

Documentos de los grupos de trabajo

SEXUALITY AND REPRODUCTION, AN IMPORTANT FIELD IN ENDOCRINOLOGY

The Gender Dysphoria Working Group was created in response to an increasing need for the medical care of transsexualism. After several years, the Group decided to extend its activity to the field of sexuality and reproduction because insufficient attention is paid to this topic by Spanish endocrinologists. Factors contributing to the lack of endocrinologists interested in this field include the burden of medical care produced by other, more prevalent diseases, the secondary role assigned to endocrinologists by public and private institutions, and the diagnostic and therapeutic difficulties associated with this field. Therefore, our Working Group aims to deal with clinic pictures whose origins or consequences are directly or indirectly related to alterations in gonadal function (male or female). These alterations, which are mainly hormonal, precipitate diverse disorders in many organs and systems. Because the clinical pictures are so varied, other disciplines (gynecology, urology, internal medicine, cardiology, traumatology, dermatology, geriatrics, etc.) have taken on the leading role in the clinical and research settings. We believe that the field of endocrinology should play a role in the clinical, teaching and research activity performed as a result of diseases with a hormonal substratum (and specifically gonadal), a task which is the *raison d'être* for the activities of our Group.

Key words: Sexuality and reproduction. Gonadal function. Working group.

Sexualidad y reproducción, un campo importante de la endocrinología

A. BECERRA-FERNÁNDEZ

Coordinador del Grupo de trabajo sobre Sexualidad y Reproducción. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid. España.

El Grupo de Trabajo sobre Trastornos de Identidad de Género fue creado como respuesta a la, cada vez más frecuente, necesidad de asistencia médica del transexualismo. Después de algunos años, el grupo decidió extenderse hacia el campo de la sexualidad y la reproducción, porque este tema no está suficientemente desarrollado por los endocrinólogos españoles. La sobrecarga asistencial provocada por otras enfermedades más prevalentes, el papel secundario adjudicado a los endocrinólogos por instituciones públicas y privadas, o las dificultades diagnósticas y terapéuticas, pueden haber contribuido a la falta de endocrinólogos interesados en este campo. Por ello, nuestro grupo de trabajo intenta abordar cuadros clínicos cuyo origen o consecuencia están, directa o indirectamente, relacionados con alteraciones de la función gonadal (masculina o femenina). Estas alteraciones, principalmente hormonales, precipitarán diversos trastornos en múltiples órganos y sistemas. Estos diferentes cuadros han propiciado que otras disciplinas (ginecología, urología, medicina interna, cardiología, traumatología, dermatología, geriatría, etc.) asuman el protagonismo, tanto a escala asistencial como en el terreno de la investigación. Así, nosotros creemos que el desarrollo asistencial, docente e investigador de enfermedades con un sustrato hormonal (y específicamente gonadal) tiene que contar con un punto de vista endocrinológico, y esta tarea es la razón de ser de las actividades de nuestro grupo.

Palabras clave: Sexualidad y reproducción. Función gonadal. Grupo de trabajo.

INTRODUCCIÓN

El grupo de Trabajo sobre los Trastornos de Identidad de Género, de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) se creó en el año 2000 para dar respuesta a una necesidad asistencial que venía apareciendo en nuestras consultas de forma creciente: el transexualismo. Desde entonces, el grupo ha venido trabajando en este campo, elaborando un documento asistencial, *Trastornos de identidad de género: guía clínica para el diagnóstico y tratamiento*¹, y editando un libro, *Transexualidad, la búsqueda de una identidad*², entre otras actividades. Tanto la guía como el libro han cubierto el vacío existente sobre esta materia en los textos médicos en castellano, han significado un referente para cualquier disciplina implicada en la asistencia de los transexuales

Correspondencia: Dr. A. Becerra-Fernández.
 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal.
 Ctra. de Colmenar Viejo, km 9,100. 28034 Madrid. España.
 Correo electrónico: abecerra@telefonica.net

Manuscrito recibido el 29-9-2005; aceptado para su publicación el 14-8-2005.

(psicología y psiquiatría, endocrinología, cirugía plástica, urología, etc.) tanto en España como en países de habla hispana, y han sentado las bases sobre las que las asociaciones de transexuales y las autoridades sanitarias han elaborado diferentes documentos de consenso.

Si bien los objetivos del grupo parecían cumplidos con este material, no podemos darnos por satisfechos al no haber conseguido que las autoridades sanitarias de todo el territorio nacional incluyeran en la cartera de servicios de la sanidad pública la asistencia integral de los transexuales. Las prácticas de riesgo a las que se ven sometidas estas personas fuera del marco de la asistencia pública no hará sino complicar aún más esta situación de desamparo sanitario. Por tanto, este objetivo sigue estando presente en nuestro grupo y seguiremos trabajando para conseguirlo.

Posteriormente, nuestro grupo decidió ampliar su campo de acción, pasando a denominarse de Sexualidad y Reproducción. Pensamos que en nuestra SEEN el campo de la sexualidad y la reproducción no está suficientemente desarrollado. La sobrecarga asistencial provocada por otros procesos más prevalentes, el papel secundario adjudicado a los endocrinólogos por instituciones públicas y privadas, o las dificultades diagnósticas y terapéuticas, han podido contribuir a la escasez de endocrinólogos interesados en esta área.

Nuestro grupo de trabajo se plantea abordar los cuadros clínicos cuyo origen o consecuencia se relacionan, directa o indirectamente, con las alteraciones de la función gonadal (masculina y femenina). Estas alteraciones, en su mayoría hormonales, precipitarán trastornos de diversa índole en múltiples órganos y sistemas. Esta variedad de cuadros clínicos ha propiciado que otras disciplinas (ginecología, urología, medicina interna, cardiología, traumatología, dermatología, geriatría, etc.) asuman el protagonismo, tanto a escala asistencial como en el campo de la investigación.

Por todo ello, pensamos que el desarrollo asistencial, docente y de investigación de enfermedades que tengan un sustrato hormonal (y en concreto gonadal) debe contar con el punto de vista de la endocrinología y establecer las bases de esta tarea será la razón de ser de las actividades de nuestro grupo.

OBJETIVOS

Así, desde nuestro grupo de trabajo, nos planteamos los siguientes objetivos:

1. Marco de actuación: elaborar un listado de enfermedades relacionadas con la disfunción gonadal, que defina el campo de las actividades del grupo.

2. Asistenciales: elaboración de protocolos, consensos y guías de práctica clínica de estas enfermedades, destacando el punto de vista endocrinológico, así como criterios de derivación desde atención primaria.

TABLA 1. Líneas de actuación del Grupo de Trabajo sobre Sexualidad y Reproducción

Gónadas femeninas	Gónadas masculinas	Ambas gónadas
Hiperandrogenismo femenino	Hipogonadismos	Transexualismo
Síndrome de ovario poliquístico	Envejecimiento (andropausia)	Síndrome metabólico
Menopausia	Disfunción sexual	
Osteoporosis posmenopáusica		

3. Docentes:

– Congresos: establecer dentro de los congresos de la SEEN un apartado (simposio, sesión oral o en formato póster) sobre sexualidad y reproducción.

– Formación pregrado: definir el programa de formación sobre sexualidad y reproducción para ser incluido como materia docente en las profesiones sanitarias (medicina, enfermería, psicología, etc.), y propuesto a las autoridades docentes.

– Formación posgrado: definir los temas, la duración y las actividades a desarrollar dentro del programa MIR.

– Formación continuada: orientada a la promoción y el desarrollo de las actividades de formación continuada acreditadas (cursos, jornadas, sesiones, etc.) para los miembros de la SEEN.

4. Expansión científica:

– Promover y propiciar iniciativas científicas que sirvan para desarrollar esta área en encuentros multidisciplinarios (reuniones independientes, participación en congresos de otras sociedades, colaboración en consensos con otras disciplinas, etc.).

– Promover y propiciar iniciativas científicas que sirvan para desarrollar esta área en atención primaria.

5. Investigación:

– Puesta en marcha de estudios básicos y clínicos entre los miembros del grupo.

– Coordinación de proyectos concretos con la participación de endocrinólogos y otras especialidades.

– Coordinar y proponer proyectos de investigación a la atención primaria.

MARCO DE ACTUACIÓN

Nuestra actividad se orientará hacia los campos donde las hormonas sexuales desempeñen algún determinado papel, y ésta deberá definirse por el grupo. Algunas de estas líneas de actuación donde estas hormonas han demostrado alguna implicación se muestran en la tabla 1. Las bases de esta actividad se presentan, ahora, como proyectos de guías clínicas. En ellas se exponen diversos aspectos de cada tema, y sobre los

que se desarrollará la actividad de nuestro grupo. Abordaremos en cada tema una puesta al día, las cuestiones más importantes que se suscitan, las controversias, las implicaciones para el diagnóstico y el tratamiento, las propuestas de futuro, etc.

GUÍA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL HIPERANDROGENISMO FEMENINO

Introducción

Hiperandrogenismo es un término utilizado para describir los signos clínicos más comunes en la mujer con hiperandrogenemia. Las alteraciones provocadas en la mujer van desde el simple hirsutismo hasta la virilización franca. Los signos y síntomas del hiperandrogenismo incluyen tanto los que afectan a la unidad pilosebácea (hirsutismo, acné y alopecia) como al sistema reproductor femenino (amenorrea e infertilidad). Las condiciones más comunes asociadas con hiperandrogenismo en la mujer en edad reproductiva son los desórdenes ovulatorios y el síndrome del ovario poliquístico (SOPQ)³. El SOPQ afecta del 5 al 10% de las mujeres en edad reproductiva⁴. Del mismo modo, el hiperandrogenismo es también precursor de diferentes problemas en un gran número de órganos y sistemas, principalmente metabólicos (resistencia a la insulina, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2) y cardiovasculares (hipertensión arterial, enfermedad microvascular y dislipemias)⁵.

Consecuencias metabólicas y cardiovasculares del síndrome del ovario poliquístico

El problema de estas mujeres no es simplemente cosmético o de infertilidad, sino que es una población de alto riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus, y lo más importante, que es frecuente y que ocurre a una edad prematura^{4,5}. Aunque la paciente solicita una solución inmediata para su problema cosmético, que debe intentarse, es una oportunidad para prevenir o reducir las consecuencias metabólicas.

Múltiples estudios epidemiológicos han aportado evidencias consistentes sobre el riesgo cardiovascular elevado de esta población⁶:

1. La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (u otras alteraciones hidrocarbonadas) es elevada⁷ y, por tanto, debe recomendarse el cribado para la diabetes mellitus⁸.
2. Múltiples factores de riesgo cardiovascular están presentes y la prevalencia de síndrome metabólico es alta⁹.
3. Diferentes estudios han identificado una prevalencia elevada de alteraciones morfológicas y funcionales de aterosclerosis prematura¹⁰.

De estas observaciones se desprende la recomendación de que las mujeres con SOPQ deben ser evaluadas para detectar factores de riesgo cardiovascular y metabólico, y recibir el tratamiento apropiado.

Premisas

Las manifestaciones del hiperandrogenismo son detectadas por diferentes disciplinas: el dermatólogo puede descubrir las manifestaciones cutáneas (acné, hirsutismo y alopecia); el ginecólogo la disfunción menstrual (amenorrea, oligomenorrea, menorragia y metrorragia) y ovárica (anovulación, oligoovulación, dolor pélvico, quistes ováricos e infertilidad); el pediatra puede diagnosticar la hiperplasia adrenal congénita asociada o los genitales ambiguos; el internista las dislipemias, la hipertensión arterial y la intolerancia a la glucosa que pueden asociarse a la hiperandrogenemia a largo plazo, y al endocrinólogo podrían remitirse pacientes con hiperandrogenismo, con síntomas y signos de hirsutismo, SOPQ y resistencia a la insulina o síndrome metabólico.

Sin tener en cuenta qué especialidad asuma la responsabilidad del abordaje del paciente, la enfermedad es un trastorno hormonal (un estado hiperandrogénico), frecuente y a edad temprana, que puede precipitar episodios patológicos en diferentes órganos y sistemas, y por tanto, el papel del endocrinólogo es fundamental para prevenirlos.

Propósito

1. Elaborar una guía de información para los profesionales de salud y para el público en general sobre la necesidad de identificar a las mujeres con hiperandrogenismo y SOPQ.
2. Establecer directrices para el diagnóstico y el tratamiento de las alteraciones provocadas por el hiperandrogenismo en la mujer.
3. Investigar los factores de riesgo cardiovascular y metabólico asociados, y establecer todas las medidas preventivas y terapéuticas necesarias.

GUÍA CLÍNICA PARA EL ABORDAJE DE LAS ALTERACIONES ASOCIADAS A LA MENOPAUSIA

Cuestiones planteadas

1. La menopausia es un proceso natural que se produce en la vida de la mujer como parte del envejecimiento normal, y los síntomas acompañantes no son un problema generalizado. La mayoría presenta algunos síntomas vasomotores (o ninguno), apenas duraderos, y no precisan de tratamiento médico. Es difícil diferenciar si éstos son debidos a la menopausia o al proceso biológico y sociocultural del envejecimiento. Así, la prevalencia de sofocos es muy variable, desde el 0% en mujeres mayas, pasando del 10 al 22% en

Hong Kong, el 17% de Japón o el 23% en Tailandia, hasta llegar incluso al 45% en Estados Unidos, o al 80% en los Países Bajos; cifras que no pueden explicarse por diferencias endocrinológicas¹¹. La sequedad vaginal, la vaginitis atrófica y la dispareunia sí son problemas menopáusicos universales, mientras que la depresión, el insomnio y la fatiga pueden afectar al 25% de las mujeres holandesas y al 5 o al 10% de las japonesas, y la pérdida de libido al 5% de las suecas, independiente de los síntomas genitales.

2. Las campañas de prevención del cáncer de mama y útero han propiciado que la mujer acuda periódicamente al médico, y este hecho puede contribuir a la generalización del tratamiento médico de los síntomas vasomotores. Por tanto, la menopausia podría estar siendo "medicalizada" en la sociedad actual.

3. Los casos de menopausia inducida por cirugía, quimioterapia o radiación pueden verse acompañados por síntomas importantes, a veces discapacitantes, que precisan de tratamiento médico.

4. La terapia hormonal sustitutiva (THS) con estrógenos (con o sin progestágenos) fue establecida para corregir las consecuencias de la deprivación hormonal. Produce efectos beneficiosos sobre los síntomas vasomotores, desacelera la pérdida de masa ósea y disminuye el riesgo cardiovascular; por el contrario, incrementa el riesgo de padecer cáncer de mama o endometrio, o tromboembolia. Evidencias recientes demuestran un mayor riesgo que beneficio, por lo que su indicación debe ser individualizada y restringida a mujeres con síntomas importantes vasomotores o de atrofia vaginal, a dosis bajas y a corto plazo. Para prevenir o tratar la osteoporosis o la enfermedad cardiovascular existen otras alternativas terapéuticas más seguras y eficaces.

5. La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos reconoce que el estado de deficiencia hormonal debe ser tratado para mejorar la calidad de vida de la mujer en esta etapa. Para ello recomiendan alternativas cuando la THS está contraindicada, y entre ellas señalan a los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM) y a los fitoestrógenos. Ambas opciones son motivo de controversia.

6. ¿Es la menopausia un factor de riesgo cardiovascular? Este punto de vista ha propiciado multitud de trabajos sobre los efectos beneficiosos de la THS en la mujer menopáusica, adjudicándosele todo tipo de riesgos a esta etapa de la vida. En cuanto a la enfermedad cardiovascular persiste la controversia. Las curvas de mortalidad cardiovascular aumentan de forma paralela en varones y mujeres según transcurren las décadas, sin producirse ningún salto cualitativo en la relación varón/mujer a partir de la edad menopáusica femenina, salvo a partir de los 80 años, cuando ya las mujeres son más numerosas que los varones, viven más años que ellos.

7. Las tasas de mortalidad coronaria y de fractura de fémur son menores en mujeres españolas que en anglosajonas o las nórdicas (sujetos de la mayoría de los

TABLA 2. Fenómenos clinicobiológicos asociados con la menopausia

Síntomas vasomotores (sofocos, enrojecimiento facial, taquicardia paroxística)
Síntomas psicológicos (humor depresivo, irritabilidad, falta de autoconfianza, ansiedad, etc.)
Disfunción sexual y pérdida de libido
Atrofia vulvar y vaginal
Síndrome metabólico (obesidad, diabetes mellitus, resistencia insulínica, dislipemia, hipertensión arterial, etc.)
Enfermedad cardiovascular
Osteoporosis posmenopáusica
Demencias (enfermedad de Alzheimer)

estudios). En España la menopausia se presenta alrededor de los 48 ± 3 años. Cada año, unas 250.000 mujeres llegan a esa edad, con una esperanza de vida de más de 30 años, y se incorporan al grupo de 7 millones de españolas posmenopáusicas. Durante esa etapa la influencia del paso de los años propiciará la llegada de enfermedades de muy diversa naturaleza (obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, etc.): ¿cuáles son debidas al cambio hormonal y cuáles al avance de la edad biológica?

Fenómenos clinicobiológicos asociados con la menopausia

No se conoce con exactitud la génesis de la sintomatología que acompaña a la menopausia, y aunque el cese de la función ovárica y el déficit estrogénico parecen los auténticos responsables, son muchos los factores de confusión (y coincidencia) que intervienen, tanto en el origen como en el posterior desarrollo de múltiples fenómenos clinicobiológicos asociados con la menopausia. Entre ellos, debemos destacar al proceso de envejecimiento, pero también a factores socio-culturales que en determinados contextos pueden debilitar la autoestima y asociar connotaciones peyorativas a la menopausia. Cambios en el estilo de vida, de hábitos higienicodietéticos, pueden precipitar y acelerar el desarrollo de procesos metabólicos y cardiovasculares determinados genéticamente (tabla 2), y entre ellos destacamos la osteoporosis y el síndrome metabólico.

Osteoporosis posmenopáusica

En esta etapa de la mujer, la osteoporosis posmenopáusica ocupa un lugar destacado, reconocido como un problema de salud pública mayor, de importantes consecuencias sociales y económicas. La velocidad de pérdida de masa ósea suele incrementarse a partir de la menopausia dando lugar a un deterioro en la microarquitectura del tejido óseo, que aumenta su fragilidad y predispone a la fractura. La osteoporosis posmenopáusica es un problema de gran prevalencia; en España puede alcanzar al 26%¹² de las mujeres mayores de 50 años. El diagnóstico se realiza por densitometría ósea de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y se estima que el 80%

de los casos de osteoporosis posmenopáusica está por diagnosticar; sólo en el 20% de los diagnosticados se realiza una densitometría ósea, y el resto son identificados tras presentar una fractura; la más frecuente es la vertebral.

Síndrome metabólico y menopausia

La transición desde la pre a la posmenopausia dará lugar a la aparición de algunos componentes del síndrome metabólico (SM)¹³, como:

1. Distribución central de la grasa corporal (intraabdominal).

2. Cambio hacia un perfil lipídico más aterogénico, con aumento de los valores de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y triglicéridos, descenso de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cLHDL) y aparición de partículas LDL pequeñas y densas.

3. Incremento de los valores plasmáticos de glucosa e insulina.

La prevalencia del SM aumenta con la menopausia y podría explicar, en parte, la aceleración de la enfermedad cardiovascular en esta etapa. La aparición de estos hechos puede ser la consecuencia directa del fallo ovárico o el resultado indirecto de la redistribución de la grasa central por deficiencia estrogénica. No está claro que la transición a la menopausia incremente el riesgo cardiovascular en todas las mujeres o sólo en aquellas que desarrollan el SM. Pero, por otra parte, en el estado posmenopáusico se incrementa un 60% el riesgo de SM¹⁴, y el riesgo de enfermedad cardiovascular atribuido al SM es especialmente alto en la mujer, y se estima que la mitad de los episodios cardiovasculares en la mujer se relacionan con el SM¹⁵.

Premisas

Evidencias recientes propugnan la “desmedicalización” de la menopausia. Los problemas asociados a esta etapa deben recibir un abordaje diagnóstico y terapéutico multidisciplinar. En este proceso participa el médico de atención primaria, que realizará una historia clínica y exploración física detallada. La valoración hormonal del síndrome metabólico y del riesgo cardiovascular y de osteoporosis correspondería al especialista de endocrinología, y los exámenes ginecológicos preventivos del cáncer (citología vaginal, ecografía ginecológica, etc.) serían efectuados por el ginecólogo. Las alteraciones mentales o cognitivas coincidentes con esta etapa deben ser valoradas por el psiquiatra o el neurólogo.

Propósito

1. Revisar los datos disponibles de los estudios más recientes que analizan riesgos y beneficios del THS, del uso de terapias alternativas y de futuro. A partir de

los resultados de este análisis nuestro grupo elaborará unas directrices de práctica clínica.

2. En cuanto a la osteoporosis, desarrollaremos unas guías de práctica clínica basándose en factores de riesgo, criterios para solicitud de densitometría ósea, así como líneas de actuación preventiva y actitud terapéutica.

3. Dedicaremos especial atención al síndrome metabólico de la mujer posmenopáusica: protocolos de actuación para su prevención desde atención primaria que incluya criterios de sospecha y derivación a la atención especializada, detección, registros, medidas preventivas y actitudes terapéuticas.

GUÍA CLÍNICA PARA LA EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DEL HIPOGONADISMO MASCULINO

Manifestaciones generales

El hipogonadismo puede manifestarse con deficiencia de testosterona, infertilidad o ambas. Los síntomas de hipogonadismo dependen de la edad de aparición¹⁶. Antes de la pubertad las manifestaciones son más floridas: testículos, pene y próstata pequeños, vello axilar y púbico escasos, brazos y piernas desproporcionadamente largos (por el retraso del cierre epifisario), musculatura reducida, ginecomastia y persistencia del timbre agudo de voz. La pérdida pospuberal de la función testicular produce signos y síntomas clínicos sutiles que aparecen lentamente. En general, podemos encontrar un descenso progresivo de la masa muscular, pérdida de la libido, impotencia, oligospermia o azoospermia, dificultad para la concentración y, ocasionalmente, sofocos de tipo menopausia (cuando el comienzo del hipogonadismo es agudo). El riesgo de osteoporosis y fracturas se incrementa, y muchos casos de hipogonadismos se descubren durante la investigación sobre infertilidad. En el varón de edad avanzada, estos signos y síntomas pueden ser difíciles de apreciar, y a menudo se atribuyen al envejecimiento.

Algunas consideraciones sobre el envejecimiento

Existe una amplia controversia sobre el concepto del climaterio masculino o “andropausia”¹⁶. Evidencias crecientes indican que en varones de edad avanzada hay una producción reducida de testosterona que se asocia a un descenso de la libido, impotencia, reducción del crecimiento del vello corporal, descenso de la masa muscular, fatiga, riesgo aumentado de infarto de miocardio¹⁷ y osteoporosis. Estos síntomas podrían desaparecer mediante el tratamiento sustitutivo con testosterona¹⁸.

Pero el problema hormonal del envejecimiento es más amplio. Los descensos de testosterona libre son más rápidos que los de testosterona total, los valores de la *sex hormone binding globulin* (SHBG) se incre-

mentan como consecuencia de las concentraciones más elevadas de estradiol procedentes del mayor tejido adiposo a estas edades, las concentraciones de las hormonas foliculoestimulantes (FSH) y luteinizante (LH) se incrementan moderadamente, lo que indica un trastorno testicular primario, con alteración en la frecuencia de pulsos secretorios de LH¹⁹ y pérdida del ritmo circadiano de secreción de testosterona.

El tratamiento sustitutivo con testosterona en varones de edad avanzada ha producido importantes beneficios: mejoría de la masa magra corporal, incremento de la hematopoyesis, descenso de las concentraciones de cLDL, y mejora de la libido y la calidad de vida. Los varones con hipogonadismo sintomático y concentraciones de testosterona total inferiores a 200 ng/dl pueden ser candidatos potenciales para tratamiento, y estos valores podrían encontrarse hasta en el 30% de los varones mayores de 75 años. La falta de estudios que valoren riesgos y beneficios hace que no haya establecidas recomendaciones específicas en este momento.

Tratamiento androgénico y riesgo cardiovascular

Existe una controversia acerca de los efectos de la testosterona exógena sobre el riesgo cardiovascular. Los andrógenos alquilados administrados oralmente no son aromatizados e incrementan el riesgo cardiovascular (aumento de las LDL y descenso de las HDL)^{20,21}; por vía parenteral, por el contrario, son aromatizados a estrógenos y disminuyen el riesgo cardiovascular (descenso de colesterol total y de las LDL)²². Pero, además, tanto la testosterona exógena como la endógena han demostrado disminuir los valores de la lipoproteína(a)²³; sin embargo, aumentan la agregación plaquetaria y la trombogenicidad²⁴.

Por tanto, si la terapia sustitutiva con testosterona en varones con hipogonadismo producen aumento, descenso o efecto neutro sobre el riesgo cardiovascular sigue sin clarificarse. Tampoco conocemos los efectos a largo plazo de este tratamiento en transexuales de mujer a varón, por lo que habrá que hacer un seguimiento y un control de los factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes. Son necesarios estudios prospectivos a largo plazo para conocer el papel de la testosterona endógena y exógena sobre el riesgo cardiovascular en varones. No se pueden, aún, dar recomendaciones específicas hasta clarificar los riesgos y los beneficios de esta terapia.

La paradoja estrógeno-andrógeno

La incidencia mucho más baja de infarto agudo de miocardio (IAM) en mujeres premenopáusicas que en varones de la misma edad sugiere un papel importante de las hormonas sexuales en la etiología del IAM. Numerosos estudios han demostrado concentraciones alteradas de hormonas sexuales en varones con IAM y una correlación entre esas concentraciones y algunos factores de riesgo cardiovascular, en-

tre ellos la adiposidad visceral²⁵. Sin embargo, ni las concentraciones de estrógenos ni las de testosterona son predictivas de eventos coronarios. Las diferentes incidencias de IAM en varones y mujeres podrían sugerir que la testosterona promueve eventos coronarios y los estrógenos los previenen; sin embargo, hay datos que señalan que en varones la testosterona puede prevenir la enfermedad coronaria y los estrógenos promoverla.

Estos hallazgos revelan una paradoja estrógeno-andrógeno²⁵: las hormonas sexuales endógenas se relacionan con la enfermedad coronaria y sus factores de riesgo de forma opuesta en varones que en mujeres.

También una acción estrogénica deficiente en varones puede desarrollar aterosclerosis temprana, adiposidad visceral y síndrome metabólico, que pueden prevenirse con la administración de estrógenos. Y parece que en varones la deficiencia estrogénica ejerce un mayor impacto en el desarrollo de la enfermedad coronaria que la deficiencia androgénica. Definir el papel de estrógenos y andrógenos en estas relaciones es complicado porque la aromatización de andrógenos es la fuente de estrógenos, y los estrógenos inhiben la secreción de testosterona a través de la inhibición de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Puede encontrarse una discrepancia similar en varonee en cuanto a la adiposidad abdominal. Unos la atribuyen a la insuficiencia estrogénica y otros a la insuficiencia androgénica. La misma paradoja puede encontrarse respecto a la resistencia insulínica y a otros factores de riesgo coronario.

Síndrome metabólico y hormonas sexuales

Diferentes estudios han señalado que los efectos de las hormonas sexuales sobre la resistencia insulínica son diferentes para ambos sexos²⁶. En varones, la insuficiencia androgénica se relaciona con la obesidad, la adiposidad abdominal, la hiperglucemia y la hiperinsulinemia. Por el contrario, en mujeres es el hiperandrogenismo el que se relaciona con estos factores.

La SHBG es una medida indirecta de androgenicidad, porque su concentración está determinada principalmente por estrógenos y testosterona libres²⁷. En varones, concentraciones bajas de testosterona y de SHBG se relacionan con la diabetes mellitus tipo 2, y en mujeres esta relación se produce con elevadas concentraciones de testosterona y bajas de SHBG. Pero las concentraciones bajas de SHBG aisladamente sólo predicen el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en mujeres pero no en varones. Son necesarios más estudios que aclaren estos hechos. Aunque evidencias recientes han demostrado que la relación inversa entre testosterona y resistencia insulínica, independiente de la SHBG, se produce a través de la grasa corporal²⁸.

El declive de las funciones testicular y adrenal con el envejecimiento produce un descenso de andrógenos en varones que podría propiciar el desarrollo de diabe-

tes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. El descenso asociado de las concentraciones de SHBG y dehidroepiandrosterona sulfato a estas edades podría contribuir a las alteraciones del perfil lipídico, la presión arterial y la insulinemia, componentes todos ellos del síndrome metabólico.

Premisas

El hipogonadismo se define como una función gonadal inadecuada producida por deficiencias en la gametogénesis y/o en la secreción de hormonas gonadales¹⁶. Los varones con trastornos hipogonadales tienen síntomas que son a menudo negados por el paciente e ignorados por el médico. Además, la evaluación diagnóstica y las opciones terapéuticas no se conocen bien.

La mayor esperanza de vida y los avances en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular hacen que los varones de edad avanzada presenten descensos en las concentraciones de testosterona que pueden incrementar el riesgo de osteoporosis, disfunción sexual, fatiga, enfermedad cardiovascular y trastornos del humor. El cáncer de próstata en estos sujetos es un problema común que demanda mayores esfuerzos de investigación y es también una cuestión relacionada con el tratamiento sustitutivo con testosterona.

Existen pocos estudios a largo plazo sobre la identificación de sujetos con riesgo de complicaciones relacionadas con el descenso de las concentraciones de testosterona.

Propósito

1. Revisar los datos disponibles de los estudios más recientes que analizan riesgos y beneficios del tratamiento sustitutivo con testosterona en hipogonadismos pre y pospuberales, y en diversas situaciones (andropausia, menopausia, transexualismo, etc.). De los resultados de este análisis nuestro grupo intentará elaborar unas recomendaciones terapéuticas.

2. Impulsar iniciativas de investigación entre los endocrinólogos que clarifiquen la relación entre las hormonas sexuales y la enfermedad cardiovascular, el envejecimiento y el síndrome metabólico.

3. Elaborar una guía de práctica clínica sobre el hipogonadismo y protocolos de actuación para su detección desde atención primaria, que incluyan criterios de sospecha y derivación a la atención especializada, registros, medidas preventivas y actitudes terapéuticas.

GUÍA CLÍNICA PARA LA EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN SEXUAL MASCULINA

Introducción

La salud sexual masculina está integrada por 5 componentes: deseo, erección, eyaculación, orgasmo y sa-

tisfacción. La disfunción sexual puede reflejar la alteración de uno o varios de estos componentes, aunque la disfunción eréctil (DE) es el problema más común, afecta al 80-85% de los pacientes con disfunción sexual. Se considera una enfermedad crónica con implicaciones orgánicas, psicológicas y ambientales.

Las causas de DE pueden clasificarse en 2 categorías principales: psicológicas y orgánicas (a menudo mixtas). Las causas orgánicas pueden ser múltiples, y entre ellas destacamos las vasculares, neurógenas, hormonales e inducidas por medicamentos. Es frecuente la alteración de la función eréctil y eyaculatoria por neuropatía diabética autonómica, en relación con la duración de la diabetes mellitus y al control metabólico (en ambos tipos de diabetes mellitus). Las causas hormonales están, en su mayoría, relacionadas con el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, por exceso de prolactina o descenso de testosterona, pero también pueden cursar con DE el hipertiroidismo, el hipotiroidismo, el hipogonadismo o la insuficiencia suprarrenal, entre otros. Existe un listado de numerosos fármacos que también pueden producir DE. Estudios recientes señalan que el 52% de los varones a partir de los 40 años presentan algún grado de DE, aunque sólo una pequeña parte solicita consulta médica²⁹. Los problemas sexuales pueden afectar al varón a cualquier edad, pero son más comunes conforme avanza la edad. La función sexual del varón de edad avanzada es un tema importante relacionado con su calidad de vida, que debe ser considerado en la atención de esta población; en ocasiones, la disfunción sexual es el preludio de un trastorno orgánico (metabólico, hormonal o vascular) que debe tenerse en cuenta.

El papel de la testosterona en la función sexual masculina es complejo y controvertido. Es el principal mediador hormonal de la libido en el varón, si disminuye sus valores desciende el deseo sexual. Tiene un papel crítico en estabilizar los valores de la sintetasa del óxido nítrico intracavernosa, enzima responsable del inicio de la cascada del óxido nítrico necesaria para provocar la erección. Por eso, un varón con concentraciones bajas de testosterona circulante tendrá una libido disminuida y una función eréctil deprimida. Cualquier causa que interfiera con la liberación pulsátil hipotalámica de LH o reduzca el número de células de Leydig disponibles podrá reducir los valores de testosterona. En el varón de edad avanzada, el número de células de Leydig se reduce hasta un 40% y el vigor de la liberación pulsátil de LH disminuye, y como consecuencia, las concentraciones de testosterona libre declinan aproximadamente un 1,2% por año y se elevan los de LH sérica²⁹.

Premisas

El enfoque convencional sobre la DE nos parece incompleto porque las dificultades de erección de un varón también implican a su pareja, y otros aspectos del ciclo de respuesta sexual masculina (disminución de

la libido, eyaculación temprana o retrasada, etc.) pueden estar implicados.

En el origen de la impotencia o la DE pueden verse implicados múltiples factores. Para un abordaje integral deben ser identificados todos y cada uno de ellos. Además, afecta en su mayoría a enfermedades metabólicas y endocrinas, por tanto el endocrinólogo es el profesional mejor situado para abordar este problema en toda su extensión, y solicitará colaboración con otras disciplinas, cuando sea necesario.

La mayor prevalencia de DE ocurre en varones de avanzada edad, relacionado con el déficit de testosterona en muchos casos. Por tanto, el papel del endocrinólogo es fundamental.

Propósito

1. Intentar una aproximación sistemática a todos aquellos factores de riesgo (fármacos, situaciones, enfermedades, etc.) que puedan determinar la aparición de DE y otras disfunciones sexuales.

2. Impulsar entre los médicos de atención primaria protocolos de detección de disfunciones sexuales y criterios de derivación a endocrinología.

3. Elaborar una guía clínica que sea la referencia para la evaluación, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes que presentan disfunción sexual.

BIBLIOGRAFÍA

- Grupo de Trabajo Sobre TIG. Trastornos de identidad de género: guía clínica sobre el diagnóstico y tratamiento. *Endocr Nutr.* 2003;50:19-33.
- Becerra-Fernández A. Transexualidad. La búsqueda de una identidad. Madrid: Díaz de Santos; 2003.
- American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. *Endocr Pract.* 2001;7:120-34.
- Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2745-9.
- Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev.* 2003;24:302-12.
- Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of the evidence. *Minerva Ginecol.* 2004;56:27-39.
- Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards J, Willet WC, Hunter DJ, et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2001;286:2421-6.
- Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1017-23.
- Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of the metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism.* 2003;52:908-15.
- Talbott EO, Guzik DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2414-21.
- Burger HG. The endocrinology of the menopause. *Maturitas.* 1996;23:129-36.
- Díaz Curiel M, Moro MJ. Prevalencia de la osteoporosis densitométrica en la población española. En: Díaz Curiel M, editor. Actualización en osteoporosis. Monografía 8. Madrid: Fondo editorial de la FHOEMO; 2001. p. 3-11.
- Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2404-11.
- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2003;163:427-36.
- Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 1999;159:1104-9.
- American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients – 2002 update. AACE Hypogonadism Task Force. *Endocr Pract.* 2002;8:439-56.
- Swartz CM, Young MA. Low serum testosterone and myocardial infarction in geriatric male inpatients. *J Am Geriatr Soc.* 1987;35:39-44.
- Simon D, Preziosi P, Barrett-Connor E, Roger M, Saint-Paul M, Nahoul K, et al. The influence of aging on plasma sex hormones in men: the Telecom Study. *Am J Epidemiol.* 1992;135:783-91.
- Veldhuis JD, Urban RJ, Lizarralde G, Johnson ML, Iranmanesh A. Attenuation of luteinizing hormone secretory burst amplitude as a proximate basis for the hypoandrogenism of healthy aging in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:707-13.
- Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens in men – Uses and abuses. *N Engl J Med.* 1996;334:707-14.
- Friedl KE, Hannan CJ Jr, Jones RE, Plymate SR. High-density lipoprotein cholesterol is not decreased if an aromatizable androgen is administered. *Metabolism.* 1990;39:69-74.
- Oppenheim DS, Greenspan SL, Zervas NT, Shoenfeld DA, Klubanski A. Elevated serum lipids in hypogonadal men with and without hyperprolactinemia. *Ann Intern Med.* 1989;111:288-92.
- Berglund L, Carlstrom K, Stege R, Gottlieb C, Eriksson M, Angelin B, et al. Hormonal regulation of serum lipoprotein (a) levels: effects of parenteral administration of estrogen or testosterone in males. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2633-7.
- Ajayi AA, Mathur R, Halushka PV. Testosterone increases human platelet thromboxane A2 receptor density and aggregation responses. *Circulation.* 1995;91:2742-7.
- Phillips GB. Is atherosclerotic cardiovascular disease an endocrinological disorder? The estrogen-androgen paradox. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2708-11.
- Haffner SM. Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation. *Int J Obes Rel Metab Disord.* 2000;24 Suppl:S56-8.
- Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care.* 2000;23:490-4.
- Tsai EC, Matsumoto AM, Fujimoto WY, Boyko EJ. Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance. Influence of sex hormone-binding globulin and body fat. *Diabetes Care.* 2004;27:861-8.
- American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of male sexual dysfunction: a couple's problem-2003 update. AACE Male Sexual Dysfunction Task Force. *Endocr Pract.* 2003;9:77-95.