

Hipogonadismo hipogonadotrofo funcional hipotalámico idiopático pospuberal en el varón

Enzo Devoto Canessa y María Lucía Aravena Cerda

Servicio de Endocrinología. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago de Chile. Chile.

RESUMEN

Objetivo: El hipogonadismo, insuficiencia de la gónada para secretar testosterona y/o espermatozoides, se debe a una falla testicular primaria (hipogonadismo hipergonadotrofo) o secundaria a enfermedad hipotálamo-hipofisiaria (hipogonadismo hipogonadotrofo).

Los cambios físicos del hipogonadismo hipogonadotrofo congénito y el hipoandrogenismo grave de las causas orgánicas hipotálamo-hipofisiarias han impedido sospechar las formas clínicas suaves de origen funcional del período pospuberal. Las causas funcionales no presentan alteración fenotípica y sus manifestaciones (disfunción sexual, infertilidad y síntomas generales de hipoandrogenismo) no siempre se investigan. Es un cuadro de exclusión de toda otra causa.

Método: El factor hipotalámico causante de alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovárico se conoce desde antiguo, y se denomina amenorrea hipotalámica al cuadro en que, excluida toda causa orgánica y funcional, puede responder a la progesterona (disfunción hipotalámica) o no responder (insuficiencia hipotalámica). En el varón solamente en los últimos años se ha planteado la existencia de un hipogonadismo hipogonadotrofo funcional hipotalámico, secundario a enfermedad sistémica, endocrinopatía e idiopático (sin causa demostrable).

Resultados: Se ha demostrado que el concepto de robustez del hipotálamo masculino que resistía a factores de estrés psicológico o metabólico que impactaban al femenino era equivocado, al comprobarse su labilidad ante el ejercicio intenso, la dieta, etc.

En varones con hipogonadismo hipogonadotrofo funcional hipotalámico idiopático, sin que se pueda realizar una prueba de progesterona que ayude a diferenciar los grados de compromiso de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), consideramos que la prueba del clomifeno podría diferenciar entre uno más leve, la disfunción hipotalámica (aumento de la testosterona con clomifeno), de otro más grave, como la insuficiencia hipotalámica (sin aumento de la testosterona con clomifeno).

ABSTRACT

Postpubertal idiopathic hypothalamic functional hypogonadotrophic hypogonadism in the male

Objective: Hypogonadism, a deficiency of the gonad to secrete testosterone and/or spermatozooids is due to a primary testicular failure (hypergonadotrophic hypogonadism) or secondary to hypothalamic-pituitary disease (hypogonadotrophic hypogonadism). The physical changes of congenital hypogonadotrophic hypogonadism and severe hypogonadism by hypothalamic-pituitary organic causes has prevented mild clinical forms of functional origin in the postpubertal period to be suspected.

The functional causes do not have phenotype changes and their signs: sexual dysfunction, infertility and general hypogonadism symptoms are not always investigated. It is a condition by exclusion of all other causes.

Method: The hypothalamic factor causing the change in the ovarian-hypothalamic-pituitary axis has been known for ages, the condition being called hypothalamic amenorrhoea, in which, all organic and functional causes ruled out, can respond to progesterone (hypothalamic dysfunction) or not respond to it (hypothalamic insufficiency). Only in the last few years has the existence of hypothalamic functional hypogonadotrophic hypogonadism been established in the male, secondary to a systemic, endocrine, or idiopathic (no demonstrable cause) disease.

Results: The concept of robustness of the male hypothalamus, which resisted psychological or metabolic stress factors that affected the female, has shown to be false, by demonstrating its lability with strenuous exercise, diet, etc. In males with idiopathic hypothalamic functional hypogonadotrophic hypogonadism, on not being able to perform the progesterone test which helps to differentiate severity levels of the GnRH, we believe that the clomiphene test can differentiate between a milder hypothalamic dysfunction (increase in testosterone with clomiphene), from a severe hypothalamic insufficiency (no increase in testosterone with clomiphene).

Este artículo de revisión e investigación original fue conferencia en el III Encuentro Iberoamericano de Andrología (ANDRO 2006), La Habana, Cuba.

Correspondencia: Dr. E. Devoto Canessa.
Hernando de Aguirre, 194, oficina 62, Providencia.
CP 6771922. Santiago de Chile. Chile.
Correo electrónico: edevoto@vtr.net

Conclusiones: Concordamos, con otros autores, que esta alteración funcional hipotalámica puede ser el equivalente masculino de la amenorrea hipotalámica. El clomifeno podría ser útil en el diagnóstico y posiblemente en el tratamiento de las formas con disfunción hipotalámica.

Palabras clave: Hipogonadismo. Disfunción hipotalámica. Insuficiencia hipotalámica. Clomifeno.

Conclusions: We agree with other authors that this hypothalamic functional disorder may be the male counterpart of hypothalamic amenorrhoea.

Clomiphene could be useful in the diagnosis and perhaps in the treatment of the forms with hypothalamic dysfunction.

Key words: Hypogonadism. Hypothalamic dysfunction. Hypothalamic insufficiency. Clomiphene.

INTRODUCCIÓN

La unidad hipotálamo-hipofisiaria permite la función hormonal y gametogénica de la gónada. Neuronas del compartimiento hipotalámico producen la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH); en el compartimiento hipofisiario la GnRH estimula los gonadotropos a sintetizar y liberar hormona foliculostimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). Estas gonadotropinas actúan en el compartimiento gonadal (ovario y testículo); en el testículo lo hacen en los túbulos seminíferos (células de Sertoli y línea germinal) e intersticio (células de Leydig productoras de testosterona).

Compartimiento hipotalámico

Existe una red de neuronas productoras de GnRH en la zona preóptica y el núcleo arcuato que se interconectan y constituyen el generador de pulsos de la GnRH. Sus axones convergen en la eminencia media, donde se origina el sistema porta hipofisiario mediante el cual la GnRH llega a la hipófisis. Se da una pulsatilidad intrínseca del generador de GnRH para secretar con cierta frecuencia una cantidad de esta hormona.

La frecuencia de pulso es el intervalo de tiempo que media entre una y otra entrega de GnRH al sistema porta hipofisiario; la amplitud de pulso indica la cantidad de GnRH liberada en cada pulso. La secreción de GnRH es modulada por neurotransmisores, neuropéptidos, y hormonas esteroideas y no esteroideas, que llegan por vía sanguínea o por contacto sináptico con neuronas ubicadas en el hipotálamo o extrahipotalámicas¹.

Los sistemas neuronales productores de dopamina, noradrenalina, serotonina, opioides endógenos, ácido gammaaminobutírico (GABA), aminoácidos excitatorios (glutámico y aspártico), acetilcolina, hormona liberadora de corticotropina (CRH) y endocannabinoides, podrían actuar como inhibidores o estimuladores de la GnRH. Su papel e influencia aún deben preci-

sarse en el ser humano (tabla 1). Las hormonas melatonina, prolactina, tiroxina, cortisol, estradiol, progesterona y testosterona ejercen igualmente una acción moduladora.

Las modificaciones de la homeostasis originadas por estrés, así como las variaciones del gasto energético, del volumen de tejido adiposo y del consumo de calorías, podrían influir en el hipotálamo mediante adipocinas provenientes del tejido adiposo (leptina y otras citocinas)^{2,3} y ghrelina originada en el estómago⁴.

La leptina y la kisspeptina, un péptido hipotalámico ligando del receptor GPR54, estimulan la GnRH⁵. La ghrelina y las citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y las interleucinas, inhiben GnRH. Estas sustancias serían el nexo entre el metabolismo energético, el peso corporal y la función reproductora (tabla 2).

Compartimiento hipofisiario

El gonadotropo presenta receptores para GnRH, al cual éste se liga y favorece la síntesis y el acoplamiento de las subunidades de gonadotropinas. La pulsatilidad de la GnRH y la modulación ejercida en el varón por la testosterona, el estradiol y la inhibina determinan los pulsos de gonadotropinas.

TABLA 1. Moduladores de la GnRH

| Estimulantes | Inhibidores |
|---|--|
| Aminoácidos excitatorios glutámico y aspártico | Ghrelina |
| Kisspeptina | CRF |
| Insulina | GABA |
| Leptina | Serotonina |
| Acetilcolina | Opioides |
| Adrenalina | Dopamina |
| Noradrenalina | Endocannabinoides |
| | Citocinas inflamatorias: IL-1, IL-5, TNF α |

CRF: factor de liberación de la corticotropina; GABA: ácido gammaaminobutírico; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; IL: interleucina; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.

TABLA 2. Factores que relacionan balance energético, cantidad de tejido adiposo y función gonadal

| |
|--|
| Insulina: estimula la GnRH y las células de Leydig |
| Kisspeptina y su receptor GPR 54: estimulan la GnRH |
| Grhelina: inhibe la GnRH y las células de Leydig |
| Leptina: estimula la GnRH e inhibe las células de Leydig |
| TNF α , IL-1 y 6: inhibición de GnRH y células de Leydig |
| Factores generados por la reacción de estrés que influyen en la función gonadal: CRH, cortisol y opiodes inhiben el eje hipotálamo-hipofisis-gonadal |

CRF: factor de liberación de la corticotropina; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; IL: interleucina; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.

La activina, la inhibina y la folistatina de origen hipofisiario podrían influir de forma paracrina en este proceso.

En el varón, los pulsos de GnRH generan descargas de LH con una frecuencia cada 90-120 min, que preceden a los de testosterona. Esta secreción pulsátil de gonadotropinas es necesaria para un funcionamiento tubular y leydigiano adecuados. En la mujer, la frecuencia de pulsos de las gonadotropinas, especialmente la LH, varía durante el ciclo menstrual, y es mayor en la fase folicular y menor lútea, con un ascenso pre-ovulatorio de LH "gatillada" por el estradiol proveniente del folículo maduro^{1,6}.

Compartimiento testicular

En el túbulo la acción conjunta de la FSH, actuando sobre la línea germinal y las células de Sertoli, la alta concentración local de testosterona y otros factores de crecimiento causan la espermatogénesis. Las células de Leydig bajo el estímulo de LH y de factores locales (inhibina, activina, etc.), producen pulsos de testosterona. Está en pleno desarrollo la investigación de la influencia de la insulina, la leptina, la ghrelina y las citocinas provenientes de tejido adiposo y de focos inflamatorios en la célula de Leydig^{6,7}.

Transporte de testosterona

En la sangre la testosterona es transportada ligada a la globulina transportadora de la hormona sexual (SHBG), cuya unión es poco dissociable; otro porcentaje se liga a albúmina en unión fácilmente dissociable y de un 1 a un 2% circula en forma libre, y se consideran biológicamente activas la ligada a albúmina y la libre⁶.

Acción periférica de testosterona

La testosterona en sus efectores puede ser convertida en dihidrotestosterona por la 5-alfa reductasa y en el

estradiol por acción de la citocromo P-450 aromatasas, o actuar en el receptor de andrógenos directamente como testosterona⁶.

Efectos biológicos de testosterona

1. Diferenciación sexual. Estimula el sistema wolffiano y desarrolla el epidídimo, el deferente y las vesículas seminales; otra hormona, la antimülleriana (AMH), de origen sertoliano, inhibe la diferenciación del sistema de Müller (trompas, útero y tercio superior de vagina). La dihidrotestosterona actúa en los derivados del seno urogenital masculinizando genitales externos (pene, escroto) y desarrolla la próstata. La testosterona en el cerebro, mediante su transformación en estradiol, produciría el desarrollo de centros hipotalámicos importantes en el dimorfismo sexual.

2. Efectos anabólicos en tejido óseo, muscular y médula ósea.

3. Es causante de los cambios físicos que se desarrollan en la pubertad actuando en el vello dependiente de los andrógenos, la secreción sebácea, la laringe, etc.⁶.

4. Estimula la libido y actúa en el mecanismo central y peneano de la erección⁸.

Definición de hipogonadismo masculino

Es la función inadecuada del testículo que compromete su función endocrina y paracrina (AMH), la función espermatogénica o ambas⁶. Nos referiremos al hipogonadismo que se expresa por disminución de testosterona, cuando esté causado por un fallo testicular primario o secundario (hipotálamo-hipofisiario). El fallo primario (hipogonadismo hipergonadotropo) puede ser congénita o adquirida pre o pospuberal; se caracteriza por LH elevada y testosterona baja.

El hipogonadismo secundario o hipogonadotropo se debe a una causa congénita o adquirida pre o pospuberalmente. El compromiso gonadotropo puede ser selectivo, sin otras deficiencias de hormonas hipofisarias, o ser parte de una insuficiencia adenohipofisiaria; se caracteriza por LH baja o inadecuadamente normal para una testosterona baja. Nos referiremos en este artículo al hipogonadismo hipogonadotropo funcional hipotalámico (HHFH) del varón, cuadro que se diagnostica previa exclusión de causas congénitas, muchas de ellas de origen genético hoy identificadas (alteración del gen *KALI*, *KAL2*, kisspeptina y gen del receptor de GnRH) y de causas orgánicas (traumatismos, tumores, hipofisitis, enfermedades infiltrativas, etc.).

Se observan muchos signos de hipoandrogenismo en el hipogonadismo hipogonadotropo congénito,

por alterar la diferenciación sexual en la vida intrauterina e impedir el desarrollo puberal. Alteraciones orgánicas hipotálamo-hipofisarias del período pospuberal provocan un hipoandrogenismo grave (atrofia testicular, ginecomastia, etc.) y síntomas debidos al factor causal (p. ej., tumor hipofisario).

Esta visión clásica del hipogonadismo hipogonadotropo con una expresión clínica grave es la presentada en los textos de endocrinología y andrología, y la descripción de los cuadros funcionales, de expresión clínica suave (*mild* en lengua inglesa) es muy reciente. En estos casos el hipogonadismo se manifiesta clínicamente por síntomas como disfunción sexual, infertilidad y generales de hipoandrogenismo (poca energía, humor depresivo, disminución del sentimiento de bienestar, somnolencia etc.)⁹.

Clínicamente tendemos a visualizar en un extremo al varón normal, y en el otro al hipogonadismo hipogonadotropo con clínica muy evidente de hipoandrogenismo, con esta visión corremos el riesgo de subdiagnosticar y no tratar el espectro de situaciones funcionales, que se manifiestan por síntomas muchas veces no investigados (sexuales, fertilidad) y cursa con valores de testosterona no tan disminuidos como en los cuadros clásicos.

En el hipogonadismo hipogonadotropo femenino, si bien existen causas orgánicas similares a las que afectan al varón y otra que le es propia al sexo femenino, como la insuficiencia adenohipofisaria posparto (síndrome de Sheehan), adquieren gran relevancia los trastornos hipotalámicos funcionales que han ocupado desde hace años un sitio destacado en los libros de endocrinología y de endocrinología ginecológica.

En la mujer, una alteración del ciclo menstrual, especialmente amenorrea, alerta al paciente y al médico de un compromiso del eje hipotálamo hipofisario ovárico uterino (HHO), sin que en el varón se observe un síntoma equivalente. Ante una amenorrea se han utilizado desde antiguo las pruebas funcionales de progesterona y estrógeno como aproximación diagnóstica al compartimento productor de amenorrea. La prueba de progesterona positiva (inducción de flujo rojo) indica que hubo un nivel de secreción de estradiol que permitió proliferar al endometrio, lo que requirió un cierto nivel de estímulo de GnRH y de gonadotropinas. Se interpreta la prueba de progesterona positiva como un funcionamiento parcial del eje HHO con indemnidad endometrial, pero incapaz de producir eumenorrea y ciclos ovulatorios^{10,11}.

Kletzky et al propusieron una categorización de las amenorreas de acuerdo con una prueba de progesterona y mediciones de FSH y LH. Las pacientes con progesterona positiva excluida otra enfermedad (síndrome de ovario poliquístico, síndrome adrenogenital, hiper-

prolactinemia, etc.) se clasificaban como disfunción hipotalámica. Aquellas con progesterona negativa y gonadotropinas inadecuadamente normales o bajas, excluida la hiperprolactinemia y la causa orgánica hipotálamo-hipofisaria, se clasificaban como insuficiencia hipotalámica; este enfoque fue el recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1975^{10,11}.

Actualmente se considera que existe la amenorrea hipotalámica funcional secundaria a trastornos identificables como alteración de la conducta alimentaria, ejercicio extremo, severo estrés, depresión, etc., y la amenorrea hipotalámica funcional idiopática, en que no se identifica ninguna enfermedad orgánica o funcional que afecte al eje HHO. Esto podría ocurrir en mujeres que Berga¹² llamó «con hipotálamo frágil», sensible a variaciones metabólicas (ingesta calórica, aumento de gasto energético por ejercicio) o factores psicológicos que en estas mujeres y no en otras alteran el balance entre los inhibidores y los estimuladores del generador de GnRH, por lo que se produce disritmia de su pulsatilidad.

La amenorrea hipotalámica funcional idiopática incluiría a las pacientes portadoras de disfunción e insuficiencia hipotalámica funcional sin causa demostrable. Leyendecker y Wildt¹³, combinando las pruebas de progesterona y clomifeno, estudiaron la alteración funcional hipotalámica y encontraron distintos grados de gravedad:

I. Respuesta menstrual y ovulatoria a progesterona y clomifeno.

II. Prueba de progesterona positiva y respuesta negativa a clomifeno (anovulación).

III. Respuesta negativa a progesterona y clomifeno.

Se estima la respuesta I como la indicadora de menor compromiso y la respuesta III como la de mayor compromiso. La amenorrea hipotalámica es un cuadro que puede revertir a la normalidad, incluso cuando las pruebas funcionales están gravemente alteradas en un período de la vida como la adolescencia¹⁴.

¿Tiene el varón un hipotálamo robusto?

Se supone que el hipotálamo femenino por presentar una pulsatilidad distinta en las diferentes fases del ciclo menstrual, es más proclive a alterarse que el del varón, que poseería un hipotálamo robusto que enfrentaría mejor diversos tipos de estrés.

En la década de 1980, investigaciones en maratonistas, levantadores de pesas y en varones normales sometidos a ayuno o descensos agudos de peso demostraron un descenso de la testosterona y la LH, situación reversible al corregirse la ingesta calórica,

el grado de ejercicio y el estrés¹⁵⁻¹⁸. Esto es semejante a la respuesta femenina en situaciones similares y pone en duda la presunta robustez de su hipotálamo.

Evolución del concepto de hipogonadismo hipogonadotropo funcional hipotalámico en el varón

Entre 1985 y 1992 se destaca la existencia del HHHF en el varón secundario a enfermedades generales agudas o crónicas, y el papel de la depresión, la obesidad mórbida, la anorexia nerviosa y los efectos secundarios de fármacos en el eje hipotálamo-hipófisis-testículo (HHT)¹⁹.

La mejoría de los métodos de laboratorio pudo demostrar alteraciones de la función gonadal masculina por hipercortisolismo, hiperestrogenismo, etc., y se diagnostica el HHHF secundario a enfermedades endocrinas, que revierte al remitir la endocrinopatía^{20,21}.

Nachtigall y Crowley²² en 1997 aportaron un nuevo avance al describir la existencia del hipogonadismo hipogonadotropo idiopático de inicio adulto sin causa demostrable, sospechado por síntomas de disfunción sexual y fertilidad, testosterona y LH bajas, y respuesta a la terapia con GnRH. Este cuadro se interpretó como una insuficiencia hipotalámica funcional de inicio pospuberal y de evolución crónica. La hipófisis responde a la GnRH y se logra la recuperación de la fertilidad y la función sexual.

Se va completando el espectro clínico del hipogonadismo hipogonadotropo, que en un comienzo visualizaba en un extremo al varón normal y en el otro las formas clásicas congénitas y alteraciones orgánicas pre y pospuberales; luego se incorporan las formas funcionales: HHHF secundario a enfermedad general, HHHF secundario a endocrinopatía y HHHF por insuficiencia hipotalámica idiopática del adulto.

Llama la atención la existencia de un hiato clínico entre el varón normal y el HHHF por insuficiencia hipotalámica. El nexo faltante podría ser la presencia en el varón de una alteración funcional hipotalámica menos grave que la insuficiencia, que proponemos llamar «HHFH idiopático por disfunción hipotalámica», que sería equivalente al concepto de disfunción hipotalámica ya señalado en la mujer (tabla 3).

¿Cómo estudiar en el varón la existencia de un cuadro de disfunción hipotalámica funcional equivalente al de la mujer?

En la mujer con amenorrea la prueba de progesterona positiva la clasifica como portadora de disfunción hi-

TABLA 3. Espectro clínico del hipogonadismo hipogonadotropo del varón sano a las formas clásicas graves

| |
|---|
| Varón sano |
| Hipogonadismo hipogonadotropo funcional hipotalámico por disfunción hipotalámica |
| Hipogonadismo hipogonadotropo funcional hipotalámico por insuficiencia hipotalámica |
| Hipogonadismo hipogonadotropo funcional hipotalámico secundario a enfermedad general, otras endocrinopatías, dieta, ejercicio, fármacos, etc. |
| Hipogonadismo hipogonadotropo por lesiones orgánicas hipotálamo hipofisarias pospuberales (tumores hipofisarios, etc.) |
| Hipogonadismo hipogonadotropo por la noxa que dañó el hipotálamo-hipófisis en el período prepuberal |
| Hipogonadismo hipogonadotropo congénito: Kallmann, hipogonadismo hipogonadotropo sin anosmia, etc. |

potalámica. En el varón no se puede utilizar la prueba de progesterona por razones obvias, consideramos que la respuesta a la prueba de clomifeno podría diferenciar al varón con disfunción hipotalámica del con insuficiencia hipotalámica. Los pacientes varones pospuberales con testosterona baja y LH baja o inadecuadamente normal, excluida toda otra enfermedad orgánica y funcional, al ser sometidos a la prueba de citrato de clomifeno pueden elevar su testosterona y LH (clomifeno positivo) o no lograr dicha alza (clomifeno negativo). Los varones clomifeno positivo los consideramos portadores de disfunción hipotalámica y los clomifeno negativo de insuficiencia hipotalámica²³.

Utilidad del clomifeno en el varón

Este antiestrógeno se comenzó a utilizar por Greenblatt en 1961 como inductor de ovulación y posteriormente en el estudio de la función gonadotropa en una época previa al descubrimiento y síntesis del GnRH²⁴.

Bardin et al²⁵ estudiaron en 1967 su sitio de acción hipotalámico y el alza de LH y testosterona plasmáticas posclomifeno. Santen et al²⁶ describieron en 1971 este efecto estimulante del HHT en su administración corta (prueba de estimulación) y prolongada.

Su mecanismo de acción es eliminar el *feedback* (-) del estradiol en el generador de GnRH, impidiendo su unión al receptor de estradiol, lo que aumenta la frecuencia y la amplitud de los pulsos de GnRH. El advenimiento del GnRH sintético administrado en forma aguda o pulsátil disminuyó su uso como prueba de estímulo gonadotrópico. El clomifeno se utilizó en la infertilidad masculina, especialmente en la oligospermia idiopática. La eficacia de este tratamiento empírico fue cuestionada por un estudio de la OMS

TABLA 4. Prueba de citrato de clomifeno en 29 pacientes con HHFH por disfunción hipotalámica y 10 controles sanos*

| | n | Edad (años), media (rango) | T basal (ng/ml), media \pm DE | T posclomifeno, media \pm DE | Alza de T (%) |
|-------------------------|----|-------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| Controles sanos | 10 | 48 (34-68) | 3,19 \pm 0,9 | 5,19 \pm 1,3 (p = 0,00) | 62,7 |
| Disfunción hipotalámica | 29 | 49 (33-72) | 1,56 \pm 0,4 | 3,82 \pm 0,8 (p = 0,00) | 144,8 |

*Devoto E, Aravena ML. Hipotestosteronemia por disfunción hipotalámica en el varón. ¿El nexo faltante entre la normalidad y la insuficiencia hipotalámica? Trabajo presentado en la Jornada Anual de Endocrinología y Metabolismo 2001. Chile: La Serena; 2001.
DE: desviación estándar; HHFH: hipogonadismo hipogonadotropo funcional hipotalámico.

que no demostró diferencia en mejoría seminal y frecuencia de embarazo en oligospermicos tratados con clomifeno frente a placebo, lo que desacreditó su papel en este campo^{27,28}.

Con el objeto de investigar la utilidad de la prueba de clomifeno en el diagnóstico diferencial entre HHFH idiopático por disfunción hipotalámica y por insuficiencia hipotalámica, estandarizamos esta prueba en controles normales, administrando 50 mg de clomifeno cada 12 h por 10 días, midiendo la testosterona basal y al día siguiente de la última dosis. Obtuvimos, en estos controles, un alza de testosterona plasmática del 62,7% y en los con HHFH idiopática clomifeno positivo un aumento de testosterona del 144,8% (tabla 4).

En consecuencia, para diagnosticar la disfunción hipotalámica mediante la prueba de clomifeno, el alza de testosterona debería ser de un 62,7% o más y quedar dentro del rango normal.

MATERIAL Y MÉTODO

Frecuencia del hipogonadismo hipogonadotropo funcional hipotalámico idiopático en hipogonadismo masculino

Estudiamos a 211 varones hipogonádicos: hipogonadismo hipogonadotropo, 74,4% (157/211), e hipergonadotropo, 25,6% (54/211). En hipogonadismo hipogonadotropo encontramos un 59,9% (94/157) de HHFH: idiopático, 60,6% (57/94); secundario a enfermedad general y fármacos, 26,6% (25/94), y secundario a endocrinopatía, 12,8% (12/94)²⁹.

Los 57 pacientes diagnosticados como HHFH pospuberal idiopático (rango de edad, 23-54 años) consultaron por disfunción sexual e infertilidad sin manifestar cambios fenotípicos de hipoandrogenismo, presentando lo que Tenover ha llamado hipogonadismo de presentación clínica suave (*mild* en lengua inglesa)³⁰. Esto los diferencia de la intensa semiología y sintomatología que presentan los cuadros clásicos de hipogonadismo hipogonadotropo congénito y los

producidos por cuadros orgánicos hipotálamo hipofisarios. Un acucioso estudio clínico, de laboratorio y de imágenes, excluyó toda causa conocida de hipogonadismo hipogonadotropo tanto orgánico como funcional.

RESULTADOS

La prueba de clomifeno fue negativa en el 14% (8/57) pacientes, los que consideramos como HHFH idiopático pospuberal por insuficiencia hipotalámica. Corresponderían a lo que Nachtigall et al²² llaman hipogonadismo hipogonadotropo idiopático de inicio adulto.

La prueba de clomifeno fue positiva en el 86% (49/57) y los clasificó como HHFH idiopático pospuberal por disfunción hipotalámica.

Respuesta a la terapia con clomifeno en hipogonadismo hipogonadotropo funcional hipotalámico idiopático pospuberal por disfunción hipotalámica

En 16 pacientes que cumplieron los criterios ya señalados de disfunción hipotalámica, se indicó terapia crónica de 50 mg/día de clomifeno por 6 meses para corregir su disfunción sexual. Se midió testosterona basal, a los 30 y los 180 días de terapia. Los pacientes mantuvieron testosterona normal en los controles de los 30 y 180 días, mejorando su sintomatología.

Tras 6 meses de suspensión del clomifeno, 12 pacientes de 16 mantenían testosterona normal, indicando reversión a la normalidad. En 4/16 la testosterona cayó por debajo del nivel normal. Al repetirse la prueba del clomifeno, 2 de 4 normalizaron su testosterona, lo que se interpretó como que continuaban con disfunción hipotalámica, que se había corregido durante la terapia y que recayó al suspenderla; 2 de 4, que previamente habían respondido al clomifeno, esta vez no lo hicieron, lo que sugiere que la alteración funcional hipotalámica evolucionó de disfunción a insuficiencia.

DISCUSIÓN

Esta experiencia coincide con lo sustentado por Guay et al y otros autores en la utilidad diagnóstica y terapéutica del citrato de clomifeno en HHFH idiopático pospuberal cuya testosterona se normaliza con este antiestrógeno³¹⁻³³. Además, se ha sugerido su uso terapéutico en HHFH secundario a alcoholismo, exceso de ejercicio, abuso de anabólicos e hipogonadismo hipogonadotropo de inicio tardío asociado al envejecimiento³⁴⁻³⁷.

En ciertos casos de infertilidad masculina incluso con oligospermia grave y azoospermia debidas al HHFH idiopático por disfunción hipotalámica, tendría una indicación específica. Se ha señalado que podría mejorar la extracción de espermios del testículo en portadores de azoospermia no obstructiva, cuya biopsia testicular indicó hipoespermatogénesis y detención de la maduración espermática³⁸.

En resumen, el hipotálamo masculino no diferiría del femenino en su respuesta a una alteración grave de la homeostasis debida a estrés, un balance energético negativo, importantes acontecimientos vitales, un exceso de ejercicio, etc., que pueden identificarse por la anamnesis.

En muchas mujeres y varones, situaciones de ligero estrés psicológico o metabólico no producen alteraciones funcionales en el hipotálamo; en cambio, en un subgrupo podrían causar un HHFH, cuyo origen no podemos precisar y que consideramos como idiopático.

Concordamos con Berga¹² y con Guay et al³⁹ en que el HHFH del varón puede ser el equivalente masculino de la amenorrea funcional hipotalámica de la mujer y que incluso se asemejan en su evolución postratamiento con clomifeno (tabla 5).

CONCLUSIONES

Como conclusión recomendamos tener presente que en el varón se da el HHFH de aparición clínica suave

sin alteración fenotípica, solamente diagnosticable si se realiza historia sexual, de fertilidad y de síntomas generales de hipoandrogenismo, y se confirma con un minucioso estudio de laboratorio y de imagen.

Si pensamos en un hipogonadismo hipogonadotropo solamente ante graves cambios físicos (genitales, falta de desarrollo puberal, etc.), y no en los casos antes nombrados, infradiagnosticaremos la enfermedad y limitaremos el acceso a la terapia de estas formas funcionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santoro N, Filicori M, Crowley W. Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Endocrin Rev.* 1986;7:11-23.
2. Caprio M, Fabbrini E, Isidori AM, Aversa A, Fabri A. Leptin in reproduction. *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12:65-72.
3. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab.* 2004;30:13-9.
4. Fernández-Fernández R, Martini AC, Navarro VM, Castellano JM, Dieguez C, Aguilar E, et al. Novel signals for the integration of energy balance and reproduction. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254-255:127-32.
5. Tena-Sempere M. GPR54 and kisspeptin in reproduction. *Hum Reprod Update.* 2006;12:631-9.
6. Jockenhövel F. Anatomy and physiology of the testis. En: Jockenhövel F, editor. *Male hypogonadism*. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2004. p. 12-28.
7. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer A, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2636-41.
8. Traish AM, Guay AT. Are androgens critical for penile erections in humans? Examining the clinical and preclinical evidence. *J Sex Med.* 2006;3:382-407.
9. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:995-2010.
10. Mishell D, Davajan V. Reproductive endocrinology, infertility and contraception. Philadelphia: FA Davis & Co; 1979. p. 243-4.
11. Kletzky O, Davajan V, Nakamura R. Clinical categorization of patients with secondary amenorrhea using progesterone induced bleeding and measurement of serum gonadotrophin levels. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;5:695-700.
12. Berga SL. Behaviorally induced reproductive compromise in women and men. *Semin Reprod Endocrinol.* 1997;15:47-53.
13. Leyendecker G, Wildt L. induction of ovulation with chronic intermittent (pulsatile) administration of GnRH in hypothalamic hypogonadotropic amenorrhea. *J Reprod Fertil.* 1983;69:397-409.
14. Devoto E, Aravena L. Evolución menstrual y reproductiva favorable en mujeres adultas que presentaron en la adolescencia trastornos menstruales por disfunción hipotalámica con respuesta alterada al clomifeno. *Rev Med Chile.* 2002;130:745-52.
15. MacConnie SE, Barkan A, Lampman RM, Schork MA, Beitins IZ. Decrease hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion in male marathon runners. *N Engl J Med.* 1986;315:441-8.
16. Strauss R, Lanese RR, Malarkey WB. Weight loss in amateur wrestlers and its effect on serum testosterone levels. *JAMA.* 1985;244:3337-9.
17. Klibansky A, Beitins IZ, Badger T, Little R, McArthur JW. Reproductive function during fasting in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:258-63.
18. Opstad PK. Androgenic hormones during prolonged physical stress, sleep and energy deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:1176-81.
19. Santen RJ. The testis: function and dysfunction. En: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, editors. *Reproductive endocrinology*.

TABLA 5. Disfunción hipotalámica: evolución postsuspensión del clomifeno

| Mujer | Varón |
|--|--|
| Persistir con disfunción hipotalámica que responde a progesterona y clomifeno | Persistir con disfunción hipotalámica: testosterona baja que responde al clomifeno |
| Evolucionar a insuficiencia hipotalámica, sin respuesta a progesterona y clomifeno | Evolucionar a insuficiencia hipotalámica: sin respuesta a clomifeno |
| Revertir a la normalidad con eumenorrea y ovulación | Revertir a la normalidad, manteniendo la testosterona normal |

- 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. p. 632-68.
20. Luton J. Reversible gonadotropin deficiency in male Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;45:488-501.
21. Veldhuis JD, Sowers JR, Rogol AD, Dufau ML. Pathophysiology of male hypogonadism associated with endogenous hypogonadism: evidence for dual defects in the gonadal axis. *N Engl J Med.* 1985;312:1371-5.
22. Naschitigall LB, Crowley JR. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: a treatable form of male infertility. *N Engl J Med.* 1997;336:410-5.
23. Devoto E, Aravena ML. Hipotestosteronemia por disfunción hipotalámica en el varón. ¿El nexo faltante entre la normalidad y la insuficiencia hipotalámica? Trabajo presentado en la Jornada Anual de Endocrinología y Metabolismo 2001. La Serena, Chile.
24. Newton J, Dixon P. Site of action of clomiphene and its use as a test of pituitary function. *J Obstet Gynecol British Commonwealth.* 1971;78:812-21.
25. Bardin CW, Ross GF, Lipsett MB. Site of action of clomiphene citrate in men: a study of the pituitary – Leydig cells axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967;27:1558-63.
26. Santen RJ, Leonard JM, Sherins RJ, Gandy HM, Paulsen CA. Short and long-term effects of clomiphene citrate on the pituitary – Testicular axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971;33:970-9.
27. Sorbie PJ, Pérez-Marrero R. The use of clomifeno citrate in male infertility. *J Urol.* 1984;131:425-9.
28. A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. World Health Organisation. *Int J Androl.* 1992;15:299-307.
29. Devoto E, Madariaga M, Aravena ML. Motivo de consulta y cuadros clínicos causantes de hipogonadismo hipotestosteronémico en 211 varones. Trabajo presentado en el XVI Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes 2005. Pucón, Chile.
30. Tenover JS. Prevalence and management of mild hypogonadism : introduction. *Int J Impot Res.* 2003;15:S1-2.
31. Guay AT, Bansal S, Heatley GJ. Effect of raising endogenous testosterone levels in impotent men with secondary hypogonadism: double blind placebo controlled trial with clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3546-52.
32. Guay AT, Jacobson J, Perez JB, Hodge MB, Velasquez E. Clomiphene increases free testosterone levels in men with both secondary hypogonadism and erectile dysfunction: who does and does not benefit? *Int J Impot Res.* 2003;15:156-65.
33. Whitten SJ, Nangia AK, Kolettis PN. Select patients with hypogonadotropic hypogonadism may respond to treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 2007;86:1664-8.
34. Martínez-Riera A, Santolaria-Fernández F, González-Reimers E, Milena A, Gómez-Sirvent JL, Rodríguez-Moreno F. Alcoholic hypogonadism hormonal response to clomiphene. *Alcohol.* 1995;12:581-7.
35. Burge MR, Lanzi RA, Skarda ST, Eaton RP. Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism a male runner is reversed by clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 1997;67:783-5.
36. Tan RS, Vasudevan D. Use of clomiphene citrate to reverse premature andropause secondary to steroid abuse. *Fertil Steril.* 2003;79:203-5.
37. Ioannidou-Kadis S, Wright PJ, Neely RD, Quinton R. Complete reversal of adult-onset isolated hypogonadotropic hypogonadism with clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 2006;86:1513-9.
38. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Niederberger C. Clomiphene administration for cases of nonobstructive azoospermia: a multicenter study. *J Androl.* 2005;26:787-91.
39. Guay AT, Bansal S, Hodge MB. Possible hypothalamic impotence. Male counterpart to hypothalamic amenorrhea? *Urology.* 1991;38:317-22.