

Andropausia: ¿Envejecimiento natural o enfermedad definida

JUAN FERNANDO URIBE ARCILA; Profesor

Después de más de dos décadas del cuidadoso proceso desarrollado por ginecólogos y médicos de familia del mundo entero, para que las mujeres conozcan, acepten y reciban un cuidado oportuno en la época de su menopausia (término griego que significa cesación del flujo menstrual), el hombre de edad madura no afronta todavía su proceso de declinación hormonal, de la misma manera. ¿Es esto fracaso del personal médico involucrado o un producto de la diferente mentalidad masculina?

Para explicar este fenómeno existen varias razones las cuales han conspirado entre sí: En primer lugar, la resistencia de los hombres para abordar temas relacionados con su masculinidad; en segundo lugar, el terror que produce recordar los síntomas que estigmatizan la menopausia femenina y en tercer lugar, la ausencia de espacios e infraestructura social para la atención adecuada de los temores y carencias de los hombres de edad madura, incluyendo los consultorios urológicos, los cuales manejan muy bien otros temas masculinos, como la patología prostática, pero tienen deficiencias en la atención integral del hombre.

La deficiencia de andrógenos en el hombre de edad madura parece ser una enfermedad sin suerte. A pesar de tener puntos en común con diferentes especialistas, como Urólogos, Internistas, Geriátras y Endocrinólogos, ninguna de ellas la ha adoptado como un componente de su práctica rutinaria. La enfermedad, incluso no parece tener un nombre definido puesto que, de los disponibles, ninguno parece alcanzar el consenso universal.

Si menopausia significa cesación del flujo menstrual, es por definición, un término equivocado para el varón; algunos discuten el título de andropausia o virilopausia (por no existir una real interrupción en la condición masculina o viril) y ni siquiera la abreviatura ADAM (Androgen deficiency in the aging male), propuesta por el urólogo colombiano radicado en Canadá, Álvaro Morales, es aceptado por todos. Otros nombres poco afortunados por generales y poco descriptivos son los de hipoandrogenemia o hipogonadismo del adulto.

A pesar de su legendaria resistencia, ya no es posible negar que el hombre sufre un cuadro de menoscabo en sus hormonas, hacia la madurez de la vida y que este fenómeno endocrino tiene consecuencias las cuales trascienden el proceso natural de envejecimiento y que probablemente pudie-

ran ser corregidas inclinando la balanza del riesgo-beneficio hacia el lado positivo, es decir, hacia el lado del varón quien requiere de tratamiento oportuno.

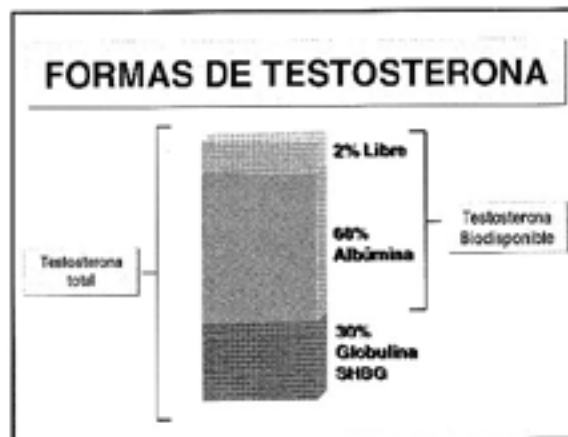
Objetivos de la presente revisión:

1. Repasar en forma breve, el papel de los andrógenos en el hombre.
2. Revisar el concepto: ¿Existe la andropausia?
3. Responder los interrogantes: ¿puede tener causas nuevas una enfermedad vieja?; ¿tenemos confusión en las herramientas de diagnóstico? y
4. ¿Cuál es el futuro del manejo?

Papel de los andrógenos

Formas de testosterona:

Es claro que de la testosterona total (TT), 30% está firmemente unida a la SHBG (Globulina transportadora de andrógenos), 68% está unida a la albúmina y 2% es testosterona libre (FT: Free Testosterone). Este último 70% constituye lo que se denomina "Testosterona biodisponible" (BAT: Bioavailable Testosterone), la cual es la fracción clínicamente activa.



Gráfica 1. Formas de Testosterona

La testosterona produce sus efectos en múltiples órganos, mejorando el volumen y la fuerza muscular, la masa ósea,

la síntesis de proteínas, la eritropoyesis, la libido, la erección y diferentes funciones cognitivas como la memoria, el humor y la productividad. (Gráfica 2).



Gráfica 2. Testosterona - órganos

¿La andropausia existe?

Para contestar esta pregunta se deben realizar una serie de consideraciones epidemiológicas y hormonales:

Se consideran hombres viejos (Old man) los mayores de 65 años y menores de 85. En EE.UU eran, para 1900, el 4% de la población; para el 2000, el 13% y para el 2030, serán el 22%. Se consideran hombres muy viejos (Very old man) los mayores de 85 años, quienes también, están en expansión. La siguiente es la proyección de 30 años para la población mundial (en millones de habitantes):

	TOTAL	VEJOS	MUY VEJOS
19990	5295	328	53
2020	8050	706	714

De estas cifras, se infiere la que se considera la “Primera ley de la andropausia”: el segmento de población correspondiente a los hombres maduros, está en pleno crecimiento en el mundo entero.

Para que lo anterior sea importante aparece la “Segunda ley de la andropausia”: existe una disminución progresiva de los andrógenos con la edad, tanto de los producidos en el testículo (Testosterona) como de los producidos en las su-



Gráfica 3. Disminución de Testosterona Total y DEA, con aumento de SVG y Estrógenos (E2) estables

prarrenales (Dihidroepiandrosterona, DHEA). La tasa de disminución desde los 50 años es de 1% por año. (Gráfica 3).

Finalmente, se acepta una “Tercera ley”: No sólo la testosterona total (TT) declina, también lo hacen la testosterona libre (FT) y la testosterona biodisponible (BAT). Incluso la testosterona biodisponible lo hace de manera más predecible que las otras fracciones mensurables de testosterona. (Gráficas 4 y 5):



Gráfica 4. Disminución de la Testosterona libre



Gráfica 5. Disminución de la testosterona total y biodisponible.

Corolario de la tercera ley: En el varón, mientras los estrógenos se mantienen estables y los andrógenos declinan, la SHBG, (proteína transportadora de andrógenos) la cual tiene gran avidez por capturarlos en la sangre, aumenta con la edad. Esta es una razón más para explicar el climaterio hormonal masculino ya que, a pesar de la aromatización de los estrógenos, éstos se mantienen estables.

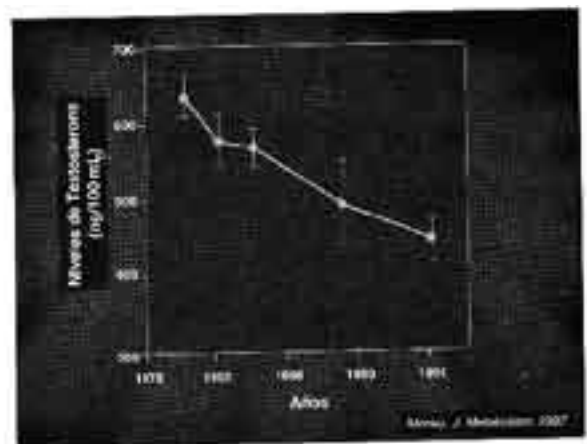
Características de la declinación de testosterona:

1. No es universal: A diferencia de las mujeres.
2. No es abrupta: Tiene una suave pendiente en su presentación.
3. Es insidiosa. Se instala de manera lenta.
4. El cuadro clínico es mal definido.
5. Se confunde con manifestaciones propias del envejecimiento.

¿Puede una enfermedad vieja tener causas nuevas?

Según los estudios de John Morley, existe una declinación de los valores totales de testosterona, medidos en la población general, durante los últimos 20 años. La razón de ésta disminución progresiva, parece encontrarse en los derivados de la química del cloro, en especial de las dioxinas, las cuales se convierten en desorganizadores endocrinos. (Gráfica 6).

La primera causa, pudiera ser el auge de las dietas antiolesterol, sustrato necesario para la síntesis de testosterona. La teoría de los disruptores endocrinos, dice que ellos son polución de largo plazo (lenta y acumulativa). Las sustancias que la producen, tienen efectos sobre las hormonas y la fertilidad, en especial sobre la calidad de los espermatozoides.



Gráfica 6. Disminución de testosterona en la población general

Esa contaminación puede explicar los cambios de andropausia temprana los cuales se diagnostican en varones quienes no se encuentran en edad de padecerla. Existe una bioacumulación crónica y persistencia biológica y sólo con el tiempo se producen los efectos.

Los principales disruptores endocrinos identificados son:

1. Pesticidas: DDT y sus metabolitos
2. Plásticos: En especial el PVC
3. Disolventes: Que utilizan Tetracloruro de carbono
4. Refrigerantes: Como el CFC y HFCC.

Diagnóstico. ¿Tenemos las herramientas correctas?

El diagnóstico de la andropausia puede ser clínico o bioquímico. Aunque existe un cuadro clínico más o menos definido del individuo andropáusico, éste no se correlaciona con los valores establecidos de testosterona total.

El cuadro clínico de la andropausia, incluye los síntomas siguientes:

* Mentales: fatiga, disminución de la memoria, baja productividad, baja concentración.

* Vasomotores: sudores, oleadas de calor y palpitaciones.

* Sexuales: disfunción eréctil, alteraciones en la cantidad de eyaculación y baja libido.

* Físicos: osteoporosis, disminución de la estatura y de la masa muscular.

Es tradicional la dificultad para enmarcar los variados síntomas de la andropausia en un cuadro específico el cual facilite el diagnóstico. Para categorizar este cuadro clínico, empiezan a aparecer pruebas específicas para andropausia, como la diseñada por John Morley en St. Louis, EE.UU, la cual se conoce como el St Louis ADAM questionnaire. La prueba es positiva si se responde un SI en las preguntas 1 ó 7 y tres SI en cualquiera de las otras.

Test de la andropausia (Cuestionario Adams de St. Louis)

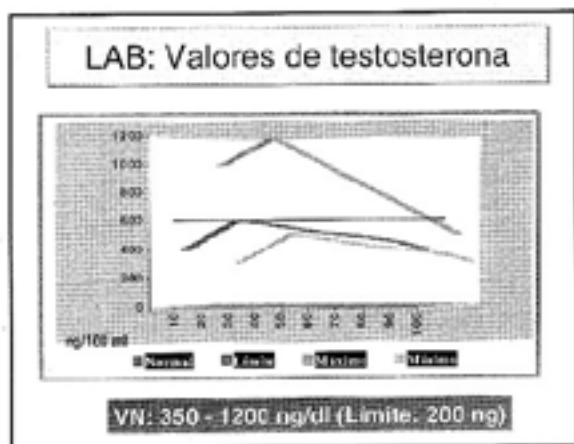
1. ¿Ha disminuido su libido (deseo sexual)?
2. ¿Tiene falta de energía?
3. ¿Ha disminuido su fuerza o resistencia?
4. ¿Ha perdido estatura?
5. ¿Ha disminuido su disfrute por la vida?
6. ¿Está triste o malgeniado?
7. ¿Sus erecciones son menos fuertes?
8. ¿Su habilidad para los deportes ha disminuido?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

Calificación: Positivo con un SI en preguntas 1 ó 7 y SI en otras tres.

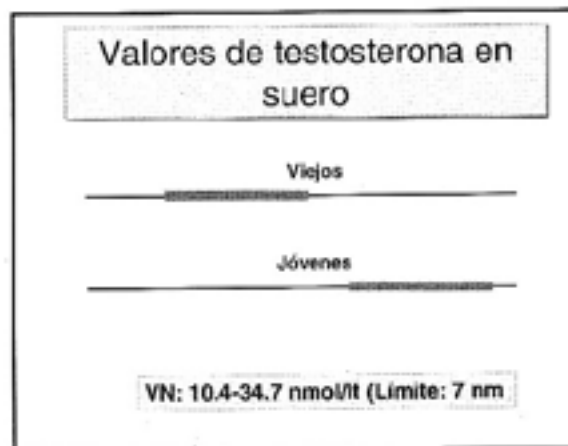
El mérito de esta escala clínica radica en ofrecer una forma de objetivizar los hallazgos de consultorio. Ha sido validado entre médicos canadienses encontrando una sensibilidad de 88%, una especificidad de 60% y una variabilidad, entre dos aplicaciones cercanas del cuestionario al mismo sujeto, de un 11,5%

El diagnóstico bioquímico no es menos confuso. En primer lugar, los valores normales de testosterona constituyen, en sí mismos, un reto para los interesados en el tema de la andropausia. En la literatura se encuentran expresados en ng/dl o bien en nmol/L, unidades que en ocasiones confunden sobre lo que es normal o anormal. Debe tenerse en cuenta que la medición de la testosterona es variable, según la edad, el laboratorio, la hora del día y las unidades consideradas. (Ver gráficas 7 y 8).

	Clínica y examen normales	Signos de ADAM	Bajo deseo
<50 años	Nada	Testosterona total y biodisponible (ideal)	Testosterona total y prolactina
>50 años	Testosterona total	Testosterona total, libre, biodisponible y TSH	Lo anterior y prolactina



Gráfica 7. Valores normales de testosterona total en ng/dl



Gráfica 8. Valores normales de testosterona total en suero para jóvenes y viejos medidas en nmol/litro

Existe un segundo punto importante en el diagnóstico bioquímico del ADAM, cual es la contribución de las fracciones de la testosterona en su diagnóstico bioquímico.

1. Testosterona total: Se encuentran niveles de menos de 7 nmol/L, en apenas 5% de la población general. En mayores de 60 años el hipogonadismo varía entre 11-36%.
2. Testosterona libre: Los niveles menores de lo normal se encuentran en 17% de los pacientes mayores de 60 años.
3. Testosterona biodisponible: Es la mejor fracción diagnóstica. Los niveles menores de lo normal, se encuentran en 57% de la población menor de 60 años.

La literatura médica reitera en diferentes artículos que la testosterona y sus fracciones no se miden adecuadamente. Para resultados óptimos la testosterona total (TT), debe ser medida en la mañana de un "pool", de al menos tres muestras, por radioinmunoanálisis. La testosterona libre (FT) necesita diálisis del suero y la biodisponible, una precipitación con amonio. Contrario a lo que pudiera pensarse de manera elemental, la testosterona biodisponible (BAT) no es la diferencia simple entre la testosterona total y la testosterona ligada a la globulina transportadora. Se necesita de un programa especial usado en el laboratorio para poder encontrar el resultado. Por tanto, a pesar de ser la ideal, la testosterona biodisponible necesita de un método especial el cual no se encuentra disponible en la mayoría de los laboratorios.

¿Cuándo realizar estudios hormonales y cuáles pedir?

Esta pregunta posiblemente es la de mayor importancia en la práctica clínica. Los criterios de mayor importancia para solicitar un cuadro hormonal son la alteración de la libido, las alteraciones en la calidad y cantidad de la eyaculación y la historia de daño testicular. Una buena guía, podría ser la siguiente:

El futuro

Es necesario que en el varón, dispongamos como en las mujeres de una terapia de sustitución hormonal adecuada, la cual idealmente debe incluir:

1. Un remedio del patrón diurno
2. Que alcance niveles adecuados de testosterona y su metabolito activo, la dihidrotestosterona
3. Que sea bien tolerada
4. Con un costo razonable

Para el futuro la terapia de reemplazo fisiológico debe resolver tres aspectos:

* Identificación adecuada de los pacientes quienes deben recibir tratamiento. No todos los hombres mayores de 50 años deben recibir reemplazo hormonal pero, igualmente los que necesiten la terapia deben recibirla oportunamente.

* Nuevo enfoque de la demostración bioquímica, utilizando la testosterona biodisponible.

* Tratamiento más temprano, con menos temores por el uso de drogas seguras.

Los cinco objetivos básicos del tratamiento moderno:

1. Prevenir la osteoporosis masculina.
2. Mejorar la función sexual: destacando la utilidad de otras drogas disponibles como el sildenafil y en otros casos como monoterapia.
3. Mejorar la función cognitiva, memoria y concentración.
4. Mejorar la masa muscular.
5. Control del gen de la obesidad centripeta.

Los tres temores básicos en la terapia de reemplazo hormonal son:

1. La hepatotoxicidad: drogas como el undecanoato de testosterona no tienen el riesgo de daño hepático, el cual sí tenía el enantato de testosterona, al no tener metabolismo hepático.
2. El riesgo cardiovascular: múltiples artículos señalan beneficios en el riesgo cardiovascular con las terapias de sustitución hormonal, aunque puede existir un aumento anormal de los lípidos.
3. El cáncer: tumor de mama masculina, el cual es raro, y el de próstata, responsabilidad absoluta de los urólogos, por lo cual el paciente debe ser sometido a estrecha vigilancia.

La paradoja consiste en que los pacientes quienes constituyen la población ideal para el reemplazo son los más susceptibles a los efectos secundarios y complicaciones en el uso de la droga. Se necesitan enfoques novedosos para el tratamiento con nuevas drogas orales, perfeccionamiento de los parches cutáneos y de los implantes subcutáneos de largo plazo.

Los parches (Androderm y Testoderm) parecían la terapia más prometedora en el momento de su lanzamiento, pero la irritación de la piel, los malos sistemas de adherencia y especialmente el alto costo de las dosis necesarias para conseguir niveles fisiológicos de andrógenos los han relegado a un segundo plano.

¿Podría el undecanoato de testosterona (Andriol, Androxon), ser la respuesta al problema? La tendencia actual de los pacientes, es hacia las drogas orales, con posologías sencillas; esta forma de testosterona, disminuye el riesgo de toxicidad hepática, tiene buena absorción gastrointestinal y aprovecha la buena imagen de drogas orales que como el sil-

denafil, en disfunción eréctil, cambiaron el manejo tradicional de esa enfermedad. Hacia el futuro serán un recurso muy importante en esta terapia.

La competencia futura para los andrógenos orales, son las cremas de andrógenos como el Androgel al 1%. Estas drogas han demostrado unos buenos niveles de andrógenos, utilizadas tres veces al día en sitios como las axilas, los hombros, los brazos y el escroto. El futuro de los tratamientos, además de la terapia génica, es el uso de las muy populares drogas inhaladas.

El concepto moderno para declinación hormonal en el hombre es el expresado en la sigla SHAME: (Shifting hormones in the aging male), término que se refiere al ocaso de diferentes hormonas, el cual ocurre en el hombre de edad madura y constituye un reto aún mayor que la andropausia o ADAM, considerada individualmente. En el futuro SHAME será el cuadro que agrupe el menoscabo experimentado por un conjunto de hormonas que incluyen: la melatonina, la hormona del crecimiento, DHEA y el factor de crecimiento relacionado con la insulina.

Al futuro, deberá integrarse el manejo de un cuadro clínico, el cual involucra una deprivación marcada del sistema hormonal en los hombres, intentando con el tratamiento, que la edad media de la vida no sea el otoño, sólo una segunda primavera, una mejor calidad de vida durante los años de su edad madura y avanzada.

Lecturas recomendadas

- * Kirby, RS., Kirby, MG. And Farah, RN. Men's Health. 1a ed. Isis Medical, Oxford, 1999.
- * Morales, A., Johnston B., Heaton, J. Testosterone supplementation in hypogonadal impotence: assessment of biochemical measurements and therapeutic outcomes. J.Urol, 1997; 157: 849.
- * Morales A., Heaton, J., Carson, C. Andropause: A Misnomer for a true clinical entity. J.Urol, 2000;163: 705.
- * Morley, JE, Charlton, P., Patrick, FE, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males (ADAM). Division of Geriatric Medicine, St Louis University medical School, 1998.
- * Tenover, JL. Androgen administration to aging men. Endocrinol Metab Clin North Am, 1994; 23: 877.
- * Tenover, JL. Testosterone and the aging male. J. Androl, 1997; 18: 103.
- * Vermeulen, A. Kaufman, JM. Ageing of the hypothalamo-

pituitary-testicular axis in men. Horm Res, 1995; 43: 25.

- * Wang, C., Alexander, G., Berman, N. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men. A clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab, 1996; 81: 3578.

- * Kim YC, Buvat, J., Carson CC., Gooren, LJ., Jarow, I, Rayfer, J., Vermeulen, A. Endocrine and metabolic aspect including treatment, in the erectile Dysfunction proceeding of the 1st international consultation of erectile dysfunction. July 1-3, 1999, Paris, France.