

Tema 1

Fisiología hormonal masculina

Autor:

José Luis Arrondo

Índice

1. Control hormonal de la función testicular

- 1.1. Hormonas hipotalámicas e hipofisarias
- 1.2. Función exocrina del testículo
- 1.3. Función endocrina del testículo

2. Las funciones de la testosterona en el organismo masculino

- 2.1. Biosíntesis de la testosterona
- 2.2. Transporte de testosterona en la sangre
- 2.3. Metabolismo de la testosterona
- 2.4. Efectos biológicos de la testosterona

3. Conclusiones

4. Bibliografía recomendada

1. Control hormonal de la función testicular

El testículo posee dos funciones básicas: endocrina (producción de hormonas) y exocrina (producción de espermatozoides). El 85-90% del interior del volumen testicular está constituido por túbulos seminíferos y su epitelio germinal, lugar de producción de los espermatozoides (de 10 a 20 millones de gametos al día), y tan sólo el 10-15% está ocupado por el intersticio, donde se produce la testosterona (figura 1.1).

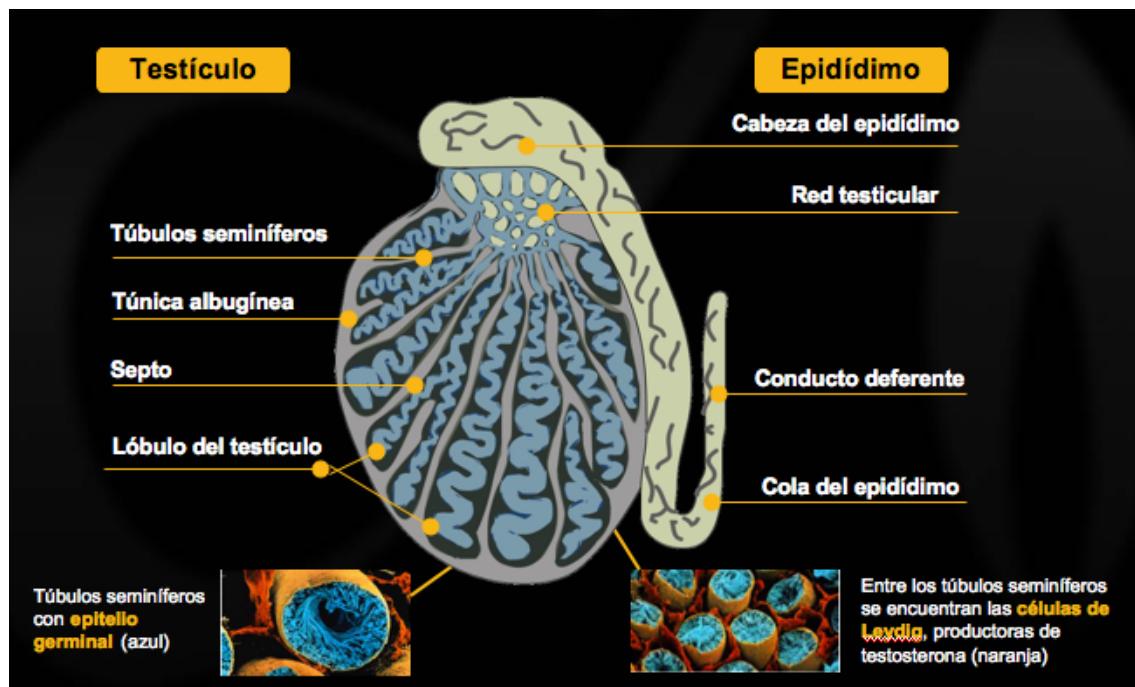


Figura 1.1. Anatomía y fisiología de los testículos. Ambas funciones están interrelacionadas. El déficit de secreción de testosterona será el determinante del hipogonadismo, con florida y variada clínica, y la alteración en la espermatogénesis puede plantear un problema de infertilidad.

1.1. Hormonas hipotalámicas e hipofisarias

La función testicular no es autónoma, sino que está controlada por el llamado eje hipotálamo-hipófiso-testicular (figura 1.2). En el hipotálamo se segregan las hormonas liberadoras de gonadotropinas (GnRH) que estimulan la producción hormonal por el lóbulo anterior de la hipófisis (la adenohipófisis): la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH).

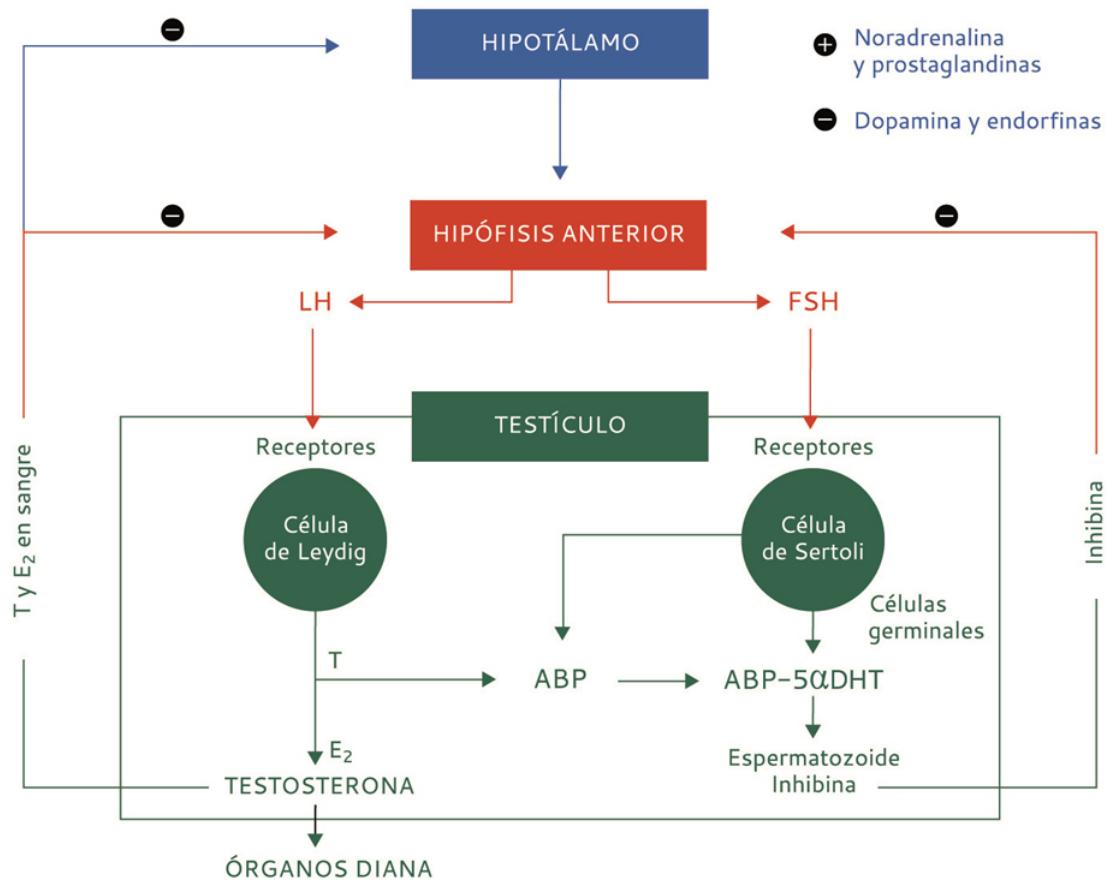


Figura 1.2. Control del eje hipotálamo-hipófiso-testicular.

La secreción de la GnRH y su ritmo son modulados por numerosos neurotransmisores.

Los impulsos alfaadrenérgicos estimulan la secreción de GnRH. La noradrenalina y las prostaglandinas aumentan la secreción hipotalámica.

Los impulsos betaadrenérgicos y dopaminérgicos poseen una acción inhibidora de la secreción de GnRH. Las endorfinas, la testosterona, la progesterona y la prolactina, segregada en situaciones de estrés, disminuyen la secreción de GnRH.

La GnRH es liberada por el hipotálamo de forma pulsátil, con picos cada 90-120 minutos. Este tipo de liberación resulta esencial para el efecto estimulador de la secreción de gonadotropinas. Una administración continua de GnRH frenaría la secreción hipofisaria. La amplitud y la frecuencia de los pulsos de GnRH condicionan los niveles de FSH y LH segregados por la adenohipófisis y, a su vez, la función gonadal.

Las hormonas hipofisarias estimulan las funciones testiculares: exocrina y endocrina. Por otra parte, y debido al proceso de retroalimentación negativa, las hormonas

producidas en el testículo ejercen efectos inhibidores sobre la secreción de la FSH y la LH (tabla 1.1).

- La GnRH es segregada en el hipotálamo en cantidades regulares cada 90 a 120 minutos.
- El hipotálamo controla la función testicular mediante la GnRH al estimular las hormonas hipofisarias LH/FSH.
- La LH regula y estimula la biosíntesis de testosterona en las células de Leydig, localizadas en el intersticio testicular.
- La FSH estimula la espermatogénesis al actuar sobre las células de Sertoli, localizadas en los túbulos seminíferos.

FSH: hormona foliculoestimulante; GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas; LH: hormona luteinizante.

Tabla 1.1. Regulación hipotálamo-hipofisaria del testículo.

1.2. Función exocrina del testículo

La función exocrina es controlada y estimulada por la FSH hipofisaria, que al actuar sobre los receptores específicos de las células de Sertoli, localizados en los túbulos seminíferos, dará lugar al proceso de producción de espermatozoides (espermatogénesis). Debido a la estimulación de la adenohipófisis (FSH), y por diferentes factores hormonales, esta función se desarrolla durante la vida sexual activa y hasta pasados los 80 años. La espermatogénesis comprende una serie de fenómenos mediante los cuales las espermatogonias se transforman en espermatozoides. Se calcula que este proceso dura, aproximadamente, de 65 a 70 días. Los espermatozoides, formados en los túbulos seminíferos, maduran y adquieren la capacidad para fecundar en su recorrido por el testículo y el epidídimo.

La testosterona también es necesaria para el proceso de la espermatogénesis. Las células de Sertoli sintetizan una proteína fijadora de andrógenos (la ABP: *androgen binding protein*) que es necesaria para mantener una concentración adecuada de testosterona en el epitelio seminífero. La ABP se segregá a la luz de los túbulos y transporta la testosterona necesaria para mantener una función normal del epitelio que reviste los túbulos eferentes y el epidídimo. Y, así, se puede completar el proceso de la espermatogénesis.

El mecanismo de control de los niveles de FSH es más controvertido que el de la LH. Pero sabemos que, en los casos de anorquía y tras la castración, se induce un aumento llamativo de la FSH, al no producirse la retroalimentación negativa de las secreciones testiculares. Un factor importante que actúa sobre la hipófisis frenando la producción de FSH es la hormona llamada *inhibina*, producida por las células de Sertoli. En presencia de una dotación de células espermatogénicas en el epitelio seminífero, la inhibina se va liberando de modo continuo y actúa sobre la hipófisis para frenar o suprimir la producción de FSH. Se han aislado dos formas de inhibina, la A y la B. Esta última parece ejercer un mayor freno sobre la secreción de FSH. También se conoce que la propia testosterona y el estradiol son capaces de reducir los niveles séricos de la hormona foliculoestimulante.

1.3. Función endocrina del testículo

La LH hipofisaria estimula la producción de testosterona por las células de Leydig situadas en el intersticio testicular, y mediante la fijación a receptores específicos existentes en la membrana de dicha célula. La liberación de LH es un proceso discontinuo y ocurre, fundamentalmente, durante la noche y de forma pulsátil, a intervalos de unos 90 minutos. Se corresponde con la secreción pulsátil de GnRH. Los niveles disponibles de esta hormona determinarán la cantidad de secreción de testosterona.

Pero a su vez, los niveles de testosterona ejercen un efecto recíproco inhibiendo la producción de LH en la hipófisis mediante dos mecanismos (tabla 1.2):

- La testosterona posee un efecto débil de retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis, lo que se traduce en una disminución de la secreción de LH.
- Por otra parte, la testosterona inhibe de forma directa la secreción de GnRH en el hipotálamo, provocando una disminución de gonadotropina LH en la adenohipófisis, lo que reducirá la producción de testosterona en las células de Leydig. La mayor parte de la inhibición de la secreción de la hormona masculina se atribuye a este mecanismo de retroalimentación.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• La testosterona ejerce un efecto depresor sobre la función hipotalámica e hipofisaria, sobre la producción de gonadotropinas (FSH y LH).• El estradiol ejerce efectos depresores sobre la producción hipotalámica e hipofisaria.• La FSH estimula la producción de varias proteínas en las células de Sertoli, como la inhibina, importante para el retrocontrol, que frena o suprime la producción de |
|--|

FSH.

FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante.

Tabla 1.2. Retrocontrol testicular del hipotálamo-hipófisis.

Pero también, a la inversa, una concentración baja de testosterona permite al hipotálamo aumentar la secreción de GnRH, y ésta estimular la liberación de FSH y LH y, con ello, aumentar la testosterona.

Además, el testículo es capaz de metabolizar la testosterona a estradiol mediante las enzimas aromatizantes presentes en los túbulos y el intersticio. El estradiol, en concentraciones fisiológicas, también disminuye la frecuencia y amplitud de los pulsos de LH.

2. Las funciones de la testosterona en el organismo masculino

La testosterona circulante es esencial para iniciar y mantener los caracteres sexuales secundarios (fenotipo masculino), para el funcionamiento de las glándulas sexuales accesorias del aparato genital y otras funciones importantes del organismo en el varón.

2.1. Biosíntesis de la testosterona

La testosterona se produce a partir del colesterol de las células de Leydig, bajo la influencia de la LH (figura 1.3). Las enzimas mitocondriales escinden la cadena lateral del colesterol en dichas células para formar pregnenolona. Otras enzimas contribuyen al desarrollo de una serie de pasos biosintéticos para transformar la pregnenolona en la definitiva testosterona: pregnenolona, progesterona, dihidroepiandrosterona, androsterol y, finalmente, testosterona.

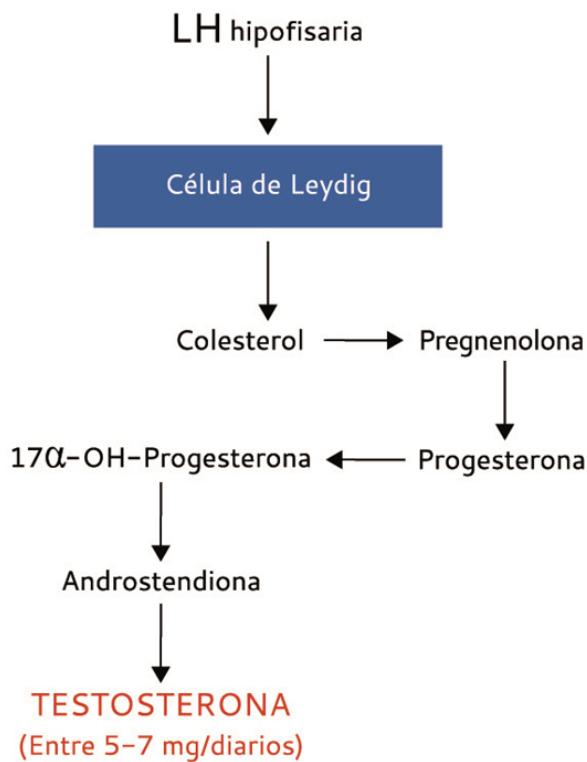


Figura 1.3. Biosíntesis de la testosterona.

El testículo del hombre adulto produce, aproximadamente, de 5 a 7 mg de testosterona al día. La secreción de testosterona se ajusta a un ritmo circadiano, con mínimos a última hora de la tarde y máximos al final de la noche y primeras horas de la mañana. Las variaciones pueden llegar a tener una amplitud del 36%. Esto explica la importancia de realizar la determinación analítica de esta hormona a primera hora de la mañana.

2.2. Transporte de testosterona en la sangre

En el varón sano, el 90% de la testosterona circulante es segregada por las células de Leydig del testículo y el 5-10% restante por las glándulas suprarrenales. Pero los esteroides adrenales contribuyen muy poco a la función testicular.

La testosterona es una hormona lipofílica, por lo que, en sangre, el 98% se transporta unida a proteínas, y sólo el 2% de forma libre, que es la porción biológicamente activa (figura 1.4). Una proporción importante de la testosterona circulante, aproximadamente el 60%, va ligada firmemente, con alta afinidad, a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), producida, mayoritariamente, por el hígado. La otra porción, estimada en el 38%, lo hace unida laxamente a la albúmina. Esta baja

afinidad permite que la testosterona se libere fácilmente en los capilares para pasar al interior de las células de los órganos diana.

De ahí surgió el concepto de «*testosterona biodisponible*», la que origina mayor acción hormonal, y que está constituida por la suma de la porción de la testosterona libre más la unida a la albúmina.

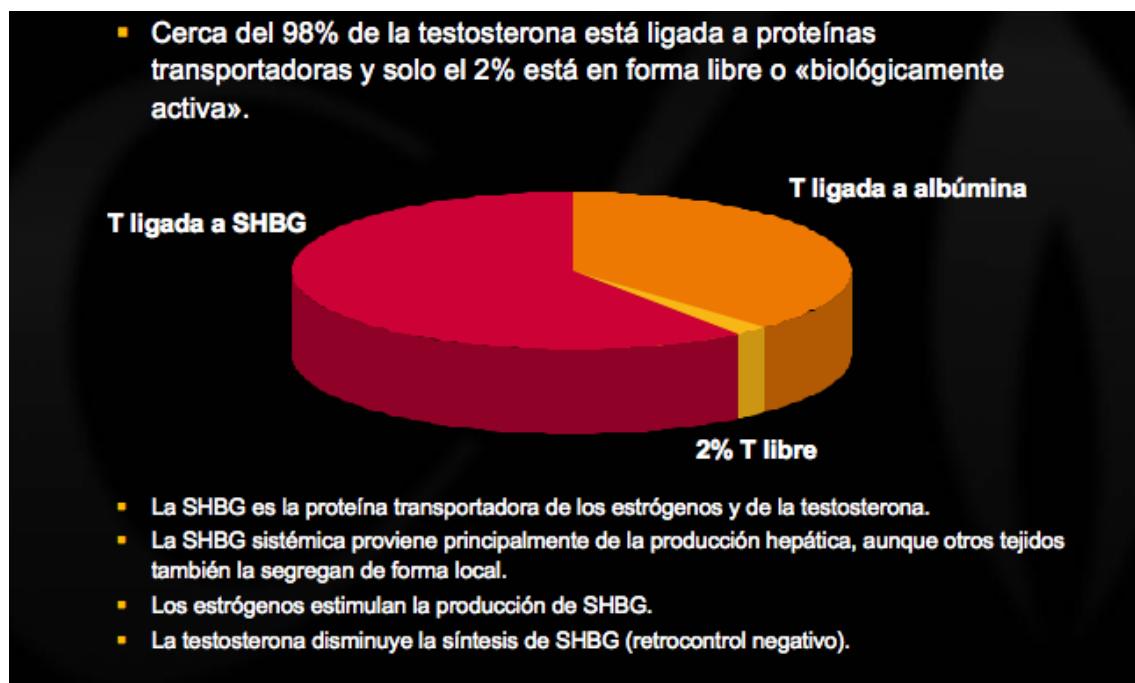


Figura 1.4. Transporte de la testosterona en la sangre.

2.3. Metabolismo de la testosterona

La testosterona libre se difunde pasivamente sobre las células diana donde puede ser metabolizada a otro andrógeno de mayor actividad, la 5 α -dihidrotestosterona (5 α -DHT) mediante la 5 α -reductasa, y a 17 β -estradiol por la acción de la aromatasa (figura 1.5). Existen dos isoenzimas de 5 α -reductasa, la tipo I (se encuentra en la piel y en el hígado) y la tipo II (se encuentra en la próstata, glándula suprarrenal, vesícula seminal, piel genital, folículo piloso y corteza cerebral).

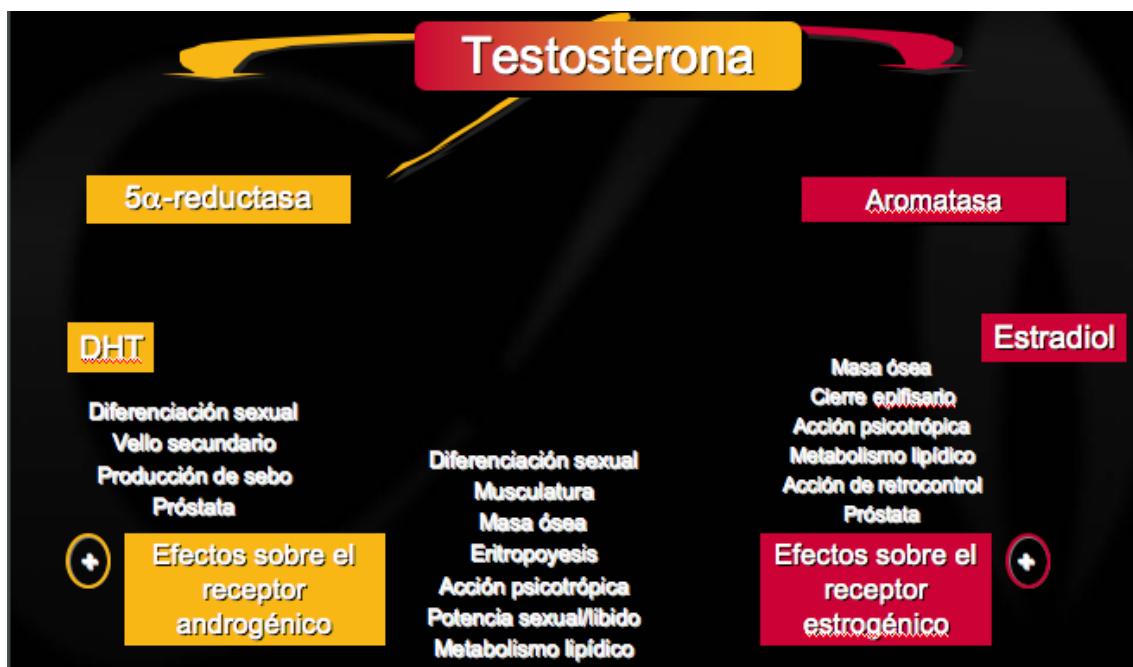


Figura 1.5. Metabolismo de la testosterona.

Aproximadamente, el 80% de la DHT circulante es producida por la conversión periférica de testosterona, y el 20% es secretada directamente por los testículos. Tanto la testosterona como la DHT se fijan al mismo receptor androgénico y sus efectos se complementan entre sí. Pero la DHT posee una mayor afinidad por el receptor, unas seis a diez veces más. Luego, la DHT es un andrógeno más potente que la testosterona.

2.4. Efectos biológicos de la testosterona

A nivel sexual ejerce un papel fundamental sobre el desarrollo y el mantenimiento de los caracteres sexuales y sobre el desarrollo y el funcionamiento de las glándulas sexuales masculinas.

Como hormona del deseo, se sabe que los andrógenos actúan sobre el sistema nervioso central (SNC), estimulando y manteniendo el deseo, la motivación sexual. Pero para mantener el deseo erótico se precisa poca dosis de testosterona, pues influyen muchos otros factores.

Parece que la testosterona es necesaria para el funcionamiento normal del mecanismo de la eyaculación y el mantenimiento de las erecciones espontáneas. También se conoce su influencia positiva sobre la respuesta eréctil. La testosterona estimula la actividad de una enzima, la óxido nítrico sintetasa, que contribuye a mantener los niveles adecuados de óxido nítrico (ON) en el músculo liso de los

cuerpos cavernosos del pene. Por otra parte, se ha comprobado que favorece la actividad de la fosfodiesterasa tipo 5.

Pero la testosterona y sus metabolitos son bastante más que una hormona sexual, y desempeñan numerosas acciones fisiológicas importantes en el organismo, resultan imprescindibles para la salud global del varón.

Los andrógenos desempeñan un importante papel en la activación de la función cognitiva; aumentan la masa corporal magra; mantienen la masa ósea (el hipogonadismo es una de las principales causas de la osteoporosis en los hombres); estimulan la eritropoyesis; poseen un claro efecto sobre los lípidos: mejora la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y disminuye la concentración de los lípidos de baja densidad, el llamado «colesterol malo» (LDL); favorece la salud cardiovascular; incluso, evidencias actuales refieren un aumento de la esperanza de vida. En el esquema de la tabla 1.3 quedan reflejadas las principales funciones de la testosterona y los órganos en los que actúa.

Tejido objetivo	Efecto	Esteroides activos
Conducto de Wolff	Estimula el crecimiento y la diferenciación	Testosterona
Genitales externos	Masculinización y crecimiento	DHT
Seno urogenital	Masculinización y crecimiento	DHT
Huesos	Cierre de las epífisis, efecto anabólico	Estradiol y testosterona
Laringe	Crecimiento y alargamiento de las cuerdas vocales	testosterona o DHT
Piel	Estimula la producción de grasa Estimula el crecimiento del vello corporal y facial Disminuye el crecimiento del pelo (alopecia androgénica)	DHT
Riñones	Estimula la producción de eritropoyetina	Testosterona/DHT
Hígado	Induce las enzimas, influye sobre la	Testosterona o DHT

	síntesis de proteínas	
Metabolismo lipídico	↑HDL-colesterol , ↓ LDL-colesterol	Testosterona o DHT
Médula ósea	Estimula la eritropoyesis	Testosterona/DHT
Musculatura	Efecto anabólico	Testosterona
Testículo	Estimula y mantiene la espermatogénesis	DHT/estradiol
Próstata	Estimula su crecimiento y función	DHT/estradiol
Mamas	Inhibe su crecimiento	Testosterona o DHT
Hipófisis	Retrocontrol negativo de la secreción de gonadotropina	Testosterona/DHT
Hipotálamo	Retrocontrol negativo de la secreción de GnRH	DHT
Cerebro	Efectos psicotrópicos, incluso sobre la libido	Testosterona/DHT/estradiol

Tabla 1.3. Efectos de la testosterona sobre los tejidos diana.

3. Conclusiones

Comprender la fisiología hormonal masculina y conocer mejor las funciones de la testosterona, en la esfera sexual y en el organismo en general, permitirá entender las consecuencias clínicas de cualquier alteración en los niveles de esta hormona.

Para una evaluación correcta, clínica y analítica, de la existencia del síndrome de déficit de testosterona (SDT), resulta fundamental el conocimiento previo de la fisiopatología hormonal masculina. Estas nociones ayudarán, también, a realizar un correcto tratamiento de reemplazo en los pacientes que lo precisen.

Conocer la fisiología hormonal es poder apoyar a la salud global del varón.

4. Bibliografía recomendada

Hayes FJ, De Cruz S, Seminara SB, Beopple PA, Crowley WF. Differential regulation of gonadotropin secretion by testosterone in the human male: absence of negative feedback effect of testosterone. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 53-61.

Jockenhovel F, Schubert M. Male hypogonadism. Bremen, Germany: Ed. UNI-MED SCIENCE, 2009. Cap. 1.

Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005; 26: 833-76.

Morales A, Buvat J, Gooren LJ, et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunction. En: Sexual medicine sexual dysfunctions in men and women. Health Publications, 2004. p. 347-82.

Morley JE. Testosterone and behavior. *Clin Geriatr Med* 2003; 19: 605-16.

Ternover JL. Testosterone and the aging male. *J Androl* 1997; 18: 103-6.

Vermeulen A. Diagnosis of partial androgen deficiency in the aging male. *Ann Endocrinol*. 2003; 64: 109-14.

Vignozzi L, Corona G, Petrone L, Filippi S, Morelli A, Forti G, Maggi M. Testosterone and sexual activity. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (3 Suppl.): 39-44.

Tema 2

Patología hormonal masculina

Autora:

Elena Villalva Quintana

Médico de Familia. Grupo de Sexología de SEMERGEN. Área Sanitaria III. Alcalá de Henares, Madrid.

Objetivos

Tras la lectura de este tema usted podrá conocer la importancia de la testosterona para el desarrollo del varón, en todas las etapas evolutivas. Se resaltan la etapa embrionaria, la pubertad y la edad adulta.

Conocerá la diversidad de los hipogonadismos masculinos, su etiopatogenia y las manifestaciones clínicas de cada grupo.

Índice

1. Papel de la testosterona en las distintas etapas evolutivas del varón

- 1.2. La testosterona durante la embriogénesis
- 1.2. La testosterona en la pubertad
- 1.3. La testosterona en la edad adulta

2. Clasificación y etiología de los hipogonadismos masculinos

- 2.1. Hipogonadismos primarios_(hipogonadismos hipergonadotrópicos)
- 2.2. Hipogonadismos secundarios (hipogonadismo central o hipogonadotrópico)

3. Otras causas de hipogonadismo, infertilidad masculina o ambos

4. Síndrome de resistencia androgénica en el hombre adulto

5. Bibliografía recomendada

1. Papel de la testosterona en las distintas etapas evolutivas del varón

1.1. La testosterona durante la embriogénesis

Son los cromosomas sexuales los que determinan que la gónada primigenia se deba diferenciar hacia teste u ovario. Hasta la séptima semana de gestación la gónada primitiva es común para ambos sexos. Posteriormente se produce la diferenciación anatómica y fisiológica que condicionará el fenotipo de mujer o de varón.

Las secreciones testiculares son las que determinan el carácter masculino de los genitales, tanto externos como internos. Sin este tipo de secreción genéticamente el sexo sería femenino, no habría diferenciación fenotípica hacia varón.

El control de la formación del fenotipo masculino es debido a la acción de varias hormonas (figura 2.1):

- La hormona antimülleriana, secretada por los testes fetales, inhibe el desarrollo de los conductos de Müller (que conllevaría el desarrollo de genitales internos femeninos).
- La testosterona convierte los conductos de Wolf en el epidídimo, los vasos deferentes, y en las vesículas seminales.
- La dihidrotestosterona se elabora más tarde, a partir de la testosterona fetal, e induce la formación de la uretra masculina y la próstata, así como la fusión de la línea media y la elongación de los genitales externos masculinos.

El déficit androgénico durante la diferenciación sexual, que se produce entre las semanas 9 y 14, da lugar a estados fenotípicamente intersexuales, con ausencia de masculinización y genitales externos más o menos ambiguos. El déficit en etapas más tardías puede condicionar el desarrollo anormal del pene (micropene) y la posición anormal de los testes.

Todavía no es bien conocido cómo se controla la secreción de testosterona en el embrión, aunque parece que puede ser regulada por la secreción de hormona luteinizante (LH) hipofisaria y también recibe influencias de la hormona corionadotropa placentaria.

¡Error!No se pueden crear objetos modificando códigos de campo.

Figura 2.1. Influencia hormonal condicionante del desarrollo embriogénico desde cariotipo masculino a fenotipo varón.

1.2. La testosterona en la pubertad

En la etapa prepuberal los niveles de gonadotropinas y de hormonas sexuales están bajos. A los 6 o 7 años comienza la adrenarquia, responsable en parte del crecimiento prepuberal y de la aparición temprana de vello axilar y púbico, pero hasta la pubertad no se desarrollan completamente los caracteres sexuales masculinos.

Algunos de los órganos que intervienen en la aparición de la pubertad, son:

- El eje hipotálamo-hipofisario.
- El teste, *per se*.
- Las glándulas adrenales.
- Otros factores no bien conocidos.

Los cambios anatómicos y funcionales en la pubertad son, predominantemente, consecuencia del efecto de los andrógenos testiculares. Estos cambios se resumen en la tabla 2.1.

La maduración completa se consigue entre los 16 y 18 años, en el 90% de los casos, aunque los cambios en el vello pueden continuar hasta los 20 años.

Si aparece déficit de testosterona después del nacimiento pero antes de la pubertad, la virilización es deficiente o no ocurre. Esto da lugar a fenotipos más o menos eunucoides y también a déficit parcial o total de la capacidad reproductiva.

- Engrosamiento y pigmentación de pene y escroto.
- Crecimiento de testes, pene y escroto.
- Desarrollo muscular, especialmente en la región pectoral y hombros.
- Agravamiento de la voz como consecuencia de la elongación de las cuerdas vocales.
- Facilitación de la maduración ósea y progresivo cierre del cartílago de crecimiento.
- Incremento del hematocrito.
- Disminución plasmática del colesterol HDL.
- Aparición y oscurecimiento del vello axilar y público, que ya comenzó en la adrenarquia.
- Cambios psicológicos, incremento de la libido y la potencia sexual.
- Maduración de las células de Leydig y comienzo de la espermatogénesis.

Tabla 2.1. Cambios en la pubertad debido al efecto de los andrógenos.

1.3. La testosterona en la edad adulta

Los efectos de la testosterona sobre el hombre adulto pueden ser de tres tipos:

- Permanentes e irreversibles, que no regresan aunque haya un déficit androgénico posterior (la gravedad de la voz).

- Reversibles, dependientes directamente de la secreción continuada de andrógenos (influencia sobre la producción de eritropoyetina y el mantenimiento de los niveles de hemoglobina, así como de la potencia sexual y la libido).
- Mixtos (influencia en la espermatozogénesis, la consistencia y el tamaño testiculares).

El déficit mantenido de andrógenos a lo largo del tiempo da lugar a las manifestaciones conocidas clínicamente como síndrome de deficiencia androgénica en el hombre adulto (ADAM, por sus siglas en inglés), cuyas manifestaciones predominantes pueden verse en la tabla 2.2.

Pérdida de libido.
Trastorno de la capacidad eréctil.
Debilitamiento del vello facial, axilar y púbico.
Puede o no haber disminución y ablandamiento testicular.
Ginecomastia. Sofocos.
Disminución de la densidad ósea, osteoporosis franca.
Disminución de la masa muscular, aumento porcentual de la grasa corporal.
Anemia normocítica normocrómica por déficit de eritropoyetina.
Trastornos del humor: irritabilidad, ánimo deprimido. Sensación de pérdida de bienestar global.

Tabla 2.2. Cambios en la edad adulta por déficit de andrógenos.

2. Clasificación y etiología de los hipogonadismos masculinos

Se define como hipogonadismo a la disfunción testicular que puede condicionar:

- Interferencias en la maduración o producción de espermatozoides normales.
- Alteración en la producción de hormonas esteroideas sexuales (andrógenos).
- Alteración en la producción de otras hormonas no esteroideas (inhibina, activina), necesarias para el mecanismo de retroalimentación del eje hipotálamo-hipofisario.

Los trastornos por déficit de hormonas masculinas pueden ser debidos a alteraciones en cualquiera de los niveles del eje hipotálamo-hipófisis-testículo (figura 2.2).

¡Error!No se pueden crear objetos modificando códigos de campo.

Figura 2.2. Tipos de hipogonadismos masculinos. FSH: hormona foliculoestimulante; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; LH: hormona luteinizante.

Otra clasificación, útil desde el punto de vista clínico, puede hacerse atendiendo al momento biológico en el que se altera la función testicular (tabla 2.3).

Momento biológico en que se produce la alteración	Consecuencias globales	Manifestaciones clínicas
Período prenatal	Alteración en la diferenciación sexual (9 ^a -14 ^a semana de gestación).	Genitales ambiguos Micropene Criotorquidia Hipospadias
Pubertad	Alteración del desarrollo puberal: . Déficit en la virilización.	. Eunucoidismo: voz aguda, piel lampiña, vello público con distribución feminoide. . Cierre tardío de las metáfisis: excesiva longitud de miembros. . Detención o desarrollo puberal incompleto. . Testes pequeños.
Madurez	Déficit total o parcial en la espermatogénesis y en la producción de andrógenos	Según cuando ocurra, hay gran variabilidad: . Infertilidad o subfertilidad. . Disminución de la libido. . Pérdida de la potencia sexual. . Pérdida de los caracteres sexuales secundarios. . Gran diversidad en el tamaño y la consistencia testicular. . Alteraciones en los órganos diana de la testosterona: osteoporosis, anemia, fatiga, atrofia muscular, etc.

Tabla 2.3. Clasificación de los hipogonadismos masculinos según el momento en el que se produce la alteración hormonal.

La tipificación clásica de los hipogonadismos masculinos se hace teniendo en cuenta el lugar etiológico del déficit, como se puede ver en la tabla 2.4. Los hipogonadismos se pueden clasificar atendiendo al lugar en el que se encuentre el fallo y a los niveles hormonales, según se muestra en la misma tabla.

El síndrome de deficiencia androgénica en el hombre adulto (*Androgenic Deficiency Adult Male*) se caracteriza por niveles bajos de testosterona y déficit de producción de GnRH a nivel hipotalámico, aunque los niveles de gonadotropinas hipofisarias pueden ser normales.

Nomenclatura	Lugar afectado	Nivel de testosterona	Nivel de gonadotropinas
Hipogonadismo primario	Testículo	Bajo / <i>borderline</i>	Elevado
Hipogonadismo secundario	Hipotálamo Hipófisis	Bajo/ <i>borderline</i>	Bajo/ <i>borderline</i>
Otras causas	Pene, otras glándulas sexuales, órganos diana	Niveles variables	Normales
ADAM	Hipotálamo Teste	Bajo / <i>borderline</i>	Normal

Tabla 2.4. Clasificación de los hipogonadismos masculinos según la región afectada y los niveles hormonales. ADAM: síndrome de deficiencia androgénica en el hombre adulto.

Los hipogonadismos pueden ser, según la causa que los haya producido:

- Congénitos: alteraciones cromosómicas, en la embriogénesis, etc.
- Adquiridos: tóxicos, infecciones, etc.

2.1. Hipogonadismos primarios (hipogonadismos hipergonadotrópicos)

El hipogonadismo primario o insuficiencia testicular total o parcial se caracteriza por:

- Alteración de las células de Leydig con déficit en la producción de testosterona.
- Lesiones en los túbulos seminíferos que condicionan oligospermia/azoospermia.
- Elevación de los niveles de LH, FSH y GnRH.

En la tabla 2.5 se incluyen los principales síndromes incluidos entre los hipogonadismos hipergonadotrópicos; sin embargo, se hará referencia explícita al más frecuente, el síndrome de Klinefelter.

2.1.1. Síndrome de Klinefelter o aneuploidía XXY

Es la causa más frecuente de hipogonadismo primario. Muestra mucha variabilidad en su forma de presentación y tiene una serie de caracteres diferenciadores, como son:

- Prevalencia de 1/800 varones.
- Cariotipo XXY.
- Disgenesia de los túbulos seminíferos.
- GnRH, FSH y LH normales, testosterona en límites inferiores a los normales o bajos.

El desarrollo es normal hasta la pubertad. Aunque la alcanzan a la edad habitual, estas personas poseen características físicas especiales que, en algunos casos, pueden hacer sospechar el diagnóstico: aspecto eunucoide, miembros largos, testes pequeños y duros... Un tercio de ellos tienen ginecomastia.

Es más frecuente que en la población normal el que tengan una cierta dificultad en el aprendizaje y parece que la incidencia es mayor en hijos de gestantes añosas.

En ocasiones, el diagnóstico se realiza en la vida adulta, en un estudio de infertilidad. No hay mayor prevalencia de orientación homosexual con respecto a la población normal.

Denominación	Etiología	Deficiencia androgénica	Presencia de infertilidad
Síndrome de Klinefelter	Aberración en el número de cromosomas (XXY).	+	+
Anorquía bilateral congénita (síndrome del testículo evanescente)	Reabsorción testicular antes o inmediatamente después del nacimiento.	+	+
Disgenesia gonadal pura	Defecto del cromosoma Y.	+	+
Disgenesia gonadal mixta	Anomalías embriogenéticas en la formación testicular.	+	+

Persistencia del oviducto	Ausencia de hormona antimülleriana.	-	+
Aplasia de las células de Sertoli (aplasia de las células germinales)	Puede ser constitucional o adquirido (fármacos, radiaciones).	-	+
Pseudohermafroditismo masculino	Defectos enzimáticos en la biosíntesis de testosterona.	+	+
Síndrome XYY	Aberración en el número de cromosomas.	(+)	(+)
Síndrome varón XX	Traslocación incompleta de parte del cromosoma Y.	+	+
Síndrome de Noonan o Turner masculino	Traslocación incompleta de parte del cromosoma Y (45 XO).	+	+
Tumores testiculares	Etiología desconocida	+	+
Varicocele	Problemas en la irrigación testicular por alteración venosa.	(-)	+
Orquitis	Infecciones virales o bacterianas.	(-)	+
Globozoospermia	Alteraciones en la forma de los espermatozoides.	(-)	+
FSH biológicamente inactiva	Mutación en el gen que codifica la FSH.	-	+
Síndrome de alteración de la motilidad ciliar	Alteración en la producción de espermatozoides.	-	+
Infertilidad idiopática	Causas desconocidas	-	+
Enfermedades sistémicas	Insuficiencia renal, hemocromatosis,	+	+

	cirrosis, VIH, diabetes mellitus, otras.		
Tóxicos	Medicaciones, radiación, alcohol, tóxicos ambientales	+	+
(+) indica que está presente la deficiencia. (-) indica que la deficiencia está ausente.			

Tabla 2.5. Clasificación de los hipogonadismos primarios.

2.2. Hipogonadismos secundarios (hipogonadismo central o hipogonadotrópico)

El hipogonadismo secundario, central o hipogonadotrópico se caracteriza por:

- Déficit en la secreción de LH / FSH en la hipófisis.
- Déficit en la producción de GnRH en el hipotálamo.
- Niveles bajos o ausentes de testosterona.
- Infertilidad en la mayoría de los casos.

Puede ser de causa congénita (alteraciones genéticas, cromosómicas o durante la embriogénesis) o adquirida (anorexia nerviosa, insuficiencia renal crónica, tumores), como se indica en la tabla 2.6.

Denominación	Etiología	Deficiencia androgénica	Infertilidad
Síndrome de Kallman	Las neuronas neurosecretoras de GnRH no emigran al hipotálamo en la embriogénesis.	+	+
Síndrome de Pasqualini o del eunuco fértil.	Déficit aislado de LH por alteración específica de la Ngr..	+	(-)
Síndrome de Prader-Willi	Alteración genética en el cromosoma 15 que condiciona déficit de la secreción de GnRH.	+	+
Síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl	Alteración de la secreción de GnRH.	+	+

Déficit aislado de FSH	Alteración específica de la acción de la GnRH sobre la estimulación de FSH.	-	+
Déficit secundario por varias causas de la secreción de GnRH	Malnutrición, tumores, radioterapia, abuso de drogas, medicaciones, infecciones.	+	+
Hipopituitarismo	Adenoma, malnutrición, tumores, radioterapia, abuso de drogas, medicaciones, complicaciones del posoperatorio, déficit en la irrigación, infecciones.	+	+
Hiperprolactinemia	Por medicaciones, prolactinoma.	+	+
LH biológicamente inactiva	Mutación genética.	+	+
FSH: hormona foliculoestimulante; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; LH: hormona luteinizante.			

Tabla 2.6. Clasificación de los hipogonadismos hipogonadotróficos o centrales (hipotalámicos e hipofisarios).

3. Otras causas de hipogonadismo, infertilidad masculina o ambos

Son varias las causas que pueden producir trastornos y dar lugar a déficit en la fertilidad, en la secreción de andrógenos o ambos, como los que se incluyen en la tabla 2.7.

Lugar afectado	Denominación	Etiología	Deficiencia androgénica	Infertilidad
Conductos	Obstrucción	Malformaciones	-	+

		congénitas, vasectomía, infecciones.		
seminales y otras glándulas sexuales	Infecciones	<i>Chlamydia</i> , virus, bacterias.	-	+
	Síndrome de Young	Causa desconocida.	-	+
	Fibrosis quística	Mutación genética.	-	+
	Infertilidad de causa autoinmunitaria	Enfermedades autoinmunitarias.	-	+
Problemas peneanos	Deformidades	Adquirida o congénita	-	+
	Hipospadía Epispadía	Déficit de testosterona en la embriogénesis.	(-)	+
	Fimosis	Congénita	-	+
	Disfunción eréctil	Trastornos circulatorios, endocrinos. Trastornos psicológicos.	-	+
Problemas en los órganos diana	Feminización testicular	Déficit total condicionado genéticamente de receptores androgénicos en todos los órganos, con pérdida total de las funciones dependientes de estos.	+	+

	Feminización testicular parcial	Déficit severo, no total, de receptores androgénicos, condicionado genéticamente.	+	+
	Síndrome de Reifenstein	Déficit parcial de receptores androgénicos.	+	+
	Infertilidad por resistencia androgénica	Déficit leve de receptores androgénicos.	-	+
	Déficit de aromatasa	Déficit genético de aromatasa.	-	(+)

Tabla 2.7. Miscelánea de la etiología del hipogonadismo masculino.

4. Síndrome de resistencia androgénica en el hombre adulto

El síndrome de resistencia androgénica en el hombre adulto (ADAM) es un síndrome clínico de causa multifactorial, frecuentemente asociado a la edad y caracterizado por una deficiencia en los niveles séricos de andrógenos con o sin cambios en la sensibilidad de los órganos diana a estas hormonas. Probablemente se produce una disminución del número de células de Leydig y, por tanto, menor secreción de testosterona. Se ha hallado, además, déficit en la respuesta hipofisaria a GnRH. También se pueden encontrar alteraciones en los receptores androgénicos de los órganos diana y hay un incremento en la aromatización de testosterona a estradiol.

Las manifestaciones clínicas de este síndrome pueden condicionar una disminución del nivel de calidad de vida.

5. Bibliografía recomendada

Biller B, Daniels GH. Regulación neuroendocrina y enfermedades de la hipófisis anterior. Cap. 328. En: Fauci, Braunwald, Isselbacher, et al. Harrison, Principios de Medicina Interna, 10.ª ed. Mc Graw Hill. Madrid 1998.

Griffin JE, Wilson JD. Disorders of the testes and the male reproductive tract. En: Wilson JD, et al. Williams Texbook of Endocrinology, 9th ed. Saunders Company Philadelphia1998.

Jockenhövel F. Male hypogonadism. Ed.UNI-MED International Medical Publishers. Bremen,Germany 2004.

Juárez de Diego JF. Principales causas de infertilidad masculina. En: Arrondo JL. Actualización en Andrología. Publimed Comunicación SL. Pamplona 1999.

Trastornos endocrinos y metabólicos. En: Beers MH, Berkow R. El Manual Meck de diagnóstico y tratamiento, 10. ^a ed. Ediciones Harcourt, Madrid 1999. p. 2388-92.

