

PERSPECTIVAS ACTUALES EN LA ETIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN CLÍNICA DEL HIPOGONADISMO MASCULINO

DR. D. JUAN JOSÉ DíEZ GÓMEZ

Académico de Número de la Real Academia de Doctores de España

DEFINICIÓN DE HIPOGONADISMO

En un sentido amplio, la pérdida o reducción significativa de una o ambas de las funciones testiculares, producción de esteroides sexuales y espermatogénesis, constituye el hipogonadismo masculino. En un sentido más estricto, y así es considerado por algunos autores, el hipogonadismo masculino es el fracaso del testículo para producir unas cantidades normales de testosterona junto con la presencia de síntomas y signos de deficiencia androgénica (1). El descenso significativo de la acción androgénica se asocia a un síndrome consistente en osteoporosis, debilidad, redistribución de la grasa corporal, anemia hipoproliferativa, descenso de la libido y de la función sexual, malestar y anomalías cognitivas.

El origen del hipogonadismo puede ser testicular o bien resultar de una deficiente producción de gonadotropinas por enfermedad hipotalámica o hipofisaria. En el primero de los casos hablamos de hipogonadismo primario y en el segundo de hipogonadismo hipogonadotrópico o secundario.

PREVALENCIA E IMPORTANCIA DEL HIPOGONADISMO

La frecuencia de presentación de una concentración baja de testosterona, entendiéndose por tal la inferior a dos desviaciones típicas por debajo de la media, es de aproximadamente 30 a 40% en varones de edad superior a 65 años, y alcanza el 70% en los varones de 80 o más años (2,3). Un estudio reciente encontró que el 39% de los varones entre 45 y 85 años presentaban concentraciones bajas de testosterona (4). La importancia clínica del hipogonadismo masculino deriva no sólo de su prevalencia no despreciable, sino de que en muchas ocasiones los pacientes con síntomas de hipogonadismo no demandan atención médica y los médicos no tienen en consideración este diagnóstico. A menudo el hipogonadismo masculino es difícil de reconocer porque los síntomas y signos son inespecíficos y pueden ser achacados a una depresión o simplemente al envejecimiento. Como consecuencia sólo un pequeño porcentaje de los hombres con hipogonadismo recibe el tratamiento sustitutivo adecuado (5).

ETIOLOGÍA DEL HIPOGONADISMO PRIMARIO

Las causas más importantes de hipogonadismo primario se clasifican en congénitas y adquiridas y se resumen en la tabla 1.

TABLA 1. *Causas de hipogonadismo primario*

Anomalías congénitas

- Síndrome de Klinefelter
- Otras alteraciones cromosómicas
- Testículo disgenético
- Mutación en el gen del receptor de FSH o de LH
- Criptorquidia
- Alteraciones en la biosíntesis de andrógenos
- Defectos del receptor androgénico
- Deficiencia de 5 α -reductasa
- Distrofia miotónica
- Anorquia congénita
- Varicocele

Trastornos adquiridos

- Infecciones
- Radiación
- Agentes alquilantes y antineoplásicos
- Suramina
- Ketoconazol
- Glucocorticoides
- Agentes tóxicos
- Traumatismo
- Torsión testicular
- Orquiectomía
- Lesiones autoinmunes
- Enfermedad sistémica
- Idiopática

Síndrome de Klinefelter

El síndrome de Klinefelter y sus variantes son las alteraciones cromosómicas más frecuentes en los varones, con una frecuencia estimada de 1 caso por cada 500-1000 recién nacidos. La causa es la presencia de uno o varios cromosomas X extra, por lo que el cariotipo más frecuente es 47,XXY, que resulta de la no disyunción de los cromosomas sexuales de uno de los progenitores durante la división meiótica. Los mosaicismos pueden resultar de no disyunción durante la mitosis después de la concepción.

Las alteraciones gonadales del síndrome de Klinefelter consisten en la lesión de los tubos seminíferos, generalmente acompañada de lesión de las células de Leydig, lo que da lugar a testículos pequeños y firmes, con recuento espermático muy reducido, testos-

terona sérica variable y alteración en la virilización (6). Entre las anomalías extragonadales se cuentan las alteraciones en los huesos largos, con aumento de la longitud de las piernas, alteraciones de ámbito psicosocial (7), alteraciones del lenguaje y de la atención (8) y predisposición a ciertos trastornos no relacionados con la hiposecreción de testosterona como bronquiectasias, enfisema, tumores de células germinales, cáncer de mama, varices venosas y diabetes (9).

Otras anomalías cromosómicas

Otras alteraciones cromosómicas asociadas a hipogonadismo son los cariotipos 47,XYY y 46,XY/XO (10). El cariotipo 47,XYY se presenta en un 0.1% de los varones y puede asociarse a hipogonadismo y a conducta agresiva. Generalmente los niveles de FSH están elevados, pero la función de la célula de Leydig es normal.

Testículo disgenético

Los testículos disgenéticos pueden presentarse con diferentes cariotipos como XO, XO/XY, o bien con cariotipo XY con cintillas gonadales. La presencia de disgenesia gonadal pura con cariotipo XY y cintillas gonadales conlleva riesgo de gonadoblastoma por lo que está indicada la gonadectomía (10).

Mutaciones del gen del receptor de FSH o de LH

La mutación del gen del receptor de FSH es una causa rara de hipogonadismo primario. Los pacientes presentan recuento espermático reducido de forma variable y concentraciones elevadas de FSH (11). Las mutaciones del gen del receptor de LH producen hipoplasia de las células de Leydig y deficiencia de testosterona en el primer trimestre de la gestación.

Criptorquidia

El término criptorquidia se aplica a los testículos no descendidos, lo que sucede en un 3-4% de los recién nacidos pero sólo en un 0.8% de los niños de un año, ya que en la mayoría de los casos el testículo acaba descendiendo (12). Por ello algunos autores utilizan el término criptorquidia de una forma más específica, refiriéndose a los testículos que permanecen en el abdomen o en el canal inguinal y no pueden ser descendidos manualmente al escroto a la edad de un año.

Alteraciones en la biosíntesis y secreción de testosterona

Se han descrito alteraciones en diversas enzimas como la hidrolizante de la cadena lateral del colesterol, 3- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17- α -hidroxilasa (en el testículo y la glándula suprarrenal) y 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (testículo). La expresión clínica de estas anomalías es la de un hipogonadismo de comienzo en el primer trimestre de la gestación.

Defectos del receptor androgénico

Los pacientes con defectos del receptor androgénico presentan un cariotipo XY y un fenotipo variable, en función del grado de afectación del receptor. La forma más severa es el síndrome de la feminización testicular en el que hay ausencia o falta de función del receptor de testosterona. El fenotipo es femenino con bolsa vaginal ciega. Debe realizarse orquiectomía antes de la pubertad por riesgo de lesiones malignas (13). El síndrome de Reifenstein se caracteriza por un defecto parcial del receptor androgénico. Los pacientes tienen fenotipo masculino con pseudohermafroditismo variable.

Deficiencia de 5 α -reductasa

Las mutaciones en el gen de la 5 α -reductasa tipo 2 dan lugar a una imposibilidad de conversión de testosterona en dihidrotestosterona (14). Los individuos afectados presentan un cariotipo 46,XY y tienen niveles de testosterona sérica normales o altos con concentraciones bajas de dihidrotestosterona. El cociente testosterona/dihidrotestosterona está elevado (15).

Distrofia miotónica

La distrofia miotónica, o enfermedad de Steinert, es una enfermedad multisistémica de herencia autosómica dominante con penetrancia casi completa y expresividad variable. Se debe a una amplificación de un triplete CTG en el extremo 3' no transcrito de un gen situado en el cromosoma 19q3, codificante para la proteína DMPK de la familia de las proteincinasas (16).

Anorquia congénita

El síndrome de la anorquia bilateral consiste en la ausencia de tejido testicular en pacientes con genitales externos de aspecto masculino y cariotipo 46,XY. Su frecuencia es baja y en su génesis se han implicado factores genéticos, como los genes SRY y SF-1, involucrados en la diferenciación testicular, y factores mecánicos, que alteren el descenso testicular normal (17).

Otras causas de hipogonadismo primario

El varicocele consiste en la presencia de varicosidades de los plexos venosos del escroto y ha sido considerado como una posible causa de infertilidad. La infección más claramente asociada a daño testicular es la orquitis por parotiditis (18). La irradiación directa de los testículos, como sucede en el tratamiento de la leucemia, provoca daño tisular. También los agentes alquilantes (ciclofosfamida, clorambucil, cisplatino, busulfan) pueden dañar los tubos seminíferos y causar azoospermia (19).

La suramina, un fármaco antiparasitario y antitumoral (20), puede producir una elevación de FSH y LH en probable relación con un bloqueo de la síntesis de testosterona. El ketoconazol es un antifúngico que inhibe predominantemente la actividad de C17,20 liasa, lo que explica su acción reductora de testosterona (21). El tratamiento crónico con glucocorticoides también puede disminuir la concentración de testosterona. El nematocida dibromodiclopropano, empleado en granjas como pesticida, produce reducción de la espermatogénesis en el hombre *in vivo*. Muchos otros tóxicos ambientales han mostrado reducir la espermatogénesis en modelos animales o *in vitro* (22).

Un traumatismo de suficiente intensidad puede provocar daño a los tubos seminíferos y las células de Leydig. La torsión testicular provoca una pérdida de flujo sanguíneo al testículo que puede provocar lesión irreversible (23). Algunos hombres con infertilidad idiopática presentan anticuerpos anti-esperma, aunque se desconoce la importancia patogénica de estos anticuerpos. El hipogonadismo también puede acompañar a los síndromes poliglandulares autoinmunes con hipotiroidismo e hipoadrenalismo (24). Muchas enfermedades sistémicas, como la hepatopatía y la insuficiencia renal crónica, pueden acompañarse de hipogonadismo. La ingesta de alcohol también puede provocar un hipogonadismo secundario (25). Los hombres con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden presentar niveles bajos de testosterona (26). Finalmente, en ocasiones la causa del hipogonadismo es multifactorial y compleja y no puede establecerse un diagnóstico etiológico en un paciente concreto (27).

ETIOLOGÍA DEL HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO

Las causas de hipogonadismo hipogonadotrópico se dividen también en congénitas y adquiridas (tabla 2).

TABLA 2. *Causas de hipogonadismo hipogonadotrópico*

Anomalías congénitas

- Deficiencia aislada de gonadotropinas
 - Síndrome de Kallman
 - Mutación DAX 1
 - Mutación GPR54
 - Mutación de leptina o del receptor de leptina
 - Síndrome de Prader Willi
 - Mutación de subunidad de gonadotropina
 - Idiopático
- Deficiencias hormonales hipofisarias múltiples
 - Mutaciones de genes de diferenciación hipofisaria

Trastornos adquiridos

- Supresión de gonadotropinas
 - Hiperprolactinemia
 - Administración de esteroides gonadales
 - Tratamiento con glucocorticoides
 - Enfermedad crítica
 - Enfermedad sistémica crónica
 - Opiáceos
 - Diabetes mellitus
 - Idiopático
 - Análogos de GnRH
 - Lesión de células gonadotropas
 - Tumores benignos y quistes
 - Tumores malignos
 - Enfermedades infiltrativas
 - Infecciones
 - Apoplejía hipofisaria
 - Traumatismo
 - Cirugía del área selar
 - Radiación en el área selar
-

Deficiencia aislada de gonadotropinas

La deficiencia de gonadotropinas sin afectación de otros ejes hormonales hipofisarios puede ser consecuencia de deficiencia hipotalámica de GnRH o bien de mutaciones en el receptor hipofisario para GnRH, o bien de mutaciones en las subunidades β de FSH y LH. (28). El síndrome de Kallmann es un hipogonadismo congénito que se presenta de forma esporádica o en forma recesiva ligado al cromosoma X. Su incidencia es de aproximadamente 1 de cada 10000 varones. La deficiencia de GnRH da lugar a unos niveles bajos tanto de gonadotropinas como de testosterona. El síndrome de Kallmann clásico se asocia a anosmia y existen variantes autonómicas dominante y recesiva (29). Los estudios genéticos han mostrado mutaciones de diversos genes, como KAL1, KAL2, PROK2 y PROKR-2, que codifican moléculas de adhesión (30).

Algunas otras anomalías genéticas pueden provocar también hipogonadismo hipogonadotrópico. Entre ellas se encuentran las mutaciones de los genes GNRH1, DAX1 y GPR54 (31,32). Las mutaciones del gen de leptina o del receptor de leptina provocan obesidad mórbida e hipogonadismo hipogonadotrópico. Existen otros síndromes que asocian el hipogonadismo hipogonadotrópico a ciertas alteraciones somáticas. Algunos de ellos son el síndrome de Prader-Willi, con talla baja, retraso mental, hipotonía y obesidad, y el de Lawrence-Moon-Bardet-Biedl, con retraso mental, retinitis pigmentosa y polidactilia. Se han descrito también mutaciones de las subunidades β de LH y de FSH (33).

Deficiencias hormonales hipofisarias múltiples

El hipogonadismo asociado a alteraciones de la secreción de otras hormonas hipofisarias puede ser el resultado de alteraciones en la expresión o en la transcripción de factores necesarios para la diferenciación de la hipófisis durante la embriogénesis. Estos factores incluyen el LHX3, LHX4, HESX1 y PROP-1 (34).

Otras causas de hipogonadismo hipogonadotrópico

Los tumores hipofisarios y las enfermedades infiltrativas, infecciones y traumatismos con afectación del área hipotálamo-hipofisaria pueden provocar un hipogonadismo secundario adquirido. La hiperprolactinemia de cualquier causa puede suprimir la secreción de gonadotropinas. La administración de análogos de GnRH, andrógenos, estrógenos y glucocorticoides también puede suprimir la secreción de gonadotropinas. Los pacientes en situación crítica de cualquier etiología pueden presentar descenso de la testosterona sérica sin elevación de LH (35). Las enfermedades crónicas sistémicas como la insuficiencia renal, cirrosis hepática, enfermedad pulmonar crónica y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida también causan hipogonadismo tanto primario como secundario. Los varones con diabetes presentan disminución de la secreción de testosterona con mayor frecuencia que los no diabéticos (36).

SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA

Los síntomas clínicos del hipogonadismo masculino dependen de que exista una deficiencia de testosterona, una reducción de la espermatogénesis o ambos fenómenos. En el

caso de una deficiente espermatogénesis los síntomas principales son la infertilidad y la disminución del tamaño testicular. En el caso de una deficiente producción de testosterona se generará el cortejo sintomático que caracteriza al hipoandrogenismo. Por otra parte, la presentación clínica está también condicionada por la edad de presentación del hipogonadismo (tabla 3), que puede ocurrir de forma congénita (recién nacido), durante la etapa prepuberal, durante la vida adulta o incluso en la senectud (hipogonadismo de comienzo tardío).

TABLA 3. *Síntomas clínicos del hipogonadismo según el momento de comienzo*

<i>Comienzo prepuberal</i>	<i>Comienzo post-puberal</i>
Proporciones corporales eunucoides	Descenso progresivo de masa muscular
Escaso desarrollo muscular	Disminución de frecuencia de afeitado
Ginecomastia	Disminución de libido
Escaso desarrollo de vello corporal y facial	Disfunción eréctil
Vello púbico de patrón femenino	Oligospermia o azospermia
Persistencia de voz infantil	Cambios en el humor
Testículos pequeños (volumen < 6 cm ³ , longitud < 2.5 cm)	Reducción de masa ósea
Pene pequeño (<5 cm)	Ocasionalmente sofocos
Escroto con escasas arrugas y pigmentación	Proporciones corporales normales
Próstata pequeña	Escroto normal
	Disminución de la energía y capacidad física
	Anemia hipoproliferativa
	Aumento de la grasa visceral
	Voz masculina normal
	Testículos > 10 cm ³ , a veces de consistencia blanda
	Pene de longitud normal

Síntomas del hipogonadismo congénito

Los varones con deficiencia de testosterona *in utero* suelen presentar una incompleta virilización de los genitales externos, así como un desarrollo incompleto de los conductos de Wolff, de los que se originan los genitales internos masculinos. Los genitales externos ambiguos en el recién nacido son sugestivos de una deficiente secreción o acción de la testosterona durante el primer trimestre de la gestación. La ausencia total de testosterona durante esta época da lugar a la presencia de genitales externos femeninos. La deficiencia parcial de testosterona causa alteraciones en el desarrollo como fusión labial o hipospadias. Cuando la deficiencia de testosterona tiene lugar en el tercer trimestre de la gestación es característico el micropene. La criptorquidia también puede deberse a una deficiente producción de testosterona durante el tercer trimestre.

Hipogonadismo prepuberal

La deficiencia prepuberal de testosterona conduce a un hábito eunucoide que se caracteriza porque el segmento corporal inferior (suelo a pubis) supera en 2 o más cm al segmento corporal superior (pubis a coronilla) y la envergadura de los brazos supera en 3 cm o más a la talla, aunque estas proporciones pueden variar según el grupo étnico.

La ginecomastia se produce típicamente en el hipogonadismo primario, probablemente por el efecto de las elevadas concentraciones de gonadotropinas sobre la aromatasa testicular que da lugar a un aumento de la producción testicular de estradiol. La deficiencia prepuberal de testosterona conduce también a un desarrollo muscular escaso y reducción del máximo de masa ósea. Otros síntomas propios de esta edad son el tamaño pequeño de testículos, pene y próstata, el escaso desarrollo del vello pubiano y axilar y la persistencia de la voz infantil.

Hipogonadismo postpuberal

Cuando la deficiencia de testosterona tiene lugar después de que se ha completado la pubertad se producen los síntomas de hipoandrogenismo, que incluyen disminución de libido, disminución de fuerza muscular y cambios en el humor. Si el tiempo de evolución del hipogonadismo es prolongado tienen lugar cambios como pérdida del vello sexual, reducción de masa muscular, reducción de la densidad mineral ósea e infertilidad. Sin embargo, muchos adultos pueden tener escasos síntomas o signos de deficiencia androgénica ya que la regresión de los caracteres sexuales secundarios, como el vello corporal y la masa muscular, pueden tardar años en producirse.

Hipogonadismo de comienzo tardío

Diversos estudios longitudinales han demostrado que a medida que se envejece tiene lugar un descenso de las concentraciones de testosterona (2,37). La velocidad de caída de la testosterona sérica con la edad varía entre los diferentes individuos y se ve afectada por enfermedades crónicas y medicaciones (3). El envejecimiento se acompaña también de una elevación de la concentración de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), con lo cual la concentración de testosterona libre se reduce aún más.

En algunos varones mayores esta caída de la testosterona puede dar lugar a síntomas y signos clínicos de deficiencia androgénica, tales como disminución de la libido, impotencia, disminución del crecimiento del vello corporal, reducción de masa muscular, astenia y decremento de la masa ósea (38,39). Sin embargo, muchos de los síntomas del hipogonadismo en los adultos mayores son inespecíficos, por lo que es útil el empleo de cuestionarios como el ADAM (tabla 4) (40).

TABLA 4. Cuestionario ADAM sobre deficiencia androgénica*

-
1. ¿Ha disminuido su libido (deseo sexual)?
 2. ¿Tiene falta de energía?
 3. ¿Ha disminuido su fuerza o resistencia?
 4. ¿Ha perdido estatura?
 5. ¿Ha disminuido su disfrute por la vida?
 6. ¿Está triste o malhumorado?
 7. ¿Sus erecciones son menos fuertes?
 8. ¿Su habilidad para los deportes ha disminuido?
 9. ¿Duerme después de la comida o almuerzo?
 10. ¿Ha disminuido la eficacia en realizar su trabajo diario?
-

*Adaptado de Morley *et al.*, (40). La valoración del cuestionario es positiva cuando se responde «sí» a las preguntas 1 o 7 o bien a cualesquiera otras tres preguntas.

Abreviaturas: ADAM: deficiencia androgénica en el varón mayor.

COMORBILIDAD ASOCIADA AL HIPOGONADISMO

Existe una asociación entre hipogonadismo y varios componentes del síndrome metabólico. El hipogonadismo predispone a la resistencia a la insulina, obesidad, alteración del perfil lipídico e hipertensión (41). El hipogonadismo es frecuente en varones con diabetes. Además, algunos autores han mostrado que el hipogonadismo predice el desarrollo de síndrome metabólico y diabetes en varones en edades medias de la vida (42). Las concentraciones de testosterona total se correlacionan positivamente con las de colesterol-HDL y negativamente con las de triglicéridos en varones con y sin diabetes.

Aproximadamente una quinta parte de los varones de 50 o más años que consultan por disfunción eréctil presentan concentraciones bajas de testosterona, por lo que parece justificado el cribado de la deficiencia androgénica en los pacientes con disfunción eréctil (43). La disminución de la concentración de testosterona se asocia a una clara reducción de la libido, mientras que la sustitución androgénica restablece el deseo y la función sexuales en los varones hipogonádicos.

DIAGNOSTICO DEL HIPOGONADISMO

Diagnóstico clínico

El diagnóstico del hipogonadismo en el varón se basa en la combinación de síntomas y signos clínicos junto con pruebas de laboratorio (44). La historia farmacológica del paciente es fundamental (tabla 5). El examen físico debe incluir la medición de la talla, la envergadura y las proporciones corporales, así como la exploración de la distribución de la grasa y vello corporales, la presencia de ginecomastia y el tamaño testicular. El tamaño testicular es un índice fiable de la progresión de la pubertad en los niños, en los que a veces es difícil distinguir el hipogonadismo de la pubertad retrasada (tabla 6) (45).

TABLA 5. *Fármacos que pueden provocar hipogonadismo masculino*

Hipogonadismo primario

- Descenso de la producción de testosterona por la célula de Leydig
 - Glucocorticoides
 - Etanol
 - Ketoconazol
- Disminución de la conversión de testosterona en dihidrotestosterona
 - Finasteride
- Bloqueo del receptor androgénico
 - Espironolactona
 - Flutamida
 - Cimetidina

Hipogonadismo hipogonadotrópico

- Disminución de la secreción hipofisaria de gonadotropinas
 - Glucocorticoides
 - Etanol
 - Análogos de GnRH
 - Estrógenos
 - Progestágenos
 - Fármacos que ocasionan hiperprolactinemia (psicotropos, metoclopramida, opiáceos)
-

TABLA 6. *Tamaño testicular según la progresión de la pubertad*

	<i>Edad prepuberal</i>	<i>Edad peripuberal</i>	<i>Edad adulta</i>
Volumen (ml)	3-4	4 a 15	20 a 30
Longitud	< 2 cm	> 2 cm	Largo: 4.5 a 6.5 Ancho: 2.8 a 3.3

Hay que tener en cuenta que el tamaño testicular está determinado fundamentalmente por el componente de células de stirpe germinal por lo que los trastornos que producen deficiencia de gametogénesis sin acompañarse de deficiencia de testosterona se manifiestan por testículos de consistencia blanda y con una reducción significativa del volumen glandular total. Debe explorarse la posible existencia de varicocele y el tamaño del pene. En niños prepuberales la longitud del pene es de 4 a 8 cm, con una anchura menor de 2 cm. En el adulto la anchura debe ser superior a 3 cm. Una próstata no palpable también sugiere deficiencia de testosterona.

Diagnóstico bioquímico

Los parámetros bioquímicos de mayor utilidad en el diagnóstico del hipogonadismo son la testosterona total y libre, la SHBG y las gonadotropinas (FSH y LH) (46). La testosterona total está formada por tres componentes: testosterona libre (aproximadamente un 2%), unida a la SHBG (30%) y a la albúmina (68%). La testosterona se une firmemente a la SHBG, por lo que esta fracción no es fácilmente biodisponible. La unión a la albúmina es más débil y puede disociarse en testosterona biológicamente activa (47). La combinación de testosterona libre y ligada a la albúmina se conoce como testosterona biodisponible y ha mostrado una buena correlación con parámetros como la densidad mineral ósea, función sexual y función cognitiva (48, 49).

Testosterona total

La cuantificación de la concentración sérica de testosterona es la prueba de laboratorio más importante en el diagnóstico del hipogonadismo masculino y debe ser la prueba diagnóstica inicial en todos los casos (50). La testosterona sérica sigue un ritmo circadiano con niveles más elevados por la mañana que por la tarde. Por ello, la determinación de testosterona debe realizarse entre las 8 y las 10 de la mañana. La testosterona total puede cuantificarse por radioinmunoanálisis, análisis inmunométrico o espectrometría de masas. El umbral a partir del cual puede considerarse el diagnóstico del hipogonadismo no está perfectamente definido y varía según los autores. Sin embargo, hay acuerdo general en que los varones con testosterona total por debajo de 200 ng/dl según unos autores (51), o bien 300 ng/dl según otros (52), con frecuencia desarrollan síntomas de hipogonadismo.

Testosterona libre

La determinación de testosterona libre se debe realizar cuando se sospecha la existencia de alteraciones en la SHBG (tabla 7). Su cuantificación es compleja, debe realizarse mediante método dialítico y preferentemente en laboratorios con experiencia en determinaciones hormonales (53). El límite inferior de la normalidad se sitúa entre 5.0 a 6.5 ng/dl.

TABLA 7. *Situaciones que modifican la concentración sérica de SHBG*

Incremento de la concentración de SHBG

Envejecimiento
Cirrosis
Hipertiroidismo
Embarazo
Anticomiciales
Estrógenos
Hormonas tiroideas
Infección por VIH

Disminución de la concentración de SHBG

Obesidad
Síndrome nefrótico
Hipotiroidismo
Acromegalia
Glucocorticoides
Andrógenos
Gestágenos
Hormona del crecimiento

Abreviaturas: SHBG, globulina transportadora de hormonas sexuales; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana

SHBG, índice androgénico libre e índice de testosterona libre

La SHBG es sintetizada por el hígado y circula en plasma con una vida media de unos 6 días. La proteína se une específicamente a los 17β -hidroxiesteroides en una proporción de 1:1. En las mujeres más del 80% de la SHBG circulante no está ligada a esteroides, mientras que en los hombres sólo el 40% de la SHBG circula libre. Es decir, la SHBG proporciona un exceso de sitios de unión para esteroides sexuales. Por el contrario, el 99% de la albúmina no está ligada a esteroides (54).

Una alternativa a la medición de la testosterona libre es la cuantificación de testosterona total y de SHBG y el cálculo del índice androgénico libre como el cociente entre testosterona total (nmol/l) y SHBG (nmol/l). Vermeulen *et al.* (53) demostraron que el cálculo de un índice de testosterona libre, basado en la ley de acción de masas, tiene una buena correlación con la medición directa de testosterona libre. Puede calcularse el índice de testosterona libre a partir de las concentraciones de testosterona, SHBG y albúmina (53) mediante un programa disponible en <http://www.issam.ch/freetesto.htm>.

Testosterona biodisponible

La testosterona biodisponible mide la fracción libre de testosterona más la unida de forma débil a la albúmina, es decir, la fracción no ligada a SHBG y, por tanto, fácilmente disociable. Los niveles pueden cuantificarse por el método de precipitación con sulfato de amonio (55).

Gonadotropinas

Las concentraciones bajas de testosterona, en presencia de valores por encima del intervalo de la normalidad de FSH y LH, son indicativas de hipogonadismo primario. Cuando los valores de FSH y LH son normales o bajos el diagnóstico es hipogonadismo secundario. Las gonadotropinas tienen actividad biológica variable según su contenido en carbohidratos. No obstante, los actuales ensayos inmunoradiométricos de dos sitios de unión arrojan resultados que se correlacionan bien con los bioensayos (56,57). La FSH es especialmente importante en el diagnóstico del hipogonadismo hipergonadotrópico, ya que presenta una vida media más larga, es más sensible y muestra menos variabilidad que la LH.

Pruebas de estímulo

En casos dudosos está justificada la realización de pruebas de estímulo del eje hipofiso-testicular con el objeto de determinar el origen del hipogonadismo. La prueba de estímulo con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) consiste en la administración de 100 μg de esta hormona por vía intravenosa con determinaciones de FSH y LH entre 0 y 90 minutos después de la inyección. El estímulo provoca una elevación de los niveles de LH entre 3 y 6 veces la concentración basal y una elevación de un 20-50% de los niveles de FSH. Los hombres con enfermedad hipotalámica o hipofisaria presentan una respuesta reducida, aunque la prueba no discrimina la altura de la lesión.

En la prueba de estímulo con clomifeno se administran 100 mg de citrato de clomifeno por vía oral durante 5-7 días. El clomifeno actúa mediante la interrupción del sistema de retroacción negativa del eje gonadal. Una elevación al doble de LH y una elevación de un 20-50% de FSH son indicativas de indemnidad de la respuesta hipotálamo-hipofisaria (58).

La función de las células de Leydig puede valorarse mediante la respuesta de testosterona al estímulo con hCG. Existen diferentes protocolos para esta prueba. En varones postpuberales una dosis única de 5000 unidades de hCG por vía intramuscular es seguida de una elevación significativa de la testosterona sérica a los 3 días.

Prolactina

Una concentración elevada de prolactina sugiere la posible existencia de un adenoma hipofisario con hipogonadismo secundario, ya que la hiperprolactinemia suprime la secreción de gonadotropinas y reduce la concentración de testosterona (56).

Recuento espermático

El seminograma es el mejor método para evaluar la función espermatogénica en los varones en edad postpuberal. La muestra debe obtenerse por masturbación y tras 2-5 días de abstinencia sexual y debe evaluarse en un plazo de 2 horas. Debe cuantificarse tanto el número de espermatozoides como su morfología y motilidad (59). En condiciones normales el volumen de eyaculado es de 1.5 a 6 ml, se producen más de 20 millones de espermatozoides por ml de eyaculado y más de 40 millones de espermatozoides por eyacu-

lado. Más del 50% de los espermatozoides deben presentar una motilidad normal, más del 25% deben tener una progresión rápida y más del 50% deben tener una morfología normal.

Los recuentos espermáticos por debajo de 5 millones por eyaculado pueden presentarse tanto en el hipogonadismo primario como en el secundario. Las reducciones moderadas del recuento espermático asociadas a anomalías marcadas de la motilidad se asocian más frecuentemente al hipogonadismo primario. En las muestras con azoospermia debe medirse la fructosa, segregada por las vesículas seminales, ya que su ausencia indica obstrucción completa de los conductos eyaculadores o ausencia congénita de los conductos deferentes y eyaculadores.

Otras pruebas diagnósticas

La inhibina es una glucoproteína polipeptídica sintetizada por las células de Sertoli. Su síntesis depende de la FSH y del estado de la espermatogénesis. La molécula madura con acción biológica en el hombre es la inhibina B que ejerce una acción reguladora de la gametogénesis inhibiendo específicamente la secreción de FSH (59). La inhibina B se encuentra reducida de forma significativa en varones con infertilidad, independientemente de su causa (54).

En varones con azoospermia, pero concentraciones normales de testosterona y gonadotropinas la biopsia testicular permite distinguir entre obstrucción de los conductos eyaculadores (tubos seminíferos normales) e hipogonadismo primario (tubos seminíferos anormales). La ecografía testicular debe realizarse en pacientes con hallazgos sugestivos de masa escrotal o testicular. Ante la sospecha de síndrome de Klinefelter puede realizarse un frotis bucal en búsqueda de cuerpos de Barr, si bien actualmente se recomienda realizar un estudio del cariotipo para el diagnóstico de la alteración cromosómica.

En los varones con hipogonadismo secundario el estudio funcional hipofisario permite descartar otras deficiencias hormonales. La resonancia magnética hipofisaria es especialmente importante en varones de menos de 50 años de edad sin comorbilidades asociadas al hipogonadismo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Generalmente el diagnóstico del hipogonadismo ofrece pocas dificultades cuando los datos clínicos y analíticos son sugestivos de un fracaso de la función testicular. Cuando un paciente presenta síntomas típicos y la concentración de testosterona se encuentra inequívocamente baja, junto con gonadotropinas claramente elevadas, se establece el diagnóstico de hipogonadismo primario. La causa más frecuente en la época prepuberal es el síndrome de Klinefelter y, en edades postpuberales, deben considerarse en el diagnóstico diferencial como etiologías más frecuentes la orquitis por parotiditis, los traumatismos, la radioterapia y la cirugía testicular.

Los hombres con síndrome de Klinefelter presentan testículos pequeños, hábito eunucoide y ginecomastia. Aunque la producción de testosterona está reducida, la concentración de SHBG esté elevada, por lo que la concentración de testosterona total puede ser cercana

a los valores normales. Hasta un 50% de los hombres con este síndrome presentan cierto grado de gametogénesis, por lo que no todos son estériles. Datos recientes sugieren que los niños con síndrome de Klinefelter nacen con espermatogonias y pierden grandes cantidades de células germinales durante la pubertad. Los niveles elevados de gonadotropinas estimulan la aromatasa testicular con lo que la producción de estradiol aumenta. Algunas alteraciones asociadas a este síndrome son la reducción de la densidad mineral ósea, dificultades para el aprendizaje, dislexia, déficit de atención y enfermedades autoinmunes (60).

Las anomalías del receptor androgénico deben sospecharse cuando existe clínica compatible con estos defectos. Por ejemplo, el síndrome de la feminización testicular puede diagnosticarse por su característico fenotipo femenino con bolsa vaginal ciega y niveles de testosterona en rango masculino. El síndrome de Reifenstein debe sospecharse en casos de pseudohermafroditismo masculino. El diagnóstico de la deficiencia de 5α -reductasa se basa en las manifestaciones clínicas y en la elevación del cociente testosterona / dihidrotestosterona, tanto antes de la pubertad en respuesta a hCG, como después de la pubertad (61). El diagnóstico de la distrofia miotónica debe sospecharse ante un cuadro de hipogonadismo, debilidad muscular y calvicie frontal (16).

El principal problema que plantea el diagnóstico de la criptorquidia es distinguir este cuadro del testículo retráctil y decidir si el niño requiere tratamiento médico con hCG o quirúrgico (62). Generalmente el objetivo es hacer descender el testículo antes de los 2 años de edad para evitar problemas de fertilidad, si bien existe poca evidencia de que la intervención precoz tenga mejores efectos sobre la fertilidad que la intervención entre los 4 y 14 años de edad (63).

En la anorquia congénita el daño testicular se produce durante la vida fetal tras suficiente exposición a testosterona para producir masculinización de las vías reproductoras. La testosterona está baja y las gonadotropinas elevadas, y la palpación sugiere una criptorquidia. La respuesta a hCG es nula en la anorquia congénita. La posibilidad de una gónada disgenética intraabdominal debe explorarse mediante técnicas de imagen como la resonancia magnética, debido a la posibilidad de malignización y la necesidad de exéresis (64).

Una cuarta parte de los pacientes con parotiditis postpuberal sufren también orquitis que puede dar lugar a infertilidad. En algunos hombres la orquitis por parotiditis puede progresar hasta producir bajos niveles de testosterona con elevación de LH. La radiación y los quimioterápicos pueden dañar la función testicular.

El síndrome de sólo células de Sertoli se caracteriza por la ausencia de células germinales en pacientes con testículos pequeños, azoospermia, FSH elevada y testosterona normal. El diagnóstico se realiza mediante biopsia testicular. Se han descrito algunos síndromes poco caracterizados con anticuerpos anti-células de Leydig o anticuerpos anti-esperma.

Los varones con testosterona baja y niveles bajos o inapropiadamente normales de FSH y LH presentan un hipogonadismo secundario. El diagnóstico diferencial debe tener en cuenta, en primer lugar, que la enfermedad aguda puede suprimir transitoriamente el eje hipófiso-gonadal, por lo tanto, el estudio del paciente debería postponerse a la recuperación de la enfermedad. En los pacientes en los que concurren situaciones asociadas a bajos niveles de SHBG (tabla 7), debe cuantificarse o estimarse la testosterona libre para evitar el diagnóstico erróneo de hipogonadismo hipogonadotrópico. Un ejemplo común es la obesidad, en la que tiene lugar un descenso de la testosterona total por dis-

minución de la concentración de SHBG, si bien la concentración de testosterona libre suele ser normal.

Si el diagnóstico se confirma hay que considerar en primer lugar las causas más habituales según se trate de un paciente prepuberal o postpuberal. En pacientes prepuberales las causas más habituales son el síndrome de Kallmann y el hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático. Con menor frecuencia se presentan los tumores hipofisarios como el craneofaringioma, hiperprolactinemia, insuficiencia renal, enfermedad sistémica grave e irradiación craneal.

El tamaño testicular en pacientes con síndrome de Kallmann es más grande que el de los pacientes con síndrome de Klinefelter, debido a la presencia inicial de tejido germinal. Puede existir un desarrollo puberal parcial en pacientes con deficiencias no totales de gonadotropinas, por lo que el diagnóstico diferencial del síndrome de Kallmann con el retraso puberal puede ser difícil.

Quizá el aspecto del diagnóstico diferencial que más problemas plantea es el de un paciente en edad puberal en el que no tienen lugar los cambios esperables para su edad en los genitales externos y en los caracteres sexuales secundarios, es decir, la diferenciación entre la pubertad retrasada y la enfermedad orgánica causante de un hipogonadismo secundario. La primera es una situación de hipogonadismo hipogonadotropeo transitorio que cede espontáneamente y no requiere tratamiento, mientras que la segunda puede ser originada por un proceso grave. La presencia de un retraso en la maduración dental, la historia familiar de pubertad retrasada y la talla baja constitucional son datos que sugieren la presencia de una pubertad retrasada. Por el contrario, en presencia de otras deficiencias hormonales hipofisarias, síntomas neurológicos o visuales o manifestaciones no gonadales del síndrome de Kallmann, debe sospecharse un proceso orgánico causante de hipogonadotropismo. En muchas ocasiones esta diferenciación es difícil y sólo el transcurso del tiempo permite realizar un diagnóstico correcto.

En pacientes postpuberales las causas más habituales de hipogonadismo secundario son la hiperprolactinemia, la hemocromatosis, los tumores hipofisarios, los fármacos, la obesidad mórbida, la cirrosis y la uremia. En todos los varones con hipogonadismo secundario debe descartarse la hiperprolactinemia y la hemocromatosis. Este último proceso puede originar fallo testicular primario o bien un hipogonadismo hipogonadotrópico (65). La cuantificación de la ferritina sérica y de la saturación de transferrina permite descartar una hemocromatosis. La hiperprolactinemia, de origen tumoral o farmacológico, se detecta fácilmente cuantificando la prolactina sérica.

El hipogonadismo hipogonadotrópico adquirido puede ser parte de un hipopituitarismo originado por enfermedad del área hipotálamo-hipofisaria. La resonancia magnética hipofisaria está indicada para descartar la presencia de un adenoma hipofisario o de enfermedades infiltrativas, granulomas, metástasis o abscesos. La enfermedad crítica y la malnutrición pueden acompañarse de hipogonadismo hipogonadotrópico transitorio (66). El síndrome de inmunodeficiencia adquirida puede acompañarse de niveles bajos de testosterona generalmente asociados a gonadotropinas bajas, aunque a veces el patrón es de un hipogonadismo hipergonadotrópico (67).

Un problema particular lo plantean los pacientes ancianos. Los niveles androgénicos de varones ancianos suelen ser de aproximadamente la mitad o la tercera parte de los ha-

llados en sujetos jóvenes (68). Existe amplia discusión sobre si este descenso es un fenómeno fisiológico o un proceso patológico que requiere tratamiento. Algunos estudios iniciales sugirieron que el llamado hipogonadismo de comienzo tardío era un trastorno relacionado con enfermedades coexistentes; sin embargo, estudios más recientes apoyan la idea de que el declinar de la función testicular en el varón de edad avanzada puede asociarse a síntomas que con frecuencia responden a la sustitución androgénica (69). El diagnóstico correcto de este síndrome requiere la demostración de una producción baja de andrógenos.

Muchos de los varones ancianos con testosterona baja presentan gonadotropinas normales, lo que sugiere un hipogonadismo secundario. La prevalencia de macroadenomas hipofisarios en este grupo de población es baja y algunos autores opinan que no es costoso realizar pruebas de imagen hipofisarias en todos los hombres de más de 60 años con analítica compatible con hipogonadismo hipogonadotrópico (70). No obstante, se recomienda estudio hipofisario completo en varones ancianos con hipogonadismo que además presentan cualquiera de las siguientes circunstancias: niveles de testosterona por debajo de 150-200 ng/dl, sintomatología compresiva de tumor hipofisario (cefalea, alteraciones visuales), o hipotiroidismo hipotirotrópico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kazi M, Geraci SA, Koch CA. Considerations for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency in elderly men. *Am J Med* 2007; 120:835-840.
2. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997; 46:609-617.
3. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:724-731.
4. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM Study. *Int J Clin Pract* 2006; 60:762-769.
5. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004; 350:482-492.
6. Wang C, Baker HW, Burger HG, et al. Hormonal studies in Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1975; 4:399-411.
7. Simm PJ, Zacharin MR. The psychosocial impact of Klinefelter syndrome-a 10 year review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19:499-505.
8. Ross JL, Roeltgen JP, Stefanatos G, et al. Cognitive and motor development during childhood in boys with Klinefelter's Syndrome. *Am J Med Genet A* 2008; 146A:708-719.
9. Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH, et al. Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1254-1260.
10. Simpson JL. Male pseudohermafroditism: genetics and clinical delineation. *Hum Genet* 1978; 44:1-49.
11. Tapanainen JS, Aittomaki K, Min J, et al. Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nat Genet* 1997; 15:205-206.

12. Yavetz H, Harash B, Paz G, et al. Cryptorchidism: incidence and sperm quality in infertile men. *Andrologia* 1992; 24:293-297.
13. Hughes IA, Deeb A. Androgen resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20:577-798.
14. Sahu R, Boddula R, Sharma P, et al. Genetic analysis of the SRD5A2 gene in Indian patients with 5alpha-reductase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22:247-254.
15. Imperato-McGinley J, Zhu YS. Androgens and male physiology the syndrome of 5alpha-reductase-2 deficiency. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 198:51-59.
16. Armendáriz-Cuevas Y, López-Pisón J, Calvo-Martín MT, et al. Distrofia miotónica. Nuestra experiencia de 18 años en consulta de Neuropediatría. *An Pediatr (Barc)* 2010; 72: 133-138.
17. Velázquez de Cuellar Paracchi M, Leal Orozco A, Ruiz Serrano C, et al. Micropenis and bilateral cryptorchidism secondary to vanishing testes syndrome. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70:199-200.
18. Aiman J, Brenner PF, MacDonald PC. Androgen and estrogen production in elderly men with gynecomastia and testicular atrophy after mumps orchitis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 50:380-386.
19. Watson AR, Rance CP, Bain J. Long term effects of cyclophosphamide on testicular function. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291:1457-1460.
20. Danesi R, La Rocca RV, Cooper MR, et al. Clinical and experimental evidence of inhibition of testosterone production by suramin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2238-2246.
21. Díez JJ, Iglesias P. Pharmacological therapy of Cushing's syndrome: drugs and indications. *Mini Rev Med Chem* 2007; 7:467-480.
22. Whorton D, Krauss RM, Marshall, et al. Infertility in male pesticide workers. *Lancet* 1977; 2:1259-1261.
23. Thomas WE, Cooper MJ, Crane GA, et al. Testicular exocrine malfunction after torsion. *Lancet* 1984; 2:1357-1360.
24. Uibo R, Aavik E, Peterson P, et al. Autoantibodies to cytochrome P450 enzymes P450scc, P450c14, and P450c21 in autoimmune polyglandular disease types I and II and in isolated Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:323-328.
25. Gordon GG, Altman K, Southren AL, et al. Effect of alcohol (ethanol) administration on sex-hormone metabolism in normal men. *N Engl J Med* 1976; 295:793-797.
26. Poretsky L, Can S, Zumoff B. Testicular dysfunction in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolism* 1995; 44:946-953.
27. Warren MP, Vu C. Central causes of hypogonadism-functional and organic. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32:593-612.
28. Layman LC. Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36:283-296.
29. Hardelin JP, Petit C. A molecular approach to the pathophysiology of the X chromosome-linked Kallmann's syndrome. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1995; 9:489-507.
30. Sato N, Katsumata N, Kagami M, et al. Clinical assessment and mutation analysis of Kallmann syndrome 1 (KAL1) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1, or KAL2) in five families and 18 sporadic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1079-1088.
31. Hamaguchi K, Arikawa M, Yasunaga S, et al. Novel mutation of the DAX1 gene in a patient with X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Med Genet* 1998; 76:62-66.
32. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003; 349:1614-1627.

33. Lofrano-Porto A, Barra GB, Giacomini LA, et al. Luteinizing hormone beta mutation and hypogonadism in men and women. *N Engl J Med* 2007; 357:897-904.
34. Maghnie M, Ghirardello S, Genovese E. Magnetic resonance imaging of the hypothalamus-pituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. *J Endocrinol Invest* 2004; 27:496-509.
35. Spratt DI, Cox P, Orav J, et al. Reproductive axis suppression in acute illness is related to disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1548-1554.
36. Ding EL, Song Y, Malik VS, et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295:1288-1299.
37. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:589-598.
38. Swartz CM, Young MA. Low serum testosterone and myocardial infarction in geriatric male inpatients. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35:39-44.
39. Asthana S, Bhasin S, Butler N, et al. Masculine vitality: pros and cons of testosterone in treating the andropause. *J Gerontol A Med Sci* 2004; 59A:461-465.
40. Morley JE, Charlton E, Patrick P, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000;49:1239-1242.
41. Makhside N, Shah J, Yan G, et al. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. *J Urol* 2005; 174:827-834.
42. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004; 27:1036-1041.
43. Bodie J, Lewis J, Schow D, et al. Laboratory evaluations of erectile dysfunction: an evidence-based approach. *J Urol* 2003; 169:2262-2264.
44. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J Androl* 2005; 28:125-127.
45. Nottelmann ED, Susman EJ, Dorn LD, et al. Developmental processes in early adolescence: relations among chronologic age, pubertal stage, height, weight, and serum level of gonadotropins, sex steroids, and adrenal androgens. *J Adolesc Health Care* 1987; 8:246-260.
46. Wheeler MJ, Barnes SC. Measurement of testosterone in the diagnosis of hypogonadism in the ageing male. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:515-525.
47. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53:58-68.
48. Van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, et al. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationship with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3276-3282.
49. Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, et al. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5001-5007.
50. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1995-2010.
51. Petak SM, Nankin HR, Spark RF, et al. American Association of Clinical En-

- ocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients-2002 update. *Endocr Prac* 2002; 8:439-456.
52. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of androgen deficiency in the aging male. *Fertil Steril* 2004; 81:1437-1440.
 53. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3666-3672.
 54. Blight LF, Judd SJ, White GH. Relative diagnostic value of serum non-SHBG-bound testosterone, free androgen index and free testosterone in the assessment of mild to moderate hirsutism. *Ann Clin Biochem* 1989; 26:311-316.
 55. Zimmerman AC, Buhr KA, Lear SA, et al. Age-dependent reference intervals for measured bioavailable testosterone on the Siemens Advia Centaur: ethnicity-specific values not necessary for South Asians. *Clin Biochem* 2009; 42:922-925.
 56. Wheeler JM. Assays for LH, FSH, and prolactin. *Methods Mol Biol* 2006; 324:109-124.
 57. Sturgeon CM, Ellis AR. Standardization of FSH, LH and hCG-current position and future prospects. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 260-262:301-309.
 58. Santen RJ, Leonard JM, Sherins RJ, et al. Short- and long-term effects of clomiphene citrate on the pituitary-testicular axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33:970-979.
 59. Bassas Arnau L. Exploración de la función testicular. *Endocrinol Nutr* 2009; 56:18-31.
 60. Paduch DA, Fine RG, Bolyakov A, et al. New concepts in Klinefelter syndrome. *Curr Opin Urol* 2008; 18:621-627.
 61. Houk CP, Damián D, Lee PA. Choice of gender in 5alpha-reductase deficiency: a moving target. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18:339-345.
 62. Docimo SG, Silver RI, Cromie W. The undescended testicle: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2000; 62:2037-2044.
 63. Chilvers C, Dudley NE, Gough HM, et al. Undescended testis: the effect of treatment on subsequent risk of subfertility and malignancy. *J Pediatr Surg* 1986; 21:691-696.
 64. Rouso I, Iliopoulos D, Athanasiadou F, et al. Congenital bilateral anorchia: hormonal, molecular and imaging study of a case. *Genet Mol Res* 2006; 31:638-642.
 65. Siemons LJ, Mahler CH. Hypogonadotropic hypogonadism in hemochromatosis: recovery of reproductive function after iron depletion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:585-587.
 66. Woolf PD, Hamill RW, McDonald JV, et al. Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:444-450.
 67. Dobs AS, Dempsey MA, Ladenson PW, et al. Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1988; 84:611-616.
 68. Deslypere JP, Vermeulen A. Leydig cell function in normal men: effect of age, lifestyle, residence, diet, and activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:955-962.
 69. Simon D, Preziosi P, Barrett-Connor E, et al. The influence of aging on plasma sex hormones in men : the Telecom Study. *Am J Epidemiol* 1992; 135:783-791.
 70. Grant NN, Anawalt BD. Male hypogonadism in the primary care clinic. *Prim Care Clin Office Pract* 2003; 30:743-763.