, faltan estudios a largo plazo (35).

1.2.3.2. Hipogonadismo secundario

Las cifras de las gonadotropinas (LH y FSH) y de testosterona se encuentran disminuidas, se trata de un hipogonadismo hipogonadotropo. Puede ser por defecto a nivel hipofisario o hipotalámico.

Las formas más frecuentes son las siguientes:

1. Hiperprolactinemia: por prolactinomas, fármaco-inducidos, enfermedad renal crónica o hipotiroidismo.
2. Aislado: Hipogonadismo hipogonadotropo idiopático
3. Síndrome de Kallmann: Hipogonadismo hipogonadotropo que asocia anosmia. Se trata de un síndrome genético. Que además puede asociar anomalías urogenitales y sindactilia. Se trata de un defecto hipotalámico de migración de neuronas productoras de GnRH (10).

1.2.3.3. Hipogonadismo mixto por disfunción central y testicular

Se trata de la forma habitual de presentación del hipogonadismo tardío (36, 37). Asocian disfunción a nivel central, tanto hipotalámica como hipofisiaria y también a nivel testicular. El motivo más frecuente de consulta es la disminución del deseo sexual, y también la disfunción eréctil y al interrogar a los pacientes se suelen evidenciar además síntomas generales como astenia, problemas de sueño, cambios de humor, sensación de debilidad, entre otros.

1.2.3.4. Hipogonadismo por defectos en los receptores de andrógenos

Son infrecuentes. El síndrome de Reifenstein, enfermedad de Kennedy (atrofia muscular bulbo espinal) o déficit de 5 alfa reductasa, son algunos ejemplos (38).

1.2.4. Algoritmo diagnóstico SDT

Las recomendaciones prácticas según las guías europeas del hipogonadismo, para el diagnóstico del SDT se detallan a continuación (10):

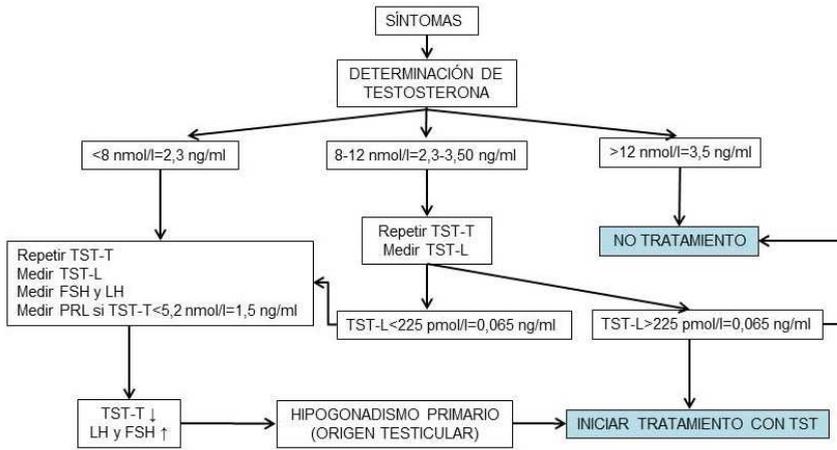


Figura 1.4. Esquema de las recomendaciones prácticas para el manejo del hipogonadismo. Donde TST-T es testosterona total, TST-L testosterona libre, FSH hormona foliculo estimulante, LH hormona luteinizante y PRL prolactina.

1.2.5. Indicaciones de tratamiento con testosterona.

Las indicaciones para el tratamiento con testosterona son las siguientes de acuerdo a las *guías Clínicas europeas de la Asociación Europea de Urología del hipogonadismo* (10):

1. Retraso en la pubertad.
2. Síndrome de Klinefelter.
3. Atrofia testicular bilateral
4. Disfunción eréctil y cifras de testosterona disminuidas.
5. Disminución de masa ósea en hipogonadismo.
6. Varones adultos con testosterona disminuida y múltiples signos y síntomas de hipogonadismo.
7. Hipopituitarismo. Se trata de un fallo a nivel hipofisario en la producción de FSH y LH. Además pueden asociar clínica secundaria al descenso de la producción de otras hormonas a este nivel, como la ACTH que disminuye secundariamente la producción de cortisol; la TSH, que disminuye las hormonas tiroideas; la hormona del crecimiento (GH); hormona antidiurética (ADH); oxitocina y prolactina.
8. Disgenesia testicular e hipogonadismo.
9. Diabetes Mellitus tipo 2 e hipogonadismo
10. Anorquia

1.2.6. Contraindicaciones para iniciar tratamiento con testosterona

Las contraindicaciones para el tratamiento con testosterona descritas en las Guías Clínicas del hipogonadismo tardío de la AEU son las detalladas a continuación (10):

1. Cáncer de próstata. Se ha estudiado la relación del cáncer de próstata desde 1941, Huggins y Hodges publicaron un trabajo describiendo el papel de los andrógenos en el cáncer de próstata, por el que ganaron el premio Nobel de

Medicina en 1966 (39). Desde entonces existe la creencia de que el tratamiento con testosterona exógena en varones con cáncer de próstata, les inducirá progresión tumoral. Estudios posteriores comenzaron a cuestionarlo observando que el tratamiento con testosterona no incrementaba el riesgo de cáncer de próstata, pero concluyen con que faltan estudios a largo plazo. Principalmente está contraindicado el tratamiento en el cáncer de próstata avanzado (40).

Otro estudio publicado en Octubre del 2016 por Ory y cols. apoya la hipótesis de que el tratamiento con testosterona puede ser oncológicamente seguro en hombres con hipogonadismo sometidos a tratamiento definitivo (prostatectomía radical o radioterapia externa) y vigilancia activa (41).

En 2016 Kaplan y cols. publican en *European Urology* (42) una revisión bibliográfica de los trabajos publicados sobre tratamiento con testosterona en pacientes con cáncer de próstata tratados y no tratados. Concluyen que:

1. El hipogonadismo genera un impacto en la calidad de vida.
2. El tratamiento con testosterona mejora esos efectos.
3. Los niveles elevados de andrógenos endógenos no incrementan el riesgo de cáncer de próstata.
4. El tratamiento con TST no aumenta el riesgo ni la severidad del cáncer de próstata.

Antes de iniciar el tratamiento con testosterona ante la presencia de hallazgos clínicos en pacientes con cáncer de próstata, recomiendan:

1. Realizar diagnóstico de laboratorio del hipogonadismo
2. Explicar los riesgos del tratamiento con testosterona.
3. Descartar contraindicaciones del tratamiento.
4. Tomar la decisión junto al paciente.
5. Firmar el consentimiento informado.

Antes de iniciar tratamiento con TST el PSA debe ser indetectable si ha sido tratado el cáncer de próstata con prostatectomía radical, y si se realiza radioterapia externa debe ser inferior al nadir y estable durante 6 meses.

No iniciar terapia sustitutiva con testosterona si está bajo terapia antiandrogénica, a menos que sea en un ensayo clínico.

Mejor iniciarlo con formulaciones cortas. La formulación larga como la aplicación intramuscular (IM) sólo si se tiene claro que no hay recurrencia ni progresión.

En caso de paciente en vigilancia activa, realizar biopsia prostática al año del inicio del tratamiento.

En *BJU International* se publica en noviembre del 2016 una revisión sistemática y meta-análisis acerca del tema, concluyendo que el tratamiento con testosterona no incrementa el PSA ni el riesgo de cáncer de próstata. Sin embargo finalizan con la recomendación de realizar estudios de seguimiento a largo plazo para el uso seguro de la testosterona (43).

2. Cáncer de mama. La incidencia de cáncer de mama en varones es muy baja, pero es mayor en pacientes con síndrome de Klinefelter. La descripción de cáncer de mama ante el tratamiento con TST está basada en estudios con pocos pacientes (44, 45).
3. Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS). No hay suficiente evidencia científica. Hay estudios que consideran el descenso de testosterona de los pacientes con SAOS es secundario a la hipoxemia y efecto central (46). Sin embargo otros lo relacionan con la obesidad, dado que los pacientes con SAOS tratados con Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) no mejoran las cifras de testosterona, mientras que al perder peso sí. Además dichos pacientes se podrían beneficiar del tratamiento con TST que a su vez mejora el ritmo del sueño (47).
4. Infertilidad con deseo de tener hijos. El tratamiento con TST suprime la producción hipofisiaria de FSH y LH, por tanto la espermatogénesis se altera (48).

5. Hematocrito mayor del 54%. La testosterona incrementa la eritropoyesis, por tanto eleva la viscosidad sanguínea y el hematocrito. Dada la existencia de riesgo de trombosis establecido en varios estudios (49, 50) se contraindica el tratamiento con TST en sujetos con poliglobulia. Sin embargo Baillargeon y cols. publicaron un estudio en 2015, en el que concluyen que el tratamiento con testosterona no incrementa el riesgo de enfermedad tromboembólica independientemente de la vía de administración de la misma (51).
6. Síntomas del tracto urinario inferior (STUI) severos secundario a hiperplasia benigna de próstata. Por el aumento del volumen prostático que puede producir la testosterona (52). A pesar de ello, una publicación posterior, en enero 2017 (53) en *New England of Medicine*, no encuentran relación ni con STUI ni con cáncer de próstata. Aunque concluyen que se deben realizar estudios con mayor tamaño muestral.
7. Insuficiencia cardíaca crónica severa (NYHA Class IV). Por la retención de líquidos que les puede exacerbar el fallo cardíaco. A pesar de ello algunos estudios establecen que pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (NYHA Class III) podrían beneficiarse mejorando su capacidad funcional y síntomas (54).

Por tanto, la principal contraindicación es la insuficiencia cardíaca crónica severa, además del hematocrito superior al 54% y de la infertilidad con deseo de tener descendencia.

1.2.7. Beneficios del tratamiento con testosterona

Los beneficios varían en función de la etiología del déficit de TST.

- Hipogonadismo congénito: Induce la pubertad y la mineralización ósea.
- Hipogonadismo tardío: Mejoría de la clínica del SDT. Sin embargo en este tipo de hipogonadismo es más importante la modificación del estilo de vida, la disminución del peso y el tratamiento de las comorbilidades que el propio tratamiento con testosterona.

En 2013 se publicó en *European Journal of Endocrinology* un estudio prospectivo (55) en el que evaluaron la modificación de las cifras de testosterona según diferentes parámetros como la edad, peso, perímetro abdominal, tabaco, alcohol y ejercicio físico. Los principales factores resultaron el peso y el perímetro abdominal. Por primera vez se encontraron cifras de SHBG mayores con la pérdida de peso, y menores cifras de SHBG con incremento de peso. De manera que los pacientes que disminuyeron el peso $\geq 10\%$ tuvieron aumento de TST (2,9 nmol/litro) y de SHBG (13,6nmol/l); Y aquellos que aumentaron el peso $\geq 10\%$ obtuvieron, descenso de TST (2,4 nmol/l) y SHBG (4,7 nmol/l). Parece que existe variabilidad en niveles de SHBG relacionados con los genes del metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono (56). Los sujetos que aumentaron el perímetro abdominal $\geq 10\%$ tuvieron descenso de TST-T, TST-LC y elevación de SHBG, con respecto a aquellos sin variación del perímetro abdominal y a aquellos con disminución del perímetro abdominal. Acerca del tabaco, los que dejaron de fumar tuvieron mayor descenso de TST que los no fumadores, principalmente los que aumentaron de peso $\geq 10\%$. El ejercicio físico no produjo cambios. Por tanto concluyen con la afirmación de la reversibilidad del eje hipotálamo-hipofisario-testicular en pacientes de edad avanzada mediante el control del peso (55).

1.2.8. Tipos de tratamiento con testosterona

➤ Aplicación cutánea:

- Testogel® 50 mg: 30 sobres cada uno de 5 g de gel, cada gel contiene dosis de 50 mg de testosterona. La dosis diaria es 50 mg y la dosis máxima es 100 mg al día. Se aplica en hombros, brazo o abdomen.
- Itnogen gel 2%®. Tubo de 60 g: 5 pulsaciones/día. Se puede aplicar en abdomen o parte interna de los muslos. El control de dosis se realiza 2 horas tras la aplicación al menos 2 semanas tras inicio de tratamiento.

- Testim gel®. 30 tubos 5 g: Cada tubo es de 5 g, y contiene 50 mg de testosterona. La dosis diaria es 50 mg y la dosis máxima 100 mg. Se aplica en la piel de hombros o parte superior de brazos.

Se deben aplicar por la mañana una vez al día e ir variando la zona de aplicación.

Las precauciones que se deben tener son: lavarse las manos antes y después de la aplicación. Dejar secar 3-5 minutos antes de vestirse y tapan la zona de aplicación con ropa tras absorción del mismo y en caso de contacto íntimo ducharse previamente para evitar el traspaso por contacto. Como reacción adversa más frecuente producen irritación cutánea.

➤ Aplicación intramuscular:

- Reandron® ampolla 1g/4ml (envase de 1): 1 vial (contiene 1000 mg de undecanoato de testosterona) cada 12 semanas. Retirada la financiación pública en España. Fuera de España el nombre comercial es Nebido®. La aplicación es intramuscular lenta en glúteo.
- Testex prolongatum ®100 mg o 250 mg (envase de 1 ampolla de 2 ml). La posología es un vial cada 2-4 semanas vía intramuscular en glúteo.

Es importante antes de iniciar tratamiento sustitutivo con testosterona realizar tacto rectal y una medición de PSA, para descartar la presencia de un cáncer de próstata.

El seguimiento tras iniciar el tratamiento se realiza el primer año a los 3, 6 y 12 meses y posteriormente anual.

Los síntomas comienzan a mejorar al 3^{er} o 6^o mes, pero puede ser progresiva hasta el primer año. Si a pesar de alcanzar niveles de testosterona normales no presentan mejoría de los síntomas, se aconseja suspender el tratamiento al 6^o mes.

La AEU recomienda en las guías clínicas (10) durante el seguimiento solicitar analítica sanguínea con determinación de:

- Testosterona total y libre.
- PSA.
- Hemograma (hematocrito al 3, 6 y 12 mes y luego anual). Dado que existe riesgo de trombosis por policitemia e hiperviscosidad (49, 50).
- Bioquímica (función renal y enzimas hepáticas).
- Control de la densidad mineral ósea.

El seguimiento recomendado en el caso de inicio de tratamiento con testosterona en pacientes con antecedentes de cáncer de próstata es (42):

- Hematocrito y/o Hemoglobina 2-3 veces el primer año. Luego anual.
- PSA cada 3-4 meses el primer año. Luego 2 por año.
- Tacto rectal 1-2 primer año. Luego anual.

La falta de respuesta al tratamiento con testosterona, independientemente del tipo de tratamiento, algunos autores la justifican debido a la falta de uniformidad en los rangos de normalidad a la hora del diagnóstico, además de la gran variabilidad de síntomas, lo cual complica la valoración de respuesta al tratamiento, principalmente por los parámetros clínicos (57).

1.3. Justificación del estudio

Este estudio surge de la necesidad de diagnosticar de manera adecuada una patología que parece estar infradiagnosticada, el síndrome de déficit de testosterona.

Los síntomas son poco específicos, por lo que habitualmente en la práctica clínica se suelen atribuir a la comorbilidad de los pacientes. Con el incremento en la esperanza de vida, cada vez los pacientes de las consultas son de edad más avanzada, y por lo tanto presentan mayor comorbilidad. Múltiples

estudios demuestran que existe variabilidad en las cifras de testosterona total a lo largo de la vida (16-19).

Algunos estudios, correlacionan el descenso de las cifras de TST-T con la edad, como en MMAS entre otros (23, 32). Sin embargo otros, describen aumento de SHBG de manera que aunque las cifras de TST-T se mantengan, disminuyen las de TST-L que es su parte efectiva (27).

Además en otros estudios encuentran relación positiva de cifras de TST-T con la edad (27, 58, 59). Estos son los que dan mayor importancia en emplear la TST-L en la primera consulta para el diagnóstico ante sospecha de SDT (24, 27, 60, 61).

La SHBG tiene gran variabilidad, se eleva con la edad con enfermedades hepáticas, hipertiroidismo y/o tratamientos anticonvulsivantes. Disminuye con la obesidad, acromegalia y/o hipotiroidismo (62).

De todo ello deriva la importancia de establecer rangos de normalidad de cifras tanto de testosterona total, como de testosterona libre calculada.

Igualmente, se recomienda el establecimiento de dichos rangos en cada laboratorio, por la gran variabilidad según los diferentes métodos empleados (27, 32, 60).

Actualmente tanto la Sociedad Española de Endocrinología como la Asociación Europea de Urología recomiendan el empleo de fórmulas como es la fórmula de Vermeulen para el cálculo de la testosterona libre, puesto que se encuentran resultados equiparables a la diálisis al equilibrio, pero a menor precio (1, 14, 63).

Asimismo existen patologías muy prevalentes que modifican las cifras de testosterona, como la obesidad e hipertrigliceridemia, entre otras (64-70). Por lo que en nuestro estudio se recogen posibles factores descritos a lo largo de los años que podrían modificar dichas cifras, para valorar si existen diferencias con respecto a nuestra población de referencia. Esto servirá para interpretar de manera adecuada los valores cuando nos encontremos en la consulta ante un paciente con comorbilidad asociada, y así poder valorar si es

subsidiario de iniciar tratamiento con testosterona, o si debemos primero modificar su estilo de vida.

Un estudio reciente publicado en 2016 por Traish y cols. insiste en el infradiagnóstico del SDT, por desconocimiento y por miedo fundado en estudios antiguos. Muchos médicos resisten y son escépticos respecto a la relevancia del diagnóstico de esta patología, del beneficio del inicio del tratamiento con testosterona y sobre todo, el temor a los efectos secundarios de la TST descritos clásicamente en la literatura. Dichos efectos secundarios, en su mayoría están basados en estudios que resultan insuficientes como para obtener conclusiones.(71)

En Octubre del 2015 se realizó un Consenso Internacional de Expertos y las conclusiones se publicaron en Julio del 2016 en la revista *Mayo Clinic Proceeding*, insistiendo en la necesidad de tratar SDT aunque no conozcamos la etiología, sin importar la edad. Dada la existencia de gran evidencia científica que avala los efectos de la administración de testosterona como son el incremento de la libido, la función eréctil, la masa muscular, la densidad ósea y la disminución de masa grasa. Muchos médicos ponen como justificación la edad del paciente para no tratarlo, sin embargo en este estudio recomiendan tratarlo, de igual manera que otras patologías que también incrementan su frecuencia con la edad como la DM, HTA, enfermedades cardiovasculares, cáncer o artritis y se tratan de manera habitual. Puesto que el tratarlo mejora la salud global del paciente (72).

Por lo planteado anteriormente el objetivo principal de esta tesis doctoral es establecer valores de referencia específicos de testosterona total y de testosterona libre calculada según rangos de edad y su relación con diversas patologías para el sector sanitario 2 de Zaragoza.

1.4. Objetivos del estudio:

1. Establecer valores de referencia de los niveles de testosterona total en varones del sector sanitario 2 de Zaragoza.
2. Establecer los valores de referencia de los niveles de testosterona libre calculada en varones del sector sanitario 2 de Zaragoza.
3. Establecer los valores de referencia de niveles de testosterona total y libre calculada según rangos de edad en varones del sector sanitario 2 de Zaragoza.
4. Correlacionar la disminución de concentración de testosterona con el síndrome metabólico, la disfunción eréctil, la obesidad, la diabetes mellitus y la realización de ejercicio de manera habitual.

Capítulo 2

Metodología

2.1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional transversal de casos consecutivos según rangos de edad desde febrero del 2016 hasta mayo del 2017. La población de referencia fueron varones de 20 a 80 años, que cumplieron con los criterios de selección que se describen a continuación. Se obtuvo la muestra de la población que consultó en los Centros Médicos de Especialidades (Urología) del sector sanitario II de Zaragoza.

Los criterios de inclusión fueron:

- Varones.
- Edad entre 20 y 80 años.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes con cáncer de próstata en tratamiento hormonal.
- Pacientes en tratamiento con testosterona por SDT ya diagnosticado.
- Pacientes en tratamiento con inhibidores de la 5 alfa-reductasa.
- Pacientes incapaces de leer y comprender el consentimiento informado.

Todos los pacientes fueron informados previamente de los objetivos del estudio y de las intervenciones a las que iban a ser sometidos. Todos ellos firmaron el consentimiento informado (*Anexo 1*) y se les entregó una copia del mismo.

Los varones incluidos en el estudio fueron citados y valorados personalmente en las Consultas Externas de Urología con los resultados de la analítica, para completar la anamnesis clínica, recoger con precisión todas las variables y ser informados de los resultados.

El proyecto fue revisado y aprobado por el CEICA (Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón). (Código: PI16-017)

2.2. Datos clínicos

Los datos clínicos se recogieron mediante una entrevista y cuestionarios. La anamnesis de cada participante consistió en la realización de una entrevista en la que se recopilaron los datos clínicos utilizando una hoja de registro como la siguiente:

Tabla 2.1. Hoja de recogida de datos.

CÓDIGO Identificativo del sujeto
MOTIVO DE CONSULTA:
EDAD (años)
PESO (kg) TALLA (cm) PERÍMETRO ABDOMINAL (cm)
PATOLOGÍA ASOCIADA: (sí/no) - DM (sí/no) - Insulina (sí/no) - HTA (sí/no) - Dislipemia (sí/no) - Evento cardio-vascular (IAM/síndrome coronario) (sí/no) - Evento cerebro-vascular (AIT/ictus) (sí/no)
Ejercicio físico: (sí/no) Tabaquismo (sí/no)
Deseo sexual (normal/disminuido) Disfunción eréctil (sí/no)
IIEF-6: AMS:

Se valoró a todos los varones incluidos en el estudio en las Consultas Externas de Urología.

-Motivo de consulta:

Motivo por el que acudieron a la Consulta de Urología.

-Edad:

Al realizar la analítica sanguínea.

-Peso y talla:

Todos varones incluidos en el estudio fueron tallados y pesados en la consulta.

-Perímetro abdominal:

Se midió con cinta métrica a nivel umbilical en la consulta.

-Patología asociada:

Se les interrogó acerca de los antecedentes patológicos como la HTA, diabetes mellitus y si estaban en tratamiento con insulina, antecedentes de infarto agudo de miocardio o síndrome coronario, accidente cerebro vascular (ictus cerebral o accidente isquémico transitorio) y dislipemia.

-Tabaco:

El tabaquismo se consideró tanto a fumadores como exfumadores. Sin especificar el número de paquetes al año.

-Ejercicio físico:

Con respecto a la realización de ejercicio físico se consideró positivo a la realización de actividad de al menos 30 minutos diarios, incluido caminar.

-Disfunción eréctil:

Con respuestas afirmativa o negativa.

-Deseo sexual mantenido

Con respuestas afirmativa o negativa.

Además de la entrevista, a los varones incluidos en el estudio se les realizaron los siguientes cuestionarios:

-IIEF-6 (índice internacional de función eréctil).

-AMS (Aging Male Symptoms).

El IIEF-6 se realizó a todos los varones incluidos en el estudio y el AMS a aquellos varones con cifras de testosterona total inferiores a 3,5 ng/ml o cifras de testosterona libre calculada inferiores a 0,07 ng/ml.

-Cuestionario IIEF-6 (International Index of Erectile Function)

Es un cuestionario que se emplea para valorar la presencia de disfunción eréctil. (*Anexo 2*). Se trata de un cuestionario validado para la evaluación de la disfunción eréctil y la respuesta al tratamiento. Ha sido traducido y validado en varios idiomas, existen varias versiones, IIEF-15, que consta de 15 preguntas, IIEF-5, de 5 preguntas y el IIEF-6 de 6 preguntas (73, 74). En los ensayos clínicos y estudios donde se valora la función eréctil, el IIEF-6 es el empleado universalmente.

En dicho cuestionario las respuestas se puntúan de 0 a 5, y consta de 6 preguntas, donde 0 es la ausencia de actividad sexual, 1 nunca o casi nunca, 2 pocas veces (menos de la mitad de las veces), 3 algunas veces (la mitad de las veces), 4 muchas veces (más de la mitad de las veces), 5 siempre o casi siempre.

Al sumar las puntuaciones de las respuestas, la interpretación es la siguiente:

- 6-10 puntos: Disfunción eréctil severa.
- 11-21: Disfunción eréctil moderada.
- 22-25: Disfunción eréctil leve.
- 26-30: Ausencia de disfunción eréctil.

-Cuestionario AMS:

El cuestionario AMS fue diseñado principalmente para evaluar los síntomas del envejecimiento, la severidad de los síntomas y para la medición de cambios en el pre y post tratamiento con testosterona. Se basa fundamentalmente en la calidad de vida. En 2004 Moore y cols. evaluaron su sensibilidad y especificidad comparado con la opinión de urólogos expertos, siendo del 96 y 30% respectivamente (75). Un estudio publicado por

G.T.Sjoan y cols. el mismo año compara el cuestionario con las cifras de TST-T, TST-L y TST-biodisponible sin encontrar correlación. Concluyendo que la puntuación en este cuestionario no se puede correlacionar con los niveles de andrógenos en pacientes con síntomas de déficit de testosterona (76). No obstante, para valorar la clínica secundaria al déficit de testosterona, el cuestionario AMS es el más empleado.

En nuestro estudio se realizó el cuestionario AMS (*Anexo 3*), que consta de 17 preguntas y cada una se puntúa del 1 al 5 y cuanta mayor puntuación, mayor es la sintomatología.

Siendo 1 la ausencia de sintomatología, 2 presencia de síntomas leves, 3 moderados, 4 graves y 5 muy graves.

La interpretación del cuestionario AMS es la siguiente (2):

- 17-26: Ausencia de severidad de los síntomas.
- 27-36: Síntomas leves.
- 37-49: Síntomas moderados.
- >50: Síntomas severos.

Para la detección sistemática de un posible SDT existen diversos cuestionarios como ADAM (Androgen Deficiency in Aging Men) de St Louis University, la encuesta AMS (Aging Male Symptoms) y la encuesta MMAS (Massachusetts Male Aging Study). Esta última incluye síntomas y hallazgos epidemiológicos. Mientras que las dos primeras se centran en síntomas.

Morley y cols. en el 2000 evaluaron la sensibilidad y especificidad del cuestionario ADAM con respecto a las cifras de testosterona biodisponible, resultando del 88% y 60% respectivamente (77).

La encuesta MMAS tiene una sensibilidad del 60% y especificidad del 59% de correlación con niveles de testosterona en plasma (21).

2.3. Datos analíticos

A los sujetos incluidos en el estudio se les indicó que debían realizar la analítica sanguínea de 8 a 10 de la mañana en ayunas y tras una noche de descanso.

Se realizó la extracción sanguínea venosa en sus respectivos Centros de salud, y la sangre fue remitida al Laboratorio del Hospital Universitario Miguel Servet.

Se determinaron los parámetros indicados en la *tabla 2.2.* y todas las muestras fueron tratadas de acuerdo al procedimiento habitual del laboratorio de análisis.

Tabla 2.2. *Parámetros analíticos determinados en sangre venosa de pacientes*

Glucemia
Triglicéridos
Colesterol total
Colesterol-HDL
Colesterol-LDL
Testosterona total
Testosterona libre calculada
SHBG (Hormona fijadora de hormonas sexuales)
LH (Hormona luteinizante)
Albúmina

2.3.1. Bioquímica general y perfil lipídico

-Albumina:

La albúmina se determina en suero mediante una prueba colorimétrica con *analizadores Beckman Coulter*.

Referencia: OSR6102.

La reacción del verde de bromocresol con la albúmina forma un complejo coloreado. La absorbancia del complejo formado por la albúmina y el verde de bromocresol se mide bicromáticamente y es proporcional a la concentración de albúmina en la muestra. Los analizadores Beckman Coulter calculan automáticamente la concentración de albúmina en cada muestra.

El intervalo de referencia es: 35-52 g/l.

La sensibilidad con el analizador AU600 el mínimo nivel de suero detectable es 0,07 g/l.

-Glucosa:

Se cuantifica mediante una prueba ultravioleta enzimática (método de la hexocinasa) en *analizadores Beckman Coulter AU*.

Referencia: OSR6121.

El intervalo de referencia es: 74-106 mg/dl.

El mínimo nivel detectable es 0,04 mmol/l.

-Colesterol total:

El colesterol total se mide mediante una prueba colorimétrica enzimática en *analizadores Beckman Coulter AU*.

Referencia: OSR6116.

En dicho procedimiento, los ésteres de colesterol de una muestra se hidrolizan con colesterol esterasa (CHE). El colesterol libre resultante se oxida con oxidasa de colesterol (CHO) y se transforma en colesteno-3-uno, produciéndose simultáneamente peróxido de hidrógeno (H₂O₂) que se combina oxidativamente con 4-aminoantipirina y fenol en presencia de peroxidasa (POD), para dar lugar a un cromóforo. Tras las reacciones enzimáticas se produce el cromóforo (colorante de quinoneimina roja) y

puede cuantificarse espectrofotométricamente a 540/600 nm como un incremento de la absorbancia.

El intervalo de referencia es: 120-220 mg/dl.

Los niveles de colesterol total en plasma deberán corregirse multiplicando por 1,03 el resultado obtenido, para que resulte equivalente a los niveles de suero del colesterol total.

-HDL-colesterol:

Se mide mediante una prueba colorimétrica enzimática en analizadores *Beckman Coulter AU*.

Referencia: OSR6587.

El anticuerpo de la lipoproteína β antihumano en la primera reacción se enlaza con lipoproteínas diferentes (lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de muy baja densidad y quilomicrones). Los complejos de antígenos y anticuerpos que se forman bloquean las reacciones enzimáticas cuando se añade segundo reactivo (colesterol esterasa y colesterol oxidasa). El colesterol de las lipoproteínas de alta densidad se cuantifica mediante la presencia de un sistema cromógeno enzimático.

El intervalo de referencia es: 40-60 mg/dl.

El mínimo nivel detectable es: 0,002 mmol/l

Cuando los triglicéridos de una muestra son superiores a 11,3 mmol/l (1.000 mg/dl), se debe diluir con solución salina la muestra y repetir el análisis, para finalizar multiplicando el resultado por el factor de dilución.

-LDL-colesterol:

Se mide mediante una prueba colorimétrica enzimática para cuantificar el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (colesterol de las LDL) del suero y plasma humano, en *AU analizadores Beckman Coulter*.

Referencia: OSR6183.

Todas las lipoproteínas que no sean de baja densidad (las de alta densidad o HDL, las de muy baja densidad o VLDL, los quilomicrones) se degradan por reacción con el esterasa de colesterol (CHE) y con la oxidasa de colesterol

(CHO). El peróxido de hidrógeno (POD) resultante de esta reacción se descompone por efecto de la catalasa del reactivo 1. Al agregarse el reactivo 2 se libera el reactivo protector contenido en las LDL y la acida sódica desactiva la catalasa. Con ello ya es posible utilizar el sistema CHO/PAP para cuantificar las LDL.

El intervalo de referencia es: 0-150 mg/dl

El mínimo nivel detectable es: 0,012 mmol/l

-Triglicéridos:

Se mide mediante una prueba colorimétrica enzimática para cuantificar el triglicérido del suero y plasma humanos en *analizadores Beckman Coulter AU*.

Referencia: OSR60118.

El resultado de varias reacciones enzimáticas es un cromóforo, que se somete a una lectura a 660/800 nm. El aumento de la absorbencia hasta 660/800 nm es proporcional al triglicérido contenido en la muestra.

El intervalo de referencia es: 30-175 mg/dl

2.3.2. Perfil hormonal

-Testosterona total:

Se mide en suero y se analiza mediante inmunoensayo de quimiolumescencia, mediante el *Access Immunoassay Systems Testosterone Beckman Coulter*.

Referencia: 33510.

El mínimo nivel detectable de testosterona distinguible de cero (Calibrador S0 Access Testosterone) con un grado de confianza del 95% es 0,1 ng/ml (0,35 nmol/l).

Las muestras pueden medirse con precisión dentro del rango analítico comprendido entre el límite inferior de detección y el mayor valor del calibrador (aproximadamente 0,1–16 ng/ml (0,35–55,5 nmol/l)).

Por lo que si una muestra contiene una cantidad inferior al límite, se informan los resultados como inferiores a ese valor ($< 0,1 \text{ ng/ml}$ o $< 0,35 \text{ nmol/l}$). Y si es superior, se informan como mayores al límite superior ($> 16 \text{ ng/ml}$ o $> 55,5 \text{ nmol/l}$). Los valores de referencia son $1,75\text{--}7,81 \text{ ng/ml}$. Sin embargo recomiendan establecer dichos valores según la población de referencia.

-Testosterona libre calculada:

Se realiza conforme a la fórmula matemática validada por Vermeulen (20), que se detalla en la siguiente ecuación [2.1]:

$$TST - L = TST - T - TST \text{ unida sHBG} - TST \text{ unida albúmina} \quad [2.1]$$

Donde la testosterona y la SHBG se expresan en nmol/l .

-SHBG:

Se mide en suero, mediante *Architect SHBG*, se trata de un inmunoanálisis de dos pasos que utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas con protocolos de ensayos flexibles, denominados Chemiflex, para determinar la presencia de SHBG. *Referencia: 8K26.*

Los valores de referencia son: $13,5\text{--}71,4 \text{ nmol/l}$.

-LH:

Se realiza la determinación cuantitativa de los niveles de hormona luteinizante (LH) mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas utilizando *Sistemas de Inmunoensayo Access de Beckman Coulter*. *Referencia: 33510.*

Los valores de referencia son: $1,26\text{--}10,05 \text{ mUI/ml}$

El mínimo nivel de suero detectable es $0,01 \text{ mmol/l}$.

2.4. Análisis estadístico

Los análisis estadísticos de los datos se realizaron con el programa SPSS versión 20 (IBM), empleando un error de tipo I del 5% bilateral.

Los resultados de cifras de TST-T, TST-LC, LH y SHBG para los estratos de las variables cuantitativas discretas (IIEF-6, AMS, cifras por década de edad) se han descrito mediante la media y el intervalo de confianza al 95% (IC 95%) individual para obtener la estimación de los posibles valores de referencia por década de edad y para los casos sin presencia de comorbilidad. El resto de las variables cuantitativas continuas (IMC, albúmina, glucosa, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicéridos, testosterona total, testosterona libre calculada, testosterona biodisponible, SHBG y LH) se dicotomizaron en función de puntos de corte considerados clínicamente relevantes y el resultados se ha descrito como la media y el IC 95% de la media. La influencia de estos factores se evaluó empleando la prueba t de Student para datos independientes.

La influencia en los resultados hormonales de la edad agrupada por década, IIEF-6 y AMS se evaluó mediante modelos ANOVA de una vía, empleándose prueba *post-hoc* de Dunnet, tomando las categorías de referencia las más beneficiosas en cuanto a riesgo de encontrar valores anómalos.

- En el caso de la categoría década, aquellos sujetos de 20 a 30 años.
- Para IIEF-6, la ausencia de disfunción eréctil, es decir, IIEF-6 \geq 26.
- Para AMS, la ausencia de síntomas de hipogonadismo, es decir AMS \leq 26.

Las variables cualitativas (tabaco, ejercicio físico, disfunción eréctil, deseo sexual, hipertensión arterial, diabetes mellitus, diabetes insulino dependiente, evento cardiovascular, evento cerebrovascular y dislipemia) se han descrito mediante la frecuencia absoluta y relativa (%) y se ha empleado la prueba Exacta de Fisher en los análisis estadísticos.

Para valorar la distribución de individuos en función de puntos de corte habituales descritos en las *guías europeas del hipogonadismo* se procedió de la siguiente manera. Se dicotomizó el valor de la TST-T como $TST-T < o \geq 3,5$ ng/ml, $TST-T < o \geq 2,8$ ng/ml y $TST-LC < o \geq 0,07$ ng/ml, se describió la distribución en los estratos de edad por décadas mediante frecuencias absolutas y relativas (%), y se empleó la prueba U Mann Whitney en los análisis estadísticos.

2.5. Distribución de la muestra.

Se estudiaron 382 sujetos. Con la siguiente distribución por **rangos de edad**:

- 20-30 años: 25 sujetos (6,55%).
- 30-40 años: 32 sujetos (8,37%).
- 40-50 años: 46 sujetos (12,04%).
- 50-60 años: 88 sujetos (23,04%).
- 60-70 años: 114 sujetos (29,84%).
- 70-80 años: 77 sujetos (20,16%).

En más del 99% se obtuvo toda la información necesaria para el estudio.

La muestra obtenida presentó la siguiente distribución detallada a continuación:

-Según el IMC (kg/m²):

- IMC \geq 30: 82 (21,4%) sujetos.
- IMC \geq 25: 124 (32,3%) sujetos.

-Perímetro abdominal:

- <102 cm: 218 sujetos (57,07%)
- >102 cm: 164 sujetos (42,93%)

- Enfermedades asociadas (figura 2.1.):

- Diabéticos: 36 sujetos (9,42%). Diabéticos insulino-dependientes: 10 sujetos (2,62%).
- Hipertensos: 130 sujetos (34,03%).

-Dislipémicos: 158 sujetos (41,36%).

-**Evento cardio-vascular:** 34 sujetos (8,9%).

-**Evento cerebro vascular:** 18 sujetos (4,7%).

-Distribución de la muestra según la presencia de **varias comorbilidades** (tabla 2.3.)

Tabla 2.3. Distribución muestral según varias comorbilidades

		Nº de sujetos	%
DM	DLP	24	6.28
	DMID+DLP	5	1.31
	DMNID+DLP	19	4.97
IMC	≥25+DLP	123	32.20
	≥30+DLP	43	11.26
	≥25+DLP+DM	16	4.19

Donde DM son diabéticos, DLP dislipémicos, DMID diabéticos insulino-dependientes y DMNID diabéticos no insulino-dependientes.

-**Fumadores:** 257 sujetos (67,28%).

-**Síndrome metabólico:** 39 sujetos (10,21%).

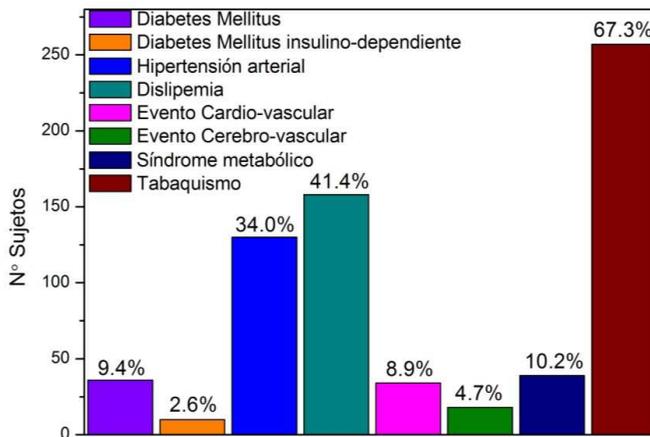


Figura 2.1. Distribución de la muestra por factores de riesgo cardio-vascular.

-Según IIEF-6:

La distribución de la muestra según resultados del cuestionario fue la representada en la *figura 2.2*.

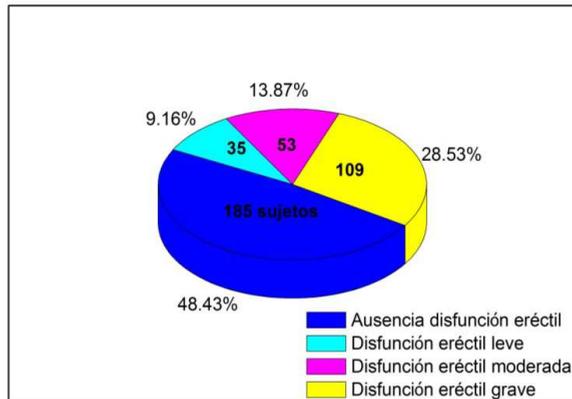


Figura 2.2. Distribución de la muestra según el cuestionario IIEF-6

-Según AMS:

Se realizó el cuestionario AMS en 222 sujetos (57,59%), y la distribución de los resultados se muestra en la *figura 2.3*.

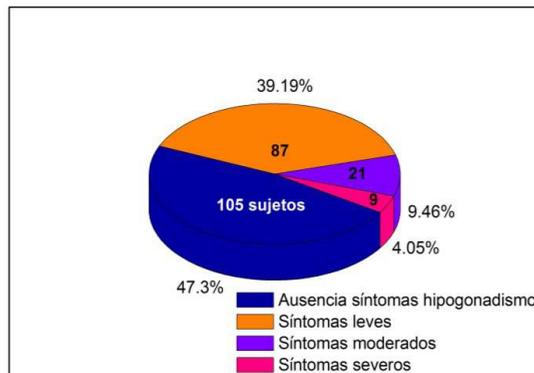


Figura 2.3. Distribución de la muestra según el cuestionario AMS

-Realización de ejercicio físico: 291 sujetos (76,18%).

-Deseo sexual:

-Mantenido: 243 sujetos (63,61%).

-Disminuido: 139 sujetos (36,39%).

-Disfunción eréctil referida: 154 sujetos (40,31%).

Capítulo 3

Resultados

Los 382 sujetos que completaron el estudio presentaron unos rangos de edad que se exponen en la *Figura 3.1*.

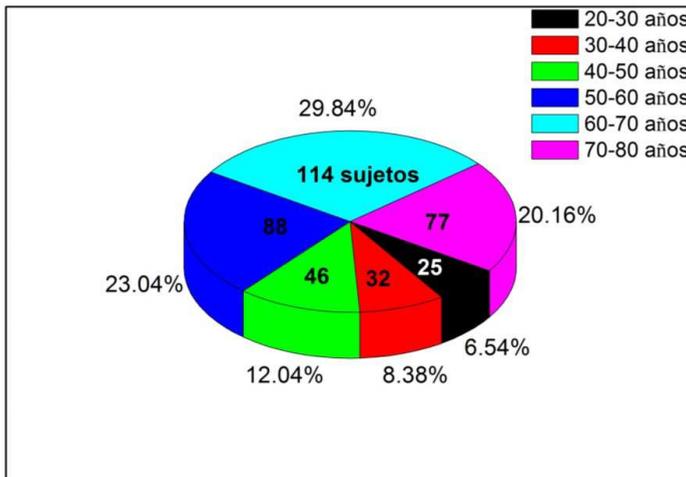


Figura 3.1. Distribución de sujetos por décadas de edad.

3.1. Cifras de testosterona total (TST-T)

- La media de cifras de TST-T por décadas de edad, así como el intervalo de confianza individual, resultó ser la descrita a continuación (Figura 3.2):
 - 20-30 años: 4,99 ng/ml (2,22; 7,76).
 - 30-40 años: 4,85 ng/ml (0,00; 9,92). $p=0,986$.
 - 40-50 años: 4,38 ng/ml (1,48; 7,27). $p=0,198$.
 - 50-60 años: 4,12 ng/ml (1,62; 6,62). $p=0,018$.

-60-70 años: 3,80 ng/ml (1,48; 6,11). $p < 0,001$.

-70-80 años: 3,56 ng/ml (1,57; 5,55). $p < 0,001$.

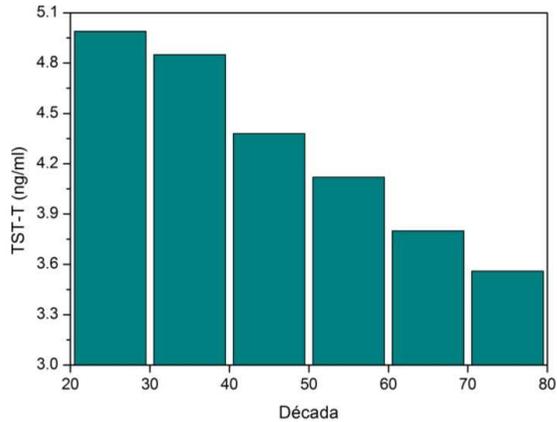


Figura 3.2. Valores medios de TST-T (ng/ml) por décadas de edad.

Por tanto, se observa una **disminución en las cifras de testosterona total a lo largo de la vida desde los 20 a los 80 años**, resultando estadísticamente significativa frente a la década 20-30 años la década de los 50-60 ($p=0,018$) y se mantiene en el resto de categorías de mayor edad ($p < 0,001$).

- La media de cifras de TST-T en sujetos según el perímetro abdominal menor o mayor/igual a 102 cm, así como el intervalo de confianza, resultó el siguiente:
 - Sujetos con perímetro abdominal <102 cm: 4,53 ng/ml (4,33; 4,74).
 - Sujetos con perímetro abdominal ≥ 102 cm: 3,43 ng/ml (3,28; 3,58).

Se encontraron cifras inferiores de testosterona total en pacientes con mayor perímetro abdominal ($p<0,001$), como se visualiza en la figura 3.3.

- La media de cifras de TST-T en pacientes con o sin sobrepeso, es decir con $IMC \geq 25$ o < 25 , así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con $IMC \geq 25$: 3,77 ng/ml (3,61; 3,93).
 - Sujetos con $IMC < 25$: 4,66 ng/ml (4,41; 4,92).

Los sujetos con sobrepeso presentaron cifras inferiores de testosterona total ($p<0,001$), tal y como se muestra en la figura 3.3.

- La media de cifras de TST-T en pacientes con o sin obesidad, es decir con $IMC \geq 30$, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con $IMC \geq 30$: 3,31 ng/ml (3,09; 3,52).
 - Sujetos con $IMC < 30$: 4,27 ng/ml (4,10; 4,43).

Los sujetos con obesidad presentaron cifras inferiores de testosterona total ($p<0,001$), como se puede observar en la figura 3.3.

- La media de cifras de TST-T en pacientes con o sin dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con dislipemia: 3,75 ng/ml (3,58; 3,92).
 - Sujetos sin dislipemia: 4,28 ng/ml (4,07; 4,49).

Los sujetos con dislipemia presentaron cifras inferiores de testosterona total ($p<0,001$), tal y como se muestra en la figura 3.3.

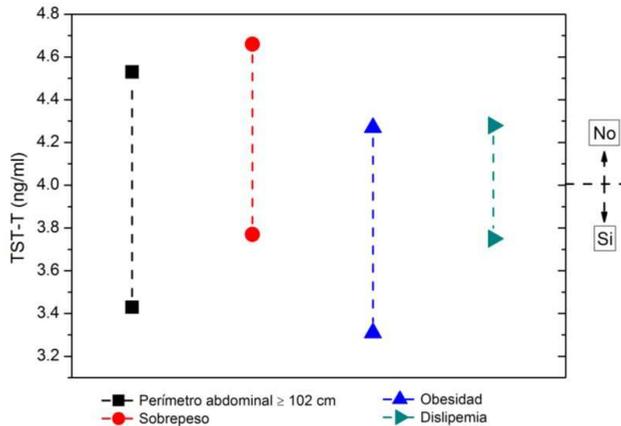


Figura 3.3. Valores medios de TST-T (ng/ml) según comorbilidad en las que se encontraron diferencias significativas.

- La media de cifras de TST-T en pacientes con o sin diabetes mellitus, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con diabetes mellitus: 3,53 ng/ml (3,10; 3,94).
 - Sujetos sin diabetes mellitus: 4,12 ng/ml (3,96; 4,27).

Los sujetos con diabetes mellitus presentaron cifras inferiores de testosterona total ($p=0,016$).

- La media de cifras de TST-T en pacientes con o sin antecedentes de evento cardio-vascular, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con evento cardio-vascular: 3,70 ng/ml (3,36; 4,05).
 - Sujetos sin evento cardio-vascular: 4,09 ng/ml (3,94; 4,25).

Los sujetos con antecedentes de evento cardio-vascular presentaron cifras inferiores de testosterona total pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,127$). Cabe destacar que tan sólo 34 sujetos tenían antecedentes de evento cardio-vascular.

- La media de cifras de TST-T en pacientes con o sin antecedentes de evento cerebro-vascular, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con evento cerebro-vascular: 3,69 ng/ml (3,11; 4,26).
 - Sujetos sin evento cerebro-vascular: 4,08 ng/ml (3,93; 4,23).

Los sujetos con antecedentes de evento cerebro-vascular presentaron cifras inferiores de testosterona total pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,255$). Tan sólo 18 sujetos tenían antecedentes de evento cerebro-vascular.

- La media de cifras de testosterona total junto con el intervalo de confianza para el 95% en fumadores y no fumadores fue:
 - Fumadores: 4,04 ng/ml (3,86; 4,22).
 - No fumadores: 4,10 ng/ml (3,86; 4,34).

No se encontraron diferencias significativas en cifras de testosterona total en sujetos con hábito tabáquico o no ($p=0,725$).

- La media de cifras de testosterona total junto con el intervalo de confianza para el 95% en los sujetos que realizan o no ejercicio físico fue:
 - Ejercicio físico: 4,12 ng/ml (3,96; 4,28).
 - No ejercicio físico: 3,87 ng/ml (3,57; 4,18).

No se encontraron diferencias significativas en cifras de testosterona total en sujetos que realizan ejercicio físico y los que no. ($p=0,155$)

- La media de cifras de TST-T en pacientes con o sin diabetes mellitus y dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con DM+DLP: 3,33 ng/ml (2,77; 3,88).
 - Sujetos sin DM+DLP: 4,11 ng/ml (3,96; 4,26).

Los sujetos con ambos factores (diabetes mellitus y dislipemia) presentaron cifras inferiores de testosterona total ($p=0,009$), como se expone en la figura 3.4.

- La media de cifras de TST-T en pacientes con o sin diabetes mellitus insulino-dependiente y dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con DMID+DLP: 3,70 ng/ml (0,75; 6,65).
 - Sujetos sin DMID+DLP: 4,06 ng/ml (3,92; 4,21).

Los sujetos con ambos factores (diabetes mellitus insulino-dependiente y dislipemia) presentaron cifras inferiores de testosterona total pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,568$). Cabe destacar el pequeño tamaño muestral de sujetos con DMID y dislipemia (5 sujetos).

- La media de cifras de TST-T en pacientes con o sin diabetes mellitus no insulino-dependiente y dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con DMNID+DLP: 3,23 ng/ml (2,77; 3,69).
 - Sujetos sin DMNID+DLP: 4,10 ng/ml (3,96; 4,25).

Los sujetos con ambos factores (diabetes mellitus no insulino-dependiente y dislipemia) presentaron cifras inferiores de testosterona total (figura 3.4), encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin factores ($p=0,009$).

- La media de cifras de TST-T en pacientes con o sin sobrepeso, es decir, con $IMC \geq 25$ y dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con $IMC \geq 25$ +DLP: 3,56 ng/ml (3,39; 3,73).
 - Sujetos sin $IMC \geq 25$ +DLP: 4,30 ng/ml (4,11; 4,48).

Los sujetos con ambos factores (sobrepeso y dislipemia) presentaron cifras inferiores de testosterona total, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin factores ($p < 0,001$), como se observa en la *figura 3.4*.

- La media de cifras de TST-T en pacientes con o sin obesidad, es decir, con $IMC \geq 30$ y dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con $IMC \geq 30$ +DLP: 3,18 ng/ml (2,89; 3,47).
 - Sujetos sin $IMC \geq 30$ +DLP: 4,17 ng/ml (4,02; 4,32).

Los sujetos con ambos factores (obesidad y dislipemia) presentaron cifras inferiores de testosterona total, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin factores ($p < 0,001$), como podemos ver en la *figura 3.4*.

- La media de cifras de TST-T en pacientes con o sin sobrepeso, es decir, con $IMC \geq 25$, dislipemia, y diabetes mellitus así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con $IMC \geq 25$ +DLP+ DM: 3,12 ng/ml (2,60; 3,63).
 - Sujetos sin $IMC \geq 25$ +DLP+DM: 4,10 ng/ml (3,95; 4,25).

Los sujetos con los 3 factores (sobrepeso, dislipemia y diabetes mellitus) presentaron cifras inferiores de testosterona total, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin factores ($p = 0,006$), tal y como se visualiza en la *figura 3.4*.

- La media de cifras de TST-T en pacientes con o sin síndrome metabólico, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con síndrome metabólico: 3,08 ng/ml (2,75; 3,40).
 - Sujetos sin síndrome metabólico: 4,17 ng/ml (4,02; 4,32).

La definición empleada del síndrome metabólico fue aquella de las guías establecidas en 2001 y revisadas en 2005: *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)* (ver página 36 del capítulo 1) (30).

Los sujetos con síndrome metabólico presentaron cifras inferiores de testosterona total, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin síndrome metabólico ($p < 0,001$), como podemos observar en la *figura 3.4*.

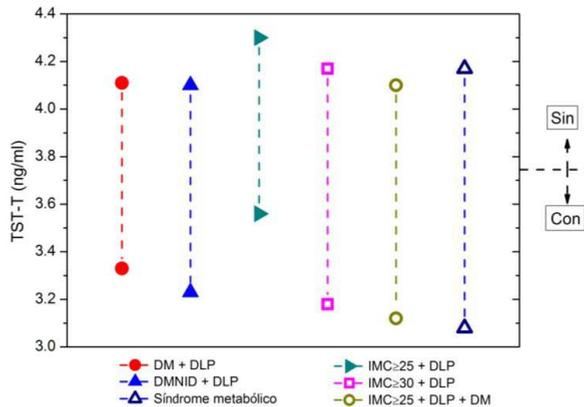


Figura 3.4. Valores medios de TST-T (ng/ml) en sujetos con varias comorbilidades (DM: diabetes mellitus, DLP: dislipemia, DMNID: diabetes mellitus tipo no insulino dependiente, IMC: índice de masa corporal).

- Con respecto a los parámetros analíticos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cifras de TST-T en pacientes con colesterol total ≥ 220 o < 220 mg/dl ni en aquellos con LDL ≥ 150 o < 150 mg/dl.
 - La media de valores de TST-T en sujetos con cifras de colesterol total dentro de la normalidad (< 220 mg/dl) fue 4,03 ng/ml con intervalo de confianza del 95% de 3,85 a 4,21 ng/ml. Mientras que en sujetos con hipercolesterolemia (≥ 220 mg/dl)

- fue 4,13 ng/ml con intervalo de confianza de 3,91 a 4,34 ng/ml. ($p= 0,540$).
- La media de valores de TST-T en sujetos con cifras de LDL-colesterol dentro de la normalidad (<150 mg/dl) fue 4,09 ng/ml con intervalo de confianza del 95% de 3,91 a 4,26 ng/ml. Mientras que en sujetos con LDL-colesterol ≥ 150 ng/dl, la media fue 4,13 ng/ml con intervalo de confianza 3,87 a 4,38 ng/ml ($p= 0,834$).
- **Los parámetros analíticos en los que se encontraron diferencias significativas en cifras de TST-T en sujetos con los valores en rango de dichos parámetros fueron: triglicéridos, c-HDL, SHBG y glucemia, como se puede observar en la figura 3.5.**
 - La media de valores de TST-T en sujetos con cifras de triglicéridos dentro de la normalidad (< 175 mg/dl) fue 4,20 ng/ml con intervalo de confianza del 95% de 4,04-4,36. Mientras que en sujetos con hipertrigliceridemia (≥ 175 ng/dl) fue 3,46 ng/ml con intervalo de confianza de 3,18 a 3,74. **Se encontraron diferencias estadísticamente significativas, presentando cifras menores de testosterona total aquellos sujetos con hipertrigliceridemia ($p<0,001$).**
 - La media de valores de TST-T en sujetos con HDL-colesterol dentro de la normalidad (>40 mg/dl), con el intervalo de confianza del 95% fue 4,14 ng/ml (4,00; 4,28). Mientras que en sujetos con cifras disminuidas de HDL-c fue, 3,67 ng/ml (3,21; 4,14). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en **cifras de testosterona total, presentando cifras inferiores aquellos sujetos con cifras disminuidas de HDL-colesterol ($p=0,015$).**

- La media de valores de TST-T en sujetos con glucemia <100 mg/dl con el intervalo de confianza del 95%, fue 4,29 ng/ml (4,11; 4,47). Mientras que aquellos con hiperglucemia (glucosa \geq 100 mg/dl) fue 3,59 ng/ml (3,38; 3,80). **Los sujetos con hiperglucemia presentaron cifras inferiores de testosterona total ($p < 0,001$).**
- La media de valores de TST-T en sujetos con SHBG en rango de normalidad (13,5-71.4 nmol/l) con el intervalo de confianza del 95%, fue 3,94 ng/ml (3,80; 4,07). Mientras que los sujetos con cifras de SHBG fuera de la normalidad fue 5,69 ng/ml (5,00; 6,37). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cifras de testosterona total, presentando **cifras inferiores de testosterona total en los sujetos con cifras de SHBG dentro del rango de normalidad ($p < 0,001$)**. Cabe destacar que tan sólo 27 sujetos (7,07%) presentaron cifras de SHBG fuera del rango, mientras que 355 (92,93%) presentaron cifras en rango.

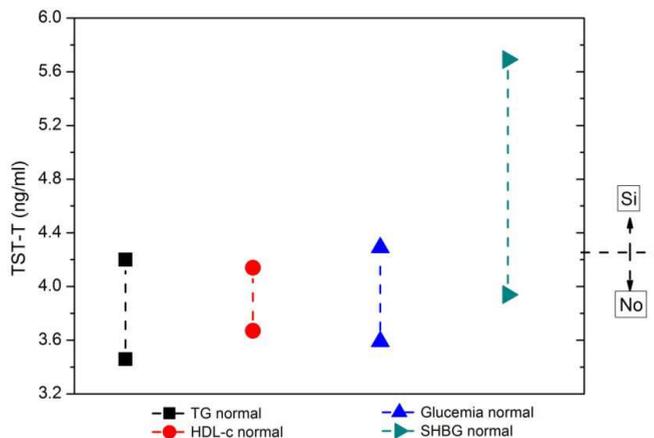


Figura 3.5. Valores medios de TST-T (ng/ml) según parámetros analíticos dentro de la normalidad.

- Los **sujetos con alguna comorbilidad como obesidad (IMC >30), hipertrigliceridemia (triglicéridos >175 mg/dl), hipertensión, glucemia >100 ml/dl, diabéticos versus sujetos sin ninguna comorbilidad, presentan diferencias significativas con respecto a las cifras de testosterona total ($p<0,001$)**. Como se detallan a continuación:
 - La media de valores de TST-T en sujetos sin ninguna de las comorbilidades descritas con el intervalo de confianza del 95% fue: 4,74 ng/ml (4,48; 5,00)
 - La media de valores de TST-T en sujetos con alguna de las comorbilidades descritas con el intervalo de confianza del 95% fue: 3,77 ng/ml (3,61; 3,93)
 - La media y los intervalos de confianza del 95% individuales para los **sujetos sin comorbilidad** resultó: **4,74 ng/ml (1,95; 7,53)**. **Por lo que se proponen estos parámetros como rangos de normalidad en cifras de testosterona total**. Dado que de un sujeto al azar de la población, en un 95% de las ocasiones su TST-T estará en ese rango. Además cabe destacar que la media coincide con la media interindividual, 4,74 ng/ml, por lo que, consideramos que nuestra muestra es adecuada. Es ligeramente superior a las cifras consideradas en el laboratorio del Hospital Universitario Miguel Servet (1,75–7,81 ng/ml)

- Según los valores de los cuestionarios:

- **IIEF-6:** La media de valores de TST-T con el intervalo de confianza del 95% fue:
 - Ausencia de disfunción eréctil (IIEF-6: 26-30): 4,24 ng/ml (1,14; 7,34).
 - Disfunción eréctil leve (IIEF-6: 22-25): 3,89 ng/ml (1,46; 6,32). $p=0,430$.
 - Disfunción eréctil moderada (IIEF-6: 11-21): 3,96 ng/ml (1,49; 6,44). $p=0,484$.
 - Disfunción eréctil severa (IIEF-6: 6-10): 3,81 ng/ml (1,43; 6,19). $p=0,033$.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cifras de testosterona total en **pacientes con disfunción eréctil severa (IIEF-6 \leq 10), estos presentaron cifras inferiores de TST-T ($p=0,033$), como se visualiza en la figura 3.6. Sin embargo en sujetos con disfunción eréctil leve o moderada no se encontraron diferencias.**

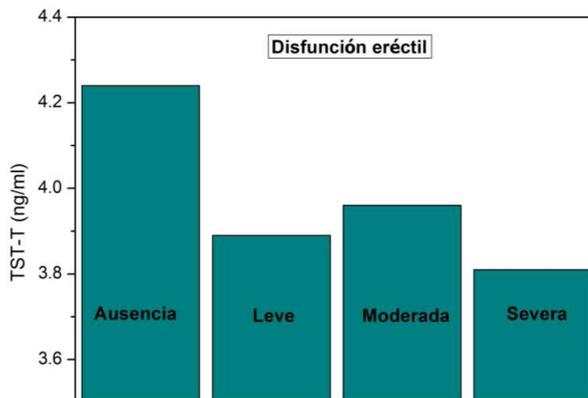


Figura 3.6. Valores medios de TST-T (ng/ml) según resultado de cuestionario IIEF-6.

Si se considera dentro de los resultados del cuestionario IIEF-6 como ausencia de disfunción eréctil (≥ 26) o presencia de disfunción eréctil (< 26) la media de cifras de testosterona total y el intervalo de confianza fue:

- IIEF-6 ≥ 26 : 4,24 ng/ml (4,01; 4,47).

- IIEF-6 < 26 : 3,87ng/ml (1,49; 6,24).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cifras de testosterona total si los sujetos presentaban disfunción eréctil o no, siendo las cifras de TST-T inferiores en aquellos con disfunción eréctil. ($p=0,009$), como se muestra en la figura 3.7.

o **AMS:**

La media de cifras de testosterona total y los intervalos de confianza individuales con el grado de significación del 95% fueron los siguientes:

- Ausencia de síntomas de hipogonadismo (AMS: 17-26): 3,48 ng/ml (1,31; 5,65).

- Síntomas leves (AMS 27-36): 3,32 ng/ml (1,37; 5,26) $p=0,607$.

- Síntomas moderados (AMS 37-49): 3,57 ng/ml (1,63; 5,51) $p=0,969$.

- Síntomas severos (AMS > 50): 3,26 ng/ml (1,52; 5,00) $p= 0,897$.

No se encontraron diferencias significativas entre síntomas de hipogonadismo leves, moderados o graves en comparación a la ausencia de síntomas según el cuestionario AMS y cifras de TST-T.

- o AMS como ausencia de síntomas (AMS < 27) o presencia de síntomas (AMS ≥ 27). La media de cifras de testosterona y los intervalos de confianza para el 95% fueron:

- AMS < 27 : 3,48 ng/ml (3,27; 3,69)

- AMS ≥ 27 : 3,36 ng/ml (3,18; 3,53)

No se encontraron diferencias significativas entre síntomas de hipogonadismo según el cuestionario AMS y cifras de TST-T ($p=0,387$)

- La media de cifras de testosterona total junto con el intervalo de confianza para el 95% en los sujetos con deseo sexual mantenido o disminuido fue:
 - Deseo sexual mantenido: 4,18 ng/ml (3,99; 4,38).
 - Deseo sexual disminuido: 3,84 ng/ml (3,64; 4,05).

Se encontraron diferencias significativas en cifras de testosterona total en sujetos con deseo sexual mantenido o disminuido, hallando cifras menores en aquellos con deseo sexual disminuido. ($p=0,024$)

- La media de cifras de testosterona total junto con el intervalo de confianza para el 95% en los sujetos que referían disfunción eréctil o los que no fue:
 - No disfunción eréctil referida: 4,27 ng/ml (4,07; 4,47).
 - Disfunción eréctil referida: 3,75 ng/ml (3,56; 3,94).

Se encontraron diferencias significativas en cifras de testosterona total en sujetos con disfunción eréctil referida o no, hallando cifras menores en aquellos con disfunción eréctil. ($p<0,001$), como se puede observar en la figura 3.7.

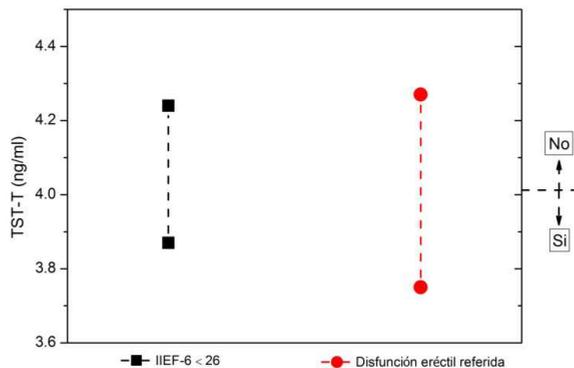


Figura 3.7. Valores medios de TST-T (ng/dl) según disfunción eréctil (referida e IIEF-6)

3.2. Cifras de testosterona libre calculada (TST-LC)

- La media de cifras de TST-LC por décadas de edad, así como el intervalo de confianza individual, resultó ser la descrita a continuación en la *figura 3.8*.

-20-30 años: 0,10 ng/ml (0,04; 0,16).

-30-40 años: 0,08 ng/ml (0,04; 0,13) $p= 0,003$.

-40-50 años: 0,08 ng/ml (0,03; 0,13) $p<0,001$.

-50-60 años: 0,07 ng/ml (0,04; 0,10) $p<0,001$.

-60-70 años: 0,06 ng/ml (0,03; 0,09) $p<0,001$.

-70-80 años: 0,06 ng/ml (0,03; 0,08) $p<0,001$.

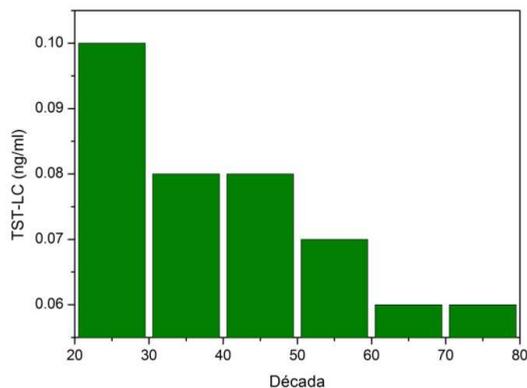


Figura 3.8. Valores medios de TST-LC (ng/ml) por décadas de edad.

Por tanto se observa una disminución en las cifras de testosterona libre calculada a lo largo de la vida, resultando estadísticamente significativa a partir de la década de los 30-40 ($p=0,003$).

- La media de cifras de TST-LC en sujetos según el perímetro abdominal menor o mayor/igual a 102 cm, así como el intervalo de confianza, resultó el siguiente:
 - Sujetos con perímetro abdominal <102 cm: 0,08 ng/ml (0,07; 0,08).
 - Sujetos con perímetro abdominal \geq 102 cm: 0,06 ng/ml (0,06; 0,06).

Se encontraron cifras inferiores de testosterona libre calculada en pacientes con mayor perímetro abdominal, hallando diferencias estadísticamente significativas en pacientes con perímetro abdominal menor o mayor/igual de 102 cm ($p < 0,001$).

- La media de cifras de TST-LC en pacientes con o sin sobrepeso, es decir con IMC \geq 25 o <25, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con IMC \geq 25: 0,07 ng/ml (0,06; 0,07).
 - Sujetos con IMC <25: 0,08 ng/ml (0,07; 0,08).

Los sujetos con sobrepeso presentaron cifras inferiores de testosterona libre calculada, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin sobrepeso ($p < 0,001$).

- La media de cifras de TST-LC en pacientes con o sin obesidad, es decir con IMC \geq 30, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con IMC \geq 30: 0,06 ng/ml (0,06; 0,06).
 - Sujetos con IMC <30: 0,07 ng/ml (0,07; 0,07).

Los sujetos con obesidad presentaron cifras inferiores de testosterona libre calculada, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin obesidad ($p < 0,001$).

- La media de cifras de TST-LC en pacientes con o sin dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con dislipemia: 0,07 ng/ml (0,06; 0,07).
 - Sujetos sin dislipemia: 0,07 ng/ml (0,07; 0,08).

Los sujetos con dislipemia presentaron cifras inferiores de testosterona libre calculada, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin dislipemia ($p=0,001$).

- La media de cifras de TST-LC en pacientes con o sin diabetes mellitus, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con diabetes mellitus: 0,06 ng/ml (0,05; 0,07).
 - Sujetos sin diabetes mellitus: 0,07 ng/ml (0,07; 0,07).

Los sujetos con diabetes mellitus presentaron cifras inferiores de testosterona libre calculada, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin diabetes mellitus ($p=0,03$).

- La media de cifras de TST-LC en pacientes con o sin antecedentes de evento cardio-vascular, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con evento cardio-vascular: 0,06 ng/ml (0,05; 0,06).
 - Sujetos sin evento cardio-vascular: 0,07 ng/ml (0,07; 0,07).

Los sujetos con antecedentes de evento cardio-vascular presentaron cifras inferiores de testosterona libre calculada, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin antecedentes ($p=0,001$).

- La media de cifras de TST-LC en pacientes con o sin antecedentes de evento cerebro-vascular, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con evento cerebro-vascular: 0,06 ng/ml (0,05; 0,07).

-Sujetos sin evento cerebro-vascular: 0,07 ng/ml (0,07; 0,07).

Los sujetos con antecedentes de evento cerebro-vascular presentaron cifras inferiores de testosterona libre calculada, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin antecedentes ($p=0,159$). Tan sólo 18 sujetos tenían antecedentes de evento cerebro-vascular.

- La media de cifras de TST-LC junto con el intervalo de confianza para el 95% en fumadores y no fumadores fue:
 - Fumadores: 0,07 ng/ml (0,06; 0,07).
 - No fumadores: 0,08 ng/ml (0,07; 0,08).

Se encontraron diferencias significativas en cifras de testosterona libre calculada en sujetos fumadores con respecto a los no fumadores, presentando cifras inferiores los fumadores ($p<0,001$).

- La media de cifras de TST-LC junto con el intervalo de confianza para el 95% en los sujetos que realizan o no ejercicio físico fue:
 - Ejercicio físico: 0,07 ng/ml (0,07; 0,07).
 - No ejercicio físico: 0,07 ng/ml (0,06; 0,07).

No se encontraron diferencias significativas en cifras de testosterona libre calculada en sujetos que realizan ejercicio físico y los que no.

- La media de cifras de TST-LC en pacientes con o sin diabetes mellitus y dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con DM+DLP: 0,06 ng/ml (0,05; 0,07).
 - Sujetos sin DM+DLP: 0,07 ng/ml (0,07; 0,07).

Los sujetos con ambos factores (diabetes mellitus y dislipemia) presentaron cifras inferiores de testosterona libre calculada,

encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin factores ($p=0,009$).

- La media de cifras de TST-LC en pacientes con o sin diabetes mellitus insulino-dependiente y dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con DMID+DLP: 0,06 ng/ml (0,01; 0,10).
 - Sujetos sin DMID+DLP: 0,07 ng/ml (0,07; 0,07).

Los sujetos con ambos factores (diabetes mellitus insulino-dependiente y dislipemia) presentaron cifras inferiores de testosterona libre calculada, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin factores ($p=0,185$). Cabe destacar el pequeño tamaño muestral, únicamente 5 sujetos presentaron DMID y dislipemia.

- La media de cifras de TST-LC en pacientes con o sin diabetes mellitus no insulino-dependiente y dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con DMNID+DLP: 0,06 ng/ml (0,05; 0,06).
 - Sujetos sin DMNID+DLP: 0,07 ng/ml (0,07; 0,07).

Los sujetos con ambos factores (diabetes mellitus no insulino-dependiente y dislipemia) presentaron cifras inferiores de testosterona libre calculada, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin factores ($p=0,025$).

- La media de cifras de TST-LC en pacientes con o sin sobrepeso, es decir, con $IMC \geq 25$ y dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con $IMC \geq 25$ +DLP: 0,06 ng/ml (0,06; 0,07).
 - Sujetos sin $IMC \geq 25$ +DLP: 0,07 ng/ml (0,07; 0,07).

Los sujetos con ambos factores (sobrepeso y dislipemia) presentaron cifras inferiores de testosterona libre calculada, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin factores ($p=0,020$).

- La media de cifras de TST-LC en pacientes con o sin obesidad, es decir, con $IMC \geq 30$ y dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con $IMC \geq 30$ +DLP: 0,06 ng/ml (0,06; 0,07).
 - Sujetos sin $IMC \geq 30$ +DLP: 0,07 ng/ml (0,07; 0,07).

Los sujetos con ambos factores (obesidad y dislipemia) presentaron cifras inferiores de testosterona libre calculada, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin factores ($p=0,003$).

- La media de cifras de TST-LC en pacientes con o sin sobrepeso, es decir, con $IMC \geq 25$, dislipemia, y diabetes mellitus así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con $IMC \geq 25$ +DLP+ DM: 0,06 ng/ml (0,05; 0,07).
 - Sujetos sin $IMC \geq 25$ +DLP+DM: 0,07 ng/ml (0,07; 0,07).

Los sujetos con los 3 factores (sobrepeso, dislipemia y diabetes mellitus) presentaron cifras inferiores de testosterona libre calculada, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin factores ($p=0,020$).

- La media de cifras de TST-LC en pacientes con o sin síndrome metabólico, es así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con síndrome metabólico: 0,06 ng/ml (0,05; 0,06).
 - Sujetos sin síndrome metabólico: 0,07 ng/ml (0,07; 0,07).

La definición empleada del síndrome metabólico fue aquella de las guías establecidas en 2001 y revisadas en 2005: *National Cholesterol Education*

Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) (30) descritas previamente en el capítulo 1, página 36.

Los sujetos con síndrome metabólico presentaron cifras inferiores de testosterona libre calculada, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin síndrome metabólico ($p < 0,001$).

- Con respecto a los parámetros analíticos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cifras de TST-LC en pacientes con colesterol total ≥ 220 o < 220 mg/dl, ni en aquellos con LDL ≥ 150 o < 150 mg/dl, ni en cifras de SHBG.
 - La media de valores de TST-LC en sujetos con cifras de colesterol total dentro de la normalidad (< 220 mg/dl) fue 0,07 ng/ml con intervalo de confianza del 95% de 0,07 a 0,07 ng/ml. Mientras que en sujetos con hipercolesterolemia (≥ 220 mg/dl) fue 0,07 ng/ml con intervalo de confianza de 0,07 a 0,07 ng/ml ($p = 0,354$).
 - La media de valores de TST-LC en sujetos con cifras de LDL-colesterol dentro de la normalidad (< 150 mg/dl) fue 0,07 ng/ml con intervalo de confianza del 95% de 0,07 a 0,07 ng/ml. Al igual que en sujetos con hipercolesterolemia (≥ 150 mg/dl) 0,07 ng/ml con intervalo de confianza de 0,07 a 0,08 ng/ml ($p = 0,469$).
 - La media de valores de TST-LC en sujetos con cifras de SHBG en rango de normalidad (13,5-71,4 nmol/l) fue 0,07 ng/ml con intervalo de confianza del 95% de 0,07 a 0,07 ng/ml. Mientras que en sujetos con SHBG fuera de rango fue 0,06 ng/ml con intervalo de confianza de 0,06 a 0,07 ng/ml ($p = 0,202$).

- **Los parámetros analíticos en los que se encontraron diferencias significativas en cifras de TST-LC en sujetos con los valores en rango de dichos parámetros fueron: triglicéridos, c-HDL y glucemia.**
 - La media de valores de TST-LC en sujetos con cifras de triglicéridos dentro de la normalidad (< 175 mg/dl) fue 0,07 ng/ml con intervalo de confianza del 95% de 0,07 a 0,07 ng/ml. Mientras que en sujetos con hipertrigliceridemia (≥ 175 ng/dl) fue 0,06 ng/ml con intervalo de confianza de 0,06 a 0,07ng/ml. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas, presentando **cifras menores de testosterona libre calculada aquellos sujetos con hipertrigliceridemia** ($p=0,008$).
 - La media de valores de TST-LC en sujetos con HDL-colesterol dentro de la normalidad (>40 mg/dl), con el intervalo de confianza del 95% fue 0,07 ng/ml (0,07; 0,07). Mientras que en sujetos con cifras disminuidas de HDL-c fue, 0,06 ng/ml (0,06; 0,07). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en **cifras de testosterona libre calculada, presentando cifras inferiores aquellos sujetos con cifras disminuidas de HDL-colesterol** ($p=0,001$).
 - La media de valores de TST-LC en sujetos con glucemia <100 mg/dl con el intervalo de confianza del 95%, fue 0,07 ng/ml (0,07; 0,08). Mientras que los sujetos con hiperglucemia (glucosa ≥ 100 mg/dl) fue 0,06 ng/ml (0,06-0,07). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas **en cifras de testosterona libre calculada, presentando cifras inferiores los sujetos con hiperglucemia** ($p<0,001$).

- **Los sujetos con alguna comorbilidad** como obesidad (IMC >30), hipertrigliceridemia (triglicéridos >175 mg/dl), hipertensión, glucemia >100 mg/dl, diabéticos versus a sujetos sin ninguna comorbilidad, **presentan diferencias significativas con respecto a las cifras de testosterona libre calculada ($p < 0,001$):**
 - La media de valores de TST-LC en sujetos sin ninguna de las comorbilidades descritas con el intervalo de confianza del 95% fue: 0,08 ng/ml (0,07; 0,08).
 - La media de valores de TST-LC en sujetos con alguna de las comorbilidades descritas con el intervalo de confianza del 95% fue: 0,07 ng/ml (0,06; 0,07).
 - La media y los intervalos de confianza del 95% individuales para los sujetos sin comorbilidad resultó: **0,08 ng/ml (0,03; 0,13). Por tanto estos son los parámetros que se proponen como rangos de normalidad en cifras de testosterona libre calculada.** Si se selecciona un sujeto al azar de la población, en un 95% de los casos tendrá cifras de TST-LC en ese rango. Cabe destacar que la media coincide con la media interindividual, 0,08 ng/ml, por lo que, consideramos que nuestra muestra es adecuada. El rango propuesto es inferior a las cifras consideradas en el laboratorio del Hospital Universitario Miguel Servet (0,06-0,234 ng/ml)

- **Según los valores de los cuestionarios:**

- **IIEF-6:**

La media de valores de TST-LC con el intervalo de confianza del 95% fue:

- Ausencia de disfunción eréctil (IIEF-6: 26-30): 0,07 ng/ml (0,03; 0,12).
- Disfunción eréctil leve (IIEF-6: 22-25): 0,07 ng/ml (0,03; 0,12). $p=0,628$.
- Disfunción eréctil moderada (IIEF-6: 11-21): 0,07 ng/ml (0,03; 0,11). $p=0,120$.
- Disfunción eréctil severa (IIEF-6: 6-10): 0,06 ng/ml (0,03; 0,10). $p<0,001$.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cifras de testosterona libre calculada en ***pacientes con disfunción eréctil severa (IIEF-6 \leq 10), estos presentaron cifras inferiores de TST-LC ($p<0,001$).***

Si se considera IIEF-6 como ausencia de disfunción eréctil (IIEF-6 \geq 26) o presencia de disfunción eréctil (IIEF-6 \leq 25) la media de cifras de testosterona libre calculada y el intervalo de confianza fue:

- IIEF-6 \geq 26: 0,07 ng/ml (0,07; 0,08).
- IIEF-6 \leq 25: 0,07 ng/ml (0,06; 0,07).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cifras de testosterona libre calculada si los sujetos presentaban disfunción eréctil o no, ***siendo las cifras de TST-LC inferiores en aquellos con disfunción eréctil ($p<0,001$).***

○ **AMS:**

La media de cifras de testosterona libre calculada y los intervalos de confianza individuales con el grado de significación del 95% se describen a continuación en la *tabla 3.1*.

Tabla 3.1. Valor medio de TST-LC (ng/ml), IC del 95% y grado de significación.

	Media de TST-LC	IC 95%	p
Ausencia de síntomas	0,06	0,04;0,07	
Síntomas leves	0,06	0,03;0,08	0,67
Síntomas moderados	0,06	0,04;0,08	0,82
Síntomas graves	0,06	0,03;0,08	1

No se encontraron diferencias significativas entre síntomas de hipogonadismo leves, moderados o graves en comparación a la ausencia de síntomas según el cuestionario AMS y cifras de TST-LC.

AMS como ausencia de síntomas (AMS <27) o presencia de síntomas (AMS ≥27). La media de cifras de testosterona libre calculada y los intervalos de confianza para el 95% fueron:

- AMS <27: 0,06 ng/ml (0,05; 0,06)
- AMS ≥27: 0,06 ng/ml (0,05; 0,06)

No se encontraron diferencias significativas entre síntomas de hipogonadismo según el cuestionario AMS y cifras de TST-LC (p=0,579).

- La media de cifras de testosterona libre calculada junto con el intervalo de confianza para el 95% en los sujetos con deseo sexual mantenido o disminuido fue:
 - Deseo sexual mantenido: 0,07 ng/ml (0,07; 0,08).
 - Deseo sexual disminuido: 0,06 ng/ml (0,06; 0,07).

Se encontraron diferencias significativas en cifras de testosterona libre calculada en sujetos con deseo sexual mantenido o disminuido, hallando cifras menores en aquellos con deseo sexual disminuido. ($p < 0,001$)

- La media de cifras de testosterona libre calculada junto con el intervalo de confianza para el 95% en los sujetos que referían disfunción eréctil o los que no fue:
 - No disfunción eréctil referida: 0,07 ng/ml (0,07; 0,07).
 - Disfunción eréctil referida: 0,06 ng/ml (0,06; 0,07).

Se encontraron diferencias significativas en cifras de testosterona libre calculada en sujetos con disfunción eréctil referida o no, hallando cifras menores en aquellos con disfunción eréctil referida ($p < 0,001$).

3.3. Cifras de hormona luteinizante (LH)

- La media de cifras de LH por décadas de edad, así como el intervalo de confianza individual, resultó ser la descrita en la *figura 3.9*.

-20-30 años: 3,85 mUI/ml (0,31; 7,39).

-30-40 años: 5,47 mUI/ml (0,43; 10,5). $p= 0,110$.

-40-50 años: 4,54 mUI/ml (0,00; 9,11). $p= 0,702$.

-50-60 años: 4,15 mUI/ml (0,00; 8,69). $p= 0,974$.

-60-70 años: 4,48 mUI/ml (0,00; 9,08). $p= 0,685$.

-70-80 años: 6,36 mUI/ml (0,00; 15,5). $p<0,001$.

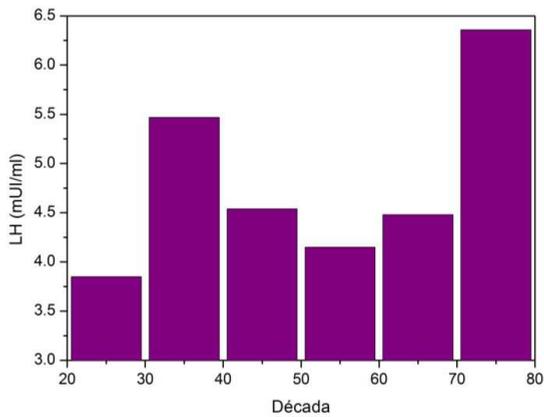


Figura 3.9. Valores medios de LH (mUI/ml) por décadas de edad.

Por tanto se observa un aumento de la hormona luteinizante a lo largo de la vida, resultando estadísticamente significativa a partir de la década de los 70-80 ($p<0,001$).

- La media de cifras de LH en sujetos según el perímetro abdominal menor o mayor/igual a 102 cm, así como el intervalo de confianza, resultó el siguiente:

- Sujetos con perímetro abdominal <102 cm: 4,58 mUI/ml (4,28; 4,88).

- Sujetos con perímetro abdominal \geq 102 cm: 5,17 mUI/ml (4,59; 5,75).

No se encontraron diferencias en las cifras de hormona luteinizante estadísticamente significativas en pacientes con perímetro abdominal menor o mayor/igual a 102 cm ($p=0,060$).

- La media de cifras de LH en pacientes con o sin sobrepeso, es decir con $IMC \geq 25$ o < 25 , así como el intervalo de confianza, fue:

- Sujetos con $IMC \geq 25$: 4,70 mUI/ml (4,34; 5,05).

- Sujetos con $IMC < 25$: 5,12 mUI/ml (4,55; 5,69).

Los sujetos con sobrepeso presentaron cifras inferiores de hormona luteinizante, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin sobrepeso ($p=0,194$).

- La media de cifras de LH en pacientes con o sin obesidad, es decir con $IMC \geq 30$, así como el intervalo de confianza, fue:

- Sujetos con $IMC \geq 30$: 5,08 mUI/ml (4,28; 5,89).

- Sujetos con $IMC < 30$: 4,77 mUI/ml (4,45; 5,08).

Los sujetos con obesidad presentaron cifras mayores de hormona luteinizante, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos in obesidad ($p=0,395$).

- La media de cifras de LH en pacientes con o sin dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con dislipemia: 5,14 mUI/ml (4,58; 5,69).
 - Sujetos sin dislipemia: 4,62 mUI/ml (4,28; 4,96).

Los sujetos con dislipemia presentaron cifras superiores de hormona luteinizante, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin dislipemia ($p=0,097$).

- La media de cifras de LH en pacientes con o sin diabetes mellitus, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con diabetes mellitus: 7,84 mUI/ml (5,83; 9,84).
 - Sujetos sin diabetes mellitus: 4,54 mUI/ml (4,28; 4,77).

Los sujetos con diabetes mellitus presentaron cifras superiores de hormona luteinizante, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin diabetes mellitus, como podemos observar en la *figura 3.10*. ($p<0,001$).

- La media de cifras de LH en pacientes con o sin antecedentes de evento cardiovascular, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con evento cardiovascular: 5,91 mUI/ml (4,82; 7,01).
 - Sujetos sin evento cardiovascular: 4,73 mUI/ml (4,42; 5,04).

Los sujetos con antecedentes de evento cardiovascular presentaron cifras superiores de hormona luteinizante, como se muestra en la *figura 3.10*, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin antecedentes ($p=0,028$).

- La media de cifras de LH en pacientes con o sin antecedentes de evento cerebro-vascular, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con evento cerebro-vascular: 5,91 mUI/ml (4,45; 7,38).
 - Sujetos sin evento cerebro-vascular: 4,78 mUI/ml (4,47; 5,09).

Los sujetos con antecedentes de evento cerebro-vascular presentaron cifras superiores de hormona luteinizante, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin antecedentes ($p=0,118$). Únicamente 18 sujetos tenían antecedentes de evento cerebro-vascular.

- La media de cifras de LH junto con el intervalo de confianza para el 95% en fumadores y no fumadores fue:
 - No fumadores: 4,56 mUI/ml (4,02; 5,10).
 - Fumadores: 4,97 mUI/ml (4,60; 5,33).

No se encontraron diferencias significativas en cifras de LH en sujetos fumadores con respecto a los no fumadores ($p=0,211$).

- La media de cifras de LH junto con el intervalo de confianza para el 95% en los sujetos que realizan o no ejercicio físico fue:
 - Ejercicio físico: 4,78 mUI/ml (4,48; 5,08).
 - No ejercicio físico: 5,01 mUI/ml (4,18; 5,84).

No se encontraron diferencias significativas en cifras de LH en sujetos que realizan ejercicio físico y los que no. ($p=0,521$)

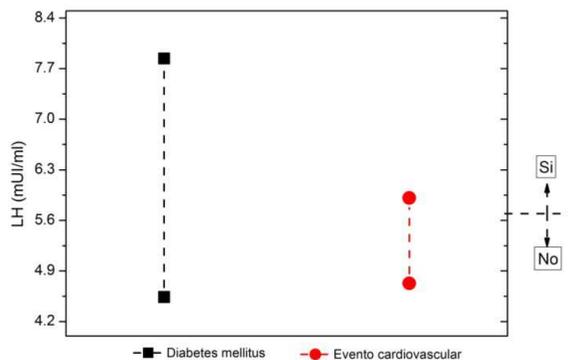


Figura 3.10. Valor medio de LH (mUI/ml) en los sujetos con alguna comorbilidad (Diabetes Mellitus y evento cardiovascular).

- La media de cifras de LH en pacientes con o sin diabetes mellitus y dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con DM+DLP: 8,59 mUI/ml (5,87; 11,3).
 - Sujetos sin DM+DLP: 4,58 mUI/ml (4,33; 4,84).

Los sujetos con ambos factores (diabetes mellitus y dislipemia) presentaron cifras superiores de cifras de hormona luteinizante, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin factores ($p<0,001$).

- La media de cifras de LH en pacientes con o sin diabetes mellitus insulino-dependiente y dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con DMID+DLP: 15,6 mUI/ml (2,98; 28,2).
 - Sujetos sin DMID+DLP: 4,69 mUI/ml (4,43; 4,95).

Los sujetos con ambos factores (diabetes mellitus insulino-dependiente y dislipemia) presentaron cifras superiores de hormona luteinizante, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin factores ($p<0,001$), como se muestra en la figura 3.11. Cabe destacar el pequeño tamaño muestral de sujetos con DMID y dislipemia (5 sujetos).

- La media de cifras de LH en pacientes con o sin diabetes mellitus no insulino-dependiente y dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con DMNID+DLP: 6,74 mUI/ml (5,03; 8,46).
 - Sujetos sin DMNID+DLP: 4,73 mUI/ml (4,43; 5,04).

Los sujetos con ambos factores (diabetes mellitus no insulino-dependiente y dislipemia) presentaron cifras superiores de hormona luteinizante, encontrando diferencias estadísticamente

significativas respecto a aquellos sin factores, como podemos observar en la *figura 3.11*. ($p=0,04$).

- La media de cifras de LH en pacientes con o sin sobrepeso, es decir, con $IMC \geq 25$ y dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con $IMC \geq 25$ +DLP: 4,80 mUI/ml (4,27; 5,33).
 - Sujetos sin $IMC \geq 25$ +DLP: 4,85 mUI/ml (4,48; 5,22).

Los sujetos con ambos factores (sobrepeso y dislipemia) presentaron cifras superiores de hormona luteinizante, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin factores ($p=0,872$).

- La media de cifras de LH en pacientes con o sin obesidad, es decir, con $IMC \geq 30$ y dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con $IMC \geq 30$ +DLP: 4,68 mUI/ml (3,59; 5,76).
 - Sujetos sin $IMC \geq 30$ +DLP: 4,85 mUI/ml (4,54; 5,17).

Los sujetos con ambos factores (obesidad y dislipemia) presentaron cifras superiores de hormona luteinizante, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin factores ($p=0,714$).

- La media de cifras de LH en pacientes con o sin sobrepeso, es decir, con $IMC \geq 25$, dislipemia, y diabetes mellitus así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con $IMC \geq 25$ +DLP+ DM: 7,53 mUI/ml (4,45; 10,6).
 - Sujetos sin $IMC \geq 25$ +DLP+DM: 4,72 mUI/ml (4,43; 5,00).

Los sujetos con los 3 factores (sobrepeso, dislipemia y diabetes mellitus) presentaron cifras superiores de hormona luteinizante, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a

aquellos sin factores, tal y como se muestra en la *figura 3.11* ($p < 0,001$).

- La media de cifras de LH en pacientes con o sin síndrome metabólico, es así como el intervalo de confianza, fue:

-Sujetos con síndrome metabólico: 6,53 mUI/ml (4,75; 8,31).

-Sujetos sin síndrome metabólico: 4,64 mUI/ml (4,37; 4,91).

La definición empleada del síndrome metabólico fue aquella de las guías establecidas en 2001 y revisadas en 2005: *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)* (30) descritas previamente en la página 36.

Los sujetos con síndrome metabólico presentaron cifras superiores de hormona luteinizante, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin síndrome metabólico ($p < 0,001$), tal y como se visualiza en la *figura 3.11*.

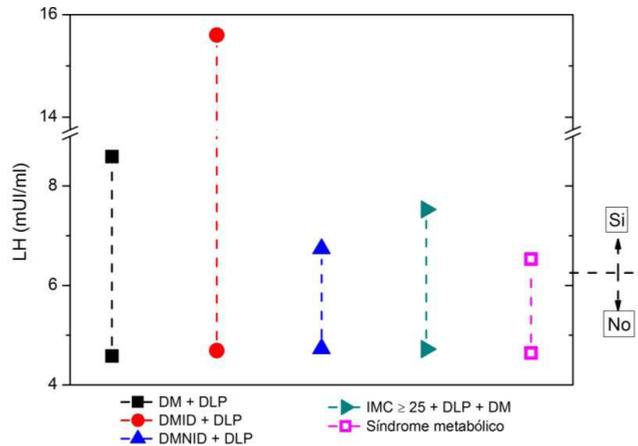


Figura 3.11. Valor medio de LH (mUI/ml) según varias comorbilidades (DM: diabetes mellitus; DMID: diabetes mellitus insulino-dependiente, DMNID: diabetes mellitus no insulino dependiente; DLP: dislipemia, IMC: índice de masa corporal).

- Según los valores de los cuestionarios:

- **IIEF-6:**

La media de valores de LH con el intervalo de confianza del 95% fue:

- Ausencia de disfunción eréctil (IIEF-6: 26-30): 4,39 mUI/ml (0,08; 8,70).

- Disfunción eréctil leve (IIEF-6: 22-25): 4,23 mUI/ml (0,00; 8,79). $p=0,986$.

- Disfunción eréctil moderada (IIEF-6: 11-21): 5,08 mUI/ml (0,00; 10,9). $p=0,348$.

- Disfunción eréctil severa (IIEF-6: 6-10): 5,65 mUI/ml (0,0; 13,8).

$P=0,001$.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cifras de hormona luteinizante en pacientes con disfunción eréctil severa (IIEF6≤10) ($p=0,001$).

Si se considera IIEF-6 como ausencia de disfunción eréctil (IIEF-6≥26) o presencia de disfunción eréctil (IIEF-6≤25) la media de cifras de hormona luteinizante y el intervalo de confianza fue:

- IIEF-6≥26: 4,39 mUI/ml (4,07; 4,71).

- IIEF-6≤25: 5,25 mUI/ml (4,75; 5,75).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cifras de hormona luteinizante si los sujetos presentaban disfunción eréctil o no, siendo las cifras de LH superiores en aquellos con disfunción eréctil ($p=0,005$).

- AMS:

La media de cifras de hormona luteinizante y los intervalos de confianza individuales con el grado de significación del 95% fueron los siguientes:

- Ausencia de síntomas de hipogonadismo (AMS: 17-26): 4,94 mUI/ml (0,00; 11,2).
- Síntomas leves (AMS 27-36): 4,69 mUI/ml (0,00; 11,8) p=0,940
- Síntomas moderados (AMS 37-49): 4,16 mUI/ml (0,05; 8,27) p=0,706.
- Síntomas severos (AMS >50): 7,18 mUI/ml (0,00; 22,8) p=0,169.

No se encontraron diferencias significativas entre síntomas de hipogonadismo leves, moderados o graves en comparación a la ausencia de síntomas según el cuestionario AMS y cifras de LH.

AMS como ausencia de síntomas (AMS <27) o presencia de síntomas (AMS ≥27). La media de cifras de hormona luteinizante y los intervalos de confianza para el 95% fueron:

- AMS <27: 4,94 mUI/ml (4,33; 5,55).
- AMS ≥27: 4,79 mUI/ml (4,11; 5,46).

No se encontraron diferencias significativas entre síntomas de hipogonadismo según el cuestionario AMS y cifras de LH (p=0,741)

- La media de cifras de LH junto con el intervalo de confianza para el 95% en los sujetos con deseo sexual mantenido o disminuido fue:
 - Deseo sexual mantenido: 4,84 mUI/ml (4,30; 5,38).
 - Deseo sexual disminuido: 4,83 mUI/ml (4,47; 5,20).

No se encontraron diferencias significativas en cifras de LH en sujetos con deseo sexual mantenido o disminuido ($p=0,975$).

- La media de cifras de LH junto con el intervalo de confianza para el 95% en los sujetos que referían disfunción eréctil o los que no fue:
 - No disfunción eréctil referida: 4,83 mUI/ml (4,31; 5,05).
 - Disfunción eréctil referida: 5,07 mUI/ml (4,55; 5,58).

No se encontraron diferencias significativas en cifras de LH en sujetos con disfunción eréctil referida o no ($p=0,211$).

3.4. Cifras de hormona fijadora de hormonas sexuales (SHBG)

- La media de cifras de SHBG por décadas de edad, así como el intervalo de confianza individual, resultó ser la descrita en la *figura 3.12*.

-20-30 años: 34,2 nmol/l (6,31; 62,1).

-30-40 años: 37,3 nmol/l (8,37; 66,2). $p= 0,910$.

-40-50 años: 40,8 nmol/l (0,00; 88,7). $p= 0,354$.

-50-60 años: 43,8 nmol/l (8,82; 78,9). $p= 0,061$.

-60-70 años: 45,1 nmol/l (9,55; 80,7). $p=0,023$.

-70-80 años: 50,1 nmol/l (15,7; 84,6). $p=0,001$.

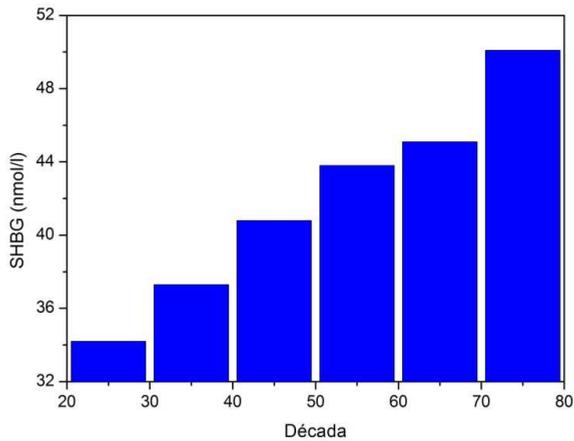


Figura 3.12. Valores medios de SHBG (nmol/l) por décadas de edad.

Por tanto se observa un aumento de cifras de SHBG a lo largo de la vida, resultando estadísticamente significativa a partir de la década de los 60-70 ($p=0,023$).

- La media de cifras de SHBG en sujetos según el perímetro abdominal menor o mayor/igual a 102 cm, así como el intervalo de confianza, resultó el siguiente:
 - Sujetos con perímetro abdominal <102 cm: 47,2 nmol/l (8,98; 85,4).
 - Sujetos con perímetro abdominal ≥102 cm: 39,7 nmol/l (37,2; 42,1).

Se encontraron **cifras inferiores de SHBG en pacientes con mayor perímetro abdominal**, hallando diferencias estadísticamente significativas en pacientes con perímetro abdominal menor y mayor/igual a 102 cm ($p < 0,001$), como se observa en la *figura 3.13*.

- La media de cifras de SHBG en pacientes con o sin sobrepeso, es decir con $IMC \geq 25$ o < 25 , así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con $IMC \geq 25$: 41,3 nmol/l (39,3; 43,2).
 - Sujetos con $IMC < 25$: 49,5 nmol/l (45,7; 53,4).

Los **sujetos con sobrepeso presentaron cifras inferiores de SHBG**, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin sobrepeso, tal y como se muestra en la *figura 3.13* ($p < 0,001$).

- La media de cifras de SHBG en pacientes con o sin obesidad, es decir con $IMC \geq 30$, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con $IMC \geq 30$: 38,2 nmol/l (34,7; 41,7).
 - Sujetos con $IMC < 30$: 44,5 nmol/l (43,4; 47,6).

Los sujetos con obesidad presentaron cifras inferiores de SHBG, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin obesidad ($p = 0,001$), como se visualiza en la *figura 3.13*.

- La media de cifras de SHBG en pacientes con o sin dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:

- Sujetos con dislipemia: 42,4 nmol/l (39,6; 45,1).

- Sujetos sin dislipemia: 45,1 nmol/l (42,5, 47,6).

Los sujetos con dislipemia presentaron cifras inferiores de SHBG, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin dislipemia ($p=0,157$).

- La media de cifras de SHBG en pacientes con o sin diabetes mellitus, así como el intervalo de confianza, fue:

- Sujetos con diabetes mellitus: 43,3 nmol/l (38,0; 48,7).

- Sujetos sin diabetes mellitus: 44,0 nmol/l (42,0; 46,0).

Los sujetos con diabetes mellitus presentaron cifras inferiores SHBG sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin diabetes mellitus ($p=0,835$).

- La media de cifras de SHBG en pacientes con o sin antecedentes de evento cardio-vascular, así como el intervalo de confianza, fue:

- Sujetos con evento cardio-vascular: 49,6 nmol/l (43,3; 55,9).

- Sujetos sin evento cardio-vascular: 43,4 nmol/l (41,4; 45,3).

Los sujetos con antecedentes de evento cardio-vascular presentaron cifras superiores de SHBG, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin antecedentes ($p=0,060$).

- La media de cifras de SHBG en pacientes con o sin antecedentes de evento cerebro-vascular, así como el intervalo de confianza, fue:

- Sujetos con evento cerebro-vascular: 43,5 nmol/l (35,0; 51,9).

- Sujetos sin evento cerebro-vascular: 44,0 nmol/l (42,1; 45,9).

Los sujetos con antecedentes de evento cerebro-vascular presentaron cifras inferiores de SHBG, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin antecedentes ($p=0,909$). Cabe destacar que tan sólo 18 sujetos tenían antecedentes de evento cerebro-vascular.

- La media de cifras de SHBG junto con el intervalo de confianza para el 95% en fumadores y no fumadores fue:
 - Fumadores: 45,7 nmol/l (43,3; 48,1).
 - No fumadores: 40,3 nmol/l (37,5; 43,2).

Se encontraron diferencias significativas en cifras de SHBG en sujetos fumadores con respecto a los no fumadores, como se muestra en la *figura 3.13* ($p=0,008$).

- La media de cifras de SHBG junto con el intervalo de confianza para el 95% en los sujetos que realizan o no ejercicio físico fue:
 - Ejercicio físico: 43,9 nmol/l (41,9; 45,8).
 - No ejercicio físico: 44,2 nmol/l (39,4; 48,9).

No se encontraron diferencias significativas en cifras de SHBG en sujetos que realizan ejercicio físico y los que no. ($p=0,897$)

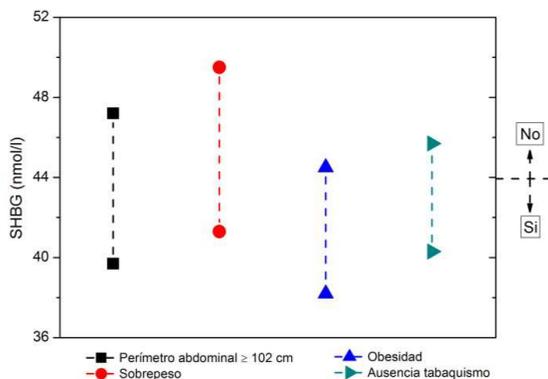


Figura 3.13. Valores medios de SHBG (nmol/l) según comorbilidades.

- La media de cifras de SHBG en pacientes con o sin diabetes mellitus y dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con DM+DLP: 40,5 nmol/l (34,5; 46,4).
 - Sujetos sin DM+DLP: 44,2 nmol/l (42,2; 46,1).

Los sujetos con ambos factores (diabetes mellitus y dislipemia) presentaron cifras inferiores de SHBG, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin factores ($p=0,343$).

- La media de cifras de SHBG en pacientes con o sin diabetes mellitus insulino-dependiente y dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con DMID+DLP: 53,2 nmol/l (36,7; 69,8).
 - Sujetos sin DMID+DLP: 43,8 nmol/l (41,9; 45,7).

Los sujetos con ambos factores (diabetes mellitus insulino-dependiente y dislipemia) presentaron cifras superiores de SHBG, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin factores ($p=0,257$). Cabe destacar el pequeño tamaño muestral de sujetos con DMID y dislipemia (5 sujetos).

- La media de cifras de SHBG en pacientes con o sin diabetes mellitus no insulino-dependiente y dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con DMNID+DLP: 37,1 nmol/l (31,1; 43,2).
 - Sujetos sin DMNID+DLP: 44,3 nmol/l (42,4; 46,2).

Los sujetos con ambos factores (diabetes mellitus no insulino-dependiente y dislipemia) presentaron cifras inferiores de SHBG, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin factores ($p=0,098$).

- La media de cifras de SHBG en pacientes con o sin sobrepeso, es decir, con $IMC \geq 25$ y dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con $IMC \geq 25$ +DLP: 39,2 nmol/l (36,5; 42,0).
 - Sujetos sin $IMC \geq 25$ +DLP: 46,2 nmol/l (43,8; 48,5).

Los sujetos con ambos factores (sobrepeso y dislipemia) presentaron cifras inferiores de SHBG, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin factores ($p=0,001$), como se puede observar en la *figura 3.14*.

- La media de cifras de SHBG en pacientes con o sin obesidad, es decir, con $IMC \geq 30$ y dislipemia, así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con $IMC \geq 30$ +DLP: 36,2 nmol/l (31,2; 41,2).
 - Sujetos sin $IMC \geq 30$ +DLP: 44,9 nmol/l (43,0; 46,9).

Los sujetos con ambos factores (obesidad y dislipemia) presentaron cifras inferiores de SHBG, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin factores ($p=0,003$), tal y como se muestra en la *figura 3.14*.

- La media de cifras de SHBG en pacientes con o sin sobrepeso, es decir, con $IMC \geq 25$, dislipemia, y diabetes mellitus así como el intervalo de confianza, fue:
 - Sujetos con $IMC \geq 25$ +DLP+ DM: 36,3 nmol/l (30,3; 42,4).
 - Sujetos sin $IMC \geq 25$ +DLP+DM: 44,3 nmol/l (42,4; 46,2).

Los sujetos con los 3 factores (sobrepeso, dislipemia y diabetes mellitus) presentaron cifras inferiores de SHBG, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin factores ($p=0,092$).

- La media de cifras de SHBG en pacientes con o sin síndrome metabólico, es así como el intervalo de confianza, fue:

-Sujetos con síndrome metabólico: 38,8 nmol/l (33,5; 44,1).

-Sujetos sin síndrome metabólico: 44,5 nmol/l (42,6; 46,5).

La definición empleada del síndrome metabólico fue aquella de las guías establecidas en 2001 y revisadas en 2005: *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)* (30) descritas previamente en la página 36.

Los sujetos con síndrome metabólico presentaron cifras inferiores de SHBG, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos sin síndrome metabólico ($p=0,064$).

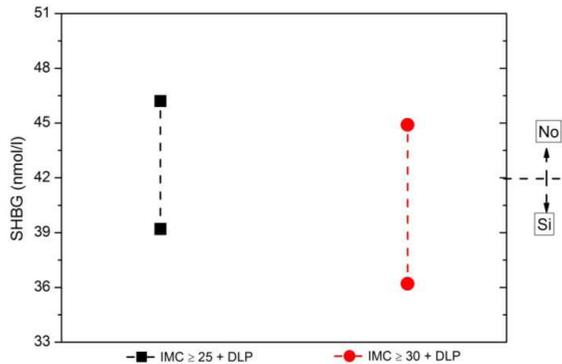


Figura 3.14. Valor medio de SHBG (nmol/l) según la presencia de varias comorbilidades en las que se encontraron diferencias significativas

- Con respecto a los parámetros analíticos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cifras de SHBG en pacientes con colesterol total ≥ 220 o < 220 mg/dl, ni en aquellos con LDL-colesterol ≥ 150 o < 150 mg/dl, ni HDL-colesterol \leq o > 40 mg/dl; ni si glucemia fue $<$ o ≥ 100 mg/dl:

- La media de valores de SHBG en sujetos con cifras de colesterol total dentro de la normalidad (<220mg/dl) fue 44,0 nmol/l con intervalo de confianza del 95% de 41,9 a 46,1 nmol/l. Mientras que en sujetos con hipercolesterolemia (≥220 ng/dl) fue 43,8 nmol/l con intervalo de confianza de 40,0 a 47,5 nmol/l (p= 0,903).
 - La media de valores de SHBG en sujetos con cifras de LDL-colesterol dentro de la normalidad (<150 mg/dl) fue 44,6 nmol/l con intervalo de confianza del 95% de 42,4 a 46,7 nmol/l. Mientras que en aquellos con LDL-colesterol ≥150 ng/dl fue 43,4 nmol/l con intervalo de confianza 38,9 a 47,9 nmol/l (p= 0,619).
 - La media de valores de SHBG en sujetos con cifras de glucemia dentro de la normalidad (<100 mg/dl) fue 44,7 nmol/l con intervalo de confianza del 95% de 42,4 a 47,0 nmol/l. Mientras que en aquellos con glucemias ≥100 ng/dl fue 42,4 nmol/l con intervalo de confianza 39,2 a 45,6 nmol/l (p= 0,260).
- Los parámetros analíticos en los que se encontraron diferencias significativas en cifras de SHBG en sujetos con los valores en rango de dichos parámetros fueron: triglicéridos y TST-T.
 - La media de valores de SHBG en sujetos con cifras de triglicéridos dentro de la normalidad (< 175 mg/dl) fue 45,1 nmol/l con intervalo de confianza del 95% de 43,1 a 47,1 nmol/l. Mientras que en sujetos con hipertrigliceridemia (≥175 ng/dl) fue 38,8 nmol/l con intervalo de confianza de 34,4 a 43,2 nmol/l. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas, **presentando cifras menores de SHBG aquellos sujetos con hipertrigliceridemia** (p=0,009), como se observa en la *figura 3.15*.

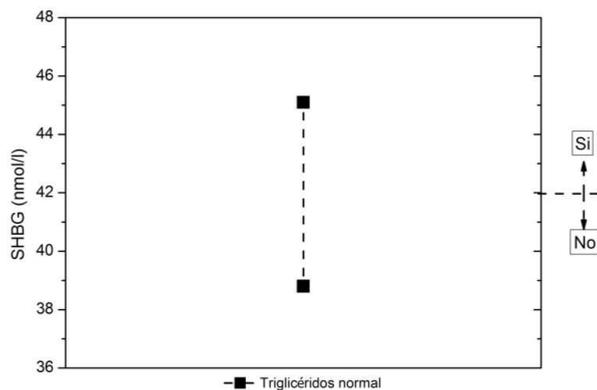


Figura 3.15. Valor medio de SHBG (nmol/l) según parámetros analíticos en los que se encontraron diferencias.

- La media de valores de SHBG en sujetos con TST-T en rango de normalidad (1,75-7,81 ng/ml) con el intervalo de confianza del 95%, fue 43,4 nmol/l (41,8; 45,3). Mientras que los sujetos con cifras de SHBG fuera de la normalidad fue 63,3 nmol/l (25,2; 101). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cifras de SHBG, presentando **cifras superiores de SHBG los sujetos con cifras de TST-T fuera del rango de normalidad** ($p=0,003$). Cabe destacar que tan sólo 8 sujetos presentaron cifras de TST-T fuera del rango, mientras que 374 presentaron cifras en rango.

- Los sujetos con alguna comorbilidad como obesidad (IMC >30), hipertrigliceridemia (triglicéridos >175 mg/dl), hipertensión, glucemia >100 mg/dl, diabéticos versus a sujetos sin ninguna comorbilidad, presentan diferencias significativas con respecto a las cifras de SHBG ($p=0,021$):
 - La media de valores de SHBG en sujetos sin ninguna de las comorbilidades descritas con el intervalo de confianza del 95% fue: 47,3 nmol/l (43,2; 51,3).
 - La media de valores de SHBG en sujetos con alguna de las comorbilidades descritas con el intervalo de confianza del 95% fue: 42,5 nmol/l (40,5; 44,5).
 - ***La media y los intervalos de confianza del 95% individuales para los sujetos sin comorbilidad resultó: 47,3 nmol/l (3,99; 90,5). Por tanto estos son los parámetros que se proponen como rangos de normalidad en cifras de SHBG.*** Cabe destacar que la media coincide con la media interindividual, 47,3 nmol/l, por lo que, consideramos que nuestra muestra es adecuada. Es más amplio el rango comparándolo con las cifras consideradas en el laboratorio del Hospital Universitario Miguel Servet (13,5-71,4 nmol/l).

- **Según los valores de los cuestionarios:**
 - **IIEF-6:**

La media de valores de SHBG con el intervalo de confianza del 95% fue:

 - Ausencia de disfunción eréctil (IIEF-6: 26-30): 42,5 nmol/l (3,48; 81,5).
 - Disfunción eréctil leve (IIEF-6: 22-25): 41,2 nmol/l (5,58; 76,8) ($p=0,969$).

- Disfunción eréctil moderada (IIEF-6: 11-21): 44,4 nmol/l (13,7; 75,2) (p=0,868).

- Disfunción eréctil severa (IIEF-6: 6-10): 46,9 nmol/l (12,0; 81,9) (p=0,130).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cifras de SHBG en pacientes con disfunción eréctil de ningún grado.

Si se considera IIEF-6 como ausencia de disfunción eréctil (IIEF-6 \geq 26) o presencia de disfunción eréctil (IIEF-6 \leq 25) la media de cifras de SHBG y el intervalo de confianza fue:

- IIEF-6 \geq 26: 42,5 nmol/l (39,6; 45,4).

- IIEF-6 \leq 25: 45,2 nmol/l (42,8; 47,6).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cifras de SHBG en los sujetos con disfunción eréctil o no (p=0,149).

○ **AMS:**

La media de cifras de SHBG y los intervalos de confianza individuales con el grado de significación del 95% fueron los siguientes:

- Ausencia de síntomas de hipogonadismo (AMS: 17-26): 45,3 nmol/l (2,64; 88,0).

- Síntomas leves (AMS 27-36): 45,6 nmol/l (7,04; 84,1) (p=1).

- Síntomas moderados (AMS 37-49): 46,0 nmol/l (6,56; 85,4) (p=0,999).

- Síntomas severos (AMS >50): 40,6 nmol/l (8,5; 72,8) (p=0,872).

No se encontraron diferencias significativas entre síntomas de hipogonadismo leves, moderados o graves en comparación a

la ausencia de síntomas según el cuestionario AMS y cifras de SHBG.

AMS como ausencia de síntomas ($AMS < 27$) o presencia de síntomas ($AMS \geq 27$). La media de cifras de SHBG y los intervalos de confianza para el 95% fueron:

- AMS < 27: 45,3 nmol/l (41,2; 49,5)
- AMS \geq 27: 45,2 nmol/l (41,8; 48,7)

No se encontraron diferencias significativas entre síntomas de hipogonadismo según el cuestionario AMS y cifras de SHBG ($p=0,985$).

- La media de cifras de SHBG junto con el intervalo de confianza para el 95% en los sujetos con deseo sexual mantenido o disminuido fue:
 - Deseo sexual mantenido: 42,3 nmol/l (40,0; 44,6).
 - Deseo sexual disminuido: 46,8 nmol/l (43,6; 49,9).

Se encontraron diferencias significativas en cifras de SHBG en sujetos con deseo sexual mantenido o disminuido, hallando cifras mayores en aquellos con deseo sexual disminuido ($p=0,024$).

- La media de cifras de SHBG junto con el intervalo de confianza para el 95% en los sujetos que referían disfunción eréctil o los que no fue:
 - No disfunción eréctil referida: 44,2 nmol/l (41,7; 46,8).
 - Disfunción eréctil referida: 43,5 nmol/l (40,9; 46,2).

No se encontraron diferencias significativas en cifras de SHBG en sujetos con disfunción eréctil referida o no ($p=0,729$).

3.5. Número de sujetos y porcentaje con parámetros analíticos de hipogonadismo.

El diagnóstico analítico de hipogonadismo según las *guías europeas del hipogonadismo* se realiza con cifras de TST-T < 2,3 ng/ml o en pacientes con TST-T entre 2,3 y 3,5 ng/dl, se ha de obtener la TST-LC < 0,07 (10).

El número y porcentaje de sujetos con TST-T inferior a 3,5 ng/ml se puede observar en la *figura 3.16*.

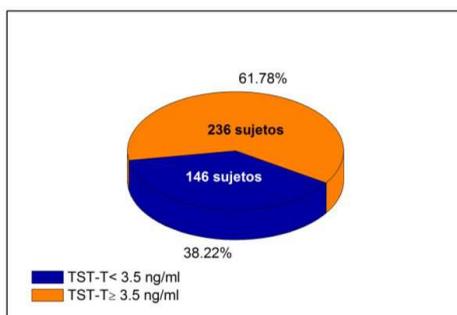


Figura 3.16. Número y porcentaje de sujetos con TST-T < 3,5 o ≥ 3,5 ng/ml

En la *figura 3.17* se presenta el número y porcentaje de sujetos con TST-T inferior a 2,3 ng/ml.

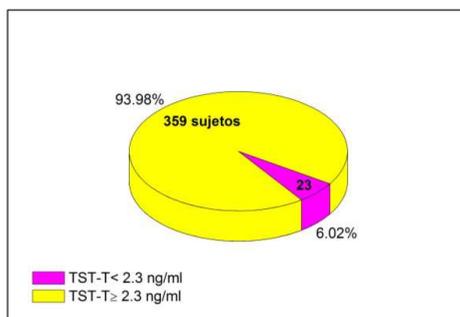


Figura 3.17. Número y porcentaje de sujetos con TST-T < 2,3 o ≥ 2,3 ng/ml

En la *figura 3.18*. se expone el número y porcentaje de sujetos con TST-LC inferior a 0,07 ng/ml.

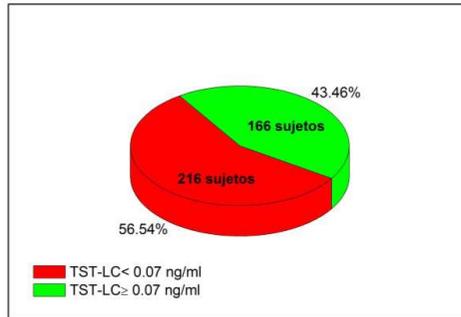


Figura 3.18. Número y porcentaje de sujetos con TST-LC < 0,07 o ≥ 0,07 ng/ml.

- El número y porcentaje de sujetos con TST-T < 3,5 ng/ml según décadas de edad se puede observar en la *figura 3.19*:
 - 20-30 años: 5 (20%)
 - 30-40 años: 9 (28,1%)
 - 40-50 años: 10 (21,7%)
 - 50-60 años: 30 (34,1%)
 - 60-70 años: 55 (48,2%)
 - 70-80 años: 37 (48,1%)

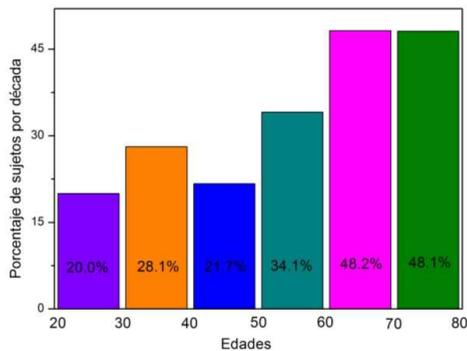


Figura 3.19. Porcentaje de sujetos con TST-T < 3,5 ng/ml por década de edad.

A mayor década de edad se encontraron más sujetos con cifras de TST-T<3,5 ng/ml, encontrando diferencias significativas ($p<0,01$).

- El número y porcentaje de sujetos con TST-T<2,3 ng/ml según décadas de edad se muestra en la *figura 3.20*.
 - 20-30 años: 0 (0%)
 - 30-40 años: 1 (3,1%)
 - 40-50 años: 3 (6,5%)
 - 50-60 años: 7 (8%)
 - 60-70 años: 6 (5,3%)
 - 70-80 años: 6 (7,8%)

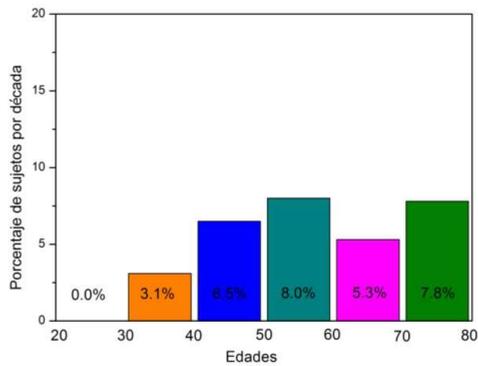


Figura 3.20. Porcentaje de sujetos con TST-T<2,3 ng/ml por década de edad.

Se observó un incremento del número de sujetos con cifras de TST-T<2,3 ng/ml a mayor edad, sin encontrar diferencias significativas ($p=0,355$).

- El número y porcentaje de sujetos con TST-LC $<$ 0,07 ng/ml según décadas de edad resultó ser la descrita en la *figura 3.21*.

-20-30 años: 4 (16%)

-30-40 años: 9 (29%)

-40-50 años: 17 (37,8%)

-50-60 años: 40 (46%)

-60-70 años: 76 (67,9%)

-70-80 años: 70 (90,9%)

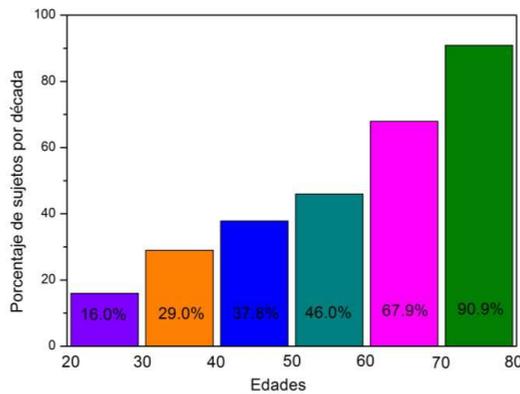


Figura 3.21. Porcentaje de sujetos con TST-LC $<$ 0,07 ng/ml por década de edad.

Se observó un incremento del número de sujetos con cifras de TST-LC $<$ 0,07 ng/ml a mayor edad, encontrando diferencias significativas ($p<$ 0,01). Desde un 16% en la década de los 20-30 hasta un 90,9% en la década de los 70-80.

Capítulo 4

Discusión

Existe discrepancia en la literatura acerca de la cifra de testosterona por debajo de la cual se considera hipogonadismo, como se ha descrito previamente en la introducción. También existe variabilidad de resultados entre los diferentes métodos comerciales para su análisis.

4.1. Niveles de hormonas sexuales según la edad.

En nuestro estudio hemos observado un descenso de cifras de TST-T desde los 20 a los 80 años, resultando significativo a partir de la década de los 50-60 con respecto a la década 20-30 años, como se muestra en el capítulo previo en la *figura 3.2*.

Además hemos hallado un descenso de TST-LC a lo largo de la vida, esta disminución se muestra estadísticamente significativa en edades más tempranas, desde la década de los 30-40 (ver *figura 3.8*). También se objetivó un incremento de SHBG a lo largo de la vida, con diferencias significativas a partir de los 60-70 años (ver *figura 3.12*).

La primera vez que se describió el descenso de las hormonas sexuales masculinas con la edad fue en 1958, Hollander observó cifras menores de testosterona en la determinación analítica tomada de la vena espermática (78).

En 1991 Grey y cols. realizaron un estudio transversal basándose en el Massachusetts Male Aging Study, en el que se encontró descenso de testosterona total, de testosterona libre y un incremento de SHBG con la edad (79).

Vermeulen y cols. en su serie de 1993 observaron descenso de TST-T y TST-L con la edad e incremento de SHBG (ver *tabla 1.1*) (16).

En la serie de 77 varones entre 61 y 87 años de Morley y cols. publicada en 1997 se halló descenso de TST-T, incremento de SHBG y LH (17).

Más recientemente, en 2001 Harman y cols. publicaron un estudio de 890 pacientes (Baltimore Longitudinal Study on Aging) y encontraron mayor descenso de índice de TST-L ($TST - T/SHBG$) que de TST-T con la edad debido al incremento de SHBG (19).

En 2002 Feldman y cols. emplearon los datos del Massachusetts Male Aging Study (MMAS), para realizar un estudio longitudinal iniciado en 1987 y finalizado en 1997, en el que observaron un descenso mayor de la TST-L que de la TST-T con la edad, además de un incremento de SHBG. Estos cambios en los niveles de TST-T y TST-L fueron mayores que en estudios previos transversales (80).

Los resultados de nuestro estudio son similares a los obtenidos por Grey, Vermeulen, Morley, Harman, Feldman y cols.

Con respecto a las cifras de TST-LC, es comúnmente aceptado que el descenso de esta es mayor que el de la TST-T. El motivo es el incremento con la edad de la SHBG. La testosterona unida a SHBG tiene una unión muy afin, por lo que no puede actuar. De esta manera el descenso con la edad de TST-T es menor que el descenso de TST-LC.

En nuestro estudio como hemos descrito previamente ambas disminuyen con la edad, siendo esta diferencia estadísticamente significativa antes en la TST-LC que en la TST-T, en la década de los 30-40 (TST-LC) frente a la década de los 50-60 (TST-T). El aumento de SHBG parece que se debe al descenso con la edad de la GH y de IGF-1(70).

Ante estos hallazgos se propone la solicitud de TST-LC en el estudio inicial ante la sospecha de síndrome de déficit de testosterona, principalmente en los sujetos a partir de los 50 años porque detecta mejor el SDT.

En nuestro trabajo se observa elevación de LH a lo largo de la vida, encontrando diferencias significativas a partir de la década de 70-80 con respecto a la década 20-30 años (ver *figura 3.9.* del capítulo previo). Esta

elevación de LH, en nuestro estudio no se acompaña de incremento de TST-T.

La hormona luteinizante aumenta a lo largo de la vida, en compensación al descenso de la TST-T, por estimulación del eje hipotálamo-hipofisiario (81). Sin embargo el mecanismo de retroalimentación positiva se altera con la edad, por lo que a pesar de elevarse la LH, las células de Leydig testiculares no logran sintetizar testosterona. También puede producirse una disfunción hipofisiaria con descenso en la liberación de LH. En estos casos aunque disminuya la TST, el eje hipotalámico-hipofisiario no responde y la LH se encuentra disminuida. En ocasiones se reducen la amplitud de los pulsos de LH, contribuyendo también al descenso de testosterona (7).

A continuación se expone un resumen de los niveles de hormonas sexuales con la edad en la *tabla 4.1*.

Tabla 4.1. Resumen de niveles de hormonas sexuales según la edad

	↑ EDAD
TST-T	↓
TST-LC	↓
LH	↑
SHBG	↑

4.2. Niveles de hormonas sexuales según la presencia de factores de riesgo.

4.2.1. Niveles de hormonas sexuales en sujetos con perímetro abdominal ≥ 102 cm, sobrepeso (IMC ≥ 25) y obesidad (IMC ≥ 30).

En nuestro estudio se encontraron cifras de TST-T y de TST-LC significativamente menores tanto en sujetos con perímetro abdominal ≥ 102 cm, como en aquellos con IMC ≥ 25 e IMC ≥ 30 , encontrando diferencias significativas. Como se muestra en la *tabla 4.2*.

Existen múltiples trabajos que observan relación inversa de cifras de TST-T con el incremento de peso, como el publicado por Vermeulen y cols. en 1999: realizaron un estudio con 372 varones de 20 a 85 años y observaron descenso de TST-T y TST-L tanto con la edad como con el incremento del IMC, resultando factores independientes para las cifras de TST en el análisis multivariante (82).

En 2008 Martínez Jabaloyas y cols. publicaron un estudio transversal con 230 varones sanos mayores de 50 años hallando niveles disminuidos de TST-T y TST-L y elevados de SHBG y LH. Además concluyeron que en varones de mayor edad, diabéticos y/u obesos la probabilidad de encontrar niveles menores de TST-L se incrementaba (83). Todavía se desconoce si es la obesidad la que induce descenso de la TST-T o si el descenso de la TST-T incrementa la obesidad en varones (82, 84).

La obesidad es el factor principal relacionado inversamente con SHBG. Algunos autores plantean que pacientes con obesidad extrema tienen disminuida SHBG y LH secundaria a la aromatización de la testosterona a estrógenos en el tejido adiposo. De esta manera disminuye la TST-T. Otros estudios sugieren que el aumento de estrógenos en obesos produce una supresión parcial de la hipófisis induciendo hipogonadismo hipogonadotrofo (85).

En relación a estos hallazgos, Mohr y cols. publicaron en 2006 un estudio prospectivo basándose en el MMAS, comparativo de cifras de TST-T en pacientes obesos, no obesos o los que desarrollaron obesidad. Observaron cifras menores de TST-T en sujetos que desarrollaron obesidad, teniendo mayor prevalencia de cifras de TST-T inferiores a 300 ng/dl, en comparación con los que no presentaron obesidad en ningún momento (18% vs 9%). Sin embargo las cifras de TST-L eran similares en ambos grupos (29% vs 34%) (86).

Camacho y cols. publicaron un estudio en 2013 en el que además de los resultados descritos previamente, encontraron incremento de cifras de TST-T, TST-L, LH y SHBG en pacientes con pérdida de peso mayor del 10%. Este

aumento no ocurría en aquellos con peso estable. Los pacientes que incrementaron su peso en más del 15%, tuvieron niveles inferiores de TST-T y TST-L, pero debido a la supresión hipotalámica secundaria a la obesidad no consiguieron elevar la LH. Los niveles de hormonas variaron de manera bidireccional con el peso, incluso más que por la edad únicamente. Concluyen que el descenso de la testosterona con la edad no es inevitable pero se podría prevenir y revertir con el control de peso (55).

Por tanto nuestros resultados concuerdan con lo descrito en la literatura por Vermeulen, Martínez Jabaloyas, Mohr, Camacho y cols. En sujetos con obesidad recomendamos solicitar TST-LC de manera simultánea a la solicitud de TST-T, debido a que probablemente presentarán cifras disminuidas de TST-T, que no son significativas si la TST-LC es normal. Esto es debido a que la obesidad disminuye la SHBG, que es la proteína principal transportadora de testosterona, y por tanto las cifras de TST-T.

Tabla 4.2. Niveles de hormonas sexuales en relación al peso. (P.A.: perímetro abdominal). ✓ indica $p < 0,05$.

	P.A.≥102 cm	IMC≥25	IMC≥30
TST-T	✓ ↓	✓ ↓	✓ ↓
TST-LC	✓ ↓	✓ ↓	✓ ↓
LH	×	×	×
SHBG	✓ ↓	✓ ↓	✓ ↓

4.2.2. Niveles de hormonas sexuales en sujetos con dislipemia.

En nuestro estudio en los sujetos dislipémicos se encontraron cifras significativamente menores de TST-T y TST-LC encontrando diferencias significativas respecto a los no dislipémicos (ver *tabla 4.14*). Por el contrario, no se encontraron diferencias en niveles de LH ni SHBG.

Con respecto a los parámetros analíticos, se encontraron niveles inferiores de TST-T en sujetos con hipertrigliceridemia (ver *tabla 4.3*) y niveles disminuidos

de HDL-c (ver *tabla 4.4*), sin encontrar diferencias en niveles de colesterol total ni LDL-c.

Tabla 4.3. Media de cifras de TST-T (ng/ml) e IC del 95% y TG.

Triglicéridos normales	4,20 (4,04; 4,36)
Hipertrigliceridemia	3,46 (3,18; 3,74)

Tabla 4.4. Media de cifras de TST-T (ng/ml) e IC del 95% y HDL-c.

HDL-c normal	4,14 (4,00; 4,28)
HDL-c disminuido	3,67 (3,21; 4,14)

En nuestro estudio observamos principalmente descenso de TST-T en los índices lipídicos habitualmente descritos con mayor riesgo de aterosclerosis, como los niveles bajos de HDL-c y elevados de triglicéridos. Esto se explica por el propio efecto de la testosterona a nivel hepático, se incrementa la producción de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y disminuye la síntesis de lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Esto concuerda con lo descrito en publicaciones previas de Khaw y cols. en 1991 (64), Haffner y cols. en 1993 (65), en 1997 Zmuda y cols.(66) y en 2008 por Agledahl y cols. (67) y Makinen y cols. (68). Sin embargo no se encontró relación significativa en las revisiones sistemáticas de Whitsel en 2001 (87), de Haddad en 2007 (88) y de Oskiu en 2013 (89).

Al igual que observamos en nuestros resultados, se describió la relación entre TST-T y HDL-c en diversas publicaciones desde 1997 hasta la actualidad (64-68). También se describió la relación entre triglicéridos elevados y niveles disminuidos de TST-T (65, 90).

Acerca de niveles de LH y SHBG no se encontraron diferencias entre dislipémicos y no dislipémicos en nuestro estudio. Pero los sujetos con niveles de triglicéridos elevados, y HDL-c disminuidos, presentaron niveles

superiores de LH. Las cifras de SHBG fueron inferiores en sujetos con triglicéridos elevados.

Existe gran disparidad con respecto a niveles de TST-T y TST-LC en dislipémicos en la bibliografía.

En 2001, Whitsel y cols. publicaron una revisión sistemática del perfil lipídico en pacientes tratados con TST intramuscular, y encontraron niveles inferiores de colesterol total y LDL, con ligero descenso en HDL-colesterol, sin afectar a triglicéridos (87).

Isidori y cols. revelaron en su publicación del 2005 que pacientes en tratamiento con testosterona, presentaron niveles menores de colesterol total, sin afectar a LDL ni HDL-colesterol, no evaluaron triglicéridos (91).

Haddad y cols. en 2007 realizan una revisión sistemática en pacientes con niveles disminuidos de TST-T, en los que el tratamiento sustitutivo con TST no afectó al perfil lipídico. Sin embargo aquellos con TST normal, presentaron cifras menores de colesterol total, sin afectar a LDL-c, HDL-c ni triglicéridos (88).

Martínez Jabaloyas y cols. en 2008 encontraron relación del perfil lipídico y la TST-L, no con la TST-T(83)

En 2011 Haring y cols. evaluaron cifras de TST-T en 1468 varones, y encontraron menores cifras de TST-T en aquellos con cifras superiores de colesterol total y triglicéridos; sin encontrar relación con HDL o LDL-colesterol. De manera secundaria el presentar niveles disminuidos de TST-T aumenta el riesgo de dislipemia y por tanto estos pacientes tienen incrementado el riesgo cardiovascular principalmente los jóvenes o de mediana edad, dado que la dislipemia es un factor de riesgo cardio-vascular. Creen que no encontraron asociación con HDL ni LDL-colesterol debido a que las analíticas sanguíneas realizadas no fueron en ayunas, lo cual altera principalmente la determinación de TG, sin modificar cifras de colesterol total, y la elevación de TG postprandial altera la medición de HDL y LDL-c (92).

4.2.3. Niveles de hormonas sexuales en sujetos con diabetes mellitus.

En nuestro estudio se encontraron cifras significativamente inferiores de TST-T, TST-LC, y cifras superiores de LH, en diabéticos encontrando diferencias significativas (ver *tabla 4.5.* y *4.6.*). No se hallaron diferencias en cifras de SHBG en diabéticos y no diabéticos, a pesar de presentar cifras inferiores los diabéticos.

Tabla 4.5. Valores medios de TST-T (ng/ml) e IC del 95%.

Diabéticos	3,53 (3,10; 3,94)
No diabéticos	4,12 (3,96; 4,27)

Tabla 4.6. Valores medios de TST-LC (ng/ml) e IC del 95%.

Diabéticos	0,06 (0,05; 0,07)
No diabéticos	0,07 (0,07; 0,07)

La testosterona se puede convertir en estradiol por la aromatasa y de esta manera activar los receptores estrogénicos (93). En 2015, Pintana y cols. describieron la relación de SDT con la obesidad y resistencia a la insulina (94).

Al año siguiente Fernandez Miró y cols, publicaron un estudio en el que los niveles disminuidos de TST se relacionaron con mayor resistencia a la insulina. Además el tratamiento sustitutivo con TST mejoraba tanto la resistencia a la insulina como niveles de colesterol total, LDL-colesterol, triglicéridos, control glucémico y el IMC (95).

Fernandez Miró y cols. (95) establecieron dos hipótesis para explicarlo:

-La testosterona se metaboliza a 17-beta-estradiol por la aromatasa localizada en los adipocitos, por lo que produce niveles disminuidos de testosterona en obesos, e incrementa la actividad de lipoproteinlipasa y la captación de ácidos grasos y triglicéridos en los adipocitos, de esta manera inducen mayor resistencia a la insulina y descenso de TST.

-El 17-beta-estradiol, adipocinas, interleucina 6, el factor de necrosis tumoral y la leptina inhiben el eje hipotálamo-hipofisario-testicular a pesar de niveles disminuidos de TST.

También encontraron en su estudio mayor descenso en niveles de TST-L que de TST-T en diabéticos tipo 1, con respecto a la población general o diabéticos tipo 2 (95).

Grossmann y cols. encontraron niveles inferiores de TST-L en diabéticos tipo 2, y mayor resistencia a insulina. Así como el tratamiento sustitutivo con TST en diabéticos o pacientes con síndrome metabólico mejoraba el riesgo cardio-metabólico (96).

Martínez Jabaloyas y cols. hallaron niveles disminuidos tanto de TST-T como de TST-L en diabéticos (83). Tanto los obesos como los diabéticos presentaron cifras disminuidas de SHBG debido a un estado de hiperinsulinemia. Debido a la disminución de SHBG deberían tener únicamente cifras disminuidas de TST-T y no de la TST-L. Y sin embargo se encuentran ambos disminuidos (83). Esto podría explicarse por la existencia de un mecanismo que parece ser independiente del descenso de SHBG (presente en diabéticos) de descenso de TST-T y de TST-L. Según estudios publicados por Mulligan y Dhindsa y cols. la probabilidad de presentar hipogonadismo fue mayor en los diabéticos tipo 2 (97, 98).

4.2.4. Niveles de hormonas sexuales y enfermedad cardiovascular.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias en niveles de TST-T ni SHBG en sujetos con o sin evento cardio-vascular.

Sin embargo se encontraron niveles inferiores estadísticamente significativos de TST-LC en aquellos con evento cardio-vascular (ver *tabla 4.7.*).

Tabla 4.7. Valores medios de TST-LC (ng/ml) y evento cardio-vascular.

Evento cardio-vascular	0,06
Ausencia de evento cardio-vascular	0,07

Tres metaanálisis revisaron la relación entre hormonas sexuales y enfermedad cardiovascular, dos de ellos: Calof y cols. en 2005 (99) y Haddad y cols. en 2007 (88) no encontraron diferencias en presentación de evento cardio-vascular entre pacientes tratados con TST o placebo. El tercero, en 2010, Fernandez-Balsells concluye que el tratamiento con TST no aumenta el riesgo de evento cardio-vascular (40).

4.2.5. Niveles de hormonas sexuales y enfermedad cerebro-vascular.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias de cifras de TST-T, TST-LC, LH ni SHBG en sujetos con o sin antecedentes de evento cerebro-vascular. Cabe destacar que únicamente 18 sujetos tenían antecedentes de evento cerebro-vascular.

En 2016 se publicó el primer estudio (100) para evaluar la relación de testosterona con enfermedad cerebro-vascular tanto clínicamente como por imagen, en una muestra de 1558 pacientes del ARIC Study (Atherosclerosis Risk In Communities). Se midieron las cifras de TST y se realizaron resonancias magnéticas nucleares cerebrales para evaluar isquemia cerebral. Además de esto, revisaron otros parámetros y encontraron niveles de TST disminuidos en: IMC elevado, perímetro abdominal aumentado, diabetes, HTA, descenso de HDL y tabaquismo.

Descubrieron ictus incidentales en sujetos con cifras de TST disminuidas, pero esta asociación desaparecía al realizar el ajuste por otros factores de riesgo cardio-vascular.

Por tanto, no hallaron relación entre testosterona, ictus o cambios isquémicos cerebrales (100).

4.2.6. Niveles de hormonas sexuales en sujetos fumadores.

En nuestro estudio se consideró tabaquismo tanto a los sujetos fumadores como exfumadores, y no se encontraron diferencias en las cifras de TST-T. Sin embargo se encontraron cifras inferiores de TST-LC en fumadores encontrando diferencias significativas ($p < 0,01$) tal y como se muestra a continuación en la *tabla 4.8*.

Tabla 4.8. Valores medios de TST-LC (ng/ml) y tabaco.

Tabaquismo	0,07
No tabaquismo	0,08

Posiblemente en nuestro estudio no se encontraron diferencias en cifras de TST-T debido a la unificación de sujetos fumadores con exfumadores.

Svartberg y cols. en 2007 realizaron un estudio con 3427 varones para valorar el efecto del tabaco en las cifras de hormonas sexuales. Encontraron cifras de TST-T y TST-LC mayores en fumadores respecto a los no fumadores, siendo significativas las diferencias. Además al incrementar el número de cigarrillos diarios también aumentaron las cifras. Los fumadores tuvieron 15% más TST-T y 13% más de TST-LC respecto a los no fumadores (101).

En 2011 Al-Matubsi y cols. publicaron un estudio realizado en Jordania en el que evaluaron la relación entre el tabaco, hormonas sexuales y calidad del semen. Hallaron cifras mayores de TST-T y LH en fumadores encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a los no fumadores. Además encontraron alteraciones en el semen como menor número de espermatozoides y menor motilidad. No encontraron diferencias en los valores de SHBG, ni entre los parámetros del semen y hormonas sexuales (102).

Wang y cols. en 2013 realizaron un estudio con 2021 varones, entre los cuales 989 fueron no fumadores y 1032 fumadores de 20 a 69 años. Hallaron mayores cifras de TST-T y TST-L en fumadores, y establecieron el tabaco

como factor influyente positivo independiente tanto para TST-T como para TST-L (103).

En 2014 Jeng y cols. publicaron un estudio en el que los sujetos fumadores de más de 20 paquetes/año, tenían menores cifras de TST-T y peor calidad de esperma (menor porcentaje de morfología normal de espermatozoides). Sin encontrar diferencias con respecto a los no fumadores (104).

En 2016, Zhao y cols. realizaron una revisión sistemática sobre publicaciones indexadas en las bases de datos Pubmed y Web of Science de la relación entre testosterona y tabaco. Seleccionaron 6 estudios en los que consideraban las diferencias de testosterona entre fumadores, exfumadores y aquellos nunca fumadores, encontrando que los fumadores habituales tenían cifras de TST-T 1,75 nmol/l (0,504 ng/ml) mayores que los no fumadores o exfumadores (105).

Por tanto nuestros resultados concuerdan con los descrito en 2014 por Jeng y cols. No concuerda con los resultados obtenidos por Svartberg, Al Matubsi, Wang y Zhao y cols. respecto a la influencia positiva de las cifras de TST debida al tabaco. Esto podría justificarse porque en nuestra muestra se consideró como tabaquismo tanto a los fumadores como a los exfumadores.

4.3. Niveles de hormonas sexuales y síndrome metabólico.

En nuestro estudio se encontraron diferencias significativas en cifras de TST-T y TST-LC en sujetos con síndrome metabólico, presentando cifras inferiores, respecto a aquellos sin síndrome metabólico (*Tabla 4.9. y 4.10.*). También se encontraron diferencias en cifras de LH, presentando cifras superiores. Pero no hubo diferencias en cifras de SHBG.

Por lo que se recomienda realizar estudio hormonal incluyendo tanto TST-T como TST-LC en sujetos con síndrome metabólico.

Tabla 4.9. Valores medios de TST-T (ng/ml) e IC del 95% según la presencia de síndrome metabólico.

Síndrome metabólico	3,08 (2,75; 3,40)
Ausencia de síndrome metabólico	4,17 (4,02; 4,32)

Tabla 4.10. Valores medios de TST-LC (ng/ml) e IC del 95% según la presencia de síndrome metabólico.

Síndrome metabólico	0,06 (0,05; 0,06)
Ausencia de síndrome metabólico	0,07 (0,07; 0,07)

En 2005 Laaksonan y cols. estudiaron el riesgo de desarrollar hipogonadismo en sujetos con síndrome metabólico a lo largo de 11 años de estudio, concluyendo que el síndrome metabólico predispone al hipogonadismo, y que el riesgo disminuye principalmente si se deja el hábito tabáquico (106).

Al año siguiente, Kupelian y cols. plantearon como factores de riesgo para el síndrome metabólico los niveles disminuidos de testosterona y SHBG, además de la edad, sexo y estilo de vida (107).

Yassin y cols. en 2007 evaluaron a 261 pacientes con SDT y disfunción eréctil en tratamiento sustitutivo con testosterona, a lo largo de 4 años de seguimiento observaron mejora en parámetros principalmente relacionados con la obesidad (IMC y perímetro abdominal) y la HTA, además disminuyeron cifras analíticas de colesterol total, LDL-colesterol, triglicéridos, glucosa y hemoglobina glicosilada (Hb A1c). Mejoraron la calidad de vida y la función sexual (108).

Traish y cols. realizaron una revisión en 2009 de la relación entre SDT, síndrome metabólico y disfunción eréctil, y estableciendo que esta relación es muy compleja. Dado que el hipogonadismo contribuye a la disfunción endotelial, esta a su vez a la enfermedad vascular y disfunción eréctil, además contribuye al síndrome metabólico, el cual también produce disfunción eréctil. Tal y como se muestra en la *figura 4.1.* (109)

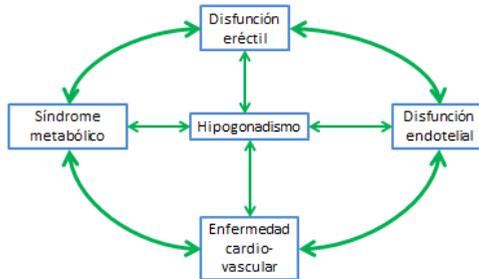


Figura 4.1. Relación entre hipogonadismo, síndrome metabólico y otros factores (109)

En Reino Unido se realizó un estudio por Somani y cols. en 124 varones que consultaron con disfunción eréctil para valorar la presencia de síndrome metabólico y SDT, además de factores de riesgo cardio-vascular. Observaron mayor incidencia de síndrome metabólico e hipogonadismo en pacientes con disfunción eréctil. Por tanto, recomiendan en el estudio inicial de disfunción eréctil, realizar screening cardio-vascular, de síndrome metabólico y SDT (110).

En 2011, Corona y cols.(111) publicaron una revisión sistemática entre 1969 y 2011 de la relación entre testosterona, síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular. Varios estudios revisados de 1999 y 2000, relacionaron la obesidad con el descenso de niveles de testosterona por efecto directo a nivel testicular de la leptina, una hormona producida por los adipocitos cuyo nivel depende de las reservas de grasa y podría inhibir la testosterona (112, 113). Entre los artículos incluidos en la revisión sistemática destaca un estudio publicado por Corona y cols. en 2006 en el que niveles disminuidos de testosterona podían ser predictores de síndrome metabólico, y a su vez el síndrome metabólico ser predictor incidental de hipogonadismo (114).

Parece que además del descenso de testosterona por efecto directo a nivel testicular de la leptina, la obesidad disminuye la testosterona de manera secundaria al descenso de LH producida por niveles elevados de estrógenos.

La elevación de estrógenos en pacientes obesos se produce por la p450 aromataasa que se expresa en el tejido adiposo de manera anormalmente elevada y produce la aromatización de los andrógenos, que se convierten en estrógenos. Corona y cols. observaron en su revisión una mejora de sensibilidad a insulina en pacientes en tratamiento con TST debida a la disminución de la grasa visceral. Y por tanto, parece que la grasa abdominal es el factor más determinante del síndrome metabólico que a su vez induce hipogonadismo (111).

García Cruz y cols. en 2013 realizaron un estudio multicéntrico en España en sujetos con SDT y observaron una prevalencia de disfunción eréctil de 97,6% y de síndrome metabólico de 69%. Por tanto dada la elevada prevalencia de síndrome metabólico en sujetos con SDT, recomiendan en estos sujetos realizar valoración de enfermedad cardio-vascular y de síndrome metabólico (115).

Sin embargo en 2015, Wickramatilake y cols. valoraron cifras de TST en pacientes con síndrome metabólico, incluyeron 309 sujetos, de los cuales 153 presentaron síndrome metabólico, y concluyeron que la testosterona disminuida es un factor independiente predictor de síndrome metabólico (116).

Un estudio de revisión más reciente publicado en febrero del 2017 realizado por Sanchez y cols. acerca de la relación de disfunción eréctil, riesgo cardio-vascular y síndrome metabólico, concluyeron que en pacientes con disfunción eréctil se debe evaluar el eje hipotálamo-hipofisario-testicular (mediante la medición de TST-T, TST-L, SHBG, prolactina, LH y FSH) (117).

En la *tabla 4.11* se expone un resumen de los factores de riesgo en los que se encontraron diferencias significativas en cifras de hormonas sexuales.

Tal y como se expone en la tabla, los hallazgos de nuestro estudio corroboran los datos publicados previamente, ya que sujetos con dislipemia, diabetes mellitus o síndrome metabólico presentan descenso de cifras de TST-T y TST-LC.

Tabla 4.11. Resumen de factores de riesgo en los niveles de hormonas sexuales en nuestro estudio. ✓ indica $p < 0,05$.

	DLP	DM	Enf. cardiovascular	Enf. cerebrovascular	Tabaco	No ejercicio físico	Síndrome metabólico
TST-T	✓	✓	×	×	×	×	✓
TST-LC	✓	✓	✓	×	✓	×	✓
LH	×	✓	✓	×	×	×	✓
SHBG	×	×	×	×	✓	×	×

4.4. Niveles de hormonas sexuales y ejercicio físico.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias en cifras de TST-T en sujetos que realizaban ejercicio físico de manera habitual frente a los que no, aunque los primeros presentaron cifras superiores 4,12 ng/ml de media con IC del 95% (3,96; 4,28), frente a 3,87 ng/ml (3,57; 4,18). Tampoco se encontraron diferencias en cifras de TST-LC.

En la literatura hay estudios que intentan relacionar cifras de TST-T con respecto a la realización de ejercicio físico valorando el efecto a corto plazo, como el publicado en 1996 por Zmuda y cols. en el que incluyeron a varones entre 66 y 76 años y realizaron determinaciones sanguíneas durante el ejercicio y observaron incremento de TST-T del 39%, de SHBG del 19% y del índice de TST-L del 23%. Tras realización de ejercicio volvieron a cifras basales (118). En 1998 Hackney y cols. evaluaron las cifras de hormonas sexuales tras realización de ejercicio físico de resistencia, observando disminución de TST-T y TST-L en aquellos que realizaron ejercicio físico frente a los sedentarios. Parece que es debido a la alteración del eje hipotálamo-hipofisario-testicular, dado que no se eleva la LH a pesar de la disminución de TST-T y TST-L (119). Sin embargo en 2004, Willoughby y cols. evaluaron hormonas sexuales tras realización de ejercicio de resistencia y objetivaron incremento de TST-T y del índice de TST-L (120).

Posteriormente en 2008, Hawkins y cols. estudiaron cifras de hormonas sexuales en 102 varones entre 40 y 75 años durante 12 meses que realizaron ejercicio físico durante 370 minutos de media semanales comparando con varones sedentarios. Únicamente hallaron diferencias en niveles de dihidrotestosterona y SHBG, resultando ambas mayores. Sin embargo no encontraron diferencias en niveles de TST-T ni TST-L (121).

Por tanto nuestro estudio concuerda con los resultados del estudio de Hawkins y cols.(121). Niveles elevados de TST mejoran el rendimiento durante el ejercicio, a pesar de ello, no se ha podido demostrar el incremento en cifras de TST en sujetos que realizan ejercicio físico de manera habitual.

4.5. Niveles de hormonas sexuales y disfunción eréctil.

En nuestro estudio los pacientes con disfunción eréctil tuvieron cifras menores de TST-T y de TST-LC, encontrando diferencias significativas tanto en sujetos con disfunción eréctil referida como aquellos con puntuaciones en cuestionario IIEF-6 inferiores a 26 (ver *tabla 4.12*).

Tabla 4.12. Resumen de la relación entre hormonas sexuales y disfunción eréctil en nuestro estudio. ✓ indica $p < 0,05$.

	IIEF-6<26	Disfunción eréctil referida
TST-T	✓	✓
TST-LC	✓	✓
LH	✓	×
SHBG	×	×

También se evaluaron en nuestro estudio los niveles de TST-T y TST-LC según los valores del cuestionario IIEF-6, encontrando cifras inferiores tanto de TST-T como de TST-LC con diferencias significativas en sujetos con disfunción eréctil severa, sin encontrar diferencias en aquellos con disfunción eréctil leve o moderada frente a los sujetos sin disfunción eréctil. A

continuación en la *tabla 4.13*. se muestran las cifras de TST-T según el cuestionario IIEF-6.

Tabla 4.13. Valores medios de TST-T según cuestionario IIEF-6 e IC del 95%.

IIEF-6	Media (ng/ml)	IC (ng/ml)
26-30	4,24	1,14; 7,34
22-25	3,89	1,46; 6,32
11-21	3,96	1,49; 6,44
≤10	3,81	1,43; 6,19

En 2007, Yassin y cols.(108) publicaron una revisión del tratamiento sustitutivo con testosterona en pacientes con SDT ante la aparición de undecanoato de testosterona, observando niveles más estables de TST, y consiguiendo revertir los efectos del hipogonadismo a nivel óseo, muscular, metabólico y sexual. Además revisan el estudio publicado por Yassin y cols. del 2006 (122) en el que pacientes con disfunción eréctil son tratados únicamente con testosterona y mejoraron tanto el deseo sexual como el cuestionario IIEF-6 a las 12-24 semanas del inicio del tratamiento.

Traish y cols. en 2009 realizaron una revisión en la que relacionaron SDT, síndrome metabólico y disfunción eréctil, como se muestra en el apartado 4.3. 'Niveles de hormonas sexuales y síndrome metabólico' en la *figura 4.1.(109)*.

En 2010, Gil Salom y Martínez Jabaloyas (123) analizaron mediante una revisión bibliográfica en Pubmed la relación entre SDT y disfunción eréctil. Estimaron que el 5-15% de varones con disfunción eréctil presentaban niveles disminuidos de TST. Y por tanto recomiendan la determinación sistemática de TST en pacientes que consultan por disfunción eréctil (123).

Kang y cols. evaluaron ese mismo año la relación entre TST-T, AMS e IIEF-5 en 134 pacientes, y encontraron relación entre cifras de TST e IIEF-5 (124).

La testosterona tiene efecto sobre la erección tanto a nivel anatómico como fisiológico (125).

- A nivel anatómico: actúa sobre la integridad de los cuerpos cavernosos, contribuyendo al mecanismo veno-oclusivo que permite la

erección, favoreciendo la producción de células musculares en vez de adiposas (126).

- A nivel fisiológico: sobre el mecanismo neurológico de la erección tanto a nivel central por estimulación preóptica como periférico por estimulación del nervio dorsal del pene y de los nervios cavernosos (127).

Regula la óxido nítrico sintetasa, enzima principal en el mecanismo de la erección, que permite la relajación de los sinusoides y la entrada de sangre en los cuerpos cavernosos favoreciendo de esta manera el inicio de la erección (128, 129). También parece que contribuye a finalizar la erección por activación de la 5-fosfodiesterasa (125). De esta manera la testosterona es importante para la homeostasis de la erección.

Martínez Jabaloyas y cols. en 2006 hallaron un aumento de frecuencia diagnóstica de hipogonadismo si se emplea TST-L con respecto a la TST-T. También evaluaron la relación de cifras de TST con el deseo sexual en pacientes con disfunción eréctil sin encontrar relación. Sin embargo, la edad y las erecciones nocturnas se relacionaron con cifras de TST-L (69).

Con respecto al tratamiento de la disfunción eréctil con testosterona es discutido por la variabilidad de resultados en los estudios, pero parece que los sujetos hipogonádicos tienen mayores tasas de respuesta (65% vs 17% con placebo) (130, 131). En abril del 2017, Corona y cols. publicaron un metaanálisis en el que revisaron 137 artículos, incluyendo 14, con un total de 2298 pacientes. Observaron mejoría de la función eréctil medida mediante cuestionario IIEF en pacientes hipogonádicos tratados con TST, también observaron incremento en cifras de TST-T. Por lo que concluyeron que en pacientes con hipogonadismo y disfunción eréctil leve o moderada se debe iniciar tratamiento sustitutivo con TST, y en las formas más graves de disfunción eréctil suele ser insuficiente, precisando asociar inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (132).

Nuestros resultados concuerdan con los descritos por Gil Salom y Martínez Jabaloyas, Kang y cols. en 2011. Cabe destacar que al realizar diferencias

según la gravedad de la disfunción eréctil, en nuestro estudio únicamente se encontraron diferencias en cifras de TST-T y TST-LC con la disfunción eréctil severa.

4.6. Niveles de hormonas sexuales y deseo sexual.

Encontramos cifras inferiores de TST-T y TST-LC con diferencias significativas en nuestro estudio en sujetos que refirieron disminución del deseo sexual, con respecto a los que no (ver *tabla 4.14* y *4.15*).

Tabla 4.14. Valores medios de TST-T según el deseo sexual e IC del 95% (ng/ml)

Deseo sexual mantenido	4,18 (3,99; 4,38)
Deseo sexual disminuido	3,84 (3,64; 4,05)

Tabla 4.15. Valores medios de TST-LC según el deseo sexual e IC del 95% (ng/ml)

Deseo sexual mantenido	0,07 (0,07; 0,08)
Deseo sexual disminuido	0,06 (0,06; 0,07)

Se desconoce exactamente la frecuencia de los pacientes que refieren disminución del deseo sexual y que presentan cifras de TST-T disminuidas en la literatura.

En 2006, Travison y cols.(133) realizaron un estudio basado en la muestra del MMAS (Massachusetts Male Aging Study) de 1632 varones entre 40-70 años para valorar la frecuencia de sujetos con cifras disminuidas de TST-T por debajo de 300 ng/dl de los que refirieron disminución del deseo sexual. Para valorar el deseo sexual se les realizaron 2 preguntas:

1º ¿Con qué frecuencia siente deseo sexual?

2º ¿Con qué frecuencia presenta fantasías o sueños eróticos?

A cada una de las respuestas le asignaron valor del 0 (ninguna) al 7 (más de 1 al día) y consideraron disminución del deseo sexual con puntuaciones por debajo de 7.

Únicamente el 23% de los sujetos con disminución de la libido tuvieron cifras de TST-T inferiores a 300 ng/dl (10,4 nmol/l) frente a un 10% que no tuvieron disminución de la libido, aunque encontraron diferencias significativas ($p < 0,02$) (133).

Ramasamy y cols. en 2014 (12) evaluaron la aparición de síntomas según las cifras de TST-T, el primer síntoma fue la disminución de la libido, seguido de la disminución de erecciones nocturnas, disfunción eréctil y disminución del vigor sexual (ver *tabla 4.16*)

Tabla 4.16. Cifras de TST-T a partir de las que aparecen los síntomas (12).

	nmol/l	ng/dl
↓ Libido	13	374
↓ Erecciones nocturnas	11	316,8
Disfunción eréctil	8,5	244,8
↓ Vigor sexual	8	230,4

En noviembre del 2017, Rizk y cols. (134) realizaron una revisión de lo publicado hasta la fecha acerca del papel de la TST en la función eréctil y la libido. El tratamiento con TST mejora la libido en varones con cifras disminuidas de TST (134).

Nuestros resultados concuerdan con los descritos por Travison (133), Ramasamy y cols.(12) encontrando cifras inferiores de testosterona en sujetos con disminución del deseo sexual.

4.7. Niveles de hormonas sexuales y cuestionario AMS.

En nuestro estudio no se encontró relación entre cifras de TST-T ni TST-LC disminuidas y cuestionario AMS con puntuaciones sugestivas de SDT.

El cuestionario AMS es el más empleado para valorar los síntomas del envejecimiento y cambios pre y post tratamiento sustitutivo con TST. En 2004 Moore y cols. establecieron según la opinión de urólogos expertos la sensibilidad de este cuestionario del 96% y especificidad del 30% (75). Ese

mismo año Sjoen y cols. publicaron un estudio para valorar la correlación entre cifras de TST-T, TST-L y TST-biodisponible según el cuestionario AMS, sin encontrar relación (76). En 2011 Kang y cols. evaluaron la relación entre cifras de TST-T, AMS e IIEF-6 en 134 pacientes. Sin encontrar relación entre cifras de TST-T y AMS. Sin embargo hallaron relación entre cifras de TST-T e IIEF-5 (124). En 2017, Panach Navarrete y cols. realizaron un estudio multicéntrico transversal observacional de 1112 pacientes con disfunción eréctil, objetivaron relación entre cuestionario AMS y niveles disminuidos de testosterona (<12 nmol/l), sin embargo concluyeron el estudio con que existía baja especificidad del cuestionario y la posible influencia de la patología relacionada con la edad, como la diabetes mellitus, dislipemia o hipertensión arterial entre otras (135).

La interpretación del cuestionario AMS es la siguiente:

- 17-26: Ausencia de severidad de los síntomas.
- 27-36: Síntomas leves.
- 37-49: Síntomas moderados.
- >50: Síntomas severos.

Por tanto nuestros resultados concuerdan con lo descrito por Sjoen, Moore, Kang y cols. parece que el cuestionario AMS no se relaciona con las cifras de TST, posiblemente sea debido a que la mayoría de cuestiones se relacionan con sintomatología general, que los pacientes lo consideran como parte del envejecimiento.

4.8. Establecimiento de cifras de normalidad

En nuestro estudio se establecieron los rangos de referencia por décadas de edad y se evaluaron las diferencias con respecto a la década de 20-30 años (ver *tabla 4.17.*). El calibrador utilizado en el laboratorio del HUMS está certificado por la IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine).

Tabla 4.17. Media e intervalo de confianza del 95% de TST-T por décadas de edad (ng/ml).

Años	Media (ng/ml)	IC (ng/ml)
20-30	4,99	2,22; 7,76
30-40	4,85	0,00; 9,92
40-50	4,38	1,48; 7,27
50-60	4,12	1,62; 6,62
60-70	3,8	1,48; 6,11
70-80	3,56	1,57; 5,55

Además se proponen cifras de normalidad por rangos de edad (décadas) incluyendo toda la muestra y también se plantean como rangos de normalidad global de la testosterona, teniendo en cuenta todas las edades con ausencia de comorbilidad, descartando sujetos con obesidad (IMC>30 kg/m²), hipertrigliceridemia (triglicéridos >175 mg/dl), hipertensión arterial, hiperglucemia (glucemia>100 mg/dl) y diabéticos.

La media y los intervalos de confianza del 95% individuales para los sujetos sin comorbilidad resultó: **4,74 ng/ml (1,95; 7,53)**. Por lo que se proponen **estos parámetros como rangos de normalidad en cifras de testosterona total**. Dado que de un sujeto al azar de la población, en un 95% de las ocasiones su TST-T estará en ese rango. Además cabe destacar que la media coincide con la media interindividual, 4,74 ng/ml, por lo que, consideramos que nuestra muestra es adecuada. Es ligeramente superior a las cifras consideradas en el laboratorio del Hospital Universitario Miguel Servet (1,75–7,81 ng/ml)

Para la TST-LC la media e intervalo de confianza del 95% individual resultó **0,08 ng/ml (0,03; 0,13)**. Y las cifras de normalidad para la TST-LC por décadas de edad se muestran en la *tabla 4.18*.

Tabla 4.18. Media e intervalo de confianza del 95% de TST-LC por décadas de edad (ng/ml)

Años	Media (ng/ml)	IC (ng/ml)
20-30	0,10	0,04; 0,16
30-40	0,08	0,04; 0,13
40-50	0,08	0,03; 0,13
50-60	0,07	0,04; 0,10
60-70	0,06	0,03; 0,09
70-80	0,06	0,03; 0,08

Para establecer los rangos de normalidad se ha tomado la media más el intervalo de confianza del 95%, para que en ese rango estén incluidos el 95% de los valores.

Existe discrepancia acerca de si el establecimiento de cifras de normalidad se debe realizar basándose en una muestra de sujetos sanos y jóvenes, o ajustada por edad, dada la variabilidad de cifras de testosterona tanto con la edad como por comorbilidades (obesidad, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia,...).

La necesidad del establecimiento de rango de referencia de un parámetro es esencial para diferenciar los sujetos sanos de aquellos con patología. En el caso de la testosterona, las cifras de normalidad nos permiten el diagnóstico del hipogonadismo. Se han publicado varios trabajos estableciendo niveles de referencia de testosterona (27, 33, 81, 136-138). Sin embargo el punto clave del establecimiento de cifras de normalidad de testosterona es conocer si se pueden generalizar a las diferentes poblaciones. La complejidad radica en la variación de las cifras según el laboratorio y la población de referencia, entre otros motivos.

En abril del 2017 Trivison y cols. (139) publicaron un artículo con el objetivo de armonizar las medidas de testosterona de diferentes estudios para la estandarización en la estimación de los rangos de referencia. Fue una iniciativa de la Endocrine Society donde se compararon hombres de

diferentes regiones de Estados Unidos y Europa, con el fin de generar un consenso, incluyeron sujetos de 4 estudios diferentes: FHS (Framingham Heart Study), EMEAS (European Male Aging Study), MrOS (Osteoporotic Fractures in Men Study) y SIBLOS (Sibling Study of Osteoporosis).

En este estudio se basaron en sujetos jóvenes y sanos para establecimiento de las cifras de normalidad, unificando resultados de los 4 estudios con un calibrador certificado por la CDC (Centers of Disease Control and prevention) de Atlanta.(139).

Primero establecieron distribución de la muestra por percentiles de 19 a 39 años, en hombres jóvenes no obesos (IMC<30 kg/m²), tal y como se muestra en la *tabla 4.19.* a continuación:

Tabla 4.19. Distribución de cifras de TST-T estandarizadas con CDC en hombres **no obesos** de 19 a 39 años (ng/dl) (139).

Percentil	Framingham Heart Study (N= 456)	SIBLOS Study (N= 729)	Combinados(N=1185)
2,5	265	264	264
97,5	923	916	916

Además establecieron la distribución por percentiles en hombres de 19 a 39 años incluyendo hombres obesos, como se puede observar en la *tabla 4.20.*

Tabla 4.20. Distribución de cifras de TST-T estandarizadas con CDC en hombres de 19 a 39 años (ng/dl) (139).

Percentil	Framingham Heart Study (N= 456)	SIBLOS Study (N= 729)	Combinados(N=1185)
2,5	209	250	228
97,5	883	906	895

También establecen la distribución por décadas de edad en hombres no obesos (*tabla 4.21.*) y rangos de referencia por edades en todos los hombres (*tabla 4.22.*)

Tabla 4.21. Distribución de cifras de TST-T por décadas de edad en **no obesos** (ng/dl) (139).

Percentil (2,5;97,5)	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
EMAS	232; 928	210;962	234; 990	167; 895	x
FHS	213; 863	214; 900	214; 863	192; 948	x
MrOS	x	x	243; 1044	196; 929	14; 964
SIBLOS	244; 976	x	x	x	x

Tabla 4.22. Distribución de cifras de TST-T por décadas de edad (ng/dl) (139).

Percentil (2,5;97,5)	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
EMAS	204; 904	198; 942	180; 952	79; 876	x
FHS	203;850	181;796	189; 822	155; 916	x
MrOS	x	x	203; 957	177; 909	15; 955
SIBLOS	208; 947	x	x	x	x

Travison y cols. establecieron un modelo de estimación de cifras de TST-T basándose en los 4 estudios FHS (Framingham Heart Study), EMEAS (European Male Aging Study), MrOS (Osteoporotic Fractures in Men Study) y SIBLOS (Sibling Study of Osteoporosis) en hombres no obesos (*tabla 4.20*) y en todos los hombres (*tabla 4.21*). Describieron los datos por percentiles, se exponen a continuación los que consideran como límites de normalidad (*tablas 4.23 y 4.24*). De esta manera se incluyen las cifras incluidas entre los percentiles 2,5 y 97,5.

Tabla 4.23. Modelo de estimación de cifras de TST-T por décadas de edad (ng/dl) en hombres **no obesos**.

Percentil (2,5;97,5)	19-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
2,5	267	235	219	218	218	157
97,5	929	929	929	929	926	913

Tabla 4.24. Modelo de estimación de cifras de TST-T por décadas de edad (ng/dl).

Percentil (2,5;97,5)	19-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
2,5	229	208	192	190	190	119
97,5	902	902	902	902	902	902

En nuestro estudio en lugar de establecer las cifras de normalidad con percentiles, se empleó el intervalo de confianza del 95%. A continuación se exponen de nuevo en la *tabla 4.25.* nuestras cifras de referencia por década incluyendo toda la muestra.

Tabla 4.25. Cifras propuestas en nuestro estudio de cifras de TST-T por décadas de edad (ng/dl).

IC (95%)	20-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
Límite inferior	222	0	148	162	148	157
Límite superior	776	992	727	662	611	555

En el estudio de Trivison y cols. unificaron las décadas 20-30 con 30-40, resultando cifras ligeramente superiores a las de nuestro estudio: 229-902 ng/dl frente 222-776 ng/dl. En el resto de décadas también presentaron el límite inferior ligeramente superior al de nuestra muestra, como se puede observar en las *tablas 4.24 y 4.25.* Con respecto al límite superior en el modelo de estimación de Trivison y cols. resultó siempre el mismo (902 ng/dl), mientras que en nuestra muestra fue decreciendo con la edad, como es esperable según la literatura.

Cabe destacar que el laboratorio es diferente y que la calibración se ha realizado por dos entidades diferentes. En el estudio de Trivison y cols. se realizó con un calibrador certificado por la CDC (Centers of Disease Control and prevention) de Atlanta (139). Y en nuestro estudio por un calibrador certificado por la IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine).

Existe discrepancia acerca de si el establecimiento de cifras de normalidad se debe realizar basándose en una muestra de sujetos sanos y jóvenes, o ajustada por edad. También es muy discutido si en la muestra se debe incluir a toda la población o únicamente sujetos sanos. Existen múltiples estudios publicados en los que se observa alteración de cifras de TST en pacientes obesos o con comorbilidad (17-19, 70, 80, 86, 111, 140-143).

Dada la variabilidad entre laboratorios, el desconocimiento de las variaciones de TST según área geográfica, consideramos adecuado establecer cifras de referencia por laboratorio de TST-T.

Acerca de la muestra incluida para establecer rangos de normalidad es discutida, en nuestro estudio hemos considerado establecimiento de rangos de referencia globales en sujetos sin comorbilidad, sin tener en cuenta la edad. Y por otra parte, se han establecido rangos de referencia por década de edad incluyendo sujetos con patología. Además es importante la valoración de la TST-LC como hemos descrito previamente por lo que también se deberían establecer cifras de referencia de TST-LC.

Capítulo 5

Conclusiones

1. TESTOSTERONA TOTAL:

- Las cifras de normalidad de TST-T en nuestro estudio son: 1,95-7,53 ng/ml.
- La TST-T está significativamente disminuida con la edad, principalmente a partir de la década 50-60.
- La TST-T se correlaciona inversamente con perímetro abdominal, sobrepeso, obesidad, dislipemia, diabetes mellitus, síndrome metabólico, hipertrigliceridemia e hiperglucemia; y directamente con HDL-colesterol.
- La TST-T está significativamente disminuida en varones con disminución del deseo sexual y en sujetos con disfunción eréctil severa.

2. TESTOSTERONA LIBRE CALCULADA:

- Las cifras de normalidad de TST-LC en nuestro estudio son 0,03-0,13 ng/ml.
- La TST-LC disminuye significativamente con la edad, y lo hace antes que la TST-T, desde la década de los 30-40.
- La TST-LC se correlaciona inversamente con el perímetro abdominal, sobrepeso, obesidad, dislipemia, diabetes mellitus, evento cardio-vascular, tabaquismo, síndrome metabólico, hipertrigliceridemia e hiperglucemia; y directamente con HDL-colesterol.

- La TST-LC está significativamente disminuida en sujetos con descenso del deseo sexual y en varones con disfunción eréctil severa.

3. PROTEINA TRANSPORTADORA DE HORMONAS SEXUALES:

- La SHBG aumenta con la edad, principalmente a partir de la década 60-70.
- La SHBG está significativamente disminuida en varones con obesidad.

Referencias

1. Audi L, Martin T, Torres E, Alfayate R. Diagnóstico de laboratorio en Endocrinología: Pruebas del eje gonadotropo en el varón. 2015. 86-94 .
2. Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A. Campbell-Walsh Urología. 10^a ed: vol 1: Panamericana; 2015.
3. Baker HWG, Santen RJ, Burger HG, Dekretser DM, Hudson B, Pepperell RJ, et al. Rhythms in secretion of gonadotropins and gonadal steroids. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1975;6(5):793-801.
4. Mulligan T, Iranmanesh A, Gheorghiu S, Godschalk M, Veldhuis JD. Amplified nocturnal luteinizing hormone (LH) secretory burst frequency with selective attenuation of pulsatile (but not basal) testosterone secretion in healthy aged men: possible Leydig cell desensitization to endogenous LH signaling: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(10):3025-31.
5. Bjorn Dahl L, Giwercman A, Tournaye H, Weidner W. *Clinical Andrology. EAU/ESAU Course Guidelines*. 2010.
6. Mas M. Evaluación de la testosterona plasmática en el varón. Lo que se debe medir y lo que no. *Revista Internacional de Andrología*. 2008;6(2):101-14.
7. Vermeulen A, Kaufman JM. Diagnosis of hypogonadism in the aging male. *Aging Male*. 2002;5(3):170-6.
8. Kacker R, Hornstein A, Morgentaler A. Free testosterone by direct and calculated measurement versus equilibrium dialysis in a clinical population. *Aging Male*. 2013;16(4):164-8.
9. Rosner W, Vesper H. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4542-8.
10. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S, Punab M. *Guidelines on Male Hypogonadism*. 2015.

11. Coulter B. Access testosterone. Exceptional diagnostics for reproductive state management. 2009.
12. Ramasamy R, Wilken N, Scovell JM, Kovac JR, Lipshultz LI. Hypogonadal Symptoms Are Associated With Different Serum Testosterone Thresholds in Middle-aged and Elderly Men. *Urology*. 2014;84(6):1378-82.
13. Lunenfeld B, 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. *The Aging Male*. 2005;8(2):59-74.
14. Le M, Flores D, May D, Gourley E, Nangia AK. Current Practices of Measuring and Reference Range Reporting of Free and Total Testosterone in the United States. *Journal of Urology*. 2016;195(5):1556-61.
15. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RN , Bolla M , van Casteren NJ, et al. Guidelines on prostate cancer.2018.
16. Vermeulen A. The male climacterium. *Ann Med*. 1993;25(6):531-4.
17. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism*. 1997;46(4):410-3.
18. Shi Z, Araujo AB, Martin S, O'Loughlin P, Wittert GA. Longitudinal changes in testosterone over five years in community-dwelling men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3289-97.
19. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(2):724-31.
20. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3666-72.
21. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in

- middle-aged and older men: Estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(12):5920-6.
22. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(11):4241-7.
23. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, Lee DM, Silman AJ, Finn JD, et al. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1810-8.
24. Rodríguez Tolrà J, Domínguez García A, Torremadé Barreda J, Rodríguez Pérez D, Franco Miranda E. Importancia de la testosterona libre calculada en el diagnóstico del síndrome de déficit de testosterona. *Revista Internacional de Andrología*. 2016;14(4):85-8.
25. Ramasamy R, Golan R, Wilken N, Scovell JM, Lipshultz LI. Association of Free Testosterone With Hypogonadal Symptoms in Men With Near-normal Total Testosterone Levels. *Urology*.86(2):287-90.
26. Antonio L, Wu FC, O'Neill TW, Pye SR, Ahern TB, Laurent MR, et al. Low Free Testosterone Is Associated with Hypogonadal Signs and Symptoms in Men with Normal Total Testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2647-57.
27. Shen X, Wang R, Yu N, Shi Y, Li H, Xiong C, et al. Reference Ranges and Association of Age and Lifestyle Characteristics with Testosterone, Sex Hormone Binding Globulin, and Luteinizing Hormone among 1166 Western Chinese Men. *PLoS One*. 2016;11(10) :e0164116.
28. Cooper LA, Page ST, Amory JK, Anawalt BD, Matsumoto AM. The association of obesity with sex hormone-binding globulin is stronger than the association with ageing - implications for the interpretation of total testosterone measurements. *Clinical Endocrinology*. 2015;83(6):828-33.
29. Guay A, 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. *The Journal of Sexual Medicine*. 2007;4(4):1046-55.

30. Lauer MS, Fontanarosa PB. Updated guidelines for cholesterol management. *Jama*. 285. United States.2001: 2508-9.

31. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80.

32. Decaroli MC, Rochira V. Aging and Sex Hormones in Males. *Virulence*. 2016.

33. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, Travison TG, Coviello A, Orwoll E, 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. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(8):2430-9.

34. Schwartz ID, Root AW. The Klinefelter syndrome of testicular dysgenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1991;20(1):153-63.

35. Nord C, Bjoro T, Ellingsen D, Mykletun A, Dahl O, Klepp O, et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol*. 2003;44(3):322-8.

36. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol*. 2005;48(1):1-4.

37. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol*. 2009;55(1):121-30.

38. Nieschlag E, Hermann M, Nieschlag S. *Andrology: Disorders at testicular level*. 3rd ed: Springer; 2010.

39. Huggins C, Hodges C. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase on metastatic carcinoma

of the prostate. *Cancer Res* 1941. 293–7.

40. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2560-75.

41. Ory J. Testosterone Therapy In Patients With Treated and Untreated Prostate Cancer: Impact on Oncologic Outcomes. 2016;196(4):1082-9.

42. Kaplan AL, Hu JC, Morgentaler A, Mulhall JP, Schulman CC, Montorsi F. Testosterone Therapy in Men With Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016;69(5):894-903.

43. Boyle P, Koechlin A, Bota M, d'Onofrio A, Zaridze DG, Perrin P, et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate-specific antigen (PSA) level: a meta-analysis. *Bju International*. 2016;118(5):731-41.

44. Thomas SR, Evans PJ, Holland PA, Biswas M. Invasive breast cancer after initiation of testosterone replacement therapy in a man: a warning to endocrinologists. *Endocr Pract*. 2008;14(2):201-3.

45. Medras M, Filus A, Jozkow P, Winowski J, Sicinska-Werner T. Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;96(3):263-5.

46. Molina FD, Suman M, de Carvalho TBO, Piatto VB, Taboga SR, Maniglia JV, et al. Evaluation of testosterone serum levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2011;77(1):88-95.

47. Wittert G. The relationship between sleep disorders and testosterone in men. *Asian Journal of Andrology*. 2014;16(2):262-5.

48. Jungwirth A, Diemer T, Dohle G, Giwercman A, Kopa Z, Krausz C, et al. Guidelines on male infertility. 2015.

49. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, Kannel WB. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease: the Framingham study: a 34-year follow-up. *Am Heart J*. 1994;127(3):674-82.

50. Boffetta P, Islami F, Vedanthan R, Pourshams A, Kamangar F, Khademi H, et al. A U-shaped relationship between haematocrit and mortality in a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2013;42(2):601-15.
51. Baillargeon J, Urban RJ, Morgentaler A, Glueck CJ, Baillargeon G, Sharma G, et al. Risk of Venous Thromboembolism in Men Receiving Testosterone Therapy. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(8):1038-45.
52. Saad F, Aversa A, Isidori AM, Zafalon L, Zitzmann M, Gooren L. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(5):675-85.
53. Snyder P, Bhasin S, Cunningham G, Matsumoto A, Stephens-Shields A, Cauley J, et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med.* 2016;374(7):611-24.
54. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, van Beek EJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J.* 2006;27(1):57-64.
55. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *European Journal of Endocrinology.* 2013;168(3):445-55.
56. Coviello AD, Haring R, Wellons M, Vaidya D, Lehtimaki T, Keildson S, et al. A genome-wide association meta-analysis of circulating sex hormone-binding globulin reveals multiple Loci implicated in sex steroid hormone regulation. *PLoS Genet.* 2012;8(7):e1002805.
57. Seftel A. How Best to Measure and Test for Androgen Deficiency. *Journal of Urology.* 2016;195(5):1329-30.
58. Li JY, Li XY, Li M, Zhang GK, Ma FL, Liu ZM, et al. Decline of serum levels of free testosterone in aging healthy Chinese men. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male.* 2005;8(3-4):203-6.

59. Liu Z, Liu J, Shi X, Wang L, Yang Y, Tao M. Dynamic alteration of serum testosterone with aging: a cross-sectional study from Shanghai, China. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015; 13:111.
60. Antonio L, Wu FCW, O'Neill TW, Pye SR, Ahern TB, Laurent MR, et al. Low Free Testosterone Is Associated with Hypogonadal Signs and Symptoms in Men with Normal Total Testosterone. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(7):2647-57.
61. Svartberg J, Midtby M, Bonna KH, Sundsfjord J, Joakimsen RM, Jorde R. The associations of age, lifestyle factors and chronic disease with testosterone in men: the Tromso Study. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(2):145-52.
62. Corona G, Rastrelli G, Maggi M. Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: Systematic review and meta-analysis of TRT outcomes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;27(4):557-79.
63. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(6):2536-59.
64. Khaw KT, Barrett-Connor E. Endogenous sex hormones, high density lipoprotein cholesterol, and other lipoprotein fractions in men. *Arterioscler Thromb*. 1991;11(3):489-94.
65. Haffner SM, Mykkanen L, Valdez RA, Katz MS. Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(6):1610-5.
66. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A, Glynn NW, Gutai JP, Kuller LH. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men. A 13-year follow-up of former Multiple Risk Factor Intervention Trial participants. *Am J Epidemiol*. 1997;146(8):609-17.
67. Agledahl I, Skjaerpe PA, Hansen JB, Svartberg J. Low serum testosterone in men is inversely associated with non-fasting serum

- triglycerides: the Tromso study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18(4):256-62.
68. Makinen JI, Perheentupa A, Irjala K, Pollanen P, Makinen J, Huhtaniemi I, et al. Endogenous testosterone and serum lipids in middle-aged men. *Atherosclerosis.* 2008;197(2):688-93.
69. Martinez-Jabaloyas JM, Queipo-Zaragoza A, Pastor-Hernandez F, Gil-Salom M, Chuan-Nuez P. Testosterone levels in men with erectile dysfunction. *BJU Int.* 2006;97(6):1278-83.
70. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(5):1821-6.
71. Traish A. Testosterone therapy in men with testosterone deficiency: Are we beyond the point of no return? *Investigative and Clinical Urology.* 2016;57(6):384-400.
72. Morgentaler A, Zitzmann M, Traish AM, Fox AW, Jones TH, Maggi M, et al. Fundamental Concepts Regarding Testosterone Deficiency and Treatment: International Expert Consensus Resolutions. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(7):881-96.
73. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997;49(6):822-30.
74. Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, Moncada I, Salonia A. Guidelines on male sexual dysfunction. 2015.
75. Moore C, Huebler D, Zimmermann T, Heinemann LA, Saad F, Thai DM. The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol.* 2004;46(1):80-7.
76. T'Sjoen G, Goemaere S, De Meyere M, Kaufman JM. Perception of males' aging symptoms, health and well-being in elderly community-dwelling men is not related to circulating androgen levels. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29(2):201-14.

77. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism*. 2000;49(9):1239-42.
78. Hollander N, Hollander VP. The microdetermination of testosterone in human spermatic vein blood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1958;18(9):966-71.
79. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(5):1016-25.
80. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: Longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(2):589-98.
81. Tennekoon KH, Karunanayake EH. Serum FSH, LH, and testosterone concentrations in presumably fertile men: effect of age. *Int J Fertil*. 1993;38(2):108-12.
82. Vermeulen A, Goemaere S, Kaufman JM. Testosterone, body composition and aging. *J Endocrinol Invest*. 1999;22(5 Suppl):110-6.
83. Martínez Jabaloyas JM, Queipo Zaragoza A, Ferrandis Cortes C, Queipo Zaragoza JA, Gil Salom M, Chuan Nuez P. Cambios en las hormonas sexuales en varones mayores de 50 años: Prevalencia de niveles bajos de testosterona y factores de riesgo. *Actas Urológicas Españolas*. 2008;32:603-10.
84. Van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3276-82.
85. Strain GW, Zumoff B, Kream J, Strain JJ, Deucher R, Rosenfeld RS, et al. Mild Hypogonadotropic hypogonadism in obese men. *Metabolism*. 1982;31(9):871-5.

86. Mohr BA, Bhasin S, Link CL, O'Donnell AB, McKinlay JB. The effect of changes in adiposity on testosterone levels in older men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(3):443-52.
87. Whitsel EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, Anawalt BD, Siscovick DS. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. *Am J Med.* 2001;111(4):261-9.
88. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, Tracz MJ, Bolona ER, Sideras K, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(1):29-39.
89. Oskui PM, French WJ, Herring MJ, Mayeda GS, Burstein S, Kloner RA. Testosterone and the Cardiovascular System: A Comprehensive Review of the Clinical Literature. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease.* 2013;2(6):e000272.
90. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One.* 2014;9(1):e85805.
91. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(3):280-93.
92. Haring R, Baumeister SE, Volzke H, Dorr M, Felix SB, Kroemer HK, et al. Prospective association of low total testosterone concentrations with an adverse lipid profile and increased incident dyslipidemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18(1):86-96.
93. S Janowsky J, Janowsky JS. Thinking with your gonads: testosterone and cognition. *Trends Cogn Sci* 10. 2006; 10 (2): 77-82.
94. Pintana H, Chattipakorn N, Chattipakorn S. Testosterone deficiency, insulin-resistant obesity and cognitive function. *Metabolic Brain Disease.* 2015;30(4):853-76.

95. Fernandez-Miro M, Chillaron JJ, Pedro-Botet J. [Testosterone deficiency, metabolic syndrome and diabetes mellitus]. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(2):69-73.
96. Grossmann M, Hoermann R, Wittert G, Yeap BB. Effects of testosterone treatment on glucose metabolism and symptoms in men with type 2 diabetes and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clinical Endocrinology*. 2015;83(3):344-51.
97. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *International Journal of Clinical Practice*. 2006;60(7):762-9.
98. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5462-8.
99. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(11):1451-7.
100. Srinath R, Gottesman RF, Hill Golden S, Carson KA, Dobs A. Association Between Endogenous Testosterone and Cerebrovascular Disease in the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Stroke*. 2016;47(11):2682-8.
101. Svartberg J, Jorde R. Endogenous testosterone levels and smoking in men. The fifth Tromso study. *Int J Androl*. 2007;30(3):137-43.
102. Al-Matubsi HY, Kanaan RA, Hamdan F, Salim M, Oriquat GA, Al Hanbali OA. Smoking practices in Jordanian people and their impact on semen quality and hormonal levels among adult men. *Cent Eur J Public Health*. 2011;19(1):54-9.
103. Wang W, Yang X, Liang J, Liao M, Zhang H, Qin X, et al. Cigarette smoking has a positive and independent effect on testosterone levels. *Hormones (Athens)*. 2013;12(4):567-77.

104. Jeng HA, Chen YL, Kantaria KN. Association of cigarette smoking with reproductive hormone levels and semen quality in healthy adult men in Taiwan. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2014;49(3):262-8.
105. Zhao J, Leung JYY, Lin SL, Schooling CM. Cigarette smoking and testosterone in men and women: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Preventive Medicine.* 2016;85:1-10.
106. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyysönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, et al. The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):712-9.
107. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):843-50.
108. Yassin AA, Haffeejee M. Testosterone depot injection in male hypogonadism: a critical appraisal. *Clinical Interventions in Aging.* 2007;2(4):577-90.
109. Traish AM, Guay A, Feeley R, Saad F. The dark side of testosterone deficiency: I. Metabolic syndrome and erectile dysfunction. *J Androl.* 2009;30(1):10-22.
110. Somani B, Khan S, Donat R. Screening for metabolic syndrome and testosterone deficiency in patients with erectile dysfunction: results from the first UK prospective study. *BJU Int.* 2010;106(5):688-90.
111. Corona G, Rastrelli G, Morelli A, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. Hypogonadism and metabolic syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2011;34(7):557-67.
112. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Frajese G, Isidori A, et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3673-80.

113. Isidori AM, Strollo F, More M, Caprio M, Aversa A, Moretti C, et al. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1954-62.
114. Corona G, Mannucci E, Schulman C, Petrone L, Mansani R, Cilotti A, et al. Psychobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction. *Eur Urol.* 2006;50(3):595-604.
115. Garcia-Cruz E, Leibar-Tamayo A, Romero J, Piqueras M, Luque P, Cardenosa O, et al. Metabolic syndrome in men with low testosterone levels: relationship with cardiovascular risk factors and comorbidities and with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2013;10(10):2529-38.
116. Wickramatilake CM, Mohideen MR, Pathirana C. Association of metabolic syndrome with testosterone and inflammation in men. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015;76(3):260-3.
117. Sanchez E, Pastuszak AW, Khera M. Erectile dysfunction, metabolic syndrome, and cardiovascular risks: facts and controversies. *Translational Andrology and Urology.* 2017;6(1):28-36.
118. Zmuda JM, Thompson PD, Winters SJ. Exercise increases serum testosterone and sex hormone-binding globulin levels in older men. *Metabolism.* 1996;45(8):935-9.
119. Hackney AC, Fahrner CL, Gullledge TP. Basal reproductive hormonal profiles are altered in endurance trained men. *J Sports Med Phys Fitness.* 1998;38(2):138-41.
120. Willoughby DS, Taylor L. Effects of sequential bouts of resistance exercise on androgen receptor expression. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(9):1499-506.
121. Hawkins VN, Foster-Schubert K, Chubak J, Sorensen B, Ulrich CM, Stanczyk FZ, et al. Effect of Exercise on Serum Sex Hormones in Men: A 12-Month Randomized Clinical Trial. *Medicine and science in sports and exercise.* 2008;40(2):223-33.

122. Yassin AA, Saad F. Treatment of sexual dysfunction of hypogonadal patients with long-acting testosterone undecanoate (Nebido). *World J Urol.* 2006;24(6):639-44.
123. Salom MG, Jabaloyas JM. Testosterone deficit syndrome and erectile dysfunction. *Arch Esp Urol.* 2010;63(8):663-70.
124. Kang JI, Ham BK, Oh MM, Kim JJ, Moon DG. Correlation between Serum Total Testosterone and the AMS and IIEF Questionnaires in Patients with Erectile Dysfunction with Testosterone Deficiency Syndrome. *Korean Journal of Urology.* 2011;52(6):416-20.
125. Traish AM, Goldstein I, Kim NN. Testosterone and Erectile Function: From Basic Research to a New Clinical Paradigm for Managing Men with Androgen Insufficiency and Erectile Dysfunction. *European urology.* 2007;52(1):54-70.
126. Traish AM, Park K, Dhir V, Kim NN, Moreland RB, Goldstein I. Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology.* 1999;140(4):1861-8.
127. Suzuki N, Sato Y, Hisasue S, Kato R, Suzuki K, Tsukamoto T. Effect of testosterone on intracavernous pressure elicited with electrical stimulation of the medial preoptic area and cavernous nerve in male rats. *J Androl.* 2007;28(2):218-22.
128. Garban H, Marquez D, Cai L, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Restoration of normal adult penile erectile response in aged rats by long-term treatment with androgens. *Biol Reprod.* 1995;53(6):1365-72.
129. Marin R, Escrig A, Abreu P, Mas M. Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. *Biol Reprod.* 1999;61(4):1012-6.
130. Jain P, Rademaker AW, McVary KT. Testosterone supplementation for erectile dysfunction: results of a meta-analysis. *J Urol.* 2000;164(2):371-5.
131. Corona G, Isidori AM, Buvat J, Aversa A, Rastrelli G, Hackett G, et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. *J Sex Med.* 2014;11(6):1577-92.

132. Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *Eur Urol.* 2017. 72(6): 1000-1011.
133. Travison TG, Morley JE, Araujo AB, O'Donnell AB, McKinlay JB. The Relationship between Libido and Testosterone Levels in Aging Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006;91(7):2509-13.
134. Rizk PJ, Kohn TP, Pastuszak AW, Khera M. Testosterone therapy improves erectile function and libido in hypogonadal men. *Curr Opin Urol.* 2017;27(6):511-5.
135. Panach-Navarrete J, Martinez-Jabaloyas JM. The influence of comorbidities on the aging males symptoms scale in patients with erectile dysfunction. *Aging Male.* 2017;20(3):146-52.
136. Boyce MJ, Baisley KJ, Clark EV, Warrington SJ. Are published normal ranges of serum testosterone too high? Results of a cross-sectional survey of serum testosterone and luteinizing hormone in healthy men. *BJU Int.* 2004;94(6):881-5.
137. Salameh WA, Redor-Goldman MM, Clarke NJ, Reitz RE, Caulfield MP. Validation of a total testosterone assay using high-turbulence liquid chromatography tandem mass spectrometry: total and free testosterone reference ranges. *Steroids.* 2010;75(2):169-75.
138. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Handelsman DJ, Hankey GJ, Norman PE, et al. Reference ranges and determinants of testosterone, dihydrotestosterone, and estradiol levels measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry in a population-based cohort of older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):4030-9.
139. Travison TG, Vesper HW, Orwoll E, Wu F, Kaufman JM, Wang Y, et al. Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(4):1161-73.

140. Deutschbein T, Mann K, Petersenn S. Total Testosterone and Calculated Estimates for Free and Bioavailable Testosterone: Influence of Age and Body Mass Index and Establishment of Sex-Specific Reference Ranges. *Hormone and Metabolic Research*. 2015;47(11):846-54.
141. Kupelian V, Shabsigh R, Travison TG, Page ST, Araujo AB, McKinlay JB. Is There a Relationship Between Sex Hormones and Erectile Dysfunction? Results From the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of Urology*.176(6):2584-8.
142. Travison TG, Araujo AB, Kupelian V, O'Donnell AB, McKinlay JB. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):549-55.
143. Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int J Androl*. 2009;32(6):587-98.
144. Cappelleri JC, Rosen RC, Smith MD, Mishra A, Osterloh IH. Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function. *Urology*. 1999;54(2):346-51.

Anexos

Anexo 1: Consentimiento informado



Pº Isabel la Católica, 1-3
50009 ZARAGOZA

Apellidos.....

Nombre.....

Fecha de nacimiento.....

Nº Historia.....

Teléfono.....

CONSENTIMIENTO INFORMADO

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

(De acuerdo con el Anexo XIV del Comité ético de Investigación Clínica de Aragón)

1.- CONSIDERACIONES GENERALES

Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para su participación en este proyecto de investigación. Eso significa que nos autoriza a realizar aquellos procedimientos necesarios para llevar a cabo el estudio.

Su participación es voluntaria y usted podrá revocar este consentimiento cuando lo desee. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.

Diganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.

2.- PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Determinación de niveles de testosterona libre y total en población aragonesa: establecimiento de parámetros de normalidad.

3.- OBJETIVO, MÉTODOS A UTILIZAR

El objetivo de este estudio será medir cifras de testosterona total y libre en sujetos sanos. Además, trataremos de recoger antecedentes médicos de interés y se complementará la información con cuestionarios validados. Con todo ello, buscaremos establecer los parámetros de normalidad de cifras de testosterona en nuestro medio según los diferentes rangos de edad, e intentaremos relacionar las cifras con diferentes entidades como el síndrome metabólico o la disfunción eréctil entre otros, así como correlacionar las cifras con los niveles de colesterol.

4.- PROCEDIMIENTOS A LOS QUE SE VA A SOMETER

Cuestionarios

Obtención de muestras biológicas sanguíneas

Cuestionarios

He sido informado de que se me entregarán dos cuestionarios: IIEF-6 y AMS. En estos cuestionarios así como el resto de información su identidad será preservada.

Extracción de muestras biológicas sanguíneas

He sido informado de que se me realizará la extracción de sangre con el objeto de tomar una muestra que será utilizada en este estudio o en otros, siempre de acuerdo con las regulaciones y normas éticas vigentes. De igual modo he sido informado que aunque, en la actualidad, esta investigación puede no proporcionar información útil para mí o mi familia, puede proporcionarla en un futuro.

Cómo se realiza:

Se procederá a la extracción de muestra de sangre periférica por venopunción, que se practicará en cualquier punto de extracción. De forma adicional, es posible que otras muestras biológicas se obtengan por procedimientos específicos.

Qué efectos le producirá:

1. Venopunción:

Ligero dolor tras la inserción de la aguja. En algunos casos puede aparecer sensación de mareo o desmayo, por lo que se recomienda estar sentado o tumbado, si es necesario, durante la extracción. Aparición de un ligero hematoma, que se evitará aplicando una presión adecuada tras la punción venosa.

Qué beneficios obtendrá:

El estudio aportará información que ayude a establecer los rangos de normalidad de cifras de testosterona en nuestra comunidad.

Otras alternativas disponibles: no existen

Qué riesgos tiene:

Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención. Los más frecuentes son los derivados de la punción venosa y de la obtención de otros tipos de muestras biológicas.

Este procedimiento: No conlleva riesgos importantes para su salud

Otros procedimientos para los que pedimos su consentimiento

En algunos casos es necesaria más información que no ha sido recogida durante la consulta de Urología. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse

para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

5.- USO DE LOS DATOS DERIVADOS DEL ESTUDIO

Los datos derivados del estudio sólo se utilizarán para fines científicos o docentes.

Le informamos de que los datos de carácter personal recabados, serán incorporados a un fichero titularidad de FUNDACION UNIVERSIDAD SAN JORGE, necesario para la correcta gestión de la Tesis Doctoral "Determinación de niveles de testosterona libre y total en población aragonesa: establecimiento de parámetros de normalidad". Asimismo, le informamos de que solo se recogerán los datos estrictamente necesarios para la realización del mismo y que éstos no se comunicarán a terceros ajenos a la Tesis Doctoral, salvo en los supuestos legalmente previstos.

De acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, en cualquier momento usted puede ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, enviando una solicitud por escrito acompañada de una fotocopia de documento oficial que lo identifique a la Universidad San Jorge, Autovía A-23 Zaragoza- Huesca, km. 299, 50830- Villanueva de Gállego (Zaragoza).

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto de investigación:

Determinación de niveles de testosterona libre y total en nuestra población: establecimiento de parámetros de normalidad

Yo,

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He sido informado de forma clara, precisa y suficiente de los extremos que afectan a los datos personales que se contienen en este consentimiento y en la ficha o expediente que se abra para la realización del Proyecto de investigación.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Sí / No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera.
- 2) sin tener que dar explicaciones.
- 3) sin que esto repercuta sobre mi persona.

Sí / No

A continuación se detallan los supuestos en los que usted puede manifestar su negativa al tratamiento, uso y publicación de sus datos personales, muestras biológicas y cuestionarios recabados para la realización del Proyecto citado, según ha sido debidamente informado, los cuales están incorporados a un fichero titularidad de la FUNDACION UNIVERSIDAD SAN JORGE con la única finalidad del correcto desarrollo del presente Proyecto de Investigación:

- Si lleva a cabo la marcación de ésta casilla, usted presta consentimiento al tratamiento de sus datos personales, muestras biológicas y cuestionarios con fines estadísticos y científicos, lo cual se llevará a cabo mediante procesos adecuados de disociación de datos que impidan su identificación.
- Si lleva a cabo la marcación de ésta casilla, usted presta consentimiento al tratamiento de sus datos personales, muestras biológicas y cuestionarios con fines de investigación, lo cual se llevará a cabo siempre mediante procesos adecuados de disociación de los datos que impidan su identificación.
- Si lleva a cabo la marcación de ésta casilla, usted presta consentimiento a la publicación de los resultados de investigación, resultados estadísticos o científicos, publicación que únicamente reflejará datos disociados que no permitan la identificación de los participantes en el Proyecto de Investigación.
- Si lleva a cabo la marcación de ésta casilla, usted presta consentimiento al tratamiento de sus datos personales, muestras biológicas y cuestionarios con fines

docentes, lo cual se llevará a cabo siempre mediante procesos adecuados de disociación de los datos que impidan su identificación.

Si lleva a cabo la marcación de ésta casilla, usted presta consentimiento a ser contactado telefónicamente para obtener más información.

Si lleva a cabo la marcación de ésta casilla, usted presta consentimiento al uso de la información obtenida durante la realización del Estudio, para fines docentes de difusión del conocimiento científico del presente Proyecto de Investigación.

Si lleva a cabo la marcación de ésta casilla, usted presta a que sus datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro con la única finalidad de la realización del presente Proyecto, de conformidad con la normativa vigente en materia de Protección de Datos.

Si lleva a cabo la marcación de ésta casilla, usted presta consentimiento a que las muestras derivadas de este estudio sean utilizadas en futuras investigaciones relacionadas con ésta.

Con la firma del presente documento, y si realiza la marcación de las casillas correspondientes, usted otorga consentimiento al tratamiento de los datos personales, muestras biológicas, exámenes físicos y cuestionarios que nos ha proporcionado como participante en el Proyecto "Determinación de niveles de testosterona libre y total en población aragonesa: establecimiento de parámetros de normalidad", consentimiento que podrá ser revocado en cualquier momento sin que de ello se deriva consecuencia alguna para usted.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: SÍ NO

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante y fecha
y fecha

Firma del investigador

Anexo 2: Cuestionario IIEF-6 (144)Paciente: Fecha:

1. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia fue Vd. capaz de lograr cierta erección durante la actividad sexual?
 - 0 No actividad sexual.
 - 1 Nunca o casi nunca.
 - 2 Pocas veces (menos de la mitad).
 - 3 Algunas veces (la mitad de las veces).
 - 4 Muchas veces (más de la mitad).
 - 5 Casi siempre o siempre.

2. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia sus erecciones fueron lo suficientemente firmes para realizar la penetración?
 - 0 No actividad sexual.
 - 1 Nunca o casi nunca.
 - 2 Pocas veces (menos de la mitad).
 - 3 Algunas veces (la mitad de las veces).
 - 4 Muchas veces (más de la mitad).
 - 5 Casi siempre o siempre.

3. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia fue capaz de penetrar a su pareja?
 - 0 No actividad sexual.
 - 1 Nunca o casi nunca.
 - 2 Pocas veces (menos de la mitad).
 - 3 Algunas veces (la mitad de las veces).
 - 4 Muchas veces (más de la mitad).
 - 5 Casi siempre o siempre.

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia fue capaz de mantener la erección después de penetrar a su pareja?
 - 0 No actividad sexual.
 - 1 Nunca o casi nunca.

- 2 Pocas veces (menos de la mitad).
 - 3 Algunas veces (la mitad de las veces).
 - 4 Muchas veces (más de la mitad).
 - 5 Casi siempre o siempre.
5. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto le costó mantener la erección hasta el final del acto sexual?
- 0 No intenté el sexual.
 - 1 Extremadamente difícil.
 - 2 Muy difícil.
 - 3 Difícil.
 - 4 Algo difícil.
 - 5 No tuve ninguna dificultad.
6. Durante las 4 últimas semanas, ¿cómo evaluaría su confianza en poder conseguir y mantener una erección?
- 0 No intenté relación sexual.
 - 1 Muy baja
 - 2 Baja
 - 3 Moderada
 - 4 Alta
 - 5 Muy alta

PUNTUACIÓN TOTAL:

Anexo 3: Cuestionario AMS

Questionnaire AMS Versión española del cuestionario AMS

¿Cuales de los siguientes síntomas se aplican a su caso en este momento? Por favor, marque con una cruz la casilla apropiada para cada síntoma. Para los síntomas que no se apliquen a su caso, marque "ninguno".

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

MUCHAS GRACIAS PARA SU COLABORACIÓN