

# 1° CONSENSO ARGENTINO SOBRE ANDROPAUSIA

Dres. Aszpis, Sergio; Levalle, Oscar; Pacenza, Néstor y Sciorra, Miguel.  
Comité Organizador

## Andropausia. Definición - Diagnóstico diferencial.

Néstor Pacenza, Miguel Sciorra, Jorge Stewart Usher

Sigue siendo muy difícil dar un nombre a la deficiencia androgénica que va experimentando el hombre con los años y en el mundo, los especialistas aún no se han puesto de acuerdo.

El término *andropausia* es inapropiado y biológicamente incorrecto ya que, que a diferencia de lo que ocurre en la mujer, en el hombre no hay una caída brusca de los niveles hormonales; sin embargo, es el que describe más sintéticamente los cambios que ocurren en el varón con el paso del tiempo <sup>(1)</sup>.

Han sido propuestos varios términos capaces de definir a esta entidad: climaterio masculino, menopausia masculina, andropausia, andropenia, luego ADAM (Androgen Decline in the Aging Male) o PADAM (Partial Androgen Deficiency of the Aging Male) y últimamente LOH (Late-Onset Hypogonadism) o SLOH (Symptomatic Late-Onset Hypogonadism) <sup>(2-4)</sup>.

Si bien no es la denominación más correcta, nosotros consideramos como término de divulgación general más adecuado para nuestro medio el de andropausia. Pero una alternativa de uso más científico sería el de *hipogonadismo de inicio tardío* (HIT). Esta observación fue apoyada recientemente por el Dr. Alvaro Morales <sup>(5)</sup>.

### Definición de “andropausia”

La andropausia es un síndrome caracterizado por síntomas y signos atribuibles a una disponibilidad reducida de andrógenos que ocurre en el hombre relacionado con el envejecimiento <sup>(6)</sup>.

Sin embargo, muchas de las manifestaciones clínicas de la “andropausia” pueden ser atribuibles a un descenso en la producción de otras hormonas como la GH, IGF1, DHEA, DHEA-S y melatonina <sup>(6-9)</sup>.

### Características Clínicas

A diferencia de la menopausia en la mujer, el proceso andropáusico es de comienzo insidioso y de progresión lenta <sup>(1)</sup>. Está caracterizado por:

1. Disminución del deseo sexual y de la calidad de las erecciones <sup>(1)</sup>.
2. Cambios en el humor, con disminución de la actividad intelectual y de la orientación espacial, fatiga, depresión e irritabilidad <sup>(10)</sup>.
3. Disminución de la masa magra asociado con pérdida de volumen y fuerza muscular <sup>(11)</sup>.
4. Disminución del vello corporal <sup>(1)</sup>.
5. Disminución de la Densidad Mineral Ósea <sup>(12)</sup>.
6. Aumento de la grasa visceral <sup>(1)</sup>.

Más detalles clínicos son señalados en el cuadro 1.

Estas características clínicas, que no es necesario que estén todas presentes, acompañadas de un nivel bajo de andrógenos (que será aclarado más adelante) definen el síndrome.

Para la evaluación de los diferentes cambios en el comportamiento psicosocial y la conducta sexual, existen test como las escalas AMS (Aging Male's Symptoms) y ADAM (Androgen Deficiency of the Aging Male) <sup>(13, 14)</sup>.

### Diagnóstico diferencial

Dada la poca especificidad de los síntomas y signos de la andropausia, es necesario diferenciarla de otras entidades nosológicas de similares características clínicas como: depresión, hipotiroidismo y otras formas de hipogonadismo.

---

#### Cuadro 1: Manifestaciones clínicas usuales atribuibles a la andropausia <sup>(5)</sup>

---

##### *Síntomas nerviosos y vasomotores*

Tuforadas  
Episodios de sudoración  
Insomnio  
Nerviosismo

##### *Alteraciones del humor y funciones cognitivas*

Irritabilidad y letargo  
Disminución de la sensación de bienestar  
Pérdida de motivación  
Baja energía mental  
Dificultades con la memoria reciente  
Síntomas depresivos  
Baja autoestima  
Temores inusuales

##### *Cambios fenotípicos*

Disminución del vigor y energía física  
Disminución de la masa y fuerza muscular  
Pérdida del pelo corporal  
Obesidad abdominal

##### *Sexualidad*

Disminución del deseo sexual  
Reducción de la actividad sexual  
Disminución de la calidad de las erecciones  
Limitación de la calidad del orgasmo  
Reducción del volumen del eyaculado

---

### Bibliografía

1. **Morales, A.; Heaton, J.; Carlson, C. III.** Andropause: A misnomer for a true clinical entity. *J Urol* 163: 705-712, 2000
2. **Vermeulen, A.** Andropause. *Maturitas* 34: 5-15, 2000
3. **Gooren, L.** The age-related decline of androgen levels in men: clinically significant?. *Br J Urol* 78:763-768, 1996
4. **Morales, A.** Andropause (or symptomatic late-onset hypogonadism): facts, fiction and controversies. *Aging Male* 7:297-303, 2004
5. **Morales, A.** Comunicación personal, Primer Congreso Latinoamericano del hombre maduro, Cancún; México, 23-25/6/2005
6. **Tremblay, R.; Morales, A.** Canadian practice recommendations for screening, monitoring and treating men affected by andropause or partial androgen deficiency. *Aging Male* 1:213-218, 1998
7. **Toogood, A.; O'Neill, P.; Shalet, S.** Beyond the somatopause: growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years. *J Clin Endocrinol Metab* 81:460-465, 1996
8. **Guazzo, E.; Kirkpatrick, P.; Goodyer, I. y col.** Cortisol, dehydroepiandrosterona (DHEA) and DHEA sulfate in the cerebrospinal fluid of man: relation to blood levels and the effects of age. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3951-3960, 1996
9. **Olcese, J.** Melatonin and the aging male. *Aging male* 1, Suppl 1, 9, 1998
10. **Alexander, G.; Swerdloff, R.; Wang, C. y col.** Androgen-behavior correlations in hypogonadal men and eugonadal men. II. Cognitive abilities. *Horm Behav* 33:85-94, 1998
11. **Urban, R.; Bodenbun, Y.; Gilkison, C. y col.** Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol* 269:E820-6, 1995
12. **Abu, E.; Horner, A.; Kusec, V. y col.** The localization of androgen receptors in human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3493-3497, 1997
13. **Heinemann, L.; Zimmermann, T.; Vermeulen, A. y col.** A new "Aging Male's Symptoms" (AMS) Rate Scale. *Aging Male* 2: 105-114, 1999
14. **Morley, J.; Charlton, E.; Patrick, P. y col.** Validation of a screening questionnaire of androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 49: 1239-42, 2000

---

## Criterios Bioquímicos en Andropausia

*Haydée Benencia, Estela Cardoso, Sergio Damilano, Patricia Otero, Hugo Scaglia*

---

Se ha definido andropausia como la disminución de los niveles de testosterona circulante (To) por debajo del rango de referencia normal para hombres jóvenes. Este descenso de To relacionado con la edad origina el síndrome clínico de deficiencia androgénica<sup>(1)</sup>. La declinación de To en el varón con la edad es gradual, y en la etiología estarían involucrados defectos periféricos y centrales que se discutirán posteriormente. Estudios longitudinales han definido que la testosterona total (TT) desciende progresivamente desde la 3ª a la 9ª década de vida, 0.032 ng/ml por año, a una velocidad constante<sup>(2)</sup>.

La medida de TT es el test más apropiado para definir si un hombre añoso es hipogonádico. Según la Segunda Reunión Anual de Consenso sobre Andropausia de la Sociedad Americana de Endocrinología (Cunningham G, Swerdloff R - Summary from the 2nd. Annual Andropause Consensus Meeting) en términos generales con niveles de TT inferiores a 2.0 ng/ml se puede afirmar que el individuo es hipogonádico. Concentraciones de TT mayores o iguales a 4 ng/ml excluyen deficiencia androgénica. La duda se plantea cuando los valores están entre 2.0 y 4.0 ng/ml. En este caso, deberá realizarse la repetición de TT seguidas por la evaluación de testosterona libre (ToL) y/o Testosterona Biodisponible (Tobio). Las evaluaciones posteriores serán las mismas que para cualquier otro hombre hipogonádico sin importar la edad.

Al evaluar la concentración de To en el varón debe tenerse en cuenta la variación circadiana de la hormona. En el hombre joven la secreción máxima de To es matutina (6-9) hs, y el nadir es vespertino (19-21 hs). En el hombre añoso (58-82 años) se ha descrito ausencia o atenuación del ritmo circadiano de To con respecto al varón joven, siendo la muestra matutina de elección para la determinación de To.

En base a lo expuesto consideramos que la determinación de TT sérica constituye el análisis más

apropiado para determinar si un individuo añoso es o no hipogonádico. En un hombre con valores borderline de To total, con concentraciones de prolactina o gonadotrofinas que no proveen una justificación de los niveles marginales de To, las concentraciones de To libre o ToBio brindan adecuada información del status androgénico del paciente.

La TT puede ser medida por cualquier método manual o automatizado que esté validado con un método de referencia (espectrometría de masa y cromatografía gaseosa). Si bien cualquiera de los métodos existentes en el mercado son adecuados para dosar TT en el rango de varones normales o aún hipogonádicos, carecen de precisión para determinar concentraciones de TT por debajo de 1 ng/ml<sup>(3,4)</sup>.

El método de elección para cuantificar ToL es la diálisis de equilibrio. La ToL calculada a partir de los valores de TT, SHBG y albúmina brinda resultados comparables a los obtenidos por diálisis<sup>(5)</sup>. No es válido determinar ToL por métodos que utilizan trazador análogo; estos métodos, que aún están en el mercado, dan valores de más de 60 % por debajo de los obtenidos por el método de referencia<sup>(6,7)</sup>.

La ToBio o Testosterona-no unida a SHBG representa la fracción biodisponible de la hormona que actúa en el órgano blanco de la acción del andrógeno. La ToBio puede ser obtenida por precipitación con sulfato de amonio al 50 % (método de elección). En este método la ToBio es la suma de las masas de testosterona libre y testosterona unida a la albúmina del sobrenadante. La TBio también puede ser calculada a partir de las concentraciones de To total, SHBG y albúmina.

La determinación de SHBG puede realizarse por metodología manual (IRMA) o automatizada (quimioluminiscencia o electroquimioluminiscencia), métodos que estiman la capacidad de unión de esta proteína a su ligando natural, la testosterona<sup>(8)</sup>.

Cuando se estudian las concentraciones de ToL y Tobio se considera la existencia de déficit androgé-

nico con valores de ToL inferiores a 0,2256 nmol/L, y para Tobio menores de 0.7 ng/ml <sup>(9)</sup>.

Independientemente del método de medida utilizado para la determinación de testosterona circulante, es conveniente que cada laboratorio determine sus propios límites de referencia para cada rango etario, dada la gran variabilidad de valores obtenidos en distintos laboratorios usando distintos reactivos comerciales.

La repetición de la determinación de To luego de 2 a 4 semanas es solamente requerida y económicamente justificada cuando los valores obtenidos se encuentran alrededor del límite inferior de la normalidad.

### Características de los distintos ejes hormonales en el envejecimiento

#### *Eje gonadal*

La función de las células de Leydig testiculares es controlada por la secreción pulsátil de LH hipofisaria que responde a la descarga episódica en sangre portal del factor liberador de gonadotrofinas (LHRH o GnRH) hipotalámico, bajo el control del generador de pulsos de LHRH.

Estudios recientes han demostrado que el envejecimiento afecta el compartimiento central de la cascada neuroendocrina. Las alteraciones neuroendocrinas involucran pulsos de LH de baja frecuencia relacionados con la baja impregnación de andrógenos y del tono opioide, además de un incremento en la sensibilidad a los andrógenos del generador de pulsos de LHRH. La amplitud también estaría reducida en el hombre añoso con respecto a los sujetos jóvenes. Ésto probablemente sea la consecuencia de una reducción en la cantidad de LHRH liberada por el hipotálamo, si bien no hay modificaciones en la respuesta hipofisaria.

En el hombre añoso la LH presenta una vida media prolongada, ésto es debido a un mayor contenido de ácido siálico en su molécula, lo que explicaría el aumento paradójico de los niveles medios de LH teniendo en cuenta las frecuencia y amplitud reducidas o sin modificaciones descriptas <sup>(10)</sup>.

En el hombre añoso, con niveles bajos de To, las concentraciones de LH plasmática tienden a aumentar aunque manteniéndose dentro del rango normal.

Los datos emergentes de la literatura avalan la observación de una menor concentración de GnRH en el hombre añoso. La disminución de la amplitud del pulso podría ser la consecuencia de una reducción de neuronas GnRH por apoptosis, como así también una mayor sensibilidad de la unidad hipotálamo-hipofisaria al feedback negativo esteroideo (To, DHT o E2) <sup>(11)</sup>.

La falla testicular primaria y la pulsatilidad alterada del GnRH serían los responsables de la disminución de To, con niveles normales o elevados de LH, que se asociarían al deterioro progresivo del eje gonadal en el varón añoso.

La FSH generalmente está elevada debido, entre otras cosas, a la disminución de síntesis de inhibina testicular. Concentraciones elevadas de FSH y de LH plasmáticas, asociadas a valores disminuidos de To, son marcadores de falla testicular primaria en el hombre de edad.

Ha sido sugerida la cuantificación de LH, FSH y TT (o ToBio) para definir los cambios hormonales en la andropausia.

Como ya se mencionó, la To sérica comienza a declinar a mediados o a fines de la 4ª década de vida en el hombre sano. El descenso de To circulante es lineal hasta los 90 años, a razón de 0.4 % por año, siendo de 1.2 % anual para la concentración de To libre circulante. En varones ambulatorios con enfermedades crónicas (hipertensión, cardiopatía o diabetes) se produce ese mismo descenso asociado a la edad, pero los valores de To estarán 10 a 15 % por debajo de los valores observados en hombres de la misma edad sin enfermedades crónicas. Por otra parte durante el envejecimiento masculino el descenso de To se acompaña de un ascenso de SHBG, lo que determina un nivel de To biodisponible o libre que disminuye en proporción mayor que la observada en la To total. <sup>(2)</sup>

En el monitoreo del varón bajo tratamiento hormonal de reemplazo, no siempre los niveles de To Bio o ToL reflejan la mejoría clínica del individuo bajo tratamiento. Por ello, es más conveniente la medida de TT en lugar de ToBio o libre que dependen de técnicas más complejas y costosas.

La declinación de To en la andropausia resulta a nivel testicular de una disminución en el número de células de Leydig testiculares. Neaves y col. demostraron que las células de Leydig testiculares dismi-

nuyen en un 44 % en hombres de 50 a 76 años con respecto al número encontrado en varones de 20 a 48 años <sup>(12)</sup>.

Estas anomalías estructurales están asociadas a una declinación de la función esteroideogénica. La disminución de la producción de esteroides es la consecuencia de una reducción global de la actividad de las enzimas esteroideogénicas, como así también de una reducción de la tasa de transferencia del colesterol a la mitocondria. Más recientemente se confirmó que esa reducción está mediada por una reducción de la expresión de la proteína reguladora StAR y del mRNA de la enzima P450<sub>scc</sub>. Estas alteraciones de la funcionalidad de las células de Leydig resultan en una respuesta subnormal al estímulo con HCG y un leve incremento en la secreción de LH <sup>(13)</sup>.

### **Eje adrenal**

La Dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (DHEA-S) experimentan un descenso significativo con la edad. Los mecanismos específicos responsables de estas modificaciones son poco claros. Se ha propuesto que con la edad se produce una reducción generalizada de la actividad de 17-20 liasa del CYP17 <sup>(15)</sup>. Otras observaciones adjudican estos cambios a un incremento en la actividad de 3 $\beta$  hidroxisteroide dehidrogenasa, lo cual podría dar lugar a una más eficiente producción de esteroides  $\Delta$ 4, incluyendo Cortisol <sup>(16)</sup>. Las modificaciones de DHEA y DHEAS también podrían deberse a una reducción del citocromo b5, que participa en el transporte de electrones y que tiene una función muy importante en la actividad de la 17,20 liasa.

El receptor responsable para la acción directa de DHEAS es aún desconocido. No se conocen receptores para estos esteroides, siendo principalmente considerados como esteroides intermediarios en la síntesis de esteroides sexuales (andrógenos y estrógenos). También actúan como esteroides neuroactivos, que se sintetizan en el tejido nervioso, a partir de la pregnenolona, habiéndose encontrado acumulación en el cerebro, principalmente como sulfato y ésteres.

Entre los 20-30 años la DHEA alcanza los niveles máximos, a los 40 años el descenso es de aproximadamente 40 % y, entre los 50-60 años, los niveles son un 74 % del observado en el adulto joven. Luego de los 60 años los cambios son menores. Es un excelente marcador de la edad del individuo, pero tiene

una vida media muy corta (15-30 min) por lo que es de elección determinar los valores de DHEA-S plasmáticos que tiene mayor vida media y menor variación diurna.

La DHEA-S también disminuye con la edad, siendo los valores circulantes a los 70-80 años el 74-80 % respecto a los valores periféricos entre los 20-30 años <sup>(17,18)</sup>. Los niveles de DHEA-S en plasma varían para cada individuo de la misma edad, esta variación está dada genéticamente.

### **Eje somatotrófico**

A partir de la tercera década de vida, la hormona de crecimiento (GH) disminuye 14 % por década y esta disminución está asociada con el descenso de IGF-I <sup>(19)</sup>. Los cambios corporales que ocurren con la edad del individuo son: 1) disminución de masa muscular por disminución de síntesis de proteínas musculares, 2) aumento de masa grasa abdominal y acumulación de grasa en tejidos no adiposos y 3) pérdida de masa ósea, están íntimamente relacionados al descenso de IGF1 <sup>(20)</sup>.

El término "somatopausia" indica un nexo entre la declinación de GH y de IGF-I con la edad avanzada y estos cambios corporales mencionados, que caracterizan al envejecimiento. La actividad física es un importante regulador de la actividad del eje somatotrófico, pero en la vejez la respuesta de GH al ejercicio aeróbico está reducida <sup>(21)</sup>. Se ha propuesto que la disminución de GH relacionada a la edad es el resultado de un descenso en la estimulación por GHRH y un incremento en la inhibición hipotalámica por somatostatina <sup>(22)</sup>.

En los pacientes añosos en los que se sospecha insuficiencia de hormona de crecimiento, los pulsos de GH en 24 hs. y las determinaciones plasmáticas de IgF1 e IgFBP3, pueden resultar poco discriminativas, por lo tanto el test de estimulación con arginina es la alternativa indicada para evaluar el estado del eje, particularmente en aquellos individuos con deficiencia pituitaria previa. El test de arginina resulta más apropiado que la hipoglucemia insulínica debido al alto riesgo de infarto de miocardio en la población añosa con esta última prueba.

### **Eje tiroideo**

La literatura internacional describe en el individuo de edad avanzada una reducción de la activi-

dad de eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo asociado a una adaptación en la producción de las hormonas tiroideas. Ha sido reportada la reducción de la conversión periférica de la hormona tiroxina (T4) como mecanismo compensatorio que equilibra su menor producción por la glándula tiroidea, manteniéndose las concentraciones libres de las hormonas tiroideas (T3 y T4) en el rango del adulto joven. La progresiva reducción de la actividad de la glándula tiroidea podría ser explicada como una adaptación al nuevo ritmo metabólico asociado a una reducción en la secreción de TSH y menor masa corporal en el varón añoso<sup>(23,24)</sup>. A pesar de las posibles diferencias en TSH y hormonas tiroideas observadas entre jóvenes y adultos, no es necesario establecer rangos de referencia diferentes para cada edad.

#### Metabolismo óseo

La disminución de la masa ósea asociada con la edad avanzada es el resultado de una serie de cambios que se producen con el envejecimiento. La absorción y el transporte de calcio en la mucosa intestinal disminuyen como así también la ingesta de calcio por el individuo. Ésto se ve agravado por la disminución de la concentración de 1,25 dihidroxi vitamina D (1,25 di OH vit D) debido a una disminución de la actividad enzimática de 1 $\alpha$  hidroxilasa renal que cataliza la conversión de 25 hidrox vitamina D (25 OH vit D) en 1,25 diOH VIT D (metabolito activo en la absorción de calcio). Además, la concentración de 25 OH vit D está disminuida en el individuo añoso debido a menor exposición al sol y menor actividad física.<sup>(49)</sup>

#### Bibliografía

1. Vance ML. Andropause. *GH & IGF Res* 2003; 13:S90-S92.
2. Harman, M.; Metter, J.; Tobin, J. y col. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:724-731
3. Taieb, J.; Mathian, B.; Millot, F. y col. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men. *Women and children. Clin Chem* 2003; 49:1381-1395.
4. Wang, C.; Catlin, D.; Demers, L. y col. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:534-543
5. Vermeulen, A.; Verdonck, L.; Kaufman, J. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3666-3672
6. Miller, K.K.; Rosner, W.; Lee, H. y col. Measurements of free testosterone in normal women with androgen deficiency. Comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:525-533
7. Ferreiro, L.; Mesch, V.; Sciarretta, L. y col. Comparación de métodos para medición de testosterona libre y biodisponible en suero de hombres. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2002; 39:139-146
8. Matsumoto, A. y Bremner, W. Editorial: Serum Testosterone Assay - Accuracy Matters. *J Clin Endocrinol* 2004;89:520-524
9. Araujo, A.; O'Donnell, A.; Brambilla, D. y col. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5920-5926
10. Kaufman, J.; Deslypere, J.; Giri, M. y col. Neuroendocrine regulation of pulsatile luteinizing hormone secretion in elderly men. *J Ster Biochem Mol Biol* 1990; 37:421-430
11. Gapstur, S.; Gann, P.; Cop, P. y col. Serum androgen concentration in young men: a longitudinal analysis of associations with age, obesity, and race. The CARDIA male hormone study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;11:1041-1047
12. Neaves, W.; Jonson, L.; Porter, J. y col. Leydig cell numbers, daily sperm production and serum gonadotropic levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:756-63
13. Elin, R. y Winters, S. Current controversies in testosterone testing: aging and obesity. *Clin Lab Med* 2004; 24:119-139
14. Mazzeo, R.; Rajkumar, C.; Jennings, G. y col. Norepinephrine spillover at rest and during submaximal exercise in young and old subjects. *J Appl Physiol* 1997;82:1869-74
15. Liu, C.; Laughlin, G.; Fisher, U. y col. Marked at-

- tenuation of ultradian and circadian rhythms of dehydroepiandrosterone in post-menopausal women: evidence for reduced 17,20-desmolase enzymatic activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:900-6
16. **Nestler, J.; McClanahan, M.; Clore, J. y col.** Insulin inhibits adrenal 17,20-lyase activity in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:362-367
  17. **Parker, C.R. Jr.** Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate production in the human adrenal gland during development and aging. *Steroids* 1999;64:640-647
  18. **Moffat, S.; Zonderman, A.; Mitchell Harman, S. y col.** The relationship between longitudinal declines in dehydroepiandrosterone sulfate concentrations and cognitive performance in older men. *Arch Inter Med* 2000; 160:2193-2198
  19. **Legrain, S. y Giraud, L.** Pharmacology and Therapeutic Effects of Dehydroepiandrosterone in Older Subjects. *Drugs Aging*. 2003;20: 949-967
  20. **Perry, H.** The Endocrinology of Aging. *Clin Chem* 1999; 45:8(B):1369-1376
  21. **Orrego, J.; Dimaraki, E.; Symons, K. y col.** Physiological testosterone replenishment in healthy elderly men does not normalize pituitary growth hormone output: evidence against the connection between senile hypogonadism and somatopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 3255-3260.
  22. **Lanfranco, F.; Gianotti, L.; Giordano, R. y col.** Ageing, Growth Hormone and Physical Performance. *Endocrinol Invest*. 2003; 26:861-72
  23. **Woller, M.; Everson-Binotto, G.; Nichols, E. y col.** Aging-related changes in release of growth hormone and luteinizing hormone in female rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:5160-7.
  24. **Messina, G.; Viceconti, N.; Trinti, B.** Variation in the anatomy and physiology of the thyroid gland in old age. *Recenti Prog Med* 1997; 88:281-6
  25. **Ichikawa, K.; Kaneko, T.; Suzuki, S. y col.** Aging and Hashimoto thyroiditis. *Nippon Ronen Iigakkai Zasshi*. 1998; 35:771-6

## Andrógenos y Síndrome Metabólico

*Levalle Oscar, Berg Gabriela, Schreier Laura, Aszpis Sergio, Scazziota Alejandra*

Distintos estudios poblacionales demostraron correlaciones estadísticamente significativas entre los niveles plasmáticos de testosterona y la distribución del tejido adiposo, la sensibilidad a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y el sistema hemostático entre otros. Todos estos factores de riesgo cardiovascular impactan sobre la función endotelial.

Se debe tener en cuenta que el efecto de la testosterona varía según el sexo a considerar. En el hombre normal, los niveles plasmáticos de testosterona correlacionan directamente con el colesterol-HDL (C-HDL), e inversamente con triglicéridos, colesterol-LDL (C-LDL), fibrinógeno y el inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1). Además, los niveles de testosterona correlacionan inversamente con el índice de la masa corporal (BMI), la circunferencia de la cintura y/o índice cintura /cadera,

acumulación de grasa visceral, niveles de insulina y ácidos grasos libres. Se postula que en el hombre, el nivel bajo de testosterona constituye un componente del síndrome metabólico.

El nivel plasmático de las lipoproteínas se debe, en gran parte, a la actividad de la enzima lipasa hepática, la cual se encuentra regulada por la acción de diversas hormonas: así como los estrógenos la inhiben, los andrógenos y la insulina la activan; esto explica en parte la menor concentración de HDL en el hombre con respecto a la mujer.

En el tejido adiposo abdominal, la testosterona regula el depósito de triglicéridos a través de las enzimas lipoproteína lipasa y lipasa hormona sensible.

Si bien la testosterona tiene una acción anticuagulante y profibrinolítica, por disminución del fibrinógeno y del PAI-1, también tiene un efecto pro-

agregante plaquetario por disminución de la actividad de la ciclooxigenasa.

Es bien sabido que la testosterona disminuye con el aumento de la edad, induciendo, en mayor o menor grado, cambios en la sensibilidad de la insulina y en el depósito graso. La obesidad, principalmente abdominal, cursa con bajos niveles de testosterona. Paralelamente, la hiperinsulinemia se asocia con una disminución de la producción de SHBG que condiciona el descenso plasmático de testosterona total. Dado que en condiciones de eugonadismo, la testosterona estimula la lipasa hormona sensible, su descenso favorece la acumulación de tejido adiposo.

Aún se discute si el hipogonadismo condiciona la insulinoresistencia y la obesidad abdominal o si éstas favorecen la disminución de testosterona. De todos modos, la insulinoresistencia conduce a un aumento de factores de riesgo como la hipertriglicéridemia, el descenso de HDL, predominio de LDL pequeñas y densas, sin grandes variaciones en la concentración de C-LDL. A estos factores lipoproteicos se suman, la intolerancia a los hidratos de carbono, la hipertensión arterial y un estado procoagulador y antifibrinolítico.

### Impacto de la administración de Testosterona

Los estudios clínicos en general demuestran que los efectos de la testosterona exógena sobre los factores de riesgo cardiovascular difieren considerablemente según la dosis, la vía de administración, la duración del tratamiento, así como según la edad y las condiciones del paciente. Los hallazgos más frecuentemente observados son el descenso de C-HDL, un leve descenso del C-LDL que mantendría estable la relación entre ambos y la mejoría del cuadro de insulinoresistencia que conduce a un descenso en los triglicéridos y la masa grasa visceral.

Otros efectos menos marcados de la androgenoterapia son la disminución de la lipoproteína aterotrombótica Lp(a) y del fibrinógeno

Según las evidencias actuales, la androgenoterapia puede ejercer efectos beneficiosos o deletéreos sobre varios factores implicados en la patogénesis de la aterosclerosis; por lo tanto, es prematura su indicación para la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

### Recomendaciones Diagnósticas

En base a lo mencionado previamente, se considera oportuno evaluar en el varón andropáusico los siguientes parámetros:

- *Parámetros clínicos*

Antropométricos

Peso

Talla

BMI

Circunferencia cintura

Índice cintura-cadera

Medición de la TA

- *Parámetros bioquímicos Generales*

Glucemia

Triglicéridos (TG)

Colesterol Total

C-HDL

C-LDL

Relación TG / C-HDL, como indicador de insulinoresistencia

En base a la medida de la cintura, la PA sistólica y diastólica, la glucemia, la triglicéridemia y el C-HDL se puede determinar la presencia de síndrome metabólico según las pautas del ATP-III cuando por lo menos 3 de dichos parámetros se encuentren alterados (ver Tabla adjunta).

- *Parámetros bioquímicos Especiales*

- Para evaluar el grado de insulinoresistencia y realizar el control evolutivo del paciente se podrá acudir a los siguientes indicadores:

Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa

Insulinemia

Relación Glucemia / Insulinemia

HOMA

- Otros marcadores de riesgo cardiovascular:

Apo B (indicador de LDL pequeña y densa)

Apo A

Índice apo B/apoA: como el mejor indicador del balance proaterogénico / antiaterogénico

Fibrinógeno

PAI-1

### Recomendaciones Terapéuticas

1. Reducción de peso en el sobrepeso/obesidad \*
2. Supresión del tabaco \*

**Tabla:** Definición de Síndrome Metabólico según el Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) JAMA 2001; 285:2486-97.

FACTOR DE RIESGO	NIVEL DE DEFINICIÓN
Obesidad Abdominal (circunferencia de cintura) - Hombres	>102 cm
Triglicéridos	>150 mg/dl
Col-HDL - Hombres	< 40 mg/dl
Presión Arterial	>130/85 mmHg
Glucemia basal	>110 mg/dl

3. Actividad física \*
4. Corrección de la dislipemia: dieta, tratamiento con estatinas y/o fibratos
5. Insulinosensibilizadores (metformina, tiazolidinodionas)
6. Antiagregante plaquetario: aspirina \*
7. Terapia de reemplazo hormonal \*\*

\* Estas opciones también resultan útiles en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

\*\* Los niveles infra y supra fisiológicos de la testosterona inducen efectos metabólicos nocivos. Por lo tanto, se aconseja reemplazar el déficit hormonal con formas farmacéuticas que logren mantener niveles fisiológicos de la hormona.

#### Bibliografía consultada

- **Wu, F.; von Eckardstein, A.** Androgens and coronary artery disease. *Endocrine Reviews*, 2003; 24:183-217.
- **McLaughlin, T.; Reaven, G.; Abbassi, F. y col.** Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol.* 2005 Aug 1; 96(3):399-404.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
- **Grudy, S.M.; Cleeman, J.I.; Bairey, N. y col.** Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239
- **Walldius, G.; Jungner, I.** The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy - a review of the evidence. *J Intern Med.* 2006 May; 259(5):493-519.

## Rol de los andrógenos en la sexualidad del varón

*Luis Finger, Susana Llesuy, Alberto Nagelberg, Claudio Terradas*

Los andrógenos son necesarios para el desarrollo y mantenimiento de los caracteres sexuales masculinos y del aparato genital (próstata, vesículas seminales, pene, escroto), músculo esquelético, distribu-

ción de grasa corporal y regulación de masa ósea. Son, asimismo, necesarios para el mantenimiento del deseo sexual, la función eréctil y la eyaculación.

Se ha establecido su influencia sobre la frecuen-

cia de la actividad sexual <sup>(1)</sup>, la rigidez de las erecciones peneanas nocturnas <sup>(2)</sup>, las erecciones por estímulo sexual, la intensidad del orgasmo y de la satisfacción sexual.

El umbral mínimo de testosterona necesario para la actividad sexual no ha podido ser determinado. Cada persona tiene un nivel mínimo de testosterona por debajo del cual puede presentar síntomas de deficiencia androgénica <sup>(3)</sup>.

A nivel peneano se ha descrito una acción positiva sobre su ultraestructura, que involucra el aumento de la concentración de óxido nítrico mediado por la estimulación de la óxido nítrico sintetasa por lo que se postula a los andrógenos como un factor importante en la modulación de la erección peneana a través de este mecanismo; el mantenimiento del grosor de la túnica albugínea y la distribución de las fibras elásticas <sup>(4)</sup>.

Se sabe que los andrógenos son fundamentales para la función sexual en los hombres de cualquier edad. La relación entre los niveles androgénicos y la declinación sexual relacionada con la edad es sumamente compleja ya que la sexualidad en el varón añoso está afectada por muchos factores que incluyen la disminución fisiológica de los niveles hormonales, factores psicosociales y enfermedades orgánicas que son frecuentes en este grupo etáreo.

La actividad sexual puede incrementar los niveles de testosterona <sup>(5)</sup>, así como la disfunción eréctil puede desencadenar disminución de los niveles de andrógenos séricos. Se deben tener en cuenta los cambios que se producen en los hombres sanos al envejecer:

- tardan más en alcanzar la erección
- requieren mayor estímulo para lograr igual respuesta
- la erección completa no es tan firme como en el pasado
- la necesidad de eyacular no es tan imprescindible como en los jóvenes y en ocasiones no experimentan el deseo de tener un orgasmo.
- La potencia de la eyaculación no es tan pronunciada y expulsan una menor cantidad de semen.
- El deseo y la frecuencia masturbatoria pueden disminuir
- El período refractario aumenta con la edad

La prevalencia de hipogonadismo como causa de la disfunción sexual eréctil a cualquier edad varia

según las series entre el 10 % <sup>(6)</sup> y el 36 %. Las cifras mayores fueron registradas en clínicas o centros especializados en endocrinología <sup>(7)</sup>.

A pesar de la discordancia entre las cifras resulta importante incluir la valoración del estado androgénico en el varón con disfunción sexual eréctil, dado que el hipogonadismo es un factor de riesgo reconocido de esta patología.

La evaluación básica del varón andropáusico con disfunción sexual debe incluir la realización de una historia psicosocial, sexual y médica, examen físico y exámenes específicos de laboratorio hormonal y de los factores de riesgo, que incluyen diabetes, dislipemias e insuficiencia renal.

El estudio hormonal debe incluir determinación de testosterona total y biodisponible. La testosterona biodisponible resulta más eficiente para detectar hipotestosteronemia en varones añosos con síntomas de disfunción sexual <sup>(8)</sup>. De acuerdo al caso pueden ser necesarios el test de drogas vasoactivas, el doppler peneano dinámico y el monitoreo de tumescencia y rigidez peneana nocturna computarizada

Ante el hallazgo de hipotestosteronemia se deben considerar otros factores que afectan los niveles de testosterona tales como la obesidad, el hiperinsulinismo secundario a la insulina resistencia, diabetes mellitus tipo 2 <sup>(9)</sup>, la depresión endógena <sup>(10)</sup>, el estrés físico, el estrés psíquico y las enfermedades crónicas incluyendo SIDA <sup>(11)</sup>, la hiperprolactinemia y otras causas de hipogonadismo y ciertos fármacos (espirolactona, ciproterona, flutamida, agonistas estrogénicos, esteroides anabólicos, digoxina, ketoconazol, leuprolide, ciclofosfamida).

Uno de los problemas más devastadores que afectan a los hombres en la mediana edad es la incapacidad para alcanzar y mantener una erección que les permita asegurar un rendimiento satisfactorio en sus relaciones sexuales.

Para el tratamiento de la disfunción sexual en el hombre andropáusico se deben considerar cambios en el estilo de vida (evitar el tabaquismo, realizar actividad física), cambios en la medicación que afecte la sexualidad, aceptar asesoramiento psicológico.

La terapia de reemplazo hormonal puede mejorar la disfunción sexual por si sola o asociada a otros fármacos tales como los inhibidores de la fosfodiesterasa o las drogas vasoactivas <sup>(12)</sup>. Una vez establecida la deficiencia androgénica en el varón

añoso con disfunción sexual se evaluará el tratamiento de reemplazo hormonal, en aquellos pacientes que no presenten contraindicaciones para su empleo.

*Son contraindicaciones absolutas:*

Cáncer de próstata.  
Cáncer de mama.  
Hiperplasia prostática benigna descompensada.  
Apneas del sueño.  
Insuficiencia cardíaca descompensada.

*Son contraindicaciones relativas:*

Hematocrito superior al 50 %.  
Enfermedad hepática o renal.  
Hipertrofia prostática benigna moderada con síntomas urinarios obstructivos.

Existen diferentes vías de administración de testosterona para el reemplazo hormonal: oral, intramuscular, y transdérmica.

La vía oral requiere la administración de varias dosis diarias (un decanoato de testosterona), y los andrógenos 17 alquilados pueden ocasionar hepatotoxicidad.

La administración de testosterona de depósito vía intramuscular puede provocar niveles séricos suprafisiológicos hacia las 72 horas, luego de una inyección y un descenso que puede llegar a ser subnormal, con reaparición de la sintomatología clínica antes de la siguiente dosis.

La administración diaria matinal del gel de testosterona semeja el ritmo circadiano, permitiendo obtener niveles estables a lo largo del tratamiento.

Se debe efectuar el seguimiento de estos pacientes, que incluye la evaluación periódica de la respuesta clínica y sexológica, control de los parámetros de laboratorio (PSA, testosterona total y biodisponible, hematocrito y lipidograma) y control prostático.

Tanto la indicación como el seguimiento de estos pacientes debe estar a cargo de médicos con entrenamiento en esta patología.

### **Óxido Nítrico (NO) y su función como neurotransmisor relacionado a la respuesta vascular.**

Antes de 1990 el mecanismo fisiológico mediante

el cual la estimulación nerviosa promueve la estimulación eréctil era desconocido. Es en la década del 90 donde se empieza a estudiar la acción del NO y su función en la erección.

El NO es sintetizado a partir de la L-arginina por medio de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS). El NO cumple muchas funciones biológicas y es producido en el tejido neuronal por medio de enzima óxido nítrico sintasa neuronal (n-NOS); también se produce en el endotelio por medio de la óxido nítrico sintasa endotelial (e-NOS). Se ha descrito una óxido nítrico sintasa inducible (i-NOS) que se ve estimulada principalmente en los procesos inflamatorios.

El NO producido por las células endoteliales y por la neuronas parasimpáticas no colinérgicas, difunde a las células adyacentes del músculo liso, activando la guanilato ciclasa aumentando la formación de cGMP. Este compuesto es el mayor efector intracelular en la relajación del músculo liso vía la cascada de la protein kinasa, disminuyendo así la concentración de calcio intracelular.

Actualmente se implica a los andrógenos gonadales como moduladores de la erección peneana a través de la regulación local de la secreción de NO. Recientes estudios implican a la dihidrotestosterona como un modulador local de la vía del NO-cGMP.

### **Bibliografía**

1. **Schiavi, R.G.** Androgens and sexual function in men: Androgens and the aging male, The Partenón Publishing Group, London, 1966, 111-125
2. **Terradas, C.; Nagelberg, A.; Aszpis, S. y col.** Comparison of Testosterone serum level and nocturnal penile tumescence and rigidity in erectile dysfunction. *Int. J. Androl.* 20:69,1997
3. **Kelleher, S.; Conway, A.; Handelsman, D.** Blood Testosterone Threshold for androgen Deficiency Symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3813-3817, 2004.
4. **Shen, Z.J.; Zhou, X.L.; Lu, Y.L. y col.** Effect of androgen deprivation on penile ultrastructure. *Asian J Androl* 2003 Mar; 1:33-36
5. **Stoleru, S.; Ennagi, A.; Cournot, A. y col.** LH pulsatile secretion and testosterone blood levels are influenced by sexual arousal in human males

- Psychoneuroendocrinology 1993 18: 205-218
6. **Feldman, H.; Goldstein, I.; Hadzichristou, D. y col.** Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Urol* 1994; 151:54-61
  7. **Guay, A.; Jacobson, J.; Perez, J. y col.** Clomiphene increases free testosterone levels in men with both secondary hypogonadism and erectile dysfunction: Who does and does not benefit?. *Int J. Impot Res.* 15:156-165, 2003.
  8. **Levalle, O.; Nagelberg, A.; Terradas, C. y col.** Bioavailable testosterone is a better predictor than total testosterone of androgenic deficiency in erectile dysfunction. *Int. J. Androl* 20: 68-72, 1997
  9. **Vermeulen, A.; Kaufmann, J.; Giaguli, B.** Influence of some biological indices on sex hormone binding globulin and androgen levels in aging and obese males. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1921-7, 1996.
  10. **Barrett-Connor; Von Müllen, D.; Kritz, D.** Bioavailable testosterone and depressed mood in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 84:573-7, 1999
  11. **Turner, H. y Wass, J.** Gonadal function in men with chronic illness. *Clin Endocrinol* 47:379-401, 1997
  12. **Shabsigh, R.; Kaufman, J.; Steidle, J. y col.** Testosterone replacement therapy with testosterone gel 1 % converts sildenafil non responders to responders in men with erectile dysfunction and hypogonadism who failed prior sildenafil therapy *J. Urol* 169: 247-251, 2003