

REVISIONES

Andropausia y trastornos del ánimo

Alejandra Rodríguez, Marco Ceroni y Soledad Celis

Departamento de Psiquiatría. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

RESUMEN

Los trastornos del ánimo en el varón mayor son un problema importante de salud pública. Recibe un subdiagnóstico y tratamiento, debido a su forma de presentación con síntomas inespecíficos, sobreposición con síntomas de enfermedades médicas y reticencia por parte del paciente a consultar por sus molestias. Esta condición presenta alta letalidad, y se estima de 4 a 10 veces más frecuente en varones que en mujeres mayores de 65 años.

¿Qué es la andropausia?, ¿cómo se diagnostica?, ¿cuál es su influencia en la génesis, la evolución y el tratamiento de los trastornos del ánimo?, ¿habrá alguna subpoblación de varones con depresión que se beneficiarían con la terapia de reemplazo con testosterona? Éstos son algunos de los aspectos que se discuten en este artículo.

Se realizó una búsqueda en la base de datos MEDLINE (entre enero de 1990 y julio de 2005) combinando los términos “hipogonadismo y depresión” o “testosterona y depresión”. Se incluyeron los artículos que hicieran referencia a la testosterona y ánimo depresivo o administración de testosterona y monitorización de los síntomas depresivos. En la base de datos Scielo, se realizó una búsqueda con los términos: “andropausia y depresión en el adulto mayor”, para incluir datos epidemiológicos locales. Por último, se realizó una búsqueda dirigida en las referencias de los artículos de revisión y casos clínicos, en el mismo intervalo de fechas.

El papel exacto de la testosterona en la depresión mayor aún no está claro. La evidencia sostiene una asociación débil entre bajas concentraciones de testosterona y síntomas depresivos en varones adultos mayores. El hipogonadismo puede ser una causa de mala respuesta a antidepresivos en pacientes con depresión larvada, que se beneficiarían de tratamiento corto con testosterona. Son necesarios más estudios clínicos para evaluar la eficacia real de la testosterona en la distimia, en este tipo de población.

Palabras clave: Andropausia. Depresión. Testosterona. Varón mayor.

ABSTRACT

Andropause and mood disorders

Mood disorders in older men are an important public health problem. These disorders are frequently under-diagnosed and treated due to their form of presentation with nonspecific symptoms, superposition of symptoms of medical disease, and patients' reluctance to seek medical attention. This condition is highly lethal and is estimated to be 4 to 10 times more frequent in men than in women older than 65 years.

The present article discusses some of the following questions: What is andropause? How is it diagnosed? What influence does it have on the genesis, course and treatment of mood disorders? Is there a subpopulation of men with depression who could benefit from testosterone replacement therapy?

A search was performed of MEDLINE (between January 1990 and July 2005) combining the terms “hypogonadism and depression” or “testosterone and depression”. Articles referring to testosterone and depressive disorders or testosterone administration and monitoring of depressive symptoms were included. The Scielo database was searched, using the terms: “andropause and depression in the older man” to include local epidemiological data. Lastly, a search was performed of references to review articles and case reports published in the same date range.

The exact role of testosterone in major depression is still not clearly defined. There is evidence to support a weak association between low testosterone levels and depressive symptoms in older men. Hypogonadism may cause poor response to antidepressants in patients with masked depression, who could benefit from short-term testosterone therapy. Further clinical studies are required to evaluate the real efficacy of testosterone in dysthymic disorder in this population.

KEY WORDS: Andropause. Depression. Testosterone. Aging male.

Correspondencia: Dr. M. Ceroni.
Departamento de Psiquiatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Santiago de Chile. Chile.
Correo electrónico: marco.ceroni@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del ánimo en el varón adulto mayor son un problema importante de salud pública. Éste recibe un subdiagnóstico y tratamiento, debido a su forma de presentación con síntomas inespecíficos, sobreposición con síntomas de enfermedades médicas y reticencia por parte del paciente adulto mayor a consultar por sus molestias. Esta condición presenta alta letalidad, y se estima de 4 a 10 veces más frecuente en el varón que en la mujer mayor de 65 años¹.

Esta elevada letalidad se ha relacionado con la disminución de los andrógenos con la edad, lo que se ha denominado “andropausia”, término biológicamente incorrecto, debido a que no hay un cese absoluto de la función gonadal. La verdadera andropausia ocurre en el tratamiento hormonal del cáncer de próstata, por lo que es más adecuado denominar a este proceso disminución de andrógenos relacionados con la edad (ADAM) o hipogonadismo relacionado con la edad. Sin embargo, utilizaremos en este artículo de revisión ambos términos indistintamente.

El déficit de la hormona tiroidea como causa de síntomas depresivos constituye un modelo de la relación entre alteraciones endocrinas y su repercusión en los estados anímicos. En esta misma línea se ha estudiado los efectos del término de la función gonadal en las mujeres en la menopausia².

El ADAM es un síndrome en el que no sólo hay disminución de los andrógenos, sino también de otras hormonas, como la hormona del crecimiento (GH), la melatonina y la dehidroepiandrosterona.

Qué es la andropausia, cómo se diagnostica y cuál es la influencia en la génesis, la evolución y el tratamiento de los trastornos del ánimo son algunos de los aspectos que se discuten en este artículo. ¿Habrá alguna subpoblación de varones con depresión que se beneficiará de terapia de reemplazo con testosterona o de potenciación antidepresiva con testosterona?

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una búsqueda en la base de datos MEDLINE (entre enero de 1990 y julio de 2005) combinando los términos “hipogonadismo y depresión” o “testosterona y depresión”, limitando la selección a estudios en humanos e idioma inglés. Se incluyeron los artículos que hicieran referencia a la testosterona y ánimo depresivo o administración de testosterona y monitorización de los síntomas depresivos.

En la base de datos Scielo, se realizó una búsqueda con los términos: andropausia y depresión en el adulto mayor, para incluir datos epidemiológicos locales.

Por último, se realizó una búsqueda dirigida en las referencias de los artículos de revisión y casos clínicos, en el mismo intervalo de fechas.

ANDROPAUSIA Y TESTOSTERONA

Se define andropausia como el hipogonadismo que se observa en los varones adultos mayores, condición de inicio tardío, producto del envejecimiento. Este proceso no es universal. Se estima que el hipogonadismo afecta a 2-4 millones de varones en Estados Unidos y su prevalencia aumenta con la edad^{3,4}. La testosterona disminuye el 1% al año después de los 40 años⁵ y el 30% de los varones después de los 55 años tiene déficit de testosterona³.

La andropausia o ADAM es una condición clínica en que no sólo se encuentran bajos los valores de testosterona, sino que se acompaña de síntomas y signos específicos (tabla 1)⁶.

TABLA 1. Síntomas sexuales: disminución de la libido, disfunción eréctil, dificultad en llegar al orgasmo, disminución de la intensidad del orgasmo

Disminución de la energía y la sensación de vitalidad
Aumento de la fatiga
Ánimo depresivo
Deterioro de la cognición
Disminución de la masa muscular y de la fuerza
Disminución de la densidad ósea
Anemia

Fisiopatología

La producción de testosterona en el varón está controlada por el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG). La gonadoliberina (GnRH) hipotalámica estimula la hipófisis para la secreción de lutropina (LH), que estimula las células de Leydig para la producción de testosterona. Esta hormona ejerce una retroalimentación negativa tanto en el hipotálamo como en la hipófisis (fig. 1).

Las causas de hipogonadismo pueden clasificarse como primarias, debido a una alteración en el funcionamiento de las células de Leydig, que se registra con una testosterona baja, con LH y FSH altas (hipogonadismo hipergonadotrópico o fallo testicular primario); o secundario, por fallo en la estimulación hipofisiaria con LH en los testículos, con testosterona baja, LH y FSH bajas o normales (hipogonadismo hipogonadotrópico); o una conjunción de ambos, condición que ocurre con más frecuencia en varones mayores.

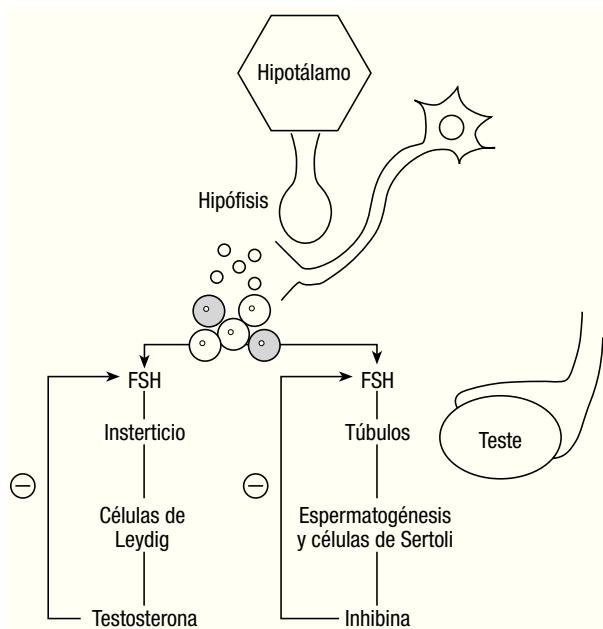


Figura 1. Eje hipotálamo, hipófisis, gónadas masculinas. FSH: folitropina; LH lutropina.

Un 80% de la testosterona circula unida a la globulina fijadora de la hormona sexual (SHBG). También se une a otras proteínas como la albúmina y sólo un 2% se encuentra libre. La testosterona no unida a SHBG, incluida la unida a albúmina, se denomina testosterona biodisponible y se la considera la porción activa. En clínica se mide generalmente la testosterona total, que comprende la forma unida a proteínas y la forma libre.

No hay consenso en cuanto al valor normal de testosterona en varones mayores, debido a que los valores de corte se han establecido con base en mediciones en varones jóvenes. Expertos en andrología geriátrica indican que la mayoría de los varones con hipogonadismo tiene valores de testosterona total en 150-350 ng/dl (5,20-12,14 nmol/l)^{7,8}.

Cambios en los niveles de testosterona relacionados a la edad y otros factores

Entre los 40 y los 70 años, se produce una disminución de la testosterona total del 0,4% anual y de la testosterona libre, del 1% anual⁹. Los valores de SHBG aumentan el 1,2% al año, lo que explica la mayor disminución de la testosterona libre. En los varones jóvenes la secreción de testosterona tiene un ritmo circadiano, con un cenit a las 8.00 y el nadir a las 20.00¹⁰. La acción de los andrógenos está mediada por el receptor de andrógenos (AR), y su capacidad de activación es directamente proporcional a la cantidad de repeticiones de la secuencia citosina, adenina, guanina (CAG), del gen del AR. Por lo tanto, los pacientes con la variante larga de la secuencia CAG tendrían una disminución más acelerada de los valores de testosterona.

La concentración de testosterona está determinada por otros factores, como enfermedades médicas, tabaquismo, consumo de alcohol y estrés físico y psicológico. En la obesidad hay un aumento de la actividad aromatasa, y se incrementa la conversión de testosterona a estrógenos. Concomitantemente, disminuye la SHBG proporcional al aumento del índice de masa corporal (IMC), lo que se refleja en una disminución de la testosterona total con valores conservados de testosterona libre¹¹.

Déficit de testosterona y depresión

La mayoría de los estudios que analizan la relación entre trastorno depresivo mayor (DM) e hipogonadismo tienen limitaciones metodológicas; los endocrinológicos no realizan una evaluación neuropsiquiátrica rigurosa y los psiquiátricos fallan en la medición hormonal. A pesar de todas estas limitaciones, no se ha demostrado claramente que la disfunción del eje se correlacione con la depresión¹².

Estudios epidemiológicos

Barrett-Connor et al¹³ exploraron la relación entre testosterona y síntomas depresivos en un estudio poblacional transversal de 856 varones de 50-89 años de edad, que fueron evaluados con la Escala para Depresión de Beck (BDI) y una muestra matinal de sangre para medir testosterona libre y total. El análisis de regresión múltiple lineal reveló una correlación inversa entre puntajes de la BDI y la testosterona libre que no se observa con la testosterona total.

Booth et al¹⁴ analizaron una muestra aleatorizada de 4.393 veteranos de Vietnam de 30-48 años. A los sujetos se les aplicó una entrevista estructurada para depresión (Diagnostic Interview Schedule [DIS]), junto con la medición matinal de testosterona total. Se observó 2 tendencias, con un punto de corte de testosterona de 590 ng/dl, cuando las concentraciones fueron < 590 ng/dl, el aumento de testosterona se asoció a disminución de los síntomas depresivos; por el contrario, cuando los valores de testosterona eran > 590 ng/dl, el aumento de testosterona aumenta los síntomas depresivos. De todos modos, las correlaciones fueron bajas y el significado clínico es poco claro.

En el estudio de Massachusetts¹⁵ se estudió a 1.709 varones entre los 40 y los 70 años de una muestra ob-

TABLA 2. Riesgos potenciales asociados a la terapia de reemplazo con testosterona

Riesgos potenciales	Comentarios
Enfermedad cardiovascular	Hay indicios de efecto neutral o posiblemente beneficioso
Alteraciones lipídicas	La mayoría de los estudios no muestran cambios con dosis fisiológicas
Eritrocitosis	Riesgo considerable, dependiente del modo de administración: 3-18% con vía transdérmica, hasta 44% vía intramuscular. Requiere monitorización
Retención urinaria	Raramente con significación clínica
Hiperplasia benigna de la próstata	Raramente con significación clínica
Cáncer de próstata	Controvertido; nivel de riesgo controvertido. Requiere monitorización a largo plazo
Hepatotoxicidad	Limitado a formulaciones orales
Apnea de sueño	Infrecuente
Ginecomastia	Raro, generalmente reversible
Reacciones en la piel	Alta incidencia con parches (hasta el 66%), baja incidencia con gel (5%), raro con inyecciones
Acné o piel grasa	Infrecuente
Atrofia testicular o infertilidad	Común, especialmente en varones jóvenes, generalmente reversible al interrumpir el tratamiento

Datos obtenidos de Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med.* 2004;350:482-92.

tenida de la población general. Los participantes respondieron a una encuesta autoaplicada para medir depresión (Center for Epidemiologic Studies Depression scale [CES-D]) y se les tomó una muestra matinal de sangre. Los análisis de regresión logística no mostraron asociación entre concentración de testosterona y diagnóstico de depresión según CES-D. En análisis posteriores¹⁶ que incluyeron la evaluación del polimorfismo genético del AR se encontró una interacción significativa entre la longitud de repeticiones CAG del receptor de andrógenos, la concentración de testosterona y CES-D. Los individuos con la forma corta del polimorfismo AR pueden ser más vulnerables a presentar depresión cuando los valores de testosterona caen por debajo de cierto umbral.

Estudios clínicos

Varios estudios endocrinos de la función HHG en varones depresivos han sido de corte transversal. El único estudio longitudinal¹⁷ que evaluó el riesgo de depresión asociado a hipogonadismo incluyó una cohorte de 278 varones de edad ≥ 45 años, sin antecedentes de depresión mayor, a los que se les realizaron mediciones de testosterona total y libre, basalmente y durante un período de seguimiento de 2 años. Se evaluó la incidencia de depresión mayor según CIE-9. Los varones con hipogonadismo (testosterona total ≤ 200 ng/dl o testosterona libre ≤ 0,9 ng/dl) presentaron un aumento significativo de depresión mayor (21,7%) en comparación con el grupo de testosterona normal (7,1%).

Existen estudios que han mostrado bajas concentraciones de testosterona en varones con depresión ma-

yor; por su parte, hay múltiples estudios que no muestran ninguna asociación. Sin embargo, se debe destacar que no hay ningún estudio que muestre valores más altos de testosterona en depresión mayor. La inconsistencia de los resultados puede deberse a tamaños de muestra pequeña, diferentes evaluaciones diagnósticas de depresión y factores relacionados con la variación en la secreción de testosterona (variaciones diurnas, estacionales, situacionales, relacionadas a la edad)¹⁸.

Hay datos clínicos que muestran que la disminución persistente de testosterona con la edad puede llevar a un estado crónico de ánimo disminuido semejante a la distimia. En una serie¹⁹ de varones adultos mayores apareados por edad, se encontró que el promedio de testosterona total en 32 con distimia (295 ng/dl; intervalo, 180-520 ng/dl) era significativamente más bajo que el de 13 con DM (425 ng/dl; 248-657 ng/dl) y de 175 controles (423 ng/dl; 9-1.021 ng/dl). Destaca que un 56% de los varones con distimia tienen cifras bajas de testosterona (< 300 ng/dL).

Terapia de reemplazo con testosterona

Lo publicado indica que la terapia de reemplazo con testosterona puede producir beneficios importantes en varones con ADAM, como mejoría en la libido, la densidad ósea, la masa muscular, el ánimo, la eritropoyesis y la cognición. La mayor controversia en el tema se relaciona con los potenciales riesgos de la terapia, que se resumen en la tabla 2. Las formas de presentación de testosterona se muestran en la tabla 3.

TABLA 3. Formas de presentación de la testosterona

Injectable (enantato o cipionato de testosterona): 100 mg/semana o 200-300 mg cada 2-3 semanas
Parches transdérmicos o gel: aplicación diaria, 5-10 mg/día. Con los parches suele producirse irritación de la piel
Oral: no recomendable por hepatotoxicidad

Terapia de reemplazo con testosterona en el tratamiento de la depresión

Uno de los mayores estudios²⁰ aleatorizados y controlados sobre cambios anímicos con terapia de reemplazo con testosterona es el realizado por Wang et al. Se incluyó a 51 varones con hipogonadismo, entre 22 y 62 años de edad, con interrupción de la terapia de reemplazo de testosterona al menos 6 semanas antes del estudio. Basalmente, todos los pacientes tenían testosterona total < 250 ng/dl. La terapia de reemplazo hormonal por 60 días produjo disminución significativa de la irritabilidad, la tristeza, el cansancio y el nerviosismo y aumento de la energía, la tolerancia y el bienestar. Se realizó un seguimiento, evaluando el efecto luego de 6 meses de tratamiento con testosterona en 30 varones con hipogonadismo de 20-59 años de edad. Durante ese período, los pacientes se sentían más alerta, con más seguridad y energía comparado con el período sin tratamiento.

Seidman et al.²¹ realizaron un estudio a doble ciego y aleatorizado de terapia de reemplazo de testosterona como monoterapia para depresión mayor en varones con hipogonadismo durante 6 semanas, en el que 13 varones recibieron vía intramuscular 200 mg/semana de enantato de testosterona y 17 recibieron inyecciones de placebo. La edad promedio fue de 52 años. No se observó diferencias con respecto al placebo (el 38 y el 41% con y sin terapia, respectivamente).

Recientemente²² se ha analizado la aplicación de gel de testosterona como potenciación antidepresiva por 8 semanas en 22 varones de 30-65 años que presentaban depresión rebelde al tratamiento y valores bajos de testosterona total matinal (≤ 350 ng/dl). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 12 a gel al 1% de testosterona (10 mg/día) y 10 a gel de placebo. Todos los pacientes mantuvieron terapia antidepresiva. Se observó una mejoría significativa.

Sólo un estudio²³ analiza la respuesta a la terapia con testosterona para el tratamiento de la depresión en varones eugonadales. Se incluyó a 15 varones con depresión mayor, mayores de 50 años, sin tratamiento antidepresivo durante el seguimiento y al menos un año antes del inicio. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir dosis fisiológicas (100 mg) o suprafisi-

lógicas (200 mg) de testosterona intramuscular, semanalmente por 6 semanas. Los puntajes en la escala de Hamilton bajaron significativamente, efecto que no fue dependiente de la dosis. Un hallazgo interesante fue que los pacientes con depresión de inicio más tardío tenían una respuesta mayor que los con depresión de inicio más temprano.

CONCLUSIONES

El papel exacto de la testosterona en la depresión mayor aún no está claro. La evidencia sostiene una asociación débil entre valores bajos de testosterona y síntomas depresivos en varones adultos mayores. El largo de la secuencia del gen que codifica el receptor de andrógenos parece ser el elemento más determinante del ánimo disminuido en los pacientes adultos mayores. El hipogonadismo no parece ser una parte integral de un síndrome depresivo mayor. Son necesarios estudios clínicos para evaluar la eficacia real de la testosterona en la distimia en esta población.

El hipogonadismo puede ser una causa de mala respuesta a antidepresivos en pacientes con depresión larvada, que se beneficiarían de tratamiento corto con testosterona. Se deben evaluar y explicar los efectos adversos en la terapia con testosterona.

Bibliografía

- Carnahan R, Perry P. Depression in aging men. *Drugs Aging*. 2004;21:361-76.
- Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in the transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:62-70.
- Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of the aging on the serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:724-31.
- Morley JE, Kaiser FE, Perry HMIII, et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism*. 1997;46:410-3.
- Gray A, Berlin JA, McKinlay JB, et al. An examination of research design effects on the association of testosterone and male aging: results of a meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:671-84.
- Ernani LR, Morgentaler A. Risk of testosterone replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med*. 2004;350:482-92.
- Matsumoto AM. Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57:M76-99.
- Swerdloff RS, Blackman MR, Cunningham GR, et al. Summary of the Consensus Session From the 1st Annual Andropause Consensus 2000 Meeting. Bethesda: Endocrine Society; 2002. p. 1-6.
- Gray A, Fedman HA, McKinlay JB, et al. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-age men: results from Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;133:1016-25.
- Krithivas K, Yurgalevitch SM, Mohr BA, et al. Evidence that the CAG repeat in the androgen receptor gene is associated with age-related decline in serum androgen levels in men. *J Endocrinology*. 1999;162:137-42.

11. Allen NE, Appleby PN, Davey GK, et al. Lifestyle and nutritional determinants of bioavailable androgens and related hormones in British men. *Cancer Causes and Control.* 2002;13:353-63.
12. Seidman SN. The aging male: androgens, erectile dysfunction, and depression. *J Clin Psychiatry.* 2003;64 Suppl 10:31-7.
13. Barrett-Connor E, Von Mühlen DG, Kritz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84: 573-7.
14. Booth A, Jonson DR, Granger DA. Testosterone and men's depression: the role of the social behavior. *J Health Soc Behav.* 1999;40:130-40.
15. Araujo AB, Durante R, Feldman HA, et al. The relationship between depressive symptoms and men erectile dysfunction: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. *Psychosom Med.* 1998;60:458-65.
16. Seidman SN, Araujo AB, Roose SP, et al. Testosterone level, androgen receptor polymorphism, and depressive symptoms in middle-aged men. *Biol Psychiatry.* 2001;50:371-6.
17. Shores MM, Sloan KL, Matsumoto AM, et al. Increase incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal older men. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61:162-7.
18. Seidman SN, Walsh BT. Testosterone and Depression in aging men. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1999;7:18-33.
19. Seidman SN, Araujo AB, Roose SP, et al. Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder. *Am J Psychiatry.* 2002;159:456-9.
20. Wang C, Alexander G, Berman N, et al. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3578-83.
21. Seidman SN, Spatz E, Rizzo C, et al. Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with major depressive disorder: a randomized, placebo controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry.* 2001;62:406-12.
22. Pope HG, Cohane GH, Kanayama G, et al. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2003;160:105-11.
23. Perry PJ, Yates WR, Williams RD, et al. Testosterone therapy in late-life major depression in males. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:1096-101.