

Hipogonadismo masculino: Causas, genética, diagnóstico y tratamiento

WILLIAM JUBIZ, M.D.¹, EDUARDO ANTONIO CRUZ, M.D.²

RESUMEN

El hipogonadismo masculino representa una disminución de la función testicular, con una baja producción de testosterona e infertilidad. El hipogonadismo puede deberse a un problema intrínseco de los testículos (primario), a una falla del eje hipotálamo-hipófisis (secundario) o a una respuesta disminuida o ausente de los órganos blanco a los andrógenos (resistencia androgénica). Los síntomas del hipogonadismo incluyen la caída del vello corporal, disminución de la función sexual y cambios en la voz. De acuerdo con la edad de aparición puede presentarse atrofia testicular, hábito eunucoide, y ginecomastia. A largo plazo se presenta osteoporosis. El diagnóstico se sospecha clínicamente y se establece con la demostración de concentraciones bajas de testosterona sanguínea. Si existe un aumento concomitante de las gonadotropinas circulantes (FSH y LH) se trata de un hipogonadismo primario o hipergonadotrópico. Pero si la FSH y LH están disminuidas el hipogonadismo es secundario o hipogonadotrópico. Existen numerosas formas de testosterona para el tratamiento de los pacientes con hipogonadismo. La más común, es la testosterona de depósito (enantato o cipionato) que se inyecta por vía intramuscular. La terapia más moderna consiste en administrar testosterona por vía transdérmica en forma de parches escrotal o no escrotal, geles, implantación de semillas cutáneas, o absorción por la mucosa oral.

Palabras clave: Hipogonadismo; Testosterona; Gonadotropinas; Infertilidad.

Male hypogonadism: Causes, genetics, diagnosis and treatment

SUMMARY

Male hypogonadism represents an altered testicular function with infertility and decreased testosterone production. It can be caused by an intrinsic testicular damage, hypothalamic-pituitary dysfunction, or decreased end organ response to testosterone. Signs include hair loss, decreased sexual function, voice changes, eunuchoidal habitus and gynecomastia. The testes are small and osteoporosis may be present. The diagnosis is suspected clinically and is confirmed with decreased circulating testosterone concentrations. FSH and LH are increased in patients with testicular damage (primary hypogonadism) and decreased in those with hypothalamic-pituitary dysfunction. Testosterone is available for intramuscular injection, transdermic patches, gel or pellets and by absorption by the oral mucosa.

Keywords: Hypogonadism; Testosterone; Gonadotropins; Infertility.

El hipogonadismo masculino es común y ni se diagnostica ni se trata con frecuencia¹. Este trastorno endocrino afecta a 4 millones de norteamericanos, de los cuales sólo 5% reciben tratamiento¹, y su incidencia aumenta de 12% a los 50 años a 50% a los 80². La concentración de testosterona plasmática también disminuye de 0.5% a 2.0% por año después de los 50 años²⁻⁶. El sobrepeso y la diabetes también contribuyen a las alteraciones gonadales de los hombres¹. Estas cifras ameritan la revisión del tema. Se trata de educar a los médicos en el manejo de

estos pacientes. Se iniciará con una revisión del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal para entrar en la descripción de las causas, diagnóstico y tratamiento del hipogonadismo masculino. Se eligieron artículos recientes y aquellos en los que se revisaba el tema.

La función gonadal normal garantiza la ejecución de la misión reproductiva y sexual del hombre. Las alteraciones a este nivel conducen a la disfunción de varios órganos tales como cerebro, músculo y área sexual. El funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal depende de la secreción de

1. Profesor de Medicina Interna y Ginecología Endocrina, Facultad de Salud, Universidad Libre. Director, Centro de Endocrinología, Metabolismo y Diabetes, Cali, Colombia. e-mail: jubizwill@uniweb.net.co

2. Residente Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad Libre, Cali, Colombia. e-mail: eduardoantonio@caliescali.com

Recibido para publicación octubre 3, 2005 Aceptado para publicación enero 4, 2007

varias hormonas. La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), secretada por el hipotálamo estimula la producción hipofisaria de gonadotropinas (hormona folículo estimulante, FSH) y luteinizante (LH). La FSH regula la espermatogénesis en los túbulos seminíferos del testículo y la LH controla la secreción de testosterona por las células de Leydig. A su vez, el control de GnRH, FSH y LH depende de la producción de inhibina por las células de Sertoli y de testosterona por las células de Leydig. La inhibina frena la secreción de FSH y la testosterona controla la producción de LH^{7,8}.

La testosterona testicular se convierte en dihidrotestosterona por la enzima 5-alfa-reductasa en la próstata y piel. La dihidrotestosterona es más potente que la testosterona y media algunos efectos androgénicos de esta última.

Los andrógenos actúan en la diferenciación de los genitales externos, el deseo sexual, crecimiento del vello axilar y pubiano, desarrollo de la masa muscular, textura de la piel, tono de la voz, formación ósea y desarrollo puberal.

El hipogonadismo o disminución de la función gonadal representa una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-gonada^{7,8}.

Causas de hipogonadismo masculino. El hipogonadismo masculino se presenta cuando los testículos dejan de producir espermatozoides, la testosterona o ambos. Hay tres mecanismos básicos:

1. Un daño testicular intrínseco (hipogonadismo primario).
2. Una anomalía del eje hipotálamo-hipófisis (hipogonadismo secundario).
3. Una respuesta disminuida o ausente de los órganos blanco (piel, vello y próstata) a los andrógenos (resistencia androgénica).

En los dos primeros casos la producción hormonal está disminuida pero la respuesta hormonal es normal; en el tercer caso la producción es normal pero la respuesta está disminuida.

La deficiencia hormonal puede presentarse antes de nacer, antes de la pubertad o después de la pubertad. La ausencia de testosterona en el feto conduce a la presencia de genitales ambiguos al nacer. La falla testicular prepuberal se caracteriza por disminución del tamaño de los testículos, pene pequeño, disminución del vello corporal, voz femenina, próstata pequeña, disminución de la libido y de la masa muscular. En algunos casos se presenta hábito eunucoide (distancia del pubis al piso es mayor que del cráneo al pubis y la distancia entre la punta de los dedos medios con los brazos extendidos

Cuadro 1 Causas de hipogonadismo

Hipogonadismo primario

Etiología genética

- Síndrome de Klinefelter
- Síndrome de Reifenstein
- Síndrome de Ullrich-Noonan
- Síndrome de Células de Sertoli
- Deficiencia de 5-alfa reductasa
- Feminización testicular

Lesiones destructivas

- Trauma
- Radiación
- Quimioterapia
- Infecciones

Enfermedad sistémica

- Cirrosis hepática
- Insuficiencia renal crónica
- Distrofia miotónica

Otras

- Falla testicular autoinmune
- Anorquia

Hipogonadismo secundario

Tumores de hipófisis

- Adenoma
- Craneofaringioma

Síndrome de Kallmann

Lesiones infiltrativas

- Sarcoidosis
- Tuberculosis
- Hemocromatosis

Radioterapia

es mayor que la estatura (envergadura). Si se presenta después de la pubertad, las proporciones esqueléticas y el tamaño del pene son normales. Los testículos no son tan pequeños como en la falla prepuberal pero son blandos y tienen un volumen menor de 15 ml. El vello corporal desaparece casi por completo y la disminución de la libido es notoria. Con los años aparece osteoporosis si no se trata al paciente^{9,10}. Las causas del hipogonadismo se muestran en el Cuadro 1.

Es útil separar el hipogonadismo primario (falla testicular), del hipogonadismo secundario (problemas del eje hipotálamo-hipófisis). El término hipergonadotrópico se aplica al primero e hipogonadotrópico al segundo.

HIPOGONADISMO PRIMARIO (HIPERGONADOTRÓPICO)

Síndrome de Klinefelter. El síndrome de Klinefelter ocurre sólo en varones y se debe a la presencia de un cromosoma X extra. Cerca de 75% de estos individuos tienen

un cariotipo 47 XXY, 20% son mosaicos, de los cuales el más frecuente es 46 XY/47XXY y 5% tienen otras variantes como 48 XXYY, 48XXXXY y 49 XXXXY. En la mitad de los casos la anomalía se debe a errores en la meiosis I paterna y el resto a errores en la meiosis I o II materna.

Las alteraciones de los cromosomas sexuales suelen aparecer como fenómenos aislados, en apariencia sin factores predisponentes, a excepción de la edad materna avanzada, que parece jugar un papel en los casos debidos a errores en la meiosis I materna^{9,10}.

El síndrome se asocia con aberraciones cromosómicas, donde un cromosoma, femenino extra se adquiere a través de anomalías en la meiosis. Generalmente el síndrome se detecta durante la pubertad pero en muchos casos se diagnostica en edad tardía. La presentación clínica se caracteriza por un fenotipo casi normal hasta una ausencia de desarrollo sexual. Los testículos son pequeños firmes y fibróticos, hay ginecomastia, proporciones esqueléticas anormales y hábito eunocóide. Puede existir un comportamiento antisocial, enfermedad crónica de los pulmones, venas varicosas, intolerancia a la glucosa, hipotiroidismo primario y carcinoma de seno. Las concentraciones de testosterona están en el límite bajo normal y las gonadotropinas hipofisarias están elevadas^{7,8}.

Síndrome de Reifenstein. Esta condición se caracteriza por una resistencia androgénica parcial que puede detectarse al nacimiento en forma de hipospadias, criptorquidia y fusión del escroto. El cariotipo es XY. Durante la pubertad aumenta la producción de testosterona con algo de efecto virilizante, pero las anomalías de los genitales persisten. La testosterona sirve como sustrato para la producción de estrógenos en el hígado y el tejido graso y aparece la ginecomastia. La concentración plasmática de esteroides gonadales puede ser normal o consistente con hipogonadismo primario. Esto se debe al hecho de que la deficiencia de los receptores androgénicos también existe en la hipófisis. Casi todos estos pacientes crecen como hombres pero algunos pueden educarse como mujeres si se extirpan los testículos tempranamente y se instaura tratamiento estrogénico⁸.

Esta enfermedad se hereda como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X, lo cual significa que las mujeres no resultan afectadas pero pueden portar el gen y los varones que heredan el gen de su madre desarrollarán la condición. La alteración genética conduce a la síntesis de un receptor androgénico insensible con disminución de la respuesta hormonal. La detección de la mutación genética permite

hacer el diagnóstico de la entidad, descubrir el portador y efectuar un diagnóstico prenatal^{11,12}. El receptor androgénico está localizado en Xq^{11,12} y consiste de 8 exones. La fijación de la testosterona reside en los exones 4 a 8. Las mutaciones en esta porción del receptor conducen a insensibilidad parcial. Hay 300 mutaciones informadas hasta el momento¹³.

Síndrome de Ullrich-Noonan. También conocido como síndrome de Noonan o síndrome de Turner masculino porque los hallazgos físicos son muy similares (estatura baja, cuello alado, baja implantación de la línea del cabello, cúbito valgo). A diferencia de las mujeres con síndrome de Turner, los hombres con síndrome de Noonan tienen cromosomas normales (XY). También se presenta retraso mental, ptosis palpebral, hipertelorismo e implantación baja de las orejas. La estenosis de la válvula pulmonar y el defecto inter-auricular son malformaciones congénitas frecuentes. Los niveles hormonales pueden ser normales o consistentes con hipogonadismo (testosterona baja, FSH y LH altas). El síndrome se transmite con carácter autosómico dominante. Casi 50% de los casos se deben a mutaciones de PTPN 11, el gen que codifica la proteína tirosina fosfatasa SHP-2, que se relaciona con diferenciación celular¹⁴.

Síndrome de células de Sertoli. Se caracteriza por ausencia de células germinales, testículos pequeños, azoospermia, testosterona normal y FSH aumentada. La concentración de LH circulante está en el límite superior normal, y no está elevada porque existe algo de supresión por los niveles de testosterona normales. El síndrome se debe a microdeleciones de la secuencia AZFa del gen localizado en Xq11^{15,16}.

Deficiencia de 5-alfa-reductasa. Esta es la enzima que convierte la testosterona en dihidrotestosterona. Su deficiencia es una entidad de transmisión autosómica recesiva caracterizada por genitales externos ambiguos (escroto bífido, pene pequeño con hipospadias). Los testículos pueden estar situados en cualquier parte entre el escroto y el abdomen. A estos pacientes se les cría como niñas, pero en la pubertad, la producción de testosterona por los testículos permite el desarrollo masculino, con engrosamiento de la voz y aumento del tamaño del pene y de la masa muscular. Los órganos que responden normalmente a la dihidrotestosterona (escroto, testículos, próstata) continúan siendo prepuberales debido a la deficiencia de este esteroide. El defecto se produce por mutaciones en el gen SRD5A2, que codifica la síntesis de la enzima¹⁷.

Síndrome de feminización testicular. Clínicamente estos individuos son mujeres que se desarrollan como tales pero no menstrúan. Desde el punto de vista cromosómico son hombres con ausencia del receptor androgénico. Durante la pubertad desarrollan crecimiento mamario y la vagina es ciega. Hay ausencia de vello axilar y pubiano. Los testículos pueden estar dentro del abdomen, el canal inguinal y los labios mayores. No hay respuesta a la administración de andrógenos pero sí de estrógenos. Esta alteración se debe a mutación en el exon 1 del gen que codifica la síntesis del receptor androgénico¹⁷.

Lesiones destructivas. El traumatismo testicular puede producir infertilidad o deficiencia de testosterona. Aun el daño testicular unilateral, como ocurre con la tensión del cordón espermático, en ocasiones causa atrofia testicular bilateral por compromiso vascular. La radioterapia para la enfermedad de Hodgkin o el carcinoma de la próstata puede dañar los testículos. Los tubos seminíferos son más sensibles a la radiación que las células de Leydig. Dosis de 15 rad pueden disminuir el número de espermatozoides, pero el efecto es reversible hasta que se llega a 600 rad. La quimioterapia también puede producir daño testicular y el efecto es mayor si se combina con radioterapia. Ciertas infecciones como la parotiditis epidémica, la tuberculosis y la lepra pueden afectar los testículos. La orquitis del virus de las paperas generalmente produce infertilidad sin alterar la secreción testicular de testosterona. Las micobacterias de la tuberculosis y la lepra pueden invadir los testículos, causar inflamación y aparición de granulomas con la consiguiente infertilidad y disminución de la síntesis de hormonas testiculares^{8,18}.

Enfermedades sistémicas. La ingestión de alcohol se asocia con el hipogonadismo por acción directa sobre los testículos y por daño hepático que conduce a alteraciones en la secreción de testosterona. Un hallazgo concomitante es la presencia de ginecomastia que se debe a un aumento en la producción de estrógenos¹⁹. El hipogonadismo es común en pacientes con insuficiencia renal crónica. Contribuye al hipogonadismo la hiperprolactinemia, deficiencia de zinc y acumulación de tóxicos que dañan los testículos²⁰. La distrofia miotónica es un desorden transmitido en forma autosómica dominante que se caracteriza por la incapacidad para relajar los músculos después de contraerse (miotonia). Hay atrofia testicular, calvicie frontal, opacidades del cristalino y atrofia testicular. La testosterona está disminuida y las gonadotropinas están aumentadas. La alteración se debe a mutaciones del gen MT-PK

(fosfoquinasa de la distrofia miotónica)²¹.

Falla testicular autoinmune. La función testicular puede estar afectada por factores autoinmunes, aunque esto no ocurre con mucha frecuencia. Se puede presentar infertilidad por la producción de anticuerpos contra los espermatozoides o las células de Leydig pueden estar afectadas con disminución en la producción de testosterona²².

Anorquia. Los testículos pueden estar ausentes por un defecto en su desarrollo o por extirpación quirúrgica. Aparecen las manifestaciones clínicas de hipogonadismo con concentraciones plasmáticas bajas de testosterona, que no aumentan al administrar gonadotropina coriónica. El fenotipo es masculino y el cariotipo es 46XY. Los estudios genéticos no han demostrado alteraciones a este nivel²³.

Existe la duda sobre si el varicocele es una causa de hipogonadismo. El concepto de que en algunos casos puede conducir a infertilidad es más aceptado. En un estudio de pacientes con varicocele con y sin infertilidad, comparados con normales fértiles se demostró una alteración en el espermograma con disminución de la testosterona circulante, aumento en las gonadotropinas y disminución de la respuesta a GnRH. Las alteraciones estuvieron presentes pero en menor grado en los enfermos con varicocele sin infertilidad²⁴. Los autores recomiendan pensar en el varicocele cuando se evalúa un paciente por infertilidad.

HIPOGONADISMO SECUNDARIO (HIPOGONADOTRÓPICO)

Tumores de la hipófisis. Los adenomas hipofisarios son neoplasmas epiteliales que se derivan de las células de la hipófisis. Corresponden a 15% de los neoplasmas intracraneales, aparecen cada año en 1 a 7.6 por 100,000 personas y se encuentran hasta en 25% de las autopsias. La incidencia aumenta con la edad y son más frecuentes entre los 30 y 60 años. Varios factores contribuyen al desarrollo de los adenomas hipofisarios: mutaciones, hormonas y factores de crecimiento. Hasta 70% de los adenomas hipofisarios son hormonalmente activos; el resto se consideran no funcionantes. El tamaño es variable; menos de un cm son microadenomas y más de un cm son macroadenomas. Los tumores secretores producen síndromes clínicos característicos, mientras que los no secretores, por ser silenciosos se manifiestan como hemianopsia bitemporal, síntomas de hipertensión endocraneana o hipopituitarismo. El prolactinoma es el

adenoma más común (26%), seguido por el no funcionante (17%), productor de ACTH (15%), hormona del crecimiento (14%), varias hormonas (13%), gonadotropinas (8%), oncocitoma (6%) y tirotropina (1%).

El craneofaringioma es un tumor benigno que se origina en la bolsa de Rathke, una estructura embrionaria cuyas células escamosas se extienden desde el tuber cinerium a la hipófisis a través del conducto hipofiso-faríngeo parcialmente involucionado. Por su localización, los craneofaringiomas comprometen la función de varias estructuras intracraneales y producen una serie de alteraciones clínicas como pérdida de la visión, hipopituitarismo, diabetes insípida e hipertensión endocraneana.

El craneofaringioma representa 3% de los tumores intracraneales, son comunes en jóvenes y tienen dos picos de incidencia entre los 5 y 10 años y entre 50 y 60 años. La mayoría de los craneofaringiomas son supraselares, comprimen el quiasma óptico y pueden producir hidrocefalia. La mitad son quísticos, 15% sólidos y el resto quísticos y sólidos. Al no tener cápsula, este tumor tiende a adherirse a las estructuras neurales.

Los tumores de la hipófisis producen hipogonadismo por dos mecanismos: destrucción de las células secretoras de GnRH o gonadotropinas o por inhibición de la secreción de GnRH cuando existe prolactinemia. Otras condiciones clínicas en las cuales existe una hiperprolactinemia pueden afectar la secreción hormonal pero generalmente la alteración es temporal y reversible²⁵.

Síndrome de Kallmann. Este síndrome se caracteriza por deficiencia aislada de gonadotropinas y anosmia o hiposmia debido a un desarrollo defectuoso del bulbo olfatorio. Se han descrito paladar y labio hendidos, sordeza, acortamiento del cuarto metacarpiano, anomalías cardíacas y epilepsia. El modo de transmisión es autosómico dominante. La incidencia del síndrome es de 1 en 10,000 nacimientos masculinos. Hay hábito eunucoide, ginecomastia, atrofia testicular, masa prepuberal y ausencia de vello corporal. Las gonadotropinas séricas están disminuidas y se normalizan con la administración de GnRH pulsátil; esto indica que el defecto es a nivel hipotalámico. El síndrome de Kallmann se asocia con una herencia autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X²⁶. Esta última se debe a mutaciones y deleciones del gen KAL que está localizado en Xp 22.3. Este gen consiste de 14 exones y codifica la síntesis de anosmina-1, una proteína asociada con funciones de adherencia celular y actividad antiproteasa²⁶. También hay

mutaciones del gen del receptor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR-1), lo cual conduce a agenesia de las neuronas olfatorias y secretoras de GnRH^{26,27}.

Lesiones infiltrativas. Los granulomas hipofisarios de la sarcoidosis, la tuberculosis y la infiltración de la hipófisis con hierro que ocurre en la hemocromatosis son causas relativamente raras de deficiencia de gonadotropinas. Tanto la testosterona como las gonadotropinas séricas están disminuidas⁷. El tratamiento de las lesiones cerebrales con radioterapia puede producir hipopituitarismo. Ocurre lentamente y a medida que pasan los años la incidencia aumenta²⁸.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hipogonadismo, se inicia con la toma meticulosa de la historia clínica y la búsqueda de hallazgos pertinentes durante el examen físico, que se mencionaron antes.

El laboratorio sólo verifica la sospecha clínica. Una testosterona sérica total o libre por debajo de los límites normales con FSH y LH aumentadas confirma la presencia de un hipogonadismo primario. Hay controversia sobre la utilidad de la testosterona total versus libre, pues en algunos casos se puede encontrar una disminución de la testosterona total con testosterona libre normal. Esto se debe a una disminución de la proteína transportadora de las hormonas gonadales (SHBG). Sin embargo, la testosterona libre es más difícil de medir y el examen es más costoso. Por eso se recomienda ordenar inicialmente una testosterona total y reservar la testosterona libre para casos dudosos. En casos de hipogonadismo secundario la testosterona sérica esta apenas disminuida o se encuentra en el límite bajo normal. La FSH y LH también pueden estar bajas o en el límite bajo normal. Existen varias pruebas de estimulación que podrían emplearse en casos especiales pero no son de utilidad clínica rutinaria. La administración de GnRH con la medición subsiguiente de FSH y LH se ha propuesto como una manera para distinguir la patología hipofisaria de la hipotalámica. Un aumento de los niveles séricos de gonadotropinas en respuesta a la administración de 100 µg de GnRH endovenosa sugiere un problema hipotalámico (deficiencia de GnRH), mientras que una falta de respuesta es compatible con daño hipofisario (hipopituitarismo)²⁹.

La estimulación de los testículos con gonadotropinas coriónicas podría ser de utilidad cuando se sospecha una

Cuadro 2
Preparados para el tratamiento del hipogonadismo masculino

		Fertilidad	
Preparado	Dosis	Frecuencia	Seguimiento
hCG	1000-2000 IU I.M.	Tres veces por semana	Testosterona plasmática
hMG	75 IU I.M.	Tres veces por semana	Espermatogénesis

Caracteres sexuales secundarios			
Preparado	Dosis	Frecuencia	Seguimiento
Enantato, cipionato	200 mg IM	Cada 2 semanas	Testosterona plasmática
Undecanoato*	1000 mg IM	Cada 12 -15 semanas	Testosterona plasmática
Androgel	50, 75, 100 mg	Diaria	Testosterona plasmática
Testogel, Testin*	50 mg	Diaria	Testosterona plasmática
Testoderm*	4-6 mg	Diaria escrotal	Testosterona plasmática
Androderm	4-6 mg	Diaria no escrotal	Testosterona plasmática
Testoderm TTS*	4-6 mg	Diaria no escrotal	Testosterona plasmática
Semillas de testosterona*	200 mg	Cada 4 a 6 semanas	Testosterona plasmática
Striant SR*	30 mg Mucosa oral	Diaria	Testosterona plasmática

hCG: Gonadotropina coriónica humana

hMG: Gonadotropina menopáusica humana

* No disponibles en Colombia

ausencia testicular. La hormona se inyecta por vía intramuscular (1,500 unidades día de por medio, siete dosis). Un aumento de la testosterona sérica total por encima de 300 ng/dl indica una función testicular normal.

Un examen que sí es de mucha utilidad pero que infortunadamente no se ordena con frecuencia o se hace mal, es el estudio del semen. Éste se obtiene por masturbación, se debe recoger en recipiente de vidrio y examinarse de inmediato. Se examina el número de espermatozoides, su morfología y su motilidad. Para que este examen sea normal se requiere que todo el eje hipotálamo-hipofisotesticular esté intacto y la salida del semen al exterior no esté interrumpida. Además, un examen anormal puede representar una anomalía en cualquiera de estos niveles, o sea que el examen del semen es una buena prueba de filtro⁷.

TRATAMIENTO

El manejo de los varones con hipogonadismo tiene dos objetivos: lograr la fertilidad y mejorar las características sexuales. Cuando hay daño testicular no es posible corregir la fertilidad. Sin embargo, cuando la alteración reside en el hipotálamo, o en la hipófisis sí es posible cumplir este objetivo.

Fertilidad. Hay dos enfoques:

1. Gonadotropina coriónica humana 1,000 a 2,000 UI intramuscular tres veces por semana para estimular las células de Leydig, seguido de gonadotropina meno-

páusica humana (hMG), 75 IU intramuscular tres veces por semana, que se inicia a la semana 8-12 de la administración de HCG, una vez que la concentración plasmática de testosterona haya aumentado. La dosis de hMG se reduce a 12-25 IU tres veces por semana cuando se haya iniciado la espermatogénesis³⁰ (Cuadro 1).

2. GnRH se administra en pulsos de 1.5 a 10 ng/kg cada 90 a 120 minutos. Con esto se estimula la secreción de FSH y LH, lo cual mejora la espermatogénesis y la producción de testosterona.

Caracteres sexuales secundarios. La terapia androgénica mejora la libido, erección, energía, bienestar, actividad física, motivación, iniciativa, sueño, la masa muscular y la actividad ósea. También disminuye la grasa corporal y estimula la eritropoyesis^{31,32}. La testosterona está disponible en diferentes formas para administración por varias vías (Cuadro 2). El enantato y cipionato se administran por vía intramuscular en dosis de 200 mg cada dos semanas. Recientemente ha aparecido el undecanoato de testosterona (Nebido) para inyección intramuscular de 1000 mg cada 12 a 15 semanas³³.

La vía transdérmica consta de varios preparados: gel hidroalcohólico al 1% (Androgel) en dosis de 50, 75 ó 100 mg diarios, Testogel o Testim que contienen 1% de testosterona y liberan 50 mg de hormona³⁴, parche escrotal (Testoderm) o no escrotal (Androderm, Testoderm TTS) e implantación cutánea en forma de semilla o cápsula de 200 mg cada 4 a 6 meses. La vía oral no es muy usada por

su hepatotoxicidad. Un preparado (Striant SR) se absorbe por la mucosa oral y evita el problema hepático. La dosis es de 30 mg diarios³⁵.

Monitoreo de la terapia androgénica. La medición de la testosterona sérica total es el método más práctico para hacer el seguimiento de la terapia androgénica. En pacientes que reciben enantato o cipionato la concentración sérica de testosterona debe estar en la mitad del rango normal una semana después de la inyección. Si los niveles están por debajo de lo normal a las dos semanas, las inyecciones se deben aplicar semanalmente. Con el parche escrotal (Testoderm) se esperan niveles normales de testosterona a las 4 horas y con el parche no escrotal (Androderm) esto debe ocurrir a las 8 ó 12 horas. Los geles producen concentraciones fisiológicas de testosterona en preservación del ritmo circadiano de la hormona. La medición de FSH y LH no es útil porque persisten elevadas a pesar de testosterona normal.

Los efectos secundarios de la terapia androgénica incluyen: anomalías de la función hepática, desarrollo de tumores hepáticos, acné, piel grasosa, ginecomastia, policitemia, edema, aumento del tamaño de la próstata, disminución de la lipoproteína de alta densidad (HDL) y aumento de la agregación plaquetaria. Con los parches puede presentarse eritema, induración o aparición de vesículas cutáneas.

Existe controversia con relación al tratamiento androgénico de los síntomas que acompañan el declinar de la función testicular en edades avanzadas. Hay acuerdo en tratar a los pacientes con síntomas claros de hipogonadismo y concentraciones bajas de testosterona circulante. Si hay síntomas y la testosterona está normal podría ensayarse la testosterona por corto tiempo para evaluar la respuesta³⁶ (Cuadro 2).

REFERENCIAS

- Seftel AD. Male hypogonadism. Part I: Epidemiology of hypogonadism *Int J Impot Res* 2006; 18: 115-120.
- Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. 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: 724-731.
- Morley JE, Kaiser FE, Perry HM^{3rd}, 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.
- Snyder PJ. Effects of age on testicular function and consequences of testosterone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2369-2372.
- Vermeulen A. Androgen replacement therapy in the aging male. A critical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2380-2390.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinley JB. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
- Jubiz W. Testículos. En: *Endocrinología clínica*. 4ª ed. Cali: Editorial Feriva; 2002. p. 355-374.
- Becker K, Bilezikian JP, Bremner WJ, Hung W, Kahn CR, Loriaux DL, *et al.* Male hypogonadism. En: *Principles and practices of endocrinology and metabolism*. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott Co.; 2001. p. 1125-1147.
- Sotos JF. Genetic disorders associated with overgrowth. *Clin Pediatr (Phil)* 1997; 36: 39-49.
- Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1309-1314.
- Aiman J, Griffin JE, Gazak JM, Wilson JD, MacDonald PC. Androgen insensitivity as a cause of infertility in otherwise normal men. *N Engl J Med* 1979; 300: 223-227.
- Griffin JE, Wilson JD. The syndromes of androgen resistance. *N Engl J Med* 1980; 302: 198-209.
- Lumbroso S, Wagschal A, Bourguet W, Georget V, Mazon I, Servant N, *et al.* A new mutation of the androgen receptor, P817A, causing partial androgen insensitivity syndrome: *in vitro* and structural analysis. *J Mol Endocrinol* 2004; 32: 679-687.
- Tartaglia M, Gelb BD. Noonan Syndrome and related disorders. Genetics and pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005; 22: 45-48.
- Foresta C, Ferlin A, Garolla A, Moro E, Pistorello M, Barbaux S, *et al.* High frequency of well-defined Y chromosome deletions in idiopathic Sertoli-cell only syndrome. *Hum Reprod* 1998; 13: 302-307.
- Vogt PH. AZF deletions and Y chromosomal haplogroups: history and update based on sequence. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 319-336.
- Jung SC, Lee KS, Koo SK. Human gene mutations. Gene symbol: AR. disease: Androgen insensitivity syndrome. *Hum Genet* 2004; 114: 222.
- Harris E, Mahendra P, McGarrigle HH, Lynch DC, Chatterjee R. Gynaecomastia with hypergonadotropic hypogonadism and Leydig cell insufficiency in recipients of high-dose chemotherapy or chemoradiotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 1141-1144.
- Emanuele MA, Emanuele NV. Alcohol's effects on male reproduction. *Alcohol Health Res World* 1998; 22: 195-201.
- Handelsman DJ. Hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in renal failure, dialysis and renal transplantation. *Endocr Rev* 1985; 6: 151-182.
- Mastrogriacomo I, Pagani E, Novelli G, Angelini C, Gennarelli M, Menegazzo E, *et al.* Male hypogonadism in myotonic dystrophy is related to (CTG)_n triplet mutation. *J Endocrinol Invest* 1994; 17: 381-383.
- Elder M, Maclaren N, Riley W. Gonadal autoantibodies in patients with hypogonadism and/or Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1137-1142.

23. Vinci G, Anjot MN, Trivin C, Lottmann H, Brauner R, McElreavey K. An analysis of the genetic factors involved in testicular descent in a cohort of 14 male patients with anorchia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6282-6285.
24. Nagao RR, Plymate SR, Berger RE, Perin EB, Paulsen CA. Comparison of gonadal function between fertile and infertile men with varicoceles. *Fert Steril* 1986; 46: 930-933.
25. Freda PU, Wardlaw SL. Clinical review 110: Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3859-3866.
26. Karges B, de Roux N. Molecular genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome. *Endocr Dev* 2005; 8: 67-80.
27. Dode C, Levilliers J, Dupont JM, De Paepe A, Le Du N, Soussi-Yanicostas N, et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann's syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 463-465.
28. Constine L, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328: 87-94.
29. Santoro N, Filicori M, Crowley WF Jr. Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Endocr Rev* 1986; 7: 11.
30. Ley SB, Leonard JM. Male hypogonadotropic hypogonadism: factors influencing response to human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin, including prior exogenous androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 746.
31. Howell S, Shalet S. Testosterone deficiency and replacement. *Horm Res* 2001; 56 (Suppl 1): 86-92.
32. Jockenhovel F. Testosterone therapy-what, when and to whom. *Aging Male* 2004; 7: 319-324.
33. Harle L, Basaria S, Dobs AS. Nebido: A long acting injectable testosterone for the treatment of male hypogonadism. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1751-1759.
34. Bouloux P. Testim 1% testosterone gel for the treatment of male hypogonadism. *Clin Ther* 2005; 27: 286-289.
35. Korbonits M, Kipnes M, Grossman AB, Striant SR. A novel, effective and convenient testosterone therapy for male hypogonadism. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 1073-1080.
36. Rhoden EL, Morgentaler A. Medical progress: Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004; 350: 482-492.

