

REVISTA
ARGENTINA de ANDROLOGÍA



*Sociedad
Argentina de
Andrología*

Volúmen 25 / Número 1 / Agosto 2017



Sociedad
Argentina de
Andrología

AFILIADA A LA INTERNATIONAL
SOCIETY OF ANDROLOGY

DIRECTOR

Marcelo Rodríguez Peña

COMITE EDITORIAL

Berta Denduchis
Pablo Knoblovits
Lucrecia Piñeiro
Rodolfo Rey
Claudio Terradas

CONSEJO EDITORIAL

José Luis Arrondo (España)
Ana María Blanco (Argentina)
Jorge Blaquier (Argentina)
Mario Burgos (Argentina)
Eduardo Bustos Obregón (Chile)
Juan Calamera (Argentina)
Ricardo Calandra (Argentina)
Hector Chemes (Argentina)
Abraham L. Kierzzebbaum (EE.UU.)
Livia Lustig (Argentina)
Alicia Mazzolli (Argentina)
Anselmo Palacios (Venezuela)
Alberto Solari (Argentina)

**COMISION DIRECTIVA
DE LA SOCIEDAD ARGENTINA
DE ANDROLOGÍA**

Presidente

Dr. Ernesto Grasso

Vicepresidente

Dra. Lucrecia Piñeiro de Calvo

Secretario

Dr. Marcelo Rodríguez Peña

Prosecretaria

Dra. Marina Romanato

Tesorero

Dr. Pablo Costanzo

Protesorero

Dr. Gustavo Rodríguez Baigorri

Vocales

Mercedes Norma Pugliese

Dr. Sebastián Suarez

Vocales Suplentes

Dra. Vanina Julianelli

Dr. Uriel Pragier

Revisores de Cuentas

Titular

Dr. Mariano Buffone

Suplente

María Susana Theas

SUMARIO

Editorial

Conceptos actuales y controversias respecto de la cirugía por infertilidad en el varón

Dr. Marcelo G. Rodríguez 3

Trabajo de Revisión

Historia y evolución de los procedimientos quirúrgicos sobre la vía seminal y para el tratamiento de la infertilidad masculina

Dres. Marcelo G. Rodríguez, Norberto Fredotovich 5

Consenso Andropausia

Primer Consenso Argentino sobre Andropausia

Dres. Sergio Aspis, Oscar Levalle, Nestor Pacenza, Miguel Sciorra

Comité Organizador 11

Reglamento de Publicaciones 20

2017 Sociedad Argentina de Andrología

ISSN 1669-7618

Reg. Propiedad Intelectual:890481

Propietario: Sociedad Argentina de Andrología

Redacción y Administración:

Revista Argentina de Andrología de la Sociedad Argentina de Andrología
C.C 137 Suc. 53(B) - C1453ZAA - C.A.B.A.

Vuelta de Obligado 2490 - C.1428ADN - C.A.B.A.

saa@saa.org.ar - www.saa.org.ar

Reservador todos los derechos. No puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso escrito del editor.

La revista no se hace responsable de las opiniones emitidas por los autores.

Diseño y Composición www.easyweb.com.ar

Editorial

Conceptos actuales y controversias respecto de la cirugía por infertilidad en el varón.

Marcelo G. Rodríguez

Departamento Docencia e Investigación. Hospital Militar Campo de Mayo.
SEREMAS Instituto Médico. Buenos Aires. Argentina

El enfoque diagnóstico y terapéutico del varón infértil ha sufrido en los últimos tiempos cambios espectaculares derivados del desarrollo de técnicas complejas de reproducción asistida como es la posibilidad de conseguir gestaciones con un único espermatozoide inyectado en el interior del óvulo. A esta técnica se la ha conocido popularmente como ICSI (intracitoplasmic sperm injection).

Debido a esta revolucionaria técnica se modificaron muchos paradigmas de la medicina reproductiva y surge la pregunta: Por que, bajo esta realidad, esforzarse en evaluar y tratar al varón infértil? Y mas aún: Por que plantear tratamientos quirúrgicos para solucionar determinados cuadros de infertilidad en el varón si podemos recurrir directamente a la técnica de ICSI?

La respuesta es la siguiente:

1) *La mayoría de las parejas prefieren lograr el embarazo tan naturalmente como sea posible. El tratamiento del hombre puede permitir la concepción natural en un porcentaje de ellas.*

2) *Las tasas de embarazo utilizando la técnica de ICSI por factor masculino son bajas (15-18% por ciclo) si las comparamos con las conseguidas cuando realizamos esta misma técnica debido a un factor femenino (25-30% por ciclo) (1-3).*

Muchos estudios actuales concluyen que los tratamientos andrológicos (farmacológicos o quirúrgicos) no solo mejoran la calidad seminal para lograr el embarazo espontáneo sino que también mejoran la calidad de las gametas a ser usadas en tratamientos de ICSI posterior. En este último aspecto el tratamiento quirúrgico del varón infértil cobra una importancia fundamental. La vaso-vasostomía microquirúrgica resulta en la aparición de espermatozoides en el eyaculado en mas del 90% de los pacientes y en un

50-80% de embarazos espontáneos en sus parejas por supuesto, dependiendo de la edad y de la co-existencia de alguna patología asociada en ellas (4).

La obstrucción epididimaria requiere de una vaso-epidídimo anastomosis microquirúrgica con la cual se obtienen tasas de repermeabilización del tracto seminal del 80% y de embarazos del 40%. En el caso de que no se logren embarazos espontáneos con estas técnicas quirúrgicas pero si la aparición de espermatozoides en el semen, aunque sea en poca cantidad, la utilización de estos en técnicas de ICSI es una alternativa (5).

Las técnicas quirúrgicas para tratar el varicocele son altamente seguras y efectivas. Hay una significativa mejoría en la calidad seminal en el 70% de los pacientes operados y de las tasas de embarazos en parejas sin factor femenino concomitante (6-8).

Si bien la cirugía por infertilidad masculina ha sido históricamente desarrollada por los especialistas en urología, los procedimientos quirúrgicos por infertilidad en el varón son muy infrecuentes en los Servicios de la especialidad por diversas razones:

1) *Pocos servicios cuentan con urólogos especializados en infertilidad que trabajen coordinadamente con centros de medicina reproductiva.*

2) *Los programas de residencias urológicas generan poco énfasis en el estudio y tratamiento del varón infértil en contraposición con otras subespecialidades (por ejemplo litiasis, oncología urológica, uroginecología, etc)*

3) *Se requiere de un entrenamiento quirúrgico muy especializado (sobre todo en microcirugía) y una labor quirúrgica prolongada (generalmente de varias horas) y coordinada con el laboratorio de semen y embriología que deberá recibir muestras de tejido testicular o fluido seminal para analizar y criopreservar.*

Conclusiones

La reconstrucción microquirúrgica o la resección transuretral de verumontanum siguen siendo el mejor tratamiento para los varones con azoospermia obstructiva susceptible de reparación. Las técnicas de recuperación espermática asociadas al ICSI son la mejor alternativa en aquellos pacientes donde la reparación quirúrgica de la vía seminal no es factible.

Está, en la actualidad, ampliamente demostrado que la varicolectomía mejora la calidad seminal y las posibilidades de embarazo en varones con alteraciones leves y moderadas del espermograma y la calidad de las gametas a ser utilizadas en una técnica de ICSI en pacientes con alteraciones severas

del semen. La varicolectomía microquirúrgica es el procedimiento de elección debido a la escasa tasa de complicaciones y rápida recuperación de los pacientes operados con esta técnica.

En los varones con azoospermia secretora la biopsia testicular (TESE) asociada a la técnica de ICSI han conseguido resultados alentadores. La biopsia testicular microquirúrgica (micro-TESE) ha demostrado ser mas eficiente que la TESE en términos de tasa de recuperación espermática pero tiene el inconveniente de ser una técnica mas lesiva para la gónada no descartándose la posibilidad de un hipogonadismo postoperatorio si ésta se aplica a ambas gónadas.

Los actuales conocimientos en biología molecular e inmunología asociados los principios de la microcirugía podrían permitirnos desarrollar, en un futuro próximo,

herramientas adecuadas para "señalizar" los escasos y escurridizos focos de espermatogénesis con un mínimo trauma quirúrgico al parénquima gonadal (9).

Bibliografía

1. Tucker MJ, Morton PC, Wright G, Ingargiola PE, Jones AE, Sweitzer CL. Factors affecting success with intracytoplasmic sperm injection. *Reprod Fertil Dev.* 1995; 7:229-36.
2. Schwarzer JU, Fiedler K, Hertwig IV, Krusmann G, Würfel W, Mühlen B, et al. Male factors determining the outcome of intracytoplasmic sperm injection with epididymal and testicular spermatozoa. *Andrologia* 2003; 35:220-6.
3. Osmanagaoglu K, Vernaev V, Kolibianakis E, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, Devroey P. Cumulative delivery rates after ICSI treatment cycles with freshly retrieved testicular sperm: a 7-year follow-up study. *Hum Reprod* 2003; 18:1836-40.
4. Pomerol Monseny JM. Patología obstructiva de la vía seminal. En: *Tratado de Andrología y Medicina Sexual*. Ed. Panamericana 2012; 355-67.
5. Lee R, Li PS, Goldstein M, Tanrikut C, Schattman G, Schegel PN. A decision Analysis of treatments for obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2008; 23: 2043-9.
6. Coccuza M, Cocuzza MA, Bragais FM, Agarwal A. The role of varicocele repair in the new era of assisted reproductive technology. *Clinics* 2008; 63: 395-404.
7. Khera M, Lipshultz LI. Evolving approach to the varicocele. *Urol Clin North Am* 2008; 35: 183-189.
8. Rodríguez Peña M, Alescio L, Russell A, Lourenco JM, Alzu G, Bardoneschi E. Predictors of improved seminal parameters and fertility after varicocele repair in Young adults. *Andrologia* 2009; 41: 277-281.
9. Smith RP, Lowe GJ, Kavoussi PK, Steers WD, Costabile RA, Herr JC, Shetty J, Lysiak JJ. Confocal fluorescence microscopy in a murine model of microdissection testicular sperm extraction to improve sperm retrieval. *J Urol* 2012; 187: 1918-1923.

Historia y evolución de los procedimientos quirúrgicos sobre la vía seminal y para el tratamiento de la infertilidad masculina.

Marcelo G. Rodríguez¹, Norberto Fredotovich²

1- Departamento de Docencia e Investigación. Hospital Militar Campo de Mayo. Buenos Aires. Argentina.

2- Oficina de Historia. Confederación Americana de Urología.

Correspondencia: Marcelo Rodríguez Peña
Hospital Militar Campo de Mayo
Holanda 7895. (1682) Buenos Aires. Argentina
mrodriguez@hmc.mil.ar

Introducción

El enfoque diagnóstico y terapéutico del varón infértil ha sufrido en los últimos tiempos cambios importantes derivados del desarrollo de técnicas complejas de reproducción asistida como es la posibilidad de conseguir gestaciones con un único espermatozoide inyectado en el interior del óvulo. A esta técnica se la ha conocido popularmente como ICSI (intracitoplasmic sperm injection) (1-3).

Debido a esta revolucionaria técnica se modificaron muchos paradigmas de la medicina reproductiva y la terapéutica del varón infértil enfocada a revertir o mejorar su condición fue ampliamente relegada durante varios años.

Tratamiento quirúrgico del varicocele

Ya en la antigüedad se prestó atención a la patología peno-escrotal donde las várices escrotales, el hidrocele y las hernias eran cuadros de diagnóstico frecuente (5) (fig. 1 y 2).

Cornelio Celsus o Celso, en el siglo I D.C. fue el primero en describir las venas escrotales dilatadas en pacientes con varicocele severo, e incluso llegó a operarlas a través de un abordaje inguino-escrotal. Sostenía que el varicocele era causa de "impotencia" al atrofiar el testículo.

Es así que este célebre enciclopedista y médico romano propone un tratamiento quirúrgico para esta patología que el denomina "cirsocele": esclerosis o ligadura transcutánea de las venas escrotales (6).

En la Edad Media, Abulcasis describió el varicocele como un racimo de uvas que "reblandecía el testículo y causaba dificultad al paciente para caminar y hacer ejercicio". El tratamiento quirúrgico desarrollado por este famoso médico andalusí es prácticamente similar al descrito anteriormente, sin embargo, este autor expresaba sus reparos respecto de la oportunidad de realizarlo;

"...No obstante, dañar algunos vasos es irremediable. Si se dañaran los vasos que nutren uno de los testículos el daño no es tan grave... Pero si la enfermedad afecta a los dos lados se deberán extraer los dos testículos porque si no al privarlos de su nutrición por la incisión de los vasos causaría su putrefacción." (6). En el siglo XVI, Ambrosio Pare describía esta patología como "venas ensortijadas que traen sangre melancólica al testículo" (7).

Sin embargo, la mayoría de las parejas prefieren lograr el embarazo tan naturalmente como sea posible y el tratamiento del varón puede permitir la concepción natural en un porcentaje significativo de ellas.

Muchos expertos consideran que las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la infertilidad masculina están entre las que más modificaciones han sufrido a lo largo de la historia de la medicina debido a los grandes cambios de paradigmas en el tratamiento de la pareja infértil, especialmente los producidos a partir de la implementación de las técnicas de fertilización in vitro (4). Por ello es importante conocer la historia de estos tratamientos y su evolución hasta la actualidad.



FIGURA 1. Figura neolítica tallada en piedra caliza donde se observa un hombre que presenta una importante tumoración escrotal propia de un hidrocele, varicocele o una hernia inguinoescrotal. Tomado de Desnos ME. Histoire de L'Urologie. En: Pouson A & Desnos E. Encyclopedie Francaise D'Urologie. Paris 1903; 24-37.

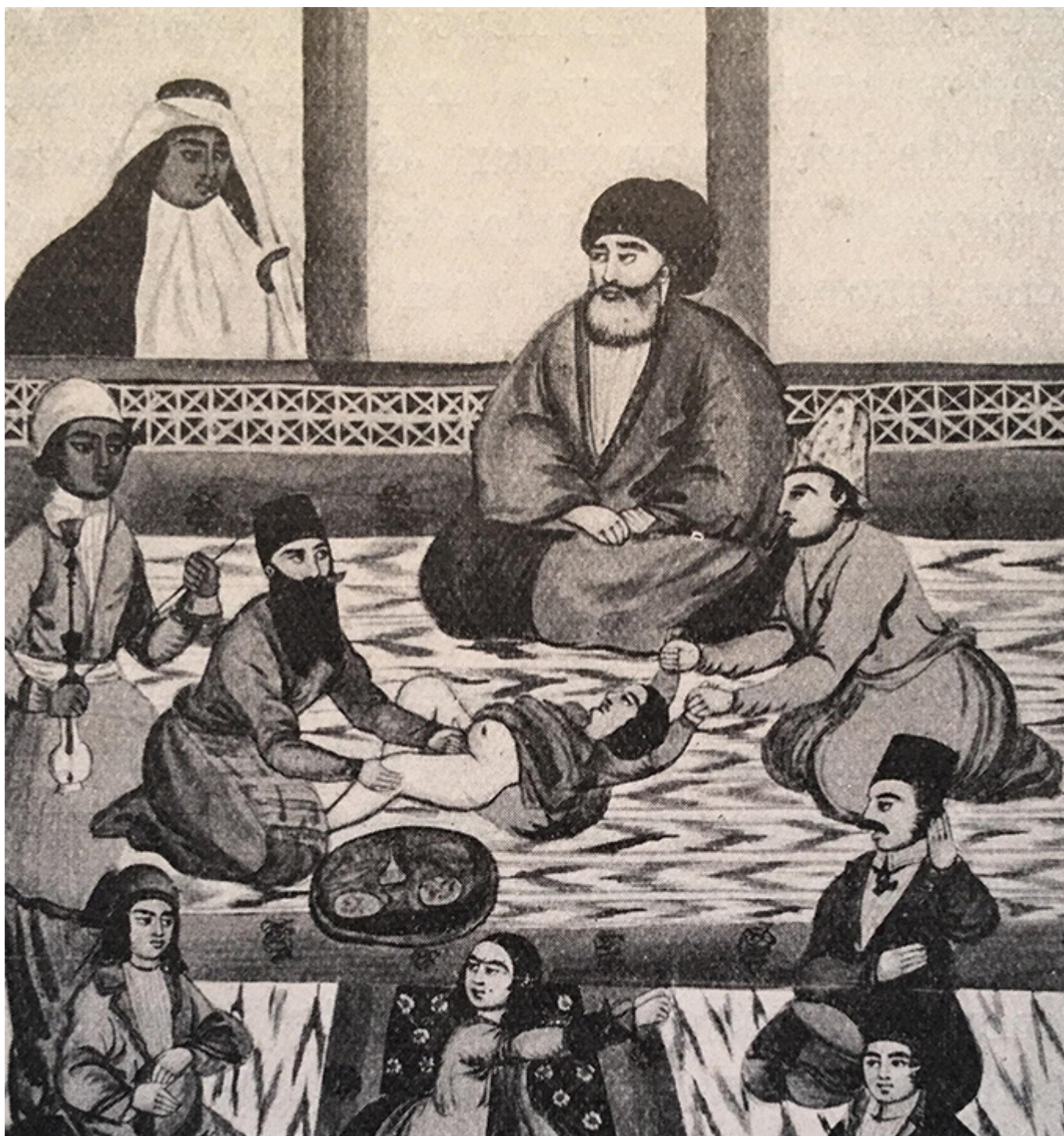


FIGURA 2.

Cirugía genital en la antigua Persia. Tomado de Desnos ME. Histoire de L'Urologie. En: Pousson A & Desnos E. Encyclopedie Francaise D'Urologie. Paris 1903; 24-37.

Todos estos conceptos fueron mantenidos hasta bien entrado el siglo XIX, entre los autores que los desarrollaron se encuentra Augusto Vidal, cirujano de París quien escribe su obra "Tratado de la curación radical del Varicocele" (8).

Barwell, cirujano inglés, fue el primero en informar la mejoría de la calidad seminal luego de la cirugía del varicocele en un trabajo publicado en 1885, pero fue Tulloch, quien a mediados del siglo pasado recomendó la cirugía cuando el varón presentaba infertilidad, citando el caso de un paciente con varicocele bilateral y azoospermia que, tras la cirugía, normalizó la calidad seminal y pudo dejar embarazada a su esposa (9).

Palomo desarrolló una técnica quirúrgica con abordaje retroperitoneal que fue muy difundida durante gran parte del

siglo pasado (10).

McLeod, en 1965 describió las alteraciones en el espermograma de pacientes con varicocele y definió el concepto de "patrón de stress" seminal causado por esta patología (11).

Dubin y Amelar reportaron, en sucesivas publicaciones a lo largo de la década de 1970 la mejoría en los parámetros seminales y en las tasas de embarazos de sus parejas, en pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente para corregir esta patología (12-14).

En Latinoamérica los grandes estudiosos de esta patología y su tratamiento quirúrgico fueron los doctores Eurico Branco Ribeiro, Oscar Ivanissevich y Ricardo Bernardi.

Eurico Branco Ribeiro, prestigioso cirujano y periodista brasileño, publicó, en 1945 un libro exclusivamente dedicado al tratamiento quirúrgico del varicocele (15). Oscar Ivanissevich, cirujano argentino, comenzó sus estudios anatómicos en cadáveres a principios del siglo XX y desarrolló, en base a ellos, una técnica quirúrgica que fue sistematizada y utilizada durante muchos años. Publicó su experiencia basada en 4470 casos operados por él mismo (16).

Ricardo Bernardi, discípulo de Ivanissevich, popularizó un abordaje quirúrgico, ya descrito previamente por su

maestro. Lo fundamentó en estudios flebográficos muy categóricos y sistematizó la técnica operatoria de manera tal que, con muy pocas variantes, ha sido empleada hasta nuestros días (FIG. 3) siendo solo recientemente sustituida por los abordajes microquirúrgicos ya ampliamente popularizados por Marmar y cols. desde fines del siglo pasado (17, 19).

Por otro lado las técnicas de embolización percutánea de las venas espermáticas son de historia más reciente aunque su implementación no ha sido ampliamente extendida por su alto costo y elevadas tasas de recidiva, muy similares a la de los abordajes quirúrgicos retroperitoneales (20-22).

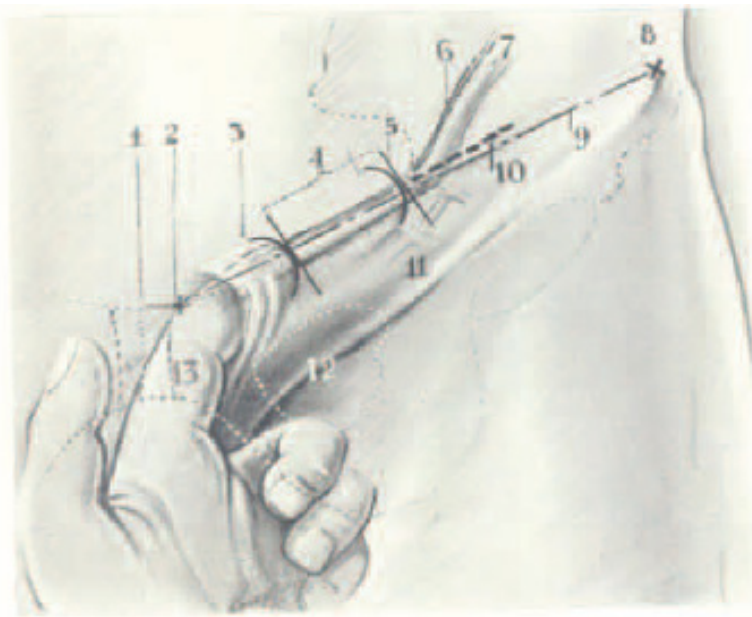


FIGURA 3.
Abordaje quirúrgico para la cirugía de varicocele según la técnica descrita por Bernardi (Inguinal).

Tratamiento quirúrgico de la obstrucción epididimaria

Hasta el surgimiento de la terapia antibiótica temprana en la década de 1940 la principal causa de obstrucción de la vía seminal era la gonorrea. Esta causaba granulomas y obstrucción epididimaria que llevaban al paciente a un cuadro de azoospermia.

Eduard Martin, cirujano de Boston, EEUU, describió la técnica de vaso-epididimostomía por primera vez en 1903 donde informó haber realizado una comunicación fistulosa entre múltiples segmentos tubulares epididimarios incididos y la luz del conducto deferente (23).

Lespinasse, en 1918 fue el primer cirujano en intentar una anastomosis precisa entre el túbulo epididimario escindido y la luz del conducto deferente sin utilizar elementos de magnificación ni microsuturas (24).

Esta técnica quirúrgica fue sistematizada por diversos cirujanos durante la primera mitad del siglo pasado y hasta la aparición de los procedimientos de microcirugía (25-28).

El diagnóstico de obstrucción epididimaria se realizaba con interrogatorio de antecedentes de gonorrea, examen físico donde se palpaba el granuloma epididimario y, en algunos casos cateterismo intraoperatorio de los conductos

eyaculadores con aspiración negativa de espermatozoides. No se hacía aún deferentovesiculografía.

Las cirugías se practicaban sin elementos de magnificación óptica dado que no existían en la época y se utilizaban como material de sutura nylon o seda 3-0 que era, con mucho, lo más delicado que se podía conseguir.

Antes de la introducción de las técnicas de microcirugía el éxito de estos procedimientos era en general, escaso, tanto en términos de permeabilidad de la vía seminal como de embarazos posteriores.

Con la introducción de la magnificación óptica y de las técnicas de microcirugía los resultados postoperatorios fueron más alentadores. La anastomosis término-terminal de un solo túbulo epididimario al conducto deferente fue introducida por Silber en 1978 y, la anastomosis término-lateral por Wagenknecht y popularizada por Thomas. La tasa de permeabilidad conseguida con la introducción de estos refinamientos técnicos varió de 50% al 85%. Posteriormente Stefanovic y col. describieron una invaginación tubular para vasoepididimostomía en ratas. Berger aplicó esta técnica en humanos, utilizando tres microsuturas de doble aguja sobre un único túbulo epididimario adoptando una forma triangular.

Resultados preliminares de esta técnica de triangulación / intrusoscepción de tres puntos fueron superiores a las técnicas anteriores de microcirugía. Posteriormente, Marmar modificó esta técnica, utilizando sólo dos microsuturas colocadas perpendicularmente al túbulo epididimario para realizar una anastomosis por intrusoscepción de dos puntos (29,30).

Recientes publicaciones describiendo modificaciones a estas técnicas así como también la implementación de la cirugía robótica han logrado tasas de reopermeabilización de la vía seminal nunca antes alcanzadas (31).

Vasectomía

La vasectomía como método anticonceptivo tiene también una larga historia. En 1775 John Hunter, cirujano inglés realizó la oclusión de los conductos deferentes. Sir Astley Cooper fue el primero en realizar la técnica en perros en 1823 mientras que para la misma época ya algunos especialistas la realizaban en pacientes con la intención de aliviar los síntomas de la hiperplasia prostática.

En 1880 Harry Sharp ejecutó una vasectomía en un enfermo mental y en los 10 años posteriores realizó 456 vasectomías en pacientes sanos con el propósito de esterilización. También la indicaba en pacientes que tenían el "hábito de la masturbación en forma compulsiva". El concepto de la época era que los "humores viriles" circulaban desde los testículos a la sangre a través de los conductos deferentes y su obstrucción o ligadura refrenaba el apetito sexual del varón (32). Más aún, a lo largo de las últimas décadas del siglo XIX y primeras del siglo XX esta operación ya estaba indicada para el tratamiento de una larga lista de enfermedades mentales y como método de esterilización de "delincuentes, violadores e indeseables" (33). Otra de las indicaciones erróneas para el empleo de esta cirugía fue la intención de rejuvenecimiento basada en estudios del fisiólogo austríaco Eugen Steinach. Según su teoría, basada en trabajos previos de Berthold y Brown-Séquard, la ligadura de los conductos deferentes resultaría en una atrofia del epitelio germinal del testículo asociada a una hiperplasia de las células intersticiales de Leydig. Se propuso erróneamente que la elevación resultante de los niveles de testosterona generaba un "rejuvenecimiento" de muchas funciones corporales. Es así que en la década de 1930 aparecieron varias publicaciones sobre la operación de Steinach con resultados muy controvertidos hasta que finalmente esta operación fue abandonada (34). Independientemente de todas estas indicaciones erróneas, desde principios del siglo pasado, las vasectomías ganaron popularidad como método anticonceptivo en EEUU y Europa por su eficacia, sencillez y escasas complicaciones.

En 1974 el Dr. Li Shunquiang del Instituto Chonqing de planificación familiar de la República China desarrolló la técnica quirúrgica que obviaba el uso de bisturí. Esta técnica cobró gran popularidad a nivel mundial desde principios de la década de 1990 y es un procedimiento que actualmente se realiza en forma muy extendida. (35)

Vaso-vasostomía

En 1919, William C. Quinby reporta la primera vasovasostomía exitosa en un paciente vasectomizado con intenciones de revertir su situación de infertilidad y, desde entonces este procedimiento ganó popularidad aunque se realizaba también sin magnificación óptica (36).

En 1977, Sherman Silver y Earl Owen introdujeron el microscopio quirúrgico en estos procedimientos y desde entonces la eficacia de la técnica en términos de recuperación espermática y tasas de embarazo se incrementó notablemente (37-38). De hecho, la vaso-vasostomía microquirúrgica resulta en la aparición de espermatozoides en el eyaculado en más del 90% de los pacientes y en un 50-80% de embarazos espontáneos en sus parejas, por supuesto dependiendo de la edad y de la co-existencia de alguna patología asociada en ellas (39; 40).

Obstrucción distal de la vía seminal

El diagnóstico y tratamiento quirúrgico de la obstrucción distal de la vía seminal fueron descriptos por primera vez por Farley y Barnes en 1973 (41) y su sistematización vino de la mano con el refinamiento técnico en el desarrollo de la ultrasonografía con transductor transrectal y de la deferentovesiculografía en tiempo real utilizando intensificadores de imágenes (42). Esta cirugía consiste en una resección transuretral de *verumontanum* con corriente de corte puro y a baja intensidad para la desobstrucción de los conductos eyaculadores debido a quistes congénitos o cicatrizaciones post-inflamatorias y ha tomado, en los últimos años una especial relevancia debido a la posibilidad de criopreservar las gametas obtenidas en el eyaculado postoperatorio para ser utilizadas en una técnica de ICSI si el embarazo no se consigue en forma espontánea luego de un tiempo prudencial de realizada la intervención quirúrgica (43).

Recuperación quirúrgica espermática

Las técnicas de recuperación quirúrgica espermática son de historia más reciente. Con el primer nacimiento logrado mediante la técnica de ICSI en 1992 se hizo evidente que los varones cuyos espermogramas revelaran recuentos espermáticos sumamente bajos podían lograr la paternidad gracias a este procedimiento de fertilización asistida.

En 1995 Devroey y col. publicaron sus resultados luego de haber realizado esta técnica utilizando espermatozoides obtenidos por biopsia testicular (TESE) en pacientes con azoospermia secretora demostrando que los espermatozoides recuperados del testículo, cuando esto es posible, tienen similar capacidad fecundante que los obtenidos del epidídimo o del eyaculado (44).

Pronto se evidenció que la posibilidad de recuperación de gametas testiculares en estos pacientes era del 50 % aproximadamente lo que llevaba, en muchos casos a la cancelación de ciclos (45). Por este motivo rápidamente se desarrollaron técnicas tendientes a optimizar los resultados como son la biopsia testicular guiada por mapeo con aguja fina y la biopsia testicular microquirúrgica (micro- TESE) (46,47).

De la misma forma que para la recuperación de gametas testiculares, diversos procedimientos microquirúrgicos fueron desarrollados para lograr la recuperación de espermatozoides epididimarios, en especial, en pacientes con agenesia congénita de vía seminal por fibrosis quística u otras formas de azoospermia obstructiva. Estas técnicas se comenzaron a implementar desde mediados de la década de 1990 (48) con muy buenos resultados y dejaron de lado las técnicas quirúrgicas para la creación de espermatoceles artificiales, es

decir reservorios espermáticos epididimarios cuya implementación quirúrgica se inició promediando el pasado siglo (49) pero que en la actualidad tienen prácticamente nula indicación (50).

Las actuales investigaciones en torno a la desarrollo y

Conclusiones

El diagnóstico y el tratamiento quirúrgico de las diferentes patologías causantes de infertilidad en el varón es muy antiguo. Muchos estudios actuales concluyen que los tratamientos andrológicos (farmacológicos o quirúrgicos) no solo mejoran la calidad seminal para lograr el embarazo espontáneo sino que también mejoran la calidad de las gametas a ser usadas en tratamientos de ICSI posterior (52). En este último aspecto el tratamiento quirúrgico del varón infértil cobra una importancia fundamental. Desde hace

diferenciación de células germinales a partir de células madre así como también sobre la posibilidad de lograr la haploidización de células germinales abrirán, en poco tiempo, nuevos horizontes terapéuticos e incrementará el número de pacientes candidatos a la aplicación de estas técnicas quirúrgicas (51).

muchos años se han desarrollado procedimientos quirúrgicos muy creativos para lograr la restauración de la fertilidad en los hombres que así lo requerían.

Estos procedimientos quirúrgicos han ido evolucionando en función de la aparición de nuevas tecnologías diagnósticas y terapéuticas y el conocimiento de su historia y desarrollo debería estimular nuevas investigaciones que permitan aplicaciones útiles a la terapéutica del varón infértil.

Bibliografía

1. Tucker MJ, Morton PC, Witt MA, Wright G. Intracytoplasmic injection of testicular and epididymal spermatozoa for treatment of obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995;10:486.
2. Schwarzer JU, Fiedler K, Hertwig I, Krüsmann G, Würfel W, Mülen B, et al. Male factors determining the outcome of intracytoplasmic sperm injection with epididymal and testicular spermatozoa. *Andrologia* 2003;35:220-6.
3. Osmanoglu K, Vernaev V, Koliabianakis E, Tournaye H, Camus M, Van Sterteghem A, Devroey P. Cumulative delivery rates after ICSI treatment cycles with freshly retrieved testicular sperm: a 7-year follow-up study. *Hum Reprod* 2003;18:186-40.
4. Pathak P, Chandrashekar A, Hakky TS, Pastuszak AW. Varicocele management in the era of in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection. *Asian J Androl* 2016;18:343-8.
5. Desnos ME. Histoire de L'Urologie. En: Pouson A & Desnos E. *Encyclopedie Francaise D'Urologie*. Paris 1903;24-37.
6. García Navas R, Maganto Pavón E, García Ortells D, Gomez García I, Sanz Mayayo E, Escudero Barrilero A. La infertilidad y el varicocele a través de la historia. *ArchEspUrol* 2004;57:876-82.
7. Jardin A. Ambroise Pare and Urology. *EAU History Office*. Arnheim 2012 (Abstract).
8. Vidal A. Tratado de la Curación Radical del Varicocele. Ed. Tipografico del Semanario Pintoresco Español de la Ilustración. 1851.
9. Tulloch WS. Varicocele in subfertility. Results of treatment. *Br Med J* 1955; 2:356-8.
10. Palomo A. Radical cure of varicocele by a new technique. *J Urol* 1949; 61:604-7.
11. McLeod J. Seminal cytology in the presence of varicocele. *J FertilSteril* 1965;16:735-57.
12. Dubin L, Amelar R. Varicocele size and results of varicolectomy in Selected subfertile men with varicoceles. *FertilSteril* 1970; 21: 606-9.
13. Dubin L, Amelar R. Varicolectomy as therapy in male infertility: a study of 504 cases. *FertilSteril* 1975; 26: 217-20.
14. Dubin L, Amelar RD. Varicolectomy: 986 cases in twelve year study. *Urology* 1977;10:446-9.
15. Branco Ribeiro E. Varicocele. *Manuales de Medicina Práctica*. Salvat Ed. Buenos Aires. 1945.
16. Ivanishevich O. Left varicocele due to reflux; experience with 4.470 operative cases in forty-two years. *J IntCollSurg* 1960;34:742-55.
17. Bernardi R. Varicocele. *Semiología y Cirugía*. Ed. El Ateneo. Buenos Aires. 1947.
18. Lopez F, Contreras P, Mazza O. ¿Ivanishevich o Bernardi? Revisión histórica de dos técnicas quirúrgicas para corrección del varicocele. *Rev ArgUrol* 2012;77:112-15.
19. Marmar J. The evolution and refinements of varicocele surgery. *Asian J Androl* 2016;18:171-8.
20. Lima SS, Castro MP, Costa OF. A new method for the treatment of varicocele. *Andrologia* 1978;10:103-6.
21. Iaccardino V. A nonsurgical treatment of varicocele: trans catheter sclerotherapy of gonadal veins. *Ann Radiol* 1980;23:369-70.
22. Gonzalez R, Narayan P, Formanek A, Amplatz K. Transvenous embolization of internal spermatic veins: nonoperative approach to treatment of varicocele. *Urology*. 1981;17:246-8.
23. Chan PT. Vasoepididymostomy. In: Graham S, Keane T, editors. *Glenn's Urologic Surgery*. 7th ed Philadelphia, PA; Lippincott Williams & Wilkins; 2009;379-86.
24. Lespinasse VD. Obstructive sterility in the male. Treatment by direct vaso-epididymostomy. *JAMA* 1918; 70: 448-50.
25. Bayle H. Traitement chirurgical de la sterilité masculine. In: *La Fonction Spermatogenetique du Testicule Humain*. Paris Masson et Cie, 1936.
26. Hagner F. Operative treatment of sterility in the male. *JAMA*. 107:1851,1936.
27. Hotchkiss R. Vasoepididymostomy. En surgical treatment of infertility in the male. In Campbell MF and Harrison HH (eds.): *Urology* 3rd ed. Philadelphia WB. Saunders Co., 1970.
28. Trabucco A. Vasoepididimo anastomosis lateral intraepididimaria. *Rev Arg Urol* 1947; 17: 488-99.
29. Silver SJ. Microscopic vasoepididymostomy: specific microanastomosis to The Epididymal tubule. *FertilSteril*. 30:565; 1978.
30. Chan P. The evolution and refinement of vasoepididymostomy techniques. *Asian J Androl* 2013; 15: 49-55.
31. Kolettis P. Restructuring Reconstructive Techniques - Advances in Reconstructive Techniques. *UrolClin N Am* 2008 35; 229-34.
32. Kogan P, Wald M. Male contraception: History and development. *UrolClin North Am* 2014; 41: 145-61.
33. Ochsner AJ. The surgical treatment of habitual criminals, imbeciles, perverts, paupers, morons, epileptics and degenerates. *Ann Surg* 1925; 82: 321-5.
34. Kozminski MA, Bloom DA. A brief history of rejuvenation operations. *J Urol* 2012; 187: 1130-4.
35. Li SQ, Goldstein M, Zhu J, Huber D. The no-scalpel vasectomy. *J Urol* 1991; 145: 341-4.
36. Kim HH, Goldstein M. History of vasectomy reversal. *UrolClin North Am*. 2009; 36:359-73.
37. Silber SJ. Microscopic vasectomy reversal. *FertilSteril*. 1977;28:1191-202.
38. Owen ER. Microsurgical vasovasostomy: a reliable vasectomy reversal. *Aust NZ J Surg*. 1977;47:305-9.
39. Lee R, Li PS, Schlegel PN, Goldstein M. Reassessing reconstruction in the management of obstructive azoospermia: Reconstruction or sperm acquisition. *UrolClinNorth Am* 2008; 35: 289-301.
40. Pomeroy JM. Patología obstructiva de la vía seminal. En Cruz N. *Tratado de Andrología y Medicina Sexual*. Ed Panamericana; 2012.
41. Farley S, Barnes R. Stenosis of ejaculatory ducts treated by endoscopic resection. *J Urol* 1973; 109: 664-6.

42. Zepnick H, Matz M, Adler D. Surgical treatment of distal seminal duct obstruction. *Z UrolNephrol*, 1982; 7: 483-7.
43. Schroeder-Printzen I, Ludwig M, Kohn F, Weidner W. Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique outcome of a standardized surgical approach. *Hum Reprod* 2000; 15: 1364-8.
44. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, Silber S. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995;10:1457-60.
45. Schlegel PN, Palermo GD, Goldstein M, Menendez S, Zaninovic N, Veeck LL, Rosenwaks Z. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia. *Urology*, 1997; 49:435-40.
46. Turek PJ, Givens CR, Schriock ED, Meng MV, Pedersen RA, Conaghan J. Testis sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection guided by prior fine-needle aspiration mapping in patients with nonobstructive azoospermia. *FertilSteril* 1999; 71:552-7.
47. Dardashti K, Williams RH, Goldstein M. Microsurgical testis biopsy: A novel technique for retrieval of testicular tissue. *J Urol* 2000; 163:1206-7.
48. Ruiz Romero J, Sarquella J, Pomerol JM. A new device for microsurgical sperm aspiration. *Andrologia* 1994; 26:119-20.
49. Schoysman R. Creation of an artificial spermatocele in agenesis of the deferent duct. *Bull Soc R Belge Gynecol Obstet* 1968; 38:307-17.
50. Shamsa A, Shakeri MT, Amirzargar MA, Yavanghi M, Abolbashari M. Male fertility after spermatocele formation from tunica vaginalis in patients with bilateral vas agenesis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19: 583-6.
51. Mouka A, Tachdjian G, Dupont J, Drévilion L, Tosca L. In vitro gamete differentiation from pluripotent stem cells as a promising therapy for Infertility. *Stem Cells Dev* 2016; 25: 509-21.
52. Kirby EW, Wiener LE, Rajanahally S, Crowell K, Coward RM. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. *FertilSteril* 2016; 106: 1338-43.

Primer Consenso Argentino sobre Andropausia

Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

Sociedad Argentina de Andrología

Sergio Aspis, Oscar Levalle, Nestor Pacenza, Miguel Sciorra
Comité Organizador

Andropausia. Definición – Diagnóstico diferencial

Néstor Pacenza, Miguel Sciorra, Jorge Stewart Usher

Término más adecuado para usar en nuestro medio

Sigue siendo muy difícil definir la deficiencia androgénica que va experimentando el hombre con los años, y en el mundo los especialistas aún no se han puesto de acuerdo.

El término andropausia es inapropiado y biológicamente incorrecto ya que, a diferencia de lo que ocurre en la mujer, en el hombre no hay una caída brusca de los niveles hormonales; sin embargo, es el que describe más sintéticamente los cambios que ocurren en el varón con el paso del tiempo (1).

Han sido propuestos varios términos capaces de definir a esta entidad: climaterio masculino, menopausia masculina, andropausia, andropenia, luego ADAM (Androgen Decline in the Aging Male) o PADAM (Partial Androgen Deficiency of the Aging Male) y últimamente LOH (Late-Onset Hypogonadism) o SLOH (Symptomatic Late-Onset Hypogonadism) (2-4).

Si bien no es la denominación más correcta, nosotros consideramos como término de divulgación general más adecuado para nuestro medio el de andropausia. Pero una alternativa de uso más científico sería el de hipogonadismo de inicio tardío (HIT). Esta observación fue apoyada recientemente por el Dr. Alvaro Morales (5).

Definición de “andropausia”

La andropausia es un síndrome caracterizado por síntomas y signos atribuibles a una disponibilidad reducida de andrógenos que ocurre en el hombre relacionado con el envejecimiento (6).

Sin embargo, muchas de las manifestaciones clínicas de la “andropausia” pueden ser atribuibles a un descenso en la producción de otras hormonas como la GH, IGF1, DHEA, DHEA-S y melatonina (6-9).

Características Clínicas

A diferencia de la menopausia en la mujer, el proceso andropáusico es de comienzo insidioso y de progresión lenta (1). Está caracterizado por:

1. Disminución del deseo sexual y de la calidad de las erecciones (1).
2. Cambios en el humor, con disminución de la actividad intelectual y de la orientación espacial, fatiga, depresión e irritabilidad (10).
3. Disminución de la masa magra asociado con pérdida de volumen y fuerza muscular (11).
4. Disminución del vello corporal (1)
5. Disminución de la Densidad Mineral Ósea (12)
6. Aumento de la grasa visceral (1).

Más detalles clínicos son señalados en el cuadro 1.

Estas características clínicas, que no es necesario que estén todas presentes, acompañadas de un nivel bajo de andrógenos (que será aclarado más adelante) definen el síndrome.

Para la evaluación de los diferentes cambios en el comportamiento psicosocial y la conducta sexual, existen test como las escalas AMS (Aging Male's Symptoms) y ADAM (Androgen Deficiency of the Aging Male) (13, 14).

Diagnóstico diferencial

Dada la poca especificidad de los síntomas y signos de la andropausia, es necesario diferenciarla de otras entidades nosológicas de similares características clínicas como: depresión, hipotiroidismo y otras formas de hipogonadismos.

Cuadro 1: Manifestaciones clínicas usuales atribuibles a la andropausia (5)

Síntomas nerviosos y vasomotores

- Tuforadas de calor
- Episodios de sudoración
- Insomnio
- Nerviosismo

Alteraciones del humor y funciones cognitivas

- Irritabilidad y letargo
- Disminución de la sensación de bienestar
- Pérdida de motivación
- Baja energía mental
- Dificultades con la memoria reciente
- Síntomas depresivos
- Baja autoestima
- Temores inusuales

Cambios fenotípicos

Disminución del vigor y energía física
 Disminución de la masa y fuerza muscular
 Pérdida del pelo corporal
 Obesidad abdominal

Sexualidad

Disminución del deseo sexual
 Reducción de la actividad sexual
 Disminución de la calidad de las erecciones
 Limitación de la calidad orgasmo
 Reducción del volumen del eyaculado

Bibliografía

- Morales A, Heaton J, Carlson C. III. *Andropause: A misnomer for a true clinical entity.* J Urol 163:705-712, 2000
- Vermeulen A. *Andropause.* Maturitas 34: 5-15, 2000
- Gooren L. *The age-related decline of androgen levels in men: clinically significant?.* Br J Urol 78:763-768, 1996
- Morales A. *Andropause (or symptomatic late-onset hypogonadism): facts, fiction and controversies.* Aging Male 7:297-303, 2004
- Morales A. *Comunicación personal durante el Primer Congreso Latinoamericano del hombre maduro, Cancún; México, 23-25/6/2005*
- Tremblay R, Morales A. *Canadian practice recommendations for screening, monitoring and treating men affected by andropause or partial androgen deficiency.* Aging Male 1:213-218, 1998
- Toogood A, O'Neill P, Shalet S. *Beyond the somatopause: growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years.* J Clin Endocrinol Metab 81:460-465, 1996
- Guazzo E, Kirkpatrick P, Goodyer I. y col. *Cortisol, dehydroepiandrosterona (DHEA) and DHEA sulfate in the cerebrospinal fluid of man: relation to blood levels and the effects of age.* J Clin Endocrinol Metab 81:3951-3960, 1996
- Olcese J. *Melatonin and the aging male.* Aging male 1, Suppl 1, 9, 1998
- Alexander G, Swerdloff R, Wang C. y col. *Androgen-behavior correlations in hypogonadal men and eugonadal men. II. Cognitive abilities.* Horm Behav 33(2):85-94, 1998
- Urban R, Bodenbun Y, Gilkison C. y col. *Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis.* Am J Physiol 269:E820-6, 1995
- Abu E, Horner A, Kusec V. y col. *The localization of androgen receptors in human bone.* J Clin Endocrinol Metab 82:3493-3497, 1997
- Heinemann L, Zimmermann T, Vermeulen A. y col. *A new "Aging Male's Symptoms" (AMS) Rate Scale.* Aging Male 2: 105-114, 1999
- Morley J, Charlton E, Patrick P. y col. *Validation of a screening questionnaire of androgen deficiency in aging males.* Metabolism 49: 1239-42, 2000

Criterios Bioquímicos en Andropausia

Haydée Benencia, Estela Cardoso, Sergio Damilano, Patricia Otero, Hugo Scaglia

Se ha definido andropausia como la disminución de los niveles de testosterona circulante (To) por debajo del rango de referencia normal para hombres jóvenes. Este descenso de To relacionado con la edad origina el síndrome clínico de deficiencia androgénica (1). La declinación de To en el varón con la edad es gradual, y en la etiología estarían involucrados defectos periféricos y centrales que se discutirán posteriormente. Estudios longitudinales han definido que la testosterona total (TT) desciende progresivamente desde la 3ª a la 9ª década de vida, 0.032 ng/ml por año, a una velocidad constante (2)

La medida de TT es el test más apropiado para definir si un hombre añoso es hipogonádico. Según la Segunda Reunión Anual de Consenso sobre Andropausia de la Sociedad Americana de Endocrinología (Cunningham GR, Swerdloff RD – Summary from the 2nd. annual andropause consensus meeting.) en términos generales con niveles de TT inferiores a 2.0 ng/ml se puede afirmar que el individuo es hipogonádico. Concentraciones de TT mayores o iguales a 4 ng/ml excluyen deficiencia androgénica. La duda se plantea cuando los valores están entre 2.0 y 4.0 ng/ml. En este caso deberá realizarse la repetición de TT seguidas por la evaluación de testosterona libre (ToL) y/o Testosterona Biodisponible (Tobio). Las evaluaciones posteriores serán las mismas que para cualquier otro hombre hipogonádico sin importar la edad.

Al evaluar la concentración de To en el varón debe tenerse en cuenta la variación circadiana de la hormona. En

el hombre joven la secreción máxima de To es matutina (6-9) hs, y el nadir es vespertino (19-21 hs). En el hombre añoso (58-82 años) se ha descrito ausencia o atenuación del ritmo circadiano de To con respecto al varón joven, siendo la muestra matutina de elección para la determinación de To.

En base a lo expuesto consideramos que la determinación de TT sérica constituye el análisis más apropiado para determinar si un individuo añoso es o no hipogonádico. En un hombre con valores borderline de To total, con concentraciones de prolactina o gonadotrofinas que no proveen una justificación de los niveles marginales de To, las concentraciones de To libre o ToBio brindan adecuada información del status androgénico del paciente.

La TT puede ser medida por cualquier método manual o automatizado que esté validado con un método de referencia (espectrometría de masa y cromatografía gaseosa). Si bien cualquiera de los métodos existentes en el mercado son adecuados para dosar TT en el rango de varones normales o aún hipogonádicos, carecen de precisión para determinar concentraciones de TT por debajo de 1 ng/ml (3) (4).

El método de elección para cuantificar ToL es la diálisis de equilibrio. La ToL calculada a partir de los valores de TT, SHBG y albúmina brinda resultados comparables a los obtenidos por diálisis (5). No es válido determinar ToL por métodos que utilizan trazador análogo; estos métodos, que aún están en el mercado, dan valores de más de 60% por debajo de los obtenidos por el método de referencia (6) (7).

La ToBio o Testosterona–no unida a SHBG representa

la fracción biodisponible de la hormona que actúa en el órgano blanco de la acción del andrógeno., La ToBio puede ser obtenida por precipitación con sulfato de amonio al 50% (método de elección). En este método la ToBio es la suma de las masas de testosterona libre y testosterona unida a la albúmina del sobrenadante. La TBio también puede ser calculada a partir de las concentraciones de To total, SHBG y albúmina.

La determinación de SHBG puede realizarse por metodología manual (IRMA) o automatizada (quimioluminiscencia o electroquimioluminiscencia), métodos que estiman la capacidad de unión de esta proteína a su ligando natural, la testosterona (8).

Cuando se estudian las concentraciones de ToL y Tobio se considera la existencia de déficit androgénico con valores de ToL inferiores a 2256 pmol/L, y para Tobio menores de 0.7 ng/ml (9)

Independientemente del método de medida utilizado para la determinación de testosterona circulante, es conveniente que cada laboratorio determine sus propios límites de referencia para cada rango etario, dada la gran variabilidad de valores obtenidos en distintos laboratorios usando distintos reactivos comerciales .

La repetición de la determinación de To luego de 2 a 4 semanas es solamente requerida y económicamente justificada cuando los valores obtenidos se encuentran alrededor del límite inferior de la normalidad.

Características de los distintos ejes hormonales en el envejecimiento

Eje gonadal

La función de las células de Leydig testiculares es controlada por la secreción pulsátil de la hormona luteinizante hipofisaria (LH) que responde a la descarga episódica en sangre portal del factor liberador de gonadotropinas (LHRH ó GnRH) hipotalámico, bajo el control del generador de pulsos de LHRH.

Estudios recientes han demostrado que el envejecimiento afecta el compartimiento central de la cascada neuroendócrina. Las alteraciones neuroendócrinas involucran pulsos de baja frecuencia de LH relacionados con la baja impregnación de andrógenos y del tono opioide, además de un incremento en la sensibilidad a los andrógenos del generador de pulsos de LHRH. La amplitud también estaría reducida en el hombre añoso con respecto a los sujetos jóvenes. Esto probablemente sea la consecuencia de una reducción en la cantidad de LHRH liberada por el hipotálamo, si bien no hay modificaciones en la respuesta hipofisaria.

En el hombre añoso la LH presenta una vida media prolongada, esto es debido a un mayor contenido de ácido siálico lo que explicaría el aumento paradójico de los niveles medios de LH teniendo en cuenta las frecuencia y amplitud reducidas o sin modificaciones descriptas (10)

En el hombre añoso, con niveles bajos de To, las concentraciones de LH plasmática tienden a aumentar aunque manteniéndose dentro del rango normal.

Los datos emergentes de la literatura avalan la observación de una menor concentración de GnRH en el hombre añoso. La disminución de la amplitud del pulso podría ser la consecuencia de una reducción de neuronas GnRH por apoptosis, como así también una mayor sensibilidad de la unidad hipotálamo-hipofisaria al feedback negativo esteroideo (To, DHT o E2) (11).

La falla testicular primaria y la pulsatilidad alterada del GnRH serían los responsables de la disminución de To, con niveles normales o elevados de LH ,que se asociarían al

deterioro progresivo del eje gonadal en el varón añoso.

La hormona folículo estimulante plasmática (FSH) generalmente está elevada en el varón añoso, debido entre otras cosas a la disminución de síntesis de inhibina testicular. Concentraciones elevadas de FSH y de LH plasmáticas, asociadas a valores disminuidos de To, son marcadores de falla testicular primaria en el hombre de edad.

Ha sido sugerida la cuantificación de LH, FSH y TT (o ToBio) para definir los cambios hormonales en la andropausia.

Como ya se mencionó, la To sérica comienza a declinar a mediados o a fines de la 3ª década de vida en el hombre sano. El descenso de To circulante es lineal hasta los 90 años, a razón de 0.4% por año, siendo de 1.2% anual para la concentración de To libre circulante. En varones ambulatorios con enfermedades crónicas (hipertensión, cardiopatía o diabetes) se produce ese mismo descenso asociado a la edad, pero los valores de To estarán 10 a 15% por debajo de los valores observados en hombres de la misma edad. Por otra parte durante el envejecimiento masculino el descenso de To se acompaña de un ascenso de SHBG, lo que determina un nivel de To biodisponible o libre que disminuye en proporción mayor que la observada en la To total. (2)

En el monitoreo del varón bajo tratamiento hormonal de reemplazo, no siempre los niveles de To Bio o ToL reflejan la mejoría clínica del individuo bajo tratamiento. Por ello es más conveniente la medida de TT en lugar de ToBio o libre que dependen de técnicas más complejas y costosas.

La declinación de To en la andropausia resulta a nivel testicular de una disminución en el número de células de Leydig testiculares. Neaves y col demostraron que las células de Leydig testiculares disminuyen en un 44 % en hombres de 50 a 76 años con respecto al número encontrado en varones de 20 a 48 años. (12).

Estas anomalías estructurales están asociadas a una declinación de la función esteroideogénica. La disminución de la producción de esteroides es la consecuencia de una reducción global de la actividad de las enzimas esteroideogénicas, como así también de una reducción de la tasa de transferencia del colesterol a la mitocondria. Más recientemente se confirmó que esa reducción está mediada por una reducción de la expresión de la proteína reguladora StAR y del mRNA de la enzima P450scc. Estas alteraciones de la funcionalidad de las células de Leydig resultan en una respuesta subnormal al estímulo con HCG y un leve incremento en la secreción de LH (13)

Eje adrenal

La Dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (DHEA-S) experimentan un descenso significativo con la edad. Los mecanismos específicos responsables de estas modificaciones son poco claros. Se ha propuesto que con la edad se produce una reducción generalizada de la actividad de 17-20 liasa del CYP17.(15). Otras observaciones adjudican estos cambios a un incremento en la actividad de 3β hidroxil esteroide dehidrogenasa, lo cual podría dar lugar a una más eficiente producción de esteroides Δ4, incluyendo Cortisol (16). Las modificaciones de DHEA y DHEAS también podrían deberse a una reducción del citocromo b5, que participa en el transporte de electrones y que tiene una función muy importante en la actividad de la 17,20 liasa.

El receptor responsable para la acción directa de DHEAS es aún desconocido. No se conocen receptores para estos esteroides, siendo principalmente considerados como esteroides intermediarios en la síntesis de esteroides sexuales (andrógenos y estrógenos). También actúan como esteroides neuroactivos, que se sintetizan en el tejido nervioso, a partir de la pregnenolona, habiéndose encontrado acumulación en

el cerebro, principalmente como sulfato y ésteres.

Entre los 20-30 años la DHEA alcanza los niveles máximos, a los 40 años el descenso es de aproximadamente 40% y, entre los 50-60 años, los niveles son un 74% del observado en el adulto joven. Luego de los 60 años los cambios son menores. Es un excelente marcador de la edad del individuo, pero tiene una vida media muy corta (15-30 min) por lo que es de elección determinar los valores de DHEA-S plasmáticos que tiene mayor vida media y menor variación diurna.

La DHEA-S también disminuye con la edad, siendo los valores circulantes a los 70-80 años el 74-80% respecto a los valores periféricos entre los 20-30 años (17) (18). Los niveles de DHEA-S en plasma varían para cada individuo de la misma edad, esta variación está dada genéticamente.

Eje somatotrófico

A partir de la tercera década de vida, la hormona de crecimiento o somatotrofina (GH) disminuye 14% por década con la edad y esta disminución está asociada con el descenso de IGF-I (19). Los cambios corporales que ocurren con la edad del individuo: disminución de masa muscular por disminución de síntesis de proteínas musculares, aumento de masa grasa abdominal y acumulación de grasa en tejidos no adiposos y pérdida de masa ósea, están íntimamente relacionados al descenso de IGF1 (20).

El término "somatopausia" indica un nexo entre la declinación de GH y de IGF-I con la edad avanzada y estos cambios corporales mencionados, que caracterizan al envejecimiento. La actividad física es un importante regulador de la actividad del eje somatotrófico, pero en la vejez la respuesta de GH al ejercicio aeróbico está reducida (21). Se ha propuesto que la disminución de GH relacionada a la edad es el resultado de un descenso en la estimulación por GHRH y un incremento en la inhibición hipotalámica por somatostatina.(22).

En los pacientes añosos en los que se sospecha insuficiencia de hormona de crecimiento, los pulsos de GH en 24 hs. y las determinaciones plasmáticas de IgF1 e IgFBP3, pueden resultar poco discriminativas, por lo tanto el test de

estimulación con arginina es la alternativa indicada para evaluar el estado del eje, particularmente en aquellos individuos con deficiencia pituitaria previa. El test de arginina resulta más apropiado que la hipoglucemia insulínica debido a la alta incidencia de infarto de miocardio en la población añosa.

Eje tiroideo

La literatura internacional describe en el individuo de edad avanzada una reducción de la actividad de eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo asociado a una adaptación en la producción de las hormonas tiroideas. Ha sido reportada la reducción de la conversión periférica de la hormona tiroxina (T4) como mecanismo compensatorio que equilibra su menor producción por la glándula tiroidea, manteniéndose las concentraciones libres de las hormonas tiroideas (T3 y T4) en el rango del adulto joven. La progresiva reducción de la actividad de la glándula tiroidea podría ser explicada como una adaptación al nuevo ritmo metabólico asociado a una reducción en la secreción de TSH y menor masa corporal en el varón añoso.(23)(24). A pesar de las posibles diferencias en TSH y hormonas tiroideas observadas entre jóvenes y adultos, no es necesario establecer rangos de referencia diferentes para cada edad.

Metabolismo óseo

La disminución de la masa ósea asociada con la edad avanzada es el resultado de una serie de cambios que se producen con el envejecimiento. La absorción y el transporte de calcio en la mucosa intestinal disminuyen como así también la ingesta de calcio por el individuo. Esto se ve agravado por disminución de la concentración de 1,25 dihidroxi vitamina D (1,25 di OH vit D) debido a una disminución de la actividad enzimática de 1 α hidroxilasa renal que cataliza la conversión de 25 hidroxil vitamina D (25 OH vit D) en 1,25 diOH VIT D (metabolito activo en la absorción de calcio). Además, la concentración de 25 OH vit D está disminuida en el individuo añoso debido a menor exposición al sol y menor actividad física. (19)

Bibliografía

1. Vance ML. Andropause. GH & IGF Res 2003; 13:S90-S92.
2. Harman M, Metter J, Tobin J, Pearson J, Blackman M. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:724-731
3. Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot M-C, Mathieu E, Queyrel N, Lacroix I, Osmia-Delpero C, Boudou P. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men. Women and children. Clin Chem 2003; 49:1381-1395.
4. Wang C, Cattlin D, Demers L, Starcevic B, Swerdloff S. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:534-543
5. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman J. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:3666-3672.
6. Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmilo G, Schonfeld D, Neubauer G, Klibansky A. Measurements of free testosterone in normal women with androgen deficiency. Comparison of methods. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:525-533
7. Ferreira L, Mesch V, Sciarretta L, Castillo C, Benencia H. Comparación de métodos para medición de testosterona libre y biodisponible en suero de hombres. Rev Arg Endocrinol Metab 2002; 39:139-146.
8. Matsumoto A, Bremner W. Editorial: Serum Testosterone Assay-Accuracy Matters. J Clin Endocrinol 2004;89:520-524
9. Araujo A, O'Donnell A, Brambilla D, Simpson W, Longcope C, Matsumoto A, McKinlay J. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts aging study. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5920-5926
10. Kaufman J, Deslypere J, Giri M, Vermeulen A. Neuroendocrine regulation of pulsatile luteinizing hormone secretion in elderly men. J Ster Biochem Mol Biol 1990; 37:421-430
11. Gapstur SM, Gann PH, Cop P, Colangelo L, Longcope C, Liu K. Serum androgen concentration in young men: a longitudinal analysis of associations with age, obesity, and race. The CARDIA male hormone study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000;11:1041-1047
12. Neaves W, Jonson L, Porter J, Parker C Jr, Petty C. Leydig cell numbers, daily sperm production and serum gonadotropic levels in aging men. J Clin Endocrinol Metab 1984; 59:756-63
13. Elin R, Winters S. Current controversies in testosterone testing: aging and obesity Clin Lab Med 2004; 24:119-139
14. Mazzeo R, Rajkumar C, Jennings G, Esler M. Norepinephrine spillover at rest and during submaximal exercise in young and old subjects. J Appl Physiol 1997;82:1869-74.

15. Liu C, Laughlin G, Fisher U, Yen SS. Marked attenuation of ultradian and circadian rhythms of dehydroepiandrosterone in post-menopausal women: evidence for reduced 17,20-desmolase enzymatic activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:900-6
16. Nestler J, McClanahan M, Clore J, Blackard W. Insulin inhibits adrenal 17,20-lyase activity in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:362-367
17. Parker CR Jr. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate production in the human adrenal gland during development and aging. *Steroids* 1999;64:640-647
18. Moffat S, Zonderman A, Mitchell Harman S, Kawas C, Resnick S. The relationship between longitudinal declines in dehydroepiandrosterone sulfate concentrations and cognitive performance in older men. *Arch Intern Med* 2000; 160:2193-2198
19. Legrain S, Giraud L. Pharmacology and Therapeutic Effects of Dehydroepiandrosterone in Older Subjects. *Drugs Aging*. 2003;20: 949-967
20. Perry H. The Endocrinology of Aging. *Clin Chem* 1999; 45:8(B):1369-1376

21. Orrego J, Dimaraki E, Symons K, Barkan AL. Physiological testosterone replenishment in healthy elderly men does not normalize pituitary growth hormone output: evidence against the connection between senile hypogonadism and somatopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:3255-3260.
22. Lanfranco F, Gianotti L, Giordano R, Pellegrini M, Maccario M, Arvat E. Ageing, Growth Hormone and Physical Performance. *Endocrinol Invest*. 2003; 26:861-72
23. Woller M, Everson-Binotto G, Nichols E, Acheson A, Keen K, Bowers C, Terasawa E. Aging-related changes in release of growth hormone and luteinizing hormone in female rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:5160-7.
24. Messina G, Viceconti N, Trinti B. Variation in the anatomy and physiology of the thyroid gland in old age. *Recenti Prog Med* 1997; 88:281-6
25. Ichikawa K, Kaneko T, Suzuki S, Komatsu M, Yamauchi K, Aizawa T, Hashizume K. Aging and Hashimoto thyroiditis. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. 1998; 35:771-6

Andrógenos y Síndrome Metabólico

Levalle Oscar, Berg Gabriela, Schreier Laura, Aszpis Sergio, Scazzioti Alejandra

Distintos estudios poblacionales demostraron correlaciones estadísticamente significativas entre los niveles plasmáticos de testosterona y la distribución del tejido adiposo, la sensibilidad a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y el sistema hemostático entre otros. Todos estos factores de riesgo cardiovascular impactan sobre la función endotelial.

Se debe tener en cuenta que el efecto de la testosterona varía según el sexo a considerar. En el hombre normal, los niveles plasmáticos de testosterona correlacionan directamente con el colesterol- HDL (C-HDL), e inversamente con triglicéridos, colesterol-LDL (C-LDL), fibrinógeno y el inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1). Además, los niveles de testosterona correlacionan inversamente con el índice de la masa corporal (BMI), la circunferencia de la cintura y/o índice cintura /cadera, acumulación de grasa visceral, niveles de insulina y ácidos grasos libres. Se postula que en el hombre, el nivel bajo de testosterona constituye un componente del síndrome metabólico.

El nivel plasmático de las lipoproteínas se debe, en gran parte, a la actividad de la enzima lipasa hepática, la cual se encuentra regulada por la acción de diversas hormonas: así como los estrógenos la inhiben, los andrógenos y la insulina la activan; esto explica en parte la menor concentración de HDL en el hombre con respecto a la mujer.

En el tejido adiposo abdominal, la testosterona regula el depósito de triglicéridos a través de las enzimas lipoproteína lipasa y lipasa hormona sensible.

Si bien la testosterona tiene una acción anti-coaguladora y pro-fibrinolítica, por disminución del fibrinógeno y del PAI-1, también tiene un efecto pro-agregante plaquetario por disminución de la actividad de la ciclooxigenasa.

Es bien sabido que la testosterona disminuye con el aumento de la edad, induciendo, en mayor o menor grado, cambios en la sensibilidad de la insulina y en el depósito de grasa. La obesidad, principalmente abdominal, cursa con bajos niveles de testosterona. Paralelamente, la hiperinsulinemia se asocia con una disminución de la producción de SHBG que condiciona el descenso plasmático de testosterona total. Dado que en condiciones de eugonadismo, la testosterona estimula la lipasa hormona sensible, su descenso favorece la

acumulación de tejido adiposo.

Aún se discute si el hipogonadismo condiciona la insulino-resistencia y la obesidad abdominal o si estas favorecen la disminución de testosterona. De todos modos, la insulino-resistencia conduce a un aumento de factores de riesgo como la hipertrigliceridemia, el descenso de HDL, predominio de LDL pequeñas y densas, sin grandes variaciones en la concentración de C-LDL. A estos factores lipoproteicos se suman, la intolerancia a los hidratos de carbono, la hipertensión arterial y un estado pro-coagulador y anti-fibrinolítico.

Impacto de la administración de Testosterona

Los estudios clínicos en general demuestran que los efectos de la testosterona exógena sobre los factores de riesgo cardiovascular difieren considerablemente según la dosis, la vía de administración, la duración del tratamiento, así como según la edad y las condiciones del paciente. Los hallazgos más frecuentemente observados son el descenso de C-HDL, un leve descenso del C-LDL que mantendría estable la relación entre ambos y la mejoría del cuadro de insulino-resistencia que conduce a un descenso en los triglicéridos y la masa grasa visceral.

Otros efectos menos marcados de la androgenoterapia son la disminución de la lipoproteína aterotrombótica Lp(a) y del fibrinógeno

Según las evidencias actuales, la androgenoterapia puede ejercer efectos beneficiosos o deletéreos sobre varios factores implicados en la patogénesis de la aterosclerosis; por lo tanto, es prematura su indicación para la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

Recomendaciones Diagnósticas

En base a lo mencionado previamente, se considera oportuno evaluar en el varón andropáusico los siguientes parámetros:

- Clínicos

- Antropométricos
 - Peso
 - Talla
 - BMI
 - Circunferencia cintura

Antropométricos (continuación)
Índice cintura-cadera
Medición de la TA

- Bioquímicos Generales

Glucemia
Triglicéridos (TG)
Colesterol Total
C-HDL
C-LDL
Relación TG / C-HDL, como indicador de insulino-resistencia.

En base a la medida de la cintura, la PA sistólica y diastólica, la glucemia, la trigliceridemia y el C-HDL se puede determinar la presencia de síndrome metabólico según las pautas del ATP-III cuando por lo menos 3 de dichos parámetros se encuentren alterados (ver Tabla adjunta).

- Bioquímicos Especiales

Para evaluar el grado de insulino-resistencia y control evolutivo del paciente se podrá acudir a los siguientes indicadores:

Curva de Tolerancia oral a la Glucosa
Insulinemia

Relación Glucemia / Insulinemia
HOMA

Otros marcadores de riesgo cardiovascular:
Apo B (indicador de LDL pequeña y densa)
Fibrinógeno
PAI-1

Recomendaciones Terapéuticas

1. Reducción de peso en el sobrepeso/obesidad *
2. Supresión del tabaco *
3. Actividad física *
4. Corrección de la dislipemia: dieta, tratamiento con estatinas y/o fibratos
5. Insulinosensibilizadores (metformina, tiazolidinodionas)
6. Antiagregante plaquetario: aspirina *
7. Terapia de reemplazo hormonal **

* Estas opciones también resultan útiles en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

** Los niveles infra y suprafisiológicos de la testosterona inducen efectos metabólicos nocivos. Por lo tanto, se aconseja reemplazar el déficit hormonal con formas farmacéuticas que logren mantener niveles fisiológicos de la hormona.

FACTOR DE RIESGO	NIVEL DE DEFINICION
Obesidad Abdominal (circunferencia de cintura) Hombres	> 102 cm
Triglicéridos	> 150 mg/dl
Col-HDL Hombres	< 40 mg/dl
Presión Arterial	> 130/85 mmHg
Glucemia basal	> 110 mg/dl

Tabla: Definición de Síndrome Metabólico según el Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) JAMA 2001;285:2486-97.

Rol de los andrógenos en la sexualidad del varón

Luis Finger, Susana Llesuy, Alberto Nagelberg, Claudio Terradas

Los andrógenos son necesarios para el desarrollo y mantenimiento de los caracteres sexuales masculinos y del aparato genital (próstata, vesículas seminales, pene, escroto), músculo esquelético, distribución de grasa corporal y regulación de masa ósea. Son asimismo necesarios para el mantenimiento del deseo sexual, la función eréctil y la eyaculación.

Se ha establecido su influencia sobre la frecuencia de la actividad sexual (1), la rigidez de las erecciones peneanas nocturnas (2), las erecciones por estímulo sexual, la intensidad del orgasmo y de la satisfacción sexual.

El umbral mínimo de testosterona necesario para la actividad sexual no ha podido ser determinado. Cada persona tiene un nivel mínimo de testosterona por debajo del cual pueden aparecer síntomas de deficiencia androgénica (3).

A nivel peneano se ha descrito una acción positiva sobre su ultraestructura que involucra el aumento de la concentración de óxido nítrico mediado por la estimulación de la óxido nítrico sintetasa por lo que se postula a los andrógenos

como un factor importante en la modulación de la erección peneana a través de este mecanismo; el mantenimiento del grosor de la túnica albugínea y la distribución de las fibras elásticas (4).

Se sabe que los andrógenos son fundamentales para la función sexual en los hombres de cualquier edad. La relación entre los niveles androgénicos y la declinación sexual relacionada con la edad es sumamente compleja ya que la sexualidad en el varón añoso está afectada por muchos factores que incluyen la disminución fisiológica de los niveles hormonales, factores psicosociales y enfermedades orgánicas que son frecuentes en este grupo etáreo.

La actividad sexual puede incrementar los niveles de testosterona (5), así como la disfunción eréctil puede desencadenar disminución de los niveles de andrógenos séricos.

Se deben tener en cuenta los cambios que se producen en los hombres sanos al envejecer:

- Tardan mas en alcanzar la erección.

- Requieren mayor estímulo para lograr igual respuesta.
- La erección completa no es tan firme como en el pasado.
- La necesidad de eyacular no es tan imprescindible como en los jóvenes y en ocasiones no experimentan el deseo de tener un orgasmo.
- La potencia de la eyacuación no es tan pronunciada y expulsan una menor cantidad de esperma.
- El deseo y la frecuencia masturbatoria pueden disminuir.
- El periodo refractario aumenta con la edad.

El hipogonadismo como causa de la disfunción sexual eréctil a cualquier edad varía según las series entre el 10 % (6) y el 36 %. Las cifras mayores fueron registradas en clínicas o centros especializados en endocrinología (7).

A pesar de la discordancia entre las cifras resulta importante incluir la valoración del estado androgénico en el varón con disfunción sexual eréctil, dado que el hipogonadismo es un factor de riesgo reconocido de esta patología.

La evaluación básica del varón andropáusico con disfunción sexual debe incluir la realización de una historia psicosocial, sexual y médica, examen físico y exámenes específicos de laboratorio hormonal y de los factores de riesgo, que incluyen diabetes, dislipemias e insuficiencia renal.

El estudio hormonal debe incluir determinación de testosterona total y biodisponible. La testosterona biodisponible resulta más eficiente para detectar hipotestosteronemia en varones añosos con síntomas de disfunción sexual (8). De acuerdo al caso pueden ser necesarios el test de drogas vasoactivas, el doppler peneano dinámico y el monitoreo de tumescencia y rigidez peneana nocturna computarizada.

Ante el hallazgo de hipotestosteronemia se deben considerar otros factores que afectan los niveles de T tales como la obesidad, el hiperinsulinismo secundario a la insulina resistencia, diabetes mellitus tipo 2 (9).

La depresión endógena (10), el estrés físico, el estrés psíquico y las enfermedades crónicas incluyendo SIDA (11), la hiperprolactinemia y ciertos fármacos (espironolactona, ciproterona, flutamida, agonistas estrogénicos, esteroides anabólicos, digoxina, ketoconazol, leuprolide, ciclofosfamida).

Uno de los problemas más devastadores que afectan a los hombres en la mediana edad es la incapacidad para alcanzar y mantener una erección que les permita asegurar un rendimiento satisfactorio en sus relaciones sexuales.

Para el tratamiento de la disfunción sexual en el andropáusico se deben considerar cambios en el estilo de vida (evitar el tabaquismo, realizar actividad física,) cambios en la medicación que afecte la sexualidad, aceptar asesoramiento psicológico.

La terapia de reemplazo hormonal puede mejorar la disfunción sexual por sí sola o asociada a otros fármacos tales como los inhibidores de la fosfodiesterasa o las drogas vasoactivas (12). Una vez establecida la deficiencia androgénica en el varón añoso con disfunción sexual se evaluará el tratamiento de reemplazo hormonal, en aquellos pacientes que no presenten contraindicaciones para su empleo.

Son contraindicaciones absolutas:

- Cáncer de próstata.
- Cáncer de mama.
- Hiperplasia prostática benigna descompensada.
- Apnea de sueño.
- Insuficiencia cardíaca descompensada.

Son contraindicaciones relativas:

- Hematocrito superior al 50 %.
- Enfermedad hepática o renal.
- Hipertrofia prostática benigna moderada con síntomas urinarios obstructivos.

Existen diferentes vías de administración de testosterona para el reemplazo hormonal: oral, intramuscular, y transdérmica con gel.

La vía oral requiere la administración de varias dosis diarias, y los andrógenos 17 alquilados pueden ocasionar hepatotoxicidad.

La administración de testosterona de depósito vía intramuscular puede provocar niveles séricos suprafisiológicos hacia las 72 horas, y un descenso que puede llegar a ser subnormal, con reaparición de la sintomatología clínica.

La administración diaria matinal del gel de testosterona semeja el ritmo circadiano, permitiendo obtener niveles estables a lo largo del tratamiento.

Se debe efectuar el seguimiento de estos pacientes, que incluye la evaluación periódica de la respuesta clínica y sexológica, control de los parámetros de laboratorio (PSA, testosterona total y biodisponible, hematocrito y lipidograma) y control prostático.

Tanto la indicación como el seguimiento de estos pacientes debe estar a cargo de médicos con entrenamiento en esta patología.

Oxido nítrico y su función como neurotransmisor relacionado a la respuesta vascular

Antes de 1990 el mecanismo fisiológico mediante el cual la estimulación nerviosa promueve la estimulación eréctil era desconocido. Es en la década del 90 donde se empieza a estudiar la acción del NO y su función en la erección.

El NO es sintetizado a partir de la L-arginina por medio de la enzima oxido nítrico sintasa (NOS). El NO cumple muchas funciones biológicas y es por ello que puede ser producido en el tejido neuronal por medio de enzima oxido nítrico sintasa neuronal (n-NOS), también se produce en el endotelio por medio de la oxido nítrico sintasa endotelial (e-NOS). Se ha descrito una oxido nítrico sintasa insucible (i-NOS) que se ve estimulada principalmente en los procesos inflamatorios.

Actualmente se implica a los andrógenos gonadales como moduladores de la erección peniana a través de la regulación local de la secreción de NO. Recientes estudios implican a la dihidrotestosterona como un modulador local de la vía del NO-cGMP.

El NO producido por las células endoteliales y por la neuronas parasimpáticas no colinérgicas, difunde a las células

adyacentes del músculo liso, activando la guanilato ciclasa aumentando la formación de cGMP. Este compuesto es el mayor efector intracelular en la relajación del músculo liso vía

la cascada de la protein kinasa, todas éstas generan una concentración de calcio intracelular disminuidas.

Bibliografía

1. Schiavi RG. *Androgens and sexual function in men: Androgens and the aging male*, The Partenón Publishing Group, London, 1966, 111-125
2. Terradas C, Nagelberg A, Aszpis S, Mormandi E, Levalle O: *Comparison of Testosterone serum level and nocturnal penile tumescence and rigidity in erectile dysfunction*. *Int. J. Androl*. 20:69,1997
3. Kelleher S, Conway A, Handelsman D. *Blood Testosterone Threshold for androgen Deficiency Symptoms*. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3813- 3817 AÑO
4. Zhou-Jun S, Xie-Lai Z, Ying-Li L, Zhao-Dian C: *Effect of androgen deprivation on penile ultrastructure*. *Asian J Androl* 2003 Mar; 1:33-36
5. Stoleru S, Ennagi A, Cournot A, Spira A.: *LH pulsatile secretion and testosterone blood levels are influenced by sexual arousal in human males*, *Psychoneuroendocrinology* 1993 18: 205-218
6. Feldman H, Goldstein I, Hadzichristou D, et al. *Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study*. *J.Urol* 1994; 151:54-61.
7. Guay A, Jacobson J, Perez J, Hodge M. *Clomiphene increases free testosterone levels in men with both secondary hypogonadism and erectile dysfunction: Who does and does not benefit ?*. *Int J. Impot Res*. 15:156-165, 2003.
8. Levalle O, Nagelberg A, Terradas C, Otero P, Mormandi E, Aszpis S: *Bioavailable testosterone is a better predictor than total testosterone of androgenic deficiency in erectile dysfunction*. *Int. J. Androl* 20: 68-72, 1997
9. Vermeulen A, Kaufmann J, Giaguli B: *Influence of some biological indices on sex hormone binding globulin and androgen levels in aging and obese males*. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1921-7, 1996.
10. Barrett-Connor, Von Müllen D, Kritz D: *Bioavailable testosterone and depressed mood in older men*. *J Clin Endocrinol Metab* 84:573-7, 1999
11. Turner H, Wass J: *Gonadal function in men with chronic illness*. *Clin Endocrinol* 47:379-401, 1997
12. Shabsigh R, Kaufman J, Steidle J, Padma, Nathan H. *Testosterone replacement therapy with testosterone gel 1 % converts sildenafil non responders to responders in men with erectile dysfunction and hypogonadism who failed prior sildenafil therapy*. *J. Urol* 169: 247-251, 2003.

Modificaciones debidas al envejecimiento y/o andropausia sobre la glándula prostática

Carlos García, Marcelo Rodríguez

A partir de los 50 años se producen en la próstata una serie de fenómenos anatomofisiológicos dependientes del tenor de andrógenos circulantes que determinan las alteraciones obstructivas infravesicales en este periodo de la vida del varón y que corresponden a dos procesos diferenciados:

a) *Hipertrofia de la Zona transicional, que es la más cercana a la uretra y que da lugar a la aparición de los Adenomas*

b) *Alteraciones de la Zona periférica, que es la mas cercana a la cápsula y que da lugar a la aparición de l carcinoma prostático*

Control prostático bajo Androgenoterapia:

Durante la sustitución hormonal que se efectúa en todos los casos que fuera necesario ante la presencia de un varón andropáusico, es indispensable realizar los controles prostáticos básicos en lo que se refiere a la hiperplasia benigna, mediante la realización de ecografías transrectales y/o vesico-prostáticas, con determinación del residuo

postmiccional y de las atipias prostáticas mediante la determinación sérica del antígeno prostático total y su fracción libre.

Métodos de Screening para detectar el estado prostático:

De acuerdo a la sistematización actual la evaluación (Gold Standard) recomendada por la casi totalidad de las sociedades de urología del mundo, constan de 3 elementos de juicio a saber:

a) *Examen digital rectal*

b) *Ecografía prostática transrectal*

c) *Determinación sérica del Antígeno Prostático Específico, en sus versiones total y libre y la relación porcentual entre ambos.*

Se aconsejan estos controles cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y luego cada 6 meses el segundo año, comenzando a partir de los 50 años.

Bibliografía

1. Slater S, Oliver R. Testosterone its role in development of prostate cancer and potencial risk from us hormone replacement therapy. *Drugs aging* 2000.
2. Arrondo J. Andropausia, ¿un síndrome que se debe tratar?. *Rev Androl Española*, 2004.
3. Douglas T, Connelly R, McLeod D, et al.: Effect of exogenous testosterone replacement on prostate specific androgen and prostate-specific membrane androgen levels in hipogonadal men. *J Surg Oncol* 246, 1995.
8. Tenover J. Androgen deficiency in aging male. VI International Congress of Andrology, Salzburg, May 1997.
9. Curran M, Bihrlle W III. Dramatic rise in prostate-specific antigen after androgen replacement in a hypogonadal man with occult adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 423, 1999.
10. Behre H, Bohmeyer J, Nieschlag E. Prostate volume in treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin Endocrinol* 341, 1994.
11. Meikle W, Stephenson R, Lewis C, et al. Effects of age and sex hormones on transition and peripheral zone volumes of prostate and bening prostatic hyperplasia in twins. *J Clin Endocrinol Metab* 571, 1997.

Revista Argentina de Andrología

Reglamento de Publicaciones

Publicaciones

Los trabajos deberán ser enviados por correo electrónico al director de la Revista Argentina de Urología, **Dr. Marcelo Rodríguez Peña**.

E-mail: saa@saa.org.ar

La revista se reserva el derecho de rechazar los originales que no considere apropiados, así como sugerir modificaciones cuando el Comité Editorial lo considere necesario.

Los trabajos no deberán haber sido publicados anteriormente ni presentados simultáneamente a otra publicación.

Los trabajos enviados a la Revista Argentina de Andrología deberán ser redactados y estructurados de acuerdo con las normas internacionales para presentación de artículos científicos establecida en el Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals que se pueden consultar en la siguiente dirección: www.icmje.org

El trabajo se presentará en formato WORD, usar fuente Arial tamaño 12.

Formato

→ **En la 1ª página constará:** Título del trabajo en castellano y en inglés, nombres y apellidos completos de los autores, institución donde fuera realizado el trabajo, localidad y país. Si desea hacer mención de los cargos que desempeñan los autores, se hará una referencia a pie de página. El primer autor será considerado el autor responsable, por lo cual debe adjuntar dirección, teléfono, e-mail y fax si los hubiere. El autor responsable será el interlocutor válido entre el Comité Editorial y los miembros del trabajo. Los autores son responsables exclusivos de todas las opiniones, conclusiones y métodos que presenten sus escritos.

→ **La 2ª página** incluirá el resumen del trabajo y las palabras clave en castellano. El resumen constará de las siguientes partes: **Introducción/Objetivo, Material y Método, Resultados y Conclusiones** y no excederá de las 300 palabras.

→ Las secciones del trabajo deberán estar estructuradas de la siguiente manera: **Introducción, Material y Método, Resultados, Discusión, Conclusiones**.

→ **Introducción:** Brindará el contexto del problema, su naturaleza y significancia. Deberá expresar claramente el objetivo e hipótesis del trabajo y un resumen del fundamento lógico del estudio u observación. Se deberán mencionar las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. En la introducción no se deben incluir los resultados ni las conclusiones del trabajo.

→ **Material y Métodos:** Se incluirá sólo la información que estaba disponible al momento de la planificación del estudio. Se deberán detallar las características de los participantes y los criterios de inclusión y exclusión. Deberá proveer las técnicas y los procedimientos seguidos, de tal manera que puedan ser reproducidos. En cuanto al análisis de los datos, se deben mencionar las pruebas estadísticas utilizadas y el programa utilizado a fin de que puedan ser verificados por los lectores.

→ **Resultados:** Estos se deberán presentar con una secuencia lógica dentro del texto, junto con las tablas, figuras o ilustraciones, enfatizando las observaciones más importantes. Los datos organizados en las tablas o ilustraciones no se deberán repetir en el texto, solamente se resaltarán las observaciones importantes.

→ **Discusión:** Se deberá enfatizar los aspectos nuevos e importantes del estudio, sus limitaciones, las conclusiones que deriven de ellos y explorar las implicancias para nuevas investigaciones o su aplicación clínica. No se deberá repetir la información ya ofrecida en la introducción o en los resultados. En estudios experimentales es útil resumir los hallazgos principales, explicar los posibles mecanismos que justifican su aparición y compararlos o contrastarlos con los resultados de otros estudios.

→ **Conclusión:** Deberá estar relacionada con los objetivos del estudio y sólo basada en lo que ha podido ser demostrado.

→ Referencias bibliográficas

- *Bibliografía de Revistas*: Apellidos e iniciales de todos los autores (a partir de tres autores se añadirá "y cols."), título del trabajo en su idioma original, abreviatura de la revista según patrón internacional. Año; número del volumen: primera página y última. Si no conoce la abreviatura exacta de la revista citada consulte la lista de publicaciones periódicas del Index Medicus www.ncbi.nlm.nih.gov/journals.

- *Bibliografía de Libros*: Apellidos e iniciales de todos los autores, título del libro en su idioma original, páginas, editorial, ciudad y año, en ese orden.

→ Figuras. Se enviarán cada una en página aparte, en formato Tiff, con una resolución igual o superior a 300 dpi. La revista se reserva el derecho a rechazar las figuras que no considere de calidad o inapropiadas, así como cuando el trabajo incluya un número excesivo de figuras. Las mismas deberán estar perfectamente numeradas e identificadas y ya posicionadas en el sentido en que han de ser publicadas. Las leyendas de las figuras irán a pie de página.

→ Tablas. Con su título correspondiente se incluirán separadamente, con numeración independiente de las figuras y en caracteres romanos, en formato Tiff, con una resolución igual o superior a 300 dpi.

→ Conflictos de intereses. Deberán ser declarados explícitamente las relaciones comerciales que pudieran existir entre los autores con compañías farmacéuticas u otras empresas involucradas directa o indirectamente con el estudio.

→ Los casos clínicos deben presentarse en forma concisa, tendrán un máximo de 3 ilustraciones, en formato Tiff, con una resolución igual o superior a los 300 dpi, y no se acompañarán de un resumen inicial, guardando la siguiente estructura: La 1a página como se expuso previamente, 2a página: Introducción, Casos Clínicos, Discusión y, en páginas aparte, Bibliografía y las figuras como se expuso en el punto correspondiente. En el caso de contar con más de 3 figuras, deberá estar claramente justificado en el texto el uso de figuras adicionales.

→ En la sección correspondiente a "**imágenes en urología**" se recibirán fotografías que ameriten ser divulgadas. En la primera página se seguirá con el formato previamente descrito, en la segunda página una breve reseña del contexto clínico y las figuras como se aclaró en el punto correspondiente.

→ Revisiones bibliográficas. El director de la Revista Argentina de Andrología elige el tema de la revisión y designa a tal fin un "Editor Invitado" que es el único responsable del contenido de la misma. El Editor invitado elige los autores que colaboran.

→ Los trabajos enviados que no cumplan con los requisitos explicitados anteriormente serán remitidos al autor responsable para su modificación.