

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Medicina



**TESIS DOCTORAL**

**Implicaciones pronósticas de las concentraciones séricas de  
testosterona en ancianos hospitalizados**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Florentino Prado Esteban**

Directores

**José Manuel Ribera Casado**  
**Pedro Luis Iglesias Lozano**

**Madrid, 2017**



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LAS

CONCENTRACIONES SÉRICAS DE

TESTOSTERONA EN ANCIANOS HOSPITALIZADOS

FLORENTINO PRADO ESTEBAN

MADRID, 2015





UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LAS  
CONCENTRACIONES SÉRICAS DE  
TESTOSTERONA EN ANCIANOS HOSPITALIZADOS

Presentada por D.Florentino Prado Esteban para  
optar al grado de doctor  
por la Universidad Complutense de Madrid

Dirigida por:

Dr. D. José Manuel Ribera Casado      y      Dr. D. Pedro Luis Iglesias Lozano





Los que suscriben, Dr. D. José Manuel Ribera Casado, Catedrático Emérito de Geriátría del Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, y Dr. D. Pedro Luis Iglesias Lozano, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid; Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid y Especialista en Endocrinología y Nutrición (Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid), certifican:

Que el presente trabajo para optar al título de Doctor, ha sido elaborado por D. Florentino Prado Esteban, cuyo título es “Implicaciones pronósticas de las concentraciones séricas de testosterona en ancianos hospitalizados”, ha sido realizado bajo nuestra dirección y supervisión y reúne todos los requisitos para su evaluación.

Madrid a 11 de Julio de 2015

Fdo: Dr. José Manuel Ribera Casado

Fdo: Dr. Pedro Luis Iglesias Lozano



A mis padres por el cariño, amor y apoyo incondicional que siempre me brindaron a lo largo de su vida.

A mi esposa y a mis hijos, por ser la razón para seguir luchando por nuestros ideales.



## **AGRADECIMIENTOS**



Al Dr. José Manuel Ribera, maestro de geriatras, gran impulsor de la Geriátría de este país, investigador, divulgador y transmisor de los valores que debe representar la asistencia geriátrica. Sin su ayuda, orientación y dirección no hubiera sido posible presentar esta tesis. Por la amistad, cercanía y disponibilidad que siempre me ha brindado.

Al Dr. Pedro Iglesias porque siempre me animó, enseñó y apoyó en la investigación; dura tarea, siempre estimulante, también demandante de un sobreesfuerzo, pero al final gratificante. Él ha sido el “alma mater” en la actividad investigadora del Servicio de Geriátría. Por la amistad, la orientación, la ayuda y el apoyo continuo que me ha dado dirigiendo este trabajo.

A las Dras. M<sup>a</sup> Teresa Guerrero, Angélica Muñoz, Elena Ridruejo, y M<sup>a</sup> Cruz Macías por su colaboración en la recogida de datos de los pacientes.

A las Dras. Pilar Tajada y María del Carmen García-Arévalo por su colaboración en las determinaciones analíticas.

Al Dr. Juan José Díez por su apoyo y estímulo en la actividad investigadora del Servicio de Geriátría.

A las enfermeras, auxiliares y celadores del Servicio, por su colaboración en las extracciones analíticas y cuidados de los pacientes.

A nuestra secretaria D<sup>a</sup> Isabel de la Esperanza y a la bibliotecaria D<sup>a</sup> Esperanza García por su ayuda en la búsqueda de artículos científicos.

A todos los pacientes y familiares que de forma desinteresada han participado haciendo posible este estudio.

## ÍNDICE



|   |    |
|---|----|
| ÍNDICE .....  | 13 |
| ABREVIATURAS.....   | 19 |
| RESUMEN.....  | 25 |
| SUMMARY.....  | 35 |
| <br>  |    |
| 1. INTRODUCCIÓN.....  | 45 |
| 1.1. Breve recuerdo embriológico y anatómico del eje hipotálamo-hipófiso-<br>gonadal en el varón..... | 57 |
| 1.2. Cambios en la función y morfología gonadales asociados a la edad<br>en el varón.....             | 60 |
| 1.2.1. Cambios funcionales.....   | 60 |
| 1.2.2. Cambios estructurales.....   | 62 |
| 1.3. Función gonadal en el anciano.....   | 63 |
| 1.4 Disfunción gonadal en el anciano.....   | 65 |
| 1.4.1. Hipogonadismo central o secundario (normo e<br>hipogonadotrópico).....                         | 72 |
| 1.4.2. Hipogonadismo primario (hipergonadotrópico).....   | 73 |
| 1.5 .Morbilidad y disfunción gonadal.....   | 73 |
| 1.6. Mortalidad y disfunción gonadal.....   | 83 |
| <br>  |    |
| 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....   | 95 |
| 2.1.Hipótesis de trabajo.....   | 97 |
| 2.2.Objetivo principal.....   | 97 |
| 2.3.Objetivos secundarios.....  | 97 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>3. PACIENTES Y MÉTODOS</b> .....  | 99  |
| 3.1. Características clínicas de los pacientes.....  | 101 |
| 3.1.1. Criterios de inclusión.....   | 101 |
| 3.1.2. Criterios de exclusión.....   | 101 |
| 3.2. Metodología.....  | 102 |
| 3.2.1. Diseño del estudio.....   | 102 |
| 1) Fase de reclutamiento .....   | 102 |
| 2) Fase de seguimiento.....  | 102 |
| 3.2.2. Criterios para el diagnóstico de hipogonadismo.....   | 105 |
| 3.2.3. Análisis hormonal .....   | 105 |
| 3.3. Análisis estadístico.....   | 106 |
| 3.4. Aspectos éticos.....  | 107 |
| <br>   |     |
| <b>4. RESULTADOS</b> .....   | 109 |
| 4.1. Estudio transversal.....  | 111 |
| 4.1.1. Características clínicas y datos analíticos.....  | 111 |
| 4.1.2. Prevalencia de disfunción gonadal.....  | 114 |
| 4.1.3. Análisis de regresión.....  | 116 |
| 4.1.4. Función gonadal y comorbilidad.....   | 116 |
| 4.2. Evolución natural del hipogonadismo diagnosticado durante el<br>ingreso, tras el alta hospitalaria..... | 117 |
| 4.2.1. Características clínicas y datos analíticos.....  | 117 |
| 4.2.2. Estudio hormonal al mes tras el alta hospitalaria.....  | 120 |
| 4.2.3. Estado eugonadal frente a hipogonadal al mes tras el alta<br>hospitalaria .....                       | 124 |

|   |            |
|---|------------|
| 4.2.4. Función gonadal y comorbilidad durante el seguimiento.....                                     | 131        |
| 4.3. Función gonadal y mortalidad.....  | 132        |
| 4.3.1. Mortalidad intrahospitalaria.....  | 132        |
| 4.3.2. Mortalidad extrahospitalaria (total y cardiovascular).....                                     | 138        |
| <b>5. DISCUSIÓN.....</b>  | <b>147</b> |
| 5.1. Prevalencia del hipogonadismo descubierto durante la<br>hospitalización.....                     | 150        |
| 5.2. Morbilidad asociada al hipogonadismo descubierto durante la<br>hospitalización.....              | 152        |
| 5.3. Curso natural del hipogonadismo descubierto durante la<br>hospitalización.....                   | 155        |
| 5.4. Mortalidad hospitalaria asociada al hipogonadismo descubierto<br>durante la hospitalización..... | 159        |
| 5.5. Hipogonadismo y mortalidad a largo plazo.....  | 161        |
| <b>6. CONCLUSIONES.....</b>   | <b>165</b> |
| <b>7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>   | <b>169</b> |
| <b>8. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....</b>   | <b>219</b> |
| 8.1. Tablas.....  | 221        |
| 8.2. Figuras.....   | 223        |

|  |     |
|--|-----|
| 9. ANEXOS.....   | 227 |
| 9.1. ANEXO I Diseño del estudio.....                     | 229 |
| 9.2. ANEXO II Formulario de recogida de datos.....       | 230 |
| 9.3. ANEXO III Documento de información al paciente..... | 232 |
| 9.4. ANEXO IV Documento de consentimiento informado..... | 233 |
| 9.5. ANEXO V Cuestionario de mortalidad.....             | 234 |
| 9.6. ANEXO VI Índice de Barthel.....                     | 235 |

## **ABREVIATURAS**



**AACE**, American Association of Clinical Endocrinologists

**ACVA**, accidente cerebrovascular agudo

**AIT**, accidente isquémico transitorio

**ASA**, American Society of Andrology

**BACH**, Boston Area Community Health

**BioT**, bioavailable testosterone

**cAMP**, adenosín monofosfato cíclico

**CIMT**, grosor íntima-media carotídeo

**CI**, confidential interval

**CV**, cardiovascular

**CVRF**, cardiovascular risk factors

**DM 2**, diabetes mellitus tipo 2

**DS**, standard deviation

**DT**, desviación típica

$\Delta$ -4, delta 4 androstendiona

**DHEA-S**, sulfato de dehidroepiandrosterona

**DHT**, dihidrotestosterona

**DM2**, diabetes mellitus tipo 2

**EC**, enfermedad coronaria

**ECV**, enfermedad cardiovascular

**ECVM**, eventos cardiovasculares mayores

**E2**, estradiol

**EAA**, European Academy of Andrology

**EMAS**, European Male Aging Study

**EPOC**, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**EAU**, European Association of Urology

**ES**, The Endocrine Society

**FRCV**, factores de riesgo cardiovascular

**FSH**, hormona foliculo estimulante

**FT**, free testosterone

**GnRH**, hormona liberadora de gonadotropinas

**HR**, hazard ratio

**HHG**, hipotálamo hipófiso gonadal

**HbA1c**, hemoglobina glicosilada

**HDL-c**, HDL colesterol

**HIM**, Hypogonadism in Males

**IAM**, infarto agudo de miocárdio

**IC**, insuficiencia cardíaca

**ICC** , insuficiencia cardiaca congestiva

**IC 95%**, intervalo de confianza al 95%

**IL-1**, interleukina 1

**IL-10**, interleukina 10

**IL-1 $\beta$** , interleukina 1 $\beta$

**IL-6**, interleukina 6

**IMC**, índice de masa corporal

**ISA**, Internacional Society of Andrology

**ISSAM**, Internacional Society for the Study of Ageing Male

**ISSM**, Internacional Society for Sexual Medicine

**LDL-c**, LDL colesterol

**LH**, hormona luteinizante

**LOH**, late onset hypogonadism

**MMSA**, Massachusetts Male Aging Study

**MrOs**, Osteoporotic fractures in men

**NHANES III** ,Third National Health and Nutrition Examination Survey Mortality Study

**ON**, oxido nítrico

**OR**, odds ratio

**PAD**, presión arterial diastólica

**PAS**, presión arterial sistólica

**PCR**, proteína C reactiva

**PCASRM**, Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine

**PRL**, prolactina

**QTc**, intervalo QT corregido

**5 $\alpha$ R**, 5 $\alpha$  reductasa

**RN**, rango normal

**RR**, riesgo relativo

**SD**, standard deviation

**SEEN**, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

**SHBG**, globulina transportadora de hormonas sexuales

**SM**, síndrome metabólico

**T**, testosterona total

**TB**, testosterona biodisponible

**TL**, testosterona libre

**TNF $\alpha$** , factor de necrosis tumoral  $\alpha$

**UCI**, unidad de cuidados intensivos

**VIH**, virus de la inmunodeficiencia humana

**VO2 max** , volumen máximo de oxígeno

## **RESUMEN**



## INTRODUCCIÓN

La función gonadal en el varón se ve afectada por la edad. Las concentraciones séricas de de testosterona (T) disminuyen a partir de la 5ª década de la vida. Los estudios epidemiológicos han mostrado que la prevalencia de hipogonadismo oscila entre 6 y 9,5% en los varones de 40-70 años que viven en la comunidad, se eleva a 15-30% en aquellos varones con diabetes u obesidad y aumenta a más del 50% en los hospitalizados por enfermedad aguda.

La deficiencia de T puede afectar negativamente la salud del varón, principalmente a través de sus efectos negativos sobre la esfera sexual (disminución de la libido y disfunción eréctil), composición corporal (disminución de la masa muscular y la fuerza, aumento de la grasa corporal, y la reducción de la densidad mineral ósea) y la calidad de vida. El hipogonadismo también se ha asociado con la comorbilidad relacionándose con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), como obesidad, diabetes, síndrome metabólico (SM), inflamación, y con el incremento del riesgo de muerte por todas las causas y cardiovascular (CV). Algunos estudios han sugerido que el tratamiento hormonal sustitutivo con T tendría un efecto protector sobre los FRCV.

## **OBJETIVOS**

Analizar si una determinación de T sérica aislada al ingreso, se asocia a un peor pronóstico vital, no sólo durante la hospitalización, sino también a largo plazo, así como su relación con la mortalidad global y mortalidad CV en los pacientes ancianos hospitalizados por un proceso agudo. Estudiar la evolución natural de las concentraciones séricas de T al mes del alta hospitalaria.

### ***Pacientes y Métodos***

Se realizó un estudio observacional y prospectivo de 5 años (desde el 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2014) incluyendo a los pacientes mayores de 65 años ingresados por enfermedad aguda en el Servicio de Geriátrica del Hospital General de Segovia. Se realizó una historia clínica detallada, donde se recogieron los datos demográficos y la comorbilidad; un examen físico con la valoración funcional mediante el índice de Barthel, datos analíticos de rutina, estudio hormonal del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, motivo principal de ingreso y situación gonadal al ingreso. También se registraron la mortalidad hospitalaria y a largo plazo, el tiempo total de supervivencia, el número y las causas de muertes, por todas las causas y la mortalidad CV, hasta la fecha de finalización (*census date*).

### ***Estudio hormonal***

La función gonadal se evaluó en dos ocasiones distintas, inmediatamente después del ingreso hospitalario y de nuevo un mes después del alta hospitalaria. Se obtuvieron muestras de sangre en ayunas, entre las 8:30 y 9:00 horas del primer día del ingreso hospitalario, de una vena antecubital para realizar las cuantificaciones hormonales. La cuantificación de la hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), prolactina (PRL), Estradiol (E2), delta 4 androstendiona ( $\Delta$ -4), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) y T séricas se realizó mediante un inmunoensayo de quimioluminiscencia.

### ***Criterios para el diagnóstico***

Los pacientes se consideraron eugonadales cuando las concentraciones séricas de T fueron  $\geq 200$  ng/dl. El diagnóstico de **hipogonadismo primario o hipergonadotrópico** se consideró cuando el paciente presentaba T < 200 ng/dl y gonadotropinas FSH >18,1 mU/ml y LH > 9,3 mU/ml; e **hipogonadismo secundario o central (normo/hipogonadotrópico)** con T < 200 ng/dl y FSH  $\leq$  18,1 mU/ml para y LH  $\leq$  9,3 mU/ml.

### ***Análisis estadístico***

Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación típica (DT) para los datos de distribución normal y como mediana (rango intercuartílico)

para los datos no paramétricos. Las variables categóricas lo hicieron como porcentajes. Para la comparación de proporciones se empleó la prueba del *chi-cuadrado* o la prueba exacta de *Fisher*. Las correlaciones entre variables cuantitativas se evaluaron mediante análisis de correlación de Spearman o de Pearson. La relación entre la T (variable dependiente) y las variables clínicas y analíticas se evaluó mediante el análisis de regresión multivariante.

Se utilizaron modelos de regresión logística para valorar la mortalidad hospitalaria como función de las diferentes hormonas utilizadas. El tiempo de supervivencia fue estimado por las curvas de supervivencia de Kaplan Meier, con la prueba de rango logarítmico. Se utilizaron modelos de regresión de Cox univariante y multivariante para evaluar los efectos de las distintas variables cuantitativas y cualitativas sobre el riesgo de muerte. Las diferencias se consideraron significativas cuando  $p < 0,05$ .

## **RESULTADOS**

### ***Estudio transversal***

Se estudió un grupo de 150 pacientes varones (edad media  $\pm$  DT,  $86,0 \pm 4,8$  años) Las principales causas de ingreso fueron: Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (n=28, 18,7%), accidente cerebrovascular agudo (ACVA) (n=21, 14,0%), e infección del aparato respiratorio (n=28, 18,7. Aproximadamente la mitad de los pacientes (n=80, 53,3%) presentaron hipogonadismo al ingreso. Se observó una asociación entre el hipogonadismo y antecedentes personales de enfermedades cardíacas [insuficiencia cardíaca

(IC), angor pectoris y/o infarto agudo de miocardio (IAM)] ( $p < 0,032$ ), cáncer ( $p = 0,004$ ), patología respiratoria ( $p = 0,016$ ) e insuficiencia renal ( $p = 0,013$ ).

En este grupo de pacientes hipogonadales, las tres principales causas de ingreso hospitalario fueron la infección respiratoria (23,7%), ICC (22,5%) y ACVA (6.2%); sin embargo, los pacientes ingresados por infección de las vías respiratorias y ACVA mostraron los valores más bajos y más altos de T sérica, respectivamente [103 ng/dl (44-236 ng/dl) frente a 466 ng/dl (195-610 ng/dl).  $p < 0,05$ ].

### ***Curso natural del hipogonadismo tras el alta hospitalaria***

Se realizó un estudio prospectivo en los pacientes diagnosticados de hipogonadismo durante la hospitalización. Se estudiaron 43 pacientes [edad media,  $86,7 \pm 5,7$  años; índice de masa corporal (IMC)  $25,9 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup>; e índice de Barthel al ingreso, 75 (50-90)] después de excluir los fallecidos durante el ingreso ( $n=12$ ), los diagnosticados de cáncer de próstata y sometidos a tratamiento de deprivación hormonal androgénica ( $n=5$ ) y los que no acudieron a la cita programada ( $n=20$ ). Las principales causas de ingreso hospitalario en este grupo de pacientes fueron: ICC ( $n=11$ , 25,6%), infección respiratoria ( $n=7$ , 16,3%), ACVA ( $n=4$ , 9,3%), enfermedad coronaria (EC) ( $n=3$ , 7,0%). Un mes después del alta ( $41,2 \pm 6,8$  días después del ingreso), las concentraciones séricas de T ( $p < 0,001$ ) testosterona libre (TL) ( $p < 0,001$ ) y testosterona biodisponible (TB) ( $p < 0,001$ ) aumentaron significativamente, así como ambas gonadotropinas, FSH ( $p < 0,001$ ) y LH ( $p = 0,04$ ); y más de la

mitad de los pacientes (n=27, 62,8%), normalizaron sus concentraciones séricas de T.

Un modelo de análisis de regresión logística realizado para estudiar la influencia de varias variables cuantitativas y cualitativas en la normalización de la función gonadal un mes después del alta, mostró que los niveles séricos de T fueron el único predictor independiente para lograr el estado eugonadal (OR 1,030; IC 95%, 1,010-1,050;  $p < 0,001$ ). Los pacientes con hipogonadismo con valores más altos de T sérica al ingreso tuvieron mayor probabilidad de normalizar sus concentraciones séricas de T un mes después del alta. La T sérica al ingreso se comportó como el único predictor independiente de conseguir el estado eugonadal al mes tras el alta hospitalaria.

### ***Estudio longitudinal : función gonadal y morbi-mortalidad***

Durante el seguimiento reingresaron 72 pacientes. No hubo diferencias significativas en las concentraciones de T y gonadotropinas entre los que reingresaron y los que no lo hicieron. Tampoco encontramos diferencias significativas en los parametros de función gonadal en relación con el número de reingresos ni con la estancia hospitalaria. Los pacientes que reingresaron por ACVA mostraron concentraciones séricas de T significativamente más elevadas que los que lo hicieron por otros motivos [426 ng/dl (283-578) frente a 195 ng/dl (106-286),  $p=0,001$ ].

Durante el estudio fallecieron 103 (68,7%) pacientes [mediana de tiempo de supervivencia 9 meses (rango intercuartílico 1-22 meses)]. Trece pacientes (8,7%) fallecieron durante la hospitalización, 12 de ellos eran hipogonadales. El hipogonadismo se asoció positivamente con la mortalidad. El porcentaje de pacientes que murió fue mayor en el grupo hipogonadal que en el eugonadal, 40,7% frente a 12,7%;  $p = 0,036$ ). La enfermedad CV fue la principal causa de muerte en 52 pacientes (50,5%). No se encontró ninguna diferencia significativa en la FSH, LH y T entre los pacientes que murieron de enfermedad CV y los que lo hicieron por otras causas. Tampoco se encontraron diferencias significativas en los parámetros de función gonadal entre los pacientes que murieron por enfermedad CV durante la hospitalización y los que lo hicieron después del alta hospitalaria.

El análisis de Kaplan-Meier mostró una mediana de supervivencia de todas las causas de mortalidad de 2,0 (0-16,5) meses y 21,0 (5,0-33,2) meses para los pacientes con y sin hipogonadismo, respectivamente (prueba del rango logarítmico 20,6,  $p < 0,001$ ). Resultados similares se encontraron en el análisis de la mortalidad debida a la enfermedad CV (prueba del rango logarítmico 6,9,  $p = 0,009$ ). La T se relacionó significativamente con la mortalidad total en el modelo de regresión de Cox no ajustado (HR 0,99, IC 95% 0,95-0,99;  $p = 0,005$ ), pero no en el análisis multivariante. Sin embargo, en el análisis multivariante, la presencia de hipogonadismo fue un predictor de mortalidad por todas las causas (HR 3,35; 1,55-7,23,  $p = 0,002$ ) y mortalidad CV (HR 2,14; 1,18-3,86;  $p = 0,012$ ).

## CONCLUSIONES

Más de la mitad de los ancianos que ingresan por enfermedad aguda, presentan hipogonadismo ( $T < 200$  ng/dl), que se asocia a enfermedades muy prevalentes: cardíacas, respiratorias, renales y cáncer.

Más de dos tercios de los pacientes normalizaron sus concentraciones séricas de T al mes tras el alta hospitalaria, así como las gonadotropinas, lo que indica la recuperación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG) una vez superada la enfermedad aguda.

La T sérica al ingreso se comporta como el único predictor independiente de conseguir el estado eugonadal al mes tras el alta hospitalaria. Las concentraciones séricas de T no son diferentes entre los pacientes que reingresan y los que no lo hacen.

El hipogonadismo, diagnosticado durante la hospitalización en varones ancianos que ingresan por enfermedad aguda, se asocia a un peor pronóstico vital, relacionándose positivamente con la mortalidad hospitalaria y con la mortalidad total y CV a largo plazo.

## **SUMMARY**



## **INTRODUCTION**

Gonadal function in men decreases with age. Serum testosterone (T) concentration decrease from 5th decade of life. Epidemiological surveys have shown that the prevalence of hypogonadism ranges from 6 to 9.5 % in community dwelling men aged 40–70 years, and rises to 15–30 % in diabetic or obese men and increases even more than 50 % in elderly male patients hospitalized for acute illness.

Androgen deficiency may adversely affect men's health, primarily through its negative effects on their sexual function (decreased libido and erectile dysfunction), body composition (decreased muscle mass and strength, increased body fat, and decreased bone mineral density), and quality of life. Hypogonadism has also been associated with comorbidity, affecting CV risk factors (CVRF), such as obesity, diabetes, metabolic syndrome, inflammation, and increased risk of death from all causes and CV mortality. Some studies have suggested that hormonal replacement therapy with T could have a protective effect on CVRF.

## **OBJETIVES**

To analyze whether a single determination of T during hospital admission is associated with worse vital prognosis, not only during hospitalization, but also in the long term and its relation to all cause and CV mortality in elderly patients

hospitalized for acute illness. To study the natural course of serum T concentrations one month after hospital discharge.

## **PATIENTS AND METHODS**

A 5-year (from January 1<sup>st</sup>, 2010 to December 31<sup>st</sup>, 2014) prospective observational study including all patients older than 65 years admitted to hospital with an acute process was carried out. A detailed clinical history and complete physical examination were performed in every patient. Functional status at entry was evaluated using the modified version of Barthel index. Several demographic, clinical (comorbidity) and laboratory (hormonal study of gonadal axis) data was recorded. Main cause of admission and gonadal status at entry were also registered. In-hospital mortality and total survival time, number and cause of deaths and all-cause and CV mortality, were registered until census date.

### ***Hormonal gonadal study***

Gonadal function was assessed on two separate occasions, immediately after admission and again, one month following hospital discharge. Fasting samples of venous blood were obtained from an antecubital vein between 08:30h and 09:00h in the first day of hospital admission for hormonal quantification. Serum follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL), estradiol (E2), delta 4 androstenedione ( $\Delta$ -4), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and T were measured by a chemiluminescence immunoassay.

### ***Criteria for diagnosis***

Patients were classified as hypogonadal when serum T concentrations were <200 ng/dl. The diagnosis of primary hypogonadism (hypergonadotropic) was established when serum T concentrations <200 ng/dl and FSH>18.1 mU/ml and LH >9.3 mU/ml; and central or secondary hypogonadism (normo or hypogonadotropic) when serum T concentrations <200 ng/dl and normal or FSH ≤18.1 mU/ml and LH≤ 9.3 mU/ml were found.

### ***Statistical analysis***

For quantitative variables, results are expressed as mean ± SD (standard deviation) for normally distributed data, and as median (interquartile range) for non parametric data. Categorical variables are described as percentages. For ratio (percentages) comparisons the Chi square test and Fisher's exact test were used. Correlations between quantitative variables were assessed using Spearman's or Pearson correlation analysis.

Multivariate regression analysis between serum T (dependent variable) and clinical and analytical variables was also evaluated. Survival time was estimated by the Kaplan-Meier method, with the log-rank test used to compare arms. Unadjusted and stepwise multivariate Cox regression models were used to assess the effects of serum T and the presence of hypogonadism on the risk of death. Differences were considered significant when  $p < 0.05$ .

## RESULTS

### ***Cross-sectional study***

A group of 150 male patients (mean age  $\pm$  SD, 86.0  $\pm$  4.8 years) was studied. The main causes of admission at the hospital were: congestive heart failure (n=28, 18.7 %), stroke (n=21, 14.0 %) and respiratory tract infection (n=28, 18.7 %). Hypogonadism was present in about half of the patients (n=80, 53.3 %). There was an association between hypogonadism and personal history of heart disease (heart failure, angina pectoris and/or acute myocardial infarction) ( $p < 0.032$ ), cancer ( $p = 0.004$ ), respiratory pathology ( $p = 0.016$ ), and renal insufficiency ( $p = 0.013$ ).

In this regard, the three main causes of admission in hypogonadic patients were respiratory tract infection (23.7 %), congestive heart failure (22.5 %), and stroke (6.2 %). Moreover, patients admitted with respiratory tract infection and stroke showed the lowest and the highest values of serum T concentration [103 ng/dl (44–236) vs. 466 ng/dl (195–610),  $p < 0.05$ ].

### ***Natural course of hypogonadism diagnosed during hospitalization***

A prospective study in those patients diagnosed of hypogonadism during hospitalization was carried out. A group of 43 hypogonadal males [mean age, 86.7 $\pm$ 5.7 year; body mass index, 25.9 $\pm$ 4.4 kg/m<sup>2</sup>; and Barthel index at admission, 75 (50–90)] was studied, after excluding those patients who died during hospitalization (n=12), those who were diagnosed of prostate cancer and

those undergoing androgen deprivation therapy (n=5). The main causes of admission at the hospital in this subgroup of patients were: congestive heart failure (n=11, 25.6 %), respiratory tract infection (n=7, 16.3 %), stroke (n=4, 9.3 %) and coronary heart disease (n=3, 7.0 %).

One month following discharge (41.2±6.8 days after admission) serum concentrations of T (p<0.001), free T (FT) (p<0.001) and bioavailable T (BioT) (p<0.001) increased significantly. Both gonadotropins, FSH (p<0.001) and LH (p = 0.04) also increased one month after discharge. One month after discharge, more than half of the patients (n=27, 62.8%) showed normal serum T concentrations.

A model of logistic regression analysis performed to study the influence of several quantitative and qualitative variables at admission on the normalization of gonadal function one month after discharge showed that serum levels of T were the only independent predictor for achieving an eugonadal status (OR 1.030; CI 95 %, 1.010–1.050; p<0.001). In this setting, hypogonadal patients with higher values of T at admission had higher probability of normalizing their serum T concentrations one month after discharge.

### ***Longitudinal study: gonadal function and morbi-mortality***

During follow-up 72 patients were readmitted. There wasn't significant differences in serum concentrations of gonadotropins and T between patients readmitted and those who were not readmitted during follow up. We also did not

find any significant difference in gonadal function parameters in relation to the number of hospital readmissions and hospital stay. The patients readmitted for stroke showed statistically significant differences in serum T concentrations compared to patients who were readmitted for other reasons [426 ng/dl (283-578) vs 195 ng/dl (106-286),  $p=0.001$ ].

During the study 103 (68.7%) patients died [median survival time 9 months (interquartile range 1-22 months)]. 13 (8.7%) of them died during hospitalization, and 12 of them were hypogonadal. The presence of hypogonadism was positively associated with mortality (the percentage of patients who died in hypogonadal group was significantly higher than those in hypogonadal group, 40.7% vs 12.7%; ( $p=0.036$ )). CV disease was the main cause of death in 52 patients (50.5%). We did not find any significant difference in FSH, LH and T between patients who died from CV disease and those who did it from other causes. We didn't find significant differences in gonadal function parameters among patients who died due to CV disease during hospitalization and those who did following discharge.

Kaplan-Meier analysis showed a median survival time for all-cause mortality of 2.0 (0-16.5) months and 21.0 (5.0-33.2) months for patients with and without hypogonadism, respectively (log-rank test 20.6,  $p<0.001$ ). Similar findings were found when analyzing mortality due to CV disease (log-rank test 6.9,  $p=0.009$ ).

T was significantly related to all-cause mortality in unadjusted Cox regression model (HR 0.99; 95% CI 0.95-0.99,  $p=0.005$ ) but not in the adjusted multivariate

analysis. However, the presence of hypogonadism was a predictor of all-cause (HR 3.35; 95% CI, 1.55-7.23, p=0.002) and CV (HR 2.14; 95% CI, 1.18-3.86, p=0.012) mortality in the multivariate analysis.

## **CONCLUSIONS**

More than half of elderly men admitted for acute disease are hypogonadal (defined as T <200 ng/dl) which is associated with highly prevalent diseases, such as heart disease, respiratory tract, renal, and cancer.

More than two thirds of patients normalize their T serum levels a month after hospital discharge. Serum gonadotropins also rise one month following discharge, reflecting the recovery of the gonadal-axis after acute illness.

Serum T levels on admission was the only independent predictor for achieving eugonadal status one month after hospital discharge. Serum T concentrations were similar on readmitted and non readmitted patients.

In older men, hypogonadism diagnosed during hospitalization for acute illness, was associated with worse over all prognosis, not only during hospitalization but also in the long-term, relating positively to hospital mortality and all-cause and long-term CV mortality.



## **INTRODUCCIÓN**



## INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento y síntesis de la T en 1935 (*Butenandt et al., 1935, Ruzika et al., 1935; David et al., 1935*), ésta ha estado ligada a sus efectos sobre la actividad sexual, el rejuvenecimiento, la masa muscular y la resistencia física (culturismo y dopaje deportivo) (*Niehans, 1960; Hoberman et Yesalis, 1995*).

Al final de la Segunda Guerra Mundial se describe por primera vez el síndrome clínico de Werner denominado climaterio masculino, el cual se asociaba a niveles bajos de T (*Werner, 1946*). En los últimos años, múltiples estudios han intentado establecer una relación entre los niveles bajos de T en el anciano y síntomas clínicos relevantes, agrupados bajo el nombre de síndrome de ADAM (Androgen Deficiency Aging Male) (*Morley et Perry, 1999*) aunque el más utilizado es el síndrome de LOH (Late Onset Hypogonadism) (*Lunenfeld et al., 2005*). De igual forma, dichos estudios se han encargado de estudiar la repercusión que esta deficiencia de T pueda tener sobre la salud general, función sexual, calidad de vida y la morbi-mortalidad.

En las últimas décadas existe un interés creciente entre los clínicos por conocer los potenciales efectos adversos que la disfunción gonadal puede tener sobre la salud, dada su elevada prevalencia en los varones de edad avanzada y su asociación con comorbilidad muy prevalente en ellos como: hipertensión, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) osteoporosis y el SM (*Yeap et al., 2009*).

Surge la cuestión, de si la deficiencia de T es un factor que contribuye a la aterogénesis o es un marcador de mala salud. Los estudios experimentales indican que muchos mecanismos íntimamente relacionados con la aterosclerosis son modulados favorablemente por la T (*Kelly et Jones, 2014*).

Varios estudios muestran que los niveles bajos de T se asocian con aumento del riesgo CV y con la mortalidad total y CV (*Yeap 2010a; Tirabassi et al., 2013; Haring et al., 2013; Hyde et al., 2011; Rastrelli et al., 2013; Khaw et al., 2007; Hyde et al., 2012, Araujo et al., 2011*). Una cuarta parte de los ancianos con EC tienen hipogonadismo sintomático (*Malkin et al., 2010*).

El uso de la T en el campo de la salud se ha orientado a mejorar los síntomas sexuales, aunque los efectos sobre la libido y la función sexual muestran resultados mixtos (*Wu et al., 2010*).

Varios estudios sugieren que el tratamiento con T podría revertir o retrasar la progresión de estos trastornos y mejorar la salud y el bienestar del paciente. En ensayos clínicos controlados la administración de T a ancianos hipogonadales, ha mostrado claros beneficios al mejorar la masa muscular (*Snyder et al., 2000*), la fuerza y pruebas funcionales (*Page et al., 2005*) y la calidad de vida aunque solo se mantenían durante corto tiempo, unos 6 meses (*Srinivas-Shankar et al., 2010*).

También tendría efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo CV (*Saad et al., 2012*), al mejorar el perfil metabólico en los diabéticos y disminuir la

resistencia a la insulina (*Corona et al., 2010; Jones et al., 2011; Kapoor et al., 2006*). Por otra parte, esta hormona disminuye el IMC en obesos (*Kalinchenko et al., 2010*) y mejora la capacidad de ejercicio y el volumen máximo de oxígeno ( $VO_{2max}$ ) en pacientes con IC (*Pugh et al., 2004; Caminiti et al., 2009*).

Algunos estudios han descrito una asociación entre bajos niveles de T con aumento de la incidencia y severidad de la EC (*Akisita et al., 2010; Hu et al., 2011*). Un estudio francés realizado en pacientes > 65 años encontró una asociación en forma de curva J entre la T y la enfermedad arterial isquémica, ACVA y EC siendo los quintiles 1 y 5 (Q1,Q5) donde mayores eventos combinados de IAM y ACVA isquémico se producen (*Soisson et al., 2013*).

En el estudio HIM (Hypogonadism in Males), también se describe esto mismo, al observar que con niveles de dihidrotestosterona (DHT) en el rango medio, había una reducción de la mortalidad por todas las causas y en el rango normal alto, la mortalidad más baja por enfermedad cardíaca isquémica (*Yeap et al., 2014*). En el estudio MoRS (Osteoporotic fractures in men), los hombres en el cuarto cuartil (Q4) tenían un menor riesgo de episodios CV después del ajuste por los factores de riesgo CV (*Ohlson et al., 2011*).

Desde finales de los años 40 se conocen los efectos beneficiosos que el tratamiento con T tenía sobre la enfermedad vascular periférica (*Beaser et al., 1942*) y el *angor pectoris*, mejorando hasta en el 91% de los pacientes (*Lesser, 1946*). En estudios más recientes, realizados en varones con EC comprobada e IC crónica moderada, no se encontraron diferencias en cuanto a

episodios CV en el grupo tratado frente al grupo placebo (*English et al., 2000; Caminiti et al., 2009*).

Las prescripciones de T han aumentado desde 1993, en Estados Unidos a un ritmo del 25% a 30% anual, en los primeros 10 meses del año 2000 un 67 %, lo que da un incremento acumulado del 500% desde dicho año (*Bhasin et Buckwalter, 2001*). En la última década ha continuado este incremento (*Baillargeon et al., 2013; Layton et al., 2014*); en Inglaterra ha sido de más del 90% (*Gan et al., 2013*). Muchos consideran que debería utilizarse de forma análoga a como se utiliza la hormona tiroidea (*Morris at Channer, 2012*).

El tratamiento con T en el anciano es discutible por la dificultad a la hora de establecer el diagnóstico, y a la falta de consenso a partir de qué valores de T se inicia (*Sterling et al., 2015*). Estaría solamente indicado en ancianos con signos y síntomas de hipogonadismo y con un claro descenso de la concentración de T sérica en más de una ocasión (*Bhasin et al., 2010*), y no para el tratamiento de síntomas que no son debidos al LOH y que pueden ser causados por otras condiciones tales como obesidad, DM, depresión o enfermedades crónicas, incluso cuando niveles bajos de T sérica se asocian con estas condiciones (*Huhtaniemi, 2014*).

Antes de iniciar el tratamiento se deberá considerar la severidad de la deficiencia androgénica, la contribución de la comorbilidad y la medicación a las manifestaciones clínicas y el tratamiento de las posibles causas funcionalesreversibles de hipogonadismo (*Matsumoto, 2013*). Los riesgos

potenciales, beneficios y contraindicaciones deben ser discutidos con el paciente.

Cada persona tiene un umbral para los síntomas de deficiencia androgénica que difiere marcadamente entre los individuos (*Kelleher et al., 2004*). Tampoco existe correlación entre el nivel inicial de T, el número inicial de síntomas y el éxito del tratamiento, definido por la resolución adecuada de esos síntomas (*Carruthers et al., 2015*). Algunos autores recomiendan precaución cuando se administre T a los ancianos (*Oskui et al., 2013*).

La Endocrine Society (ES) recomienda que se informe de los posibles riesgos CV. La ES también cree que puede ser prudente no administrar el tratamiento con T a los varones que han tenido un evento CV (como IAM, ACVA, o síndrome coronario agudo) en los seis meses previos (*The Endocrine Society, 2014*), y que se sigan las guías clínicas en caso de tratamiento (*Bhasin et al., 2010*).

En estudios de intervención se ha observado una disminución de la mortalidad del 50% en el grupo con tratamiento hormonal sustitutivo con T. En el estudio de Seattle en varones mayores de 40 años, con T < 250 ng/dl la mortalidad en el grupo tratado fue del 10,3 % frente al 20,7% del no tratado (*Shores et al., 2012*), incluso en pacientes diabéticos; como también se observó en el estudio Barnsley donde la mortalidad fue del 8,4% en el grupo tratado, frente al 19,2% en el grupo no tratado (*Muraleedharan et al., 2013*). Otros estudios señalan una

disminución del riesgo de IAM en los cuartiles de mayor riesgo, en los pacientes que reciben tratamiento con T (*Baillargeon et al., 2014*).

Los metaanálisis no han encontrado que el tratamiento con T se asocie a un aumento de eventos CV, incluida la mortalidad (*Calof et al., 2005; Hadad et al., 2007; Fernández-Balsells et al., 2010; Carson et Rosano, 2012*), tampoco el más reciente que incluída 75 estudios (*Corona et al., 2014*).

En cambio, cuatro estudios, si han encontrado aumento de los eventos CV asociados con el tratamiento con T. El estudio TOM (Testosterone in Older Men with Mobility Limitations) (*Basaria et al., 2010*), en el que muchos eventos CV se consideran dudosos.

Otro estudio (*Vigen et al., 2013*) realizado en pacientes con EC angiograficamente demostrada tratados con T, mostró un porcentaje de episodios CV adversos - IAM, ACVA y muerte - del 29%, aunque sus errores metodológicos cuestionan los hallazgos.

Finkle y cols (*Finkle et al., 2014*) analizaron las bases de datos de los seguros de vida y concluyeron que el tratamiento con T se asociaba con un aumento del riesgo de IAM no fatal del 39% en los 90 días siguientes a la prescripción de T. No hay información sobre los factores de riesgo CV. El número de IAM fue de 3,48 /1000 personas/ año antes del tratamiento y de 4,75 /1000 personas /año después del tratamiento, ambas cifras menores a las esperadas según los índices de riesgo de esa población.

Un metaanálisis (*Xu et al., 2013*) de 27 estudios controlados con placebo, que incluye episodios cuestionables como los del estudio TOM y del Copenhagen study (*The Copenhagen Study Group for Liver Disease, 1986*) en el que se administró una dosis no aprobada de T a pacientes cirróticos, siendo el sangrado digestivo la causa más frecuente de muerte, hace que dichos resultados sean discutibles.

En conclusión, ninguno de estos estudios, proporciona evidencias definitivas de que el tratamiento con T aumente el riesgo CV (*Morgentaler et al., 2015*). Otros estudios no han encontrado diferencias entre los pacientes tratados y no tratados en cuanto a episodios CV (*Srinivas-Shankar et al., 2010*) y mortalidad (*Eisenberg et al., 2014*).

El otro aspecto del tratamiento con T, es su potencial efecto adverso sobre la próstata. Surge la cuestión de si la T es segura para la próstata y qué papel juega en el desarrollo del cáncer de próstata.

En 1941 Huggins y Hodges publicaron la regresión de un cáncer de próstata con tratamiento de estrógenos y orquiectomía (*Huggins et Hodges, 1941*), con lo cual demostraron la sensibilidad del cáncer de próstata a los andrógenos. Posteriormente se sintetizaron los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) para la supresión de la producción de LH y T.

La respuesta del cáncer de próstata al tratamiento de deprivación androgénica es inequívoco; aunque lo contrario, que la terapia exógena con T acelera el riesgo de cáncer de próstata, sigue siendo motivo de controversia (*Klap et al.,*

2015) a falta de un gran ensayo clínico que demuestre inequívocamente si lo aumenta o no. La sensibilidad del cáncer de próstata a la terapia exógena con T es más difícil de interpretar (*Morgentaler et Rhoden, 2006*).

El riesgo real de enfermedad prostática derivada de la administración de T, es desconocido y los datos disponibles no apoyan el hecho de que la restauración de los andrógenos séricos a niveles fisiológicos normales aumente la enfermedad prostática (*Cooper et Page, 2014*). Los estudios de intervención reflejan una proporción de cáncer de próstata del 1% (*Rhoden et Morgentaler, 2004*). En un metaanálisis, la proporción de cáncer de próstata, el antígeno de superficie prostático (PSA) >4 ng/ml, y las biopsias de próstata fueron mayores en el grupo tratado con T que en el grupo control aunque no había diferencias significativas entre ambos grupos (*Calof et al., 2005*).

En el Baltimore Longitudinal Aging Study on Aging los niveles elevados de TL se asociaban positivamente con el riesgo de cáncer de próstata (RR 2,59) mientras que los varones hipogonadales tenían un riesgo un 49% menor comparados con los controles de pacientes eugonadales (*Parsons et al., 2005*).

En cambio en el estudio Endogenous Sex Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, un metaanálisis, que agrupó datos de 18 estudios prospectivos con 3886 hombres con cáncer de próstata incidente y 6438 controles, no encontró asociación entre los niveles de andrógenos y estradiol y el riesgo de cáncer de próstata (*Roddam et al., 2008*).

Antes de iniciar el tratamiento con T, se debe hacer una valoración urológica del riesgo de cáncer de próstata con tacto rectal y PSA, tal como se recomienda en las guías clínicas (*Bhasin et al., 2010*).

Hasta ahora no se ha observado que los niveles bajos de T sean protectores frente al cáncer de próstata (*Thompson et al., 2004*), incluso los varones con niveles bajos de T tienen un riesgo mayor de desarrollar cáncer de próstata más agresivo (*Morgentaler et Rhoden, 2006*).

En los tumores metastásicos de próstata resistentes a la orquiectomía, se han encontrado niveles prostáticos elevados de T, estando los niveles séricos de T en rango de castración, lo que sugiere la posibilidad de síntesis intratumoral de andrógenos (*Mohler et al., 2004*).

Algunos estudios han encontrado que niveles elevados de receptores de andrógenos, se asocian con un aumento de la proliferación de células de la próstata, los marcadores de cáncer de próstata agresivo, y son predictores de disminución de la supervivencia libre de recurrencia (*Li et al., 2004*). También se han sugerido que los receptores de estrógeno serían importantes mediadores en la patogénesis del cáncer de próstata (*Härkönen et al., 2004*).

La próstata tendría un sistema tampón que permitiría mantener los niveles de andrógenos prostáticos a pesar de las fluctuaciones séricas. Se ha propuesto el “modelo de saturación”, en el que la próstata saturaría sus receptores androgénicos con bajos niveles de andrógenos circulantes y una vez que esto

ocurría, los niveles más elevados de T sérica tendrían un bajo impacto sobre ella (*Morgentaler et Traish, 2009*).

Estas consideraciones nos han animado a iniciar el estudio de un problema no claramente conocido y por tanto no diagnosticado ni tratado, en lo referente a su repercusión sobre la mortalidad total y CV en varones ancianos que ingresan por enfermedades agudas en nuestro Servicio de Geriatría.

## **1.1. Breve recuerdo embriológico y anatómico del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en el varón**

La función gonadal normal requiere del correcto desarrollo y funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG). Durante la vida embrionaria un grupo de neuronas migran desde el bulbo olfatorio al área preóptica y al núcleo arcuatus del hipotálamo mediobasal.

La adenohipófisis deriva de la bolsa de Rathke de la cavidad oral. Durante el desarrollo embrionario se acopla a la neurohipófisis y a través del infundíbulo, quedan unidas al hipotálamo. La vascularización se realiza a través de las arterias hipofisarias superiores que forman una red vascular en el infundíbulo, y junto a pequeñas venas, forman el sistema venoso portal hipofisario. Esta red circulatoria es responsable del 80% de la irrigación sanguínea de la hipófisis. El 20% restante esta vascularizada a cargo de pequeñas ramas de la arteria hipofisaria inferior (*Schünke et al., 2007*).

Los núcleos hipotalámicos secretan hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), de forma pulsátil al sistema portal, que actúa sobre la hipofisis anterior. Allí se liberan las gonadotropinas LH y FSH a la circulación general para actuar a nivel del testículo induciendo la espermatogénesis y la secreción de T.

La T es la responsable directa o indirectamente de la diferenciación de los genitales masculinos externos e internos en la vida embrionaria, del desarrollo

masculino secundario en la pubertad y del mantenimiento de la libido y actividad sexual en el adulto.

El correcto desarrollo y funcionamiento del testículo, requiere de la existencia de dos componentes estructurales separados y con funciones diferentes: las células de Sertoli y las células intersticiales de Leydig. Hacia la 7ª semana del desarrollo embrionario el gen regulador *SRY* (gen de la región determinante del sexo del cromosoma Y) (*Diamond et Yu, 2012*) inicia la diferenciación: 1) de las células de las crestas genitales a células de Sertoli que producen la sustancia inhibidora mülleriana (SIM) que origina la degeneración de los conductos de Müller (*Brennan et Capel, 2004; Haqq et al., 1994; Josso et al., 2006*) y forman los cordones testiculares que en la pubertad se diferenciarán a túbulos seminíferos donde se formarán los espermatozoides y 2) de las células intersticiales de Leydig que producirán T que estimula la diferenciación del conducto de Wolff en epidídimo, vasos deferentes, vesículas seminales y conductos eyaculadores (*Siiteri et Wilson, 1974*). La T circulante por acción de la 5 $\alpha$ R tipo 2 se convierte en DHT y regula el desarrollo de la próstata y de los genitales externos y por acción de la aromatasa, se convierte en E2.

Morfológicamente el testículo es un órgano, ovoide, doble, con un volumen medio de  $18 \pm 4,8$  ml, una longitud de 4,6 cm (rango: 3,6-5,5) y una anchura de 2,6 cm (rango: 2,1-3,2). Está rodeado de la cápsula formada por tres capas - vaginal, albugínea y vascular-. La albugínea se proyecta en el interior del testículo y lo divide en lóbulos donde se alojan los túbulos seminíferos y el

intersticio donde se encuentran las células de Leydig. (Turek, 2012; Braunstein, 2009).

Los túbulos seminíferos forman la red testicular que por medio de los conductos eferentes se conectan al epidídimo y este al conducto deferente, por donde serán transportados los espermatozoides. Otras estructuras genitales accesorias son necesarias para la maduración y transporte de espermatozoides, tales como el epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales (Turek, 2012).

La circulación arterial testicular deriva de las arterias testiculares, ramas de las arterias espermáticas internas que después de atravesar la red capilar forman el plexo venoso que se fusiona en las venas espermáticas internas, la derecha desemboca en la vena cava y la izquierda en la vena renal. Asimismo, el testículo contiene vasos linfáticos alojados dentro del tejido conectivo. El testículo recibe inervación simpática y parasimpática de los nervios íntermesentéricos y del plexo renal (Turek, 2012).

Todos estos componentes están interrelacionados, y para el inicio y mantenimiento de su función se requiere de un eje HHG intacto. El hipotálamo, centro integrador del eje, libera GnRH de forma pulsátil, cada 30 y 120 minutos, en el sistema portal hipotálamo hipofisario. En la hipófisis anterior, el GnRH se une a las células secretoras de gonadotropinas y estimula la liberación de LH y FSH a la circulación general. La LH es captada en el testículo por las células de Leydig para inducir la síntesis de T a partir del colesterol. La FSH se une a los

receptores de las células de Sertoli y estimula la producción de la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y espermatozoides. La elevación de andrógenos inhibe, por retroalimentación negativa (feed-back negativo) la secreción hipotalámica de GnRH e hipofisaria de LH y FSH. (Turek, 2012).

## **1.2. Cambios en la función y morfología gonadales asociados a la edad en el varón**

### **1.2.1. Cambios funcionales**

La función del eje HHG disminuye con la edad. El envejecimiento se acompaña de cambios involutivos en la función del eje HHG debido a múltiples causas que actúan a diferentes niveles provocando una reducción de los niveles de T en el anciano (Allan et McLachlan, 2004; Veldhuis, 2008) (**tabla 1**). Estos cambios se traducen en un defecto a dos niveles. Por un lado, a nivel testicular, donde se produce una disminución de la respuesta testicular al estímulo de las gonadotropinas y, por otro lado, a nivel central, donde aparece una respuesta incompleta del eje HHG al descenso de los niveles de T y TL (Veldhuis et al., 2009; Mulligan et al., 1997).

La coexistencia de enfermedades agudas y crónicas, tan prevalentes en el anciano, así como los múltiples fármacos, el estrés (asociado a la liberación de esteroides y citoquinas) y el ayuno (ligado al descenso de los niveles de leptina) pueden afectar al eje HHG y disminuir los niveles de T.

**Tabla 1.** Cambios en la función del eje HHG asociados al envejecimiento.\*

- ✓ Disminución de la amplitud de los pulsos de GnRH
- ✓ Aumento del número de pulsos de GnRH
- ✓ Disminución del feedback negativo de la T
- ✓ Elevación de las concentraciones séricas de proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG)
- ✓ Acción alterada de los pulsos de LH en la síntesis de T
- ✓ Disminución de los receptores de andrógenos
- ✓ Incremento de la FSH
- ✓ Incremento de la LH
- ✓ Disminución de la producción de T
- ✓ Disminución de la producción de espermatozoides
- ✓ Alteraciones en el receptor androgénico

\*(Allan et al., 2004 y Veldhuis, 2008).

La concentración de T sérica y testicular en el varón disminuyen con la edad (Harman et al., 2001). La disminución del número de células de Leydig no explicaría esta reducción, sino que se debería a cambios en su función (Chen et al., 1994) debido a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Nagata, 2005) y óxido nítrico (ON) (Weissman et al., 2005) por los macrófagos del intersticio testicular junto a la producción de citoquinas proinflamatorias interleukina 1 IL-1) y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Todo ello afectaría a la síntesis de esteroides sexuales (Hales, 2002) en las distintas etapas a través

de diferentes mecanismos: 1) disminuyendo el número de receptores de LH; 2) reduciendo la producción de adenosinmonofosfato cíclico (cAMP) (*Chen et al., 2002*) y 3) alterando el transporte de colesterol y los enzimas (*Stocco et al., 1993*); como consecuencia disminuiría la secreción de T. Asimismo, se ha comprobado una disminución de ciertas proteínas con actividad enzimática y de unión relacionadas con el receptor androgénico en el líquido seminal de varones hipogonadales (*Milardi et al., 2014*).

### **1.2.2. Cambios estructurales**

Con el envejecimiento ocurren cambios en la estructura del eje HHG a múltiples niveles, principalmente en la circulación arterial, por efecto de la aterosclerosis. En el testículo hay una disminución del volumen y del número de túbulos seminíferos y de células de Leydig y de Sertoli. La producción de esperma no parece que cambie dramáticamente con la edad aunque el volumen testicular sea menor (*Mahmoud et al., 2003*).

Hay que tener en cuenta que existen muchas variaciones interindividuales. Cambios importantes en la estructura del eje, muchos de ellos irreversibles, se producen cuando existen enfermedades de depósito (hemocromatosis), enfermedades infecciosas [virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), orquitis, etc.], enfermedades granulomatosas (sarcoidosis), traumatismos, neoplasias, tratamientos de radioterapia y con fármacos (quimioterápicos).

### 1.3. Función gonadal en el anciano

Los efectos biológicos de los andrógenos -T y DHT- en los varones son bien conocidos. Son esenciales para la adecuada diferenciación de los órganos internos y externos del aparato genital masculino durante la vida fetal.

La T que interviene en el período embrionario en la diferenciación del aparato reproductor, disminuye en el período neonatal para no volver a aumentar hasta la pubertad cuando se inicia el desarrollo sexual, momento en el que aparecen los caracteres sexuales secundarios (cambios laríngeos, aumento de la masa muscular, crecimiento de vello pectoral, axilar y púbico).

La secreción de T alcanza su máximo entre los 20 y 30 años y se mantiene de forma constante hasta la 5ª década (*Swerdloff et al., 1981*). A partir de ese momento disminuye progresivamente hasta la senectud. En general se puede considerar que un anciano es hipogonádico cuando presenta concentraciones séricas de T <200 ng/dl (*Petak et al., 2002*). La T además de su actividad sobre la esfera sexual presenta múltiples efectos a nivel de diferentes órganos (*Bain, 2007*).

La T es necesaria para el correcto funcionamiento del organismo, en distintas etapas de la vida, y también en el anciano, pues con sus múltiples funciones contribuye al adecuado funcionamiento de múltiples órganos y sistemas. Esta hormona además es imprescindible para el mantenimiento de su integridad funcional. Sus acciones principales se detallan en la **Tabla 2**.

**Tabla. 2.** Acciones de la testosterona.\*

- Mantenimiento de la función sexual
- Desarrollo y mantenimiento de la masa muscular
- Disminución de la grasa corporal
- Mejora de la perfusión cerebral
- Aumento de la densidad mineral ósea (estimulando la actividad osteoblástica e inhibiendo la actividad osteoclástica)
- Mantenimiento de las funciones neuropsicológicas
- Mejora del estado de ánimo en pacientes en tratamiento sustitutivo
- Mejora de la función física
- Mejora de la calidad de vida
- Mejora el perfil glucémico y lipídico
- Aumenta la producción de hematíes

*\*(Sinha-Hikim et al., 2006; Wang et al., 2004; Page et al., 2005; Tivesten et al., 2004; Davey et Morris, 2005; Coviello et al., 2008; Azad et al., 2003; Wang et al., 1996 y Bain, 2007)*

#### 1.4. Disfunción gonadal en el anciano

La función gonadal en los varones disminuye con la edad (*Venkat et al, 2008; Araujo et al., 2007a; Wang et al., 2008*). El hipogonadismo en varones es un trastorno frecuente, muchas veces no reconocido (*Tostain et Blanc, 2008*) y habitualmente infradiagnosticado, en parte debido a la ausencia de consenso entre las Sociedades Científicas sobre el valor de T que debe ser utilizado para definir el hipogonadismo en el anciano. Aunque existe un acuerdo en cuanto a los síntomas clínicos, no lo hay en cuanto a los parámetros bioquímicos (*Bhasin et al, 2010; Wang et al., 2008; Petak et al., 2002*).

La prevalencia exacta del hipogonadismo en el anciano no se conoce, ya que varía según la definición utilizada, la población estudiada, el método de análisis y los puntos de corte utilizados. Algunos la sitúan entre el 2,1% en la edad media y 12,8% en varones ancianos, con una incidencia de 12 casos nuevos por 1000 personas /año en Estados Unidos y en Europa (*Araujo et al., 2004, 2007a; Haring et al., 2010a; Tajar et al., 2012* ).

El estudio europeo *EMAS (European Male Aging Study)* con un valor de T < 320 ng/dl estima una prevalencia media del 2,1-5% en varones entre 70 y 90 años (*Wu et al., 2010*). El estudio *MMSA (Massachusetts Male Aging Study)* tomando como criterio de hipogonadismo una T <200 ng/dl, estima una prevalencia entre 6-12% en varones de 40 a 70 años (*Araujo et al., 2007a*). El estudio *BACH (Boston Area Community Health)* considerando hipogonadismo la presencia de T <300 ng/dl, observa una prevalencia del 5,6% en varones de

30-79 años (*Hall et al., 2008*). El estudio *HIM* (T <300 ng/dl) describió una prevalencia del 39% en mayores de 45 años y, por cada 10 años de incremento de la edad, el riesgo de hipogonadismo aumentaba un 17% (*Mulligan et al., 2006*). Los estudios epidemiológicos muestran que la prevalencia de hipogonadismo estaría en torno al 6-9,5% de los varones sanos que viven en la comunidad de edades comprendidas entre los 40-70 años y aumenta al 15-30% en diabéticos y obesos (*Tostain et Blanc, 2008*).

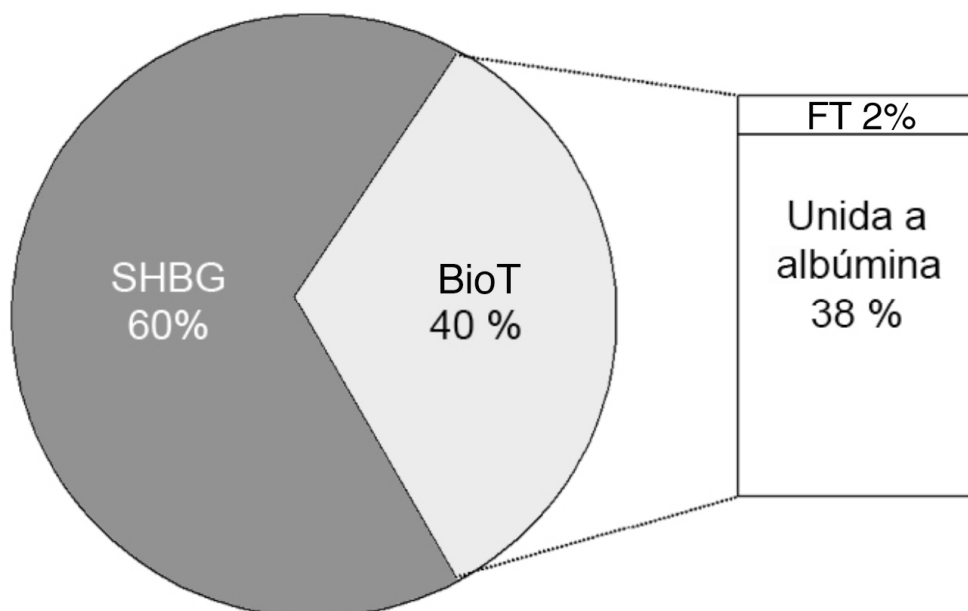
Diferentes estudios longitudinales y transversales han mostrado que los varones alcanzan el máximo nivel de T sérica hacia los 30 años, con una reducción progresiva, entre un 0,6-1,2% anual (*Liu et al., 2007; Martínez et al., 2008; Araujo et al., 2004*). En el estudio de *Baltimore*, los niveles de T sérica en rango de hipogonadismo fueron del 20%, 30% y 50% en varones de 60, 70 y 80 años, respectivamente y para la TL del 40%, 70% y 90% en esos mismos grupos de edad (*Harman et al., 2001*). La reducción de la TL era más significativa en los mayores de 65-70 años (*Orwoll et al., 2006; Yeap et al., 2007*). Sin embargo, estudios recientes han mostrado que, en ausencia de enfermedad grave, las concentraciones séricas de T en varones de edad avanzada pueden ser comparables a los encontrados en varones más jóvenes (*Sartorius et al., 2012; Frost et al., 2013*). El descenso de T con la edad es relativamente pequeño y la mayor parte de ese descenso puede ser atribuido a cierta comorbilidad, como la obesidad (*Wu et al., 2010; Fui et al., 2014*).

Las gonadotropinas aumentan con la edad, la FSH más que la LH, pero el aumento no es tan grande como se esperaría, para el descenso de T. Esto

sugiere que esta reducción de los niveles de T sérica se debe más al hipogonadismo secundario (central), que al primario (testicular), aunque los aumentos de LH también reflejan un hipogonadismo primario. La SHBG aumenta con la edad y tiene gran actividad para ligar T con lo cual la concentración sérica de TL (biológicamente activa) es menor.

La T circula, bien unida a la SHBG (60%) y a la albúmina (38%), o bien en forma de TL (2%). La TB se define como la T menos la unida a la SHBG (PCASRM, 2008). (figura 1).

**Figura 1.** Fracciones de la Testosterona sérica.



La disfunción gonadal es un síndrome clínico y bioquímico asociado a la edad avanzada y caracterizado por un conjunto de síntomas y una disminución en las concentraciones de T sérica que puede afectar a múltiples órganos y sistemas y deteriorar la calidad de vida (*Lunenfeld et al., 2005*) (**tabla 3**). Está causado por una disrupción del eje HHG en uno o más niveles, lo cual origina un fallo testicular para producir T y espermatozoides (*Bhasin et al., 2010*).

**Tabla 3.** Síntomas y signos sugerentes de deficiencia de testosterona en los varones.\*

### **Síntomas y signos más específicos**

1. Disminución de la libido y actividad sexual
2. Disfunción eréctil
3. Osteoporosis o baja densidad ósea
4. Disminución de la erección espontánea
5. Disminución de la intensidad del orgasmo y sensación genital
6. Oligospermia o azoospermia
7. Testículos pequeños (< 5 ml) o retraídos
8. Erupciones de calor, sofocos, sudores
9. Ginecomastia, molestias mamarias.
- 10 Pérdida del vello púbico o axilar, barba reducida

### **Signos y síntomas menos específicos**

1. Disminución de la energía o vitalidad y astenia
2. Ánimo deprimido
3. Disminución de la masa muscular y la fuerza
4. Disminución de la concentración y memoria
5. Trastorno del sueño (somnolencia)
6. Anemia normocrómica
7. Aumento de la masa grasa y del índice de masa corporal
8. Disminución de la capacidad física o de trabajo

*\*(Lunenfeld et al., 2005 ; Petak et al., 2002 ; Wang et al., 2008; Bhasin et al., 2010 y Miner et Sadorsky, 2014)*

Debido a la inespecificidad de los síntomas, muchas veces considerados como parte del proceso normal de envejecimiento, el hipogonadismo en el anciano a menudo no es diagnosticado y por tanto, tampoco es tratado debido a la percepción de los posibles efectos deletéreos de la T sobre el corazón y la próstata anteriormente comentados (*Parsons et al., 2005; Basaria et al., 2010; Vigen et al., 2013; Xu et al., 2013; Finckle et al., 2014*).

Según las diferentes guías (*Bhasin et al., 2010; Wang et al., 2008; Petak et al., 2002*) el diagnóstico del hipogonadismo en el anciano se apoyaría en los síntomas más específicos, como los de carácter sexual (pérdida de la libido, si bien algunos consideran más específica la astenia; aunque habitualmente ambos van unidos) y las determinaciones analíticas, fundamentalmente de T y gonadotropinas (FSH y LH). En el estudio europeo *EMAS*, en cuanto a los síntomas, consideraban hipogonadismo si existían al menos tres síntomas sexuales (pérdida de erecciones matutinas, deseo sexual disminuido, y disfunción eréctil). Como se ha señalado previamente, las Sociedades Científicas, están de acuerdo con los síntomas, que estarían englobados en lo que denominamos LOH, para establecer el diagnóstico de hipogonadismo; no ocurre igual a la hora de considerar los niveles séricos de T, donde los criterios son distintos (**tabla 4**).

**Tabla 4.** Criterios diagnósticos de hipogonadismo según las diferentes Sociedades Científicas.\*

|                      | <b>Concentración sérica de testosterona (ng/dl)</b> | <b>Sociedades científicas</b> |
|----------------------|---|-------------------------------|
| Hipogonadismo leve   | < 340   | EAA, ISA ,ISSAM               |
|                      | < 315   | SEEN                          |
|                      | < 300   | ES                            |
| Hipogonadismo severo | < 231   | EAU, ASA, ISSM                |
|                      | < 200   | AACE                          |

\*European Academy of Andrology (EAA), International Society of Andrology (ISA) e International Society for the Study of Ageing Male (ISSAM) (Lunenfeld et al., 2005; Wang et al., 2008). Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) (Becerra et Enríquez, 2008). The Endocrine Society (ES) (Bhasin et al., 2010). European Association of Urology (EAU), American Society of Andrology (ASA), International Society for Sexual Medicine (ISSM)] (Lunenfeld et al., 2005; Wang et al., 2008), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) (Petak et al., 2002).

#### **1.4.1. Hipogonadismo secundario o central (normo e hipogonadotrópico)**

Dependiendo del lugar de afectación, ya sea a nivel hipotálamo-hipofisario o testicular, tendremos un hipogonadismo secundario (central) o primario, respectivamente.

El hipogonadismo secundario (central) se produce cuando hay una alteración a nivel del hipotálamo o la hipófisis. Entre las causas de hipogonadismo secundario destacamos: tumores hipotálamo-hipofisarios, cirugía hipofisaria, hiperprolactinemia, (*Miner et al., 2007; Dandona et al., 2010*) y deficiencia idiopática de GnRH, descrita por el médico español Aureliano Maestre y posteriormente por Kallman (*Maestre, 1856; Kallman et al., 1944*).

En el hipogonadismo secundario la concentración sérica de T está reducida y la de gonadotropinas (FSH y LH) están normales o disminuidas. Se considera en general la presencia de un hipogonadismo central o secundario (normo e hipogonadotrópico) en el anciano cuando las concentraciones de T son  $< 200$  ng/dl y los niveles de gonadotropinas normales o disminuidos (FSH  $\leq 18,1$  mU/ml y LH  $\leq 9,3$  mU/ml).

#### **1.4.2. Hipogonadismo primario (hipergonadotrópico)**

El hipogonadismo primario (hipergonadotrópico) se produce cuando el defecto se encuentra a nivel testicular. Entre las causas de hipogonadismo primario destacamos: castración, quimioterapia, radioterapia testicular, orquitis, traumatismo testicular, enfermedades infiltrativas (hemocromatosis), síndrome de Klinefelter, entre otras (*Miner et al., 2007; Dandona et al., 2010*).

En el hipogonadismo primario la concentración sérica de T está disminuida y las concentraciones de LH y/o FSH elevadas. En general se considera la presencia de un hipogonadismo primario (hipergonadotrópico) en el anciano cuando las concentraciones de T son <200 ng/dl y los niveles de gonadotropinas aumentados (FSH >18,1 mU/ml y LH >9,3 mU/ml).

#### **1.5. Morbilidad y disfunción gonadal**

El anciano habitualmente presenta no una, sino varias enfermedades asociadas (*García et Salgado, 2003*). Por ello, la disfunción gonadal en el anciano se asocia frecuentemente con comorbilidad muy prevalente (**tabla 5**). Esta comorbilidad puede explicar en parte el descenso de la T que se atribuye a la edad, aunque posiblemente el efecto sea bidireccional. Las enfermedades agudas y crónicas, incluyendo las cardiovasculares, pueden afectar la función del eje HHG y disminuir la producción de T.

**Tabla 5.** Comorbilidad y riesgos asociados a la deficiencia de testosterona.\*

- Síndrome metabólico
  - ✓ Obesidad
  - ✓ Hiperlipemia
  - ✓ Hipertensión
  - ✓ Aumento de la glucosa sérica en ayunas y la insulina sérica
  - ✓ Aumento de proteína C reactiva (PCR)
- Diabetes mellitus tipo 1 y 2
- Enfermedad cardiovascular
- EPOC
- Enfermedad renal terminal
- Masa en silla turca, irradiación u otras enfermedades hipotálamo-hipofisarias.
- Síndrome del dolor crónico y tratamiento con opioides
- Tratamiento con corticoides
- Fractura por pequeño traumatismo
- Hemocromatosis
- Pérdida de peso relacionada con la infección por VIH
- Prostatectomía radical

*\*(Dandona et al., 2010; Bhasin et al., 2010; Mulligan et al., 2006; Laughling et al., 2008; Hark et al., 2002; Yeap et al., 2010a; Tivesten et al., 2009; Miner et al., 2014).*

La concentración sérica disminuida de T se asocia con disfunción sexual, astenia, deterioro cognitivo, obesidad central, disminución de la sensibilidad a la insulina, hipertensión, dislipemia y osteoporosis (*Stanworth et Jones, 2008; Rao et al., 2013*). Asimismo, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo futuro de obesidad, SM y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (*Rao et al; 2013*) y pérdida de densidad mineral ósea (*Cauley et al., 2010*).

Entre estos procesos destacan fundamentalmente los que se agrupan bajo el nombre de SM (*Cornier et al., 2008*). El SM es una asociación compleja de varias alteraciones interrelacionadas - obesidad central, hipertensión arterial, dislipemia e hiperglucemia -, que aumentan el riesgo de ECV y de progresión a DM2 (*Misra et Kurana, 2008*).

La resistencia a la insulina es el factor clave para el conjunto de factores de riesgo (*Grossman et al 2008*), evidenciada por la intolerancia a la glucosa o diabetes franca (*Guay et al., 2009*). El SM es un factor de riesgo para la aterosclerosis así como para la morbi-mortalidad de origen CV. Todos los componentes del SM se asocian independientemente con T baja e hipogonadismo franco. A mayor número mayor disminución de T (*Kupelian et al., 2008*), el riesgo relativo de hipogonadismo aumenta hasta 10 veces cuando los 4 componentes están presentes (*Corona et al., 2006*). El hipogonadismo con frecuencia se asocia con el SM (*Dandona et al., 2011*) y con resistencia a la insulina (*Traish et al., 2009*).

La T baja en varones con IMC  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup> aumenta el riesgo de desarrollar SM según datos del estudio MMMS (*Kupelian et al., 2006*). En un estudio experimental con conejos alimentados con una dieta rica en grasa, suplementada o no con T, aquellos que tenían T baja desarrollaron las características del SM y expresión reducida de los enzimas necesarios para la síntesis de T (*Fillipi et al., 2009*).

Un estudio retrospectivo (10 años) observacional realizado en 73196 varones con cáncer de próstata localizado mostró un riesgo aumentado de incidencia de diabetes, EC, IAM y muerte súbita, en la tercera parte de los pacientes tratados con terapia de deprivación androgénica (*Keating et al., 2006*). La terapia de deprivación androgénica parece inducir cambios metabólicos que pueden contribuir a la fisiopatología de la ECV (*D'Amico et al., 2007*).

La inflamación está implicada en todas las etapas de la aterosclerosis. La inflamación crónica de bajo grado es un factor de riesgo para la aterosclerosis (*Ross, 1999*). La T baja se asocia con un estado inflamatorio que conlleva un aumento de la proteína C reactiva (PCR) (*Jones et al., 2009*), citoquinas proinflamatorias [TNF $\alpha$ , interleukina 6 (IL-6)] (*Jones et al., 2009; Kelly et Jones, 2013a*) fibrinógeno y un estado de hipercoagulabilidad (*Gluek et al 1993; Caron et al., 1989; Bonithon-Kopp et al., 1988*), descenso de citoquinas antiinflamatorias (interleukina 10) promoviendo un estado proateroesclerótico (*Malkin et al., 2004b*), inestabilidad de la placa aterosclerótica y subsiguientemente, los síndromes coronarios agudos. La PCR se incrementó en varones con DM2 e hipogonadismo (*Bhatia et al., 2006; Grossman et al.,*

2008). Asimismo, el TNF- $\alpha$  y la interleukina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) suprimen la GnRH hipotalámica y la secreción de LH en animales de experimentación in vitro (Watanobe et Hayakama, 2003; Russel et al., 2001).

La disfunción endotelial se asocia a una menor capacidad para la vasodilatación (Akisita et al., 2007) y a estados protrombóticos y proinflamatorios, episodios clave en el desarrollo de aterosclerosis.

Existe una correlación negativa entre la T y la hipertensión en los varones. La T reduce la presión arterial diastólica (PAD) y con menor frecuencia, la presión arterial sistólica (PAS), pero la exposición a largo plazo puede desencadenar múltiples mecanismos vasoconstrictores, así como promover el remodelado vascular y la aterosclerosis para finalmente, aumentar la presión arterial; quizás por su influencia sobre el sistema renina angiotensina aldosterona (Kienitz et Qinkler, 2008). En estudios experimentales realizados en ratas, se ha observado que la T estimula varias vías de vasoconstricción directa e indirectamente, incrementando la actividad de la tirosina hidroxilasa, promoviendo la síntesis de norepinefrina y con ello puede contribuir al desarrollo de hipertensión arterial (Kumai, 1995).

El hipogonadismo se asocia a la obesidad abdominal, resistencia a la insulina y SM (Haffner, 2000; Laaksonen et al., 2003). La obesidad, asimismo, se relaciona con una alta prevalencia de hipogonadismo y la presencia de diabetes se suma a ese riesgo. En un estudio la prevalencia de T baja en

varones obesos y diabéticos fue del 44% frente al 33% de los no diabéticos (*Dhindsa et al., 2010*).

El IMC se correlaciona inversamente con los niveles de T (*Ohlsson et al., 2011; Mulligan et al., 2006*). El tratamiento con T durante un período de 5 años produce disminución de peso y del perímetro abdominal (*Francomano et al 2014; Saad et al., 2013; Yassin et al., 2013*). La obesidad abdominal afecta negativamente al eje HHG. Las adipocitoquinas (TNF $\alpha$ , IL-6 y leptina) inhiben la del eje HHG a los niveles decrecientes de andrógenos, reducen el estímulo de la GnRH sobre la hipófisis y bloquean la liberación de LH reduciendo la los niveles de T (*Kelly et al., 2013b; Rao et al., 2013*).

La obesidad abdominal se asocia con alteraciones en la composición y distribución de las lipoproteínas lo que contribuye a un mayor riesgo de aterosclerosis y a un mayor riesgo CV. La T inhibe la adipogénesis, disminuye la absorción y el almacenamiento de triglicéridos y reduce la síntesis de lípidos (*Kelly et al., 2013b*). Niveles de T bajos se asocian con un perfil lipídico pro-aterogénico caracterizado por niveles altos de LDL colesterol (LDL-c) y triglicéridos, y bajos de colesterol total y HDL-colesterol (HDL-c) en estudios transversales (*Rao et al., 2013; Jones et al., 2009*). El tejido adiposo contiene altas concentraciones de aromatasa que acelera la conversión de T a E2 (*Wake et al., 2007; Hammond et al., 2006*). El E2 reduce la LH induciendo un estado de hipogonadismo hipogonadotrópico (*Vermeulen et al., 1993*). Estos hechos se agrupan en la hipótesis del ciclo de la obesidad hipogonadal (*Cohen, 1999;*) ampliada posteriormente con las adipocitoquinas (*Jones, 2007*).

Desde hace décadas se conoce, por estudios transversales en varones, que la DM2 se asocia independientemente con el hipogonadismo (*Corona et al., 2011a*); que los varones con DM2 tenían niveles más bajos de T que los no diabéticos (*Hernández-Mijares et al., 2010; Dhindsa et al., 2010*) y más de un tercio de los varones con DM2 tienen hipogonadismo (*Rao et al., 2013; Wang et al., 2011*). Los varones diabéticos con niveles bajos de T tienen una alta prevalencia de síntomas sugestivos de hipogonadismo, como la disfunción eréctil y fatigabilidad (*Kapoor et al., 2007*). El riesgo de desarrollar DM2 es menor en hombres con niveles elevados de T (*Vikan et al., 2010*).

Estudios epidemiológicos han demostrado que la DM2 es un factor de riesgo de hipogonadismo (*Corona et al., 2009*) y viceversa (*Ding et al., 2006*), y que la terapia de intervención mejoraba la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y la glucosa en ayunas (*Corona et al., 2010*), así como el perfil lipídico (*Janjgava et al., 2014*). Sin embargo, el estudio TIMES 2, no mostró un claro efecto del tratamiento con T sobre la HbA1c, aunque si mejoraba la sensibilidad a la insulina y disminuía el colesterol total y LDL-c (*Jones et al., 2011*).

Estudios longitudinales han mostrado que el riesgo de desarrollar diabetes disminuye significativamente a medida que aumentan los niveles de T (*Vikan et al., 2010*). La insulina es necesaria para el mantenimiento de la integridad funcional del eje HHG. Al incubar neuronas hipotalámicas con insulina se facilita la secreción de GnRH (*Salvi et al., 2006; Gamba et Pralong, 2006*). La T actuaría disminuyendo la adiposidad y la insulina estimularía la secreción de GnRH a nivel hipotalámico.

Estudios experimentales indican que esta relación no depende de la T sino que puede ser debida a una diabetes mal controlada, como así lo ponen de manifiesto diferentes estudios realizados en ratas diabéticas que muestran que la administración de insulina normaliza la hiperglucemia y los niveles reducidos de gonadotropinas y T (*Jackson et Hutson, 1984*). Aunque niveles bajos de T sérica coexisten frecuentemente con factores de riesgo cardiometabólico, y pueden servir como biomarcador, no está claro el papel causal, mediador o modificador de los niveles bajos de T en el desarrollo de los episodios clínicos adversos (*Cheung et al., 2015*).

La T se relaciona con la capacidad de ejercicio y se correlaciona directamente con la masa y fuerza musculares. Su disminución con la edad se asocia a una tolerancia reducida al ejercicio en ancianos con IC (*Jankowska et al., 2006*).

La EC es la causa más importante para el desarrollo de IC en el anciano (*Yang et al., 2015*). La IC se caracteriza por un estado catabólico con activación de citoquinas proinflamatorias, incapacidad vasodilatadora y activación neurohormonal. La T ejerce efectos opuestos a éstos. Los estudios han demostrado que los pacientes con IC tenían niveles reducidos de T y TL y que ambas descendían a medida que empeoraba la IC, siendo además predictores de mortalidad (*Jankowska et al., 2006*).

Niveles de T bajos en varones con IC indican peor pronóstico y se asocian con tolerancia reducida al ejercicio (*Jankowska et al., 2009*) y con un aumento de la mortalidad (*Wehr et al., 2011; Yeap et al., 2010a*). Los niveles de T se

correlacionan positivamente con el gasto cardiaco en varones con IC, y la administración de T intravenosa mejora el gasto cardiaco (*Pugh et al., 2004*). En estudios experimentales con ratas orquiectomizadas se ha observado que el tratamiento con T restablece la función cardíaca y ejerce un efecto cardioprotector durante los períodos de isquemia-reperfusión , vía protección mitocondrial (*Pongan et al., 2015*).

La mejora en la capacidad de ejercicio puede ser debida a la acción periférica sobre el músculo esquelético. Un análisis de datos del Medicare señala que la T inyectable no aumenta el riesgo de IAM, e incluso parece ser protectora en pacientes que estan en alto riesgo de eventos CV (*Baillargeon et al., 2013*).

La T tendría propiedades antiarrítmicas al disminuir el potencial de acción, las despolarizaciones tempranas y acortar el intervalo QT corregido (QTc). Existe una correlación significativa entre la longitud del intervalo QTc y las concentraciones de T. A menores concentraciones de T, QTc corregidos más prolongados (*Charbit et al., 2009*). Esto mismo ha sido comprobado en estudios de intervención (*Pecori et al., 2010*).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representa la quinta causa de discapacidad global (*Vos et al., 2010*). La prevalencia de hipogonadismo en los pacientes con EPOC oscila entre el 22% y el 38%, aunque algunos estudios dan porcentajes más elevados (*Debigaré et al., 2003; Laghi et al., 2013*). Los mecanismos que contribuyen a ello son la hipoxia, la inflamación de bajo grado, las citoquinas proinflamatorias elevadas y el uso

crónico de corticoides (*Laghi et al., 2009*). Los niveles de T en estos pacientes se correlacionan inversamente con la severidad de la hipoxia (*Vertkin et al., 2013*), la hipercapnia y el volumen espiratorio forzado en los diferentes grados de EPOC.

La pérdida de masa muscular limita el trabajo respiratorio, el ejercicio y ocasiona disnea (*Nici et al., 2006*), con pérdida de calidad de vida, siendo todos ellos predictores de mortalidad (*Nishimura et al., 2002*). Un reciente metanálisis indica que los varones con EPOC tienen unos niveles de T inferiores comparados con los sujetos sanos (*Atlantis et al., 2013*). Los ensayos clínicos sugieren que el tratamiento con T mejora la capacidad de ejercicio, la fuerza muscular máxima y la carga de trabajo máxima (*Atlantis et al., 2013*).

La disfunción gonadal es un hallazgo frecuente en varones con enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal. La deficiencia de T afecta al 26-66% de los varones con diferentes grados de insuficiencia renal. Generalmente se acompaña de elevación de las concentraciones séricas de gonadotropinas. El hipogonadismo puede tener implicaciones clínicas importantes en su salud general y también se ha asociado a un aumento del riesgo de mortalidad (*Iglesias et al., 2012; Corona et al., 2013; Lledó et Jara, 2013*). No estaría indicado el tratamiento con T en la apnea obstructiva del sueño o con hematocrito >50% (*Bhasin et al., 2010*).

La prevalencia de deficiencia de T en varones con cáncer no relacionado con la T es elevada. Se sitúa en el 48%, 78% y 66% según se considere el valor de T

<300 ng/dl y también se ha asociado a un aumento del riesgo de mortalidad (*Iglesias et al., 2012; Corona et al., 2013; Lledó et Jara, 2013*), de TL <52 pg/dl y de TB <95 ng/dl, respectivamente (*Fleishman et al., 2010*). La deficiencia de T ocurría independientemente del tipo de cáncer, estadio, pérdida de peso o tratamiento farmacológico con opioides (*García et al , 2006*).

Además de la patología oncológica, los pacientes ancianos padecen enfermedades crónicas no solo médicas, principalmente osteomusculares y neurológicas, sino también quirúrgicas, por lo que el consumo de analgésicos opioides es muy frecuente. De hecho el consumo de opiodes ha aumentado no solo en este grupo de edad, sino en general en los últimos 10 años (*Manchikanti et al., 2010*). Los opioides actúan a nivel central inhibiendo la liberación de GnRH, FSH y LH cuando se administran oralmente (*Daniell, 2006*) y también a nivel testicular inhibiendo la liberación de T por las células de Leydig (*Puroit et al., 1978*).

## **1.6. Mortalidad y disfunción gonadal**

Múltiples estudios realizados en las últimas décadas que se han centrado en estudiar la relación entre la T y el riesgo CV, especialmente la mortalidad CV, han revelado una importante asociación entre niveles bajos de T con la arterosclerosis (*Hak et al., 2002; Mäkinen et al., 2005*), ECV (*Hu et al., 2011*) y con un aumento del riesgo de mortalidad total y por ECV (*Araujo et al 2011*;

*Morgentaler, 2015; Hyde et al., 2012*), mostrando la mayoría de ellos a la T como un factor protector CV.

El concepto de factor de riesgo CV surgió del Framingham Heart Study, un estudio que marcó un hito en la epidemiología de las ECV y que estableció como principales factores de riesgo de EC la edad, el sexo masculino, la diabetes, la hipertensión, la dislipidemia y el hábito tabáquico (*Kannel et al., 1961*). Posteriormente se han añadido otros marcadores bioquímicos como la resistencia a la insulina y marcadores de inflamación como la PCR (*Saad, 2012; Kaplan et al., 2010*).

La deficiencia de T se asocia a diferentes factores de riesgo CV, como los incluidos en el desarrollo del SM y la DM2, resistencia a la insulina, adiposidad y aumento del perímetro abdominal, hipertensión e inflamación a los que afectaría negativamente, promoviendo la aterosclerosis (*Yeap, 2009; Traish et al., 2011; Tsijimura, 2013*). Por ello actualmente se considera la deficiencia de T como un factor independiente de riesgo CV (*Jones, 2010*). La cuestión es saber si la deficiencia de T es un factor que contribuye a la aterogénesis o simplemente es un biomarcador de mala salud.

La aterosclerosis es un proceso multifactorial complejo en cuyo desarrollo y progresión están implicadas diferentes vías y factores, tanto genéticos como ambientales (*Lusis, 2000*). La aterosclerosis es la principal causa de enfermedad cardíaca y ACVA. En Occidente, es la causa subyacente de aproximadamente el 50% de todas las muertes. La aterosclerosis no es

simplemente una consecuencia degenerativa inevitable del envejecimiento, sino más bien una condición inflamatoria crónica que puede convertirse en un evento clínico agudo por rotura de la placa y la trombosis. (*Kelly et Jones, 2014*). Estudios observacionales han asociado bajos niveles de T con la aterosclerosis carotídea, la enfermedad vascular aórtica y la enfermedad vascular periférica (*Yeap et al., 2013*). La medida del grosor de la íntima-media carotídeo (CIMT) por ultrasonidos proporciona una medida sustitutiva del grado de aterosclerosis *in vivo*, siendo un marcador subclínico de la progresión de la enfermedad y un predictor de futuros eventos CV (*Lorenz et al., 2007*), así como un indicador de la respuesta al tratamiento, ya que en los pacientes tratados con T, se ha observado que disminuye (*Aversa et al., 2010*).

Niveles bajos de T sérica en varones ancianos se asocian a un mayor aumento de la CIMT (*van den Beld et al., 2003; Soisson et al., 2012*) y aneurisma de la aorta abdominal (*Yeap et al., 2010b*). Niveles elevados de T sérica se asociaban con riesgo reducido de claudicación intermitente (*Yeap et al., 2013*). Asimismo, se ha descrito una correlación negativa entre las concentraciones séricas de T y la aterosclerosis aórtica (*Hark et al., 2002*). La T podría retrasar el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis por sus efectos sobre la resistencia a la insulina, la inflamación, la función endotelial, la aterosclerosis preclínica o la modulación de la vasculatura (*Malkin et al., 2004a; Jones et al., 2014*).

En las década de los 70 y 80 estudios epidemiológicos demostraron que las enfermedades cardiacas eran más prevalentes en los hombres que en las

mujeres (*Mikkola et al., 2013; Perez-López et al., 2010; Seifarth et al., 2012*). La EC aguda y el ACVA isquémico aparecían aproximadamente diez años antes en los hombres que en las mujeres y estas proporciones se mantenían más altas en los hombres en todos los grupos de edad (*Hyvarinen et al., 2010*). Además los varones padecían muertes de origen CV en mayor proporción que las mujeres (*Mosca et al., 2011*), lo que llevó a pensar que el sexo masculino podría ser un factor de riesgo de ECV prematura y de mortalidad CV y que la T podría jugar un papel significativo en la enfermedad CV (*Kelly et Jones, 2014*). Además, diferentes estudios demostraron que los varones que abusaban de los esteroides anabólicos mostraban un alto riesgo de IAM y muerte súbita (*Bagatell et Bremmer, 1996; Sullivan et al., 1998*), como es bien conocido actualmente (*Payne et al., 2004; Baggish et al 2010; Kersey et al., 2012*). Esto llevó a pensar en que la T podría no ser buena para el corazón.

Se creía que la alta prevalencia de EC en los varones podía explicarse por los diferentes perfiles de riesgo entre los géneros, ya que los hombres tenían conductas de mayor riesgo cardiológico (tabaquismo y dieta rica en grasas saturadas). Sin embargo, los análisis de regresión logística no explicaban estas diferencias (*Njølstad et al., 1996; Raynor et al., 1998*). Posteriormente se observó que la aterosclerosis era más prevalente en los varones con concentraciones bajas de T y que las concentraciones séricas elevadas de T ofrecían protección frente a ella (*Hak et al., 2002*).

Los varones con EC tienen niveles de T más bajos que los de su misma edad sin EC (*English et al., 2000; alkin et al., 2010*). El riesgo de episodios CV

(*Ohlsson et al., 2011*) y muerte CV (*Malkin et al., 2010*) es menor en hombres con niveles elevados de T. Existe suficiente evidencia de estudios de que hay una conexión entre T baja y enfermedad CV (*Jones et Saad, 2009 ; Araujo et al., 2011*). También se ha encontrado un aumento de la mortalidad CV en varones con deficiencia de T (*Haring et al., 2010b; Werh et al., 2011; English et al 2000*).

La T posee propiedades vasoactivas. En efecto, estudios realizados en modelos animales han puesto de manifiesto que la T provoca vasodilatación en las arterias coronarias de manera dosis dependiente. Este acción no es debida al NO producido en el endotelio, ya que se ha objetivado en arterias previamente denudadas y tratadas con NG-nitroarginina metil éster (L-NAME), un inhibidor no selectivo de la óxido nítrico sintasa y por tanto, de la producción de NO (*Deenadayalu et al., 2001*). Los estudios sugieren que la T afecta directamente a la túnica media inhibiendo los canales de  $Ca^{2+}$  tipo T y L, provocando una relajación del músculo liso (*Scragg et al., 2004*); y también puede regular vías accesorias, tales como el canal de conductancia del K (*Deenadayalu et al., 2001*).

La administración intracoronaria de T a concentraciones fisiológicas a pacientes con EC establecida induce vasodilatación arterial y aumento del flujo coronario (*Webb et al., 1999a*), aumenta el gasto cardiaco y reduce las resistencias vasculares. También se ha objetivado un incremento del potencial isquémico (*Webb et al., 1999b; Pugh et al., 2003*) y mejoría de los síntomas de angina y calidad de vida (*Malkin et al., 2004b*).

Diversos estudios longitudinales y transversales realizados en varones en la última década en varios países han encontrado una asociación entre niveles disminuidos de T sérica e incidencia de eventos CV y que las concentraciones séricas disminuidas de T se asocian a un aumento del riesgo de muerte por todas las causas y también son predictores independientes de mortalidad por enfermedad CV en varones de edad media y avanzada (*Lehtonen et al., 2008; Vikan et al., 2009; Tivesten et al., 2009; Corona et al., 2010 ; Araujo et al., 2011*) incluso con EC estable y DM2 (*Ponikowska et al., 2010*).

También han demostrado que los bajos niveles de T al inicio del estudio predicen la mortalidad, incluida la mortalidad por enfermedad CV (*Araujo et al., 2011*). Los niveles elevados de T tienen efecto favorable en la supervivencia (*Lehtonen et al., 2008*).

En el Norfolk Cancer Study (*Khaw et al., 2007*), la T se asociaba inversamente con la mortalidad por todas las causas, CV y cáncer. Los del cuartil superior (Q4) tenían entre un 25-30% menos de riesgo de mortalidad comparados con los del cuartil inferior (Q1). Por cada aumento de una DT en la T basal (0,6 nmol /ml), el riesgo de mortalidad disminuía un 14%.

En el Study of Health in Pomerania (SHIP) (*Haring et al., 2010b*), el hipogonadismo se asoció a un aumento del riesgo de muerte por todas las causas y por cáncer. El estudio EMAS (*Pye et al., 2014*) mostró que la mortalidad por todas las causas y la mortalidad CV se duplicaba en pacientes hipogonadales.

El estudio sueco, el MrOS Study (*Tivesten et al., 2009*) mostró que los varones ancianos con T y E2 situados en el cuartil más bajo (Q1) tenían un riesgo aumentado de mortalidad por todas las causas del 65%, aunque no encontraron asociación estadísticamente significativa con la mortalidad CV [IAM, angor inestable, revascularización, accidente isquémico transitorio (AIT) o ACVA].

Un metaanálisis de 12 estudios poblacionales en varones con niveles bajos de T, mostró un aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas de 1,35 y 7 de ellos, de mortalidad CV de 1,25, si bien esta cifra no fue significativa. Una disminución de 2 desviaciones típicas en los niveles de T se asoció con un incremento de un 25% de riesgo de muerte CV (*Araujo et al., 2011*).

Otros estudios han demostrado la asociación entre mortalidad y la TL o TB. En el estudio australiano HIM (*Hyde et al., 2012*), la TL baja, aunque no la T, predijo las muertes por todas las causas. Además, la TL baja se asoció a un aumento de la mortalidad CV. En el estudio finlandés de Tromso (*Vikan et al., 2009*), los varones con TL en el cuartil más bajo (Q1) tenían un incremento del riesgo de muerte por todas las causas del 24%.

Por último, el NHANES III (*Menke et al., 2010*), tanto TL como TB se asociaron con un aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas y mortalidad CV durante los primeros 9 años de seguimiento. Sin embargo, la T baja no se asoció significativamente con la mortalidad.

El estudio InCHIANTI (*Maggio et al., 2007*) demostró que un descenso de la TB se asociaba con un aumento del riesgo de muerte. Un estudio prospectivo en pacientes con EC angiográficamente demostrada, mostró una prevalencia de hipogonadismo del 24%. Por otro lado, la mortalidad fue del 21% en los pacientes hipogonadales frente al 12% en los normogonadales. El análisis multivariante puso de manifiesto que la TB influía significativamente en todas las causas de mortalidad y en la mortalidad CV (*Malkin et al., 2010b*).

Otros estudios, sin embargo, no han encontrado asociación entre la T baja y la mortalidad por todas las causas ni con la mortalidad CV (*Smith et al., 2005; Araujo et al., 2007b*).

También se ha observado en ancianos, que los niveles reducidos de T sérica son predictores de mortalidad a largo plazo (hasta 20 años) (*Khaw et al., 2007*). En el Estudio de Rancho Bernardo (*Laughlin et al., 2008*) la disminución de T y TB en varones ancianos se asoció con un incremento del riesgo de muerte en los siguientes 20 años, independientemente de los múltiples factores de riesgo y de las condiciones previas de salud. Los niveles de T en el cuartil más bajo (Q1) se asociaban con un aumento del riesgo de muerte por todas las causas del 38%. El 25% de los varones con T <241 ng/dl tienen un riesgo de muerte en los próximos 20 años del 40%, y aumenta al 45% si se baja el umbral a 200 ng/dl. La T baja predice el riesgo de mortalidad por ECV y enfermedad respiratoria.

En la mayor parte de los estudios que evalúan la mortalidad, la causa más frecuente, es la ECV (*Corona et al., 2010; Haring et al., 2013*). En pacientes con EC, los niveles bajos de T y TL son predictores independientes de mortalidad CV (*Ponikowska et al., 2010; Lerchbaum et al., 2012*) y por todas las causas (*Lerchbaum et al., 2012*), también cuando coexiste DM2 (*Ponikowska et al., 2010*).

En un estudio longitudinal realizado en varones con DM2, una T baja se asoció con un incremento significativo del riesgo de mortalidad del 17%, frente al 9% de pacientes normogonadales. Resultados similares se encontraron en relación con la mortalidad CV (*Muraleedharan et al., 2013*). Los varones ancianos con T en los cuartiles altos tenían menor riesgo de episodios CV (*Abbott et al., 2007*), hospitalizaciones y mortalidad por cardiopatía isquémica (*Vikan et al., 2009; Haring et al., 2013*).

Algunos estudios epidemiológicos han mostrado un incremento significativo de la mortalidad por enfermedades respiratorias en pacientes con niveles bajos de T y TL que se mantiene después de varios años (*Laughlin et al., 2008; Araujo et al., 2007b*). La T baja predecía un aumento del riesgo de mortalidad CV y por enfermedad respiratoria, pero no por cáncer (*Araujo et al., 2007b*).

Otros estudios han mostrado un aumento de la mortalidad por cáncer en varones con T baja. La T baja mostró una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad por cáncer de pulmón, próstata, colorrectal y gástrico (*Khaw et al., 2007*). Niveles bajos de T y TB se asociaron a un

incremento del riesgo de muerte, siendo el cáncer la segunda causa de mortalidad (*Laughlin et al., 2008*).

Los varones con insuficiencia renal con valores de T situados en el tercil inferior (T1) tenían un riesgo aumentado de muerte por todas las causas y por enfermedad CV (*Carrero et al., 2009*). En un estudio longitudinal, se observó que los varones con insuficiencia renal y niveles bajos de T tenían aumentado a más del doble el riesgo de mortalidad por todas las causas (*Haring et al., 2011*).

En resumen, los estudios de las últimas décadas han puesto de manifiesto una asociación entre niveles bajos de T y aterosclerosis, cuyo desarrollo y progresión podría retrasar (*Hark et al., 2014; Malkin et al., 2004 a; Jones et al., 2014*), y diferentes factores de riesgo CV, como los incluidos en el desarrollo del SM, DM y ECV –coronaria (*Kelly et Jones, 2014*), carotídea (*van den Beld et al., 2003*), aórtica y periférica (*Yeap et al., 2013*).

Por sus propiedades vasoactivas la T mejora la circulación arterial coronaria (*Webb et al., 1999 a*) y disminuye las resistencias vasculares (*Scragg et al., 2004*). Niveles bajos de T se asocian y son predictores de aumento del riesgo de muerte por todas las causas (*Khaw et al., 2007; Haring et al., 2010b; Pye et al., 2014; Tivesten et al., 2009; Araujo et al., 2011*), por enfermedad CV (*Khaw et al., 2007; Haring et al., 2010b; Pye et al., 2014*) y cáncer (*Khaw et al., 2007; Haring et al., 2010b*) en adultos y ancianos (*Tivesten et al., 2009*), incluso cuando coexiste DM2 (*Ponikowska et al., 2010*). Lo mismo ocurre con la TL y la

mortalidad por todas las causas (*Hyde et al., 2012; Menke et al., 2010*) y la mortalidad CV (*Hyde et al., 2012*) y con la TB y la mortalidad por todas las causas y CV (*Malkin et al., 2010*).

La T y TB también son predictores de mortalidad a largo plazo (*Laughling et al., 2008*). También se ha encontrado esta asociación en pacientes con EPOC (*Laughlin et al., 2008; Araujo et al., 2007b*) e insuficiencia renal (*Carrero et al., 2007*). Por ello, hoy en día, se considera la deficiencia de T, como un factor independiente de riesgo CV (*Jones, 2010*).

A pesar de que ningún estudio ha demostrado la causalidad entre T baja con la comorbilidad y la mortalidad, la evidencia sugiere que la T está ligada a la salud general de los varones. Los niveles bajos de T se asocian a peores resultados de salud y esta deficiencia contribuye al menos en parte al deterioro de la salud relacionado con la edad y podría considerarse un biomarcador de la presencia de enfermedad oculta como la aterosclerosis, cáncer y muerte temprana (*Muraleedharan et Jones, 2014*).



## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

A partir de los datos comentados previamente en la sección de la Introducción, la hipótesis de trabajo se centra en que la hipofunción gonadal podría asociarse y predecir la morbilidad y mortalidad en la población anciana hospitalizada por enfermedad aguda y relacionarse con problemas geriátricos habituales.

### **2.2. OBJETIVO PRINCIPAL**

Analizar si una determinación de T sérica al ingreso, se asocia a un peor pronóstico vital, no solo durante la hospitalización, sino también largo plazo, así como su relación con la mortalidad global y mortalidad CV en los pacientes ancianos hospitalizados por un proceso agudo.

### **2.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1.- Determinar la prevalencia de disfunción gonadal (hipogonadismo hipo e hipergonadotrópico) en ancianos hospitalizados por un proceso agudo de cualquier causa.

2.- Estudiar la asociación entre la presencia de hipogonadismo y morbilidad durante el ingreso hospitalario.

3.- Conocer el comportamiento de las concentraciones séricas de T después de superada la enfermedad aguda que motivó el ingreso (un mes después del alta).

4.- Analizar los reingresos que presentaron los pacientes y su relación con la disfunción gonadal.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**



### **3. PACIENTES Y MÉTODOS**

#### **3.1. Características de los pacientes**

Se estudiaron los pacientes varones mayores de 65 años ingresados en el Servicio de Geriátría del Hospital General de Segovia por enfermedad aguda durante los años 2010 y 2011. Todos ellos fueron seguidos durante 3 años. Esta cohorte de pacientes procedía de las consultas externas del Servicio de Geriátría o del Servicio de Urgencias como consecuencia de un proceso agudo intercurrente. Los pacientes se reclutaron de forma consecutiva según ingresaron en el Hospital.

##### **3.1.1. Criterios de inclusión**

Pacientes mayores de 65 años que ingresaron en la Unidad de Agudos del Servicio de Geriátría del Hospital General de Segovia, por cualquier causa.

##### **3.1.2. Criterios de exclusión**

1.-Negativa del paciente o de sus familiares para dar el consentimiento para participar en el estudio.

2.- En el análisis de la evolución espontánea de las concentraciones séricas de T después de superada la enfermedad aguda que motivó el ingreso en los pacientes diagnosticados de hipogonadismo se excluyeron aquellos pacientes

diagnosticados de carcinoma de próstata en terapia de deprivación androgénica.

## **3.2. Metodología**

### **3.2.1. Diseño del estudio**

El estudio se dividió en dos fases: una primera fase de reclutamiento y una segunda fase de seguimiento de una cohorte de pacientes (**ANEXO I**).

#### *1) Fase de reclutamiento*

Los pacientes fueron reclutados desde el 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2011, según ingresaban por cualquier causa. El estudio se efectuó completando un formulario por paciente que incluía datos demográficos, clínicos y analíticos contemplados en el estudio (**tablas 7 y 8**). A cada paciente se le realizó una historia clínica completa, una exploración física y una valoración funcional, siguiendo un formulario de recogida de datos (**ANEXO II**).

La causa principal de hospitalización y la comorbilidad también fueron registradas y relacionadas con la disfunción gonadal. Se registraron las muertes ocurridas durante la hospitalización y después del alta (**ANEXO V**). Se recogieron los siguientes datos demográficos, clínicos y de laboratorio: 1) antecedentes personales y datos clínicos: edad, peso, IMC, PAS y PAD,

diagnóstico principal al alta, fármacos de uso crónico y antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia, DM, ECV, IC, CI, ACVA y cáncer; 2) situación funcional, evaluada mediante el índice de Barthel en la versión modificada por Shah (*Shah et al., 1989*) (**ANEXO VI**) y 3) datos analíticos: concentraciones séricas de glucosa, creatinina, perfil lipídico (colesterol, HDL-c, LDL-c y triglicéridos) y albúmina. La función gonadal se evaluó mediante la cuantificación de las concentraciones séricas de gonadotropinas (FSH, LH) y T. La TB y TL fueron calculadas en función de los valores de T, SHBG y albúmina, según la fórmula descrita por Vermeulen (*Vermeulen et al., 1999*). Otras hormonas séricas analizadas fueron E2, PRL,  $\Delta$ -4 y DHEA-S.

La T se consideró la variable explicativa principal para el diagnóstico de disfunción gonadal, como para el estudio de la relación entre función gonadal y mortalidad (intrahospitalaria y extrahospitalaria) y entre función gonadal y reingresos hospitalarios.

## 2) Fase de seguimiento

Se realizó un estudio observacional prospectivo durante 3 años de la población a estudio. Se analizó la función gonadal (T, FSH y LH) de los pacientes hipogonadales al mes del alta y los reingresos de los pacientes. Se analizó la supervivencia intrahospitalaria y el tiempo total de supervivencia; el número de muertes intra y extrahospitalarias; así como las causas de mortalidad total y CV. Se estableció como fecha final del estudio, para establecer el tiempo de

supervivencia en el hospital y el tiempo total de supervivencia hasta la fecha de censura, el 31 de diciembre de 2014 (*census date*).

Las causas de mortalidad se dividieron en enfermedades CV y no CV tal y como se muestra en la **tabla 6**.

**Tabla 6.** Causas de mortalidad: Enfermedades cardiovasculares y no cardiovasculares.

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| 1. Enfermedades cardiovasculares    | 1.1. Insuficiencia cardíaca<br>1.2. Cardiopatía isquémica<br>1.3. Enf. cerebrovasculares<br>1.4. Otras enfermedades circulatorias (ej. aneurisma de aorta)  |
| 2. Enfermedades no cardiovasculares | 2.1. Enf. respiratorias<br>2.2. Enf. digestivas<br>2.3. Enf. renales<br>2.4. Enf. endocrino metabólicas<br>2.5. Enf. infecciosas<br>2.6. Enf. neoplásicas<br>2.7. Enf. óseas (ej. fractura de cadera) |

### 3.2.2. Criterios para el diagnóstico

Los pacientes se clasificaron en eugonadales e hipogonadales (hiper, normo o hipogonadotrópicos) en función de los valores de T en suero y las gonadotropinas (FSH y LH). En nuestra población anciana, los pacientes se consideraron eugonadales cuando las concentraciones séricas de T fueron  $\geq 200$  ng/dl independientemente de los valores de gonadotropinas. El diagnóstico de **hipogonadismo primario o hipergonadotrópico** se consideró cuando el paciente presentaba simultáneamente concentraciones de T  $< 200$  ng/dl y concentraciones de FSH y LH superiores al límite superior del rango de referencia para estas hormonas ( $> 18,1$  mU/ml para FSH y  $> 9,3$  mU/ml para LH). El **hipogonadismo secundario o central (normo/hipogonadotrópico)** se consideró ante concentraciones séricas de T reducidas  $< 200$  ng/dl y normales o disminuidas de gonadotropinas ( $\leq 18,1$  mU/ml para FSH y  $\leq 9,3$  mU/ml para LH).

### 3.2.3. Análisis hormonal

Los datos obtenidos con las determinaciones de hormonas (T, FSH y LH) de cada paciente se emplearon para clasificarlos como eugonadales o portadores de disfunción gonadal. Estas determinaciones se realizaron de forma simultánea a las exploraciones analíticas habituales para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes ingresados en el Servicio de Geriátrica. Se obtuvieron muestras de sangre en ayunas, entre las 8:30 y 9:00 horas de la

mañana del primer día de su ingreso hospitalario, de una vena antecubital para las cuantificaciones hormonales.

La cuantificación de la FSH, LH, PRL, E2 y T séricas se realizó mediante un inmunoensayo de quimioluminiscencia (ADVIA Centaur XP analyzer, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY, USA). Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo fueron respectivamente 2,4% y 1,3% para FSH; 3,2% y 2,8% para LH y 3,9% y 3,9% para la T. La sensibilidad (S) del ensayo para estas hormonas fue: FSH 0,3 mU/ml, LH 0,07 mU/ml, PRL 0,3 ng/ml, E2 10 pg/ml, y T 10 ng/dl. El rango normal (RN) para los varones adultos fue: FSH 1,4-18,1 mU/ml; LH 1,5-9,3 mU/ml; PRL 2,1-17,7 ng/ml; E2 11,6-41,2 pg/ml; y T 240-820 ng/dl. El resto de hormonas se analizaron por un ensayo de quimioluminiscencia inmunométrico (Immulite 2000 analizador, Siemens Medical Solutions Diagnóstico, Llanberis, Gwynedd, UK). La sensibilidad del ensayo fue:  $\Delta$ -4 0,3 ng/ml, DHEA-S 3 mcg/dl y SHBG 0,02 nmol/l. Los RN fueron:  $\Delta$ -4 0,6-3,1 ng/ml, DHEA-S 80-560 mcg/dl y SHBG 10-57 nmol/l.

### **3.3. Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  DT para los datos de distribución normal y como mediana (recorrido intercuartílico) para los datos no paramétricos. La normalidad de la distribución de los datos se evaluó mediante la prueba de *Kolmogorov-Smirnoff*. Las variables categóricas se expresan como porcentajes. Para la comparación de medias entre dos o más grupos de sujetos se utilizaron el test de la *t de Student* o el *ANOVA* para los datos de

distribución normal y el test de *Mann-Whitney* o el de *Kruskal-Wallis* para datos no paramétricos. Para la comparación de proporciones se empleó la prueba de *chi-cuadrado* o la prueba exacta de *Fisher*. Las correlaciones entre variables cuantitativas se evaluaron mediante análisis de correlación de *Spearman* o de *Pearson*. La relación entre la T (variable dependiente) y las variables clínicas y analíticas se evaluó mediante el análisis de regresión multivariante. Se utilizaron modelos de regresión logística para valorar la mortalidad hospitalaria como función de las diferentes hormonas utilizadas. El tiempo de supervivencia fue estimado por las curvas de supervivencia de *Kaplan Meier*, con la prueba de rango logarítmico. Se utilizaron modelos de regresión de *Cox* univariante y multivariante para evaluar los efectos de las distintas variables cuantitativas (edad, FSH, LH y T) y cualitativas (hipertensión, diabetes, dislipidemia, ECV y cáncer) sobre el riesgo de muerte. Se calcularon las razones de riesgo (*hazard ratio*, HR). Las diferencias se consideraron significativas cuando  $p < 0,05$ .

### **3.4. Aspectos éticos**

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General de Segovia para su realización. Para la inclusión en el estudio, cada paciente y/o sus familiares (en caso de incapacidad) fueron informados verbalmente y mediante un documento escrito (**ANEXO III**) previo a la firma del consentimiento informado (**ANEXO IV**). Tras la finalización del estudio se investigó el estado vital de cada uno de los miembros de la cohorte, mediante contacto directo con el paciente, su familia, residencia, médico de Atención de Primaria y Registro Hospitalario.



## **RESULTADOS**



## 4 . RESULTADOS

### 4.1. Estudio transversal

#### 4.1.1. Características clínicas y datos analíticos

Se estudió un grupo de 150 pacientes varones (edad media  $\pm$  DT, 86,0  $\pm$  4,8 años). Las características clínicas y comorbilidad se muestran en la **tablas 7** y los datos analíticos en la **tabla 8**. Las principales causas que motivaron el ingreso hospitalario fueron: insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) (n=28, 18,7%), ACVA ( n=21, 14,0%), infección del aparato respiratorio (n=28, 18,7%), hemorragia digestiva aguda (n=13, 8,7%), EC (n= 8, 5,3%), EPOC reagudizado (n=7, 4,7%), cáncer (n=4, 2,7%), anemia (n=3 , 2,0%) y otras (n=38, 25,2%) (**figura 2**).

**Tabla 7.** Datos clínicos y comorbilidad asociada al ingreso, de los 150 pacientes estudiados.

|                              | <b>Media ± DT</b> | <b>Rango<br/>(mín/max)</b> |
|------------------------------|-------------------|----------------------------|
| <b>Datos clínicos</b>        |                   |                            |
| Número ( % )                 | 150               |                            |
| Edad (años)                  | 86,0 ± 4,8        | 68-99                      |
| Índice de Barthel al ingreso | 80 (50-90)        | 0-100                      |
| IMC(kg/m <sup>2</sup> )      | 25,7 ± 4,0        | 13-46                      |
| PAS (mmHg)                   | 128 ± 24          | 60-193                     |
| PAD (mmHg)                   | 70 ± 14           | 30-113                     |
| <b>Comorbilidad</b>          |                   |                            |
|                              | (%)               |                            |
| Hipertensión                 | 58,6              |                            |
| Diabetes                     | 20,4              |                            |
| Dislipemia                   | 13,8              |                            |
| Enfermedad cardiovascular    |                   |                            |
| Insuficiencia cardíaca       | 38,25             |                            |
| Cardiopatía isquémica        | 37,5              |                            |
| ACVA                         | 32,2              |                            |
| Arteriopatía periférica      | 13,8              |                            |
| EPOC                         | 15,8              |                            |
| Cáncer                       | 23,7              |                            |

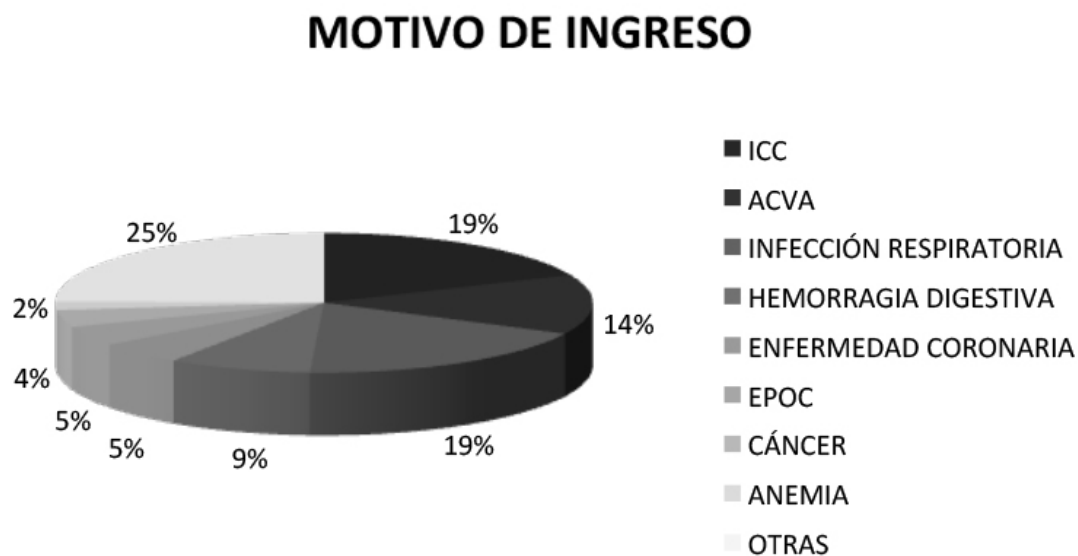
**Abreviaturas:** IMC, índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; ACVA, accidente cerebrovascular agudo; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FSH, hormona folículo estimulante; LH, hormona luteinizante.

**Tabla 8.** Datos analíticos al ingreso de los 150 pacientes estudiados.

|                                    | <b>Media ± DT</b> | <b>Rango (mín/max)</b> |
|------------------------------------|-------------------|------------------------|
| <b>Datos analíticos</b>            |                   |                        |
| FSH (mU/ml)                        | 8,2 (4,9-14,0)    | 0,7-81,3               |
| LH (mU/ml)                         | 9,0 (5,1-14,7)    | 0,1-80,2               |
| PRL (ng/ml)                        | 9,5 (7,0-13,9)    | 1,1-96,9               |
| Estradiol (pg/ml)                  | 19,4 (6,9-32,0)   | 5,9-222                |
| Testosterona (ng/dl)               | 190 (90-330)      | 10-970                 |
| SHBG (nmol/l)                      | 68 (34-67)        | 13-146                 |
| Albúmina (g/dl)                    | 3,4 ± 0,5         | 1,6-4,6                |
| Testosterona libre (ng/dl)         | 3,2 (1,4-5,3)     | 0,1-16,0               |
| Testosterona libre (%)             | 1,7 ± 0,7         | 0,6-3,5                |
| Testosterona biodisponible (ng/dl) | 58,5 (28,4-105,7) | 2,1-363                |
| Testosterona biodisponible (%)     | 31,9 ± 10,6       | 10,4-63,1              |
| Delta 4-androstenodiona (ng/ml)    | 1,0 (0,6-1,4)     | 0,02-4,6               |
| DHEA-S (mcg/dl)                    | 220 (149-455)     | 28-2030                |

**Abreviaturas:** FSH, hormona folículo estimulante; LH, hormona luteinizante; PRL, prolactina; SHBG, proteína transportadora de hormonas sexuales; DHEA-S, dehidroepiandrosterona sulfato.

**Figura 2.** Motivo de ingreso hospitalario de los pacientes.



#### 4.1.2. Prevalencia de disfunción gonadal

Aproximadamente la mitad de los pacientes (n=80, 53,3%) presentaban hipogonadismo. El hipogonadismo fue - hiper, normo e hipogonadotrópico -, en el 43,7%, 41,3% y 15%, respectivamente. Setenta pacientes (46,7%) eran eugonadales, la mitad de ellos (n=35, 50%) normogonadotrópicos y la otra mitad hipergonadotrópicos. Encontramos una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,003$ ) en la proporción de los pacientes hipo, normo y hipergonadotrópicos entre pacientes con y sin hipogonadismo, debido principalmente a la presencia de un mayor porcentaje de pacientes hipogonadotrópicos en el grupo de hipogonadismo. La **tabla 9** muestra la distribución de los pacientes según las concentraciones séricas de gonadotropinas y la presencia o ausencia de hipogonadismo.

**Tabla 9.** Distribución de los pacientes según las concentraciones séricas de gonadotropinas y el estado gonadal.

|                           | <b>Hipogonadismo</b><br>(T < 200 ng/dl) |                  | <b>Total</b> |
|---------------------------|---|------------------|--------------|
|                           | <b>Sí</b>                               | <b>No</b>        |              |
| <b>FSH</b>                |   |                  |              |
| <i>Bajo</i>               | 3 (3,8)                                 | 0                | 3 (2,0)      |
| <i>Normal</i>             | 60 (75,0)                               | 58 (82,9)        | 118 (78,7)   |
| <i>Alto</i>               | 17 (21,2)                               | 12 (17,1)        | 29 (19,3)    |
| <b>LH**</b>               |   |                  |              |
| <i>Bajo</i>               | 12 (15,0)                               | 0                | 12 (8,0)     |
| <i>Normal</i>             | 33 (41,2)                               | 36 (51,4)        | 69 (46,0)    |
| <i>Alto</i>               | 35 (43,8)                               | 34 (48,6)        | 69 (46,0)    |
| <b>FSH &amp; LH*</b>      |   |                  |              |
| <i>Ambos bajos</i>        | 3 (3,7)                                 | 0                | 3 (2,0)      |
| <i>Ambos normales</i>     | 33 (41,3)                               | 35 (50,0)        | 68 (45,3)    |
| <i>Ambos altos</i>        | 17 (21,3)                               | 11 (15,7)        | 28 (18,7)    |
| <i>FSH normal/LH baja</i> | 9 (11,3)                                | 0                | 9 (6,0)      |
| <i>FSH normal/LH alta</i> | 18 (22,4)                               | 23 (32,9)        | 41 (27,3)    |
| <i>FSH normal/LH alta</i> | 18 (22,4)                               | 23 (32,9)        | 41 (27,3)    |
| <i>LH normal/FSH baja</i> | 0                                       | 0                | 0            |
| <i>LH normal/LH alta</i>  | 0                                       | 1 (1,4)          | 1 (0,7)      |
| <b>Total</b>              | <b>80 (53,3)</b>                        | <b>70 (46,7)</b> | <b>150</b>   |

Nota: los números indican el número de pacientes (%).

Abreviaturas: FSH, hormona folículo estimulante; LH, hormona luteinizante; PRL, prolactina; SHBG, proteína transportadora de hormonas sexuales; y DHEA-S dehidroepiandrosterona sulfato. \*p=0,014; \*\*p=0,003; hipogonadales frente a eugonadales.

#### 4.1.3. Análisis de regresión

En el análisis de correlación bivalente la concentración sérica de T se correlacionó positivamente con el índice de Barthel ( $\rho=0,280$ ,  $p=0,001$ ), PAS ( $\rho=0,212$ ,  $p=0,009$ ), albúmina ( $\rho=0,334$ ,  $p<0,001$ ), SHBG ( $\rho=0,265$ ,  $p=0,001$ ), E2 ( $\rho=0,405$ ,  $p<0,001$ ) y  $\Delta$ -4 ( $\rho=0,318$ ,  $p<0,001$ ). Por el contrario, la T se correlacionó negativamente únicamente con la edad ( $\rho=-0,301$ ,  $p<0,001$ ). El análisis de regresión multivariante mostró una correlación significativa entre la concentración sérica de T (variable dependiente) y E2 ( $\beta=0,187$ ,  $p=0,018$ ), albúmina ( $\beta=0,234$ ,  $p=0,002$ ) y SHBG ( $\beta=0,270$ ,  $p=0,000$ ).

#### 4.1.4. Función gonadal y comorbilidad

Se observó una asociación entre el hipogonadismo y antecedentes personales de enfermedades cardíacas [IC, angina de pecho y/o IAM ( $p <0,032$ ), cáncer ( $p=0,004$ ), patología respiratoria ( $p=0,016$ ) e insuficiencia renal ( $p=0,013$ )]. Sin embargo, no se encontró ninguna asociación entre el estado hipogonadal y la hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, anemia y patología prostática.

Asimismo, hubo una relación significativa entre el estado gonadal y la principal causa de hospitalización ( $p=0,034$ ). En este sentido, las tres principales causas de admisión en los pacientes hipogonadales fueron la infección respiratoria (23,7%), ICC (22,5%) y ACVA (6,2%); sin embargo, en el grupo eugonadal estos porcentajes fueron del 12,8%, 14,3% y 22,8%, respectivamente. Por otra parte, los pacientes ingresados por infección de las vías respiratorias y ACVA

mostraron los valores más bajos y más altos de T sérica, respectivamente [103 ng/dl (44-236) frente a 466 ng/dl (195-610),  $p < 0,05$ ].

## **4.2. Evolución natural del hipogonadismo diagnosticado durante el ingreso tras el alta hospitalaria**

### **4.2.1. Características clínicas y datos analíticos**

Evaluamos un subgrupo de 43 varones [edad media,  $86,7 \pm 5,7$  años; IMC,  $25,9 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup>; e índice de Barthel al ingreso, 75 (50-90)] con hipogonadismo diagnosticado durante el ingreso hospitalario. La principales causas de ingreso hospitalario en este grupo de pacientes fueron: ICC (n=11, 25,6%), infección respiratoria (n=7, 16,3%), ACV (n=4, 9,3%), EC (n=3, 7,0%), hemorragia digestiva aguda (n=2, 4,7%), EPOC reagudizado (n=2, 4,7%), cáncer (n=1, 2,3%), anemia (n=1, 2,3%) y otros (n=12, 27,9%). La prevalencia de diabetes, hipertensión e hiperlipidemia fue 30,2%, 62,1%, y 20,9 %, respectivamente.

Los datos analíticos de los pacientes se resumen en la **tabla 10** . La media de FSH, LH, se encontraba dentro del rango normal. Veinte (46,5%) pacientes eran hipergonadotrópicos, 20 (46,5%) normogonadotrópicos y 3 (7,0%) hipogonadotrópicos. La presencia de diabetes e hiperlipidemia no influyó en las concentraciones séricas de FSH y LH. La FSH, también fué similar en pacientes hipertensos y no hipertensos. Sólo los pacientes hipertensos mostraron concentraciones séricas de LH significativamente mayores que los

no hipertensos [11,3 mU/l (7,4-24,6) frente a 7,4 mU/l (4,0-10,3),  $p = 0,041$ ]. La presencia de diabetes, hipertensión o hiperlipidemia no influyó en las concentraciones de T sérica. En el análisis de correlación bivariada, las concentraciones séricas de T no mostraron ninguna correlación con los parámetros analíticos analizados. Asimismo, no se encontró ninguna relación entre los niveles séricos de T y los fármacos utilizados, incluyendo los glucocorticoides.

**Tabla 10.** Datos analíticos de los 43 pacientes varones hipogonadales al ingreso hospitalario y un mes tras el alta.

|                            | <b>Al ingreso hospitalario</b> | <b>Un mes tras el alta</b> |
|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| <b>Datos bioquímicos</b>   |                                |                            |
| Glucosa (mg/dl)            | 100,9 ± 22,7                   | 106,3 ± 25,4               |
| Creatinina (mg/dl)         | 1,28 ± 0,37                    | 1,23 ± 0,32                |
| Colesterol (mg/dl)         | 139,8 ± 36,9                   | 168,1 ± 38,7***            |
| LDL colesterol (mg/dl)     | 80,7 ± 28,3                    | 98,5 ± 34,2**              |
| HDL colesterol (mg/dl)     | 39,7 ± 10,3                    | 48,1 ± 14,4***             |
| Triglicéridos (mg/dl)      | 97,5 ± 48,9                    | 94,9 ± 47,7                |
| Albúmina (g/dl)            | 3,4 ± 0,4                      | 3,8 ± 0,5***               |
| <b>Datos hematológicos</b> |                                |                            |
| Hemoglobina (g/dl)         | 12,3 ± 2,2                     | 14,7 ± 5,7*                |
| Hematocrito (%)            | 37,1 ± 6,5                     | 38,6 ± 8,2                 |
| <b>Datos hormonales</b>    |                                |                            |
| FSH (mU/ml)                | 8,3 (4,5–18,7)                 | 13,9 (7,5–25,7)***         |
| LH (mU/ml)                 | 9,1 (4,4–19,6)                 | 10,2 (4,3–23,6)*           |
| PRL (ng/ml)                | 8,7 (6,5–16,3)                 | 9,4 (7,2–14,6)             |
| Estradiol (pg/ml)          | 12,4 (6,9–25,8)                | 25,0 (11,8–37,3)*          |
| Testosterona (ng/dl)       | 115,4 ± 48,0                   | 230,9 ± 135,6***           |
| SHBG (nmol/l)              | 47,2 ± 24,3                    | 60,1 ± 28,2**              |
| Testosterona libre (ng/dl) | 2,1 ± 1,2                      | 3,3 ± 1,9***               |
| Testosterona libre (ng/dl) | 38,9 ± 23,8                    | 69,6 ± 43,4***             |

Nota: los números indican el número de pacientes (%) y/o la media ± DT para las variables de distribución normal y mediana (recorrido intercuartílico para los datos no paramétricos).

**Abreviaturas:** FSH, hormona folículo estimulante; LH, hormona luteinizante; PRL, prolactina; SHBG, proteína transportadora de hormonas sexuales.

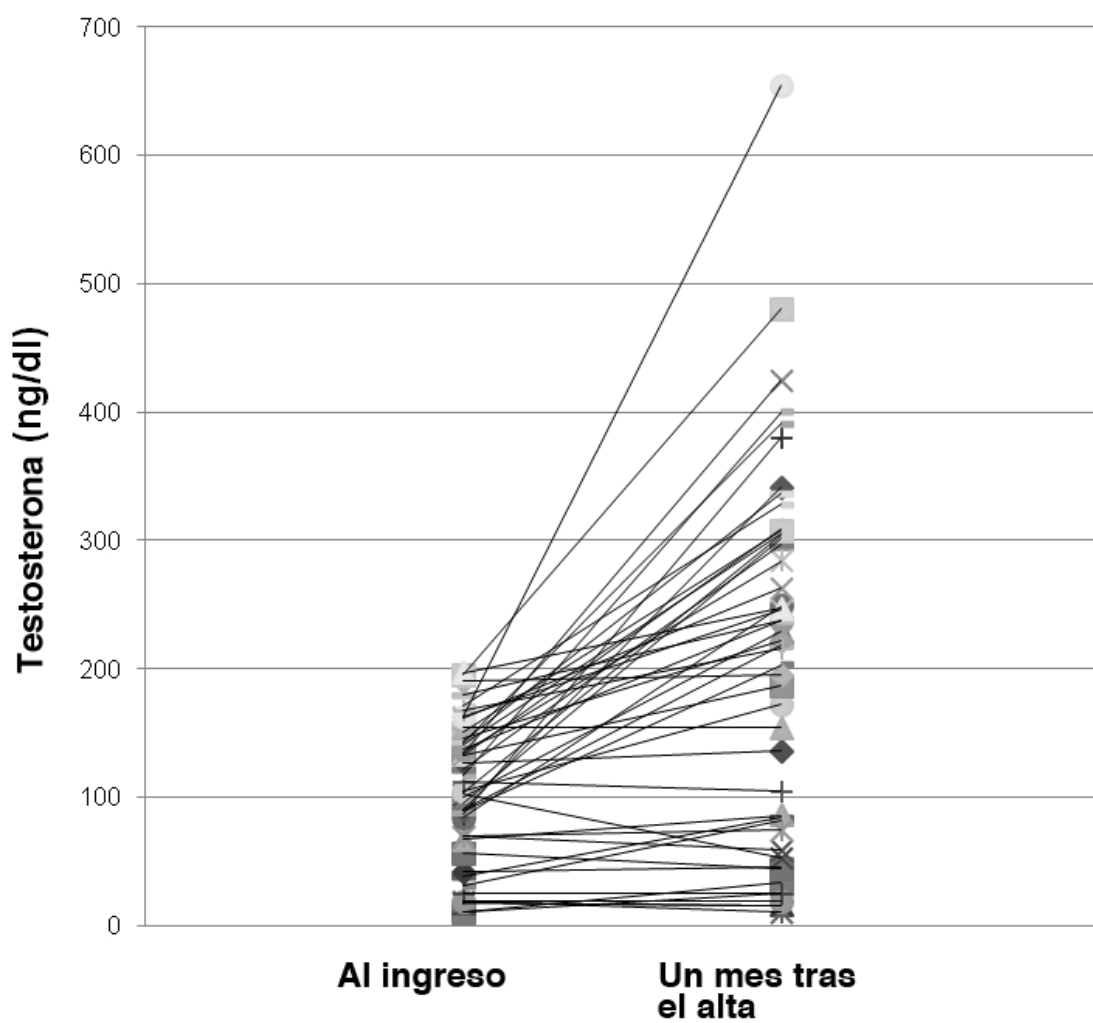
\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001

#### 4.2.2. Estudio hormonal al mes tras el alta hospitalaria

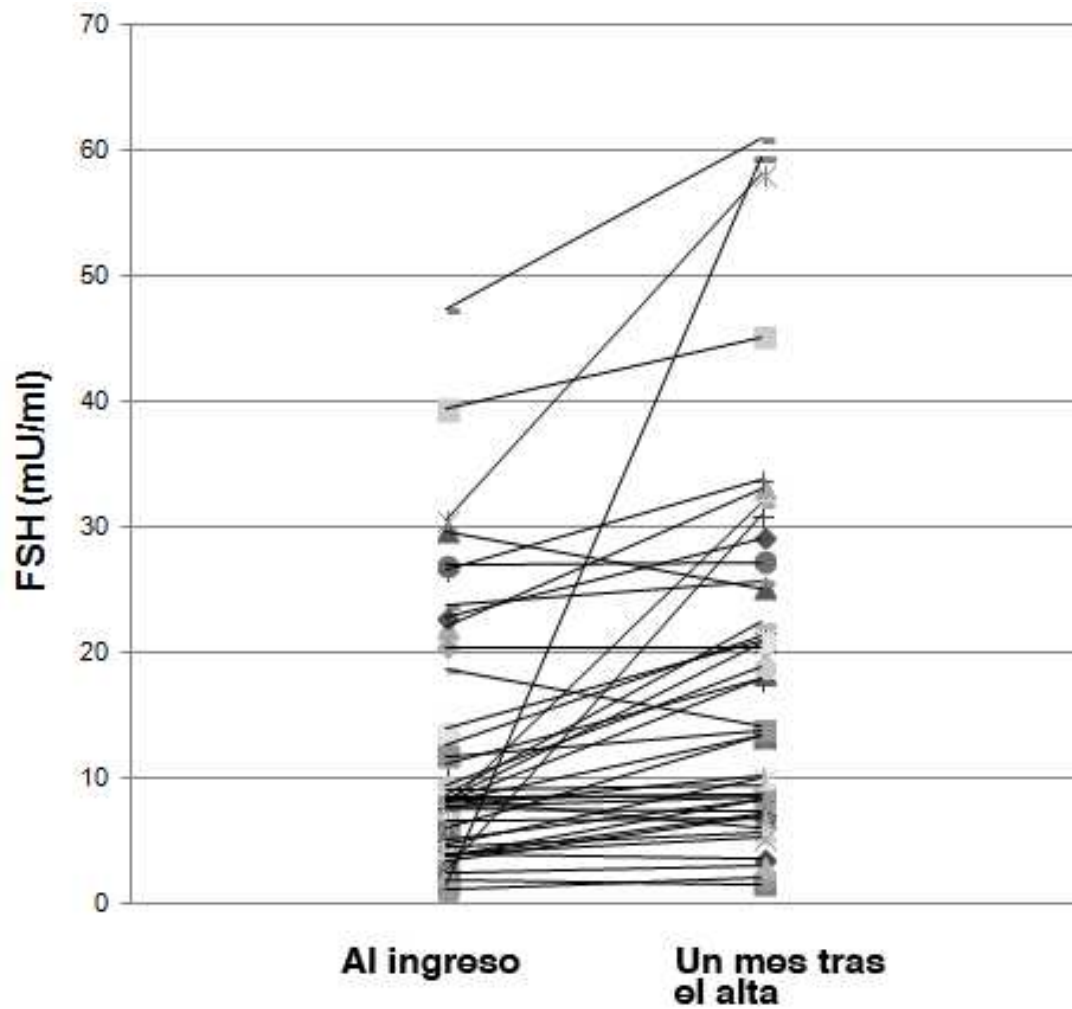
Un mes después del alta ( $41,2 \pm 6,8$  días después del ingreso) las concentraciones séricas de T ( $p < 0,001$ ), TL ( $p < 0,001$ ) y TB ( $p < 0,001$ ) aumentaron significativamente. La SHBG también aumentó de forma significativa ( $p < 0,01$ ). Las concentraciones séricas de T aumentaron en 37 (86%) pacientes, disminuyeron en 5 (11,6%) pacientes y no variaron en 1 (2,3%) paciente (**figura 3**). Los pacientes que mostraron un aumento de las concentraciones séricas de T presentaban unas concentraciones séricas de T al ingreso más elevadas comparadas con los que mostraron una reducción de T al final del estudio ( $120,3 \pm 49,6$  ng/dl frente a  $71,6 \pm 37,7$  ng/dl,  $p = 0,032$ ).

Ambas gonadotropinas, FSH ( $p < 0,001$ ) y LH ( $p = 0,04$ ), también aumentaron un mes después del alta (**tabla 10, figuras 4 y 5**). Del mismo modo, el número de pacientes que mostró un aumento de FSH (83,7%) y LH (55,8%) fue superior a los que mostraron una reducción de sus niveles en el final del estudio (14% y 37,2% para FSH y LH, respectivamente). No hubo diferencias significativas en las concentraciones séricas de FSH al ingreso entre los pacientes que presentaron un aumento o una disminución de FSH al final del estudio. Un hallazgo similar se encontró en relación con la LH. Finalmente, la PRL no se modificó mientras que el E2 aumentó de forma significativa ( $p = 0,013$ ) (**tabla 10**).

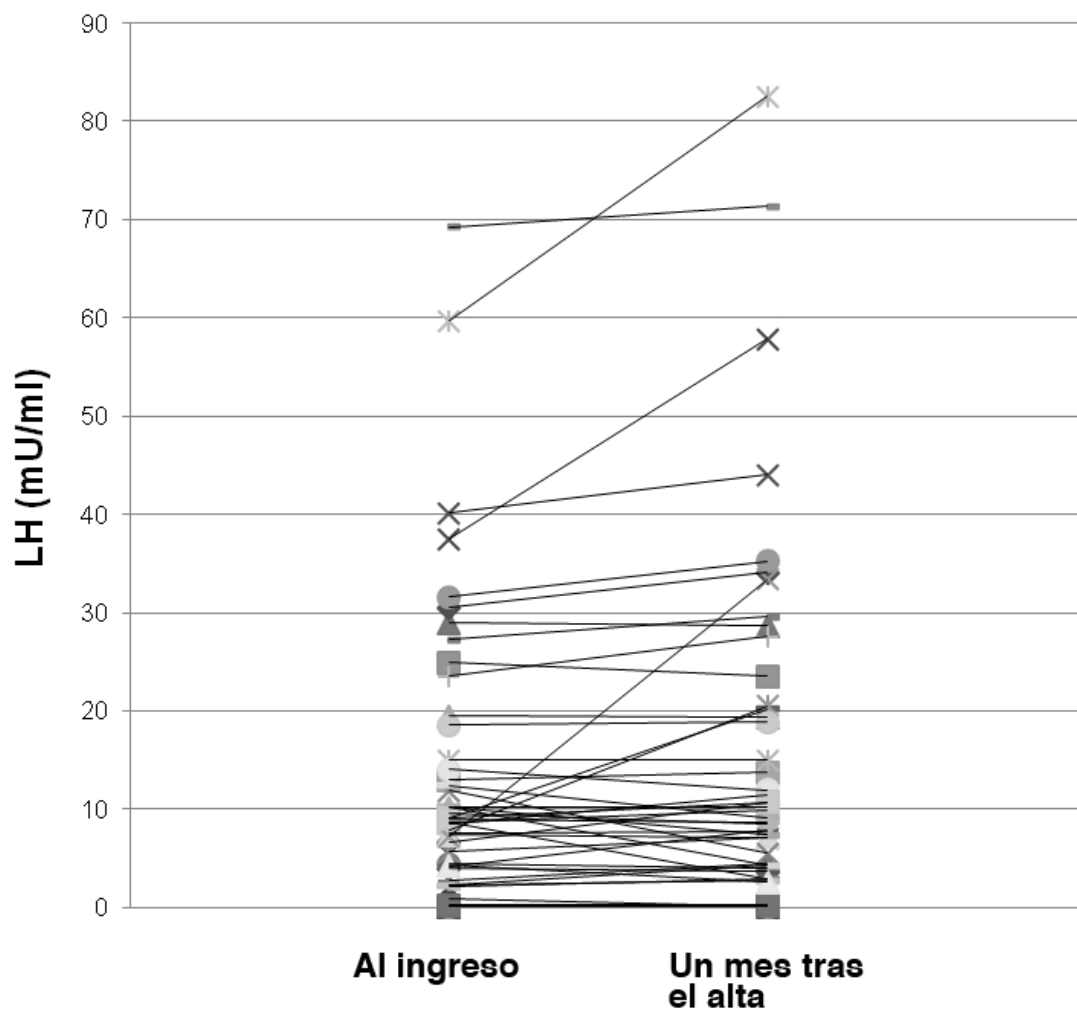
**Figura 3.** Concentraciones séricas de T al ingreso y un mes después del alta en 43 pacientes ancianos diagnosticados de hipogonadismo al ingreso hospitalario por enfermedad aguda.



**Figura 4.** Concentraciones séricas de FSH al ingreso y un mes después del alta en 43 pacientes ancianos diagnosticados de hipogonadismo al ingreso hospitalario por enfermedad aguda.



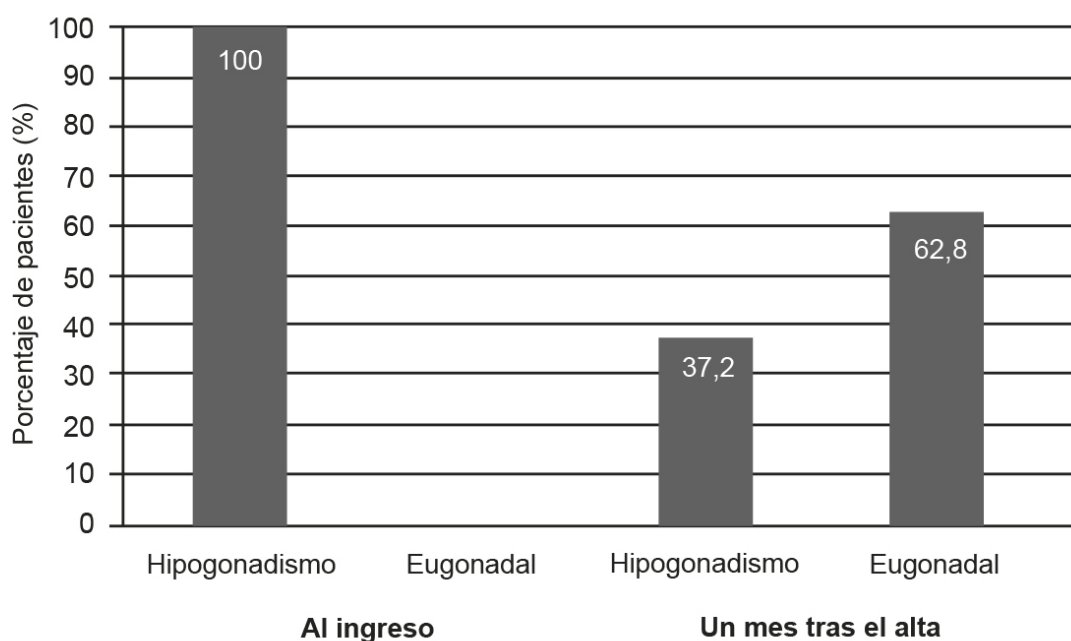
**Figura 5.** Concentraciones séricas de LH al ingreso y un mes después del alta, en 43 pacientes ancianos diagnosticados de hipogonadismo al ingreso hospitalario por enfermedad aguda.



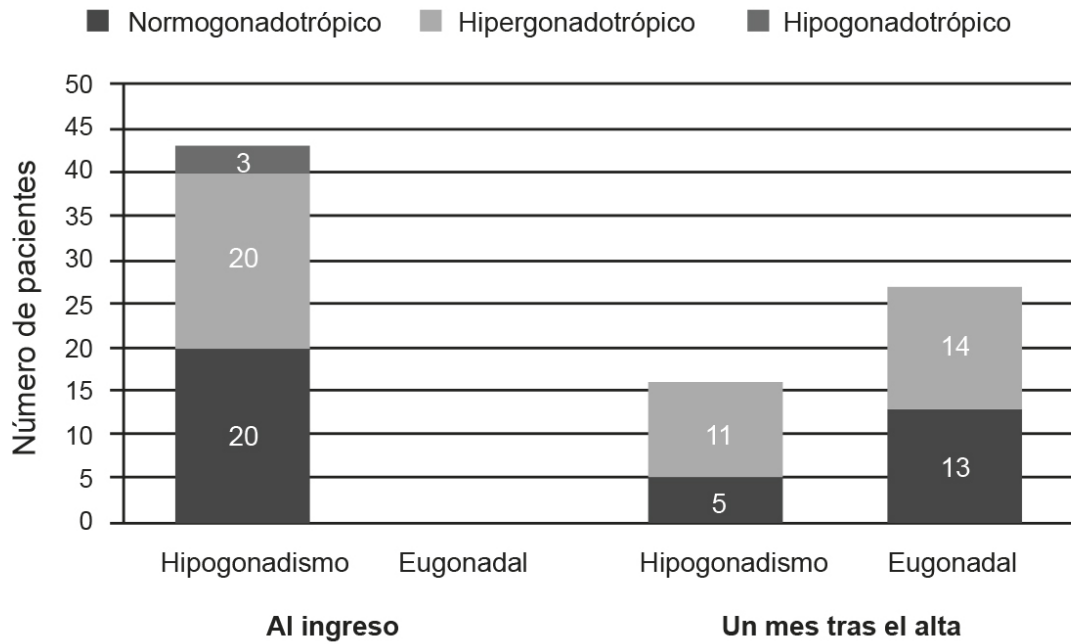
#### 4.2.3. Estado eugonadal frente a hipogonadal al mes tras el alta hospitalaria

Un mes después del alta, más de la mitad de los pacientes (n=27, 62,8%) mostraron concentraciones séricas normales de T (**figura 6**). De ellos, 13 (48,1%) pacientes presentaron concentraciones séricas de gonadotropinas normales y el resto elevadas (**figura 7**). Por otra parte, en 16 (37,2%) pacientes persistió el hipogonadismo. La distribución del estado gonadotrópico en los pacientes hipogonadotrópicos fue diferente ( $p=0,005$ ) al encontrado en el ingreso hospitalario. En este sentido, se produjo un incremento de pacientes hipergonadotrópicos y un descenso de los hipogonadotrópicos (**figura 8**).

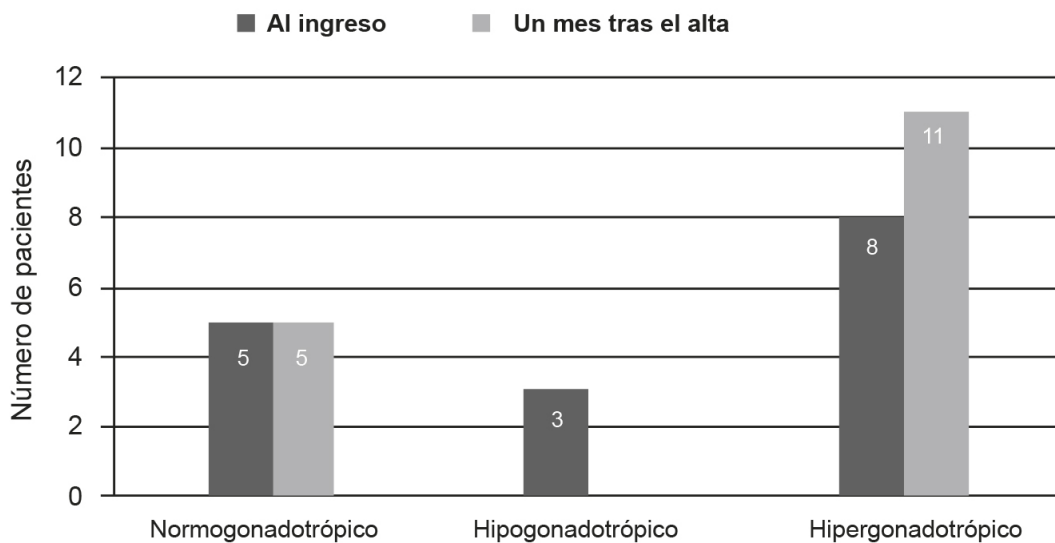
**Figura 6.** Porcentaje de distribución de pacientes según el estado gonadal al ingreso y un mes tras el alta



**Figura 7.** Distribución de los 43 pacientes según el estado gonadotrópico al ingreso y un mes tras el alta.



**Figura 8.** Distribución de los 16 pacientes hipogonadales un mes tras el alta, según el estado gonadal al ingreso y un mes después del alta.



De los 43 ancianos varones con hipogonadismo, se compararon los que normalizaron sus concentraciones séricas de T (n= 27, 62,8%) un mes después del alta con aquellos que no lo hicieron (n=16, 32,7%) (**tabla 11**). Se encontraron valores de T sérica significativamente más altos ( $134,7 \pm 33,9$  frente a  $82,8 \pm 51,6$  ng/dl,  $p < 0,001$ ) en el primer grupo en comparación con el segundo (**tabla 11**).

**Tabla 11.** Datos clínicos y analíticos de los 43 pacientes hipogonadales al ingreso según la evolución espontánea de la función gonadal un mes tras el alta.

|                          | <b>Hipogonadismo un mes tras el alta</b><br><i>n=16 (37,2)</i> | <b>Eugonadales un mes tras el alta</b><br><i>n=27 (62,8)</i> |
|--------------------------|--|--|
| <b>Datos clínicos</b>    |  |  |
| Edad (años)              | 88,9 ± 6,8   | 85,4 ± 4,7   |
| Diabetes                 | 6 (37,5)   | 7 (25,9)   |
| Hipertensión             | 11 (68,7)  | 17 (63,0)  |
| Hiperlipidemia           | 4 (25,0)   | 5 (18,5)   |
| Peso (kg)                | 68,3 ± 15,7  | 63,8 ± 11,4  |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | 27,3 ± 4,6   | 25,1 ± 4,2   |
| PAS (mmHg)               | 125 (99-144)   | 125 (105-139)  |
| PAD (mmHg)               | 70 (55-84)   | 70 (58-80)   |

**Tabla 11 (continuación).** Datos clínicos y analíticos de los 43 pacientes hipogonadales al ingreso según la evolución espontánea de la función gonadal un mes tras el alta.

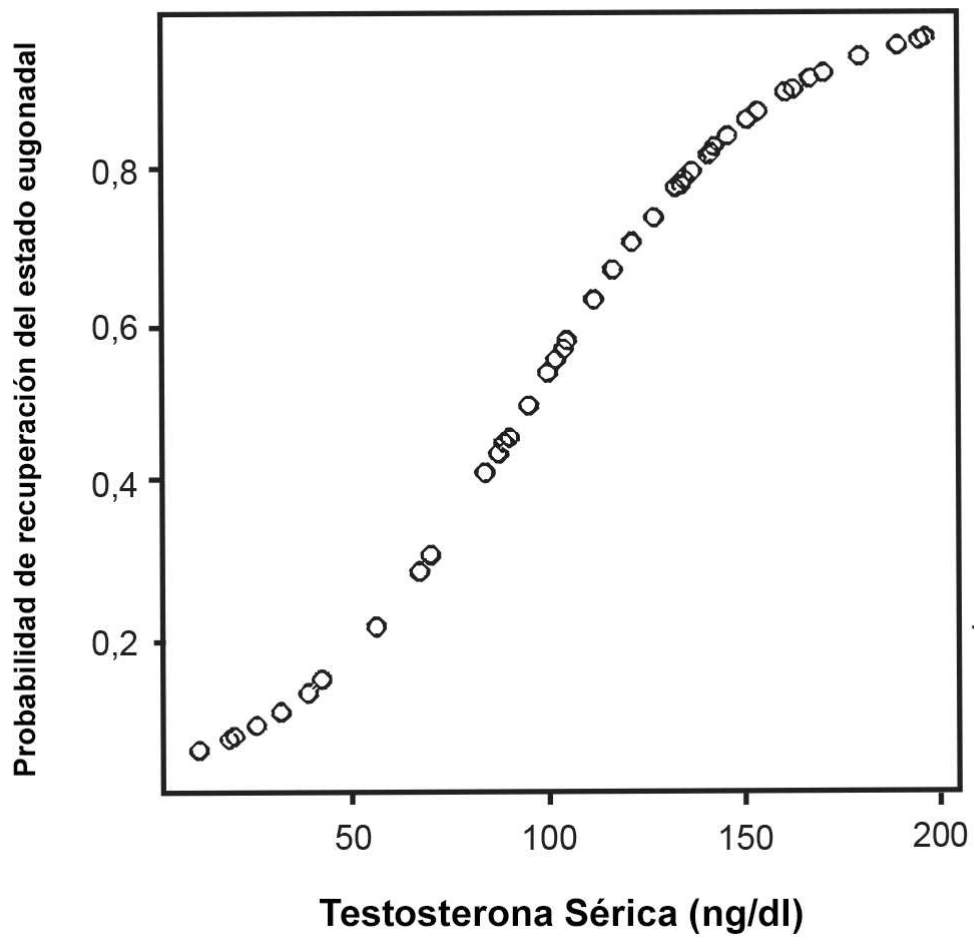
|                                    | <b>Hipogonadismo un mes tras el alta</b><br><i>n=16 (37,2)</i> | <b>Eugonadales un mes tras el alta</b><br><i>n=27 (62,8)</i> |
|------------------------------------|--|--|
| <b>Datos bioquímicos</b>           |  |  |
| Glucosa (mg/dl)                    | 101,7 ± 26,2   | 100,5 ± 20,9   |
| Creatinina (mg/dl)                 | 1,27 ± 0,30  | 1,30 ± 0,42  |
| Colesterol (mg/dl)                 | 132,2 ± 23,9   | 144,3 ± 42,7   |
| LDL-colesterol (mg/dl)             | 73,8 ± 18,8  | 85,0 ± 32,4  |
| HDL-colesterol (mg/dl)             | 40,6 ± 10,4  | 39,1 ± 10,4  |
| Triglicéridos (mg/dl)              | 90,9 ± 43,8  | 101,5 ± 52,1   |
| Albúmina (g/dl)                    | 3,4 ± 0,4  | 3,4 ± 0,4  |
| <b>Datos hematológicos</b>         |  |  |
| Hemoglobina (g/dl)                 | 12,2 ± 1,7   | 12,4 ± 2,5   |
| Hematocrito (%)                    | 37,0 ± 5,4   | 37,2 ± 7,2   |
| <b>Datos hormonales</b>            |  |  |
| FSH (mU/ml)                        | 8,2 (3,9-25,9)   | 8,3 (4,7-14,0)   |
| LH (mU/ml)                         | 9,6 (4,7-29,1)   | 8,7 (4,4-14,1)   |
| PRL (ng/ml)                        | 7,6 (4,4-15,5)   | 8,9 (7,1-17,6)   |
| Estradiol (pg/ml)                  | 11,8 (6,9-19,2)  | 15,9 (7,0-27,3)  |
| Testosterona (ng/dl)               | 82,8 ± 51,6  | 134,7 ± 33,9***  |
| Testosterona libre (ng/dl)         | 1,4 ± 1,0  | 2,5 ± 1,1**  |
| SHBG (nmol/l)                      | 47,0 ± 19,8  | 47,3 ± 26,9  |
| Testosterona biodisponible (ng/dl) | 25,2 ± 17,8  | 47,0 ± 23,5**  |

Nota: los números indican el número de pacientes (%) y/o la media ± DT para variables normales y mediana (rango intercuartílico) para datos no paramétricos.

Abreviaturas: FSH, hormona folículo estimulante; LH, hormona luteinizante; PRL, prolactina; SHBG, proteína transportadora de hormonas sexuales; DHEA-S, dehidroepiandrosterona sulfato. \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001

Según un modelo de análisis de regresión logística realizado para estudiar la influencia de varias variables cuantitativas (edad, índice de Barthel al ingreso, estancia en el hospital, glucosa, creatinina, albúmina, colesterol, HDL-c, LDL-c, triglicéridos, FSH, LH, T, PRL, E2 y SHBG) y cualitativas (diabetes, hipertensión, hiperlipidemia) al ingreso, sobre la normalización de la función gonadal un mes después del alta, mostró que los niveles séricos de T fueron el único predictor independiente para lograr un estado eugonadal (OR 1,030; IC 95%, 1,010-1,050;  $p < 0,001$ ). En este sentido, los varones con hipogonadismo con valores más altos de T sérica al ingreso tuvieron mayor probabilidad de normalizar sus concentraciones séricas de T un mes después del alta (**figura 9**).

**Figura 9.** Probabilidad de recuperar el estado eugonadal un mes después del alta en varones ancianos hospitalizados, en relación con las concentraciones séricas de testosterona al ingreso, según un modelo de análisis de regresión logística.



#### **4.2.4. Función gonadal y comorbilidad durante el seguimiento**

Durante el seguimiento reingresaron 72 pacientes (n=31, una vez; n=13, 2 veces; n=13, 3 veces; n=8, 4 veces; n= 2, 5 veces; y n=1, 9 veces). No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones séricas de gonadotropinas y T entre los pacientes que reingresaron y los que no lo hicieron.

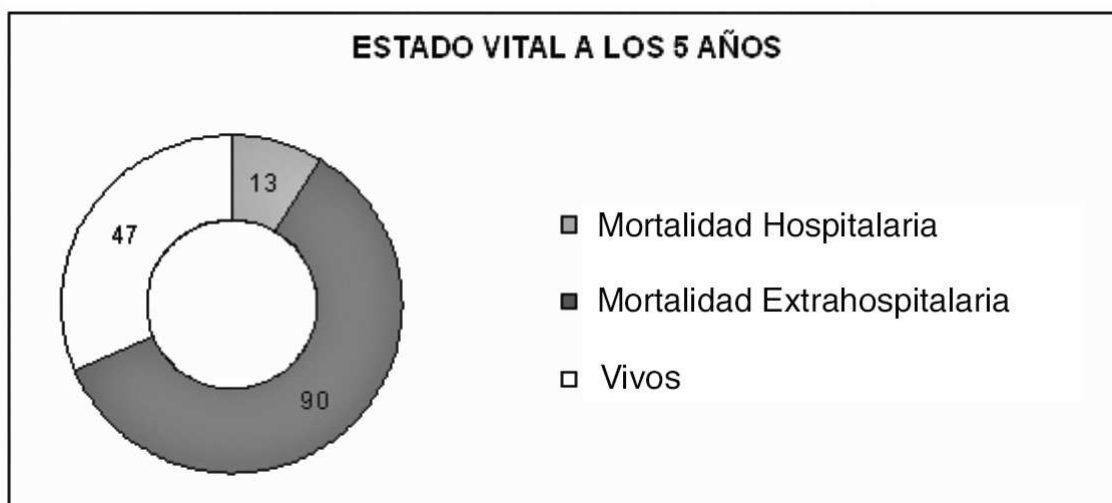
Tampoco se encontró ninguna diferencia significativa en los parámetros de función gonadal en relación con el número de reingresos y la estancia hospitalaria. Cuando se consideró el motivo de reingreso, sólo los pacientes readmitidos para ACVA mostraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones séricas de T en comparación con los pacientes que reingresaron por otras causas, [426 ng/dl (283-578) ng/dl frente a 195 ng/dl (106-286) ng/dl, p = 0,001].

### 4.3. Función gonadal y mortalidad

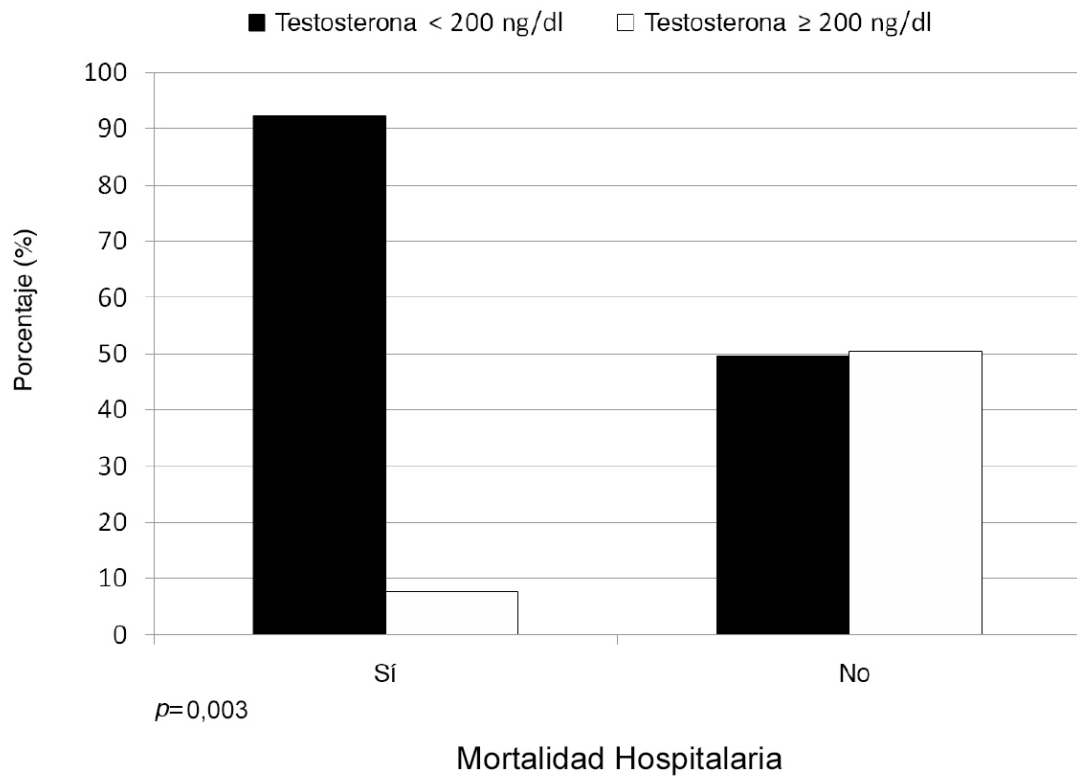
#### 4.3.1. Mortalidad intrahospitalaria

Durante el estudio fallecieron 103 (68,7%) pacientes [mediana de tiempo de supervivencia 9 meses (rango intercuartílico 1-22 meses)]. Trece pacientes (8,7%) fallecieron durante la hospitalización (**figura 10**). El hipogonadismo se asoció a la mortalidad durante el ingreso hospitalario. De hecho, la mayoría de los pacientes (12 de 13) que fallecieron eran hipogonadales en comparación con el 49,6% de los pacientes que sobrevivieron ( $p = 0,003$ ) (**figura 11**). Los pacientes que fallecieron durante el ingreso mostraron niveles de T sérica ( $p < 0,01$ ), TL ( $p < 0,01$ ) y de TB ( $p < 0,01$ ) significativamente menores que los supervivientes (**tabla 12**).

**Figura 10.** Estado vital de los pacientes al finalizar el período de estudio.



**Figura 11.** Porcentaje de distribución de pacientes según el estado gonadal al ingreso y la mortalidad hospitalaria.



**Tabla 12.** Estudio hormonal al ingreso en función del estado vital al alta.

|                                    | <b>Mortalidad hospitalaria</b> |                                |
|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                                    | <b>Sí</b><br>(n=13, 8,7 %)     | <b>No</b><br>(n = 137, 91,3 %) |
| FSH (mU/ml)                        | 6,1 (3,0-20,2)                 | 8,3 (5,1-14,0)                 |
| LH (mU/ml)                         | 6,2 (5,0-27,6)                 | 9,1 (5,1-14,2)                 |
| PRL (ng/ml)                        | 11,9 (9,4-25,0)                | 9,3 (6,9-13,9)                 |
| Estradiol (pg/ml)                  | 22,5 (11,0-32,2)               | 19,0 (6,9-32,1)                |
| Testosterona (ng/dl)               | 89 (39-158)**                  | 201 (104-369)                  |
| Testosterona libre (ng/dl)         | 1,4 (0,5-2,3)**                | 3,6 (1,7-5,6)                  |
| Testosterona libre (%)             | 1,74 ± 0,56                    | 1,68 ± 0,57                    |
| Testosterona biodisponible (ng/dl) | 28,8 (5,8-45,1)**              | 68,8 (30,1-110,0)              |
| Testosterona biodisponible (%)     | 30,2 ± 11,8                    | 32,1 ± 10,5                    |
| Delta 4-androstendiona (ng/ml)     | 1,4 (0,6-2,0)                  | 1,0 (0,6-1,3)                  |
| DHEA-S (ng/ml)                     | 197 (149-391)                  | 230 (149-474)                  |

Nota: los números indican la media ± DT o mediana (recorrido intercuartílico).

Abreviaturas: FSH, hormona folículo estimulante; LH, hormona luteinizante; PRL prolactina; DHEA-S, dehidroepiandrosterona sulfato.

\*\*p<0,01.

La mortalidad hospitalaria se asoció con concentraciones séricas de T significativamente menores tanto en los pacientes ancianos  $\geq 85$  años ( $p = 0,013$ ) como en aquellos con un IMC  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0,005$ ), pero no en los pacientes de  $< 85$  años y en aquellos con un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>.

Se realizaron tres modelos de análisis de regresión logística, para estudiar la influencia de las hormonas evaluadas y los parámetros clínicos (edad e IMC) sobre la mortalidad hospitalaria, que mostraron que los niveles séricos de T y  $\Delta$ -4 eran predictores independientes de mortalidad en la población de varones ancianos ingresados en el hospital (**tabla 13**). Sin embargo, después de ajustar por la edad y el IMC, sólo la T, pero no la  $\Delta$ -4, mostró una asociación significativa con la mortalidad hospitalaria [OR 0,993 (0,987 a 0,999),  $p = 0,02$ ].

**Tabla 13.** Resultados del análisis de tres modelos de regresión logística utilizados para valorar la influencia de los parámetros clínicos (edad e IMC) y diferentes hormonas sobre la mortalidad de los ancianos durante la hospitalización por enfermedad aguda.

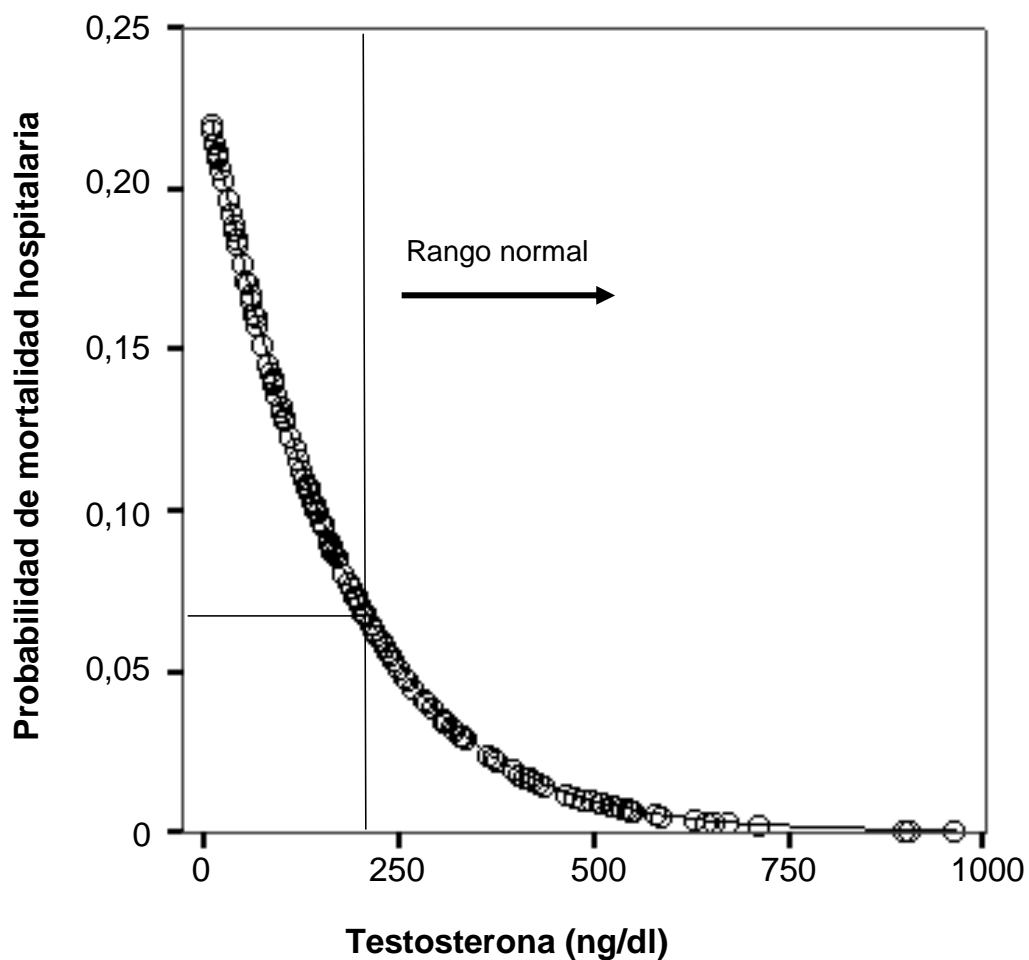
| Co-variables                    | Modelo 1                |              | Modelo 2                |              | Modelo 3                |              |
|---------------------------------|-------------------------|--------------|-------------------------|--------------|-------------------------|--------------|
|                                 | Odds ratio<br>(IC 95%)  | <i>p</i>     | Odds ratio<br>(IC 95%)  | <i>p</i>     | Odds ratio<br>(IC 95%)  | <i>p</i>     |
| Testosterona (ng/dl)            | <b>0,99 (0,98-0,99)</b> | <b>0,008</b> | <b>0,99 (0,98-0,99)</b> | <b>0,019</b> | <b>0,99 (0,98-0,99)</b> | <b>0,021</b> |
| Delta 4-androstenodiona (ng/ml) | <b>2,29 (1,07-4,91)</b> | <b>0,033</b> | <b>2,48 (1,13-5,44)</b> | <b>0,023</b> | 2,64 (1,00-7,02)        | 0,051        |
| PRL (ng/ml)                     |                         |              | 1,02 (0,99-1,06)        | 0,164        | 1,02 (0,99-1,06)        | 0,175        |
| LH (mU/ml)                      |                         |              | 1,02 (0,97-1,07)        | 0,478        | 1,02 (0,97-1,07)        | 0,482        |
| FSH (mU/ml)                     |                         |              | 0,98 (0,90-1,05)        | 0,545        | 0,98 (0,90-1,06)        | 0,569        |
| Edad (años)                     |                         |              | 1,03 (0,90-1,18)        | 0,661        | 1,03 (0,89-1,18)        | 0,700        |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )        |                         |              |                         |              | 0,98 (0,84-1,15)        | 0,842        |
| DHEA-S (ng/ml)                  |                         |              |                         |              | 1,00 (1,00-1,00)        | 0,823        |
| E2 (pg/ml)                      |                         |              |                         |              | 1,00 (0,97-1,02)        | 0,853        |

Los valores en negrita indican significación estadística.

Abreviaturas: PRL, prolactina; LH, hormona luteinizante; FSH, hormona folículo estimulante; IMC, índice de masa corporal; DHEA-S, dehidroepiandrosterona sulfato; E2, estradiol.

Finalmente, la probabilidad de morir durante la hospitalización en esta población aumentaba de forma significativa cuando los niveles séricos de T al ingreso se encontraban por debajo del límite inferior de la normalidad (**figura 12**).

**Figura 12.** Probabilidad de morir durante la hospitalización en varones ancianos en función de las concentraciones séricas de T al ingreso hospitalario según un modelo de análisis de regresión logística.



#### **4.3.2. Mortalidad extrahospitalaria total y cardiovascular.**

De los 103 (68,7%) pacientes fallecidos durante el estudio, 90 de ellos (60%) fallecieron durante el seguimiento (**figura 10**).

La distribución de los pacientes de acuerdo a los valores de referencia de los parámetros de función gonadal en relación con el estado vital y tiempo de la muerte se muestran en la **tabla 14**.

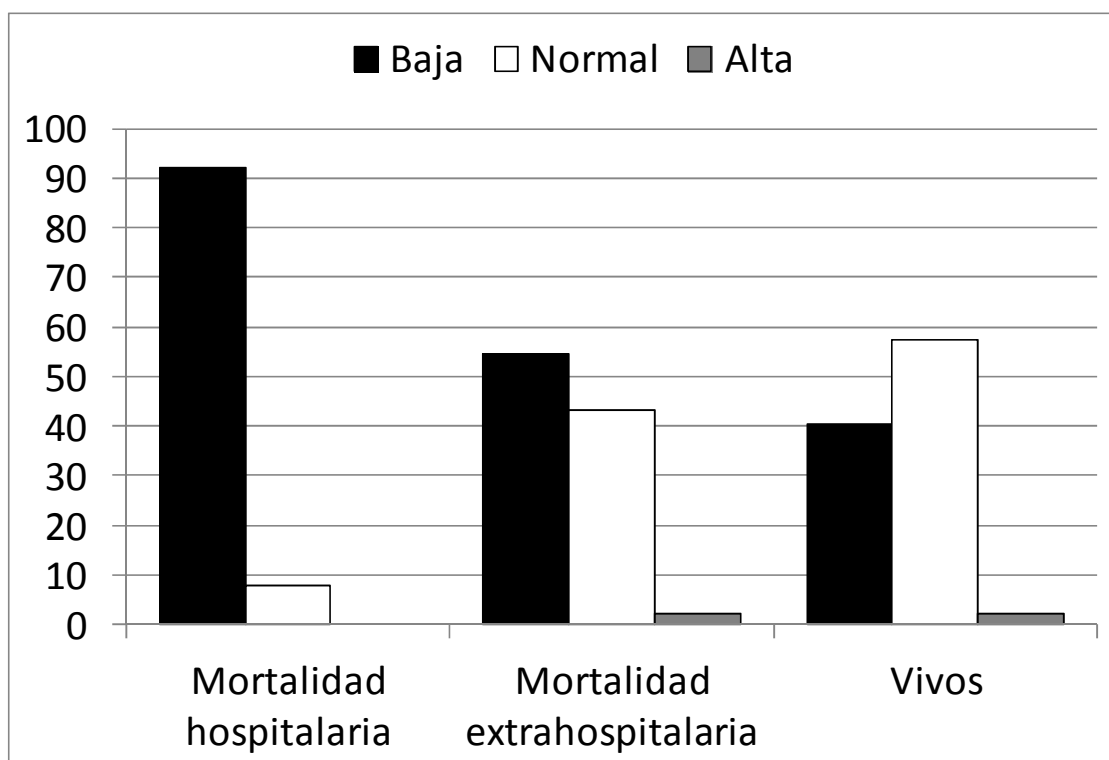
**Tabla 14.** Distribución de los pacientes según los valores de referencia de los parámetros de función gonadal en relación con su estado vital.

|     | <b>Muertos en el hospital<br/>N=13</b> |               |             | <b>Muertos tras el alta<br/>N=90</b> |               |             | <b>Vivos<br/>N=47</b> |               |             | <i>p</i> |
|-----|--|---------------|-------------|--------------------------------------|---------------|-------------|-----------------------|---------------|-------------|----------|
|     | <i>Baja</i>                            | <i>Normal</i> | <i>Alta</i> | <i>Baja</i>                          | <i>Normal</i> | <i>Alta</i> | <i>Baja</i>           | <i>Normal</i> | <i>Alta</i> |          |
| FSH | 1 (7,7)                                | 9 (69,2)      | 3 (23,1)    | 2 (2,2)                              | 71 (78,9)     | 17 (18,9)   | 0                     | 38 (80,9)     | 9 (19,1)    | NS       |
| LH  | 1 (7,7)                                | 6 (46,2)      | 6 (46,1)    | 10 (11,1)                            | 41 (45,6)     | 39 (43,3)   | 1 (2,1)               | 22 (46,8)     | 24 (51,1)   | NS       |
| T   | 12 (92,3)                              | 1 (7,7)       | 0           | 49 (54,4)                            | 39 (43,3)     | 2 (2,3)     | 19 (40,4)             | 27 (57,4)     | 1 (2,2)     | 0,024    |

Nota: Los números indican el número de pacientes (%).

Rango normal: FSH, 1,4–18,1 mU/ml; LH, 1,5–9,3 mU/ml; T, 200–820 ng/dl.

**Figura 13.** Concentraciones séricas de testosterona y mortalidad.



Los pacientes que murieron fueron mayores, más delgados y presentaron concentraciones séricas de T más bajas que los que sobrevivieron (**tabla 15**). Por otro lado, había una mayor proporción de pacientes hipertensos en los que sobrevivieron. La presencia de hipogonadismo se asoció positivamente con la mortalidad (el porcentaje de pacientes que murió fue mayor en el grupo hipogonadal que en el eugonadal, 40,7% frente a 12,7%,  $p = 0,036$ ). Entre los pacientes que murieron, las concentraciones séricas de T fueron más bajas en los que lo hicieron durante la hospitalización en comparación con los que sobrevivieron a la hospitalización [89 ng/dl (39,5-158,5) ng/dl frente a 183 ng/dl (86,2-333,2) ng/dl,  $p = 0,022$ ].

**Tabla 15.** Datos clínicos y analíticos del estudio de los pacientes al ingreso según su estado vital al final del estudio.

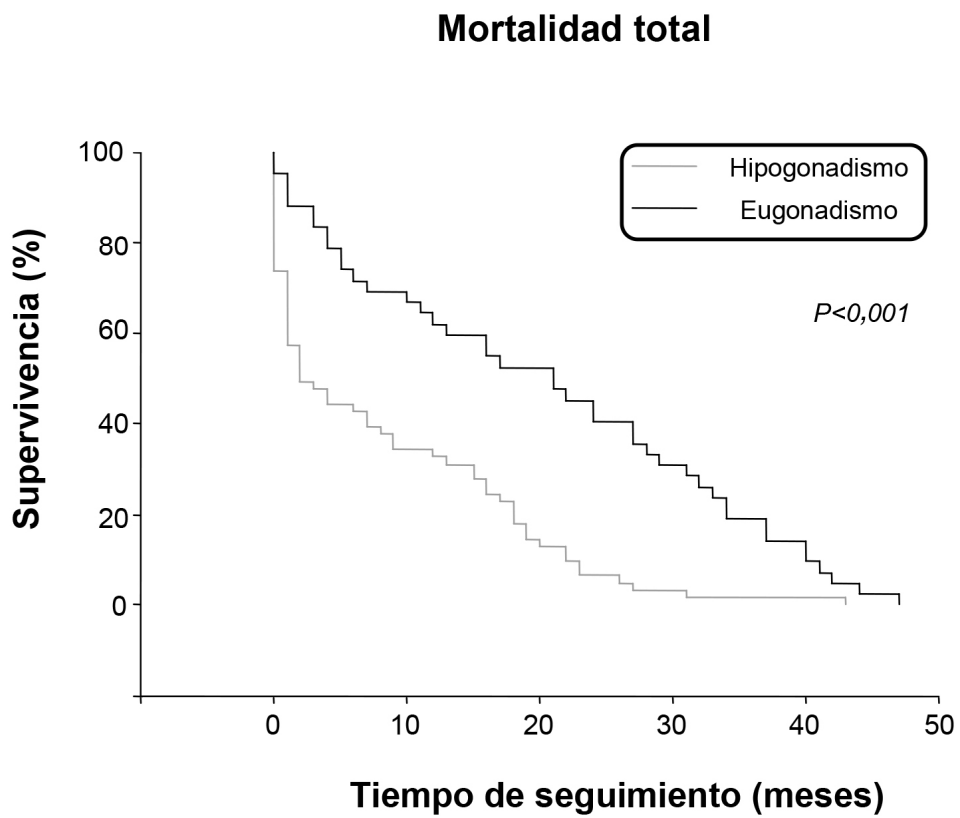
|                               | <b>Vivos</b>   | <b>Muertos</b> | <i>p</i> |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------|
| Número de pacientes (%)       | 47 (31,3)      | 103 (68,7)     |          |
| Edad (años)                   | 84,6 ± 4,9     | 86,6 ± 4,7     | 0,015    |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )      | 26,6 ± 3,8     | 25,2 ± 4,0     | 0,044    |
| PAS (mmHg)                    | 132,4 ± 21,9   | 126,0 ± 24,4   | NS       |
| PAD (mmHg)                    | 72,8 ± 14,1    | 69,3 ± 14,1    | NS       |
| Hipertensión (%)              | 34 (72,3)      | 55 (53,4)      | 0,032    |
| Diabetes (%)                  | 12 (25,5)      | 19 (18,4)      | NS       |
| Dislipemia (%)                | 5 (10,6)       | 16 (15,5)      | NS       |
| Enfermedad cardiovascular (%) | 24 (51,1)      | 67 (65,0)      | NS       |
| Cáncer (%)                    | 9 (19,1)       | 26 (25,2)      | NS       |
| FSH (mU/l)                    | 8,8 (5,4-14,0) | 8,0 (4,7-16,0) | NS       |
| LH (mU/ml)                    | 9,3 (5,8-14,6) | 8,0 (4,5-15,0) | NS       |
| Testosterona (ng/dl)          | 244 (141-418)  | 164 (70-324)   | 0,003    |
| Hipogonadismo (%)             | 19 (23,7)      | 61 (76,2)      | 0,036    |

Nota: Los números indican el número de pacientes (%) y/o la media ± DT para los datos de distribución normal y la mediana (recorrido intercuartílico) para los datos no distribuidos normalmente.

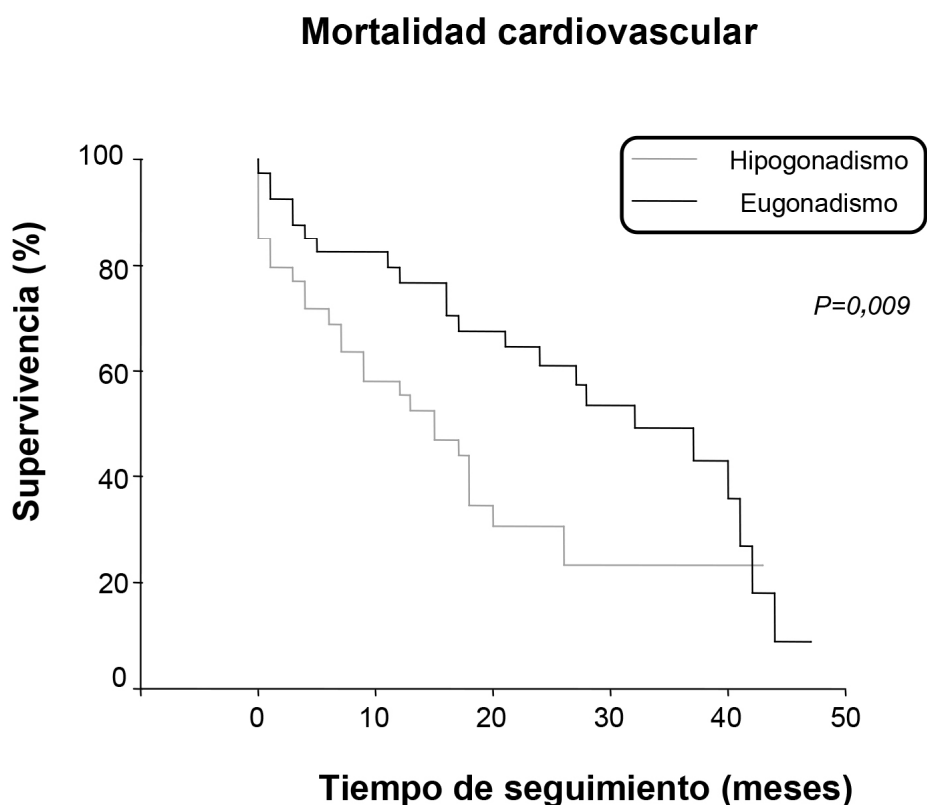
La enfermedad CV fue la principal causa de muerte en 52 pacientes (50,5%). No se encontró ninguna diferencia significativa en la FSH, LH y T entre los pacientes que murieron de enfermedad CV y los que lo hicieron por otras causas. Tampoco se encontraron diferencias significativas en los parámetros de función gonadal entre los pacientes que murieron por enfermedad CV durante la hospitalización y los que lo hicieron después del alta hospitalaria.

El análisis de Kaplan-Meier mostró una mediana de supervivencia de todas las causas de mortalidad de 2,0 (0-16,5) meses y 21,0 (5,0-33,2) meses para los pacientes con y sin hipogonadismo, respectivamente (prueba del rango logarítmico 20,6,  $p < 0,001$ ) (**figura 14**). Resultados similares se encontraron en el análisis de la mortalidad debida a la enfermedad CV (prueba del rango logarítmico 6,9,  $p = 0,009$ ) (**figura 15**). El análisis de supervivencia en relación con el nivel de gonadotropinas no mostró diferencias significativas entre los pacientes hipo, normo e hipergonadotrópicos.

**Figura 14.** Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad por todas las causas en pacientes ancianos ingresados por enfermedad aguda y estratificados según el estado gonadal.



**Figura 15.** Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad CV en pacientes ancianos ingresados por enfermedad aguda y estratificados según el estado gonadal.



La T se relacionó significativamente con la mortalidad total en el modelo de regresión de Cox no ajustado (HR 0,99, IC 95% 0,95 - 0,99;  $p = 0,005$ ), pero no en el análisis multivariante (**tabla 16**). Sin embargo, la presencia de hipogonadismo fue un predictor de mortalidad total (HR 3,35; 1,55 - 7,23,  $p = 0,002$ ) y CV (HR 2,14; 1,18 - 3,86;  $p = 0,012$ ) en el análisis multivariante (**tabla 16**).

**Tabla 16.** Índice de riesgo ajustado y no ajustado (hazard ratio, HR; intervalo de confianza al 95%, IC 95% ) para el desarrollo de la mortalidad total y CV en los pacientes según diferentes variables clínicas y analíticas.

| Variable                 | Mortalidad Total     |          |                                   |          | Mortalidad Cardiovascular |          |                                   |          |
|--------------------------|----------------------|----------|-----------------------------------|----------|---------------------------|----------|-----------------------------------|----------|
|                          | Análisis Univariante |          | Análisis Multivariante (ajustado) |          | Análisis Univariante      |          | Análisis Multivariante (ajustado) |          |
|                          | HR (IC 95%)          | <i>p</i> | HR (IC 95%)                       | <i>p</i> | HR (IC 95%)               | <i>p</i> | HR (IC 95%)                       | <i>p</i> |
| Edad (años)              | 1,04 (0,99-1,07)     | 0,06     |                                   | NS       | 0,99 (0,93-1,06)          | 0,83     |                                   | NS       |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | 1,00 (0,95-1,07)     | 0,86     |                                   | NS       | 1,03 (0,95-1,11)          | 0,50     |                                   | NS       |
| Hipertensión             | 0,95 (0,64-1,41)     | 0,80     |                                   | NS       | 1,43 (0,76-2,69)          | 0,27     |                                   | NS       |
| Diab. mellitus           | 1,21 (0,73-2,01)     | 0,45     |                                   | NS       | 0,87 (0,41-1,86)          | 0,73     |                                   | NS       |
| Dislipidemia             | 0,96 (0,56-1,64)     | 0,88     |                                   | NS       | 1,27 (0,60-2,70)          | 0,52     |                                   | NS       |
| ECV                      | 0,77 (0,51-1,16)     | 0,21     |                                   | NS       | 1,20 (0,60-2,50)          | 0,63     |                                   | NS       |
| Cáncer                   | 1,55 (0,98-2,46)     | 0,06     |                                   | NS       | 1,18 (0,57-2,44)          | 0,65     |                                   | NS       |
| FSH (mU/l)               | 1,01 (1,00-1,03)     | 0,09     |                                   | NS       | 0,99 (0,97-1,03)          | 0,95     |                                   | NS       |
| LH (mU/l)                | 1,01 (0,99-1,02)     | 0,37     |                                   | NS       | 1,02 (0,99-1,04)          | 0,69     | 1,02 (1,01-1,03)                  | 0,012    |
| Testosterona (ng/dl)     | 0,99 (0,95-0,99)     | 0,005    |                                   | NS       | 1,00 (0,99-1,00)          | 0,20     |                                   | NS       |
| Hipogonadismo            | 2,53 (1,65-3,88)     | <0,001   | 3,35 (1,55-7,23)                  | 0,002    | 4,26 (1,49-12,23)         | 0,007    | 2,14 (1,18-3,86)                  | 0,012    |



## **DISCUSIÓN**



## 5. DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que la prevalencia del hipogonadismo se presenta en alrededor de la mitad (53,3%) de los varones ancianos ingresados por enfermedad aguda. Este hipogonadismo fue principalmente (56,3%) del tipo no hipergonadotrópico, es decir, normo o hipogonadotrópico. La principal causa de hospitalización en pacientes hipogonadales fue la infección respiratoria que estaba presente en aproximadamente un cuarto (23,7%) de ellos. El hipogonadismo también se asoció claramente con la mortalidad durante la estancia hospitalaria y las concentraciones séricas bajas de T fueron uno de los principales predictores de mortalidad durante la hospitalización en esta población.

La valoración de la función gonadal un mes después del alta, en varones ancianos diagnosticados de hipogonadismo durante la hospitalización por enfermedad aguda, mostró que la normalización de las concentraciones séricas de T es un acontecimiento frecuente. De hecho, más de la mitad (62,8%) de los pacientes de esta muestra normalizaron sus concentraciones séricas de T en este momento. Los niveles de FSH y LH aumentaron significativamente después del alta. Por último, la concentración sérica de T al ingreso fue el único predictor independiente para lograr el estado eugonadal un mes después del alta.

Nuestros resultados también mostraron una relación entre la concentración sérica de T y la mortalidad en pacientes ancianos hospitalizados por enfermedad aguda no sólo durante la hospitalización, sino también a largo

plazo (5 años) después del alta hospitalaria. El hipogonadismo diagnosticado durante el ingreso se asociaba con una mayor mortalidad y menor tiempo de supervivencia tanto para todas las causas de muerte como también de manera específica para aquellas de origen CV en comparación con los pacientes eugonadales. Además, el análisis multivariante mostró que el hipogonadismo fue un poderoso predictor independiente de mortalidad total y mortalidad CV. No encontramos ninguna relación estadísticamente significativa entre los parámetros de función gonadal y comorbilidad incidente, con la excepción de las concentraciones séricas de T mayores en pacientes readmitidos por ACVA en relación con los reingresados por otras razones.

### **5.1. Prevalencia del hipogonadismo descubierto durante la hospitalización**

Las concentraciones séricas de T disminuyen a partir de la quinta década de la vida. Un porcentaje elevado de varones mayores de 60 años tienen concentraciones séricas de T por debajo del límite inferior del rango normal para un varón adulto joven (20-30 años) (*Wang et al., 2008*). La prevalencia de hipogonadismo en los varones varía según la definición utilizada, los puntos de corte empleados, la población estudiada, y el método analítico empleado (*Araujo et al., 2004*). La prevalencia, según los niveles de T baja para diagnosticar hipogonadismo, aumenta en los varones ancianos del 20% en los mayores de 60 años, al 30% en los mayores de 70 años y al 50% en los mayores de 80 años de edad, y aún mayores porcentajes cuando el criterio

utilizado es el índice de T libre (TL) (índice T libre =  $T / SHBG$ ) (*Harman et al., 2001; Vermeulen et Kauffman, 2002; Araujo et al., 2004*).

En nuestro estudio, la prevalencia de hipogonadismo fue la previsible (~50%) de acuerdo con la edad elevada de los pacientes (~86 años). Otros factores como la presencia de enfermedades agudas y crónicas comunes pueden aumentar la prevalencia de hipogonadismo en varones (*Kalyani et al., 2007*). Es posible que la coexistencia de enfermedades agudas y crónicas en el momento del estudio en nuestra población pudiera haber influido positivamente sobre la prevalencia elevada. El envejecimiento se acompaña de cambios depresores de la función del eje HHG en varones (*Allan et al., 2004*). Entre los principales defectos propuestos están: (1) la reducción de tamaño de los pulsos de GnRH, (2) el aumento del número de pulsos de GnRH, (3) la disminución del feed-back negativo endógeno de la T, (4) la pequeña amplitud de los pulsos de LH, (5) la concentración de SHBG sérica elevada, (6) la acción alterada de los pulsos de LH sobre la síntesis de T y (7) la disminución de los receptores de andrógenos (*Veldhuis et al., 2009*). Concluimos que los ancianos pueden presentar varios patrones de secreción de gonadotropinas. A ello contribuye la frecuente presencia de múltiples enfermedades crónicas así como la polimedicación.

Nuestro estudio mostró que el hipogonadismo fue predominantemente (56,3%) no hipergonadotrópico. Además, el 15% de los pacientes hipogonadales eran hipogonadotrópicos frente a ninguno en el grupo eugonadal. Estos hallazgos sugieren que el fallo central (hipotalámico o hipofisario) es más frecuente que la

hipofunción gonadal primaria en la fisiopatología del hipogonadismo descubierto durante el ingreso hospitalario en varones ancianos hospitalizados por enfermedad aguda.

## **5.2. Morbilidad asociada al hipogonadismo descubierto durante la hospitalización**

Se ha señalado, aunque no siempre, una relación inversa entre la concentración sérica de T y el riesgo CV en las personas ancianas (*Yeap et al., 2010a; Tirabassi et al., 2013; Haring et al., 2013*). Los niveles más bajos T se han asociado con resistencia a la insulina, SM, diabetes, aumento de CIMT, enfermedad arterial aórtica y de extremidades inferiores en los varones, predisponiendo así a un mayor riesgo CV (*Yeap et al., 2010a; Tirabassi et al., 2013; Corona et al., 2011b*). En nuestro estudio, encontramos no sólo una asociación entre hipogonadismo y antecedentes personales de enfermedad cardíaca, sino también con el cáncer, las enfermedades respiratorias, y la insuficiencia renal, lo que sugiere un riesgo aumentado de comorbilidad inespecífica asociado a las bajas concentraciones séricas de T en esta población.

Encontramos además una relación entre concentraciones bajas de T con la infección respiratoria. De hecho, la infección respiratoria fue 1,8 veces más frecuente en los pacientes hipogonadales que en los eugonadales. La razón de esta asociación no está clara; sin embargo, la hipoxemia grave, la hipercapnia, además de las citoquinas asociadas a la infección, podrían influir en el nivel de

reducción de la T sérica, como se ha observado en pacientes con EPOC tanto en las fases de estabilidad como de exacerbación de su enfermedad (*Karadag et al., 2009*). La ICC fue también más frecuente (1,5 veces) en los pacientes hipogonadales en comparación con los eugonadales. Esto podría ser en parte reflejo de la asociación entre el hipogonadismo y la historia personal de enfermedad cardíaca, ya mencionado previamente. A diferencia de otros estudios que muestran una mayor incidencia de ACVA o AIT en ancianos que viven en la comunidad con  $T < 337$  ng/dl (*Yeap et al., 2009*), en el presente estudio no se encontró esta asociación, sino más bien lo contrario; los pacientes que ingresaron por ACVA mostraron la mayor concentración sérica de T [466 ng/dl (195-610 ng/dl)] en comparación con los que lo hicieron por otras causas. La interpretación de este hallazgo es incierta, aunque factores como la edad avanzada, la comorbilidad asociada, mayor prevalencia de hospitalización por otras causas, el pequeño tamaño de la muestra y el reducido número de eventos observados en el estudio podría explicar estas diferencias.

La relación entre el estado gonadal y la comorbilidad prevalente ha sido previamente analizada (*Iglesias et al., 2014*). En este estudio, el hipogonadismo al ingreso se asoció con una historia personal de enfermedades del corazón, cáncer, patología respiratoria, e insuficiencia renal. Dada la asociación entre hipogonadismo y las comorbilidad previa, sería razonable pensar que aquellos pacientes con menores concentraciones séricas de T tendrían una mayor tasa de reingresos hospitalarios. Sin embargo este hallazgo no se produjo. No hubo diferencias significativas en las

concentraciones séricas de T entre pacientes con y sin reingresos. El hipogonadismo tampoco se relacionó con el número de reingresos hospitalarios ni con la duración de la estancia hospitalaria.

Sorprendentemente, en el presente estudio después de analizar las concentraciones séricas de T y las causas de reingreso durante el seguimiento se llegó a la misma conclusión que al analizar la relación entre las concentraciones séricas de T y el ACVA como causa de hospitalización inicial. Los pacientes reingresados por ACVA mostraron concentraciones séricas de T mayores, que duplicaban a la de los pacientes que reingresaron por otros motivos. Este hallazgo es opuesto al encontrado en otros estudios (*Yeap et al., 2009*).

Diferentes estudios (*Hyde et al., 2011; Rastrelli et al., 2013*), aunque no todos (*Haring et al., 2013*), han encontrado una relación entre las gonadotropinas, principalmente LH y un perfil de riesgo CV adverso en los varones ancianos. En esta situación, los niveles elevados de LH se han asociado positivamente con un aumento de la incidencia de las eventos CV mayores (ECVM) adversos en los varones ancianos con disfunción sexual (*Hyde et al., 2011; Rastrelli et al., 2013*). En nuestro estudio, la LH mostró una asociación leve, aunque significativa, con la mortalidad CV en el análisis ajustado confirmando que los niveles elevados de LH son un marcador independiente de riesgo CV (*Haring et al., 2013*).

### **5.3. Curso natural del hipogonadismo descubierto durante la hospitalización**

La función gonadal se altera frecuentemente en el marco de la enfermedad aguda (*Woolf et al., 1985; Spratt et al., 1992; Nierman et Mechanick, 1999*). En los varones de mediana edad, las concentraciones séricas de T disminuyen aproximadamente entre 40 y 60% dentro de las primeras 24 horas después de una lesión aguda como el infarto de miocardio, lesión cerebral o cirugía (*Woolf et al., 1985*). Un descenso sostenido de la T sérica por debajo del rango normal se produce en aproximadamente el 60% de los varones con enfermedad aguda de diferente etiología y gravedad ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) (*Spratt et al., 1992*). Este porcentaje es incluso más elevado en pacientes varones críticos dependientes de ventilación mecánica crónica transferidos de las UCI, donde el 96% de los pacientes tenían concentraciones de TB por debajo del límite inferior de la normalidad para su edad (*Nierman et Mechanick, 1999*).

En el presente estudio el hipogonadismo estaba presente en más de la mitad de los pacientes hospitalizados por enfermedad aguda, y en esta población las concentraciones séricas bajas de T se comportaron como un predictor importante e independiente de mortalidad hospitalaria. La evaluación de una cohorte de pacientes que sobrevivieron a la enfermedad aguda mostró que la concentración sérica de T no se veía influida por la presencia de diabetes, hipertensión o hiperlipidemia descrita en otros estudios (*Muraleedharan et al., 2013, Tsujimura et al., 2013*). Los varones con enfermedad aguda pueden

presentar tanto hipogonadismo hiper o hipogonadotrópico (*Woolf et al., 1985; Spratt et al., 1992*). En esta población, más de la mitad (56%) de los pacientes con hipogonadismo presentaban un hipogonadismo central o secundario (hipo o normogonadotrópico) (*Iglesias et al., 2014*).

En el presente estudio, el porcentaje de pacientes con hipogonadismo secundario fue del (53,5%), principalmente a expensas del normogonadotrópico (87%). Sin embargo, el hipogonadismo primario (hipergonadotrópico) estaba presente en un porcentaje de pacientes no insignificante (46,5%), lo que indica que en los varones ancianos hospitalizados, la enfermedad aguda afecta al eje HHG a diferentes niveles. Estos hallazgos son similares a los encontrados en los varones más jóvenes con enfermedad aguda (*Spratt et al., 1992*).

Algunos estudios han comunicado una recuperación del hipogonadismo asociado a la enfermedad aguda en varones de mediana edad (*Woolf et al., 1985; Spratt et al., 1992*). Por ejemplo, un grupo de 35 varones (edad media, 44,2 años) presentó una insuficiencia gonadal temporal hipogonadotrópica independientemente de la enfermedad, con normalización de las concentraciones séricas de T, entre 2 semanas y 8 meses después de haberse recuperado (*Woolf et al., 1985*). Otro estudio mostró que tanto el hipogonadismo hiper como hipogonadotrópico ocurrió transitoriamente en un grupo de 55 varones (edad media, 57,8 años) con diagnóstico de enfermedad aguda durante un período de seguimiento de hasta 6-12 meses (*Spratt et al., 1992*).

La recuperación de la hipofunción gonadal en los pacientes ancianos con enfermedad aguda no está claramente establecida. Sería esperable que el porcentaje de estos pacientes con recuperación espontánea del hipogonadismo en esta población fuera menor que el encontrado en varones más jóvenes ya que la prevalencia de hipogonadismo asociado a la edad avanzada es más elevada, siendo muchos de ellos hipogonadales ya antes de la presentación de la enfermedad aguda. Ello determina, que el porcentaje de pacientes con recuperación espontánea del hipogonadismo en esta población sea menor que el encontrado en los varones más jóvenes.

Nuestro estudio muestra que la función gonadal mejora significativamente un mes después del alta hospitalaria. Es posible que el porcentaje de pacientes eugonadales fuese más elevada con un seguimiento a más largo plazo. En nuestro estudio la concentración sérica media de T se duplicó, alcanzando al 86% de los pacientes. Más de la mitad de los pacientes (62,8%) consiguieron la normalización completa de los niveles de T. Se puede especular que este porcentaje de pacientes eugonadales podría ser más elevado con más tiempo de seguimiento.

Asimismo, encontramos un incremento significativo de la concentración sérica de ambas gonadotropinas un mes después del alta, más evidente en la FSH comparada con la LH. Este incremento se observó incluso en aquellos pacientes con una concentración sérica basal elevada de gonadotropinas. Estos hallazgos sugieren que la enfermedad aguda en los pacientes varones ancianos podría afectar principalmente al eje HHG a nivel central. Encontramos

además que la probabilidad de recuperación del estado eugonadal un mes después del alta se relacionaba únicamente y de forma independiente con las concentraciones séricas de T al ingreso. De hecho, la probabilidad de normalización de los niveles séricos de T en pacientes con concentraciones séricas de T >100 ng/dl al ingreso, fue mayor del 50%.

También observamos un aumento en la concentración de SHBG. Esta proteína se produce principalmente en el hígado y los niveles séricos están influenciados por varios factores, tales como la edad, cambios hormonales (hormonas sexuales, la sensibilidad a la insulina y las adipocitoquinas) y por estados proinflamatorios (citoquinas) y nutricionales (*Yasui et al., 2007*). Creemos que el aumento de los niveles de SHBG después del alta puede estar en relación con un aumento de los niveles de E2, la mejoría del estado catabólico y nutricional, así como la mejora de la función hepática (evidenciado por un aumento de la albúmina) tras la recuperación de la enfermedad aguda.

Nuestro estudio tiene limitaciones derivadas de tamaño de la muestra y del corto período de observación después del alta. Un notable número de pacientes no asistió a la visita de revisión programada. Sin embargo, en este grupo, no es fácil conseguir un control universal tras alta. Otra limitación está relacionada con la heterogeneidad de la población estudiada con diferentes enfermedades y grados de severidad que pueden afectar de manera diferente la recuperación de la función gonadal. Por otro lado, la fortaleza de nuestro estudio es que probablemente se trata del primero destinado a evaluar en detalle los cambios espontáneos en la función gonadal en pacientes de edad

avanzada con hipogonadismo, dados de alta después de una enfermedad aguda.

#### **5.4. Mortalidad hospitalaria asociada al hipogonadismo descubierto durante la hospitalización**

La relación entre las concentraciones séricas de T y el estado vital del paciente anciano al ingreso se estableció mediante la demostración de una correlación negativa con edad y una correlación positiva con los parámetros relacionados con el nivel de independencia del paciente, como el índice de Barthel (*Shah et al., 1989*).

Como ya se ha destacado, las concentraciones séricas de T reducidas, se han asociado con un riesgo CV elevado y con la mortalidad general en varones ancianos (*Yeap et al., 2010a; Tirabassi et al., 2013; Hyde et al., 2011; Rastrelli et al., 2013; Haring et al., 2013*). El aumento de la mortalidad se ha relacionado no sólo con la ECV, sino también con el cáncer (*Khaw et al., 2007*) y las enfermedades respiratorias (*Laughling et al., 2008*). Además, en un estudio observacional reciente sobre la mortalidad en los varones con niveles de T baja, el tratamiento con T se asoció con una disminución de la mortalidad en comparación con la ausencia de tratamiento (*Shores et al., 2012*). Todos estos hallazgos parecen demostrar la relación entre el hipogonadismo y la mortalidad por varias causas en los varones. Nuestro estudio confirma la asociación entre los bajos niveles de T y la mortalidad durante la hospitalización en los varones ancianos hospitalizados por enfermedad aguda.

Por otra parte, el nivel bajo de T fue el factor hormonal predictivo más importante de mortalidad hospitalaria en los varones ancianos, incluso después de ajustar por factores de confusión como la edad y el IMC. La relación entre los niveles bajos de T sérica y la mortalidad hospitalaria en esta población no implicaría necesariamente que el hipogonadismo per se podría empeorar el pronóstico vital durante la hospitalización. Es posible que niveles bajos de T reflejen una mala salud y sean un marcador de salud al igual que otros marcadores biológicos tales como albúmina, glucosa y triyodotironina (T3) (Iglesias et al., 2009; Iglesias et al., 2011). En base a ello es cuestionable pensar que la terapia hormonal sustitutiva con T exógena sea capaz de revertir una situación de riesgo vital en pacientes ancianos hospitalizados.

Un hallazgo incidental de nuestro estudio fue el valor predictivo positivo de las concentraciones séricas de  $\Delta$ -4 para la mortalidad hospitalaria. Se sabe que la conversión de  $\Delta$ -4 a T requiere la enzima 17 $\beta$ hidroxiesteroide deshidrogenasa (17 $\beta$ -HSD). Es posible que una disminución de la actividad enzimática de la 17 $\beta$ -HSD asociada a condiciones patológicas crónicas graves y/o enfermedad aguda pueda influir en las concentraciones séricas de T y de  $\Delta$ -4 en varones ancianos hospitalizados. Sin embargo, hay que subrayar que después de ajustar por edad e IMC la significación estadística desapareció.

Se ha informado recientemente que el riesgo CV asociado al hipogonadismo depende de las características de los sujetos, siendo más evidente en los pacientes de peso normal que en los obesos (Corona et al., 2011c). En nuestro estudio, los pacientes de peso bajo/normal (IMC <25 kg/m<sup>2</sup>) que murieron

durante la hospitalización mostraron concentraciones séricas de T significativamente más bajas que los que sobrevivieron. Este hallazgo no se observó en los pacientes con sobrepeso (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>). Sin embargo, no encontramos una relación entre la mortalidad por eventos CV mayores en sujetos hipogonadales delgados indicando que la T sérica podría ser un marcador inespecífico de mortalidad en la población anciana ingresada por enfermedad aguda, aunque el número de pacientes que murió fue muy pequeño.

### **5.5. Hipogonadismo y mortalidad a largo plazo**

Los estudios relacionados con las concentraciones séricas de T y la mortalidad en los varones no han sido concluyentes. Algunos (*Khaw et al., 2007; Haring et al., 2010b*), pero no todos (*Smith et al., 2005; Araujo et al., 2007b*), han sugerido que la T sérica baja se asocia con un riesgo aumentado de mortalidad por todas las causas. Discordancias similares se han comunicado en varones de edad avanzada. Mientras algunos estudios longitudinales (con períodos de seguimiento de 4,5 a 12 años) (*Laughlin et al., 2008; Tivesten et al., 2009*) informan de una asociación entre bajas concentraciones de T y un mayor riesgo de mortalidad, otros estudios más recientes como el Framingham Heart Study no encontraron ninguna asociación con el riesgo de mortalidad por todas las causas en los varones ancianos en la comunidad (*Haring et al., 2013*).

Creemos que nuestro estudio es el primero que ha evaluado prospectivamente la relación entre las concentraciones suero de T al ingreso en el hospital por

enfermedad aguda y la mortalidad en varones ancianos a largo plazo (5 años). Nuestros resultados muestran que la baja concentración sérica de T en ancianos hospitalizados por enfermedad aguda de cualquier causa es un potente predictor, incluso más que la edad, no sólo para la mortalidad hospitalaria, sino también para la mortalidad por todas las causas a largo plazo.

El estado de hipogonadismo se comportó como un predictor de mortalidad independiente en esta población. Aunque no se puede descartar la asociación causal entre el hipogonadismo y la mortalidad, es posible que las concentraciones séricas bajas de T sean tan solo un marcador de poca salud en esta población.

Algunos estudios han demostrado una asociación entre las concentraciones séricas de T bajas y la mortalidad CV en varones ancianos residentes en la comunidad (*Hyde et al., 2012*). Este hecho podría estar en relación con la asociación entre el hipogonadismo y los FRCV, (*Spratt et al., 1992*) principalmente la resistencia a la insulina, SM y DM2 (*Tajar et al., 2012; Camacho et al., 2013*). En nuestro estudio, los pacientes hipogonadales mostraron un tiempo medio de supervivencia para la mortalidad CV significativamente menor que los pacientes eugonadales. Además el estado hipogonadal también se asoció de forma independiente con la mortalidad CV, incluso más que los antecedentes personales de enfermedades CV y diabetes. La coexistencia de dos predictores de mortalidad CV tales como la LH y el hipogonadismo, sugieren que la insuficiencia gonadal podría ser un importante marcador de riesgo de mortalidad CV en esta población.

Sin duda, somos conscientes, de que este es un tema controvertido (*Hwang et Miner, 2015; Morgentaler et al., 2015*) al que pretendemos aportar datos adicionales que puedan ayudar a una mejor interpretación. La mayoría de estudios, evidencian una asociación de la deficiencia de T con comorbilidad muy prevalente – cardiaca, respiratoria, renal, oncológica, diabetes, obesidad y otros factores de riesgo CV - en los ancianos, así como con la mortalidad total y CV; como también hemos observado en el nuestro. Es difícil atribuir síntomas de las propias enfermedades al déficit de T. Ningún estudio ha sido capaz de demostrar la causalidad entre la deficiencia de T y las patologías reseñadas. Sería lógico pensar que tal vez el efecto puede ser bidireccional.

La determinación de T puede ser un indicador más del estado de salud del paciente y nos puede ayudar en su pronóstico. A pesar de que muchos estudios describen efectos beneficiosos del tratamiento con T sobre las patologías previamente citadas, los trastornos metabólicos y los factores de riesgo CV, no se pueden obviar totalmente los riesgos CV y sobre la próstata. Por ello se debería utilizar según las recomendaciones de las guías clínicas y no de forma indiscriminada, y en caso de iniciar el tratamiento, hacerlo bajo un estricto control e información completa y acuerdo con el paciente.



## **CONCLUSIONES**



## 7. CONCLUSIONES

1.- Más de la mitad de los ancianos que ingresan por enfermedad aguda, presentan alteraciones en la función gonadal, siendo el hipogonadismo central o secundario el más prevalente.

2.- El hipogonadismo se asocia a enfermedades muy prevalentes en estos ancianos – enfermedad cardíaca, respiratoria, renal y cáncer -. La infección respiratoria y el ACVA como motivos de ingreso hospitalario, se asocian a las concentraciones de T sérica más bajas y más elevadas, respectivamente, en esta cohorte.

3.- Más del 90% de los pacientes hipogonadales diagnosticados durante el ingreso incrementan las concentraciones séricas de T al mes del alta hospitalaria, normalizándose en aproximadamente dos tercios de ellos.

4.- Las concentraciones séricas de gonadotropinas también se elevan al mes después del alta hospitalaria, fundamentalmente la FSH, lo que refleja la afectación del eje HHG durante la enfermedad aguda y su recuperación una vez superada la enfermedad.

5.- La T sérica al ingreso se comporta como el único predictor independiente de conseguir el estado eugonadal al mes tras el alta hospitalaria. Los pacientes hipogonadales con T sérica al ingreso más elevada, presentan mayor probabilidad de normalizarla al mes tras el alta hospitalaria.

6.- Las concentraciones séricas de T no son diferentes entre los pacientes que reingresan y los que no lo hacen.

7.- El hipogonadismo, definido como  $T < 200$  ng/dl, diagnosticado durante la hospitalización en varones ancianos que ingresan por enfermedad aguda, se asocia a un peor pronóstico vital, relacionándose positivamente con la mortalidad hospitalaria y con la mortalidad total y CV a largo plazo.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbott RD, Launer LJ, Rodríguez BL, Ross GW, Wilson PW, Masaki KH, et al. Serum estradiol and risk of stroke in elderly men. *Neurology* 2007;68:563-8.

Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, et al. Low testosterone level is an independent determinant of endothelial dysfunction in men. *Hipertens Res* 2007;30:1029-34.

Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, et al. Low testosterone levels as a predictor of cardiovascular events in Japanese men with coronary risk factors. *Atherosclerosis*. 2010;210:232-36.

Allan CA, McLachlan RI. Age-related changes in testosterone and the role of replacement therapy in older men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:653-70.

Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systemic review and meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3007-19.

Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007a;92:4241-7.

Araujo AB, Kupelian V, Page ST, Handelsman DJ, Bremner WJ, McKinlay JB. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. *Arch Intern Med* 2007b;167:1252-60.

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. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5920-6.

Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Wittert G, Smith S. Endogenous testosterone level and testosterone supplementation therapy in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 2013 Aug 13;3(8). pii: e003127. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003127.

Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Rosano G, Isidori AM, Lenzi A, et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle aged men with late onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24 month, randomized, double blind, placebo controlled study. *J Sex Med* 2010;7:3495–503.

Azad N, Pitale S, Barnes WE, Friedman N. Testosterone treatment enhances regional brain perfusion in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3064-8.

Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens in men-uses and abuses. N Engl J Med 1996;334:707-14.

Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, Hudson JI, Picard MH, Hutter AM, et al. Long-term anabolic-androgenic steroid use is associated with left ventricular dysfunction. Circ Heart Fail 2010;3:472-476.

Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF, Ottenbacher KJ, Raji MA, Du F, et al. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. Ann Pharmacother. 2014;48:1138-44.

Baillargeon J ,Urban RJ, Ottenbacher KJ , Pierson KS ,Goodwin JS :Trends in androgen prescribing in the United States, 2001 to 2011. JAMA Intern Med 2013;173:1465-6.

Bain J. The many faces of testosterone .Clin Interv Aging 2007;2:567-76.

Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM et al. Adverse events associated with testosterone administration. N Engl J Med 2010;363:109-22.

Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. Ther Clin Risk Manag 2009;5:427-48.

Beaser SB, Massell TB. Therapeutic evaluation of testosterone in peripheral vascular disease. *N Engl J Med.* 1942;227:43-44.

Becerra A, Enríquez L. Documento básico de consenso sobre el síndrome de hipogonadismo de inicio tardío. *Endocrinol Nutr* 2008;55:5-28.

Bhasin S, Buckwalter JG. Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not yet come. *J Androl.* 2001;22:718-731.

Bhasin S, Buckwalter JG. Testosterone supplementation review in older men: A rational idea whose time has not yet come. *J Androl* 2001;22:718-731.

Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff R et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:726-33.

Bhatia V, Chaudhuri A, Tomar R, Dhindsa S, Ghanim H, Dandona P. Low testosterone and high C-reactive protein concentrations predict low hematocrit in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2289-94.

Bonithon-Kopp C, Scarabin PY, Bara L, Castanier M, Jacqueson A, Roger M. Relationship between sex hormones and haemostatic factors in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis* 1988;71:71-6.

Braunstein Glenn D. Testículos. En: Gardner DG y Shoback D, Editores. Greenspan Endocrinología básica y clínica 9ª Edición. México DF: McGraw-Hill Lange; 2009. p. 395-422.

Brennan J, Capel B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. *Nat Rev Genet* 2004;5:509.

Butenandt A, Günter Hanisch G. Über Testosteron. Umwandlung des Dehydroandrosterons in Androstendiol und Testosteron; ein Weg zur Darstellung des Testosterons aus Cholesterin. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem*, 1935;237(1-3):89-97.

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;60:1451-7.

Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. EMAS Group. 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. *Eur J Endocrinol* 2013;168:445-55.

- Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, *et al.*  
Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:919–27.
- Caron P, Bennet A, Camare R, Louvet JP, Boneu B, Sié P. Plasminogen activator inhibitor in plasma is related to testosterone in men. *Metabolism* 1989;38:1010-5.
- Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P, Arver S, Lindholm B, Bárány P, *et al.* Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:613-20.
- Carruthers M, Cathcart P, Feneley MR. Evolution of testosterone treatment over 25years: symptom responses, endocrine profiles and cardiovascular changes. *The Aging Male* 2015;1-1DOI:10.3109/13685538.2015.1048218.
- Carson CC 3rd, Rosano G. Exogenous testosterone, cardiovascular events, and cardiovascular risk factors in elderly men: a review of trial data. *J Sex Med* 2012;9:54–67.

Cauley JA, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Ensrud KE, Bauer DC, et al. Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS) Research Group, Sex steroid hormones in older men: Longitudinal associations with 4.5-year change in hip bone mineral density--the osteoporotic fractures in men study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4314-23.

Charbit B, Christin-Maitre S, Démolis JL, Soustre E, Young J, Funck-Brentano C. Effects of testosterone on ventricular repolarization in hypogonadic men. *Am J Cardiol* 2009;103:887-90.

Chen H, Hardy MP, Huhtaniemi I, Zirkin BR. Age-related decreased Leydig cell testosterone production in the brown Norway rat. *J Androl* 1994;15:551-7.

Chen H, Hardy MP, Zirkin BR. Age-related decreases in Leydig cell testosterone production are not restored by exposure to LH in vitro. *Endocrinology* 2002;143:1637-42.

Cheung KK, Luk AO, So WY, Ma RC, Kong AP, Chow FC, et al. Testosterone level in men with type 2 diabetes mellitus and related metabolic effects: A review of current evidence. *J Diabetes Invest* 2015;6:112-3.

Cohen P. The hypogonadal–obesity cycle. *Medical Hypotheses* 1999;52:49-51.

Cooper LA, Page ST. Androgens and prostate disease. *Asian J Androl* 2014;16:248-55.

Cornier MA, Dabelea D, Hernández TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The Metabolic Syndrome. *Endocrin Rev* 2008;29:777-822.

Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Following the common association between testosterone deficiency and diabetes mellitus, can testosterone be regarded as a new therapy for diabetes?. *Int J Androl* 2009;32:431-41.

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;50:595-604.

Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, , Isidori AM, Sforza A, Mannucci E ,et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:1327-51.

Corona G, Monami M, Boddi V, Cameron-Smith M, Fisher AD, de Vita G, et al. Low testosterone is associated with an increased risk of MACE lethality in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:557-64.

Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Sforza A, Lenzi A, et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl* 2011a;34:528-40.

Corona G, Rastrelli G, Maggi M. Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: systematic review and meta-analysis of TRT outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:557-79.

Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol* 2011b;165:687-701.

Corona G, Rastrelli G, Monami M, Melani C, Balzi D, Sforza A, et al. Body mass index regulates hypogonadism-associated CV risk: results from a cohort of subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2011c;8:2098-105.

Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, Chen T, Singh AB, Bhasin S. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in health young and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:914-9.

D'Amico AV, Denham JW, Crook J, Chen MH, Goldhaber SZ, Lamb DS, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2420–5.

Dandona P, Dhinsa S. Hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *J Clin Endocrinol Metabol* 2011;96:2643-51.

Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract* 2010;64:682-96.

Daniell HW. Opioid-induced androgen deficiency. *Curr Opin Endocrinol. Diabetes* 2006;13:262-6.

Davey RA, Morris HA. Effects of estradiol and dihydrotestosterone on osteoblast gene expression in osteopenic ovariectomized rats. *J Bone Miner Metab* 2005;23:212-18.

David K, Dingemans E, Freud J, Laqueur E. Über krystallinisches männliches Hormon aus Hoden (Testosteron) wirksamer als aus Harn oder aus Cholesterin bereitetes Androsteron. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem.* 1935; 233(5-6):281-283.

Debigaré R, Marquis K, Cote CH, Tremblay RR, Michaud A, LeBlanc P, et al. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest* 2003;124:83-9.

Deenadayalu VP, White RE, Stallone JN, Gao X, Garcia AJ. Testosterone relaxes coronary arteries by opening the large-conductance, calcium-activated potassium channel. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H1720-7.

Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, Mager DE, Ghanim H, Chaudhuri A, et al. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care* 2010;33:1186-92.

Diamond DA, Yu RN. Sexual differentiation: normal and abnormal. En: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds). *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed. 2011, Saunders Elsevier, Philadelphia, pp 3597-628.

Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:1288-99.

Eisenberg ML, Li S, Herder D, Lamb DJ, Lipshultz LI. Testosterone therapy and mortality risk. *Int J Impot Res* 2015;27:46-8.

English KM, Mandour O, Steeds RP, Diver MJ, Jones TH, Channer KS. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 2000;21:890-4.

Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, et al. Clinical review 1: adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2560-75.

Filippi S, Viozzi L, Morelli A, Chavalmane AK, Sarchielli E, Fibbi B, et al. Testosterone partially ameliorates metabolic profile and erectile responsiveness to PDE5 inhibitors in an animal model of male metabolic syndrome. *J Sex Med* 2009;6:3274-88.

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:e85805.

Fleishman SB, Khan H, Homel P, Suhail MF, Strebel-Amrhein R, Mohammad F, et al. Testosterone levels and quality of life in diverse male patients with cancers unrelated to androgens. *J Clin Oncol* 2010;28:5054-60.

Francomano D, Lenzi A, Aversa A. Effects of five-year treatment with testosterone undecanoate on metabolic and hormonal parameters in ageing men with metabolic syndrome. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:527470.

Frost M, Wraae K, Nielsen TL, Hougaard DM, Brixen K, Hagen C, et al. Similar reference intervals for total testosterone in healthy young and elderly men: results from the Odense Androgen Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:743-51.

Fui MN, Dupuis P, Grossmann M. Lowered testosterone in male obesity: mechanisms, morbidity and management. *Asian J Androl* 2014;16:223-31.

Gamba M, Pralong FP. Control of GnRH neuronal activity by metabolic factors: the role of leptin and insulin. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254-255:133-9.

Gan EH, Pattman S, Pearce SHS, Quinton R. A UK epidemic of testosterone prescribing, 2001-2010. *Clin Endocrinol (Oxf)*.2013;79:564-70.

García JM, Li HL, Mann D, Epner D, Hayes TG, Marcelli M, et al. Hypogonadism in male patients with cancer. *Cancer* 2006;106:2583-91.

García JL, Salgado A. Características de las enfermedades en el anciano. Patologías más prevalentes. Complicaciones más frecuentes. En: García JL, Salgado A. Editores. *Manual de Geriatria 3ª Edición*. Madrid: Masson 2003; p. 279-88.

Glueck CJ, Glueck HI, Stroop D, Speirs J, Hamer T, Tracy T. Endogenous testosterone, fibrinolysis, and coronary heart disease risk in hyperlipidemic men. *J Lab Clin Med* 1993;122:412-20.

Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, Sharpe K, Macisaac RJ, Clarke S, et al. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1834-40.

Guay AT. The emerging link between hypogonadism and metabolic syndrome. *J Androl* 2009;30:370-6.

Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, Tracz MJ, Bolona ER, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:29–39.

Haffner SM. Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24 (Suppl 2):S56–S58.

Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3632-9.

Hales DB. Testicular macrophage modulation of Leydig cell steroidogenesis. *J Reprod. Immunol* 2002;57:3-18.

Hall SA, Araujo AB, Esche GR, Williams RE, Clark RV, Travison TG, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;168:1070-6.

Hammond AD, Gibson M, Peterson CM, Hamilton BD, Carrell DT. Obesity and male reproductive potential. *J Andro* 2006;27:619-26.

Haqq CM, King CY, Ukiyama E, Falsafi S, Haqq TN, Donahoe PK, et al. Molecular basis of mammalian sexual determination: activation of Müllerian inhibiting substance gene expression by SRY. *Science* 1994;266:1494-500.

Haring R, Ittermann T, Volzke H, Krebs A, Zygmunt M, Felix SB, et al. Prevalence, incidence and risk factors of testosterone deficiency in a population-based cohort of men: results from the study of health in Pomerania. *Aging Male* 2010a;13:247-257.

Haring R, Nauck M, Volzke H, Endlich K, Lendeckel U, Friedrich N, et al. Low serum testosterone is associated with increased mortality in men with stage 3 or greater nephropathy. *Am J Nephrol* 2011;33:209-17.

Haring R, Teng Z, Xanthakis V, Coviello A, Sullivan L, Bhasin S, et al. Association of sex steroids, gonadotrophins, and their trajectories with clinical cardiovascular disease and all-cause mortality in elderly men from the Framingham Heart Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:629-34.

Haring R, Volzke H, Steveling A, Krebs A, Felix SB, Schofl C, et al . Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J* 2010b;31:1494-501.

Härkönen PL, Mäkelä SI. Role of estrogens in development of prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;92:297–305.

Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-31.

Hernández A, García K, Sola E, Bañuls C, Rocha M, Gómez MJ et al. Testosterone levels in males with type 2 diabetes and their relationship with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease. *J Sex Med.* 2010;7(5):1954-64.

Hoberman JM , Yesalis CE. The history of synthetic testosterone. *Sci Am.* 1995;272:76-81.

Hu X, Rui L, Zhu T, Xia H, Yang X, Wang X, et al. Low testosterone level in middle-aged male patients with coronary artery disease. *Eur J Intern Med* 2011;22: e133-6.

Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer I: The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-97.

Huhtaniemi I. Late-onset hypogonadism: current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asian J Androl* 2014;16:192-202.

Hyde Z, Norman PE, Flicker L, Hankey GJ, Almeida OP, McCaul KA, et al. Low free testosterone predicts mortality from cardiovascular disease but not other causes: The health in men study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:179-89.

Hyde Z, Norman PE, Flicker L, Hankey GJ, McCaul KA, Almeida OP, et al. Elevated LH predicts ischaemic heart disease events in older men: The health in men study. *Eur J Endocrinol* 2011;164:569-77.

Hyvarinen M, Qiao Q, Tuomilehto J, Söderberg S, Eliasson M, Stehouwer CD. The difference between acute coronary heart disease and ischaemic stroke risk with regard to gender and age in Finnish and Swedish populations. *Int J Stroke* 2010;5:152-56.

Hwang K, Martin Miner M. Controversies in testosterone replacement therapy: testosterone and cardiovascular disease *Asian J Androl* 2015;17:187-191.

Iglesias P, Carrero JJ, Díez JJ. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *J Nephrol.* 2012;25:31-42.

Iglesias P, Muñoz A, Prado F, Guerrero MT, Macías MC, Ridruejo E, et al. Alterations in thyroid function tests in aged hospitalized patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:961-7.

Iglesias P, Polini A, Muñoz A, Dardano A, Prado F, Castiglioni M, et al. Fasting hyperglycaemia and in-hospital mortality in elderly population. *Int J Clin Pract* 2011;65:308-13.

Iglesias P, Prado F, Macías MC, Guerrero MT, Muñoz A, Ridruejo E, et al. Hypogonadism in aged hospitalized male patients: prevalence and clinical outcome. *J Endocrinol Invest* 2014;37:135-41.

Jackson FL, Hutson JC. Altered responses to androgen in diabetic male rats. *Diabetes* 1984;33:819-24.

Janjgava S, Zerekidze T, Uchava L, Giorgadze E, Asatiani K. Influence of testosterone replacement therapy on metabolic disorders in male patients with type 2 diabetes mellitus and androgen deficiency. *Eur J Med Res* 2014;19:56.

Jankowska EA, Biel B, Majda J, Szklarska A, Lopuszanska M, Medras M, et al.  
Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation* 2006;114:1829-37.

Jankowska EA, Filippatos G, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Anker SD, Banasiak W, et al. Reduction in circulating testosterone relates to exercise capacity in men with chronic heart failure. *J Cardiac Fail* 2009;15:442-50.

Jones TH: Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:496-503.

Jones TH. Testosterone associations with erectile dysfunction, diabetes and the metabolic syndrome. *Eur Urol Suppl* 2007;6:847-857.

Jones TH, Saad F: The effect of testosterone on risk factors for, and the mediators of, the atherosclerotic process. *Atherosclerosis* 2009;207:318-27.

Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, Moncada I, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 Study). *Diabetes Care* 2011;34:828-37.

Josso N, Picard JY, Rey R, Clemente N. Testicular anti-Mullerian hormone: history, genetics, regulation and clinical application. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3:347-58.

Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJG, Giltay EJ, Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol* 2010;73:602-12.

Kallmann GFJ, Schoenfeld WA, Barrera SE. The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Merit Defic* 1944;48:203.

Kalyani RR, Gavini S, Dobs AS . Male hypogonadism in systemic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:333-48.

Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease six year follow up experience. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1961;55:33-50.

Kaplan SA, Johnson-Levonas AO, Lin J, Shah AK, Meehan AG. Elevated high sensitivity C-reactive protein levels in aging men with low testosterone. *Aging Male* 2010;13:108-12.

Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* 2007;30:911-7.

Karadag F, Ozcan H, Karul AB, Yilmaz M, Cildag O . Sex hormone alterations and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract* 2009;63;275-81.

Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4448-56.

Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ. Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3813–17.

Kelly DM, Jones TH: Testosterone: a vascular hormone in health and disease. *J Endocrinol* 2013a; 217:R47-R71.

Kelly DM, Jones TH: Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *J Endocrinol* 2013b;217:R25-R45.

Kelly DM, Jones TH. Testosterone and cardiovascular risk in men. *Front Horm Res* 2014;43:1-20.

Kersey RD, Elliot DL, Goldberg L, Kanayama G, Leone JE, Pavlovich M, et al. National Athletic Trainers' Association position statement: anabolic-androgenic steroids. *J Athl Train* 2012;47: 567-588.

Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk). Prospective Population Study. *Circulation* 2007;116:2694-701.

Kienitz T, Quinkler M. Testosterone and blood pressure regulation. *Kidney Blood Press Res* 2008;31:71-9.

Klap J, Schmid M, Loughlin KR. The Relationship between total testosterone levels and prostate cancer: a review of the continuing controversy. *J Urol* 2015;193:403-14.

Kumai T, Tanaka M, Watanabe M, et al: Influence of androgen on tyrosine hydroxylase mRNA in adrenal medulla of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1995;26:208-212.

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 non obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:843-50.

Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyysönen K, Tuomainen TP, Salonen R, et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2003;149:601-8.

Laghi F, Adiguzel N, Tobin MJ. Endocrinological derangements in COPD. *Eur Respir J* 2009;34:975-96.

Laghi F, Antonescu-Turcu A, Collins E, Segal J, Tobin DE, Jubran A, et al. Hypogonadism in men with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:728-33.

Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008;93:68-75.

Layton JB, Li D, Meier CR, Sharpless JL, Stürmer T, Jick SS, et al. Testosterone lab testing and initiation in the United Kingdom and the United States, 2000 to 2011. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:835-42.

Lehtonen A, Huupponen R, Tuomilehto J, Lavonius S, Arve S, Isoaho H, et al. Serum testosterone but not leptin predicts mortality in elderly men. *Age and Ageing* 2008;37:461-4.

Lerchbaum E, Pilz S, Boehm BO, Grammer TB, Obermayer-Pietsch B, März W.

Combination of low free testosterone and low vitamin D predicts mortality in older men referred for coronary angiography. *Clin Endocrinol(Oxf)* 2012;77:475-83.

Lesser MA. Testosterone propionate therapy in one hundred cases of angina pectoris. *J Clin Endocrinol Metab* 1946;6:549-557.

Li R, Wheeler T, Dai H, Frolov A, Thompson T, Ayala G. High level of androgen receptor is associated with aggressive clinicopathologic features and decreased biochemical recurrence-free survival in prostate: cancer patients treated with radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 2004;28:928-34.

Liu PY, Beilin J, Meier C, Nguyen TV, Center JR, Leedman PJ, et al. Age-related changes in serum testosterone and sex hormone binding globulin in Australian men: longitudinal analysis of two geographically separate regional cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3599-603.

Lledó E, Jara J. Testosterone deficit syndrome in the chronic renal failure patient. *Arch Esp Urol* 2013;66:703-10.

Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-67.

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. *Aging Male* 2005;8:59-74.

Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233-41.

Maestre de San Juan, A. Teratología: falta total de los nervios olfatorios con anosmia en un individuo en quien existía una atrofia congénita de los testículos y miembro viril. *El Siglo Med* 1856;3:211.

Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, Bandinelli S, Ling SM, Metter EJ, et al. Relationship between low levels of anabolic hormones and 6-year mortality in older men: the aging in the Chianti Area (InCHIANTI) study. *Arch Intern Med* 2007;167:2249-54.

Mahmoud AM, Goemaere S, El-Garem Y, Van Pottelberg I, Comhaire FH, Kaufman JM. Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function in community dwelling elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:179-84.

Mäkinen J, Järvisalo MJ, Pöllänen P, Perheentupa A, Irjala K, Koskenvuo M, et al. Increased carotid atherosclerosis in andropausal middle aged men. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1603-8.

Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004a;89:3313-8.

Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, Asif S, Jones TH, Channer KS . Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart* 2010;96:1821-5.

Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, Kerry KE, Jones RD, Channer KS. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. *Heart* 2004b;90:871-6.

Malkin CJ, Pugh PJ, Weat JN, van Beek EJ, Jones TH, Channer KS. et al. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2006;27:57-74.

Manchikanti L, Fello B, Ailinani H, Pampati V. Therapeutic use, abuse and nonmedical use of opioids: a ten-year perspective. *Pain Physician* 2010;13:401-35.

Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296: 2351-61.

Martínez JM, Queipo A, Ferrandis C, Queipo JA, Gil M, Chuan P. Cambios en las hormonas sexuales en varones mayores de 50 años. Prevalencia de niveles bajos de testosterona y factores de riesgo. *Actas Urol Esp.* 2008;32:603-10.

Matsumoto AM. Testosterone administration in older men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:271-86.

Menke A, Guallar E, Rohrman S, Nelson WG, Rifai N, Kanarek N, et al. Sex steroid hormone concentrations and risk of death in US men. *Am J Epidemiol* 2010;171:583-92.

Mikkola TS, Gissler M, Merikukka M, Tuomikoski P, Ylikorkala O. Sex differences in age-related cardiovascular mortality. *PloS one* 2013;8:e63347.

Milardi D, Grande G, Vincenzoni F, Giampietro A, Messana I, Castagnola M, et al. Novel biomarkers of androgen deficiency from seminal plasma profiling using high resolution mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2813-20.

Miner M, Barkin J, Rosenberg MT. Testosterone deficiency: myth, facts, and controversy. *Can J Urol* 2014;21(Suppl 2):39-54.

Miner MM, Sadovsky R. Evolving issues in male hypogonadism: evaluation, management, and related comorbidities. *Cleve Clin J Med* 2007;74(Suppl 3):S38-46.

Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:S9-S30.

Mohler JL, Gregory CW, Ford OH 3rd, Kim D, Weaver CM, Petrusz P, et al. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:440-8.

Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. *Eur Urol* 2006;50:935-39.

Morgentaler A. Testosterone therapy in men with prostate cancer: scientific and ethical considerations. *J Urol* 2013;189:S26-33.

Morgentaler A, Miner MM, Caliber M, Guay AT, Khera M, Traish AM. Testosterone therapy and cardiovascular risk: Advances and Controversies. *Mayo Clin Proc* 2015;90(2):224-251.

Morgentaler A, Rhoden EL. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate specific antigen levels of 4.0 µg/mL or less. *Urology* 2006;6:1263–67.

Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen dependent growth. *Eur Urol* 2009;55:310–20.

Morley JE, Perry HM. Androgen deficiency in aging men. *Med Clin North Am* 1999;83:1279-89.

Morris D, Channer KS. Testosterone and cardiovascular disease in men. *Asian J Androl* 2012;14:428-435.

Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Circulation*. 2011;124:2145-54.

Mulligan T, Frick MF, Zuraw Qc, Stemhagen A, MCWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: The HIM study. *Int J Clin Pract* 2006;60:762-9.

Mulligan T, Iranmanesh A, Johnson ML, Straume M, Johannes D, Veldhuis JD, Aging alters feed-forward and feedback linkages between LH and testosterone in healthy men. *Am J Physiol* 1997;273:R1407-13.

Muraleedharan V, Jones H . Testosterone and mortality . *Clin Endocrinol* 2014;81:477-87.

Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2013;169:725-33.

Nagata M. Inflammatory cells and oxygen radicals. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:503-4.

Nici L, Donner C, Wouters E, ZuWallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society / European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-413.

Niehans, P. *Introduction to Cellular Therapy*. New York: Pageant, 1960. p 54-65.

Nierman DM, Mechanick JL. Hypotestosteronemia in chronically critically ill men. *Crit. Care Med* 1999;27:2418-21.

Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40.

Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* 1996;93:450-6.

Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, Orwoll E, Labrie F, Karlsson M, et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic fractures in men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1674-81.

Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, Phipps K, Blank JB, Barrett-Connor E, et al. Testosterone and estradiol in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1336-44.

Oskui PM, French WJ, Herring MJ, Mayeda GS, Burstein S, Kloner RA. Testosterone and the cardiovascular system: A comprehensive review of the clinical literature. *J Am Heart Assoc* 2013 Nov 15;2(6):e000272. doi: 10.1161/JAHA.113.000272.

Page ST, Amory JK, Bowman FD, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, et al. Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1502-10.

Parsons JK, Carter HB, Platz EA, Wright EJ, Landis P, Metter EJ. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2257-60.

Payne JR, Kotwinski PJ, Montgomery HE. Cardiac effects of anabolic steroids. *Heart*.2004;90:473-5.

Pecori-Giraldi F, Toja PM, Filippini B, Nichailidis J, Scacchi M, Stramba-Badiale M, Cavagnini F. Increased prevalence of prolonged QT interval in males with primary or secondary hypogonadism: a pilot study. *Int J Androl* 2010;33:e132–38.

Pérez-Lopez FR, Larrad-Mur L, Kallen A, Chedraui P, Taylor HS. Gender differences in cardiovascular disease: hormonal and biochemical influences. *Reprod Sci*. 2010;17:511-31.

Perry-Keene D. Low testosterone in men. *Aust Prescr* 2014;37:196-200.

Petack SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS, Rodriguez-Rigau LJ. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients, 2002 update. *Endocr Pract* 2002;8:440-56.

Pongkan W, Chattipakorn SC, Chattipakorn N, Chronic testosterone replacement exerts cardioprotection against cardiac ischemia- reperfusion injury by attenuating mitochondrial dysfunction in testosterone-deprived rats. *PLoS ONE* 2015;10(3):e0122503.

Ponikowska B, Jankowska EA, Maj J, Wegrzynowska-Teodorczyk K, Biel B, Reczuch K, et al. Gonadal and adrenal androgen deficiencies as independent predictors of increased cardiovascular mortality in men with type II diabetes mellitus and stable coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2010;143:343-8.

Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine (PCASRM) in collaboration with Society for Male Reproduction and Urology. Androgen deficiency in the aging male. *Fertil Steril* 2008;90(Suppl 5):S83-7.

Pugh PJ, Jones TH, Channer KS. Acute haemodynamic effects of testosterone in men with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2003;24:909-15.

Pugh PJ, Jones RD, West JN, Jones TH, Channer KS. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart* 2004;90:446-7.

Purohit V, Singh HH, Ahluwalia BS. Failure of methadone treated human testes to respond to the stimulatory effect of human chorionic gonadotrophin on testosterone biosynthesis in vitro. *J Endocr* 1978;78:299-300.

Pye SR, Huhtaniemi IT, Finn JD, Lee DM, O'Neill TW, Tajar A, et al. Late-onset hypogonadism and mortality in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1357-66.

Rao PM, Kelly DM, Jones TH: Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:479-93.

Rastrelli G, Corona G, Lotti F, Boddi V, Mannucci E, Maggi M . Relationship of testis size and LH levels with incidence of major adverse cardiovascular events in older men with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2013;10:2761-73.

Raynor M, Mockford C, Boaz A. Coronary heart disease statistics. London: British Heart Foundation;1998.

Rhoden EL, Morgentaler A Risk of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004;350:482–92.

Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:170–83.

Rosano GM, Sheiban I, Massaro R, Pagnotta P, Marazzi G, Vitale C, et al. Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina. *Int J Impot Res* 2007;19:176-82.

Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.

Russell SH, Small CJ, Stanley SA, Franks S, Ghatei MA, Bloom SR. The in vitro role of tumour necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in the hypothalamic-pituitary gonadal axis. *J Neuroendocrinol* 2001;13:296-301.

Ruzicka L, A. Wettstein A. Sexualhormone VII. Über die künstliche Herstellung des Testikelhormons Testosteron (Androsten-3-on-17-ol). *Helv Chim Acta*. 1935;18(1):1264-1275.

Saad F. Androgen therapy in men with testosterone deficiency: can testosterone reduce the risk of cardiovascular disease?. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(Suppl 2):52-9.

Saad F, Haider A, Doros G, et al. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity (Silver Spring)*.2013;21(10):1975-1981.

Salvi R, Castillo E, Voirol MJ, Glauser M, Rey JP, Gaillard RC, et al. Gonadotropin releasing hormone expressing neurons immortalized conditionally are activated by insulin: implication of the mitogen activated protein kinase pathway. *Endocrinology* 2006;147:816-26.

Sartorius G, Spasevska S, Idan A, Turner L, Forbes E, Zamojska A, et al. Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health: the healthy man study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:755-63.

Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Hipotálamo, Glándula pituitaria (hipófisis). En: PROMETHEUS. Texto y Atlas de Anatomía. Neuroanatomía. Editorial Médica Panamericana. Madrid 2007. p. 200-23.

Scragg JL, Jones RD, Channer KS, Jones TH, Peers C. Testosterone is a potent inhibitor of L-type Ca(2+) channels. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 318:503-6.

Seifarth JE, McGowan CL, Milne KJ. Sex and life expectancy. *Gender medicine*. 2012;9:390-401.

Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol* 1989;42:703-9.

Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, Anawalt BD, Matsumoto AM. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2050-8.

Sinha-Hikim I, Cornford M, Gaytan H, Lee ML, and Bhasin, S. Effects of testosterone supplementation on skeletal muscle fiber hypertrophy and satellite cells in community dwelling older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3024-33.

Smith GD, Ben-Shlomo Y, Beswick A, Yarnell J, Lightman S, Elwood P .  
Cortisol, testosterone, and coronary heart disease: Prospective evidence  
from the Caerphilly study. *Circulation* 2005;112:332-40.

Siiteri PK, Wilson JD. Testosterone formation and metabolism during male  
sexual differentiation in the human embryo. *J Clin Endocrinol Metab*  
1974;38(1):113-25.

Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, Hannoush P, Haddad G, Dlewati A, et al.  
Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol  
Metab* 2000;85: 2670-77.

Soisson V, Brailly-Tabard S, Empana JP, Feart C, Ryan J, Bertrand, M, et al.  
Low plasma testosterone and elevated carotid intima-media thickness:  
importance of low-grade inflammation in elderly men. *Atherosclerosis*  
2012;223:244-9.

Soisson, V., Brailly-Tabard, S., Helmer, C, Rouaudf O, Ancelin ML, Zerhouni C  
et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of  
ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study.  
*Maturitas* 2013;75:282-88.

Spratt DI, Bigos ST, Beitins I, Cox P, Longcope C, Orav J. Both hyper- and  
hypogonadotropic hypogonadism occur transiently in acute illness: bio and  
immunoactive gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1562-70.

Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O'Connell MD, Adams JE, Oldham JA et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2010 ;95:639–50.

Stanworth RD, Jones TH .Testosterone for the aging male; current evidence and recommended practice. *Clin Interv Aging* 2008;3:25-44.

Sterling J, Bernie AM , Ramasamy R . Hypogonadism: Easy to define, hard to diagnose, and controversial to treat. *Can Urol Assoc J* 2015;9(1-2):65-8.

Stocco DM, Wells J, Clark BJ. The effects of hydrogen peroxide on steroidogenesis in mouse Leydig tumor cells. *Endocrinology* 1993;133:2827-32.

Sullivan ML, Martínez CM, Gennis P, Gallagher EJ. The cardiac toxicity of anabolic steroids. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;41:1-15.

Swerdloff RS, Heber D. Endocrine control of testicular function from birth to puberty. In: Burger H, de Kretser D, Editors. *The testis*. New York: Raven Press,1981. p.107-26.

Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1508-16.

The Copenhagen Study Group for Liver Diseases. Testosterone treatment of men with alcoholic cirrhosis: a double blind study. *Hepatology* 1986;6:807-13.

The Endocrine Society. Endocrine Society calls for large-scale studies to evaluate testosterone therapy risks . February 10,2014.

Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level  $\leq 4.0$  ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46.

Tirabassi G, Gioia A, Giovannini L, Boscaro M, Corona G, Carpi A, et al. Testosterone and cardiovascular risk. *Intern Emerg Med* 2013;8(Suppl 1):S65–S69.

Tivesten A, Moverare-Skrtic S, Chagin A, Vekken K, Salmon P, Vandershueren D et al. Additive protective effects of estrogen and androgen treatment on trabecular bone in ovariectomized rats. *Bone Miner Res* 2004;19:1833-9.

Tivesten A, Vandenput L, Labrie F, Karlsson MK, Ljunggren O, Mellstrom D, et al. Low serum testosterone and estradiol predict mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2482-8.

Tostain JL, Blanc F. Testosterone deficiency: a common, unrecognized syndrome. *Nat Clin Pract Urol* 2008; 5:388-96.

Traish AM, Saad F, Feeley RJ, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: III. Cardiovascular disease. *J Androl* 2009;30:477-94.

Tsujimura A, The relationship between testosterone deficiency and men's health. *World J. Mens Health* 2013;1:126-35.

Turek PJ. Male Reproductive Physiology. En: W.Scott McDougal, Alan S. Wein (eds).*Campbell-Walsh Urology*, 10th edn. 2011, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011. p. 591-615.

van den Beld AW, Bots ML, Janssen JA, Pols HA, Lamberts SW, Grobbee DE. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol* 2003;157:25-31.

Veldhuis JD. Aging and hormones of the hypothalamo-pituitary axis: gonadotropic axis in men and somatotropic axes in men and women. *Ageing Res Rev.* 2008;7:189-208.

Veldhuis JD, Keenan DM, Liu PY, Iranmanesh A, Takahashi PY, Nehra AX The aging male hypothalamic-pituitary-gonadal axis: pulsatility and feedback. *Mol Cell Endocrinol* 2009;299:14-22.

Venkat K, Desai M, Arora MM, Singh P, Khatkhatay MI. Age-related changes in sex steroid levels influence bone mineral density in healthy Indian men. *Osteoporos Int* 2009;20:955-62.

Vermeulen A, Kaufman JM . Diagnosis of hypogonadism in the aging male. *Aging Male* 2002;5:170-6.

Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G . Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol* 1993;76:1140-6.

Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM . A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol* 1999;84:3666-72.

Vertkin AL, Morgunov Llu, Shakhmanaev KhA. Hypogonadism and chronic obstructive pulmonary disease. *Urologiia* 2013 Sep-Oct;(5):116-8,120-2.

- Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 2013;310:1829-36.
- Vikan T, Schirmer H, Njølstad I, Svartberg J . Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Tromsø Study. *Eur J Endocrinol* 2009;161:435-42.
- Vikan T, Schirmer H, Njølstad I, Svartberg J. Low testosterone and sex hormone-binding globulin levels and high estradiol levels are independent predictors of type 2 diabetes in men. *Eur J Endocrinol* 2010;162:747-54.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163-96.
- Wake DJ, Strand M, Rask E, Westerbacka J, Livingstone DE, Soderberg S, et al. Intra-adipose sex steroid metabolism and body fat distribution in idiopathic human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:440-6.
- Wang C, Alexander G, Berman N, Salehian B, Davidson T, McDonald V, et al. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3578-83.

Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, et al. 2004. Long-term testosterone gel (Androgel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2085-98.

Wang C, Jackson G, Jones TH, Matsumoto AM, Nehra A, Perelman MA, et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1669-75.

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 J Endocrinol* 2008;159:507-14.

Watanobe H, Hayakawa Y. Hypothalamic interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha, but not interleukin-6, mediate the endotoxin-induced suppression of the reproductive axis in rats. *Endocrinology* 2003;144:4868-75.

Webb CM, Adamson DL, de Zeigler D, Collins P. Effect of acute testosterone on myocardial ischaemia in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999b;83:437-9, A9.

Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, de Zeigler D, Collins P. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation* 1999a;100:1690-6.

Wehr E, Pilz S, Boehm BO, März W, Grammer T, Obermayer-Pietsch B. Low free testosterone is associated with heart failure mortality in older men referred for coronary angiography. *Eur J Heart Fail* 2011;13:482-8.

Weissman BA, Niu E, Ge R, Sottas CM, Holmes M, Hutson JC, Hardy MP. Paracrine modulation of androgen synthesis in rat Leydig cells by nitric oxide. *J Androl* 2005;26:369-78.

Werner AA. The male climacteric: report of two hundred and seventy-three cases. *JAMA* 1946;132:188-94.

Wolf PD, Hamill RW, McDonald JV, Lee LA, Kelly M. Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *J. Clin Endocrinol Metab* 1985;60:444-50.

Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD et al. Identification of late onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010;363:123-35.

- Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW et al. Hypothalamic–pituitary–testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: The European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2737-45.
- Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med* 2013;11:108.
- Yang H, Negishi K, Otaha P, Marwick TH. Clinical prediction of incident heart failure risk: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2015;2:e000222.
- Yassin A, Doros G. Testosterone therapy in hypogonadal men results in sustained and clinically meaningful weight loss. *Clinical obesity* 2013;3(3-4):73-83.
- Yasui T, Tomita J, Miyatani Y, Yamada M , Uemura H, Irahara M, et al. Associations of adiponectin with sex hormone-binding globulin levels in aging male and female populations. *Clin Chim Acta* 2007;386:69-75.
- Yeap BB . Androgens and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:269-76.

Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Handelsman DJ, Hankey GJ, Golledge J, et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E9-18.

Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Handelsman DJ, Hankey GJ, Golledge J, et al. Lower plasma testosterone or dihydrotestosterone, but not estradiol, is associated with symptoms of intermittent claudication in older men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79:725-32.

Yeap BB, Almeida OP, Hyde Z, Norman PE, Chubb SA, Jamrozik K, et al. In men older than 70 years, total testosterone remains stable while free testosterone declines with age. The Health in Men Study. *Eur J Endocrinol* 2007;156:585-94.

Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP, Norman PE, Chubb SA, Jamrozik K, et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2353-9.

Yeap BB, Hyde Z, Norman PE, Chubb SAP, Golledge J. Associations of total testosterone, sex hormone-binding globulin, calculated free testosterone, and luteinizing hormone with prevalence of abdominal aortic aneurysm in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1123-30.

## **PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA TESIS**

Iglesias P, Prado F, Macías MC, Guerrero MT, Muñoz A, Ridruejo E, et al.

Hypogonadism in aged hospitalized male patients: prevalence and clinical outcome. *J Endocrinol Invest* 2014;37:135-41.

Iglesias P, Prado F, Muñoz A, Guerrero MT, Macías MC, Ridruejo E, et al.

Natural course of hypogonadism diagnosed during hospitalization in aged male patients. *Endocrine* 2014; DOI 10.1007/s12020-014-0417-5

Iglesias P, Prado F, Ridruejo E, Muñoz A, Macías MC, Guerrero MT, et al.

Hypogonadism and mortality in aged hospitalized male patients: a 5-year prospective observational study. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, en prensa.



## **ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS**



## 8. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

### 8.1. TABLAS

|  |     |
|--|-----|
| <b>Tabla 1.</b> Cambios en la función del eje HHG asociados al envejecimiento....  | 61  |
| <b>Tabla 2.</b> Acciones de la testosterona.....   | 64  |
| <b>Tabla 3.</b> Síntomas y signos sugerentes de deficiencia de testosterona en los varones.....                            | 69  |
| <b>Tabla 4.</b> Criterios diagnósticos de hipogonadismo, según las diferentes Sociedades Científicas.....                  | 71  |
| <b>Tabla 5.</b> Comorbilidad y riesgos asociados a la deficiencia de testosterona...                                       | 74  |
| <b>Tabla 6.</b> Causas de mortalidad: enfermedades cardiovasculares y no cardiovasculares.....                             | 104 |
| <b>Tabla 7.</b> Datos clínicos y comorbilidad asociada al ingreso de los 150 pacientes estudiados.....                     | 112 |
| <b>Tabla 8.</b> Datos analíticos al ingreso de los 150 pacientes estudiados.....   | 113 |
| <b>Tabla 9.</b> Distribución de los pacientes según las concentraciones séricas de gonadotropinas y el estado gonadal..... | 115 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Tabla 10.</b> Datos analíticos de los 43 pacientes varones hipogonadales al ingreso en el hospital y un mes tras el alta.....  | 119 |
| <b>Tabla 11.</b> Datos clínicos y analíticos de los 43 pacientes hipogonadales al ingreso según la evolución espontánea de la función gonadal un mes tras el alta.....  | 127 |
| <b>Tabla 12.</b> Estudio hormonal al ingreso en función del estado vital al alta.....   | 134 |
| <b>Tabla 13.</b> Resultados de los análisis de tres modelos de regresión logística utilizados para valorar la influencia de los parámetros clínicos (edad e IMC) y diferentes hormonas en la mortalidad de los ancianos durante la hospitalización..... | 136 |
| <b>Tabla 14.</b> Distribución de los pacientes según los valores de referencia de los parámetros de función gonadal en relación con su estado vital.....  | 139 |
| <b>Tabla 15.</b> Datos clínicos y analíticos del estudio de los pacientes al ingreso según su estado vital al final del estudio.....  | 141 |
| <b>Tabla 16.</b> Índice de riesgo ajustado y no ajustado .(Hazard ratio, HR; intervalo de confianza al 95%, IC 95%] para el desarrollo de la mortalidad total y cardiovascular en los pacientes según diferentes variables clínicas y analíticas.....   | 145 |

## 8.2. FIGURAS

**Figura 1.** Fracciones de la testosterona sérica.....67

**Figura 2.** Motivo de ingreso hospitalario de los pacientes.....114

**Figura 3.** Concentraciones séricas de testosterona al ingreso y un mes después del alta en 43 pacientes ancianos diagnosticados de hipogonadismo al ingreso hospitalario por enfermedad aguda.....121

**Figura 4.** Concentraciones séricas de FSH al ingreso y un mes después del alta en 43 pacientes ancianos diagnosticados de hipogonadismo al ingreso hospitalario por enfermedad aguda .....122

**Figura 5.** Concentraciones séricas de LH al ingreso y un mes después del alta en 43 pacientes ancianos diagnósticados de hipogonadismo al ingreso hospitalario por enfermedad aguda.....123

**Figura 6.** Porcentaje de distribución de pacientes según el estado gonadal al ingreso y un mes tras el alta.....124

**Figura 7.** Distribución de los 43 pacientes según el estado gonadal al ingreso y un mes tras el alta.....125

|   |     |
|---|-----|
| <b>Figura 8.</b> Distribución de los 16 pacientes hipogonadales un mes tras el alta, según el estado gonadal al ingreso y un mes después del alta.....  | 125 |
| <b>Figura 9.</b> Probabilidad de recuperar el estado eugonadal un mes, después del alta en varones ancianos hospitalizados, en relación con las concentraciones séricas de testosterona al ingreso, según un modelo de análisis de regresión logística..... | 130 |
| <b>Figura 10.</b> Estado vital de los pacientes al finalizar el período de estudio.....   | 132 |
| <b>Figura 11.</b> Porcentaje de distribución de pacientes según el estado gonadal al ingreso y la mortalidad hospitalaria.....  | 133 |
| <b>Figura 12.</b> Probabilidad de fallecer durante la hospitalización en varones ancianos en función de las concentraciones séricas de testosterona al ingreso hospitalario según un modelo de análisis de regresión logística.....                         | 137 |
| <b>Figura 13.</b> Concentraciones séricas de testosterona y mortalidad.....   | 140 |
| <b>Figura 14.</b> Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad total en pacientes ancianos ingresados por enfermedad aguda según el estado gonadal.....   | 143 |

**Figura 15.** Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad CV en pacientes ancianos ingresados por enfermedad aguda según el estado gonadal.....144



## **ANEXOS**



## 9.1. ANEXO I

### DISEÑO DEL ESTUDIO

#### DISEÑO



Analítica: **(A)** = Bioquímica (perfil general, hepático y lipídico), hemograma, PSA (total y libre), FSH, LH, PRL, estradiol, testosterona total, SHBG (Laboratorio Reference), delta4-androstendiona y DHEA-S dihidroepiandrosterona sulfato

Exploración física **(B)**: peso, talla e IMC

Posibilidades diagnósticas:

- a. **Normogonadal**
- b. **Disfunción gonadal**

#### 1. hipogonadismo primario clínico

El criterio para inicio de tratamiento será la presencia de síntomas y signos de deficiencia androgénica (disminución marcada de la libido, disfunción eréctil, disminución de masa y fuerza musculares, aumento del compartimento grasa corporal, disminución de la densidad mineral ósea y osteoporosis, depresión y vitalidad reducida) junto con niveles persistentemente bajos (confirmados en al menos 2 ocasiones) de testosterona total sérica (< 200 ng/dl) tras haber pasado el proceso agudo motivo de la hospitalización y descartado la presencia de poliglobulia y/o patología prostática (PSA normal y exploración prostática mediante tacto rectal normal). Ponerse en contacto con el Servicio de Endocrinología del hospital para completar estudio etiológico y hacer el seguimiento.

#### 2. hipogonadismo secundario o central (normo o hipogonadotrope)

Pedir resonancia magnética hipofisaria y resto de estudio hormonal adenohipofisario tras la confirmación. En caso de confirmarse se valorará la necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo siguiendo los criterios arriba comentados. Ponerse en contacto con el Servicio de Endocrinología del hospital para completar estudio etiológico y hacer el seguimiento.

## 9.2. ANEXO II

### FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS

#### Identificación

Nombre y apellidos (iniciales):

Número de historia:

Número de paciente:

Edad (años):

Fecha de la extracción:

Lugar residencia

domicilio

residencia

Teléfonos de localización del paciente o familiares:

Centro de Salud del domicilio del paciente:

Dirección:

Teléfono:

#### Entrada en la cohorte

Edad al ingreso (años):

Fecha de la extracción de analítica (testosterona):

Esta fecha es considerada la fecha de entrada en la cohorte para el cálculo de la supervivencia.

#### Exploración

Peso (kg)

Talla (cm)

TAS (mmHg)

TAD (mmHg)

PCT (mm)

PCB (mm)

CB (cm)

CMB (cm)

Fuerza muscular (UA)

IMC (kg/m<sup>2</sup>)

Masa grasa (kg/%)

Masa magra (kg/%)

Agua corporal total (l/%)

Volumen testicular (cc)

Índice de Barthel al ingreso:

No

Sí

**Disfunción gonadal conocida antes de realizar este estudio**

En caso afirmativo:

Diagnóstico:

Hipogonadismo primario

Hipogonadismo central

Tiempo de evolución (años):

Tratamiento actual:

#### Datos del ingreso

Diagnóstico principal al alta:

#### Otras enfermedades

Hipertensión arterial

Patología digestiva

Diabetes mellitus

Patología respiratoria

Hiperlipemia

Enfermedad psiquiátrica

Cardiopatía

IC/Angor/IAM

Enfermedad neurológica

Arritmias

Osteoporosis

Enfermedad cerebrovascular

AIT/ACV

Fumador

Tumores malignos

Bebedor

Especificar:

Enfermedad vascular periférica

Enfermedades autoinmunes

- isquemia arterial/trombosis venosa

Especificar:

#### Fármacos de uso crónico

(señalar el que proceda)

IECAs

Salicilatos

Fibratos

Ara II

Psicótropos

Antidiab orales

Antagonistas del calcio

Litio

Insulina

Beta-bloqueantes

Estrógenos

Antitiroideos

Diuréticos

Andrógenos

Levotiroxina

Alfa-bloqueantes

Glucocorticoides

Antiparkinson

Amiodarona

Difenilhidantoína

Digitálicos

Fenobarbital

Anticoagulantes orales

Yoduro

Estatinas

Antiagregantes

## 9.2. ANEXO II - continuación

### Datos analíticos (al ingreso)

Fecha:

|                      | Valor | Unidades |                                   | Valor | Unidades |
|----------------------|-------|----------|-----------------------------------|-------|----------|
| Glucosa              |       |          | FSH/ LH/ inhibina (suero archivo) |       |          |
| Colesterol           |       |          | PRL/Estradiol/T3 libre            |       |          |
| Colesterol HDL       |       |          | Testosterona total                |       |          |
| Colesterol LDL       |       |          | SHBG                              |       |          |
| Triglicéridos        |       |          | Albúmina                          |       |          |
| Creatinina           |       |          | Proteínas tot.                    |       |          |
| PSA total/ PSA libre |       |          | Hb/Hcto                           |       |          |

### Datos analíticos de confirmación (al mes tras el alta)

Fecha:

|                      | Valor | Unidades |                                   | Valor | Unidades |
|----------------------|-------|----------|-----------------------------------|-------|----------|
| Glucosa              |       |          | FSH/ LH/ inhibina (suero archivo) |       |          |
| Colesterol           |       |          | PRL/Estradiol/T3 libre            |       |          |
| Colesterol HDL       |       |          | Testosterona total                |       |          |
| Colesterol LDL       |       |          | SHBG                              |       |          |
| Triglicéridos        |       |          | Albúmina                          |       |          |
| Creatinina           |       |          | Proteínas tot.                    |       |          |
| PSA total/ PSA libre |       |          | Hb/Hcto                           |       |          |

### Diagnóstico final

Función gonadal

Normal

Hipogonadismo primario\* (hipogonadismo a 0 y a 1 mes)

Hipogonadismo secundario\*\* (hipogonadismo a 0 y a 1 mes)

\*hipogonadismo primario: hipogonadismo (testosterona total < 200 ng/dl) con elevación de gonadotropinas (>18,1 mU/ml para la FSH y > 9,3 mU/ml para la LH).

\*\*hipogonadismo secundario o central el "no hipergonadotropo": hipogonadismo (testosterona < 200 ng/dl) y con gonadotropinas normales o reducidas ( $\leq$  18,1 mU/ml para la FSH y  $\leq$  9,3 mU/ml para la LH).

Exploraciones complementarias (sólo en los casos en que sean necesarias)

|                        |                                    |   |   |   |
|------------------------|------------------------------------|---|---|---|
| Eco testicular         | Normal<br><input type="checkbox"/> | atrofia uni/bilateral<br><input type="checkbox"/> | varicocele<br><input type="checkbox"/>        | masas/nódulos<br><input type="checkbox"/> |
| Resonancia hipofisaria | Normal<br><input type="checkbox"/> | adenoma hipofisario<br><input type="checkbox"/>   | silla turca vacía<br><input type="checkbox"/> | otras<br><input type="checkbox"/>         |
| Cariotipo              | Normal<br><input type="checkbox"/> | Patológico<br><input type="checkbox"/>            |   |   |

### 9.3. ANEXO III

#### DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

##### TÍTULO DEL PROYECTO: IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE TESTOSTERONA EN ANCIANOS HOSPITALIZADOS

En los últimos años se ha demostrado que las personas mayores padecen disfunción gonadal (enfermedades de la gonadal) con una gran frecuencia.

Muchas veces las personas mayores y ancianas **no saben** que padecen estas alteraciones de las gónadas. Ello es debido a que los síntomas que producen estas enfermedades en fases iniciales son poco llamativos y no se les da importancia (por ejemplo, cansancio, fatiga, pérdida masa y fuerza muscular, disminución de la masa mineral del hueso, etc.).

La única forma segura de saber cómo le funciona la función gonadal a una persona es realizar un **análisis de sangre** para medir los niveles de hormonas gonadales.

En este hospital estamos llevando a cabo un estudio que pretende determinar cuántas personas mayores de 65 AÑOS que han sido ingresadas en el Servicio de Geriátría sufren enfermedad gonadal sin saberlo, de modo que podamos informarles de su padecimiento y tratarles adecuadamente antes de que desarrollen síntomas.

Si usted desea participar en este estudio en el próximo análisis de sangre que usted se realice para el control de su enfermedad incluiremos la determinación de análisis específicos gonadales (FSH, LH, testosterona total, PRL, estradiol , SHBG , PSA, delta4-androstendiona, y DHEA-S dihidroepiandrosterona sulfato)

Su participación **no implica un pinchazo añadido** ni una revisión más frecuente que la que a usted se le realizará con motivo de su enfermedad

Los datos obtenidos serán tratados de forma anónima y sometidos a un proceso estadístico que nos permitirá conocer qué porcentaje de pacientes ingresados en el Servicio de Geriátría padecen enfermedades gonadales.

Su participación en este estudio es voluntaria. Vd no asume ningún riesgo añadido, ya que haremos las determinaciones analíticas de este estudio en las mismas muestras de sangre que se le extraerán para el control de su enfermedad durante su ingreso y sus posibles revisiones en la consulta de Geriátría.

En el caso de que los análisis de las hormonas gonadales muestren que Vd padece un trastorno gonadal será inmediatamente informado, tanto Vd como sus familiares.

Fecha:.....

Firmado: El paciente o familiar..... El investigador.....

## 9.4. ANEXO IV

### DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**TITULO DEL PROYECTO:** IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LAS  
CONCENTRACIONES SÉRICAS DE TESTOSTERONA EN ANCIANOS HOSPITALIZADOS

D. . . . . , con D.N.I.  
número. . . . . , autoriza a los médicos del Servicio de Geriátría del Hospital  
General de Segovia para la realización de una determinación de pruebas hormonales  
gonadales (FSH, LH y testosterona total, PRL, estradiol, SHBG, PSA, delta4-  
androstendiona y DHEA-S dihidroepiandrosterona sulfato), al mismo tiempo que se me  
realizan los análisis habituales para el control de mi enfermedad durante mi ingreso  
hospitalario y posterior seguimiento cuando sea preciso.

Quedo enterado del procedimiento de la extracción de sangre y de los riesgos que  
implica su realización, que me han sido explicados antes de firmar el presente  
documento.

Fecha:.....

Firmado: El paciente o familiar.....El investigador.....

## 9.5. ANEXO V

### CUESTIONARIO DE MORTALIDAD CENSUS DATE: 31 de diciembre de 2014

¿Ha fallecido el paciente antes del 31 de diciembre de 2014?  No  Sí

#### EN CASO DE SUPERVIVENCIA

Días de supervivencia (días desde la extracción de testosterona hasta el 31 de diciembre de 2014):

#### EN CASO DE FALLECIMIENTO

##### Fecha de la muerte:

Días de supervivencia (días desde la extracción de testosterona hasta la fecha del fallecimiento):

##### Causa de la muerte (texto)

Causa fundamental:

Causa inmediata:

##### Causa fundamental de la muerte (codificación CIE9)

Clasificación CIE9:

##### Grupos de causas de muerte

Enfermedades circulatorias (CIE9 390-459)   
Otras enfermedades (no circulatorias)

En caso de enfermedades circulatorias (CIE9 390-459) señalar la causa:

Enfermedades cardiovasculares (CIE9 390-429)   
- Enf. Reumática o hipertensiva (CIE9 390-409)   
- Cardiopatía isquémica (CIE9 410-414)   
- Enf. circulación pulmonar y otras enf. cardíacas (CIE9 415-429)   
Enfermedades cerebrovasculares (CIE9 430-438)   
Otras enfermedades circulatorias (CIE9 440-459)

En caso de otras enfermedades, señalar la causa:

Neoplasias malignas (CIE9 140-208)   
Enfermedades respiratorias (CIE9 460-519)   
Enfermedades del sistema digestivo (CIE9 520-579)   
Enfermedades del sistema genitourinario (CIE9 580-599)   
Enfermedades endocrinas y metabólicas (CIE9 240-289)   
Enfermedades infecciosas (CIE9 001-139)   
Otras CIE9   
En este apartado se incluyen: enfermedades mentales (290-319), enfermedades del sistema nervioso (320-389), y lesiones (800-959)

##### Fuente de información sobre la causa de la muerte

Familiares: informe verbal  Hospital: historia clínica   
Familiares: informe escrito  Hospital: informe de alta   
Médico de Atención primaria: informe verbal  Registro Civil   
Médico de Atención Primaria: informe escrito  Otras

## 9.6. ANEXO VI

### ÍNDICE DE BARTHEL

| <b>ÍNDICE DE BARTHEL</b> |  |
|--------------------------|--|
| <b>Comida</b>            |  |
|                          | 10 Independiente. Capaz de comer por sí solo en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona.                    |
|                          | 5 Necesita ayuda para cortar la carne, extender la mantequilla pero es capaz de comer solo.  |
|                          | 0 Dependiente. Necesita ser alimentado por otra persona.   |
| <b>Lavado (baño)</b>     |  |
|                          | 5 Independiente. Capaz de lavarse entero, de entrar y salir del baño sin ayuda y de hacerlo sin que una persona supervise.                       |
|                          | 0 Dependiente. Necesita algún tipo de ayuda o supervisión.   |
| <b>Vestido</b>           |  |
|                          | 10 Independiente. Capaz de ponerse y quitarse la ropa sin ayuda.   |
|                          | 5 Necesita ayuda. Realiza sin ayuda más de la mitad de estas tareas en un tiempo razonable.  |
|                          | 0 Dependiente. Necesita ayuda para las mismas.   |
| <b>Arreglo</b>           |  |
|                          | 5 Independiente. Realiza todas las actividades personales sin ayuda alguna. Los complementos necesarios pueden ser provistos por alguna persona. |
|                          | 0 Dependiente. Necesita alguna ayuda.  |
| <b>Deposición</b>        |  |
|                          | 10 Contiente. No presenta episodios de incontinencia.  |
|                          | 5 Accidente ocasional. Menos de una vez por semana o necesita ayuda para colocar enemas o supositorios.  |
|                          | 0 Incontinente. Más de un episodio semanal.  |
| <b>Micción</b>           |  |
|                          | 10 Contiente. No presenta episodios. Capaz de utilizar cualquier dispositivo por sí solo (botella, sonda, orinal...).                            |
|                          | 5 Accidente ocasional. Presenta un máximo de un episodio en 24 horas o requiere ayuda para la manipulación de sondas o de otros dispositivos.    |
|                          | 0 Incontinente. Más de un episodio en 24 horas.  |

|   |   |   |                          |
|---|---|---|--------------------------|
| <b>Ir al retrete</b>                            |   |   |                          |
|   | 10  | Independiente. Entra y sale solo y no necesita ayuda alguna por parte de otra persona.  |                          |
|   | 5   | Necesita ayuda. Capaz de manejarse con una pequeña ayuda; es capaz de usar el cuarto de baño. Puede limpiarse.  |                          |
|   | 0   | Dependiente. Incapaz de acceder a él o de utilizarlo sin ayuda mayor.   |                          |
| <b>Transferencia (traslado cama/sillón)</b>     |   |   |                          |
|   | 15  | Independiente. No requiere ayuda para sentarse o levantarse de una silla, ni para entrar o salir de la cama.  |                          |
|   | 10  | Mínima ayuda. Incluye una supervisión o una pequeña ayuda física.   |                          |
|   | 5   | Gran ayuda. Precisa ayuda de una persona fuerte o entrenada.  |                          |
|   | 0   | Dependiente. Necesita una grúa o el alzamiento de dos personas. Es incapaz de permanecer sentado.   |                          |
| <b>Deambulaci3n</b>                             |   |   |                          |
|   | 15  | Independiente. Puede andar 50 metros o su equivalente en casa sin ayuda ni supervisi3n. Puede utilizar cualquier ayuda mecánica excepto un andador. Si utiliza una prótesis, puede ponérsela y quitársela solo. |                          |
|   | 10  | Necesita ayuda. Necesita supervisi3n o una pequeña ayuda física por parte de otra persona o utiliza andador.  |                          |
|   | 5   | Independiente en silla de ruedas. No requiere ayuda ni supervisi3n.   |                          |
| <b>Subir y bajar escaleras</b>                  |   |   |                          |
|   | 10  | Independiente. Capaz de subir y bajar un piso sin ayuda ni supervisi3n de otra persona.   |                          |
|   | 5   | Necesita ayuda o supervisi3n.   |                          |
|   | 0   | Dependiente. Es incapaz de salvar escalones.  |                          |
| <b>La incapacidad funcional se valora como:</b> | * Severa: <45 puntos.<br>* Grave: 45-59 puntos. | * Moderada: 60-80 puntos.<br>* Ligera: 80-100 puntos.   | <b>Puntuaci3n Total:</b> |