

EDITORIAL
Rev Med Rosario 70:131-138, 2004

**¿ANDROPAUSIA?
Esperando la verdad**

Hasta que el *Institute of Medicine* (IOM) entregó a principios de 2004 al *National Health Institute* (NHI) de EUA su informe sobre la administración de testosterona (T) en el hombre mayor (ver más adelante), resultaba muy difícil para el clínico decidir la conducta a seguir frente al proceso de envejecimiento y las hormonas.

¿Por qué “Andropausia”?

El título ¿Andropausia? entre signos de interrogación tiene un doble sentido: ¿existe realmente?, y ¿es “andropausia” la palabra adecuada para definir un estado del hombre que a fines del siglo XIX se definió como “*climaterio* masculino”? (del griego *klimakterikos*, literalmente peldaño de una escalera, y figuradamente momento crítico), asociando el proceso de envejecimiento con un déficit testicular progresivo, que sugiere un evento similar al que le ocurre a la mujer.¹ El vocablo “meno” (de *meno*: mes, en referencia al período menstrual) asociado a “pausia” (del griego *paúsis*: alto, suspensión) significa en la mujer la interrupción de la menstruación producida por la rápida caída de las hormonas femeninas.²

Desde hace cierto tiempo se intenta igualar los síntomas que suelen acompañar al evento universal e irreversible de la mujer con los cambios hormonales que el paso de los años puede producir en forma muy lenta y progresiva, y no siempre irreversible, en el hombre. En el varón de edad media, a medida que envejece suelen aparecer síntomas y signos, habitualmente negados o desvalorizados, que van desde aumento de la grasa abdominal hasta caída del cabello, magnificando en cambio todo lo que sucede con su función sexual. Están generalmente presentes, ya sea como concurrentes o actores, los factores de riesgo: cigarrillo, sedentarismo, obesidad, alcoholismo, medicamentos, hipertensión arterial, dislipemia y diabetes, sumándose conflictos emocionales por factores económicos, familiares o laborales. Este conjunto hace difícil individualizar los cambios producidos por el proceso normal de envejecimiento de los provocados por variaciones hormonales. Sin embargo la perspectiva de rejuvenecimiento mediante andrógenos, fomentada por un agresivo *marketing* en los medios de difusión, asociada con la apertura de clínicas por el sistema de franquicias, especialmente en EUA para tratar la “impotencia” y la “andropausia” tiene gran atractivo, cautivando un número creciente de hombres de edad media.³

Desde hace poco tiempo una abundante publicidad en revistas internacionales (y en nuestro país la difusión por medios gráficos, televisivos y folletos publicitarios) llega masivamente al público general, ocasionando presión sobre el profesional médico, quien a veces desprevenido y otras desconociendo la realidad del problema sucumbe a la tentadora propuesta para utilizar T en el hombre de edad media.^{4,5}

¿Qué hay detrás de todo esto?

La demanda de recetas de T para el hombre de edad media y mayor aumentó rápidamente en EUA aprovechando la autorización de la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del hipogonadismo verdadero con T.⁶ En 2002 se prescribieron más de 1.750.000 recetas, 170% más que en 1999, en alrededor de 800.000 pacientes con un costo superior a u\$s 400.000.000.^{7,8} Una estimación calcula que 4-5 millones de hombres en EUA son hipogonádicos (sin especificar pautas diagnósticas) y que sólo 5% recibe tratamiento, registrándose además un aumento creciente del uso *off-label* en pacientes con SIDA y en hombres que piensan que la T los mantendrá jóvenes. Esto llevó modificar la reglamentación que permitía el uso indefinido de la receta con la prescripción de la hormona.^{9,10}

Evolución de los conocimientos

Nunca se podrá aceptar (si se toma la muerte como un triunfo sobre la vida), el proceso de envejecimiento normal como un evento natural y fisiológico. Se calcula en 120 años el límite máximo de vida del macho de la especie humana, y la utopía es que la juventud y la potencia sexual lo acompañen hasta su fin. Los egipcios y los romanos, para impedir los efectos del proceso de envejecimiento, utilizaron como afrodisíacos y fuentes de juventud, pociones, insectos, plantas y productos del testículo.¹¹ El 1º de junio de 1889 el neurólogo y fisiólogo francés Charles E. Brown-Séquard, de 72 años, comunicó a la Société de Biologie, en París, que había desarrollado un método consistente en la autoinyección de un macerado de testículo de perro y conejo que le aumentó notablemente su energía intelectual y su fuerza física, y alargó la proyección de su chorro miccional; ese mismo año publicó su experiencia.¹² La mayoría de sus contemporáneos consideró que sus resultados habían sido producto de la sugestión, y recién ciento veinte años más tarde, al reproducir el experimento, se descubrió que la cantidad de T que se aplicó Brown-Séquard era 4-5 veces menor a la dosis actualmente utilizada, resultando el éxito de su experiencia un probable efecto placebo.¹³ A fines del siglo XIX y principios del XX era común la cura de “rejuvenecimiento” con trasplante de testículo de mono y administración de tejido testicular crudo.

A principios del siglo XX comienza la endocrinología moderna con el hallazgo de las llamadas “secreciones internas” que Starling en 1905 llamó “hormonas”. La T se aisló en 1930 y su administración fue sustituyendo paulatinamente a las preparaciones “naturales” y en 1944 se publicaron los buenos resultados de su administración en hombres hipogonádicos y la falta de respuesta con placebo. Ruzicka y Butenandt obtuvieron en 1939 el Premio Nobel de Química por sus trabajos en la síntesis de T y otras hormonas.¹⁴

Pese a que los términos “menopausia masculina”, “andropausia” y “climaterio masculino” se encuentran ampliamente difundidos en la cultura popular, son incorrectos, y no se corresponden con el lenguaje médico ni científico. Hace poco en EUA se intentó sustituirlos por las siglas ADAM (*Androgen-Deprived Aging Male*) y PADAM (*Partially Androgen-Deprived Aging Male*).¹⁵ En nuestra opinión ninguno de estos términos es adecuado por universalizar un cambio no universal y unirlo con *aging*, al que proponemos denominar “proceso de envejecimiento” por considerarlo un estado dinámico y modificable. Williams, en *The American Geriatric Society's*

Complete Guide to Aging & Health, define *aging* como “un proceso progresivo y predecible que comprende la evolución y maduración de los organismos vivos”.¹⁶ Como alternativa, proponemos que en nuestro idioma se llame a este período ProDAMa (Progresiva Disminución de Andrógenos Masculinos), que en forma dinámica evalúa los cambios hormonales del hombre y, buscar un término no médico para el público general que obvie las palabras andropausia, menopausia masculina y climaterio masculino.

Comúnmente se asocia a la T con la erección, y de ahí su empleo para conseguirla o mejorarla. Este pensamiento es usual entre el público general y muchos agentes de salud. Al respecto cabe destacar que en una encuesta que el autor realizó entre estudiantes de medicina de 5º y 6º años de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario en 1982-83, repetida en 1993-94, 50% atribuían a la T la causa de la “impotencia sexual”.¹⁷ Por otra parte, es conocida la conservación de las erecciones en algunos pacientes tratados por cáncer de próstata, que tienen bajísimos niveles de T.

Características de la Testosterona

En el varón mayor de 17 años los testículos secretan –en respuesta a pulsos de LH cada 60-90 minutos– 5-6 mg diarios de T que se convierte en los tejidos, por acción de la 5-alfa-reductasa y la aromatasas, en dihidrotestosterona (DHT) y estradiol, respectivamente.

La T circula en equilibrio en el plasma en distintas fracciones:

- no específica: ligada débilmente a la albúmina, ~60%
- específica: ligada fuertemente a la *sex hormone binding globulin* (SHBG), ~40%
- libre: ~2%.

Se denomina T biodisponible (TB) a la T libre (TL) más la ligada a la albúmina (TA); es aproximadamente 50% de la T plasmática total (TT), si bien sólo representa en forma parcial la T realmente disponible en las células de los tejidos específicos en los que puede ocurrir disociación de complejos de esteroides y proteínas y conversión de pro-hormonas inactivas en formas activas. Sin embargo existe fuerte evidencia que la TB representa la situación clínica con más precisión que la TT, ya que no depende de la concentración de las proteínas transportadoras.¹⁸

Se han utilizado distintos métodos para determinar la TL y TB. Para la TL el método de elección *in vivo* es la diálisis de equilibrio, mientras que la TB no ligada a la SHBG puede determinarse precipitando con sulfato de amonio la T ligada a la SHBG. Ambos métodos son largos y complejos, por lo que se han utilizado mediciones indirectas de la TL como el “índice de TL” = 100 T/SHBG (con valores expresados en unidades del Sistema Internacional), o en forma directa e imprecisa con un IRMA que registra cifras 5 veces menores a los de la diálisis de equilibrio y que debería descartarse totalmente como método diagnóstico.^{19,20}

La TB es hasta el momento el parámetro más preciso para el diagnóstico bioquímico del hipogonadismo masculino; combinando TT y SHBG a través de un calculador de la *International Society for Study of the Aging Male* (ISSAM), vía Internet puede obtenerse fácilmente su valor.²¹

En esta comunicación se utilizará como unidad de medida para la TT en forma indistinta ng/ml o nmol/l*.²²

Cambios hormonales con la edad

En 1.156 hombres del *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS) seguidos a lo largo de 7-10 años se encontró un lento y continuo descenso de la T, ascenso de LH, FSH, prolactina y DHT con descenso de DHEA, DHEAS, androstenediol, cortisol y estrona, además de aumento de la SHBG y cambios en la pulsatilidad de GnRH.²³

Estos cambios tienen amplias variaciones interindividuales por factores genéticos, índice de masa corporal, alcohol, tabaco y estrés. En el hombre de 75 años la TT llega al 60-70% de la del joven de 20-30 años, y la TB al 40%. Anualmente la TT descende 0,8%, la TL 1%, el androstenediol, el glucurónido de androstenediol, la androstenediona, la DHEA, la DHEAS y la prolactina 0.8, 0.6%, 1.3%, 3.1%, 2.2%, y 0.4% respectivamente, mientras que la FSH, la LH y la SHBG aumentan 1.9%, 1.3% y 1%, manteniéndose sin cambios la DHT, el estradiol y el cortisol. En estos resultados coinciden distintos autores.^{24,25}

Sin embargo, aproximadamente 20% de los hombres mayores de 70 años tienen niveles de T en el límite superior de los de 20-40 años, comprobándose recientemente que entre los 20 y 70 años el descenso de la TT se hace más pronunciado, pasando de 0,2 a 0,8% por año, lo mismo que para la TL (0,4-0,9% anual), correlacionándose positivamente ($P < 0.01$) con el índice de masa corporal (IMC) y los niveles de colesterol, triglicéridos y glucosa. Se han establecido niveles mínimos de TT de 3,1 ng/ml entre 20-29 años y 1,7 ng/ml en mayores de 70 años.²⁶ Barrett-Connor encontró los siguientes valores medios de TT a los 50-59 años y décadas sucesivas: 3,02; 3,05; 3,12; 3,06 ng/ml (sin diferencias significativas entre décadas); los respectivos valores medios de TB fueron 1,24; 1,06; 0,92; y 0,78 ng/ml ($p < 0,001$).^{27,28}

¿Quién es hipogonádico?

El diccionario Stedman define el hipogonadismo como: “función gonadal inadecuada, que se manifiesta por deficiencias en la gametogénesis y/o secreción de las hormonas gonadales”.²⁹

Existe acuerdo unánime en que, debido a la existencia de un ritmo circadiano y de amplias variaciones intraindividuales, la TT debe determinarse a la mañana y por lo menos 2 ó 3 veces. Las cifras para definir el hipogonadismo varían entre < 2 ng/ml ($< 6,5$ nmol/l) y 3,37 ng/ml (11,7 nmol/l) con valores “intermedios” de 2-3 ng/ml.^{21,30-34} Los síntomas no están relacionados con las cifras más elevadas de TT; se considera que comienzan cuando descende a 1,73 ng/ml (6 nmol/l).³¹

Síntomas de hipogonadismo

En el hipogonádico joven, la disminución de fuerza y masa muscular, energía laboral, pelo corporal y hematopoyesis, junto con menor deseo y actividad sexual, menos masa ósea, aumento de la grasa abdominal, declinación de la memoria, dificultades en la concentración y pérdida del sentido de bienestar general acompañan al déficit hormonal y son revertidos con la administración de T.^{35,36}

* Para convertir de ng/ml a nmol/l multiplicar por 3,47 (Ejs.: 2,88 ng/ml = 10 nmol/l; 0,57 ng/ml = 2 nmol/l).

El “hipogonadismo” del hombre mayor puede ser definido únicamente por signos objetivables, tales como disminución de la masa muscular y fuerza, pérdida de vello corporal, osteoporosis y aumento de la grasa central, mientras que otros síntomas como falta de deseo y libido, pérdida de memoria, dificultad de concentración e insomnio, por ser impresiones subjetivas, resultan difíciles de diferenciar de las que puede experimentar el hombre mayor eugonádico. Por otra parte reconoce origen multifactorial, acompañándose de disminución de todas las funciones fisiológicas, además de cambios endocrinos sistémicos, disminución de andrógenos gonadales y adrenales y de la hormona de crecimiento (GH).³⁷ Por otra parte, la disminución de masa muscular y densidad ósea (MO), consecuencia de menor actividad física, se puede revertir con ejercicios adecuados. En este sentido, un estudio reciente comprobó que seis meses de ejercicio podían modificar la declinación aeróbica en hombres de 50 años retornando a la capacidad cardiovascular que tenían 30 años antes.³⁸ Por lo tanto, relacionar directamente los síntomas del proceso de envejecimiento con las cifras de T resulta relativamente demostrable.

En resumen: el proceso de envejecimiento normal (*aging*) no es igual a enfermedad; sin embargo, de agregarse patologías y factores externos, puede transformarse en condición patológica.

La próstata y los andrógenos.

El crecimiento de la próstata en la pubertad es producido por los andrógenos. El déficit congénito de 5-alfa-reductasa inhibe la producción del principal metabolito de la T, la DHT, y ocasiona falta de desarrollo de la glándula y ausencia de toda patología: benigna o maligna.³⁹

En general el cáncer de próstata (CaP) no se desarrolla en un medio privado de andrógenos a los que necesita para crecer y suprimir la apoptosis. Sin embargo, parece haber un efecto dual, ya que hay evidencias, entre otras, de la supresión del tumor y de las células andrógeno-dependientes por acción de los andrógenos; además, la progresión del tumor o la formación de metástasis provocan cambios en el receptor androgénico (RA) lo que supone un posible efecto protector del mismo.⁴⁰ En el hombre hipogonádico la administración de T actuando a través del RA aumenta el volumen de la glándula.⁴¹ Para disminuir el posible riesgo del tratamiento con T se ha propuesto efectuar previamente punción-biopsia prostática.⁴²

Andrógenos y función sexual

Hasta ahora el rol de la testosterona en la actividad sexual del hombre mayor no está completamente definido. Los niveles de testosterona circulante del hombre mayor son muy superiores a los necesarios para la respuesta sexual normal.⁴³ Sin embargo la proporción de hombres refiriendo disfunción eréctil (DE) aumenta dramáticamente con la edad, de manera que el 50% de los hombres entre 50 y 70 años manifiestan padecerla.²³ Se calcula que 80% de los casos de DE tienen una causa médica como diabetes, enfermedad coronaria, alteraciones neurológicas (esclerosis múltiple y lesiones medulares), cirugía pelviana (prostatectomía) y traumas, aunque otros estudios relacionan la TB con el grado de DE y la edad.⁴⁴ Asimismo se ha señalado que la dificultad eréctil en el hombre mayor de 40 años debe ser tomada como centinela de otra enfermedad y puede sugerir la investigación de causas vasculares

(riesgo cavernoso = riesgo coronario).⁴⁵ En relación con la función sexual del hipogonádico joven los efectos de la T son espectaculares, pero dosis suprafisiológicas utilizadas como anticonceptivos en jóvenes sanos o en fisicoculturistas no aumentan en absoluto el desempeño sexual.⁴⁶

Andrógenos y hueso

Desde la temprana adultez el hombre experimenta reducción de su masa ósea (MO). Se estima que en EUA 2 millones tienen osteoporosis (especialmente en la cadera) y que aproximadamente 1 de cada 8 a los 50 años sufrirá una fractura en relación con esto. Los factores de riesgo para la osteoporosis incluyen: historia familiar, crecimiento insuficiente de la masa ósea en la infancia y adolescencia, fumar, excesiva ingesta de alcohol, falta de actividad física, utilización de corticoides, déficit de vitamina D por mala nutrición, ingesta inadecuada de calcio y niveles bajos de T.⁴⁷ Un ejemplo de la falta de T se observa en el CaP con bloqueo androgénico, donde se produce una rápida pérdida de MO, osteopenia y osteoporosis.^{48,49} Sin embargo el mecanismo subyacente a la pérdida ósea en el hipogonádico es incierto. Se sabe que el estradiol juega un rol fundamental en la MO y el remplazo con estradiol reduce la anomalía de MO en pacientes con cáncer de próstata tratados con GnRH.⁵⁰ En resumen, ambos tipos de esteroides sexuales –andrógenos y estrógenos–, que se encuentran reducidos en el hombre hipogonádico, tienen acción sobre el metabolismo óseo; al tratar los hombres con T, la T asciende, pero también aumenta el estradiol por la aromatización, haciendo más complicada la individualización de su acción.

Andrógenos adrenales y envejecimiento

La DHEA es la hormona que más desciende con la edad, y a los 75 años sólo 20% de los hombres tienen los mismos niveles del joven; aun con variaciones intraindividuales el descenso es muy significativo.²³ Hace pocos años la DHEA fue masivamente difundida y promocionada como la hormona de la juventud, aunque sus beneficios no fueron demostrados y su uso e indicación resultaron cuestionados, ya que el único efecto positivo se halló en los Addisonianos, en quienes mejoraba la sensación de bienestar.⁵¹

Receptores androgénicos y testosterona

El número de RA desciende con la edad, bastando niveles inferiores de T para su saturación; en consecuencia, el hombre mayor puede tener libido y actividad sexual satisfactoria con el 50% de las cifras de T del hombre joven. Por otra parte un nivel normal de T no es igual a resultado fisiológico normal, ya que el efecto biológico es producido por interacción del ligante con el receptor hormonal en presencia de coactivadores y coinhibidores.

Suplementación androgénica en el hombre mayor con niveles sub-normales de testosterona

Son muy pocos los estudios y el número de sujetos tratados se limita a pocos cientos. En hombres mayores en proceso de envejecimiento con T efectivamente disminuida, parece haber efecto beneficioso sobre la masa muscular, DMO, lípidos plasmáticos, sensibilidad a la insulina, humor, libido y sensación de bienestar, aunque no se registra ningún efecto por arriba de un determinado nivel.⁵² Los supuestos

beneficios sobre parámetros importantes como fracturas, caídas, infartos y mortalidad cardiovascular no han sido reportados.

Informe del *Institute of Medicine*

El IOM fue creado en 1970 por la Academia Nacional de Ciencias de EUA para asegurar los servicios de los miembros más destacados de distintas profesiones en la tarea de examinar las políticas relacionadas con la salud de la población. La actividad del Instituto está respaldada por la responsabilidad que tiene, otorgada por ley del Congreso, la Academia Nacional de Ciencias como consejera del gobierno federal y que por propia iniciativa puede actuar sobre asuntos relacionados con el cuidado, investigación y educación médica. El presidente del IOM es el Dr. Harvey V. Fineberg.

En 2002 el *National Institute on Aging* (NIA) y el *National Cancer Institute* (NCI) del NIH IOM un estudio para actualizar el conocimiento sobre los efectos de la administración de T al hombre mayor y recomendaciones para el diseño y control de ensayos clínicos con T.

El panel dijo que en el caso del hombre se debía tener en cuenta la experiencia del *Women's Health Initiative* (WHI). Este prolongado estudio comprobó, contrariamente a lo esperado, que la terapia hormonal de remplazo con estrógenos producía pocos efectos beneficiosos a la mujer postmenopáusica, aumentando por otra parte el riesgo de cáncer de mama y enfermedad tromboembólica. El informe final del IOM concluye: “Hasta que se establezca la eficacia y seguridad de la terapéutica con T en el hombre mayor, el comité considera que su uso está solamente indicado para lo admitido por la FDA (tratamiento del hipogonadismo) y que su uso en gran escala para prevenir futuras enfermedades o para aumentar la fuerza y la sensación de bienestar de hombres mayores saludables no está indicado. No obstante el creciente aumento de popularidad de los tratamientos con testosterona no hay datos suficientes que sugieran la eficacia de la testosterona en el hombre mayor que no alcance la definición clínica de hipogonadismo; además sus efectos sobre la próstata con posibilidades de cáncer exigen precaución para su uso masivo no terapéutico”. El IOM propuso al NIH iniciar la investigación sobre la T en el hombre mayor mediante estudios parciales (hueso, músculo, humor, etc.) de 1 a 2 años de duración y pocos cientos de voluntarios. De obtenerse resultados significativos, sugería continuar con un estudio denominado ESTEEM (*Efficacy and Safety of Testosterone in Elderly Men*) en 6,000 hombres mayores de 65 años rigurosamente seleccionados y bajos niveles de testosterona, que serán seguidos durante 7 años.⁵³

El futuro: los SARM

La T actúa por sí y por sus metabolitos, la DHT y el estradiol, sobre todos los RA, especialmente en los localizados en piel, próstata y genitales externos. La DHT estimula el crecimiento prostático benigno y eventualmente el carcinoma. Los moduladores específicos del RA (SARM) son andrógenos, órgano-selectivos, con capacidad para estimular exclusivamente el órgano blanco, por ej. hueso o músculo. El primer SARM conocido es la 17-alfa-metil,19-nortestosterona, que por no ser reducida por la 5-alfa-reductasa pero sí aromatizada por la aromatasa, resulta sólo 2 veces más activa en la próstata y 10 veces más en el resto de los tejidos. El futuro desarrollo de los SARM se basa en la presencia de RA (α y β) en distintos tejidos.⁵⁴

Conducta del hombre

El hombre acelera su envejecimiento biológico al adoptar comportamientos típicos como inhibir u ocultar todo signo de debilidad que, sumado a mayor mortalidad por cáncer, riesgo aumentado de enfermedades cardiovasculares, mayor índice de accidentes y suicidios, mayor consumo de alcohol y cigarrillos, y otras enfermedades y condiciones asociadas, acortan su expectativa de vida. A diferencia de la mujer no utiliza las propuestas, por otra parte no frecuentes, para cuidados y prevención de enfermedades, lo que hace que la detección casual de enfermedades sea menor.⁵⁵ Todo esto no explica la menor expectativa de vida del hombre aunque sí contribuye a disminuir su edad biológica. Se espera que en EUA y otros países la expectativa de vida antes del 2050 aumente a 87 años para las mujeres y a 83 para los hombres (actualmente 81 y 76, respectivamente) manteniéndose la diferencia entre ambos.

Modificar la dieta proveyendo ácidos grasos omega-3, restricción de sodio, abundantes frutas y vegetales y moderado uso del alcohol, acompañado de cambios en el estilo de vida, con ejercicio regular y control del sobrepeso, puede contribuir a reducir la diferencia con la mujer. Resulta muy importante iniciar los cambios en la edad media ya que una persona de 55 o más años tiene 90% de riesgo de desarrollar HTA y 9 de cada 10 personas de este grupo etáreo la padecerán, 50% de ellos en los próximos 10 años.

Como vimos más arriba, la actitud vital de la mayoría de los hombres gira alrededor del pene y la actividad sexual. En este sentido la diferencia en la actitud entre 1.000 hombres y mujeres hospitalizados por IAM interrogados sobre sus expectativas resulta ilustrativa: las mujeres querían conocer su TA, significado del dolor precordial y cuidados de su salud; los hombres, si el IAM alteraría su desempeño sexual.⁵⁶

Consideraciones finales

Resulta tentador atribuir los cambios que el paso de los años produce en el hombre de edad media a un descenso de las hormonas masculinas, aunque es muy poco lo que se ha podido probar fehacientemente. La disminución de la función testicular provoca en el hombre de 80 años un descenso de la TT y la TL al 25% y 50% de los niveles que tenía a los 20 años, pero establecer que los cambios biológicos puedan relacionarse con este descenso resulta problemático, ya que la coincidencia de los síntomas con una determinada concentración hormonal no necesariamente la señala como causa.

Por lo tanto, atribuir al déficit de T la reducción de la actividad sexual, la disminución de la masa muscular y la declinación de la mineralización del esqueleto que pueden suceder en el hombre mayor nos obliga a probar que la administración de T en dosis fisiológicas puede revertir esos procesos, y a esperar hasta que los estudios propuestos y en curso muestren resultados firmes. No conviene precipitarse en las conclusiones.^{31,57-59}

Debe recordarse por otra parte que los desórdenes endocrinos más comunes en las personas ancianas son dos enfermedades tratables, la diabetes y el hipotiroidismo, asociados con situaciones muy importantes y penosas, la soledad y la pobreza.

Conclusiones

- Los términos “andropausia”, “menopausia masculina” y “climaterio masculino” no corresponden al lenguaje médico ni científico. Las siglas ADAM y PADAM no son aceptables por expresarse en idioma extranjero y asociar el término *aging*, de difícil interpretación. Proponemos en cambio designar a este período de la vida del hombre como PRODAMA (**PRO**gresiva-**D**isminución de los **Andr**ógenos **MA**sculinos).
- En el hombre joven probadamente hipogonádico la administración de T (aprobada por la FDA) revierte los síntomas provocados por la falta de hormona.
- A partir de los 40 años se produce en la mayoría de los hombres un lento descenso de las hormonas sexuales, que con el correr de los años lleva a un hipogonadismo fisiológico.
- Los métodos habituales determinan con exactitud la T total pero no la TB (T libre + T ligada a la albúmina). En forma indirecta, mediante fórmulas complejas pero de fácil acceso, se puede dosar con precisión la TB y TL.
- En el hombre mayor no existen parámetros que se correspondan totalmente con el diagnóstico de hipogonadismo ya que frecuentemente los síntomas y signos que presenta no se asocian con cifras hormonales parcialmente disminuidas sino con factores de riesgo, que corregidos, revierten habitualmente la anormalidad. Además 20% de los hombres mayores de 70 años tienen cifras hormonales coincidentes con las del límite superior del adulto joven.
- Desde siempre se ha intentado recuperar la juventud y mejorar la función sexual del hombre mayor con el uso de T y sucedáneos. Sin embargo, no existe evidencia comprobada entre erección y niveles de T normales o levemente disminuidos.
- En el hombre mayor el diagnóstico de hipogonadismo se efectúa mediante los síntomas clínicos y de laboratorio requiriéndose tres determinaciones de T matutina con cifras que oscilan entre menos de 2 ng/ml y 3,5 ng/ml.
- No está suficientemente esclarecido el efecto que la T puede producir sobre la próstata (hiperplasia/cáncer) por lo que está desaconsejado su uso en forma indiscriminada.
- Una masiva difusión por los medios fomentando el uso de T en el hombre de edad media (sin diagnóstico preciso de hipogonadismo) ha producido un aumento espectacular de las prescripciones y enormes ganancias a los vendedores. Simultáneamente se ha generalizado su uso en hombres de todas las edades.
- El informe 2004 del IOM de la Academia de Ciencias de los EUA, elaborado a solicitud del NIH, desaconseja el uso de la T en el hombre mayor, ya que no están suficientemente probados los riesgos y beneficios de su administración.
- Es muy grande la responsabilidad que le puede corresponder al médico por los posibles efectos indeseados, producto de la indicación de T en forma indiscriminada a personas sin diagnóstico estricto de hipogonadismo.

(Recibido y aceptado: noviembre de 2004)

FERNANDO PREMOLI
Urólogo - Andrólogo

Miembro del Comité de Redacción
 de la Revista Médica de Rosario

Dirección postal: Ituzaingó 640, (2000) Rosario, SF
 Correo electrónico: fernandopremoli@argentina.com
 Internet: www.lalcecroario.org.ar/premoli.htm

Referencias

1. Gould DC, Petty R, Jacobs HS. *The male menopause - does it exist?* Brit Med J 320:858-61, 2000.
2. Heller CG, Myers GB. *The male climacteric, its symptomatology, diagnosis and treatment.* JAMA 126: 472-7, 1944.
3. Andrology Australia, the *Australian Center of Excellence in Male Reproductive Health* (www.andrologyaustralia.org).
4. Diario La Nación. *Ciencia/Salud* 06/08/2004.
5. Diario La Nacion. *Los médicos y los mercaderes.* 28/09/2004.
6. Bhasin S, Bagatell CJ, Bremner WJ, y col. *Issues in testosterone replacement in older men.* J Clin Endocrinol Metab 83:3435-48, 1998.
7. Bhasin S, Buckwalter JG. *Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not yet come.* J Andrology 22:718-31, 2001.
8. Bhasin S, Singh AB, Mac RP, y col. *Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan.* J Andrology 24:299-311, 2003.
9. Winters SJ. *Current status of testosterone replacement therapy in men.* Arch Fam Med 8:257-63, 1999.
10. Food and Drug Administration. *Skin patch replaces testosterone.* 2001.
11. http://www.fda.gov/fdac/departs/196_upd.html
12. Hoberman JM, Yesalis CE. *The history of synthetic testosterone.* Sci Am 272:76-81, 1995.
13. Brown-Séguard CE: *Note on the effects produced on man by subcutaneous injection of a liquid obtained from the testicles of animals.* Lancet 2:105-7, 1889.
14. Cusson AJ, Bhagat CI, Fletcher SJ, Walsh JP. *Brown-Séguard revisited: a lesson from history on the placebo effect of androgen treatment.* Med J Australia 177:678-9, 2002.
15. Malmström BG, Andersson B. *The Nobel Prize in Chemistry: the development of modern Chemistry.* 2003. Available: <http://www.nobel.se/chemistry/articles/malmstrom/index.html>
16. Morales A, Heaton JP, Carson CC 3rd. *Andropause: a misnomer for a true clinical entity.* J Urol 163:705-12, 2000.

17. Williams MEJ. *American Geriatric Society*
<http://www.americangeriatrics.org/products/pubbook.shtml>
18. Premoli F. *Sexualidad en estudiantes de Medicina*. Rev Méd Rosario 64:9-17, 1998.
19. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. *A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum*. J Clin Endocrinol Metab 84:3666-72, 1999.
20. Rosner W. *An extraordinarily inaccurate assay for free testosterone is still with us*. J Clin Endocrinol Metab 86:2903, 2001.
21. Rosner W. *Errors in the measurement of plasma free testosterone*. J Clin Endocrinol Metab 82:2014-5, 1997.
22. Vermeulen A. *Commentary: Androgen replacement therapy in the aging male – A critical evaluation*. J Clin Endocrinol Metab 86:2380-90, 2001.
23. JAMA 2001. *Système International (SI) Conversion Factors for Selected Laboratory Components*.
http://jama.amaassn.org/content/vol290/issue1/images/data/125/DC6/auinst_si.dtl
24. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, y col. *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 87:589-98, 2002.
25. Ferrini RL, Barrett-Connor E. *Sex hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men*. Am J Epidemiol 147:750-4, 1998.
26. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, y col. *Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging*. J Clin Endocrinol Metab 86:724-31, 2001.
27. Schatzl G, Madersbacher S, Temml C, y col. *Serum androgen levels in men: impact of health status and age*. Urology 61:629-33, 2003.
28. Barrett-Connor E, Von Muhlen DG, Kritiz-Silverstein D. *Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study*. J Clin Endocrinol Metab 84:573-7, 1999.
29. Barrett-Connor E, Mueller JE, von Muhlen DG, y col. *Low levels of estradiol are associated with vertebral fractures in older men, but not women: the Rancho Bernardo Study*. J Clin Endocrinol Metab 85:219-23, 2000.
30. Stedman. *Diccionario de Ciencias Médicas*; 25ª edición. Panamericana; Buenos Aires, 1990. P 714.
31. Endocrine Society's Second Annual Andropause Consensus Meeting (Endocrine Society, 2002)
32. Christ-Crain M, Mueller B, Gasser TC, y col. *Is there a clinical relevance or partial androgen deficiency of the aging male?* J Urol 172:624-7, 2004.
33. Snyder PJ. *Hypogonadism in elderly men – What to do until the evidence comes*. N Engl J Med 350:440-2, 2004
34. American Association of Clinical Endocrinologists. *Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients – 2002 update*. Endocr Practice 8:439-56, 2002.
35. Anónimo: *Australia pharmaceuticals benefit schemes*. Med J Australia 180:529-35, 2004.
36. Wang C, Alexander G, Berman N, y col. *Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men. A clinical research center study*. J Clin Endocrinol Metab 81:3578-83, 1996.

37. Wang C, Swedloff RS, Iranmanesh A, y col. *Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. Testosterone Gel Study Group.* J Clin Endocrinol Metab 85:2839-53, 2000.
38. Toogood AA, O'Neill PA, Shalet SM. *Beyond the somatopause: growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years.* J Clin Endocrinol Metab 81:460-5, 1996.
39. McGuire DK, Levine BD, Williamson JW, y col. *A 30-year follow-up of the Dallas Bed Rest and Training Study.* Circulation 104:1358-66, 2001.
40. Imperato-McGinley J. *Reductase deficiency in man.* Prog Cancer Res Ther 31:491, 1984.
41. Yuan S, Trachtenberg J, Mills GB, y col. *Androgen-induced inhibition of cell proliferation in an androgen-insensitive prostate cancer cell line (PC-3) transfected with a human androgen receptor complementary DNA.* Cancer Res 53:1304-11, 1993.
42. Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E. *Prostate volume and growth in testosterone-substituted hypogonadal men are dependent on the CAG repeat polymorphism of the androgen receptor gene: a longitudinal pharmacogenetic study.* J Clin Endocrinol Metab 88:2049-54, 2003.
43. Rhoden EL, Morgentaler A. *Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring.* N Engl J Med 350:482-92, 2004.
44. Buena F, Peterson MA, Swerdloff RS, y col. *Sexual function does not change when serum testosterone levels are pharmacologically varied within the normal male range.* Fertil Steril 59:1118-23, 1993.
45. Tsujimura A, Matsumiya K, Matsuoka Y, y col. *Bioavailable testosterone with age and erectile dysfunction.* J Urol 170:2345-7, 2003.
46. Barrett-Connor E, Khaw KS. *Endogenous sex hormone levels and cardiovascular disease in men. A prospective population based study.* Circulation 78:539-43, 1998.
47. Conway AJ, Handelsman DJ, Lording DW, y col. (on behalf of the Endocrine Society of Australia). *Use, misuse and abuse of androgens. The Endocrine Society of Australia consensus guidelines for androgen prescribing.* Med J Australia 172:220-4, 2000.
48. National Institute of Arthritis, Musculoskeletal System, and Skin (NIAMS). *The 2004 Surgeon General's Report on Bone Health and Osteoporosis.* www.surgeongeneral.gov/library/bonehealth/
49. Smith MR. *Diagnosis and management of treatment-related osteoporosis in men with prostate carcinoma.* Cancer 97(3 Suppl):789-95, 2003.
50. Oefelein MG, Ricchuiti V, Conrad W, y col. *Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer.* J Urol 166:1724, 2001.
51. Khosla S, Melton LJ 3rd, Riggs BL. *Clinical review 144: estrogen and the male skeleton.* J Clin Endocrinol Metab 87:1443-50, 2003.
52. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SSC. *Effect of replacement dose of DHEA in men and in women of advancing age.* J Clin Endocrinol Metab 78:1360-7, 1994.
53. Gray A, Berlin JA, McKinlay JB, Longcope C. *An examination of research design effects on the association of testosterone and male aging: results of a meta-analysis.* J Clin Epidemiol 44:671-84, 1991.
54. Liverman CT, Blazer DG, eds. *Testosterone and aging; Clinical research directions.* National Academies Press; Washington DC, 2004

55. Negro-Vilar A. *Selective androgen receptor modulators (SARMs): a novel approach to androgen therapy for the new millennium*. J Clin Endocrinol Metab 84:3459-62, 1999.
56. Premoli F, Bragagnolo J, Domínguez E, y col: *PSA en 326 concurrentes a la Primera Semana de la Salud del Hombre y su Próstata - Mayo 1998, Va. Gdor. Gálvez (SF), y su relación con distintas variables*. Comunicación al Congreso Argentino de Urología. Buenos Aires, 2001.
57. USA Today. May 24, 2004.
58. Barrett-Connor E, Bhasin S. *Time for (more research on) testosterone*. J Clin Endocrinol Metab 89:501-2, 2004.
59. Loughlin KR. *Testosterone replacement therapy. A rush to judgment?* J Urol 172:827-8, 2004.