

IMPLICACIONES FISIOPATOLOGICAS Y CLINICAS DE LA ANDROPAUSIA O SINDROME DE DEFICIENCIA ANDROGENICA EN EL VARON ANCIANO

JUAN J. DÍEZ

INTRODUCCION

Todos los sistemas hormonales del organismo experimentan una serie de cambios a medida que progresa el envejecimiento (1). De ellos, el más conocido y estudiado es, sin duda, el climaterio o deficiencia de estrógenos en las mujeres, que se acompaña de un cortejo sintomático fácilmente reconocible y para el que existen en la actualidad tratamientos sustitutivos seguros y de gran efectividad clínica. Sin embargo, el agotamiento funcional del eje hipófiso-gonadal en el varón no ha sido tan estudiado, aunque en fechas recientes se han obtenido importantes avances tanto en lo que se refiere a la definición de un posible síndrome de deficiencia androgénica en el varón o andropausia, como a su posible tratamiento mediante sustitución hormonal con diversos derivados de la testosterona.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL EJE HIPOFISO-GONADAL

El envejecimiento humano normal se acompaña de múltiples cambios generales entre los que se encuentra la disminución de la sensación general de bienestar, de la potencia y la actividad sexual, reducción de la libido, reducción de la pilosidad sexual, disminución de la masa magra, aumento de la masa adiposa, pérdida de masa ósea, insomnio, irritabilidad y disminución de algunas capacidades cognitivas (2). Además, con la edad se produce un descenso fisiológico en la producción de hormonas gonadales y de hormona del crecimiento, con los consiguientes efectos sobre la composición corporal (tabla 1). Resulta francamente llamativo que muchos de los cambios que suceden en el envejecimiento humano son parecidos a los que se presentan en personas jóvenes con hipogonadismo, por lo que se ha especulado con la posibilidad de que el declinar fisiológico del eje hipófiso-gonadal que se presenta habitualmente en los varones podría ser responsable, al menos en parte, de algunos de los cambios propios de la senectud (3).

La pérdida de función gonadal en los varones ha recibido diversos nombres, algunos utilizados por analogía con la menopausia femenina, tales como andropausia,

	<i>Deficiencia de GH</i>	<i>Deficiencia de androgenos</i>	<i>Deficiencia de estrógenos</i>
Masa corporal magra	↓	↓	=
Masa y fuerza musculares	↓	↓	=
Masa adiposa	↕	↕	=
Masa ósea	↓	↓	↓

Símbolos: ↑, aumento; ↓, disminución; =, sin efecto

TABLA 1. *Cambios asociados a las deficiencias hormonales propias del envejecimiento: estrógenos, andrógenos y hormona del crecimiento (GH).*

climaterio masculino, menopausia masculina o viropausia. El término que parece más adecuado y el que más se ha usado en la literatura científica reciente ha sido el de deficiencia androgénica en el varón anciano, término que utilizaremos aquí.

CAMBIOS EN LA PRODUCCION DE TESTOSTERONA

Es un hecho probado desde hace años que a medida que se envejece las concentraciones séricas de testosterona se van reduciendo (4-6), y que esta reducción se acompaña de cambios que afectan a toda la producción esteroidea del varón (tabla 2). La tasa de reducción de los niveles de testosterona es variable, aunque, en líneas generales, se estima en aproximadamente un 1-2% por año a partir de los 30 años (7). La disminución en los niveles de testosterona sigue un curso aproximadamente paralelo a los cambios fisiológicos que se asocian con el envejecimiento. Desde un punto de vista bioquímico se caracteriza por un descenso de la testosterona sérica total, así como de la testosterona libre, junto con una pérdida del ritmo circadiano de testosterona. En este sentido se ha podido demostrar en fechas muy recientes que los varones jóvenes presentan un máximo de secreción nocturna de testosterona de forma más temprana que los varones de más edad y que la secreción nocturna total de testosterona es significativamente mayor en los jóvenes (8).

La reducción de los niveles de testosterona libre es más marcada que la de testosterona total. Ello es consecuencia del aumento que se produce con los años en la síntesis de globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG), con lo cual se incrementa la capacidad del plasma para transportar testosterona ligada. La testoste-

- Descenso de testosterona total
- Descenso de testosterona libre
- Pérdida del ritmo circadiano de testosterona
- Aumento de SHBG
- Atenuación de la respuesta testicular a hCG
- Descenso de DHEA y S-DHEA
- Descenso de pregnenolona
- Descenso de androstendiona
- Descenso o no cambios en dihidrotestosterona
- Cambios mínimos en estradiol y estrona

Abreviaturas: SHBG, globulina transportadora de esteroides sexuales; hCG, gonadotropina coriónica humana; DHEA, dehidroepiandrosterona; S-DHEA, sulfato de DHEA.

TABLA 2. *Modificaciones hormonales que acompañan al envejecimiento en el varón.*

rona biodisponible está constituida por la hormona libre más la ligada a albúmina, y representa, por tanto, la testosterona no ligada a SHBG, cuyos niveles también se encuentran reducidos en varones ancianos (9). La causa del aumento en la síntesis de SHBG no se conoce con exactitud, aunque es posible que esté implicada la reducción de los niveles de hormona del crecimiento que generalmente se produce en la senectud (10).

Los cambios mencionados no parecen debidos a una aceleración del aclaramiento de la testosterona, ya que éste se encuentra disminuido en ancianos. Por el contrario, con la edad se produce una reducción del tamaño y peso testiculares. La perfusión del testículo también se ha encontrado reducida en personas mayores. Además, se produce una disminución del número de células de Leydig y una reducción de la actividad de las enzimas de la vía sintética de la testosterona. La disminución en el número y funcionalidad de las células de Leydig se traduce en una reducción de las respuestas de secreción de testosterona al estímulo con gonadotropina coriónica (4).

Los cambios en la producción de testosterona no se presentan de forma aislada. Muchos otros esteroides se alteran con la edad (tabla 2). Es conocida la participación de los esteroides de origen suprarrenal en el contenido total de andrógenos circulantes y en el mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios masculinos. Además, la dehidroepiandrosterona (DHEA) puede ser convertida en testosterona, por la vía de la androstendiona, por la enzima 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa localizada en tejidos periféricos como el hígado o el tejido adiposo. Pues bien, con el envejecimiento se produce un progresivo descenso en la producción suprarrenal de DHEA y su sulfato, así como de androstendiona. Este descenso de los andrógenos suprarrenales, que se conoce también con el nombre de «adrenopausia» (11), puede contribuir a la reducción de la disponibilidad androgénica total en el varón anciano (12). Las concentraciones de dihidrotestosterona también se reducen ligeramente o permanecen sin cambios (4). Por el contrario, se detectan cambios mínimos en los niveles de estradiol y estrona. Los cambios en algunos de los esteroides suprarrenales también se han implicado como partícipes en el proceso normal de envejecimiento. La DHEA puede convertirse en andrógenos activos como testosterona y dihidrotestosterona en los tejidos periféricos, sin que se produzca un paso de éstos al plasma. El significado fisiológico de esta síntesis local de andrógenos no es bien conocido, por lo que hoy en día no puede precisarse el papel que podría representar una reducción de las concentraciones de DHEA en el proceso de la deficiencia androgénica del varón anciano.

La reducción en la función androgénica presenta una gran variabilidad entre los individuos. Se ve influenciada de forma incuestionable por factores genéticos. Se calcula que el 60% de la variabilidad de las concentraciones de testosterona y el 30% de la correspondiente a SHBG puede deberse a factores genéticos (13). La obesidad puede producir una reducción de la concentración de testosterona libre. Existen también variaciones estacionales de testosterona que se deben tener en cuenta cuando se estudia una población anciana. La dieta, el tabaquismo y el abuso de alcohol y drogas también producen cambios en las concentraciones de andrógenos. La práctica de deporte y el ejercicio físico también pueden modificar los niveles de andrógenos y de SHBG. Por otro lado, la depresión, el estrés, las enfermedades crónicas y el uso de medicamentos frecuentes en la población anciana suelen asociarse a un cierto grado de hipogonadismo hipogonadotrópico (14).

CAMBIOS EN LA SECRECIÓN DE GONADOTROPINAS

La disminución de las concentraciones de testosterona induce, en condiciones normales, un incremento en la secreción de hormona luteinizante (LH) por las células gonadotropas hipofisarias por un mecanismo de retroalimentación negativa. Sin embargo, el declive de la producción androgénica en sujetos ancianos se acompaña de concentraciones inadecuadamente normales o de elevaciones modestas de LH, incluso en varones con niveles de testosterona francamente reducidos (tabla 3). La respuesta de gonadotropinas al estímulo con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) suele ser normal, aunque algunos estudios han mostrado que estas respuestas disminuyen con la edad.

El patrón circadiano de secreción de LH se pierde con el envejecimiento. La frecuencia de los pulsos de secreción permanece normal. Sin embargo, la frecuencia de los pulsos de alta amplitud, así como la amplitud total de los pulsos y el área total bajo la curva de secreción de LH se encuentran significativamente reducidos en el varón anciano (4). Esta alteración en los pulsos de secreción de LH parece debida a una reducción en la liberación de GnRH hipotalámica. En los varones mayores de 60 años se ha detectado también una mayor sensibilidad a la supresión de gonadotropinas inducida por la testosterona. Todo ello parece indicar, por tanto, que existe una situación de hipogonadismo hipogonadotrópico relativo.

Con la edad se produce también un incremento en el tono de los opiáceos endógenos. Estos mediadores suprimen la liberación de GnRH y de LH, por lo que el incremento de su producción podría explicar en parte el decremento en la secreción gonadotropa. En sujetos muy ancianos el tono de opiáceos endógenos se reduce, lo que explicaría la elevación de LH que puede presentarse en estos casos. La elevación de hormona folículo-estimulante (FSH) es algo más rápida que la de LH. El aumento de FSH es un reflejo de la reducción en la función tubular testicular, esto es, del descenso del número de células de Sertoli y de la reducción en la producción de inhibina.

En resumen, la deficiencia androgénica en los varones ancianos parece responder a un origen combinado, tanto testicular como hipotalámico, manifestados por una pérdida de función de la célula de Leydig y una disfunción hipotalámica caracterizada por una menor liberación de GnRH. Las tablas 2 y 3 resumen los cambios hormonales y neuroendocrinos que tienen lugar en el envejecimiento humano normal.

EFFECTOS DE LA DEFICIENCIA DE TESTOSTERONA EN ANCIANOS

La reducción progresiva de la producción androgénica se acompaña de modificaciones metabólicas, físicas y psicológicas que aparecen resumidas en la tabla 4. La libido y la actividad sexual se reducen con la edad de un modo aproximadamente paralelo al de la reducción de las concentraciones de testosterona. No obstante, muchos factores no hormonales, tales como la presencia de enfermedades, el uso de fármacos o factores psicológicos, influyen en el descenso de la actividad sexual de los varones ancianos. Algunos autores, aunque no todos, han encontrado una correlación entre la actividad sexual y las concentraciones de testosterona libre. Los efectos de la deficiencia androgénica y del tratamiento sustitutivo con testosterona sobre la poten-

-
- Pérdida del ritmo circadiano de LH
 - Elevaciones ligeras de LH, incluso en varones con niveles bajos de testosterona
 - Atenuación de la respuesta hipofisaria a GnRH
 - Alteración en la dinámica de secreción de GnRH
 - Fracaso del hipotálamo para generar pulsos de secreción de GnRH de suficiente amplitud:
 - mayor sensibilidad a la supresión de testosterona
 - aumento de la supresión de LH por opioides endógenos
 - Situación de hipogonadismo hipogonadotrópico relativo
-

Abreviaturas: LH, hormona luteinizante; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas.

TABLA 3. *Alteraciones neuroendocrinas que acompañan al envejecimiento en el varón.*

cia sexual están menos claros. La prevalencia de disfunción eréctil se incrementa significativamente con la edad; sin embargo, es bien conocido que la deficiencia androgénica es una causa rara de impotencia, que generalmente se produce por causas no hormonales, tales como aterosclerosis o polineuropatía (15).

La tumescencia peneana nocturna y las erecciones matutinas espontáneas se consideran fenómenos dependientes de los andrógenos, ya que se afectan en el hipogonadismo y mejoran con el tratamiento sustitutivo androgénico. Las erecciones en respuesta a estímulos visuales no son dependientes de andrógenos y no mejoran con el tratamiento sustitutivo. Por tanto, la participación de los andrógenos en el proceso de la erección no está plenamente aclarada, aunque es muy verosímil una actuación a través de la síntesis de óxido nítrico (16). Un reciente estudio ha demostrado que varones ancianos sanos presentan un descenso en la frecuencia, duración y grado de los episodios de erecciones nocturnas con respecto a lo observado en varones jóvenes (17). Además estas alteraciones eran más marcadas en los ancianos que presentaban una reducción de la testosterona sérica. Estos cambios eran parcialmente reversibles

-
- Cambios en la función sexual:
 - Disminución de libido
 - Disminución de actividad sexual
 - Cambios en las funciones superiores:
 - Descenso de habilidades cognitivas
 - Disminución de memoria y percepción espacial
 - Cambios en el humor
 - Depresión, irritabilidad
 - Cambios en la composición corporal
 - Reducción de proteínas musculares
 - Reducción de masa y fuerza musculares
 - Aumento de masa adiposa
 - Acúmulo de grasa visceral
 - Reducción de la densidad y masa óseas
 - Descenso de la concentración de hemoglobina
 - Otros cambios metabólicos
 - Cambios aterogénicos en el perfil lipídico
 - Resistencia a la insulina
 - Aumento del riesgo cardiovascular
 - Aumento de la producción de leptina
-

TABLA 4. *Cambios generales producidos por la deficiencia de testosterona en el varón.*

con tratamiento androgénico, lo que sugiere que el hipoandrogenismo del varón anciano ejerce cierta influencia en los mecanismos de la erección.

Con el envejecimiento se produce un deterioro de algunas funciones superiores, tales como las habilidades cognitivas, memoria y percepción espacial (18,19). Se ha encontrado una correlación entre la testosterona biodisponible y la pérdida de facultades cognitivas que se produce en los varones (6). Un estudio prospectivo longitudinal a lo largo de una media de 10 años realizado en más de 400 varones demostró que las concentraciones más elevadas de testosterona libre se asociaban con mejores puntuaciones en los tests que evaluaban la memoria visual y verbal, y las funciones visuoespacial y visuomotora, así como con una reducción en la tasa de pérdida de memoria visual. Los hombres con niveles de testosterona clasificados como hipogonadales presentaron menores puntuaciones en las mediciones de memoria y capacidad visuoespacial, así como una mayor tasa de pérdida de memoria visual (20). Estos resultados sugieren una relación entre las concentraciones de testosterona libre circulante y áreas específicas de funciones cognitivas en los varones. Estos hallazgos clínicos, junto con datos de experimentación animal que muestran que la administración de testosterona puede revertir la pérdida de memoria y el exceso de síntesis de amiloide, sugieren un posible papel de la deficiencia androgénica en la génesis del descenso de función cognitiva que se produce en el hombre con la edad. La reducción de la concentración de testosterona en ancianos también se ha asociado con síntomas de la esfera afectiva, tales como cambios en el humor, depresión, irritabilidad, tristeza y nerviosismo. Un reciente estudio ha mostrado que las concentraciones de testosterona total eran inferiores en un grupo de varones ancianos con trastornos distímicos en comparación con un grupo control, lo que sugiere que la distimia del varón anciano puede tener relación con la hipofunción androgénica (21). Por otro lado, la relación entre la deficiencia androgénica y la depresión no ha sido completamente aclarada hasta la fecha (22); no obstante, algunos ensayos clínicos de reciente publicación sugieren que el tratamiento a corto plazo con testosterona es eficaz y seguro en grupos seleccionados de ancianos con depresión (23).

Los cambios en la composición corporal asociados al envejecimiento también se han relacionado con la pérdida de función gonadal. Los ancianos sanos presentan una reducción de masa y fuerza musculares en los que la deficiencia de testosterona desempeña un papel patogénico (24,25). En efecto, la deficiencia androgénica en ancianos se acompaña de una reducción en la síntesis de proteínas musculares y se asocia a una reducción de la fuerza muscular. Se ha demostrado una correlación entre masa muscular y testosterona libre (26,27). El incremento de la masa adiposa que se produce en las personas mayores se encuentra también relacionado con el descenso de la concentración de testosterona. El acúmulo de grasa es fundamentalmente a expensas de grasa visceral. A su vez el acúmulo de grasa visceral se relaciona con la resistencia a la insulina y cambios aterogénicos en el perfil lipídico.

Estudios epidemiológicos, tanto transversales como longitudinales, han mostrado que los niveles de leptina se elevan con la edad en el varón (28). Además, hay correlación entre el aumento de leptina y el descenso de testosterona (26). El tratamiento con testosterona produce un descenso de los niveles de leptina tanto en jóvenes y como en ancianos (29). Estos datos sugieren un cierto papel para la testosterona como regulador de la producción de leptina por el adipocito.

La masa ósea disminuye con la edad en ambos sexos, aunque en los varones el desarrollo de osteoporosis es más lento que en las mujeres. La testosterona parece desempeñar un papel en el mantenimiento de la masa ósea, aunque su importancia es bastante menor que la de los estrógenos. No obstante, se considera que los niveles bajos de testosterona son un factor de riesgo para la presentación de fracturas (30). Los estudios epidemiológicos longitudinales han podido comprobar que en los varones se produce una pérdida de masa ósea con la edad (31), y que la edad y la testosterona se correlacionan con la pérdida de hueso en el varón (32,33).

El hombre experimenta también un descenso del hematocrito con la edad. Se calcula que los ancianos presentan una media de pérdida de concentración de hemoglobina de unos 2 g/dl. Este cambio es reversible con tratamiento androgénico. La aterosclerosis y la enfermedad coronaria son más frecuentes en los varones que en las mujeres en edad fértil, por lo que se ha considerado que los andrógenos podrían incrementar el riesgo cardiovascular. Sin embargo, casi todos los estudios epidemiológicos han mostrado una correlación inversa entre niveles de testosterona y perfil lipídico aterogénico, aterosclerosis o grado de estenosis coronaria (24,35). El estudio de Rotterdam también demostró que existía una asociación inversa entre las concentraciones de testosterona y la aterosclerosis aórtica en varones (36). En un estudio reciente, los niveles de testosterona se relacionan de forma inversa con el grosor de la íntima-media de la arteria carótida (37). Los bajos niveles de testosterona se han asociado a un perfil lipídico desfavorable, mayor grado de aterosclerosis y aumento del riesgo de cardiopatía (38). Además los niveles bajos de testosterona se asocian a un acúmulo de grasa visceral, lo que constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente. Los estudios en animales de experimentación han mostrado que la testosterona produce vasodilatación coronaria por liberación de óxido nítrico (39).

En síntesis, el descenso de la producción de testosterona que se produce en los ancianos parece participar en muchos de los cambios que acompañan al envejecimiento humano normal, principalmente los referidos a las alteraciones de la composición corporal y a la esfera sexual. Otras hormonas, de modo muy característico la hormona del crecimiento, y factores no hormonales se encuentran también implicados en estos cambios.

¿SE PRODUCE SIEMPRE LA ANDROPAUSIA?

Aunque la mayoría de los autores opinan que no existe una *andropausia* masculina equivalente a la menopausia femenina, sí parece claro el hecho de que la función gonadal en el varón decae con la edad y que muchos de los signos y síntomas que pueden apreciarse en varones ancianos son muy parecidos a los que se observan en varones jóvenes con hipogonadismo (14,40). Sin embargo, la reducción de la concentración de testosterona suele ser lenta e incompleta, presenta una amplísima variabilidad interindividual y se afecta en gran medida por diversas enfermedades y medicamentos (41,42).

Una de las razones por las que parece inapropiado utilizar los términos *climaterio masculino* o *menopausia masculina* es el hecho de que, así como en las mujeres con ciclos menstruales regulares el cese de la función ovárica es inevitable y universal, en los varones, por el contrario, el cese de la producción androgénica no siempre se

presenta ni se acompaña de un conjunto de signos y síntomas tan característicos como los que suceden en la menopausia femenina. De hecho, al contrario de lo que sucede en las mujeres, en los varones no se presenta una detención súbita, sino más bien gradual, de la función gonadal. También, a diferencia de lo que sucede en las mujeres, los varones ancianos pueden mantener su fertilidad hasta edades muy avanzadas. No obstante, en términos generales, la fertilidad también se reduce con los años. Se produce una disminución del volumen de eyaculado y de la frecuencia de eyaculación. Estos cambios se acompañan de una moderada disminución del porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales y de espermatozoides móviles. Sin embargo, la capacidad de fecundación de los espermatozoides de los varones ancianos parece mantenerse, por lo que la reducción en la fertilidad se ha achacado a un descenso en la actividad sexual más que a un deterioro en la calidad del semen (43,44).

DIAGNOSTICO CLINICO DE LA DEFICIENCIA ANDROGENICA EN EL VARON ANCIANO

A la vista de los anteriores fenómenos, podemos considerar el síndrome de la deficiencia androgénica en el varón anciano como un conjunto de alteraciones en la esfera física e intelectual que se correlacionan con el declive de la producción androgénica y que pueden, a su vez, corregirse mediante una adecuada sustitución androgénica (9,45). Las manifestaciones clínicas, que se detallan en la tabla 5, son sutiles y variables, su comienzo es insidioso y su progresión lenta (41,42).

El diagnóstico clínico de esta entidad no es fácil, ya que muchos de los cambios pueden ser considerados como consecuencias propias e inevitables del envejecimiento normal. Algunos de los signos y síntomas que se recogen en la tabla 5 son fáciles de identificar (cambios en composición corporal, regresión de algunos caracteres sexuales secundarios), sin embargo algunos otros, como la disminución de la libido o de la sensación de bienestar, son difíciles de poner de manifiesto. Es preciso señalar, además, que este síndrome no se caracteriza sólo por una deficiencia en la producción de andrógenos, sino que con frecuencia existen otras deficiencias hormonales asociadas, fundamentalmente de hormona del crecimiento, melatonina, y DHEA. Este hecho puede añadir un factor de confusión al diagnóstico, ya que algunos de los síntomas de la deficiencia androgénica se producen también en estas otras deficiencias hormonales (tabla 1). El ejemplo más claro lo constituye la deficiencia de hormona del crecimiento en la que se producen, entre otras alteraciones, una disminución de la

-
- Disminución del deseo sexual
 - Reducción de la capacidad eréctil
 - Cambios en el humor
 - Descenso en la actividad intelectual
 - Astenia, depresión, mal humor
 - Disminución de masa magra
 - Reducción de masa y fuerza musculares
 - Aumento de grasa visceral
 - Reducción del vello corporal
 - Reducción en la densidad mineral ósea
-

TABLA 5. *Deficiencia androgénica en ancianos: diagnóstico clínico*

masa magra, con reducción de la masa y fuerza musculares, aumento de la masa adiposa y reducción de la densidad mineral ósea.

DIAGNOSTICO BIOQUIMICO

El diagnóstico bioquímico de la deficiencia de testosterona en el anciano se enfrenta con el arduo problema de la reducción fisiológica de la producción de esta hormona y la disminución del estado de salud general que también se produce de forma paralela al declinar de la producción androgénica (46). Unos valores de referencia fijos y no ajustados podrían conducir a diagnósticos erróneos en el anciano, por lo que se hace necesario establecer unos valores de referencia válidos en este grupo de población.

Es evidente que sólo los varones con niveles de testosterona claramente disminuidos serán candidatos para un tratamiento sustitutivo androgénico. Pero precisar cuáles son los valores normales de las concentraciones de andrógenos teniendo en cuenta la edad del sujeto y otros factores clínicos que puedan afectar al eje gonadal no es tarea fácil. En la actualidad no existen criterios diagnósticos claros para el diagnóstico de la deficiencia androgénica en el varón anciano, puesto que no se ha definido un valor umbral de concentración de testosterona que pueda servir de referencia. Es más, cuando se habla de normalidad o anormalidad de la concentración de testosterona se toman habitualmente como referencia los valores obtenidos en varones jóvenes y este criterio puede no ser completamente válido en las personas mayores (47).

Se calcula que aproximadamente el 25% de los varones mayores de 75 años presentan concentraciones séricas de testosterona claramente por debajo del límite inferior de la normalidad según la referencia de concentraciones obtenida en sujetos jóvenes, es decir, presentaría niveles androgénicos sugestivos de hipogonadismo. En términos generales, una concentración de testosterona total inferior a 200 ng/dl es claramente anormal a cualquier edad y puede considerarse diagnóstica de hipogonadismo. Unos valores entre 200 y 350 ng/dl, en el seno de un cuadro clínico compatible, pueden considerarse también altamente sugestivos de hipogonadismo. En estos casos, y dado que la testosterona total puede estar influenciada por los cambios que se producen en la concentración de SHBG, estaría indicada la cuantificación de testosterona libre o de testosterona biodisponible. La primera de ellas representa la fracción de testosterona no ligada a proteínas, que constituye un 1-2% de la hormona total. La testosterona biodisponible, que tal vez sea el mejor parámetro estimador de la función del eje gonadal en varones ancianos, está formada por la testosterona libre más la ligada a albúmina (48). El criterio utilizado como umbral para el diagnóstico de la deficiencia androgénica en estos casos ha sido algo arbitrario y variable según los autores (49), aunque suele ser válido tomar como valor límite el percentil 2.5 correspondiente a la distribución de testosterona libre o biodisponible en varones jóvenes.

Una vez que se ha confirmado la situación de hipogonadismo es recomendable efectuar una determinación de FSH, LH y prolactina. En función de las concentraciones de gonadotropinas el hipogonadismo podrá clasificarse como primario o de origen testicular, o secundario o de origen hipotálamo-hipofisario. Las exploraciones diagnósticas posteriores se encaminarán en función de estos resultados. La determinación

de prolactina es útil, ya que permite descartar fácilmente la existencia de hiperprolactinemia, una causa tratable de hipogonadismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Perry HM III. The endocrinology of aging. *Clin Chem* 1999; **45**: 1369-1376.
2. Lamberts SW. The endocrinology of gonadal involution: menopause and andropause. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; **64**:77-81.
3. Juul A, Skakkebaek NE. Androgens and the ageing male. *Hum Reprod Update* 2002; **8**: 423-433.
4. Vermeulen A. Androgens in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; **73**: 221-224.
5. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; **73**: 1016-1025.
6. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM III, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997; **46**: 410-413.
7. Tenover JS. Androgen administration to aging men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; **23**: 877-892.
8. Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Herer P. Middle-aged men secrete less testosterone at night than young healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 3160-3166.
9. Morales A, Heaton JPW, Carson CC III. Andropause: a misnomer for a true clinical entity. *J Urol* 2000; **163**: 705-712.
10. Kaufman JM, Vermeulen A. Declining gonadal function in elderly men. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1997; **11**: 289-309.
11. Alesci S, Koch CA, Bornstein SR, Pacak K. Adrenal androgen regulation and adrenalectomy. *Endocr Regul* 2001; **35**: 95-100.
12. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Faucounau V, Girard L, Hervy MP, Latour F, Leaud MC, Mokrane A, Pitti-Ferrandi H, Trivalle C, de Lacharriere O, Nouveau S, Rakoto-Arison B, Souberbielle JC, Raison J, Le Bouc Y, Raynaud A, Girerd X, Forette F. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulphate, and aging: contribution of the DHEAge study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; **97**: 4279-4284.
13. Meikle AW, Stringham JD, Bishop T, West DW. Quantitation of genetic and nongenetic factors influencing androgen production and clearance rates in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; **67**: 104-109.
14. Vermeulen A. Andropause. *Maturitas* 2000; **34**: 5-15.
15. Morley JE. Management of impotence: diagnostic considerations and therapeutic options. *Postgrad Med* 1993; **93**: 65-72.
16. Schirar A, Bonnefond C, Meusnier C, Devinoy E. Androgens modulate nitric oxide synthase messenger ribonucleic acid expression in neurons of the major pelvic ganglion in the rat. *Endocrinology* 1997; **138**: 3093-3102.
17. Foresta C, Caretta N, Garolla A, Rossato M. Erectile function in elderly: role of androgens. *J Endocrinol Invest* 2003; **26**(3 Suppl): 77-81.
18. Gouchie CT, Kimura D. The relation between testosterone levels and cogniti-

- ability patterns. *Psychoneuroendocrinology* 1991; **16**: 323-334.
19. Janowsky JS, Oviatt SK, Orwoll ES. Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurosci* 1994; **108**: 325-332.
 20. Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, Blackman MR, Harman SM, Resnick SM. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 5001-5007.
 21. Seidman SN, Araujo AB, Roose SP, Devanand DP, Xie S, Cooper TB, McKinlay JB. Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder. *Am J Psychiatry* 2002; **159**: 456-459.
 22. Kaneda Y, Fujii A. No relationship between testosterone levels and depressive symptoms in aging men. *Eur Psychiatry* 2002; **17**: 411-413.
 23. Perry PJ, Yates WR, Williams RD, Andersen AE, MacIndoe JH, Lund BC, Holman TL. Testosterone therapy in late-life major depression in males. *J Clin Psychiatry* 2002; **63**: 1096-1101.
 24. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; **57**: M772-M777.
 25. Kamel HK, Maas D, Duthie EH Jr. Role of hormones in the pathogenesis and management of sarcopenia. *Drugs Aging* 2002; **19**: 865-877.
 26. Perry HM III, Miller DK, Patrick P, Morley JE. Testosterone and leptin in older African-American men: relationship to age, strength, function, and season. *Metabolism* 2000; **49**: 1085-1091.
 27. Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev* 1999; **107**: 123-136.
 28. Baumgartner RN, Waters DL, Morley JE, Patrick P, Montoya GD, Garry PJ. Age-related changes in sex hormones affect the sex difference in serum leptin independent of changes in body fat. *Metabolism* 1999; **48**: 378-384.
 29. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry HM III, Patrick P, Ross C. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 1661-1667.
 30. Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman M. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fracture in men: a case control study. *Am J Med Sci* 1992; **304**: 4-8.
 31. Burger H, de Laet CE, van Daele PL, Weel AE, Witteman JC, Hofman A, et al. Risk factors for increased bone loss in an elderly population: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1998; **147**: 871-879.
 32. Foresta C, Ruzza G, Mioni R, Meneghello A, Baccichetti C. Testosterone and bone loss in Klinefelter syndrome. *Horm Metab Res* 1983; **15**: 56-57.
 33. Wishart JM, Need AG, Horowitz M, Morris HA, Nordin BE. Effect of age on bone density and bone turnover in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; **42**: 141-146.
 34. Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens and progestogen effects on plasma lipids. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; **38**: 255-271.
 35. Phillips GB, Pinkernell BJ, Ying TY. The association of hypotestosteronemia with coronary heart disease. *Arterioscl Thromb* 1994; **14**: 701-706.
 36. Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly

- men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 3632-3639.
37. van den Beld AW, Bots ML, Janssen JA, Pols HA, Lamberts SW, Grobbee DE. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol* 2003; **157**: 25-31.
38. Barret-Connor EL. Testosterone and risk factors for cardiovascular disease in men. *Diabetes Metab* 1995; **21**: 156-161.
39. Yue P, Chatterjee K, Beale C, Poole-Wilson PA, Collins P. Testosterone relaxes rabbit coronary arteries and aorta. *Circulation* 1995; **91**: 1154-1160.
40. Gould DC, Petty R, Jacobs HS. The male menopause-does it exist? *Br Med J* 2000; **320**: 858-861.
41. Morley JE, Perry HM III. Androgen deficiency in aging men. *Med Clin North Am* 1999; **83**: 1279-1289.
42. Morley JE, Perry HM III. Androgen deficiency in aging men: role of testosterone replacement therapy. *J Lab Clin Med* 2000; **135**: 370-378.
43. Silber SJ. Effects of age on male fertility. *Semin Reprod Endocrinol* 1991; **9**: 241-248.
44. Tsitouras PD, Bulat T. The aging male reproductive system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; **24**: 297-315.
45. Matsumoto AM. Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol Med Sci* 2002; **57A**: M76-M99.
46. Schatzl G, Madersbacher S, Temml C, Krenn-Schinkel K, Nader A, Sregi G, Lapin A, Hermann M, Berger P, Marberger M. Serum androgen levels in men: impact of health status and age. *Urology* 2003; **61**: 629-633.
47. Vermeulen A, Kaufman JM. Diagnosis of hypogonadism in the aging male. *Aging Male* 2002; **5**: 170-176.
48. Tenover JL. Male hormone replacement therapy including «andropause». *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; **27**: 969-987.
49. Vermeulen A. Diagnosis of partial androgen deficiency in the aging male. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; **64**: 109-114.