

Hipogonadismo asociado a edad avanzada

Arroyo Carlos,¹ Piña Nadia,¹ Soto Elena.²

■ RESUMEN

La deficiencia androgénica del adulto mayor o síndrome de testosterona baja, conocidos frecuentemente como andropausia, se caracteriza por signos y síntomas asociados al envejecimiento y que son parcialmente resultado de niveles inferiores de testosterona total. Se trata de un cuadro clínico que todos conocemos como parte de la pérdida de capacidades que se asocian a la edad; sin embargo, no se interrogan rutinariamente en la historia clínica del paciente.

En este artículo se busca describir el cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento y nuevas asociaciones de la deficiencia androgénica del adulto mayor con patologías como la disfunción eréctil, obesidad y síndrome metabólico, con el objeto de revisar la bibliografía actual en este tema.

Palabras clave: Andropausia, ADAM, PADAM, hipogonadismo, envejecimiento, síndrome metabólico, México.

■ ABSTRACT

Androgen deficiency or low testosterone syndrome in the aging male, frequently referred to as andropause, is characterized by signs and symptoms associated with aging that are partially the result of low levels of total testosterone. These are well-known symptoms that form part of the loss of capacities that are associated with age, but they are not routinely included in the patient's medical history.

The present article attempts to describe the clinical symptoms, diagnosis, treatment, and new associations of androgen deficiency in the aging male with pathologies such as erectile dysfunction, obesity, and metabolic syndrome, by reviewing current literature on the subject.

Keywords: Andropause, ADAM, PADAM, hypogonadism, aging, metabolic syndrome, Mexico.

¹Servicio de Urología.

Hospital Universitario de Puebla. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Puebla, México.

²Departamento de Investigación,

Universidad Popular Autónoma de Puebla. Puebla, México.

Correspondencia: Dr. Carlos Arroyo. Hospital Ángeles de Puebla, Consultorio 765. Av. Kepler 2143, Col. Reserva Territorial Atlixcayotl, Puebla. CP. 72190, Puebla, México. Teléfono: 52 222 3038359. Fax: 52 222 2250380. Correo electrónico: jcakurologia@yahoo.com.mx.

■ INTRODUCCIÓN

En muchos países desarrollados, principalmente los europeos, se ha observado una inversión en la pirámide de distribución de la población, donde el porcentaje de individuos jóvenes tiende a decrecer, mientras que los individuos mayores aumentan en proporción. En México, el porcentaje de individuos mayores de 60 años se ha incrementado de 4.4% en 1970 a 7.8% en 2005 y se estima que será de 15.2% para el año 2030.¹ Específicamente en el estado de Puebla, la cuarta ciudad más poblada de México, se tienen más de 430 000 adultos en plenitud, de los cuales 43% se encuentran en áreas de alta o muy alta marginación.²

El incremento mencionado tiene no sólo un impacto económico sino también sobre las esferas social y cultural, así como en la forma en la que se practica la medicina actual. Esto último porque nos enfrentamos con individuos más añosos con patologías asociadas al envejecimiento y mayor susceptibilidad a los efectos adversos de los medicamentos por alteraciones metabólicas en la edad avanzada, que frecuentemente los hace más vulnerables a una mala calidad de vida.

El envejecimiento se asocia con la pérdida progresiva de las funciones fisiológicas, existiendo un proceso homeostático de adaptación al desgaste normal del organismo. Se ha definido al proceso del envejecimiento como las características asociadas al deterioro progresivo de ciertas capacidades físicas con un incremento en la mortalidad,³ debido a la incapacidad para conservar la homeostasis por afección de la mayoría de los procesos fisiológicos, que resultan en una mayor susceptibilidad a la enfermedad y muerte.⁴

Con el objeto de tratar de contrarrestar lo anterior, la búsqueda de la fuente de la eterna juventud ha acompañado a la civilización humana, y desde finales del siglo XIX se ha propuesto a la testosterona como una probable cura de los síntomas del envejecimiento, ejemplificado por los experimentos de Brown-Sequard que en 1894 inyectaba testículos de perros a adultos mayores para rejuvenecerlos.⁵

En la actualidad, el hombre sufre de una presión por parte de los medios de comunicación⁶ que difunden la imagen del hombre añoso como un individuo sin limitaciones, con una vida muy similar a la del joven. En medicina esto se ha definido como el envejecimiento exitoso en el que las pérdidas fisiológicas son mínimas, compensadas o nulas. Esto ha llevado, como desde antaño, a una nueva búsqueda científica de la fuente de la eterna juventud; más recientemente se ha manejado remplazo hormonal con testosterona, y se ha demostrado que puede disminuir las molestias de la andropausia y mejorar la calidad de vida de los hombres añosos.

Desafortunadamente, no existe un término perfecto para describir en una palabra el hipogonadismo progresivo asociado a síntomas que se observa en el hombre mayor. El término de andropausia es el más difundido a pesar de ser incorrecto, ya que implica una menopausia masculina y en el hombre no existe una fecha en la que se detenga la hombría, por ello se han empleado diversas siglas en inglés como son: ADAM (deficiencia androgénica del hombre añoso), PADAM (deficiencia androgénica parcial del adulto mayor), SLOH (hipogonadismo sintomático de aparición tardía), TDS (síndrome de deficiencia de testosterona), entre otros.

La definición más aceptada para el hipogonadismo asociado a la edad avanzada en el hombre es: El síndrome clínico y bioquímico en el hombre asociado a edad avanzada y caracterizado por deficiencia en los niveles de andrógenos, con o sin, disminución de la sensibilidad genómica para andrógenos, que puede resultar en alteraciones significativas en la calidad de vida, y que afecta en forma adversa la función de múltiples sistemas orgánicos.⁷

La prevalencia de síntomas asociados a la deficiencia de testosterona en el adulto mayor se presenta en 38.7% en hombres mayores de 40 años; sin embargo, los síntomas se van presentando con una mayor incidencia de acuerdo a la edad, con una tasa de 12% a los 50, 19% a los 60, 28% años 70 y 49% en mayores de 80 años.^{8,9} Estudios realizados en México se plantean una prevalencia de los síntomas en 34% de los adultos, y cuando se clasifican por grupos de edad, es de 8.8% en los cuarentas, 41.6% en los cincuentas y 52.7% a partir de los sesentas.¹⁰ La Asociación Europea de Urología caracteriza el hipogonadismo en el adulto mayor principalmente por:

1. Deseo sexual disminuido, con una menor calidad y frecuencia de las erecciones particularmente las nocturnas.
2. Cambios en el estado de ánimo con un concomitante decremento en la actividad intelectual y funciones cognitivas, orientación y habilidad espacial, fatiga, estado de ánimo depresivo e irritabilidad.
3. Alteraciones del sueño.
4. Disminución de la masa corporal magra con una asociada menor fuerza y volumen muscular.
5. Aumento en la grasa visceral.
6. Alteraciones cutáneas y pérdida del bello corporal.
7. Menor densidad mineral ósea que resulta en osteopenia, osteoporosis y mayor riesgo de fracturas óseas.¹¹

A pesar de ser un síndrome bien caracterizado, su diagnóstico se dificulta dada su forma de aparición incipiente, la severidad variable de los diferentes síntomas y la falta de métodos estandarizados para la medición sistemática de los niveles de testosterona total y biodisponible.

■ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de andropausia es clínico (asistiéndose de cuestionarios estandarizados para los síntomas de hipogonadismo) y de laboratorio (que incluye un perfil hormonal con la medición de testosterona total y el cálculo de la testosterona biodisponible).

Las manifestaciones clínicas y síntomas asociados al hipogonadismo en el adulto mayor se mencionaron anteriormente; sin embargo, la mejor forma de establecer el impacto que tienen estos sobre la calidad de vida del individuo es mediante un cuestionario previamente validado y traducido. El más difundido es el de Heineemann que incluye 17 preguntas que engloban la calidad de vida, función eréctil, síntomas de depresión, alteraciones del sueño, fuerza y masa muscular y síntomas vagales.¹²

Dado que un órgano blanco de la testosterona son los genitales masculinos, como es de esperar, éstos también se afectan con la edad. Específicamente el número de células de Leydig disminuyen alrededor de 44% (80 millones de células por cada década) entre los 32 y 56 años de edad, esto se refleja en un parénquima testicular que desciende de 40.7 g a 31.4 g. Asimismo, el envejecimiento se asocia a un mayor riesgo de aneuploidía y poliploidía en la producción de espermatozoides, asociado a un mayor riesgo de mutaciones autosómicas dominantes en padres mayores (mayores de 40 años), igualando el riesgo de síndrome de Down al de mujeres entre los 35 y 40 años.¹³

Por un lado, se sabe que los niveles séricos de testosterona disminuyen 1% anual a partir de los 30 años, y por otro lado, existe un aumento en la globulina ligadora de hormonas sexuales (SHGB), lo que contribuye a una disminución progresiva de la testosterona libre y biodisponible en 2% anual.^{14,15} Ocasionándose un incremento en los niveles de la hormona folículo estimulante y luteinizante por retroalimentación negativa a nivel del hipotálamo e hipófisis. Por todo lo anterior, se recomienda la cuantificación sérica de testosterona total (es importante enfatizar que la muestra sanguínea debe de tomarse entre las 8:00 am y 11:00 am por el ciclo circadiano de secreción de testosterona durante la noche y la mañana, con una menor liberación vespertina).¹⁶ También se puede calcular los niveles séricos de testosterona libre y biodisponible mediante la medición asociada de la globulina ligadora de hormonas sexuales

(SHBG) y albúmina sérica. En internet existe una calculadora gratuita para la determinación de testosterona libre y biodisponible.¹⁷

Desafortunadamente no existen informes sobre los niveles hormonales normales en hombres de diferentes edades o la variabilidad en la sensibilidad de los receptores de andrógenos, ni sobre las diferencias geográficas o étnicas; mucho menos estudios de la evolución de los niveles de testosterona en diferentes décadas de la vida en el mismo individuo, que hacen el estudio del paciente con deficiencia androgénica más complicada. En conjunto todo lo anterior imposibilita definir adecuadamente los niveles individuales de testosterona total y biodisponible durante el envejecimiento, por lo que se plantea la posibilidad de que el nivel requerido de testosterona para una sensación de bienestar sea variable en cada individuo.¹⁸ En un intento por estandarizar parámetros para el diagnóstico y tratamiento, se han definido límites inferiores aceptados para la testosterona total 12 nmol/L (346 ng/dL), o niveles de testosterona libre menores de 250 pmol/L (72 pg/mL).

La Asociación Europea de Urología ha establecido como criterios para el diagnóstico de ADAM, a la presencia de un cuadro clínico de deficiencia androgénica con niveles de testosterona total menor de 8 nmol/L (231 ng/dL) o testosterona libre menor de 180 pml/L (52 pg/mL), y es en estos casos en los que se recomienda el tratamiento mediante sustitución hormonal a base de testosterona.

■ TRATAMIENTO

El reemplazo con testosterona es una práctica que va en aumento a nivel mundial, específicamente en Estados Unidos, se prescribieron 1.8 millones de recetas para testosterona en 2002 y de 2.3 millones para 2005.^{19,20} Esto explica una mayor conciencia en la incidencia y diagnóstico de ADAM, así como una mayor disponibilidad de esquemas de tratamiento que asemejan más a los niveles fisiológicos de andrógenos.

Una vez establecida la presencia de síntomas de hipogonadismo asociado con niveles bajos de testosterona, se deben descartar la presencia de contraindicaciones para la aplicación del reemplazo hormonal con base en testosterona, dentro de las que se incluyen: cáncer de próstata, cáncer de mama (absolutas), policitemia significativa, apnea de sueño, insuficiencia cardíaca severa y síntomas urinarios obstructivos asociados a hiperplasia prostática obstructiva (relativas).

Una de las contraindicaciones más importantes, se asocia no con una capacidad carcinogénica de la testosterona sobre el tejido prostático, sino con el estímulo de progresión de una neoplasia preexistente, dado que no se ha demostrado hasta la fecha una relación directa

del reemplazo hormonal con la incidencia del cáncer de próstata.^{21,22} Recientemente se analizó la administración de reemplazo con testosterona en 41 hombres en los que se observó que el volumen prostático y los síntomas urinarios obstructivos bajos no se modificaron significativamente, ni tampoco la medición de biomarcadores genéticos de proliferación. En este estudio se diagnosticó cáncer de próstata con una frecuencia similar a la del grupo placebo, sin un incremento importante en los niveles de antígeno prostático. Finalmente, no se observaron cambios en la expresión de diversos genes bajo el tratamiento,²³ por lo que los autores concluyeron que el reemplazo hormonal es relativamente seguro desde el punto de vista oncológico. Esta afirmación debe interpretarse con extremo cuidado por las limitaciones inherentes al estudio, en específico su tamaño de la muestra. Por otra parte existen otros estudios que han confirmado que los niveles del APE y el volumen prostático no se modifican significativamente bajo el reemplazo hormonal con testosterona.²⁴

En un intento por evaluar *in vivo* todo lo anterior, en el estudio de Agarwal se evaluó la administración de testosterona en un grupo pequeño de individuos con antecedente de cáncer de próstata curados mediante cirugía o radioterapia con niveles indetectables de antígeno prostático, y no se observó un aumento en los niveles séricos del antígeno prostático ni tampoco progresión de la enfermedad en corto plazo.²⁵

Sustentado en lo anterior, actualmente se ha propuesto el uso de testosterona como una terapia segura en pacientes con deficiencia androgénica asociada a la edad, que no afecta significativamente los posibles casos con cáncer de próstata no clínicamente significativo, ni va a aumentar significativamente la obstrucción vesical por hiperplasia prostática benigna. Sin embargo, nosotros consideramos que lo anterior se debe de tomar con reserva ya que son estudios pequeños y no se ha observado el efecto a largo plazo sobre la glándula prostática.

En la actualidad existen diferentes presentaciones de testosterona disponibles para la sustitución hormonal, como: inyectables (cipionato de testosterona, enantato de testosterona, ambos de aplicación cada dos a cuatro semanas, y de depósito el undecanoato de testosterona de aplicación cada 12 semanas),²⁶ transcutánea (gel y parche de aplicación diaria) y finalmente la oral (undecanoato de testosterona, administrada cada 12 horas).

Las ventajas de las presentaciones de gel o de depósito intramuscular son la facilidad de administración y, aún más importante, su capacidad de mantener niveles fisiológicos de testosterona, dehidrotestosterona y estradiol, evitando los picos supra fisiológicos que provocaban las presentaciones orales previas,²⁷ también hay

que considerar la duración del efecto que es mantenido en estas presentaciones, esto es importante si consideramos que la vida media de la testosterona libre es de 10 minutos en el torrente sanguíneo.

La sustitución hormonal con base en testosterona ha demostrado un descenso en la grasa corporal, mayor fuerza muscular medida con la fuerza de prensión, menor fatiga y mejoría del estado general; incrementa las erecciones matutinas y la respuesta a estímulos eróticos, mantiene los niveles normales de hemoglobina, observándose aumentos no significativos del antígeno prostático y decremento mantenido de colesterol total y de baja densidad, así como, aumento asociado del colesterol de alta densidad.^{28,29}

Entre los efectos adversos informados se incluyen: policitemia, aumento de peso, contracturas musculares, nerviosismo, hostilidad, depresión, apnea de sueño, ictericia y alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, acné, seborrea, caída de pelo, cambios en el libido, oligospermia, menor volumen testicular, priapismo, edema y retención hídrica, así como reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo, ninguna de estas se han reportado como severas.^{30,31}

Anteriormente la aplicación de la testosterona era más común para hombres jóvenes orquiectomizados bilateralmente por causas neoplásicas o traumáticas. En la actualidad tienen múltiples indicaciones, entre las que se incluyen: anticoncepción masculina, anemia por insuficiencia renal o de médula ósea, como paliativo en cáncer de mama e insuficiencia cardíaca o respiratoria crónica, en enfermedades autoinmunes dependientes de esteroides, en el síndrome de desgaste por SIDA en hombres y mujeres, para la prevención de ataques de angioedema hereditaria y en casos extremos de caquexia como en quemados o posterior a cirugía extensa.³²

Dentro del seguimiento durante la sustitución hormonal con base en testosterona es importante realizar rutinariamente un seguimiento estricto que debe de incluir: exploración física completa con énfasis en la búsqueda de signos de retención de líquidos, aumento de peso, presión arterial, diámetro de cadera, ginecomastia y tacto rectal. En forma conjunta se debe de dar seguimiento con estudios de laboratorio que deben incluir: medición de niveles de hemoglobina o hematocrito y antígeno prostático específico total. Todo lo anterior se debe realizar cada tres meses durante el primer año de suplemento, con seguimiento anual posterior durante el tiempo que se administre el reemplazo hormonal. Se recomienda la determinación de niveles de testosterona, perfil de función hepática y lipídico en forma anual. En los casos en los que la indicación del reemplazo hormonal fue por osteopenia, se debe de reevaluar la densidad mineral ósea después de dos años de suplementación con testosterona.

■ HIPOGONADISMO Y DISFUNCIÓN ERÉCTIL

A pesar de que existen receptores de andrógenos en el músculo estriado, sistema cardiovascular, adiposo, hígado, sangre y cerebro; el eje hipotálamo-hipófisis-testículo involucra principalmente los órganos sexuales masculinos, y se ha demostrado que las deficiencias endócrinas van a afectar directamente la función sexual. Por lo anterior, la función eréctil y la actividad sexual, mejoran con la sustitución hormonal con testosterona, dado que están influenciadas por los niveles androgénicos del individuo.

La testosterona actúa sobre los receptores dopaminérgicos en el área pre óptica medial del hipotálamo y provoca comportamientos de búsqueda de recompensa o motivacionales en mamíferos machos, observando que niveles bajos de testosterona pueden reducir el deseo sexual y en forma indirecta, afectar el estado de ánimo del individuo (Bhasin). En el ser humano se ha comprobado que el reemplazo hormonal con testosterona mejora el deseo sexual, libido, erecciones espontáneas (nocturnas y matutinas probablemente asociadas a la secreción circadiana de la testosterona con los picos nocturnos y matutinos) y mejora en general la satisfacción en la vida sexual.³³

De los pacientes con disfunción eréctil, 2% a 23% se debe a una anormalidad endocrina,^{34,35} y un ejemplo claro de **ésto son los individuos bajo terapia anti-androgénica por cáncer de próstata**, que logran erecciones a pesar de observar una menor frecuencia de pensamientos y encuentros sexuales con una disminución en la calidad y volumen del eyaculado.³⁶ Por esto, se ha planteado que es importante considerar que se debe de combinar el reemplazo hormonal con base en testosterona con fármacos inhibidores de la 5-fosfodiesterasa para mejorar la función eréctil de estos individuos.³⁷

Por lo anterior, se plantea actualmente que los individuos con disfunción eréctil manejados con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa con respuesta sub-óptima, se puede agregar testosterona, para incrementar la respuesta de la función eréctil y la satisfacción sexual.³⁸⁻⁴⁰

■ HIPOGONADISMO Y SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico se define como hiperinsulinemia o glucosa sérica en ayuno mayor de 100 mg/dL asociado a por lo menos dos de las siguientes alteraciones: obesidad abdominal (definida como un radio de cadera mayor de 0.9 o un índice de masa corporal mayor de 30 o con una circunferencia de cadera mayor de 94 cm), dislipidemia (triglicéridos séricos mayores de 150 mg/dL o colesterol de alta densidad HDL menor

de 35 mg/dL) o hipertensión (cifra tensional mayor de 140/90 mmHg o que se encuentre bajo tratamiento por hipertensión). Esta asociación de obesidad central, hipertensión o dislipidemia con resistencia a la insulina e hiperglicemia resultan en un mayor riesgo de muerte por enfermedad coronaria o cardiovascular por asociarse a mayores niveles de fibrinógeno, que provocan un estado pro-trombótico y pro-inflamatorio. Lo anterior se ha observado con niveles séricos bajos de testosterona, por lo que se ha propuesto esta asociación de ADAM con el síndrome metabólico,⁴¹ denominándose como síndrome hipoandrogénico-metabólico.^{42,43} Este síndrome se ha comprobado en estudios observacionales de pacientes con castración médica o quirúrgica, en los que la insulina en ayuno se incrementa en los siguientes tres meses; por el contrario, las mujeres transexuales que utilizan niveles altos de testosterona se induce una intolerancia a la glucosa.⁴⁴ Todos los cambios enzimáticos y hormonales que se han descrito hasta el momento se asocian con el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular.⁴⁵

Se ha propuesto una teoría en la que la obesidad ocasiona el hipoandrogenismo, dado que la insulina inhibe la producción de globulina ligadora de hormonas sexuales, por lo que el hiperinsulinismo y diabetes pueden llevar a un decremento en los niveles de testosterona. Esto correlaciona con los datos obtenidos de pacientes que bajan de peso, en los que mejoran los niveles de testosterona.

Un marcador utilizado en la asociación de ADAM con síndrome metabólico son los niveles de osteoprotegerina relacionada con los esteroides sexuales, que se asocian inversamente con los niveles séricos de triglicéridos y en forma positiva con colesterol, sensibilidad de la insulina y adiponectina. Lo anterior sugiere que la osteoprotegerina podría ser el enlace entre la masa adiposa y la homeostasis de la glucosa que se asocia con el hipogonadismo del adulto mayor.⁴⁶

Otro grupo propone que el síndrome de ADAM no predice o causa diabetes, sino por el contrario; la deficiencia androgénica es consecuencia de un deficiente estado metabólico.⁴⁷ Esto se corrobora con trabajos en los que se administra hormona gonadotropina humana recombinante en adultos mayores con deficiencia androgénica y no se mejoró la sensibilidad de la insulina.⁴⁸ Esta discusión no ha terminado y hace falta definir qué fue primero o si simplemente son patologías sincrónicas.

Todo lo anterior tiene un impacto a nivel mundial, ya que se calcula que en Estados Unidos la mitad de los hombres mayores de 60 años tienen el síndrome metabólico⁴⁹ y en México no es la excepción, si se analiza la tendencia actual de sobrepeso en nuestro país, lo que tendrá un impacto social y económico significativo.

Se ha propuesto que la sustitución hormonal en estos individuos en los que se asocian ambos síndromes (ADAM y metabólico) pueden disminuir el riesgo cardiovascular al mejorar el peso corporal, la grasa visceral y disminuir la grasa corporal, lo que provoca un mejor control de la presión arterial, así como en los niveles de glucosa en ayuno y de la hemoglobina glucosilada, resultando en una mayor sensibilidad de la insulina. Estos cambios se explican por la presencia de receptores de andrógenos en los adipocitos viscerales, que inhibe la diferenciación de preadipocitos en adipocitos maduros, así como reducción de la recaptura de triglicéridos en los adipocitos al inhibir la lipoproteína-lipasa.

Se ha observado un efecto benéfico con la sustitución hormonal con testosterona sobre la salud cardiovascular del individuo y este fenómeno se debe al efecto vasodilatador arterial directo, con un mayor tiempo para isquemia durante el ejercicio, sin efecto deletéreo en el perfil de colesterol; por el contrario, mejora los niveles de colesterol total con un descenso de 12% a 19%, así como en los niveles de lipoproteína de baja densidad o LDL en 16% a 22%, sin modificar los niveles de lipoproteína de alta densidad o HDL, logrando así un perfil lipídico menos aterogénico.

Por todo lo enunciado, se recomienda que todo hombre con signos o síntomas de deficiencia de testosterona, o bien todo hombre con sospecha de síndrome metabólico debe realizarse un tamizaje que incluya por lo menos una medición sérica de testosterona matutina y los niveles de globulina ligadora de hormonas sexuales. Asimismo, en todo hombre con ADAM debe descartarse la presencia de síndrome metabólico y finalmente todo hombre con sustitución hormonal a base de testosterona y sin síndrome metabólico diagnosticado debe evaluarse regularmente para detectar en forma temprana la presencia del mismo.⁵⁰

A pesar de los resultados alentadores en el impacto y tratamiento de individuos con ADAM y síndrome metabólico, así como riesgo coronario elevado, hace falta un estudio prospectivo a gran escala para confirmar lo anterior y permitir la recomendación rutinaria del reemplazo hormonal en estos individuos en riesgo cardiovascular y metabólico, así como definir el tiempo indicado de sustitución hormonal a largo plazo y el efecto de esto.

■ ABUSO DE TESTOSTERONA

Desafortunadamente se ha observado en años recientes que tanto deportistas como jóvenes en búsqueda de los beneficios de la testosterona sobre la masa muscular y la distribución de grasa, abusan de la administración de niveles supra fisiológicos de hormonas, entre ellas la más socorrida es la testosterona.⁵¹ Esto implica un

mayor cuidado por los efectos adversos asociados a estas elevadas dosis, entre los que están: cambios súbitos del estado de ánimo, con una mayor tendencia maniaca, agresividad, interés sexual y euforia. En el ámbito sistémico, impacta en la capacidad reproductiva de ambos sexos, dado que inhibe la espermatogénesis y la ovulación.

■ CONCLUSIONES

Si analizamos el envejecimiento del ser humano desde un punto de vista biológico y consideramos que la sobrevivencia mayor a los años reproductivos supera la selección natural, entonces se reafirma el concepto de que el envejecimiento no es una enfermedad sino más bien una compensación fisiológica,⁵² por lo que es muy importante evaluar adecuadamente a los pacientes para evitar caer en el sobre-tratamiento de casos que no requieren una suplementación hormonal, sino más bien la solicitan por una búsqueda de la juventud.

REFERENCIAS

1. Disponible en: <http://www.conapo.gob.mx/00cifras/5.htm>. Consultado en noviembre 2010.
2. Comunicación directa de la Dra. Lucina Coyotl del Sistema para el Desarrollo Integral de la Familia del estado de Puebla, D.I.F. Estatal. Disponible en: <http://www.dif.puebla.gob.mx/>
3. Von Zglinicki T, Burkle A, Kirkwood T. Stress, DNA damage and ageing-an integrative approach. *Exp Gerontol* 2001;36:1049-62.
4. Wick, G, Jansen-Durr P, Berger P, et al. Disease of aging. *Vaccine* 2000;18:1567-83.
5. Miller N, Fulmer B. Injection, ligation and transplantation: the search for the glandular fountain of youth. *J Urol* 2007;177:2000-5.
6. Pardo JM. Síndrome de deficiencia androgénica del anciano (ADAM). *Rev Ven Urol* 2005;51:65-74.
7. Morales A, Lunenfeld. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM, international Society for the Study of the Aging Male. *Aging Male* 2002;5:74-86.
8. Harman SM, Metter E, Tobin J, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-31.
9. Araujo AB, Esche G, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4241-7.
10. Saucedo R, Fonseca M, Basurto L, et al. Decremento en los andrógenos circulantes en el hombre durante la senescencia. *Gac Med Mex* 2006;136:335-40.
11. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. ISA, ISSAM, EUA, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Impot Res* 2009;21:1-8.
12. Heinemann, et al. The aging male's symptoms (AMS) rating scale. Cultural and linguistic validations into English. *The aging male* 2001;41:14-22.
13. Morales A, Heaton JPW. Hypogonadism and erectile dysfunction: pathophysiological observations and therapeutic outcomes. *BJU Int* 2003;92:896-9.
14. Vermeulen A. The future of hormone replacement therapy in the aging male. *Aging Male* 2000;3:210-3.
15. Rodríguez A, Muller D, Metter EJ, et al. Aging, androgens, and the metabolic syndrome in a longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3568-72.
16. Bremner WJ. Testosterone deficiency and replacement in older men. *N Engl J Med* 2010;363:189-91.
17. Disponible en: www.issam.ch/freetesto.htm. Consultado en noviembre 2010.
18. Brawer MK. Testosterone replacement in men with andropause: an overview. *Rev Urol* 2004;6(Suppl6):9-15.
19. Veldhuis J, Keenan D, Li P, et al. The aging male hypothalamic-pituitary-gonadal axis: pulsatility and feedback. *Mol Cell Endocrinol* 2009;299:14-22.

20. Holyoak J, Crawford E, Meacham R. Testosterone and the prostate: implications for the treatment of hypogonadal men. *Curr Urol Rep* 2008;9:500-5.
21. Heikkilä R, Aho K, Heliövaara M, et al. Serum testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of prostate carcinoma: a longitudinal study. *Cancer* 1999;86:312-5.
22. Mohr BA, et al. Hormones and prostate cancer: a prospective study. *Urology* 2001;57:930-5.
23. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism. *JAMA* 2006;296:2351-61.
24. Schwartz U, Sommer F, Christoph A, et al. The effect of long-term testosterone replacement therapy on prostate specific antigen and prostate volume in hypogonadal men (n = 40); results of a prospective study. *J Urol* 2001;165:214.
25. Agarwal PK, Oefelein MG. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol* 2005;173:533-6.
26. Schubert M, Minneman T, Hubler D, et al. Intramuscular testosterone undecanoate; Pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5429-34.
27. Behre HM, Abshagen K, Oettel M, et al. Intramuscular injection of testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism: phase I studies. *Eur J Endocrinol* 1999;140:414-9.
28. Nieschlag E, Buchter D. Repeated intramuscular injections of testosterone undecanoate for substitution therapy in hypogonadal Men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:757-63.
29. Schubert M, Minnemann T, Hubler D. Intramuscular Testosterone undecanoate: Pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5429-34.
30. Zhang GY, Gu YQ, Wang XH, et al. Pharmacokinetic study on injectable testosterone undecanoate in men with hypogonadism. *J Androl* 1998;19:761-8.
31. Handelsman DJ. Testosterone: use, misuse and abuse. *Med J Aust* 2006;185:436-9.
32. Huebler D, Schubert M, Minneman A, et al. Effect of long term treatment with a new sustained-action testosterone undecanoate formulation for intramuscular androgen replacement therapy on sexual function and mood in hypogonadal men. *International J Impotence Research* 2002;14(S4):165.
33. Morales A, Heaton J. Hypogonadism and erectile dysfunction; pathophysiological observations and therapeutic outcomes. *BJU Int* 2003;92:896-9.
34. Heaton J, Morales A. Endocrine causes of impotence (non-diabetes). *Urol Clin North Am* 2003;30:73-81.
35. Nieschlag E, Behere HM. Pharmacological and clinical uses of testosterone. In: Nieschlar A, Behere HM, Eds., *Testosterone: action, deficiency and substitution*. Berlin: Springer-Verlag; 1998.pp.294-321.
36. Greenstein A, Mabjeesh NJ, Sofer M, et al. Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed. *J Urol* 2005;173:530-2.
37. Shabsigh, R, Kaufman J, Steidle C, Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004;172:658-63.
38. Tsertsvadze A, Fink H, Yazdi F, et al. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2009;151:650-61.
39. Rosenthal B, May N, Metro M, et al. Adjunctive use of AndroGel (testosterone gel) with sildenafil to treat erectile dysfunction in men with acquired androgen deficiency syndrome after failure using sildenafil alone. *Urology* 2006;67:571-4.
40. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, et al. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associates with development of the metabolic syndrome in non-obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:843-50.
41. Gould DC, Kirby RS, Amoroso P. Hypoandrogen-metabolic syndrome: a potential common and underdiagnosed condition in men. *Int J Clin Pract* 2007;61:341-4.
42. Gould D, Kirby R, Amoroso P. Hypoandrogen-metabolic syndrome: a potentially common and underdiagnosed condition in men. *Int J Clin Pract* 2007;61:341-4.
43. Kapoor D, Malin CJ, Channer KS, Jones TH. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:239-50.
44. Muller M, Grobbee DR, den Tonkelaar I, et al. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2618-23.
45. Gannage-Yared MH, Fares F, Semaan M, et al. Circulating osteoprotegerin is correlated with lipid profile, insulin sensitivity, adiponectin and sex steroids in an ageing male population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:652-8.
46. Chen RYT, Wittert GA, Andrews GR. Relative androgen deficiency in relation to obesity and metabolic status in older men. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:429-35.
47. Corrales J, Burgo R, Garca-Berrocal B, et al. Partial androgen deficiency in aging type 2 diabetic men and its relationship to glycemic control. *Metabolism* 2004;53:666-72.
48. Gould DC, Amoroso P, Kirby R. Hypoandrogen-metabolic syndrome: a significant issue for men's health. *Metabolism* 2004;53:666-72.
49. Tostain J. Menopause et andropause. *Rev Prat* 2007;57:537-42.
50. Betts JM. Doping in sports: the pediatric perspective. *J Urol* 2007;178(4Pt2):1733-7.
51. Heaton JPW. Hormone treatments and preventive strategies in the aging male: whom and when to treat? *Rev Urol* 2003;5(Suppl1):S16-21.
52. Sharma V, Perros P. The management of hypogonadism in aging male patients. *Postgrad Med* 2009;121:113-21.