

II TESTICULO

DR. DANIEL D. FEDERMAN

Fisiología

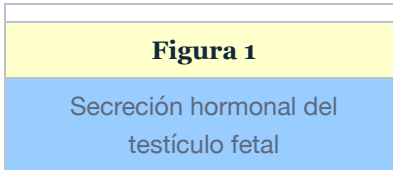
Para la comprensión de las enfermedades testiculares es necesario conocer los cambios en el funcionamiento testicular en las distintas etapas de la vida. En el feto, el testículo es responsable de la diferenciación de los genitales masculinos, en la pubertad la secreción de testosterona por los testículos promueve el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, y en el adulto, la función primordial de los testículos es la espermatogénesis y el mantenimiento de la capacidad coital. El anciano muestra alguna evidencia de deterioro fisiológico de la función gonadal.

FISIOLOGIA INTRAUTERINA

Los embriones de los mamíferos, incluyendo al ser humano, tienen una capacidad sexual bipotencial; esto significa que todos los embriones normales tienen los primordios anatómicos para la diferenciación interna y externa para ambos sexos. La diferenciación femenina parece ser una tendencia natural, porque no requiere la influencia positiva de las gónadas fetales o de los estrógenos maternos. Sin embargo, la diferenciación masculina requiere de la función adecuada del testículo fetal, que se diferencia a partir de la gónada bipotencial del embrión temprano en respuesta al gen conocido como *SRY*, en la región que determina el sexo dentro del cromosoma Y. Este locus está adyacente a una región pseudoautosómica del cromosoma Y, un segmento que se aparea e intercambia información genética con la región homóloga del cromosoma X.

Para la diferenciación de los genitales masculinos se requieren dos hormonas secretadas por el testículo fetal [ver figura 1]. La sustancia de inhibición mülleriana (SIM) es miembro de la superfamilia de glucoproteínas de factores de crecimiento, suprime el desarrollo de los conductos müllerianos y puede inhibir la meiosis de las células germinales y facilitar el descenso testicular.^{1,2} La hormona esteroide testosterona determina los pasos restantes en la diferenciación masculina por estimulación de los conductos de Wolff, promoviendo su desarrollo a conductos deferentes, vesículas seminales y epidídimo, y fomentando además la virilización externa del embrión. La testosterona se produce en el testículo fetal en respuesta a la estimulación por la gonadotropina coriónica, una glucoproteína placentaria. Esta testosterona es idéntica a la que se secreta en la etapa puberal y adulta. La testosterona es responsable en forma directa de la diferenciación de los conductos internos, mientras que la virilización externa es resultado de la acción de la dihidrotestosterona, que es producida por la reducción enzimática de la

testosterona en las células blanco.



Los adelantos en endocrinología molecular han aclarado los defectos en el metabolismo androgénico que ocasionan las alteraciones de la diferenciación sexual. Los defectos autosómico recesivos en la biosíntesis de la testosterona son las menos frecuentes de estas alteraciones. Lo más común son las mutaciones del receptor de andrógenos, un miembro de la superfamilia de receptores que fija cortisol, esteroides sexuales, vitamina D y ácido retinoico. La ausencia completa del receptor androgénico produce el síndrome de feminización testicular, en el que el paciente es un varón con genotipo 46,XY y fenotipo externo femenino. Los defectos menos extensos en el receptor causan diversos grados de ambigüedad externa de genitales y suelen detectarse al nacimiento.³ Algunos pacientes tienen una alteración discreta en el receptor que se manifiesta por hipospadias y testículos más pequeños de lo normal.

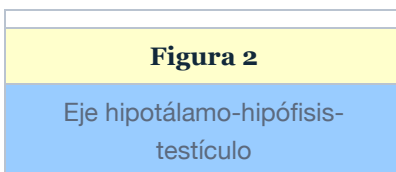
Los genitales masculinos externos se desarrollan en respuesta a la dihidrotestosterona. El defecto en la 5 α -reductasa de esteroides tipo II en los tejidos genitales es otra causa de masculinización genital incompleta al nacimiento.

NIÑEZ Y PUBERTAD

Durante los primeros meses de la vida los lactantes masculinos tienen niveles de testosterona similares a los de un muchacho en la mitad de su pubertad. En otras palabras, en el niño recién nacido la secreción de hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH, por sus siglas en inglés, n. del t.) mantiene la secreción hipofisiaria-testicular durante alrededor de cuatro a seis meses. Después de esto la función del eje hipofisario-testicular cesa y los niveles de gonadotropinas y testosterona permanecen bajos durante el resto de la infancia. Es interesante que los niveles de SIM permanecen altos durante esta época y descienden cuando aparece la pubertad. La secreción infantil de GnRH es intrínsecamente baja o es inhibida por niveles minúsculos de esteroides gonadales que no tienen un efecto clínico conocido.⁴

El hipotálamo controla la liberación de gonadotropinas hipofisiarias al secretar GnRH, también conocida como hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés) [ver figura 2]. Esta hormona es secretada por las neuronas hipofisiotrópicas de la eminencia media del hipotálamo y llega a la hipófisis a través del sistema porta hipofisiario. La GnRH se fija a receptores en los gonadotropos, que son las células hipofisiarias que producen la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). El efecto estimulador de la GnRH está mediado por la movilización de iones calcio y parece aumentar el nivel intracelular de este ión. A su vez, la activación de la calmodulina y, quizá, de la proteína cinasa C por la mayor concentración de calcio, provocan la liberación de FSH, LH y de la

subunidad *a* libre de estas dos hormonas glucoproteicas.⁵ La FSH y la LH consisten en una subunidad *a* común y dos subunidades *b* distintas.



Tanto la FSH como la LH son necesarias para la función testicular. La FSH estimula la producción de una proteína fijadora de andrógenos por las células de Sertoli en los túbulos seminíferos y en ciertas células del epidídimo. Esta estimulación de los receptores de las células les permite la fijación y respuesta a la testosterona. La FSH también induce la apertura de los túbulos seminíferos, lo que incrementa el tamaño de los testículos durante las primeras etapas de la pubertad.

La LH se fija preferentemente en las células de Leydig y, al igual que la FSH, estimula el sistema de adenil ciclasa. Esta acción conduce a un marcado incremento en la formación de testosterona, principalmente andrógeno testicular. También se produce una pequeña cantidad de estradiol, el estrógeno correspondiente. Una porción de testosterona es entregada directamente en los túbulos seminíferos, donde desempeña una función importante en la espermatogénesis, y el resto entra en la circulación sanguínea.

La maduración completa del eje hipófisis-testículo tarda aproximadamente tres años. El factor iniciador se desconoce, pero el incremento más temprano en la secreción hipofisaria de gonadotropinas ocurre por descargas o pulsos nocturnos de LH relacionadas con el sueño, cada secreción estimulada por un pulso de GnRH. Estas descargas van seguidas en cada ciclo de sueño por aumento en los niveles de testosterona. Al avanzar la pubertad los pulsos de LH ocurren durante el día al igual que en la noche y luego aumentan en frecuencia y amplitud durante un periodo de tres a cuatro años. El nivel plasmático de testosterona finalmente alcanza los valores del adulto de 400 a 1,200 ng/dl. La testosterona actúa sobre el hipotálamo, y tal vez en menor grado sobre la hipófisis anterior, para inhibir la secreción de LH. La secreción de FSH está sujeta a retroalimentación negativa, sobre todo en la hipófisis, por la inhibina, una proteína producida por las células de Sertoli [ver figura 2]. La acción inhibitoria de la inhibina se observa mejor durante la pubertad, el papel de esta hormona en el varón adulto no es claro.^{6,7}

Así, el desarrollo y mantenimiento del sistema reproductor maduro del adulto es el reflejo del equilibrio alcanzado por tres factores: la estimulación hipotalámica de la hipófisis a través de GnRH, la estimulación hipofisaria del testículo por medio de FSH y LH, y la inhibición de hipotálamo e hipófisis por el testículo a través de la testosterona y la inhibina. La FSH y la LH se secretan en forma conjunta por los gonadotropos en forma de pulsos que reflejan los impulsos secretores de la GnRH. Los niveles de testosterona aumentan alrededor de una hora después de la secreción de la LH y muestran un ritmo circadiano, con valores más altos en la mañana y menores en el transcurso del día. La testosterona

retroalimenta el sistema reduciendo la frecuencia de los pulsos de LH.⁸ El eje completo se encuentra bajo el control del sistema nervioso central. La testosterona es el andrógeno principal, pero ejerce algunos de sus efectos en forma directa y otros sólo después de convertirse en dihidrotestosterona o estradiol. El comienzo de la función testicular completa resulta más difícil de determinar que la menarca, pero la edad promedio de aparición del espermatozoide en la orina es a los 13 años y corresponde a un volumen testicular de 10 ml.⁹

Caracteres sexuales secundarios

Se ha obtenido información importante sobre el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios con el estudio de la deficiencia de 5 α -reductasa, un trastorno en el que la conversión intracelular de testosterona a dihidrotestosterona es muy deficiente. Los pacientes con deficiencia de 5 α -reductasa tienen conductos internos masculinos, pero los genitales externos no están completamente masculinizados. Al llegar la pubertad los niños con deficiencia de 5 α -reductasa tienen casi todos los cambios que se esperan en el desarrollo masculino: un crecimiento acelerado, desarrollan musculatura, voz grave, comportamiento sexual masculino, libido y espermatogénesis (todo esto producido por efecto de la testosterona). Sin embargo, la barba y la próstata no se desarrollan, sugiriendo que estas características requieren de la dihidrotestosterona.

La testosterona y la dihidrotestosterona ejercen su efecto al unirse a un receptor intracelular que es parte de una superfamilia de proteínas receptoras que fijan esteroides, hormona tiroidea y vitamina D. Cada receptor tiene tres dominios. El primero se fija a la hormona específica; el segundo, que consiste en dos prolongaciones o dedos que contienen zinc, se une a las secuencias nucleares del ADN. Las moléculas receptoras, cuya estructura está relacionada con los proto-oncogenes *c-erb-A*, se fijan a la hormona específica y después a las secuencias de ADN, controlando así la expresión de genes específicos [*ver figura 3*].¹⁰⁻¹² Tienen también un tercer dominio, llamado dominio de longitud variable. Como el nombre lo indica, este dominio tiene diferente longitud en cada tipo de receptor.

Figura 3
Efectos intracelulares de la testosterona

Aunque la dihidrotestosterona es la molécula activa para la mayoría de los efectos androgénicos, la testosterona se une a los mismos receptores, aunque con menos afinidad. Por lo tanto, la conversión de testosterona a dihidrotestosterona en los tejidos blanco puede considerarse como una amplificación de la cantidad existente de testosterona.¹³

Evaluación de la función testicular

Los trastornos del eje hipófisis-testículo son evaluados en función de cuatro niveles: (1) hipotálamo, (2) hipófisis anterior, (3) testículo y (4) conductos. La deficiencia a cualquier nivel se detecta por el hallazgo de un valor bajo en uno o ambos productos gonadales (v.gr., un nivel bajo de testosterona o una cuenta espermática baja).

DEFECTOS HIPOTALAMICOS E HIPOFISIARIOS

La concentración de gonadotropinas se determina por radioinmunoensayo de los niveles plasmáticos. Los inmunoensayos son específicos, altamente sensibles y confiables en la distinción de niveles altos, normales o bajos. Sin embargo, en la mayoría de los laboratorios las pruebas no pueden hacer una distinción clínica importante entre los valores bajos y los normales en límites inferiores. Este problema puede ser manejado de dos maneras: si los niveles del producto de la gónada blanco son bajos, la medición de la gonadotropina relevante es vital. Por ejemplo, cuando la testosterona se encuentra baja a causa de un defecto gonadal, la LH deberá estar elevada; si la testosterona se encuentra baja a causa de un defecto hipotalámico o hipofisiario, los inmunoensayos mostrarán niveles bajos o en límites inferiores normales de LH. Los inmunoensayos de gonadotropinas son confiables en la diferenciación entre niveles elevados y bajos de hormonas.

Un segundo método para la demostración de hipofunción central utiliza GnRH. En una persona normal la administración de 400 µg de GnRH estimulará la liberación de LH y comúnmente también de FSH. La ausencia de liberación de LH orienta hacia la deficiencia de gonadotropinas y la repetición de la prueba con resultados negativos la confirma. Por desgracia, las pruebas actuales no son confiables en la distinción entre los defectos hipotalámicos y los hipofisiarios en la secreción de gonadotropinas.

Es necesario tener precaución al interpretar los valores de gonadotropinas. La secreción de las mismas es pulsátil y los valores entre las cifras más altas y más bajas pueden diferir en forma importante. Debido a esta variabilidad, los resultados discordantes en la prueba de LH deben revisarse repitiendo el estudio con una alicuota de tres muestras de sangre extraídas en intervalos de 30 minutos. Aún así, se encuentra una amplia variación en condiciones normales en la amplitud y la frecuencia de los pulsos de LH. Además, el hipogonadismo hipogonadotrófico puede ser causado por una alteración de la pulsatilidad de la GnRH que se demuestra sólo tomando muestras venosas a intervalos de 10 minutos para medir LH.⁵ Esta prueba no se realiza en cualquier laboratorio. Sin embargo, y por fortuna, las principales decisiones respecto al pronóstico y al tratamiento pueden basarse en dos resultados de gonadotropinas que sean coherentes.

DEFECTOS TESTICULARES Y DUCTALES

Los niveles plasmáticos de testosterona pueden ser medidos por unión proteica competitiva, radioinmunoensayo o por radiorreceptores. Todos éstos métodos son específicos y sensibles, y al contrario de las determinaciones de gonadotropinas, permiten la diferenciación clara entre masculinos y femeninos, entre niños y adultos y entre normales y anormales. Aunque existe cierta variación pulsátil y

circadiana, el valor aleatorio de testosterona en plasma proporciona una buena idea del perfil de testosterona del paciente.¹⁴ Por esta razón, la determinación de los niveles plasmáticos de testosterona es el paso inicial en la evaluación de cualquier varón con sospecha de hipogonadismo.

Como la mayoría de las hormonas esteroides, la testosterona circula unida a una proteína, la globulina fijadora de esteroides sexuales (SSBG, por sus siglas en inglés, n. del t.). Esta proteína es sintetizada en el hígado y sus niveles plasmáticos son controlados por factores genéticos, incrementándose por los estrógenos y disminuyendo por la administración de testosterona. La testosterona se une también en forma reversible a la albúmina y en ocasiones se habla de la fracción libre de testosterona como la testosterona biodisponible. La medición de la SSBG y de la fracción libre de la testosterona pueden ser útiles en la resolución de algunos problemas. Estos ensayos se utilizan más frecuentemente en la detección del exceso androgénico en mujeres hirsutas, que en la deficiencia androgénica en varones con hipogonadismo.

Los análisis del semen son indispensables en el estudio inicial de la infertilidad masculina. Los resultados normales (volumen, cuenta, movilidad y morfología espermática) establecen la normalidad de todo el sistema endócrino y ductal. Un resultado anormal puede orientar hacia determinado sitio de afección.¹⁶

La biopsia testicular rara vez es necesaria para establecer un pronóstico, pero puede ser muy valiosa en la realización del diagnóstico correcto. A medida que las técnicas de tratamiento sean mejores, la biopsia testicular asumirá una mayor importancia. Actualmente se utiliza en el estudio de la infertilidad del sujeto con función endócrina normal (v.gr., espermatogénesis supuestamente normal) pero sin espermatozoides en el semen. Una biopsia que demuestre espermatogénesis cuantitativamente normal sugiere un bloqueo ductal.¹⁷

El frotis de raspado bucal positivo para el cuerpo de Barr (aglutinación de cromatina sexual presente en el núcleo de cualquier célula que tenga dos cromosomas X) y el análisis del cariotipo, identifican a los individuos con síndrome de Klinefelter (XXY), el defecto gonadal más común. Ambas pruebas son muy útiles para establecer una guía definitiva en el pronóstico y manejo de los pacientes. Las técnicas comunes de citogenética son adecuadas en la mayoría de los casos; los estudios especializados de bandeo pocas veces son necesarios.

Trastornos en el eje hipófisis-testículo

TRASTORNOS HIPOTALAMICOS: PUBERTAD RETRASADA Y DEFICIENCIA IDIOPATICA DE GONADOTROPINAS

La pubertad ocurre en forma más tardía en los varones en comparación con las mujeres, y el retraso en su inicio es mucho más común como problema clínico en los hombres. Hay una gran variabilidad entre los patrones normales, pero el 95 por ciento de los muchachos alcanzan el inicio de su pubertad a los 14.5 años de edad; debe realizarse una investigación en todos aquellos que no lo logren, por lo menos por

razones psicológicas. La preocupación de la inmadurez sexual afecta a casi todos los adolescentes con pubertad retrasada y el diagnóstico temprano y tratamiento adecuado pueden ser muy importantes para tranquilizar al paciente.

Pubertad retrasada simple

Los muchachos con pubertad retrasada simple son normales a la exploración física, excepto por su apariencia inmadura y genitales prepuberales. Debido a que el comienzo de la pubertad está programado desde el punto de vista genético, es importante el antecedente familiar de pubertad retrasada. Si el padre o un hermano maduraron tardíamente y el paciente crece en forma normal, el diagnóstico probable es retraso familiar. Resulta muy útil trazar una curva de crecimiento. Los muchachos con pubertad retrasada simple presentan un patrón de crecimiento normal con excepción de la ausencia del brote puberal; además, su peso es normal para su estatura. En contraste, el patrón de crecimiento en los desnutridos decae con el tiempo y por lo general son de peso bajo para su estatura. La desnutrición puede producirse por pobreza, por privación emocional, malabsorción intestinal o anorexia nerviosa prepuberal. En todas las formas de retraso central de la pubertad, el nivel plasmático de testosterona es menor de 70 ng/dl y los valores de FSH y LH son bajos o están en límites inferiores normales.

Hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático

Los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (HHI) presentan incapacidad para iniciar o completar la pubertad por alteraciones en la secreción de GnRH. Los muchachos afectados continúan creciendo, pero sin el brote de crecimiento puberal y sin la maduración sexual normales. El síndrome de HHI incluye diversas alteraciones. Algunos pacientes no muestran signos de pubertad, tienen testículos muy pequeños y no hay evidencia de secreción de GnRH; cerca de la mitad de este grupo cursan con anosmia (v. gr., existe disminución o ausencia del sentido del olfato), por lo que cumplen los criterios del síndrome de Kallmann.¹⁸

La forma ligada al X del síndrome de Kallmann es causada por una delección genética cerca del extremo del brazo corto del cromosoma X (Xp22.3). La ausencia de esta proteína contribuye de alguna manera al fracaso de las neuronas para migrar de la placa olfatoria al núcleo arqueado del hipotálamo. En condiciones habituales estas neuronas sintetizan GnRH, y la deficiencia de este factor liberador provoca el hipogonadismo hipogonadotrófico.¹⁹⁻²¹

Algunos pacientes con HHI muestran ciertos signos de pubertad, incluyendo maduración testicular, pero carecen de las descargas de LH. Otros pacientes con maduración sexual parcial producen sólo las descargas nocturnas de LH o producen descargas inadecuadamente bajas durante el día, lo cual indica una forma de detención de la pubertad.

Los individuos con cualquier forma de HHI se identifican por su inmadurez sexual y niveles séricos bajos de testosterona y gonadotropinas. La demostración de que la deficiencia de LH y FSH es secundaria a la

ausencia de GnRH puede obtenerse observando si ocurre elevación de los niveles de FSH y LH al administrar GnRH. Si no se presenta este incremento, la prueba se repite después de dos semanas con la administración diaria de GnRH. Los valores más elevados de gonadotropinas en ese momento reflejan deficiencia previa de GnRH. Para esta prueba puede utilizarse el análogo sintético del GnRH, la gonadorrelina.

Los sujetos con pubertad retrasada simple pueden tener las mismas manifestaciones clínicas y de laboratorio que los individuos con deficiencia idiopática de gonadotropinas. La detección de los síntomas del síndrome de Kallmann, especialmente la anosmia, permiten hacer el diagnóstico definitivo e iniciar el tratamiento adecuado; si no existe anosmia, la distinción de las dos enfermedades puede ser imposible. La vigilancia expectante puede ser la mejor actitud porque la causa más frecuente de retraso de la pubertad es esa, simple retraso de la pubertad.²²

Sin embargo, al evaluar a los pacientes con pubertad retrasada debe estarse seguro de que no existe ausencia de crecimiento además de la ausencia de inicio de la pubertad. Si la velocidad de crecimiento ha descendido, es aconsejable evaluar toda la función hipofisiaria, realizando incluso estudios de tomografía computada o imagen por resonancia magnética (IRM) de la hipófisis.

TRASTORNOS HIPOFISIARIOS

Las enfermedades hipofisiarias que producen ausencia de la pubertad son ocasionadas, sobre todo, por tumores dentro o por arriba de la silla turca. El adenoma cromóforo de la hipófisis o un craneofaringioma son los hallazgos más frecuentes. El crecimiento corporal casi siempre es lento y los defectos visuales, especialmente la hemianopsia bitemporal, son comunes. La secreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y de hormona estimulante del tiroides (TSH) son normales. Si el paciente tiene retraso en el crecimiento además de retraso puberal, es aconsejable realizar un estudio de hipófisis por medio de resonancia magnética (RM).

A diferencia de la deficiencia congénita de gonadotropinas, en la que el defecto usualmente es hipotalámico, la deficiencia adquirida de gonadotropinas es casi siempre de causa hipofisiaria. La liberación de hormona de crecimiento y gonadotropinas es muy sensible al daño hipofisiario. La impotencia es la primera manifestación endocrinológica de la deficiencia hipofisiaria en los adultos varones, porque la deficiencia de gonadotropinas trae consigo la disminución de los niveles de testosterona; la ausencia de hormona de crecimiento no suele producir síntomas en los adultos.

Aproximadamente un tercio de los adenomas cromóforos de la hipófisis, que se consideraban inertes desde el punto de vista endocrinológico, producen prolactina. Aún en pacientes con microadenomas, la hiperprolactinemia parece tener un efecto antigonadotrópico, manifestado por impotencia e infertilidad. Al parecer la hiperprolactinemia suprime el generador de descargas de GnRH hipotalámico, ya que las descargas de LH y los niveles de testosterona pueden normalizarse mediante la estimulación pulsátil con GnRH.²³ Una observación difícil de comprender es que los microadenomas son menos frecuentes que los

macroadenomas en los varones. Este hallazgo sugiere que el tumor crece con más rapidez en los hombres o que el síntoma de impotencia no desencadena una evaluación diagnóstica eficaz y que los tumores pasan desapercibidos hasta que provocan pérdida visual o síntomas locales. En cualquier caso, y ya que se encuentra galactorrea en un número muy pequeño de enfermos, el diagnóstico debe confirmarse con la medición de los niveles plasmáticos de prolactina. La cirugía puede ser curativa, pero en la mayoría de los casos es sólo parcialmente eficaz.²⁴ Cuando los niveles de prolactina están elevados en forma moderada, la bromocriptina (en dosis de 2.5 mg dos veces al día) puede corregir el hipogonadismo en la mayoría de los casos.²⁵

TRASTORNOS TESTICULARES

Trastornos tubulares

Los trastornos primarios del testículo afectan típicamente a los túbulos seminíferos y a la espermatogénesis, en mayor grado que a las células de Leydig y a la producción de testosterona.²⁶ Con excepción del síndrome de Klinefelter, en el que el defecto en la formación de testosterona es común, se ha considerado que los trastornos descritos a continuación son defectos tubulares en forma exclusiva. Sin embargo, los ensayos sensibles de testosterona y LH demuestran afección parcial de las células de Leydig.

Síndrome de Klinefelter El síndrome de Klinefelter es la alteración gonadal mejor descrita, consiste en un defecto cromosómico, en el que el paciente tiene 47 cromosomas, con dos X un Y (XXY).²⁷ Como consecuencia los túbulos permanecen pequeños y colapsados, presentan hialinización después de la pubertad y la espermatogénesis es mínima. Los testículos pequeños son una característica clínica constante en este padecimiento, pero la mayoría de los sujetos también presentan ginecomastia. Debido a que los niveles de testosterona son muy variables [*ver figura 5*] los pacientes difieren ampliamente en cuanto a síntomas y apariencia clínica, desde enfermos con rasgos eunucoides importantes hasta individuos que son normales excepto por la presencia de testículos pequeños e infertilidad. Si el frotis de mucosa oral es positivo para cromatina sexual, los niveles de testosterona están disminuidos y los de FSH incrementados, puede hacerse el diagnóstico definitivo.

Figura 5
Aplicaciones clínicas del tratamiento con GnRH

Síndrome de células de Sertoli-únicas En ocasiones, al evaluar a un individuo por infertilidad, la biopsia testicular demuestra que no existen células germinales y que los túbulos contienen sólo células de Sertoli. A este padecimiento se le llama síndrome de células de Sertoli únicas o aplasia de células germinales. Los testículos de los pacientes con este trastorno son más pequeños de lo normal. Aunque

existe azoospermia, el frotis de mucosa oral y el cariotipo son normales, datos que permiten diferenciarlo del síndrome de Klinefelter. Los análisis citogenéticos y moleculares finos sugieren que el fenotipo de células de Sertoli únicas se relaciona con frecuencia con un defecto en el brazo largo del cromosoma Y. Es probable que este síndrome sea heterogéneo porque algunos pacientes tienen aumento de la concentración de FSH, mientras que en otros la hormona es normal.²⁸ Algunos enfermos tienen un discreto aumento en la concentración de LH, lo que sugiere que las células de Leydig pueden participar en este trastorno.

Síndrome de detención de las células germinales El síndrome de detención de las células germinales es clínicamente similar al de las células de Sertoli. El único síntoma es la infertilidad. Las cuentas espermáticas son extremadamente bajas, pero los testículos son de tamaño normal, los niveles de testosterona son normales, y los de FSH se encuentran elevados. La biopsia testicular muestra que la espermatogénesis se encuentra detenida en una de sus etapas, lo que explica la oligospermia; la maduración espermática es normal hasta dicha etapa.

Hipoespermatogénesis idiopática El defecto testicular más común es la hipoespermatogénesis idiopática, una alteración cuantitativa no confinada a una etapa en particular de la espermatogénesis. Por desgracia, no existe una correlación confiable con trastornos endocrinológicos ni un método particular de diagnóstico.²⁹ Cuando la cuenta espermática está por abajo de 20 millones/ml, los niveles de FSH pueden estar elevados. Este hallazgo es variable, por lo que se recomienda repetir las determinaciones. Cuando la cuenta espermática cae por abajo de 10 millones/ml, los testículos por lo general son más pequeños y disminuidos de consistencia que los normales; la elevación de la FSH es más constante en esta circunstancia, probablemente debido a una disminución en la producción de inhibina.³⁰ No existen alteraciones constantes en los valores de testosterona o LH y no hay un tratamiento específico. En algunos pacientes pueden emplearse muestras concentradas de espermatozoides para fertilización in vitro. El pronóstico es pobre si los niveles de FSH están elevados; si no es así, pueden intentarse métodos empíricos de tratamiento empleados en otros trastornos tubulares [*ver adelante*, Tratamiento del hipogonadismo masculino].

Síndrome de inmovilidad ciliar Se han descrito dos síndromes de inmovilidad ciliar que afectan la movilidad espermática y causan infertilidad. En el síndrome de Kartagener, la infertilidad se acompaña de bronquiectasias y situs inverso. En este trastorno la cola de los espermatozoides y los cilios de las células bronquiales tienen un defecto en la proteína dineína. Esta proteína constituye parte de la estructura microtubular que le brinda movilidad a estas estructuras; los cilios inmóviles son incapaces de prevenir infecciones respiratorias y los espermatozoides inmóviles son incapaces de producir la fertilización. En una enfermedad relacionada, la dineína es normal, pero las prolongaciones radiales de cilios y flagelos son anormales.³¹ Aunque poco frecuentes, estos padecimientos son importantes ya que se encuentran entre los primeros defectos en la espermatogénesis en los que se ha identificado la causa a nivel molecular.

Defectos tubulares adquiridos La parotiditis que ocurre después de la pubertad produce orquitis

bilateral en cerca del 10 por ciento de los pacientes, ocasionando infertilidad en aproximadamente la mitad de éstos, con atrofia testicular y elevación de la FSH. Debido a que la función de las células de Leydig raramente se ve afectada, los niveles de testosterona y LH permanecen normales.

El agente antineoplásico ciclofosfamida es una causa cada vez más importante de insuficiencia testicular. El fármaco afecta selectivamente a las células germinales del testículo, dejando intacta la función de las células de Leydig. El efecto ocurre varios meses después de la exposición, pero si la ciclofosfamida es administrada por menos de 18 meses, el efecto parece ser reversible; con administraciones más prolongadas la recuperación es incompleta y lenta. Otros fármacos antineoplásicos también pueden dañar los túbulos seminíferos y causar infertilidad. Algunos enfermos con tratamiento antineoplásico han desarrollado ginecomastia asociada a las alteraciones en la función de las células de Leydig.

La exposición prolongada al pesticida 1,2-dibromo-3-cloropropano (DBCP) puede causar daño selectivo de los túbulos seminíferos. Este hecho destaca la necesidad de realizar una cuidadosa historia toxicológica de los sujetos con hipoespermatogénesis.

Se encuentra un varicocele en una pequeña proporción de hombres subfértiles. El examen físico con el paciente de pie y realizando maniobra de Valsalva es importante para diagnosticar este trastorno. Existe gran desacuerdo respecto a de que manera alteran los varicoceles la espermatogénesis, incluso cuando son unilaterales.³² Sin embargo, se ha notificado que la corrección del varicocele se asocia con mejoría de la cuenta espermática en un 60 a 80 por ciento de los casos. A pesar de las dudas, si los pacientes tienen cuenta espermática baja pero testículos de tamaño normal y FSH normal, deberá corregirse el varicocele.

En ocasiones, durante el estudio de una pareja infértil se descubre un hombre aparentemente normal, con testículos de tamaño normal y concentraciones adecuadas de FSH y testosterona, pero sin espermatozoides en el semen. En estos casos está indicado realizar una biopsia testicular,¹⁷ y si la espermatogénesis es normal puede suponerse que existe obstrucción de los vasos deferentes. Este trastorno suele ser congénito y se consideraba un obstáculo insuperable para la concepción. Sin embargo, la aspiración microquirúrgica de esperma del epidídimo y la fertilización in vitro después de una superovulación pueden dar como resultado un embarazo normal.³³

Defectos en la síntesis o efectos de los andrógenos

Los defectos en los mecanismos mediados por la testosterona pueden deberse a deficiencia en su producción, resistencia de los tejidos a su acción o falla en la conversión de la testosterona a dihidrotestosterona.

Los defectos en la biosíntesis de la testosterona son secundarios a errores enzimáticos hereditarios. Cuando la testosterona está ausente durante la embriogénesis, los embriones genéticamente masculinos se desarrollan como femeninos, con grados variables de apariencia genital externa masculina. Dichos pacientes son llevados al médico en la época de lactantes o escolares; sin embargo, ocasionalmente estos

niños son criados como varones y no son llevados al médico hasta la adolescencia. Los hallazgos clínicos incluyen ginecomastia, hipospadias y criptorquidia o testículos pequeños. Está indicado el tratamiento con testosterona (para mayores detalles debe consultarse la bibliografía apropiada).

El ejemplo más importante de defecto en la acción de la testosterona es la feminización testicular.³⁴ En este trastorno los individuos genéticamente masculinos son fenotípicamente femeninos, y desde recién nacidos no muestran datos de virilización. Aunque estos individuos no tienen útero (debido a que la inhibición mülleriana ocurre normalmente) no muestran ninguna evidencia del efecto de la testosterona en los conductos de Wolff ni en los genitales externos; esta combinación de datos clínicos permite precisar el diagnóstico. Los sujetos son mujeres en apariencia, con desarrollo mamario, y el motivo de consulta es la amenorrea primaria. El vello corporal es escaso, la vagina termina en fondo de saco y la exploración rectal determina la ausencia de útero. Los enfermos tienen cromatina sexual negativa y el cariotipo muestra 46 cromosomas con patrón XY. Los niveles plasmáticos de testosterona son iguales o superiores a los del hombre normal.

El síndrome de feminización testicular es un ejemplo de pseudohermafroditismo masculino completo porque el paciente es genéticamente varón con testículos y porque las anomalías genitales no son debidas a un estado hermafrodítico verdadero, con gónadas de ambos sexos, sino a la ausencia de efectos virilizantes. Se ha demostrado por análisis genético molecular que la resistencia a la acción androgénica es resultado de uno o varios defectos en el receptor androgénico.³⁵ Estos defectos consisten en (1) sustituciones de aminoácidos que alteran la unión de los andrógenos o la unión del complejo andrógeno-receptor al ADN, (2) codones de detección prematuros, u otras alteraciones genéticas que evitan la síntesis del receptor, y (3) síntesis de receptores alterados o inestables que se degradan con rapidez.

Wilson ha descrito dos tipos de pseudohermafroditismo masculino incompleto. El tipo 1 incluye sujetos genéticamente varones, que tienen desarrollo masculino parcial tanto de genitales internos como externos. La producción de testosterona y estrógenos es normal o incluso se encuentra incrementada, y los niveles de LH se encuentran aumentados a pesar del aumento en las cifras de testosterona. Wilson propuso, con base en estos hallazgos, que la enfermedad es causada por la resistencia parcial a los efectos de la testosterona. La insensibilidad parcial puede ser causada por la disminución del número normal de moléculas receptoras normales de andrógenos o por varias anormalidades cualitativas en los mismos. Las distintas variedades del síndrome son heredadas con patrón ligado al cromosoma X. Aunque la insensibilidad mínima a los andrógenos confinada a los testículos no se asocia comúnmente con la presencia de alteraciones genitales, se ha propuesto que es una causa relativamente común de oligo o azoospermia.³⁶

El pseudohermafroditismo incompleto tipo 2 ahora se conoce como deficiencia de 5 α -reductasa. En esta enfermedad los individuos genéticamente varones tienen genitales internos masculinos, pero ambigüedad sexual en sus genitales externos. El defecto radica en la imposibilidad de las células para convertir la testosterona en dihidrotestosterona; el desarrollo puberal es normal con excepción de la falla en la maduración de la próstata y en la aparición de barba. En vista de que la uretra de estos individuos

no llega al falo masculino, son infértiles, a pesar de tener una espermatogénesis activa. En la adolescencia, los enfermos con pseudohermafroditismo tipo 2 tienen una imagen de sí mismos como hombres, con libido y potencia normales. Los niveles de FSH y LH se encuentran ligeramente elevados y la testosterona por arriba de los límites normales, con los niveles de dihidrotestosterona bajos. El advenimiento de una pubertad casi normal indica que la testosterona participa en el desarrollo esquelético, la maduración, el cambio de la voz, el desarrollo muscular y la función de erección. El desarrollo escaso de la barba y la próstata sugiere que se requiere dihidrotestosterona para la maduración normal. Es posible que el exceso de dihidrotestosterona contribuya a la hipertrofia prostática benigna.

Tratamiento del hipogonadismo masculino

Además de las desventajas psicológicas del hipogonadismo, las consecuencias sistémicas incluyen anemia, osteoporosis,³⁷ fatiga y debilidad; estos síntomas pueden aliviarse en grado variable mediante tratamiento. El objetivo en el tratamiento del hipogonadismo masculino, al igual que en otras deficiencias endocrinológicas, consiste en la restauración del estado fisiológico normal. Los dos componentes de la función testicular deberán tomarse en cuenta, esto es, la espermatogénesis y la producción de testosterona.³⁸

DEFICIENCIA DE TESTOSTERONA

La terapia sustitutiva con testosterona puede reproducir todos los efectos sistémicos de la hormona endógena. Debido a que la pubertad es un proceso que requiere de tres a cuatro años, la terapia sustitutiva para un paciente adolescente que nunca ha madurado deberá iniciarse en forma gradual e incrementarse hasta los niveles del adulto. Los ésteres de testosterona de acción prolongada que se administran por vía intramuscular constituyen en tratamiento más eficaz para inducir la pubertad normal y la función androgénica en el adulto.³⁹ Puede comenzarse con 50 mg I.M. de enantato de testosterona. Se dispone de otro procedimiento en el tratamiento de la deficiencia de testosterona ocasionada por carencia de gonadotropinas. La gonadotropina coriónica humana (HGC) produce todos los efectos de la LH; la aplicación parenteral de 3,000 a 5,000 UI de HGC, dos veces por semana, estimula al testículo en su producción normal de testosterona y en ocasiones produce crecimiento testicular, que tiene un efecto psicológico muy importante para los adolescentes en tratamiento. Están indicadas dosis más pequeñas (1,000 a 2,000 unidades dos veces por semana) al inicio del tratamiento.

El tratamiento más fisiológico para el HHI es la administración pulsátil de GnRH sintética [ver figura 5]. La hormona se aplica en inyecciones subcutáneas diarias de 500 µg, aunque la inyección subcutánea de 25 a 200 ng/kg cada 90 minutos con una bomba de infusión portátil se aproxima mucho más a las condiciones fisiológicas. Con cualquier programa, los pacientes con HHI pueden desarrollar una pubertad normal, incluyendo la espermatogénesis.^{40,41} Un aspecto fascinante del tratamiento pulsátil con GnRH es que restablece el ritmo circadiano de la testosterona en plasma sin producir variaciones circadianas de la LH.^{42,43}

El remplazo de testosterona en el varón con hipogonadismo suele ser una experiencia clínica muy gratificante. Los niños comienzan un proceso de desarrollo púber, con crecimiento acelerado, virilización progresiva y desarrollo de impulso y potencia sexual. Los adultos con pérdida de la potencia la recuperan, y también muestran mejoría de la densidad ósea.^{44,45} Ninguna de las preparaciones existentes de testosterona simulan en forma total la dinámica de la testosterona normal. En la actualidad esto se logra de mejor manera con la administración pulsátil de GnRH, y se están estudiando nuevas fórmulas de testosterona.⁴⁶⁻⁴⁸

TRASTORNOS DE LA ESPERMATOGENESIS

Para la evaluación definitiva de la espermatogénesis se recomienda analizar tres muestras de semen, cada una después de dos días de abstinencia sexual. En los especímenes se examina el volumen (normal: 1.5-5.0 ml), la densidad (normal: > 20 millones de espermatozoides/ml), la motilidad (normal: >= 30 por ciento de motilidad) y el porcentaje de formas normales (normal: >= 60 por ciento).

Resulta muy difícil definir los valores mínimos relacionados con la fertilidad. Por ejemplo, en pacientes con HHI tratados con GnRH pulsátil se han presentado embarazos con una cuenta de espermatozoides tan baja como 3 millones/ml.

La prueba de penetración de los espermatozoides proporciona información adicional en la evaluación de la espermatogénesis. Esta prueba determina el porcentaje de espermatozoides capaces de penetrar óvulos de hámster en los que se ha retirado la zona pelúcida. El estudio puede proporcionar una evaluación funcional de la actividad de las espermatozoides, independientemente de cuentas bajas o motilidad disminuida.⁴⁹

El inicio o restablecimiento de la espermatogénesis es mucho más difícil que el tratamiento de la deficiencia de testosterona. Si el defecto radica en el testículo, evidenciado por la elevación de las gonadotropinas séricas, ningún tratamiento restablecerá la gametogénesis; solamente deberá establecerse el tratamiento sustitutivo con testosterona cuando sea necesario. Si un varicocele se acompaña de oligospermia, está indicada la corrección quirúrgica. Si la deficiencia testicular es el resultado de la ausencia de gonadotropinas, el tratamiento con preparados similares a LH y FSH tiene probabilidades significativas de restablecer tanto la función espermática como la producción hormonal.

La corrección de cuentas espermáticas bajas en individuos con niveles hormonales normales representa la mayor dificultad; hasta el momento no existe ninguna evidencia de mejoría con algún tratamiento específico. Pocos pacientes tienen una respuesta leve al incrementar el estímulo de gonadotropinas, que puede realizarse de tres maneras: por el uso de clomifeno para activar la liberación de GnRH y gonadotropinas, administrando GnRH para liberar gonadotropinas hipofisarias o por el uso de gonadotropinas para estimular directamente al testículo. Puede intentarse la administración de clomifeno oral, 25 mg diarios por 25 días de cada mes, durante cuatro a seis meses, en enfermos con

cuentas espermáticas que oscilen entre 10 y 30 millones/ml o en quienes presenten disminución de la motilidad en la espermatobioscopia. El tratamiento con GnRH y sus análogos sintéticos en pacientes con función gonadotrópica normal está aún en experimentación. La terapia con gonadotropinas es cara y su eficacia aún no ha sido corroborada, pero deberá ser considerada puesto que algunos sujetos parecen responder a este tratamiento. El deseo casi desesperado de muchos hombres subfértiles obligan en muchas ocasiones al clínico a "intentar algo"; afortunadamente, los tratamientos descritos no son perjudiciales y ocasionalmente tiene éxito.

En los hombres con azoospermia u oligospermia severa que tienen testículos de tamaño normal y concentraciones normales de FSH y testosterona en suero, los adelantos urológicos pueden ser promisorios. La evaluación por ultrasonido de los vasos y vesículas seminales permite identificar obstrucciones susceptibles de corrección, y las técnicas microquirúrgicas pueden ser útiles para ello.^{50,51}

Anticoncepción masculina

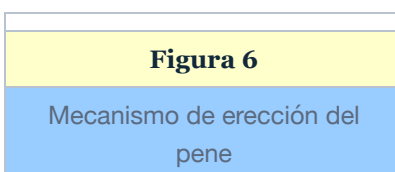
La búsqueda de algún método anticonceptivo para el hombre, que sustituya al preservativo, ha sido infructuosa hasta la fecha. Ningún tratamiento farmacológico o endocrinológico ha sido eficaz en la producción de azoospermia y de conservar al mismo tiempo la función eréctil y la libido. Los antagonistas sintéticos farmacológicos de la GnRH reducen la secreción de gonadotropinas y testosterona, pero no producen azoospermia en forma rutinaria.^{52,53} Se ha empleado testosterona en forma simultánea para evitar la pérdida de la libido y la potencia causada por la reducción en los niveles de esta hormona, pero la necesidad de infecciones frecuentes ha desalentado el uso de este método de anticoncepción. Por lo tanto, los únicos métodos anticonceptivos masculinos útiles en este momento son el uso del preservativo y la vasectomía. Los preservativos son además el único medio de prevención de enfermedades de transmisión sexual, y los estudios a largo plazo han confirmado la seguridad de la vasectomía.

Disfunción eréctil

Es probable que la insuficiencia en la erección, o impotencia, sea el síntoma sexual masculino más común encontrado por los médicos. El mejor conocimiento del problema y los nuevos enfoques de diagnóstico y tratamiento han aumentado mucho las posibilidades para ayudar a los pacientes con este síntoma.⁵⁴⁻⁵⁸

La erección es básicamente un evento hidráulico en el cual los conductos vasculares que se encuentran vacíos en el pene flácido se llenan de sangre arterial a presiones que se aproximan a los niveles sistémicos.⁵⁹ La erección ocurre cuando el músculo liso sinusoidal y arteriolar de los vasos del cuerpo del pene se relaja, disminuyendo así la resistencia en estos canales [ver figura 6]. La sangre arterial ingresa y se impide su salida al incrementarse la resistencia venosa. La distensión adicional de los sinusoides está limitada por la túnica albugínea, que es muy poco distensible. Esta inhibición de la expansión eleva más la presión y a la vez restringe el flujo venoso de retorno. De este modo, el cuerpo cavernoso y el cuerpo

esponjoso pueden mantenerse llenos, con la consecuente erección del pene, sin producir una demanda considerable en el gasto cardíaco. Aunque muchos detalles siguen sin aclararse, cada vez hay más evidencias de que el polipéptido intestinal vasoactivo, tal vez con la ayuda de acetilcolina y del bloqueo alfa-adrenérgico, controla los cambios vasculares que ocurren durante la erección. El óxido nítrico, un factor de relajación derivado del endotelio muy potente y que existe en muchos sistemas arteriolas, actúa como factor relajante no colinérgico del cuerpo cavernoso y puede tener gran importancia en la erección humana.^{60,61}



Cuando menos tres factores que controlan la erección son de importancia clínica. Uno es la disponibilidad de riesgo sanguíneo adecuado a partir del sistema aortoiliaco. El segundo es el control neurológico que comprende dos vías: la reflexogénica y la erotogénica. En la reflexogénica, el nervio pudendo sirve como aferente, existe una sinapsis a nivel espinal y las fibras parasimpáticas actúan como eferentes. Las vías eróticas, que son mucho más complejas, incluyen múltiples vías aferentes, conexiones centrales desconocidas y una vía simpática aferente que proviene de los segmentos 10º dorsal a segundo lumbar. El tercer mecanismo de control de la erección normal es hormonal: la testosterona es necesaria para el desarrollo de la libido y la potencia, y para el mantenimiento de esta última. Se desconoce el mecanismo por el cual la testosterona produce estos efectos.

La disfunción eréctil, un término preferible al de impotencia, que implica insuficiencia total, se define como la incapacidad para desarrollar y mantener la erección adecuada durante el coito en cuando menos el 25 por ciento de los intentos. Además de someterse a una evaluación médica general, el paciente que manifiesta impotencia debe ser interrogado acerca de los antecedentes de la función sexual, la duración y las circunstancias del síntoma actual, la técnica sexual y la situación interpersonal durante el intento de la erección. El diagnóstico diferencial de disfunción eréctil se enfoca mejor tomando en consideración los controles normales de la erección ya mencionados.^{62,63} Por ejemplo, la insuficiencia vascular, como causa de erección inadecuada, y que ocurre por aterosclerosis aortoiliaca, suele acompañarse de claudicación y de disminución o ausencia de pulsos femorales.

La posibilidad de que las alteraciones en arterias de menor calibre sea la causa de disfunción eréctil puede evaluarse con técnicas hemodinámicas modernas. Si la inyección de papaverina en el cuerpo cavernoso induce una erección normal en término de 10 minutos, no se requiere una evaluación adicional del componente vascular; cuando no ocurre erección, el estudio de ultrasonido y de Doppler permiten identificar alteraciones a nivel arterial, sinusoidal o venoso. En vista de que estos métodos no se encuentran muy disponibles, el diagnóstico diferencial sigue orientándose por los datos clínicos.

La disfunción eréctil de origen neurógeno periférico ocurre como resultado de traumatismos de la médula espinal, en los diversos síndromes de insuficiencia autonómica y en cerca del 50 por ciento de los hombres con diabetes mellitus insulínica independiente.⁶⁴ En la diabetes la historia clínica suele detectar otros signos de neuropatía, como hipotensión postural, diarrea e incontinencia. El defecto de erección asociado con la diabetes puede consistir en dificultad para la relajación del músculo liso de los cuerpos cavernosos. In vitro se ha demostrado que esta respuesta puede ser alterada por estímulos directos eléctricos o neuroquímicos.⁶⁵ La ausencia de turgencia nocturna del pene ha sido utilizada para identificar los casos de impotencia neurológica.

Las complejas interacciones de las vías erotogénicas permiten la participación de muchas causas de impotencia. Los fármacos antihipertensivos, los tranquilizantes, los antidepresivos y muchos otros agentes pueden causar disminución de la capacidad de erección [ver 1]. La hipertensión arterial y los medicamentos antihipertensivos son una causa frecuente de impotencia.⁶⁷ En un grupo de pacientes hipertensos el 17 por ciento refería disminución de la potencia antes de recibir cualquier tratamiento. Los diuréticos, simpaticolíticos de acción central (incluyendo clonidina, alfametildopa y reserpina) así como los agentes de acción periférica, pueden inducir impotencia parcial o completa; algunos fármacos pueden producir eyaculación retrógrada (v.gr., guanetidina). Los beta-bloqueadores pueden causar impotencia, sola o acompañada de fatiga y depresión. Los mecanismos por los que estos agentes producen impotencia no se han esclarecido, y es imposible predecir qué agente afectará a determinado paciente. Por consiguiente, es necesario recurrir al método de prueba y error, para distinguir entre las causas farmacológicas de impotencia y las influencias psicológicas de la enfermedad y su tratamiento. Por fortuna, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los canales del calcio no parecen interferir con la función eréctil del pene.

Tabla 1 Medicamentos que pueden causar disfunción eréctil *

<i>Tipo</i>	<i>Ejemplos</i>
Antihipertensivos Agentes de acción central Diuréticos Bloqueadores ganglionares Bloqueadores adrenérgicos Falsos neurotransmisores	Clonidina, alcaloides de la <i>Rauwolfia</i> Clorotiacida, espirolactona Hexametonio, trimetafan Guanetidina, propranolol Metildopa
Psicotrópicos	Inhibidores de la monoaminio oxidasa Tricíclos Fenotiacinas Benzodiacepinas
Depresores del SNC	Sedantes Narcóticos Ansiolíticos Alcohol
Diversos	Bloqueadores colinérgicos (en dosis altas) Estrógenos Cimetidina Agentes antitumorales

* Esta tabla proporciona una lista de los medicamentos que se asocian con más frecuencia con disfunción eréctil. Muchos otros medicamentos han sido implicados, pero sin pruebas contundentes.⁶⁶

En ocasiones los fármacos inducen impotencia por afección del control hormonal de la erección; agentes como la espironolactona y la cimetidina actúan como antiandrogénicos, es decir, antagonizan los efectos de los andrógenos en los tejidos blanco.⁶⁸

El alcohol puede causar disfunción eréctil por muchos mecanismos, pero es muy difícil separar los efectos farmacológicos del impacto social y emocional. El alcohol es un depresor directo del sistema nervioso central y puede alterar la biosíntesis de testosterona en forma directa por causar enfermedad hepática (ver adelante). La dependencia al alcohol puede hacer estragos en la autoestima, el desempeño laboral y las relaciones interpersonales. Cuando la dependencia al alcohol se asocia con abuso a la esposa o violencia general, no es raro que ocurra deterioro de la función sexual.

La disfunción eréctil puede acompañar a la epilepsia del lóbulo temporal. En algunos pacientes con este trastorno se detecta hiperprolactinemia, pero en otros la dificultad en la erección no tiene una causa obvia y es probable que refleje alteraciones de vías aún desconocidas, relacionadas con la función eréctil.⁶⁹

Se considera que los factores psicogénicos son la causa más frecuente de impotencia. La ansiedad, la fatiga, los problemas interpersonales y las enfermedades crónicas son factores subyacentes que se presentan con frecuencia; la depresión requiere mención especial debido a su frecuencia y a que la impotencia puede ser el síntoma principal que lleva al diagnóstico y tratamiento correcto.

Las principales alteraciones endocrinológicas que causan disfunción eréctil incluyen la deficiencia de testosterona por enfermedad hipofisiaria o testicular, el exceso de estrógenos (v.gr., causado por enfermedad hepática) y los síndromes hiperprolactinéuticos.⁷⁰ El exceso de prolactina ejerce un efecto antgonadotrópico manifestado sobre todo por impotencia que suele asociarse con niveles séricos bajos de testosterona. Sin embargo, aún después de que los valores de testosterona en el suero se hayan corregido, la impotencia puede persistir hasta la corrección de la hiperprolactinemia. El hipertiroidismo, el síndrome de Cushing y el mixedema pueden ocasionar disfunción erectil reversible.

En qué casos deberá buscarse una causa endocrinológica de importancia? Los pacientes con impotencia de origen psicógeno son capaces de presentar erección en algunas circunstancias, por ejemplo, con la masturbación o cuando mantienen relaciones sexuales con una pareja diferente. En cambio, la impotencia endócrina tiende a desarrollarse en forma gradual y a ser constante. Una regla de seguridad es medir los niveles de testosterona y prolactina en cualquier enfermo que sea impotente en la mayoría de las circunstancias durante más de tres meses. Con base en esta guía el clínico encontrará muchos valores normales, pero también puede detectar enfermedades orgánicas susceptibles de tratamiento. Si se encuentra un nivel bajo de testosterona, está indicada la evaluación de la función hipofisiaria, incluyendo la determinación sérica de FSH, LH y prolactina.

Un estudio que utilizó la medición de niveles séricos de testosterona como prueba de escrutinio en sujetos con impotencia indica que la de origen psicogénico no es tan frecuente como se supone.⁷¹ De 105 individuos examinados, 37 tenían hipogonadismo de origen orgánico; de éstos, 20 presentaban deficiencia hipotálamo-hipofisiaria, 7 mostraban insuficiencia testicular, 8 padecían de hiperprolactinemia y dos cursaban con hipertiroidismo oculto. Aunque estas frecuencias no son representativas, demuestran que la medición de los valores de testosterona en plasma como prueba de escrutinio resulta muy valiosa.

Algunas enfermedades sistémicas como alcoholismo, uremia y cirrosis hepática pueden producir hipogonadismo acompañado de niveles bajos de testosterona en el plasma. A pesar de que los mecanismos relacionados no se han aclarado por completo, la enfermedad de fondo deberá erradicarse cuando sea posible.⁷² Algunas observaciones indican que la uremia afecta en forma adversa la

esteroidogénesis, con el aumento consecuente de las gonadotropinas. El tratamiento con clomifeno ha sido benéfico, pero se requiere de la confirmación de estos efectos. En la insuficiencia renal crónica se presenta hiperprolactinemia con niveles bajos de testosterona, y el tratamiento con bromocriptina puede ser útil para reducir las cifras de prolactina.⁷³

EVALUACION Y TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION ERECTIL

Al definirse cada vez más las causas específicas y susceptibles de tratamiento de la disfunción eréctil, se ha vuelto indispensable seguir un protocolo que permita detectar las principales causas de disfunción en cada paciente. El aspecto inicial debe ser una historia clínica y examen físico cuidadosos, combinados con una historia sexual detallada. Deberá preguntarse al paciente sobre la duración del síntoma, las circunstancias en que se manifiesta, la posible influencia de enfermedades o medicamentos y la posibilidad de alcoholismo o depresión. El examen físico debe incluir los reflejos periféricos y la sensibilidad en la región perianal. Si existe alguna de las condiciones específicas mencionadas, el tratamiento será claro. Es importante analizar todos los medicamentos administrados y evitar cualquiera que pueda contribuir a la disfunción eréctil. Sin embargo, en muchos pacientes no puede determinarse la etiología con facilidad y se requerirán pruebas adicionales.

La prueba no cruenta ideal es el registro de la turgencia nocturna del pene.⁷⁴ Este estudio puede realizarse en un laboratorio de sueño, pero existen dispositivos para practicarla en el hogar. Con el RigiScan se miden las presiones en la base y en la punta del pene durante el sueño natural, el registro es leído por una computadora y se imprime un perfil de las presiones para su análisis cuantitativo.⁷⁵ Con ésta y otras técnicas de medición directa puede distinguirse entre la presencia de cierta erección y la existencia de suficiente presión constante para lograr la penetración vaginal. Otra alternativa consiste en que un urólogo inyecte en forma directa papaverina, papaverina más fentolamina o prostaglandina E₁ en el cuerpo del pene. Si se logra una erección adecuada se comprueba que el componente vascular de la erección es normal, lo que define las alternativas terapéuticas eficaces. Si no se induce la erección, deberán realizarse estudios vasculares.

El tratamiento adecuado de la disfunción eréctil de causa específica ya ha sido indicado (ver antes). Cuando no se llega a un diagnóstico específico existen varias opciones. La inyección de papaverina sola o papaverina combinada con fentolamina induce una erección que dura de 30 a 120 minutos en alrededor del 70 por ciento de los pacientes. Los efectos adversos incluyen dolor, equimosis y episodios ocasionales de priapismo que requieren tratamiento farmacológico.⁷⁶⁻⁷⁸ Se han logrado resultados semejantes al inyectar prostaglandina E₁.^{79,80} Este tipo de tratamiento para la disfunción eréctil aún es experimental, aunque se utiliza mucho. Existen estudios de seguimiento a largo plazo que indican un alto grado de satisfacción por parte del paciente y la pareja.^{81,82}

Una alternativa para el tratamiento cruento es el uso de un tubo plástico y una bomba de succión que crea vacío alrededor del pene. Al presentarse la erección se coloca una banda de caucho en la base del

pene y se logra un coito satisfactorio. Una tercera opción consiste en el implante quirúrgico de uno de varios tipos de prótesis. Estas han sido utilizadas con éxito por muchas parejas.⁸⁵⁻⁸⁷ El tratamiento sexual es de gran utilidad para la impotencia psicógena, pero todos los pacientes con disfunción eréctil se beneficiarán del consejo y apoyo psicológico, en especial por la ansiedad y sensación de fracaso que acompañan a los trastornos de la erección.

Ginecomastia

La palpación de un incremento en el tejido glandular mamario en el hombre (ginecomastia) es normal durante la pubertad y ocurre entre el 60 y 70 por ciento de los jóvenes en algún momento de su vida. Dicha ginecomastia suele remitir en forma espontánea pero puede volver a aparecer.⁸⁸ Nuttall encontró ginecomastia simétrica, no dolorosa, menor de 4 cm, en aproximadamente una tercera parte de los hombres entre los 21 y 40 años de edad; la frecuencia de este hallazgo se incrementa después de los 40 años.⁸⁹ La mayoría de los sujetos estudiados desconocían esta situación. Por lo tanto, la ginecomastia sólo es anormal cuando es reciente o dolorosa, cuando evoluciona en forma rápida en un periodo corto de tiempo, cuando es nodular o francamente asimétrica.

La patogenia de la ginecomastia se conoce sólo en forma parcial.⁹⁰ El mecanismo más probable parece consistir en un aumento en la relación entre andrógenos y estrógenos efectivos.⁹¹ El estradiol es una hormona tan potente que los cambios significativos en su producción no necesariamente deben reflejarse en su concentración plasmática. Además, no existe manera de medir los niveles o efectos en el tejido blanco. Por lo tanto, se ha encontrado un aumento en la relación estradiol a testosterona en el hipertiroidismo, la cirrosis,⁹² los tumores feminizantes de células de Leydig y el síndrome de Klinefelter. Sin embargo, la ginecomastia también se ha encontrado en casos en los que la relación estradiol-testosterona libres no se encuentra alterada. Se ha implicado a diversos fármacos como causantes de ginecomastia, incluyendo digoxina, marihuana, alcohol, espironolactona,⁹³ cimetidina, metoclopramida, agentes alquilantes y otros medicamentos antitumorales,⁹⁴ y los psicotrópicos. En estas circunstancias la ginecomastia es más molesta para el paciente, que importante desde el punto de vista clínico, pero si se acompaña de disfunción eréctil o reducción de la concentración plasmática de testosterona, se requerirá un estudio más completo y tal vez de la suspensión del medicamento.

En ocasiones la presencia de ginecomastia progresiva es la clave diagnóstica de una neoplasia oculta.⁹⁵ Los tumores suprarrenales o testiculares pueden producir secreción desproporcionada de estrógenos y la consecuente ginecomastia. Por lo general los pacientes tienen aumento en la concentración plasmática de estradiol y concentración baja o normal de gonadotropina. El aumento en la concentración de estrógenos indica la necesidad de ultrasonido testicular y TC o IRM suprarrenal. Sin embargo, el estradiol es tan potente que puede desarrollar ginecomastia significativa sin elevación de su nivel plasmático. La ginecomastia progresiva, sin una explicación clara (v.gr., pubertad, cirrosis, hipertiroidismo) debe ser evaluada con estudios de imagenología de las suprarrenales y los testículos.^{96,97}

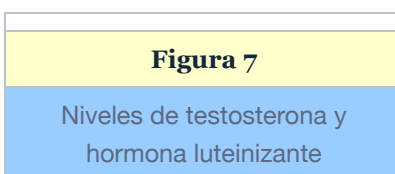
La producción ectópica de gonadotropina coriónica humana (GCH) en ocasiones se acompaña de

ginecomastia. En estas circunstancias, el aumento en los niveles estrogénicos se ha atribuido a la tumoración; sin embargo, con mayor frecuencia se explica por un aumento en la conversión de testosterona a estradiol en los testículos. La combinación de ginecomastia reciente con niveles de estrógenos elevados y GCH detectable en suero, es una indicación para la búsqueda inmediata de una tumoración primaria. Aunque el hallazgo de GCH en individuos sanos⁹⁷ ha complicado la situación, los títulos altos de esta hormona y los estudios dinámicos son de utilidad en la identificación de un tumor como la causa probable.

El tratamiento de la ginecomastia dependerá de su causa y de su evolución. La que se presenta en adolescentes casi siempre remite en forma espontánea, pero si persiste está indicada la cirugía plástica correctiva, y no deberá postergarse durante mucho tiempo pues puede causar daño psicológico en el adolescente. En los adultos se deberá investigar la exposición a fármacos, que si es posible deberán suspenderse. El tratamiento con el antagonista estrogénico tamoxifén puede ser útil en pacientes con ginecomastia dolorosa.⁹⁸

Climaterio masculino

¿Ocurre también disminución de la función testicular, similar al agotamiento ovárico que ocasiona la menopausia? Los estudios con métodos y técnicas sensibles y específicas para determinar la producción de gonadotropinas y esteroides gonadales han proporcionado muchas respuestas a esta pregunta. Varios trabajos han demostrado una disminución total de los niveles séricos de testosterona libre, que comienza a presentarse entre los 50 a 60 años de edad.^{99,100} En algunos hombres los valores caen a cifras que serían patológicas en sujetos jóvenes [ver figura 7]. Algunos autores han encontrado hombres de edad avanzada sin cambios en los niveles plasmáticos de testosterona, planteando la controversia de que exista el climaterio masculino. En forma semejante, algunos estudios han demostrado aumento en la FSH y LH, lo que sugiere insuficiencia testicular parcial, pero otros trabajos encontraron disminución en la concentración de testosterona sin aumento en la LH.¹⁰¹ Parte de este conflicto puede ser reflejo de las diferencias en la definición de ancianos sanos. En cualquier caso, el aumento en las concentraciones de FSH y LH en varones ancianos sugiere por lo menos una disminución parcial de la función testicular. Además, el envejecimiento se acompaña de reducción en la concentración de LH y en la frecuencia de pulsos de testosterona, y de aumento en la sensibilidad del eje hipotálamo-hipofisiario a la inhibición por los andrógenos.¹⁰²⁻¹⁰⁴



El significado clínico de cualquier disminución de la función testicular después de los 50 ó 60 años está recibiendo nueva atención. Aunque existe gran variabilidad individual, los varones ancianos suelen

presentar reducción gradual en su actividad sexual. En algunos estudios esta disminución en la función eréctil se ha asociado con reducción en la concentración plasmática de testosterona libre;¹⁰⁵ pero otros estudios han encontrado que ocurre mayor disfunción sexual e hipogonadismo con la edad, pero que éstos no se relacionan entre sí.¹⁰¹ No se han realizado estudios detallados, correlativos y sobre todo longitudinales, acerca del comportamiento psicosexual, pero es evidente que el clínico deberá tomar en cuenta los síntomas referidos por los sujetos ancianos con respecto a la disminución de la potencia y pérdida de la libido. ¿Dichos cambios son acompañantes inevitables del proceso de envejecimiento? o ¿reflejan una disminución parcial en la secreción de testosterona? Al no existir una respuesta definitiva, el autor propone que la siguiente es una manera razonable de proceder.

Como cualquier síntoma, la disminución de la capacidad sexual deberá ser evaluada en el contexto total de otras enfermedades, situaciones interpersonales, examen físico y antecedentes de ingestión de medicamentos; si no existe una barrera absoluta para la función sexual normal y los niveles de testosterona se encuentran en límites normales bajos (v.gr., entre 150 y 200 ng/dl) puede considerarse el tratamiento de prueba con testosterona. Si las concentraciones de FSH y LH son bajas, en especial si la testosterona plasmática es muy baja (i.e., < 100 ng/dl), deberán medirse las concentraciones séricas de prolactina y tiroxina para excluir un síndrome de insuficiencia hipofisiaria. También se realizará un examen rectal y se medirán las concentraciones de antígeno prostático específico y de fosfatasa ácida prostática para descartar un carcinoma temprano de próstata. Si todos estos datos son normales, puede intentarse el tratamiento con enantato de testosterona, 200 mg IM cada mes, durante tres meses. Si existe mejoría real en el paciente, deberá considerarse la terapia crónica, con pleno conocimiento del enfermo acerca de los riesgos y beneficios. En pacientes sometidos a tratamiento crónico está indicado realizar exámenes rectales y determinación de antígeno prostático específico en forma periódica por la posibilidad de que el tratamiento con testosterona estimule un foco de carcinoma prostático.¹⁰⁶ Debido a esta última posibilidad, deberán también considerarse las otras opciones de tratamiento para la disfunción eréctil.

Deficiencia androgénica inducida

Hace más de 50 años Huggins demostró que la orquiectomía retrasaba el crecimiento y aliviaba el dolor del cáncer de próstata.¹⁰⁷ Desde entonces, los adelantos en la comprensión de la función testicular han dado lugar a métodos adicionales que pueden alterar el ambiente endócrino en el sexo masculino. Un resumen de los agentes que producen deficiencia androgénica ofrece una excelente revisión del eje hipotalámico-hipofisiario-testicular.¹⁰⁸

Los análogos de duración prolongada de GnRH inducen desensibilización de los gonadotropos hipofisiarios: después de la estimulación breve de la liberación de FSH y LH, los niveles de gonadotropinas llegan a ser no detectables y la testosterona plasmática disminuye a un nivel de castración.¹⁰⁹ Este tratamiento puede disminuir la hipertrofia prostática benigna, y en la actualidad se emplea como tratamiento estándar para el cáncer metastásico de próstata. En algunos pacientes produce un aumento inicial de la testosterona, que puede empeorar los síntomas. Por este motivo se prefieren los

antagonistas sintéticos de la GnRH (que no tienen efecto estimulador) para inducir el hipogonadismo. La administración de estrógenos produce hipoandrogenismo por varios mecanismos: inhibición de la secreción gonadotrópica hipotalámica e hipofisiaria, elevación del nivel de globulina unida a los esteroides sexuales (que reduce la fracción de testosterona libre), inhibición directa de los testículos y antagonismo de la acción de los andrógenos en los tejidos blanco.¹¹⁰ Se han observado efectos antitumorales comparables con el hipogonadismo inducido por análogos de GnRH y con el hipogonadismo inducido por estrógenos, pero la GnRH sintética es menos tóxica.¹¹¹ El agente antimicrobiano ketoconazol inhibe la síntesis de testosterona suprarrenal y testicular y disminuye los niveles circulantes de testosterona, aunque no en forma tan eficaz como los análogos de la GnRH.¹¹²

El efecto de la testosterona en los tejidos blanco puede antagonizarse por la flutamida, una anilida no esteroidea que bloquea el acceso intracelular o el procesamiento de la testosterona; el acetato de ciproterona, un fármaco aún no disponible en los Estados Unidos, actúa incluso mejor que la flutamida. Es probable que la inhibición de la conversión de la testosterona a dihidrotestosterona demuestre ser un enfoque farmacológico eficaz para el control de la hipertrofia prostática benigna. El finasteride tiene un espectro de inhibición amplio, inhibe la acción de la 5- α -reductasa sobre esteroides tan diversos como el cortisol, la androstenediona y la testosterona.¹¹³⁻¹¹⁵ Su capacidad para bloquear la conversión de la testosterona a dihidrotestosterona es promisoria porque ésta última y su metabolito androstanediol son importantes en la patogenia de la hiperplasia benigna de próstata. Este método de inducir deficiencia de andrógenos es única porque tiene menos efecto sobre la potencia sexual, ya que ésta depende principalmente de la testosterona y no de la dihidrotestosterona. Por lo tanto, la inhibición de la 5- α -reductasa es la única manera de inducir hipogonadismo que es aceptable para el paciente que está en condiciones de elegir.¹¹⁶⁻¹²¹

Reconocimientos

Figura 2 Alan Iselin.

Figura 3 Dana Burns Pizer.

Figura 5 Tom Moore.

Figura 6 Dana Burns Pizer. Adaptada de "Impotence" por R.J. Krane, I. Goldstein, e I. Saenz de Tejada, en *New England Journal of Medicine* 321:1648, 1989.

Figura 7 Al Miller. Adaptada de "Declining Testicular Function with Age", por E. L. Stearns, J. A. Mac Donnell, B. J. Kaufman y cols., en *The American Journal of Medicine* 57:761, 1974.

El autor agradece la valiosa ayuda de investigación proporcionada por Elizabeth B. Federman.

Bibliografia

1. Grumbach MM, Conte FA: Disorders of sex differentiation. Williams Textbook of Endocrinology, 8th ed. Wilson JD, Foster DW, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1992, p 853
2. Lee MM, Donahoe PK: Mullerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions. Endocr Rev 14:152, 1993
3. McPhaul MJ, Marcelli M, Zoppi S, et al: Genetic basis of endocrine disease 4: the spectrum of mutations in the androgen receptor gene that causes androgen resistance. J Clin Endocrinol Metab 76:17, 1993
4. Baker ML, Hutson JM: Serum levels of mullerian inhibiting substance in boys throughout puberty and in the first two years of life. J Clin Endocrinol Metab 76:245, 1993
5. Conn PM, Crowley WF Jr: Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. N Engl J Med 324:93, 1991
6. Burger HG, McLachlan RI, Robertson DM, et al: Inhibin and the regulation of testicular function. Ann N Y Acad Sci 564:1, 1989
7. Burger HG: Clinical review 46: clinical utility of inhibin measurements. J Clin Endocrinol Metab 76:1391, 1993
8. Bridges NA, Hindmarsh PC, Pringle PJ, et al: The relationship between endogenous testosterone and gonadotrophin secretion. Clin Endocrinol (Oxf) 38:373, 1993
9. Carlier JG, Steeno OP: Oligarche: the age at first ejaculation. Andrologia 17:104, 1985

10. Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM: Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome. *Science* 240:327, 1988
11. Tilley WD, Marcelli M, McPhaul MJ: Expression of the human androgen receptor gene utilizes a common promoter in diverse human tissue and cell lines. *J Biol Chem* 265:13776, 1990
12. Govindan MV: Specific region in hormone binding domain is essential for hormone binding and trans-activation by human androgen receptor. *Mol Endocrinol* 4:417, 1990
13. Grino PB, Griffin JE, Wilson JD: Testosterone at high concentrations interacts with the human androgen receptor similarly to dihydrotestosterone. *Endocrinology* 126:1165, 1990
14. Vermeulen A, Verdonck G: Representativeness of a single point plasma testosterone level for the long term hormonal milieu in men. *J Clin Endocrinol Metab* 74:939, 1992
15. Critser JK, Noiles EE: Bioassays of sperm function. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 11:1, 1993
16. Pathophysiology of Male Infertility. Sogor L, Ed. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 6:4, 1988
17. Magid MS, Cash KL, Goldstein M: The testicular biopsy in the evaluation of infertility. *Semin Urol* 8:51, 1990
18. Christensen RB, Matsumoto AM, Bremner WJ: Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism with anosmia (Kallmann's syndrome). *The Endocrinologist* 2:332, 1992
19. Hardelin J-P, Levilliers J, Young J, et al: Xp22.3 deletions in isolated familial Kallmann's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 76:827, 1993
20. Bick D, Franco B, Sherins RJ, et al: Brief report: intragenic deletion of the KAL1 gene in Kallmann's syndrome. *N Engl J Med* 326:1752, 1992

21. Petit C: Molecular basis of the X-chromosome-linked Kallmann's syndrome. Trends in Endocrinology and Metabolism 4:8, 1993
22. Rosenfield RL: Diagnosis and management of delayed puberty. J Clin Endocrinol Metab 70:559,1991
23. Bouchard P, Lagoguey M, Brailly S, et al: Gonadotropin-releasing hormone pulsatile administration restores luteinizing hormone pulsatility and normal testosterone levels in males with hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab 60:258,1985
24. Randall RV, Laws ER Jr, Abboud CF, et al: Transsphenoidal microsurgical treatment of prolactin-producing pituitary adenomas: results in 100 patients. Mayo Clin Proc 58:108, 1983
25. Molitch ME: Pathologic hyperprolactinemia. Endocrinol Metab Clin North Am 21:877,1992
26. Infertility in the male. UCLA Conference. swerdloff RS (moderator). Ann Intern Med 103:906, 1985
27. Schwartz ID, Root AW: The Klinefelter syndrome of testicular dysgenesis. Endocrinol Metab Clin North Am 20:153,1991
28. Johnson MD, Tho SPT, Behzadian A, et al: Molecular scanning of Yq11 (interval 6) in men with Sertoli-cell-only syndrome. Am J Obstet Gynecol 161:1732, 1989
29. Jequier AM, Holmes SC: Primary testicular disease presenting as azoospermia or oligozoospermia in an infertility clinic. Br J Urol 71:731,1993
30. Steinberger E, Weidman ER: Abnormalities of spermatogenesis in the human testes. Seminars in Reproductive Endocrinology 6:309, 1988
31. Sturgess JM, Chao J, Wong J, et al: Cilia with defective radial spokes: a cause of human respiratory disease. N Engl J Med 300:53,1979

32. Kaufman DG, Nagler HM: significance and pathophysiology of the varicocele: current concepts. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 6:349,1988
33. Silber SJ, Ord T, Balmaceda J, et al: Congenital absence of the vas deferens: the fertilizing capacity of human epididymal sperm. *N Engl J Med* 323:1788,1990
34. Griffin JE, Wilson JD: The androgen resistance syndromes: 5 α -reductase deficiency, testicular feminization, and related disorders. *Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed. Scriver C, Beaucet AL, Sly W, et al, Eds. McGraw-Hill Book Co, New York, 1989, p 1919
35. Imperato-McGinley J, Canovatchel WJ: Complete androgen insensitivity: pathophysiology, diagnosis, and management. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 3:75,1992
36. Morrow AF, Gyorki S, Wame GL, et al: Variable androgen receptor levels in infertile men. *J Clin Endocrinol Metab* 64:1115,1987
37. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, et al: Osteoporosis in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Ann Intern Med* 106:354,1987
38. Wilson JD, Griffin JE: The use and misuse of androgens. *Metabolism* 29:1278,1980
39. Bhasin S: Clinical review 34: androgen treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1221, 1992
40. Spratt DI, Finkelstein JS, O'Dea LS, et al: Long-term administration of gonadotropin-releasing hormone in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: a model for studies of the hormone's physiologic effects. *Ann Intern Med* 105:848, 1986
41. Shargil AA : Treatment of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in men with luteinizing hormone-releasing hormone: a comparison of treatment with daily injections and with the pulsatile infusion pump. *Fertil steril* 47:492, 1987

42. Delemarre-Van de Waal HA: Induction of testicular growth and spermatogenesis by pulsatile, intravenous administration of gonadotrophin-releasing hormone in patients with hypogonadotrophic hypogonadism. Clin Endocrinol (Oxf) 38:473, 1993
43. Simoni M, Montanini V, Faustini M, et al: Circadian rhythm of plasma testosterone in men with idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism before and during pulsatile administration of gonadotrophin-releasing hormone. Clin Endocrinol (Oxf) 36:29, 1992
44. Cunningham GR, Hirshkowitz M, Korenman SG, et al: Testosterone replacement therapy and sleep-related erections in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 70:792, 1990
45. Gallagher JC: Effect of gonadotropin-releasing hormone agonists on bone metabolism. Seminars in Reproductive Endocrinology 11:201,1993
46. Behre HM, Nieschlag E: Testosterone buciclate (20 Aet-1) in hypogonadal men: pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new long-acting androgen ester. J Clin Endocrinol Metab 75:1204,
47. Butler GE, Sellar RE, Walker RF, et al: Oral testosterone undecanoate in the management of delayed puberty in boys: pharmacokinetics and effects on sexual maturation and growth. J Clin Endocrinol Metab 75:37,1992
48. Bhasin S, Swerdloff RS, Steiner B, et al: A biodegradable testosterone microcapsule formulation provides uniform eugonadal levels of testosterone for 10-11 weeks in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 74:75, 1992
49. Margalioth EJ, Navot D, Laufer N, et al: Correlation between the zona-free hamster egg sperm penetration assay and human in vitro fertilization. Fertil Steril 45:665, 1986
50. Lipshultz LI: Infertility diagnosis (editorial). J Urol 149:1355, 1993
51. Goldstein M: Surgical therapy of male infertility (editorial). J Urol 149:1374,1993

52. Tom LKS, Swerdloff RS: GnRH antagonists: possibilities for a male contraceptive. *The Endocrinologist* 2:133, 1992
53. Tom L, Bhasin S, Salameh W, et al: Induction of azoospermia in normal men with combined Nal-Glu gonadotropin-releasing hormone antagonist and testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab* 75:476, 1992
54. Lue TF: Erectile dysfunction: problems and challenges (editorial). *J Urol* 149:1256, 1993
55. Whitehead ED, Klyde BJ, Zussman S, et al: Diagnostic evaluation of impotence. *Postgrad Med* 88:123, 1990
56. Steers WD: Impotence evaluation (editorial). *J Urol* 149:1284, 1993
57. Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG, et al: Arteriogenic impotence: findings in 195 impotent men examined with selective internal pudendal angiography. *Radiology* 174:1043, 1990
58. NIH Consensus Development Panel on Impotence: Impotence. *JAMA* 270:83, 1993
59. Morales A: Nonsurgical management options in impotence. *Hosp Pract (Off Ed)* 28(3):15, 1993
60. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, et al: Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med* 326:90, 1992
61. Nitric oxide and erection (editorial). *Lancet* 340:882, 1992
62. Morley JE, Kaiser FE: Impotence: the internist's approach to diagnosis and treatment. *Adv Intern Med* 38:151, 1993

63. Lemer SE, Melman A, Christ GJ: A review of erectile dysfunction: new insights and more questions. *J Urol* 149:1246, 1993
64. Price DE: Managing impotence in diabetes. *BMJ* 307:275, 1993
65. Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzoi K, et al: Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N Engl J Med* 320:1025, 1989
66. Brock GB, Lue TF: Drug-induced male sexual dysfunction: an update. *Drug Safety* 8:414, 1993
67. Drugs that cause sexual dysfunction: an update. *Med Lett Drugs Ther* 34:73, 1992
68. Galbraith RA, Michnovicz JJ: The effects of cimetidine on the oxidative metabolism of estradiol. *N Engl J Med* 321:269, 1989
69. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, et al: Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 43:347, 1986
70. Spark RF: Neuroendocrinology and impotence (editorial). *Ann Intern Med* 98:103, 1983
71. Spark RF, White RA, Connolly PB: Impotence is not always psychogenic: newer insights into hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction. *JAMA* 243:750, 1980
72. Van Thiel DH, Gavalier JS, Sanghvi A: Recovery of sexual function in abstinent alcoholic men. *Gastroenterology* 84:677, 1982
73. Gomez F, de la Cueva R, Wauters J-P, et al: Endocrine abnormalities in patients undergoing long-term hemodialysis: the role of prolactin. *Am J Med* 68:522, 1980

74. Morales A, Condra M, Reid K: The role of nocturnal penile tumescence monitoring in the diagnosis of impotence: a review. J Urol 143:441,1990
75. Allen RP, Smolev JK, Engel RM, et al: Comparison of RigiScan and formal nocturnal penile tumescence testing in the evaluation of erectile rigidity. J Urol 149:1265, 1993
76. Kattan S, Collins JP , Mohr D: Double-blind, cross-over study comparing prostaglandin E1 and papaverine in patients with vasculogenic impotence. Urology 37:516, 1991
77. Intracavernous injections for impotence. Med Lett Drugs Ther 29:95, 1987
78. Kerfoot WW , Carson CC: Pharmacologically induced erections among geriatric men. J Urol 146:1022, 1991
1992
79. Lee LM, Stevenson RWD, Szasz G: Prostaglandin E1 versus phentolamine/papaverine for the treatment of erectile impotence: a double-blind comparison. J Urol 141:549, 1989
80. Earle CM, Keogh EJ, Wisniewski ZS, et al: Prostaglandin E1 therapy for impotence, comparison with papaverine. J Urol 143:57, 1990
81. Virag R, Shoukry K, Floresco J, et al: Intracavernous self-injection of vasoactive drugs in the treatment of impotence: 8-year experience with 615 cases. J Urol 145:287, 1991
82. Althof SE, Turner LA, Levine SB, et al: Through the eyes of women: he sexual and psychological responses of women to their partner's reatment with self-injection or external vacuum therapy. J Urol 147:1024,1992
83. Korenman SG, Viosca SP, Kaiser FE, et al: Use of a vacuum tumescence device in the management of impotence. J Am Geriatr Soc 38:217,1990
84. Blackard CE, Borkon WD, Urna JS, et al: Use of vacuum tumescence device for impotence secondary to venous leakage. Urology 41:225,1993

85. Merrill DC: Clinical experience with Mentor inflatable penile prosthesis in 206 patients. *Urology* 28:185,1986
86. Montague DK: Impotence therapy (editorial). *J Urol* 149:1313, 1993
87. Witherington R: Mechanical devices for the treatment of erectile dysfunction. *Am Fam Physician* 43:1611, 1991
88. Biro FM, Lucky AW , Huster GA, et al: Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J Pediatr* 116:450,1990
89. Nuttall FQ: Gynecomastia as a physical finding in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 48:338,1979
90. Braunstein GD: Gynecomastia. *N Engl J Med* 328:490,1993
91. Wilson JD: Gynecomastia: a continuing diagnostic dilemma (editorial). *N Engl J Med* 324:334,1991
92. Boyden TW , Pamenter RW: Effects of ethanol on the male hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Endocr Rev* 4:389,1983
93. Huffman DH, Kampmann JP, Hignite CE, et al: Gynecomastia induced in normal males by spironolactone. *Clin Pharmacol Ther* 24:465,1978
94. Sherins RJ, Olweny CLM, Ziegler JL: Gynecomastia and gonadal dysfunction in adolescent boys treated with combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 299:12, 1978
95. Kuhn JM, Mahoudeau JA, Billaud L, et al: Evaluation of diagnostic criteria for Leydig cell tumors in adult men revealed by gynaecomastia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 26:407,1987

96. Coen P, Kulin H, Ballantine T, et al: An aromatase-producing sexcord tumor resulting in prepubertal gynaecomastia. N Engl J Med 324:317,1991
97. Borkowski A, Muquardt C: Human chorionic gonadotropin in the plasma of normal, nonpregnant subjects. N Engl J Med 301:298, 1979
98. Parker LN, Gray DR, Lai MK, et al: Treatment of gynecomastia with tamoxifen: a double-blind crossover study. Metabolism 35:705, 1986
99. Morley JE, Kaiser FE: Sexual function with advancing age. Med Clin North Am 73:1483,1989
100. Vermeulen A: Clinical review 24: androgens in the aging male. J Clin Endocrinol Metab 73:221,1991
101. Korenman SG, Morley JE, Mooradian AD, et al: Secondary hypogonadism in older men: its relation to impotence. J Clin Endocrinol Metab 71:963,1990
102. Deslypere JP, Kaufman JM, Vermeulen T, et al: Influence of age on , pulsatile luteinizing hormone release and responsiveness of the gonadotrophs to sex hormone feedback in men. J Clin Endocrinol Metab 64:68,1987
103. Veldhuis JD, Urban RJ, Lizarralde G, et al: Attenuation of luteinizing hormone secretory burst amplitude as a proximate basis for the hypoandrogenism of healthy aging in men. J Clin Endocrinol Metab 75:707,1992
104. Vermeulen A, Kaufman JM: Role of the hypothalamo-pituitaryfunction in the poandrogenism of healthy aging (editorial). J Clin Endocrinol Metab 75:704,1992
105. Tenover JS: Effects of testosterone supplementation in the aging male. J Clin Endocrinol Metab 75:1092,1992
106. Jackson JA, Waxman J, Spiekerman AM: Prostatic complications of testosterone replacement therapy. Arch Intern Med 149:2365,1989

107. Huggins C, Hodges CV: Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1:293,1941
108. Santen RJ: Endocrine treatment of prostate cancer. *The Endocrinologist* 2:384,1992
109. Glode LM, Smith JA Jr, Leuprolide Study Group: Long-term suppression of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and testosterone by daily administration of leuprolide. *J Urol* 137:57,1987
110. Veldhuis JD, Sowers JR, Rogol AD, et al: Pathophysiology of male hypogonadism associated with endogenous hyperestrogenism. *N Engl J Med* 312:1371,1985
111. The Leuprolide Study Group: Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 311:1281, 1984
112. Denis L, Chaban M, Mahler C: Clinical applications of ketoconazole in prostatic cancer. *Therapeutic Principles in Metastatic Prostatic Cancer. EORTC Genitourinary Group Monograph 2, Part A.* Schroeder FH, Richards B, Eds. Alan R. Liss, Inc, New York, 1985, p 319
113. Rittmaster RS: Finasteride. *N Engl J Med* 330:120,1994
114. Imperato-McGinley J, Shackleton C, Orlic S, et al: C19 and C21 5b/5a metabolite ratios in subjects treated with the 5a-reductase inhibitor finasteride: comparison of male pseudohermaphrodites with inherited 5a-reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 70:777,1990
115. Geller J: Effects of finasteride, a 5a-reductase inhibitor on prostate tissue androgens and prostate-specific antigen. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1552, 1990
116. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 327:1185, 1992
117. Lange PH: Is the prostate pill finally here? *N Engl J Med* 327:1234, 1992

118. Stone NN: Treatment options in benign prostatic hypertrophy. Hosp Pract (Off Ed) 27(10A):85, 1992
119. Horton R: Benign prostatic hyperplasia: new insights (editorial). J Clin Endocrinol Metab 74:504A, 1992
120. McConnell JD, Wilson JD, George FW , et al: Finasteride, an inhibitor of 5 α -reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 74:505,1992
121. Beisland HO, Binkowitz B, Brekkan E, et al: Scandinavian clinical study of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 22:271, 1992

Figuras

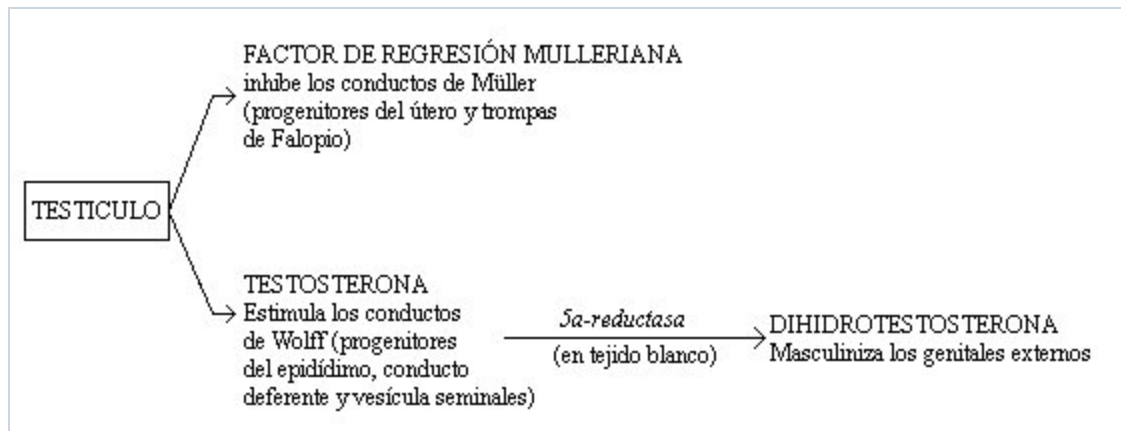


Figura 1 Secreción hormonal del testículo fetal. Dos sustancias secretadas por el testículo fetal promueven la diferenciación de los genitales masculinos. La glucoproteína conocida como factor de regresión mülleriana inhibe el desarrollo de los conductos de Müller y la testosterona estimula la diferenciación de los conductos de Wolff hacia los genitales internos masculinos. La dihidrotestosterona, un metabolito de la testosterona, promueve la virilización externa.

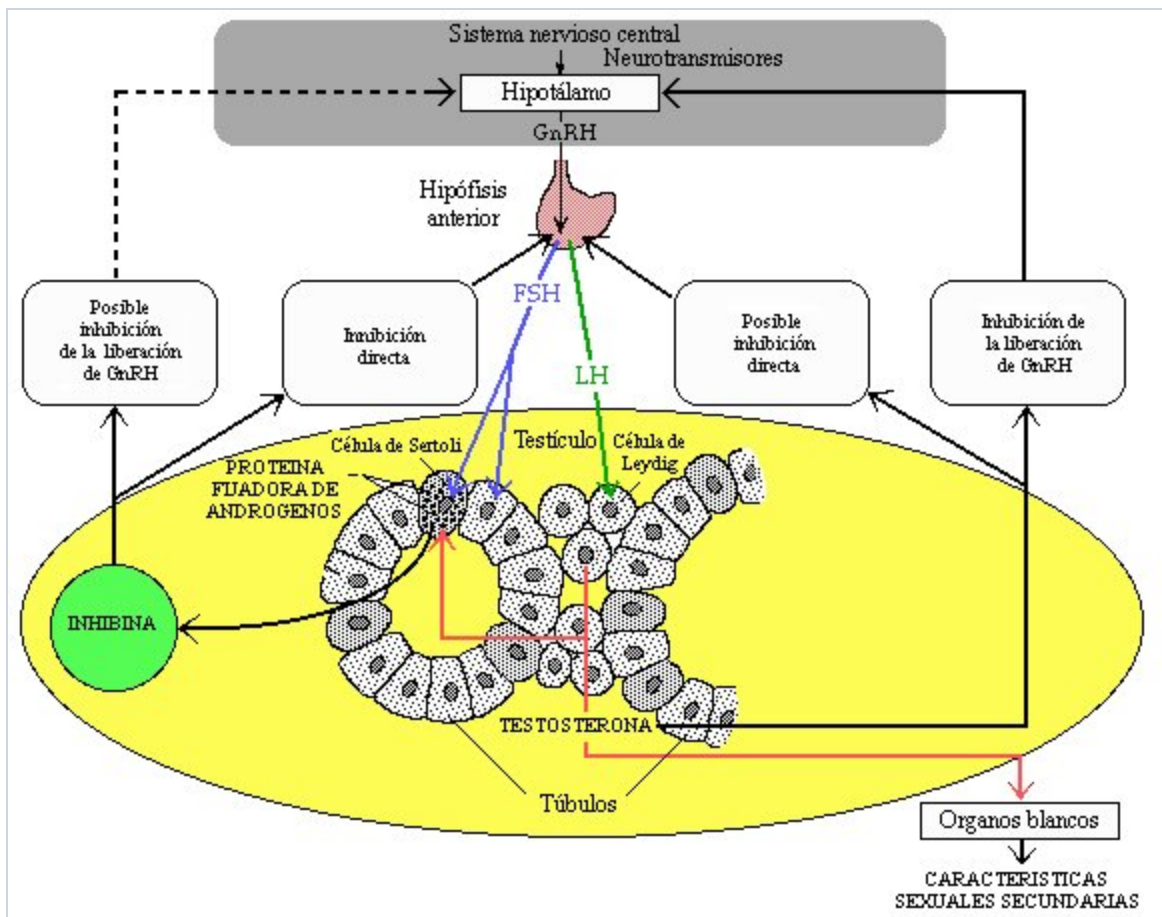


Figura 2 Eje hipotálamo-hipófisis-testículo La regulación hormonal del eje hipófisis-testículo incluye las interacciones del hipotálamo, hipófisis anterior, testículo y túbulos seminíferos. La secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) por el hipotálamo estimula la síntesis y liberación de hormona folículo estimulante (FSH) y de hormona luteinizante (LH) por la hipófisis. La FSH actúa directamente sobre las células de Sertoli dentro de los túbulos seminíferos produciendo la síntesis de una proteína fijadora de andrógenos, también promueve la apertura tubular. La LH induce la producción de testosterona por las células de Leydig, que se difunde a los túbulos adyacentes y estimula la espermatogénesis. La testosterona actúa a través de un asa de retroalimentación sobre el hipotálamo y posiblemente sobre la hipófisis anterior, limitando de esta forma la producción de LH. La proteína inhibina, secretada por las células de Sertoli, actúa sobre la hipófisis para limitar la producción de FSH, también puede actuar en forma indirecta por vía hipotalámica limitando la secreción de GnRH y, en consecuencia, de FSH.

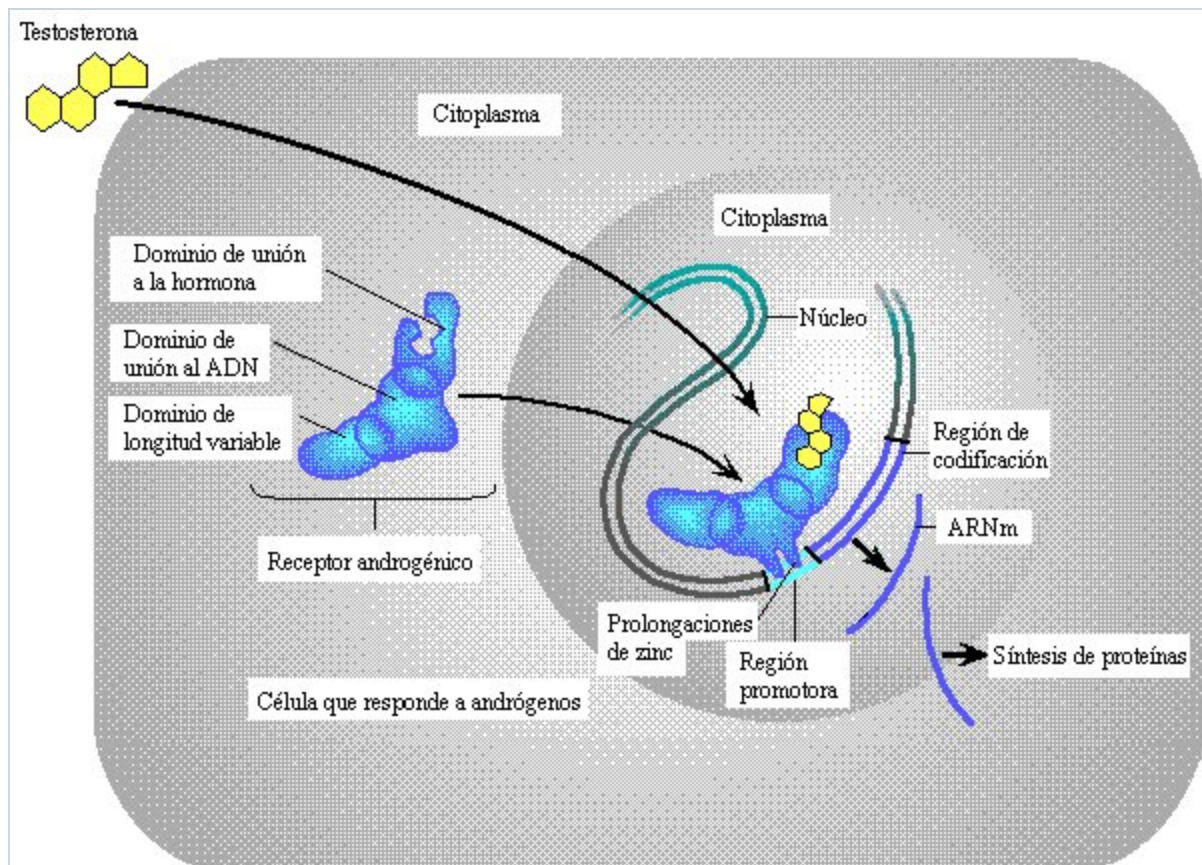


Figura 3 Efectos intracelulares de la testosterona Los efectos intracelulares de la testosterona son mediados por el receptor de andrógenos en las células que responden a esta hormona. El complejo hormona-receptor se une a la región promotora de un gen que responde a andrógenos, estimulando la transcripción de ARNm y la síntesis proteica.

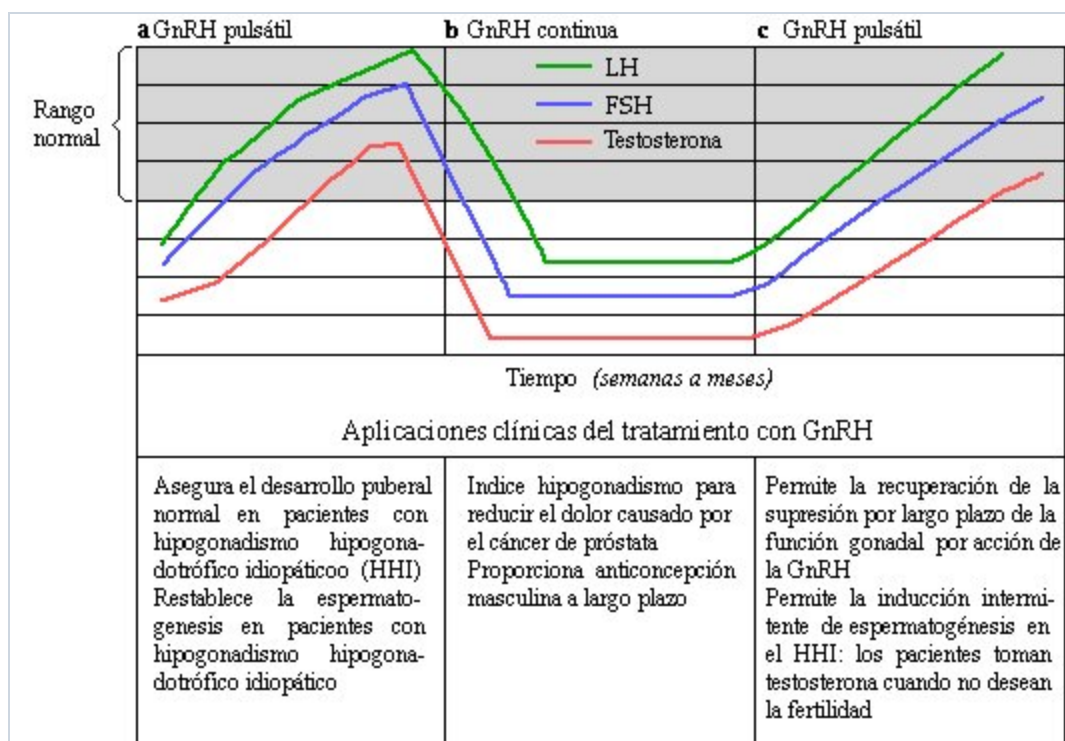


Figura 5 Aplicaciones clínicas del tratamiento con GnRH (a) Los pulsos de GnRH sintética, con la frecuencia y amplitud adecuadas, reproducen todas las características de la función reproductiva masculina normal en los varones con deficiencia de GnRH. (b) La administración tónica o continua de GnRH suprime la producción de gonadotropinas y testosterona (y la espermatogénesis, que no se muestra en la figura). (c) La supresión que se observa en (b) es reversible. Cuando se administra de nuevo GnRH en forma de pulsos apropiados, se restablece la función endócrina normal del adulto.

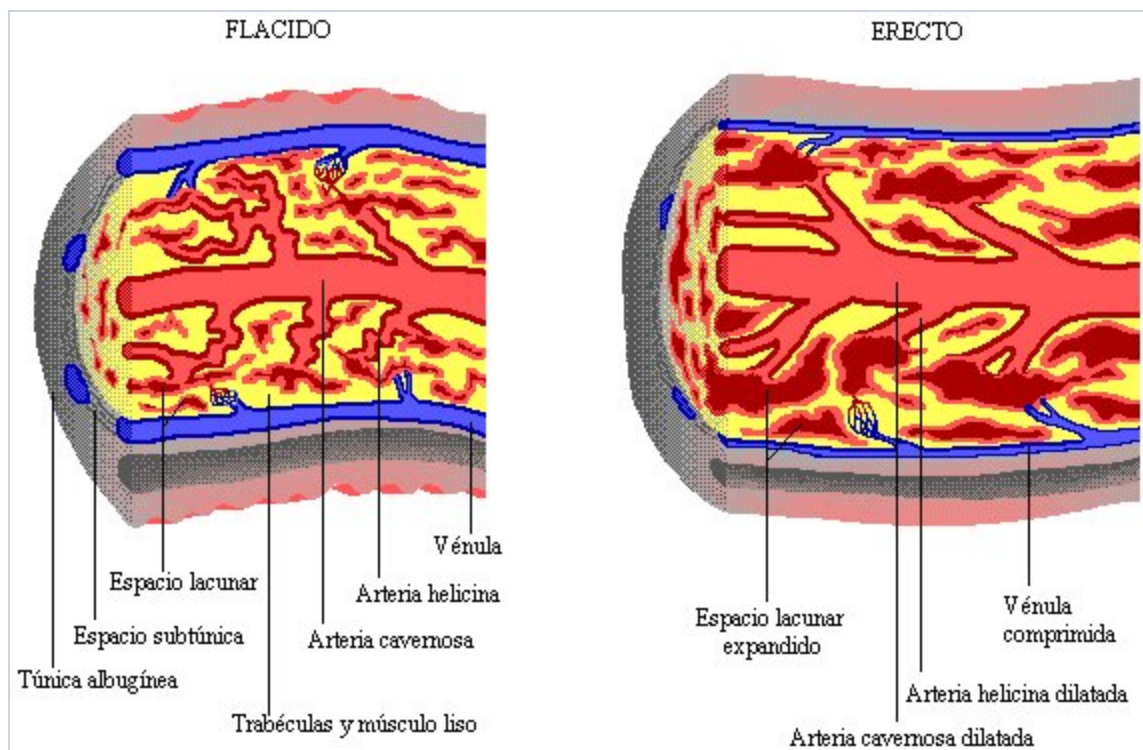


Figura 6 Mecanismo de erección del pene Se muestra un mecanismo hipotético de la erección del pene. En el estado flácido, las arterias helicinas constreñidas limitan la circulación sanguínea a los espacios lacunares, y la sangre drena a través de las vénulas del espacio por debajo de la túnica. En el estado erecto, los nervios autonómicos eferentes dilatan las arterias cavernosas y helicinas, lo que aumenta la circulación sanguínea hacia los espacios lacunares. La relajación de las trabéculas de músculo liso permite la expansión de la estructura trabecular contra la túnica albugínea, lo que elonga y comprime las vénulas del espacio por debajo de la túnica, disminuyendo el retorno venoso.

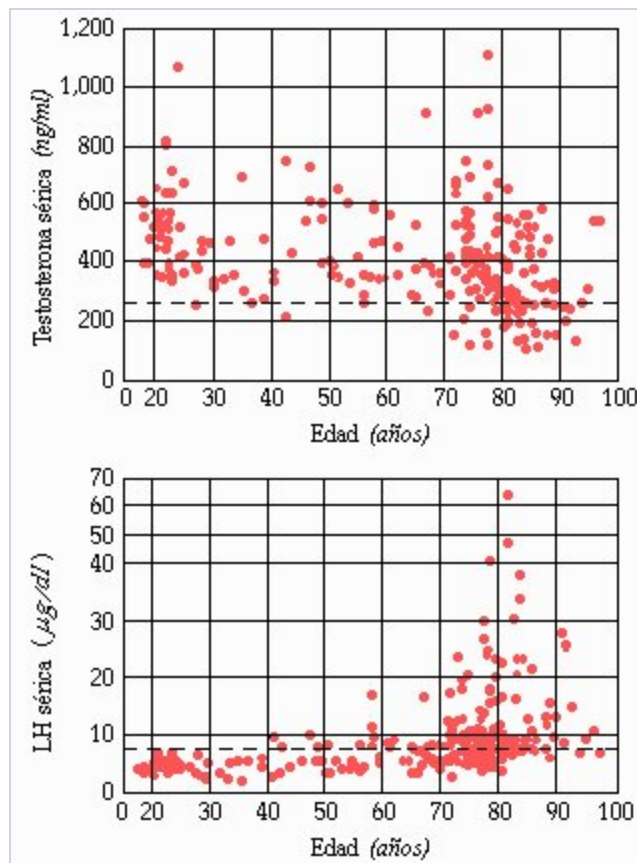


Figura 7 Niveles de testosterona y hormona luteinizante Los niveles de testosterona y de hormona luteinizante varían en individuos sanos entre los 18 y 97 años de edad. En los mayores de 60 años, una caída en las cifras de testosterona acompañada de un incremento en las de LH, indica un deterioro primario en la función gonadal.