

# HIPOGONADISMOS – MENOPAUSIA

## A QUIEN OFRECER TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

Dr. Oscar A. Levalle  
División Endocrinología, Hospital Durand



# DEFICIENCIA ESTROGÉNICA EN MUJERES

- Menopausia fisiológica
- Falla ovárica precoz
- Sind. de Turner
- Castración química o quirúrgica
- Hipogonadismos Hipogonadotróficos
  - S. de Kallmann, Deficiencia aislada de gonadotrofinas
  - Mutación de genes de GnRH y del receptor de GnRH
- Panhipopituitarismo
- Trauma, Tumor o Cirugía Hipotálamo-Hipofisaria
- Aracnoidecele, Quiste aracnoideo
- Infección, Enf. Granulomatosa/Autoinmune Hipofisaria

# TRATAMIENTO ESTROGÉNICO EN LA PREMENOPAUSIA

## ■ OBJETIVOS

- remedar los cambios fisiológicos
- permitir el crecimiento normal
- inducir y mantener el sangrado periódico
- favorecer la maduración ósea y el logro del pico de masa ósea
- iniciar y mantener el crecimiento de las células cerebrales
- permitir el bienestar psicosexual

# TRATAMIENTO ESTROGÉNICO EN LA POST MENOPAUSIA

## ■ INDICACIONES

- Síntomas y signos vasomotores severos
- Síntomas y signos de atrofia vulvar o vaginal moderados a severos (sequedad, prurito, quemazón)
- Trastornos crónicos de la vía urinaria
- Prevención o tratamiento de la osteoporosis

# TRATAMIENTO DE REEMPLAZO EN MUJERES

- Estrógenos conjugados equinos (0.3 to 0.625 mg/día)
  - 17 $\beta$ -estradiol micronizado (0.5 to 1 mg/día)
  - Estradiol transdérmico (14 a 100  $\mu$ g/día)
  - Etilnil estradiol (0.01 a 0.02 mg/día)
  - Preparaciones estrogénicas vaginales
- 
- Medroxiprogesterona acetato (2.5-5 mg/día/10 días al mes)
  - Progesterona micronizada (100-200 mg/día/10 días al mes)
  - Noretindrona (0.35-5 mg/día/10 días al mes)
  - Levonorgestrel (0.075 mg/día)

# Alternativa a estrógenos para síntomas vasomotores

- Modificaciones en el estilo de vida
- Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina:
  - Fluoxetina / Paroxetina – Reducción 50% vs Placebo 36%
  - Venlafaxina - Reducción 61% vs Placebo 27%
- Progestágenos
  - Tibolona 1,25 a 2,5 mg/día
  - Megestrol 20 mg dos veces/día – Reducción 85% vs Placebo 21%
  - Medroxiprogesterona 20 mg/día – Reducción 73% vs Placebo 26%
  - Progesterona transdérm 20 mg/día - Reducción 83% vs Placebo 19%

# Alternativa a estrógenos para síntomas vasomotores

- Bloqueantes centrales alfa-adrenérgicos
  - Clonidina 0.1 mg/día - Reducción 38-78% vs Placebo 24-50%
- Antagonistas dopaminérgicos
  - Veralipride – Respuesta en 60-80%
- Otros
  - Gabapentin 900 mg/día - Reducción 45% vs Placebo 29%
- Fitoestrógenos
  - Soja – Reducción 30% al 45% vs Placebo 30-40%

# CONTRAINDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO ESTROGÉNICO

- Cáncer de mama actual, pasado o por sospecha
- Sospecha de malignidad estrógeno-sensible
- Hemorragia genital sin diagnóstico
- Hiperplasia endometrial no tratada
- Tromboembolismo venoso actual o pasado
- Tromboembolia arterial activa o pasada
- Hipertensión arterial no tratada
- Hepatopatía activa



# REEMPLAZO ANDROGÉNICO

---

EN VARONES JÓVENES

Y

EN HOMBRES MAYORES

# Acciones de la testosterona

## Piel

Crecimiento del vello  
Producción sebácea

## Músculo

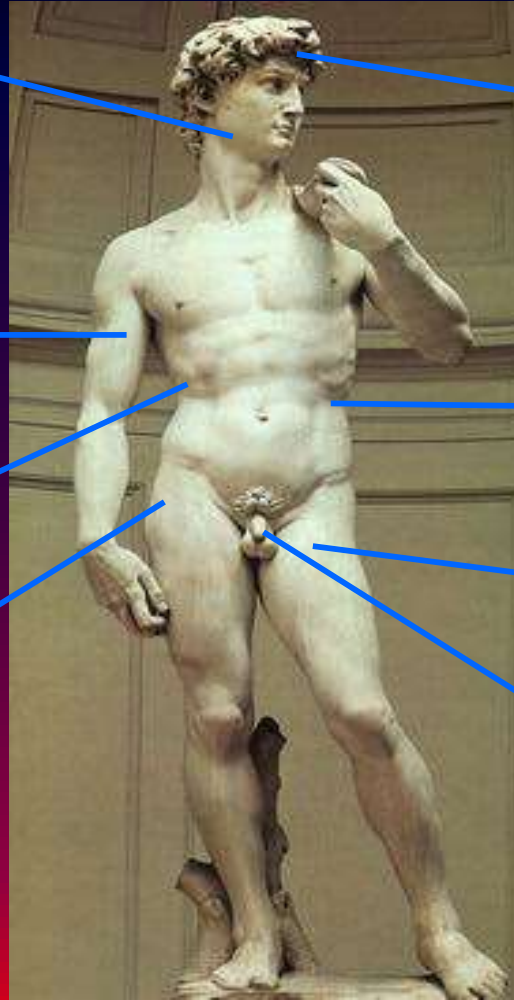
Incremento de  
fuerza y volumen

## Hígado

Síntesis de proteínas

## Médula ósea

Estímulo cél. pluripotenciales



## SNC

Libido - Humor  
Concentración y memoria

## Riñon

Estimula eritropoyetina

## Hueso

osteosíntesis

## Órganos sexuales masculinos

Crecimiento organos sexuales,  
espermatogénesis,  
crecimiento prostático

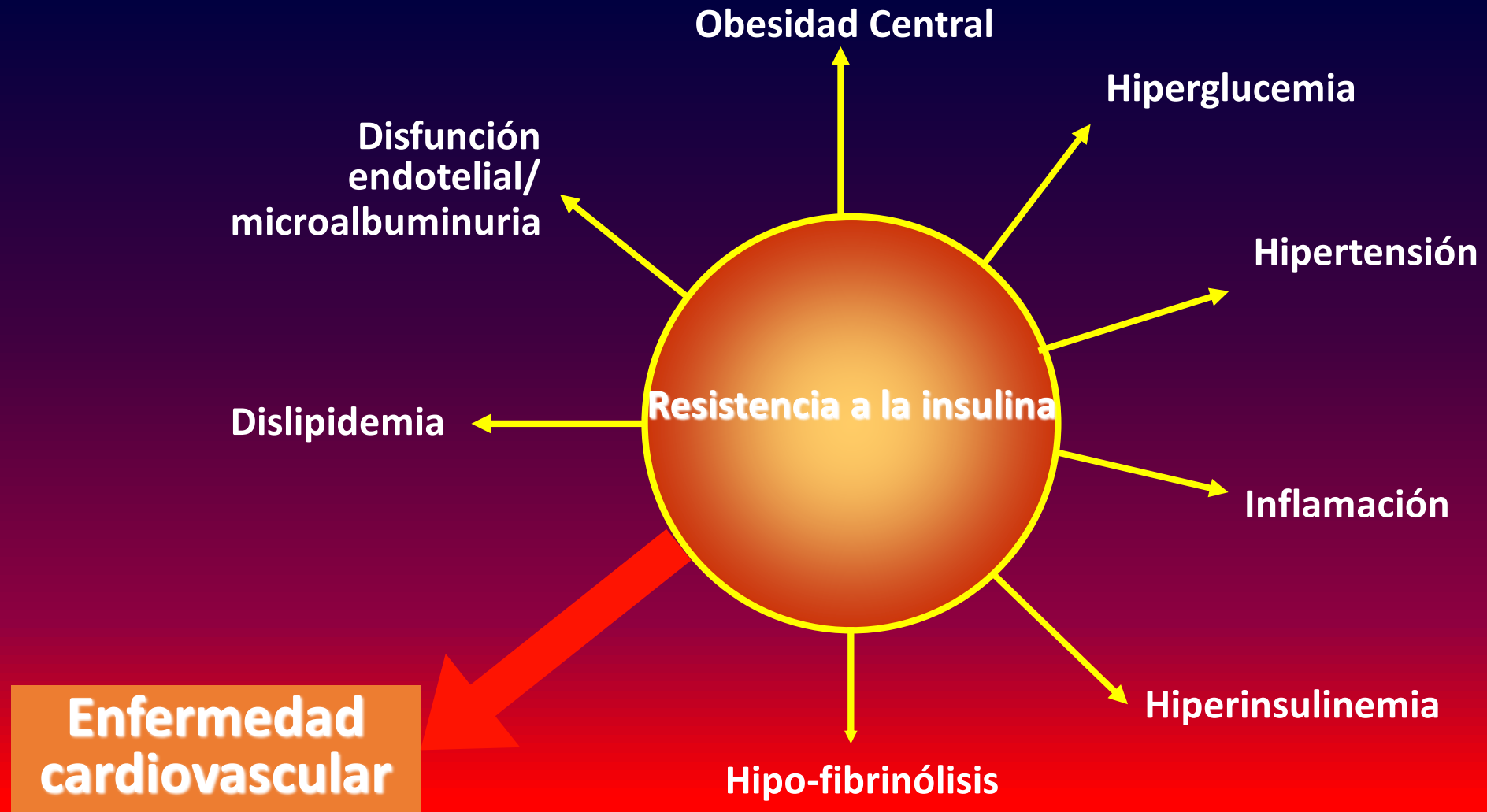
# HIPOGONADISMO MASCULINO

- HIPOGONADISMO PRIMARIO
  - Síndrome de Klinefelter (Clásico y variantes)
  - S. de Bonnevie-Ulrich, S. de Noonan
  - Distrofia miotónica
  - Anorquia
  - Castración (Torsión, Cirugía, Trauma)
  - Infecciones, Tóxicos, Radiaciones, Drogas
  - Andropausia

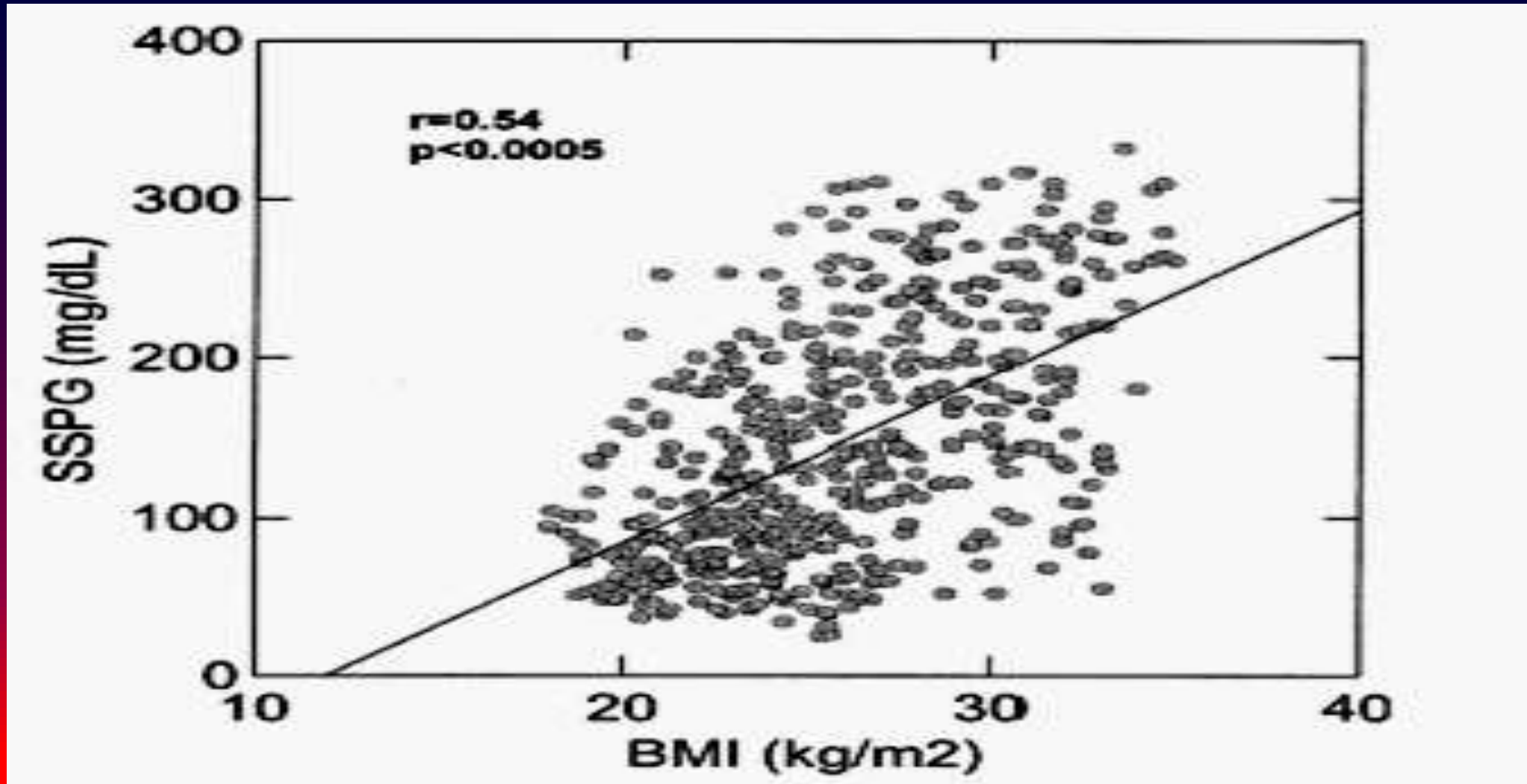
# HIPOGONADISMO MASCULINO

- HIPOGONADISMO SECUNDARIO
  - ▶ Síndrome de Kallmann, Deficiencia aislada de gonadotrofinas
  - ▶ Mutación de genes de GnRH y del receptor de GnRH
  - ▶ Pan-hipopituitarismo
  - ▶ Trauma, Tumor o Cirugía Hipotálamo-Hipofisaria
  - ▶ Aracnoidocele, Quiste aracnoideo
  - ▶ Infección, Enf. Granulomatosa/Autoinmune
  - ▶ Pubertad retrasada
  - ▶ Andropausia

# Interrelación entre Aterosclerosis y Resistencia a la Insulina



# Relationship between BMI and insulin-sensitivity in 465 healthy men



# ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

## EPIDEMIOLOGIA

- Mujer premenopáusica:
  - MENOR incidencia de ECV que el varón
- Mujer postmenopáusica:
  - IGUAL incidencia de ECV que el varón
- Varón:
  - 2 a 5 veces MAS riesgo de muerte por ECV que mujer premenopáusica

# Distribución del Tej Adiposo Blanco

Dos subtipos

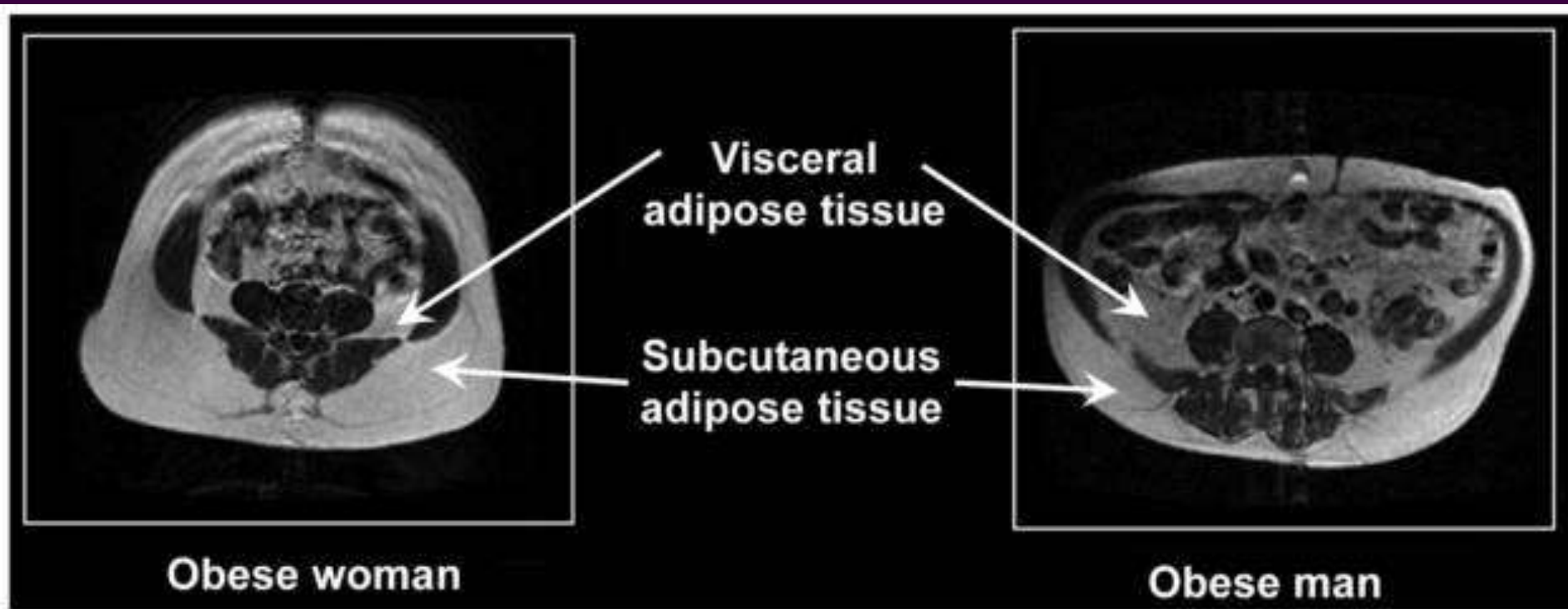
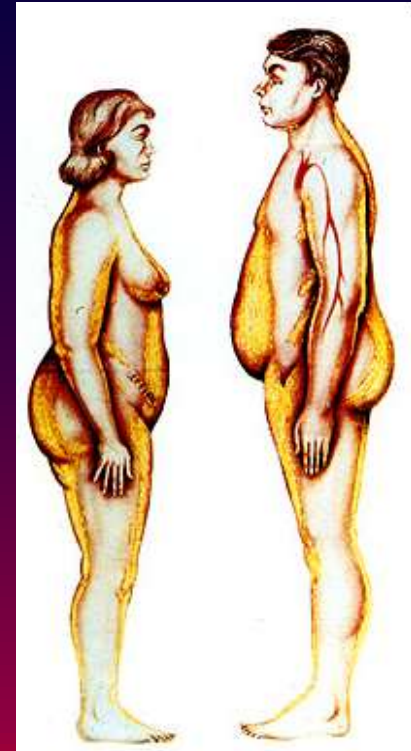
- Subcutáneo: probables acciones protectoras
- Intra-abdominal o visceral: incrementa riesgo CV y de complicaciones metabólicas



# Distribución del Tej Adiposo Blanco

## El TAB es sexo específico:

- En obesos, diferente distribución en hombres y mujeres



# **Intima relación entre Factores de Riesgo Cardiovascular**

**y**

**Síndrome Metabólico**

**Insulino-resistencia**

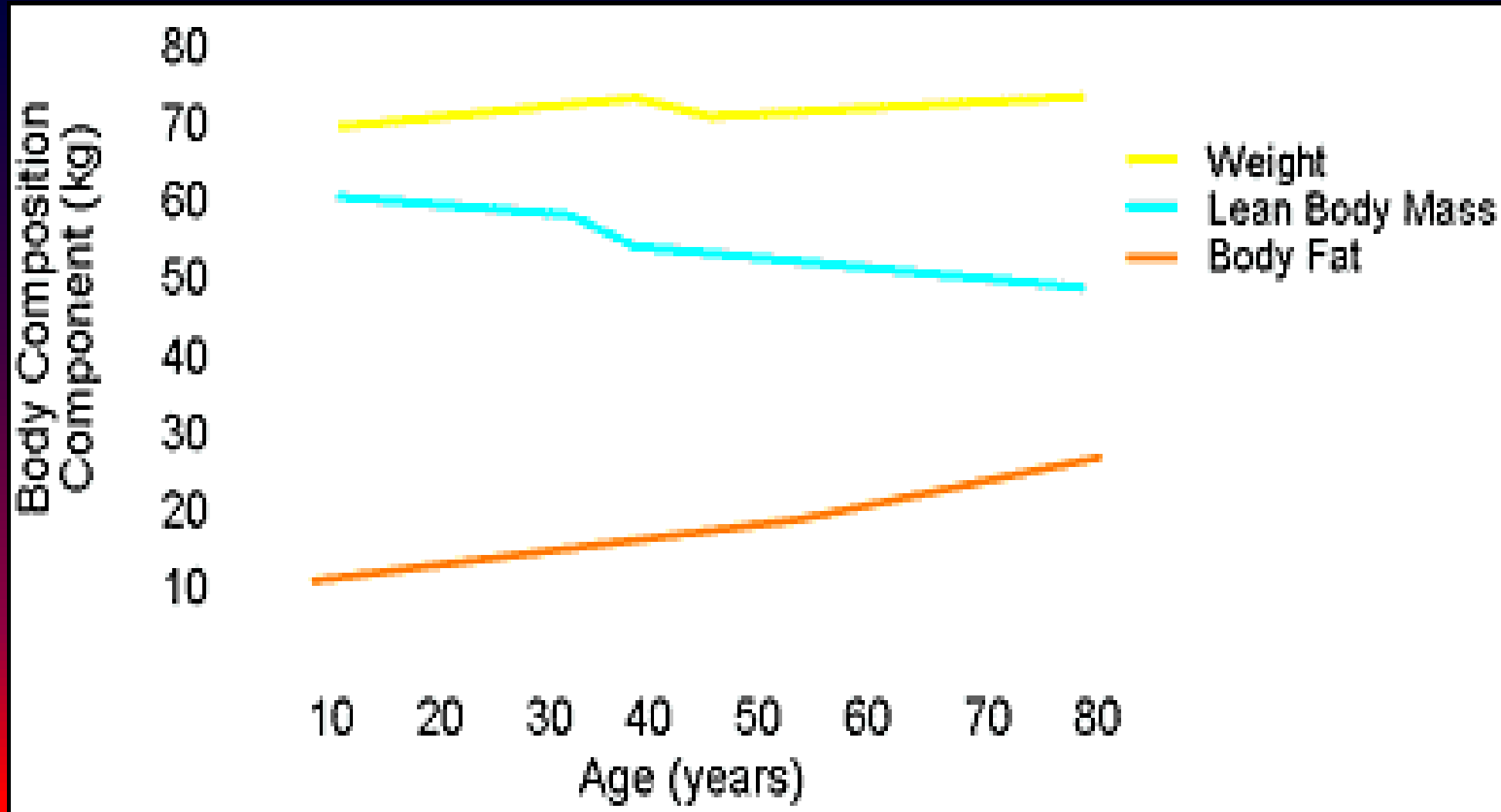
**Diabetes mellitus**

**Obesidad (abdominal)**

**etc.**

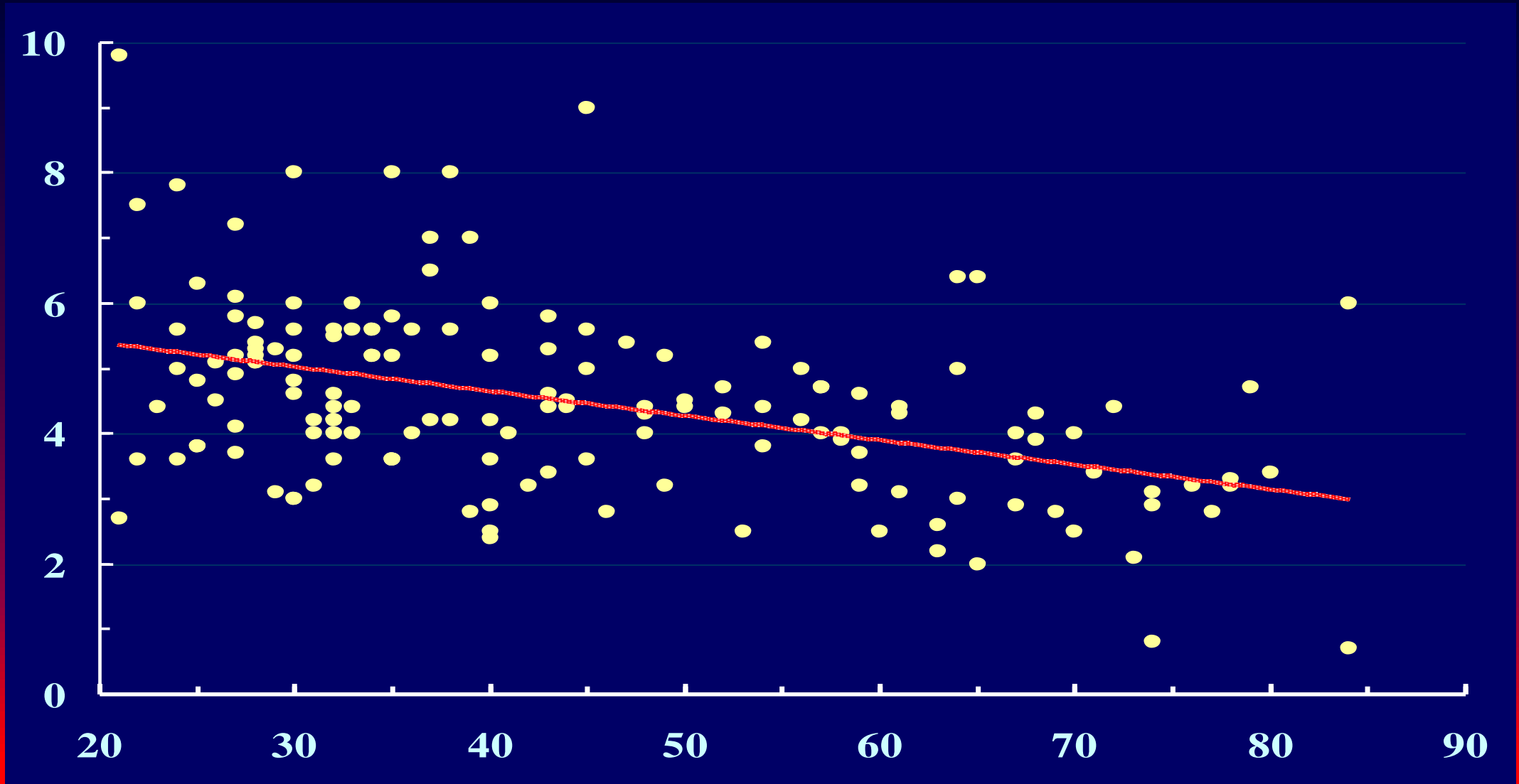
**¿y los esteroides sexuales?**

A schematic diagram of the age-related changes in lean body mass, body weight and body fat.



*Adapted from Forbes et al. 1970*

# Variación de testosterona plasmática con la edad



# ANDROPAUSIA Ó HIPOGONADISMO DE INSTALACIÓN TARDÍA

- **Síntomas vasomotores**

- ⇒ Caloradas / Sudoración / Insomnio / Nerviosismo

- **Sexualidad**

- ⇒ Menor libido y función eréctil

- ⇒ Debilidad eyaculatoria / Menor volumen eyaculatorio

- ⇒ Menor movilidad espermática y capacidad fecundante

- **Cambios corporales**

- ⇒ Menor fuerza, energía y masa muscular

- ⇒ Aumento de masa grasa / Obesidad abdominal / Menos vello corporal

- **Carácter y funciones cognitivas**

- ⇒ Irritabilidad / Falta de motivación / Menor "energía" mental

- ⇒ Memoria reciente alterada / Depresión/ Menor autoestima y bienestar

# ANDROGENOS Y METABOLISMO DEL TEJIDO GRASO

## EL EXCESO DE TEJ ADIPOSO VISCERAL

- Promueve trastornos metabólicos asociados al riesgo CV
- Provoca el descenso de andrógenos

Y

## EL DEFICIT ANDROGÉNICO

- Aumenta el Tej Adiposo que promueven trastornos metabólicos asociados al riesgo CV

## Testosterona circulante y ECV en varones

### **39 estudios en pacientes con ECV vs controles:**

- 16 hallaron menor T en pacientes con ECV
- 16 no hallaron diferencias en los niveles de T
- Ninguno asoció altos niveles de T con ECV
- Ninguno mostró que el nivel de T tuviera relación o valor predictivo sobre la incidencia de ECV
- Pacientes con ECV tienen menores niveles circulantes de T

# Low Serum Testosterone and Mortality in Older Men

---

- Study Design
  - Prospective study: 794 men, ages 50-91 y; average 11.8-y follow-up<sup>1</sup>
- Results
  - 27% had low T (<8.4 nmol/L)<sup>1</sup>
  - Lowest quartile T (<8.4 nmol/L): HR 1.44 (1.12-1.84) for all-cause mortality (adjusted for age, adiposity, lifestyle)<sup>1</sup>
  - Lowest quartile bioavailable T (<2.7 nmol/L): HR 1.50 (1.15-1.96) for all-cause mortality (adjusted for age, adiposity, lifestyle)<sup>1</sup>
  - 22% lower T levels in men with metabolic syndrome with 3.1-fold increased prevalence of hypogonadism<sup>2</sup>
- Conclusion
  - Low T predicted increased risk for CV and respiratory mortality<sup>1</sup>



# EFECTO DEL REEMPLAZO ANDROGÉNICO CRONICO

sobre composición corporal y sensibilidad  
insulínica en hombres hipogonádicos

# Población y Métodos

Se evaluaron pacientes con:

- Hipogonadismo hipogonadotrófico / hipergonadotrófico

Sin alteraciones del eje adrenal, somatotrófico, tiroideo o prolactínico

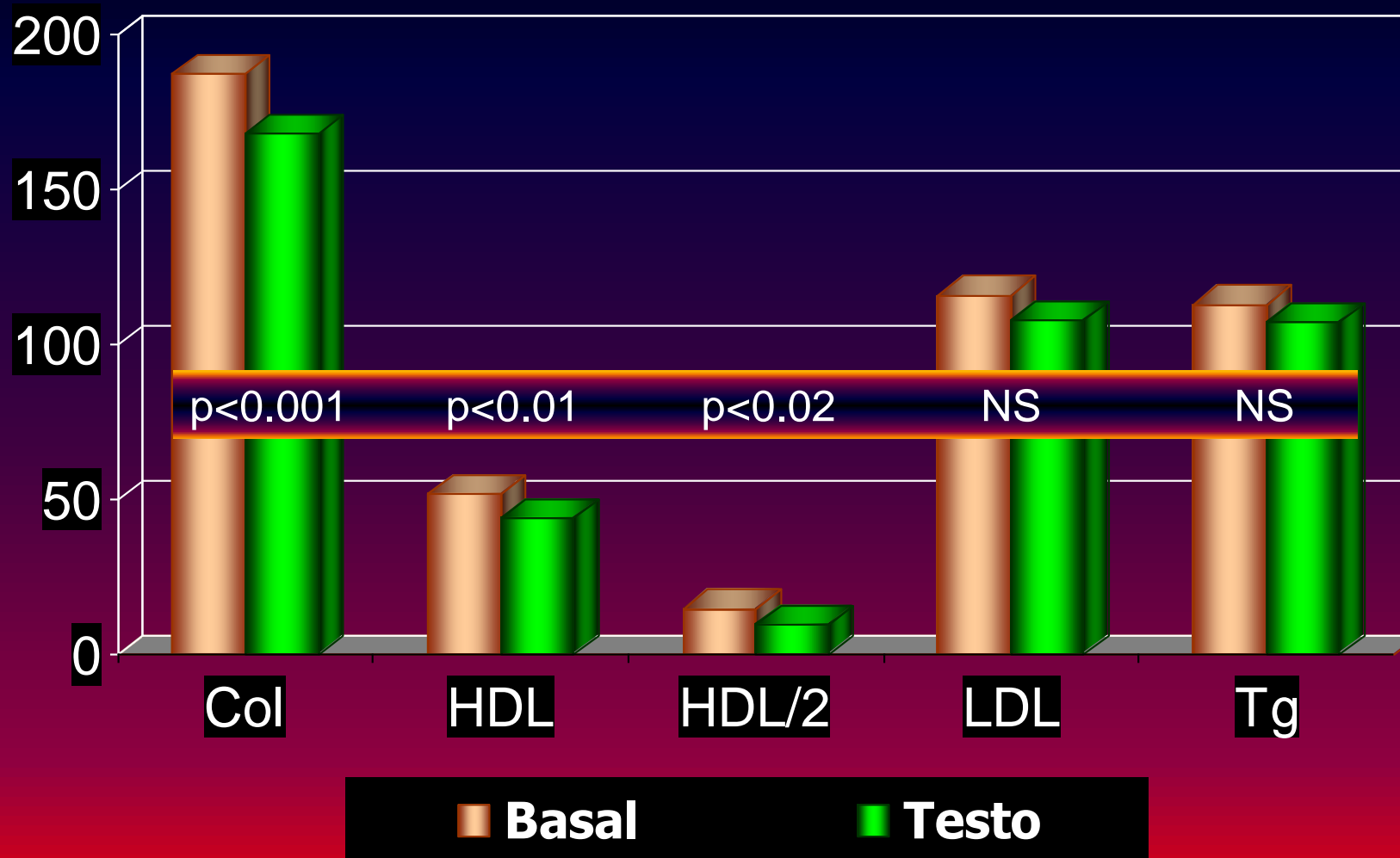
Sin DBT-2, dislipemias u otras enfermedades asociadas

# Población y Métodos

**Estudios:** basales, 6 y 18 meses de enantato de T 250 mg I.M.

- Antropométricos: ICC, IMC
- Hormonales: Testo, E<sub>2</sub>, GH, IGF-1, BP-1, BP-3, Leptina
- Metabólicos: Glucemia, Insulina, Gluc/Ins, HOMA-IR, Colesterol, HDL, LDL, Triglicéridos, Lipasa hepática, Apo B
- Densitométricos: Masa magra y Masa grasa (D M O)

# Androgenoterapia y perfil lipoproteico

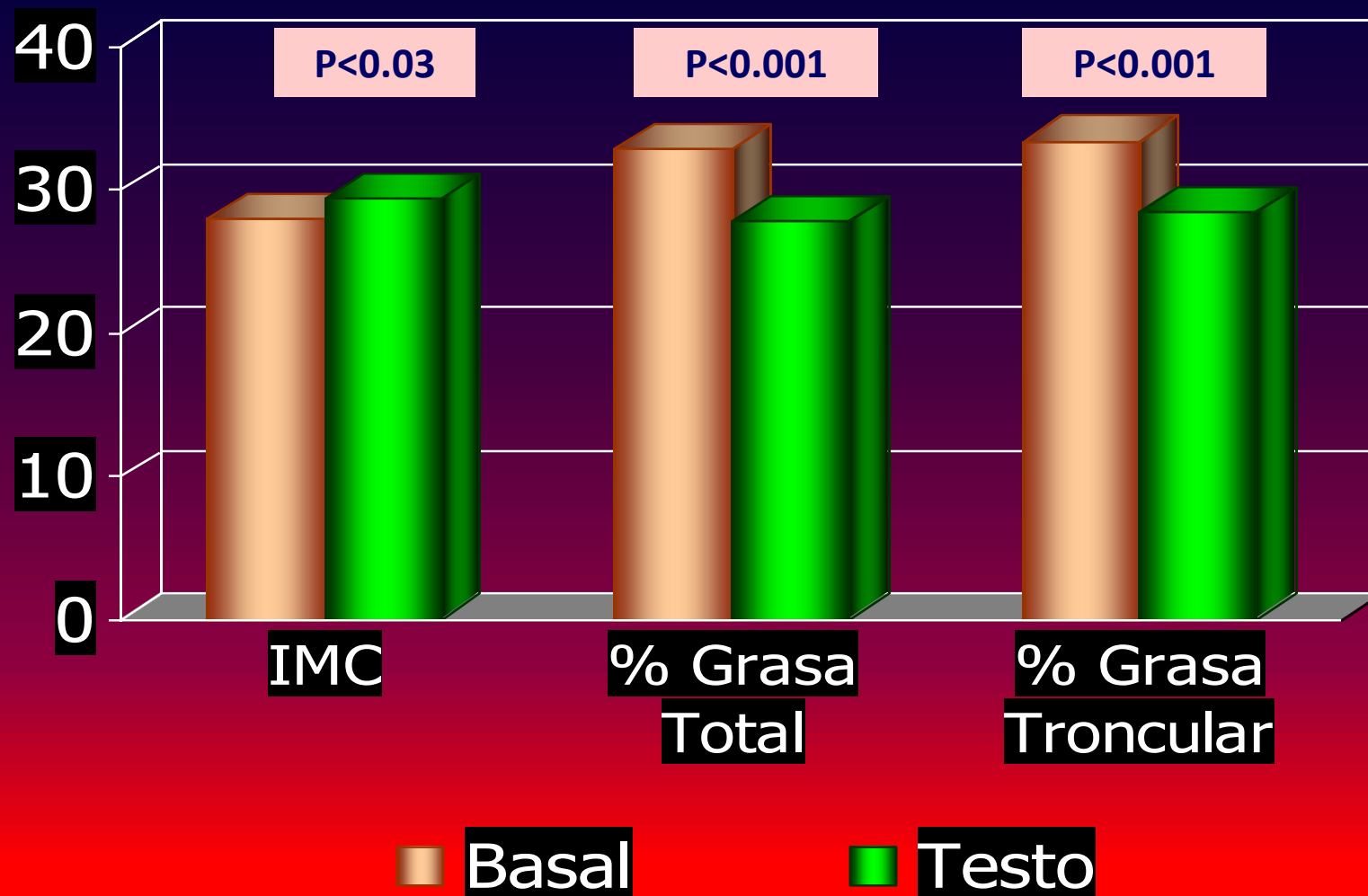


*Impact on lipoprotein profile after long-term testosterone replacement in hypogonadal men  
Berg G, Schreier L, Otero P, Nagelberg A, Levalle O. Horm Metab Res 34:87-92, 2002*

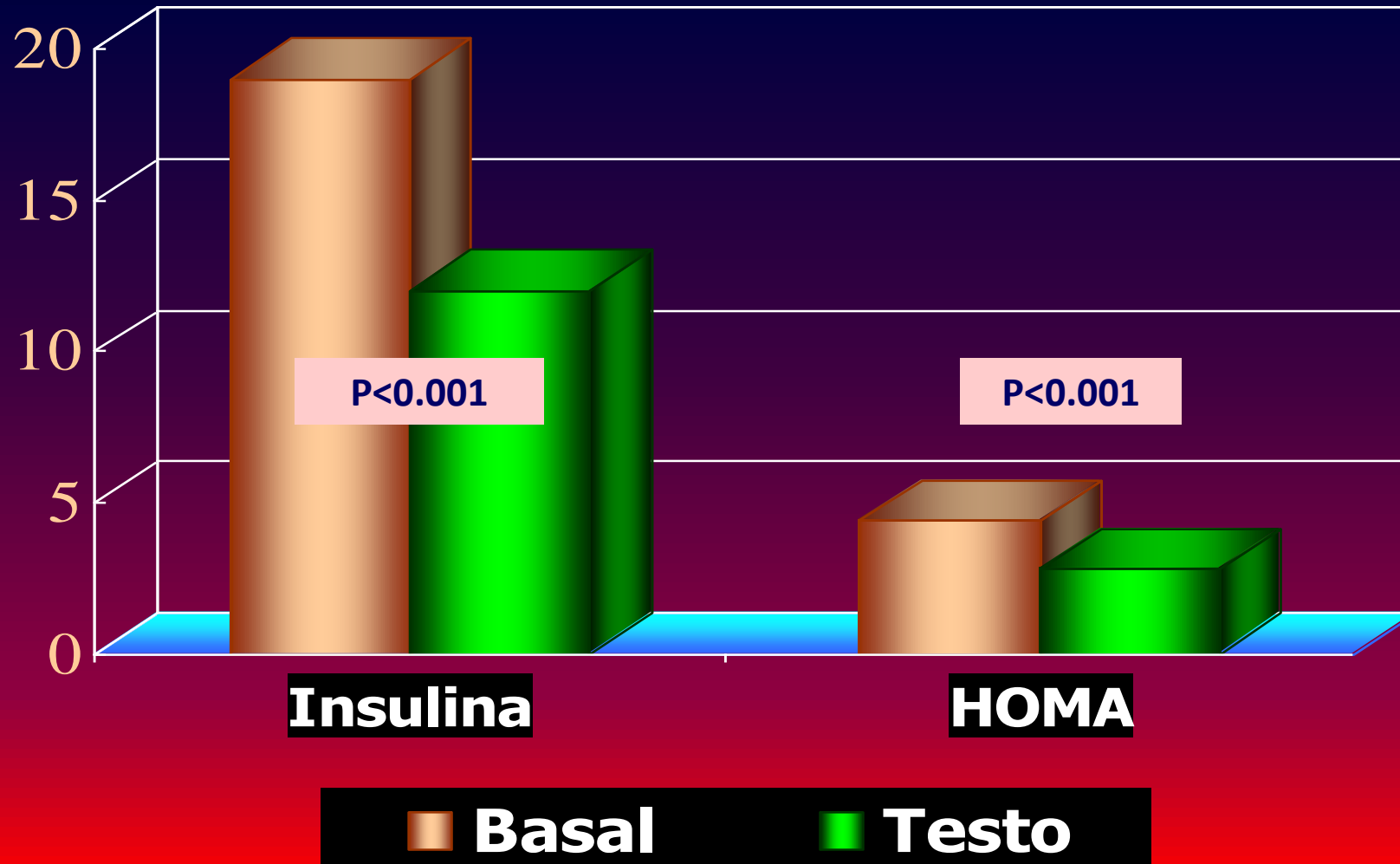
# Androgenoterapia y perfil lipoproteico

	Indice de Riesgo	LDL pequeña y densa
	Col / HDL	LDL / ApoB
Basal	3.81±1.4	1.2±0.3
Testo	3.99 ±1.3	1.1±0.2
	N S	N S

# Composición corporal (en %)



# Parámetros de insulino-resistencia



## CONCLUSIONES

- Recordar que la aromatización periférica de andrógenos es la fuente principal de estrógenos en el hombre
- Estas evidencias parecen sostener que en hombres y mujeres, el E2 y posiblemente un adecuado *balance estrógenos/andrógenos*, tendrían un efecto beneficioso sobre factores de RCV

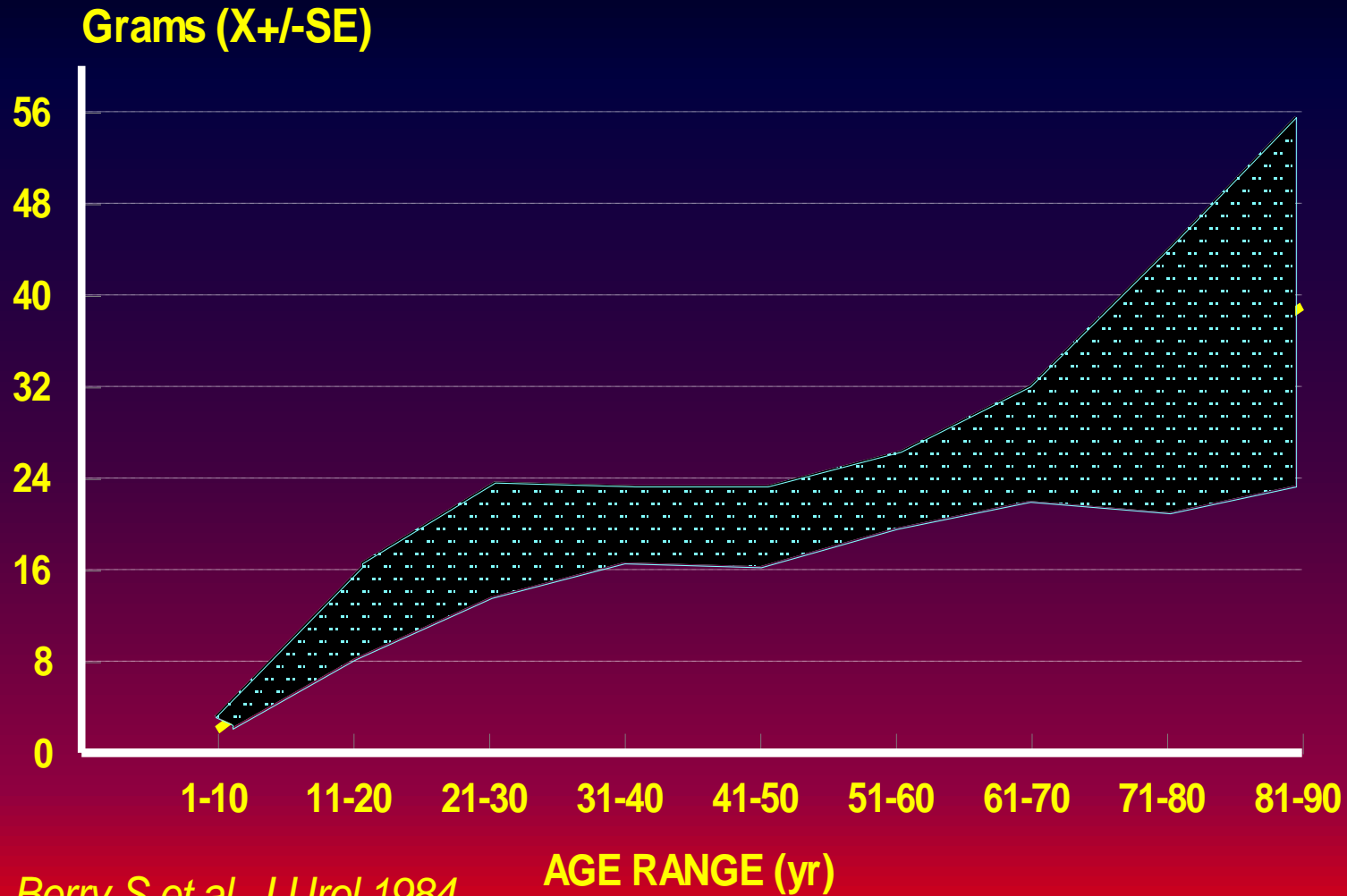


# Testosterona y próstata



# PROSTATE SIZE IN AUTOPSIES

## AGE RELATED CHANGES



*Berry S et al. J Urol 1984*

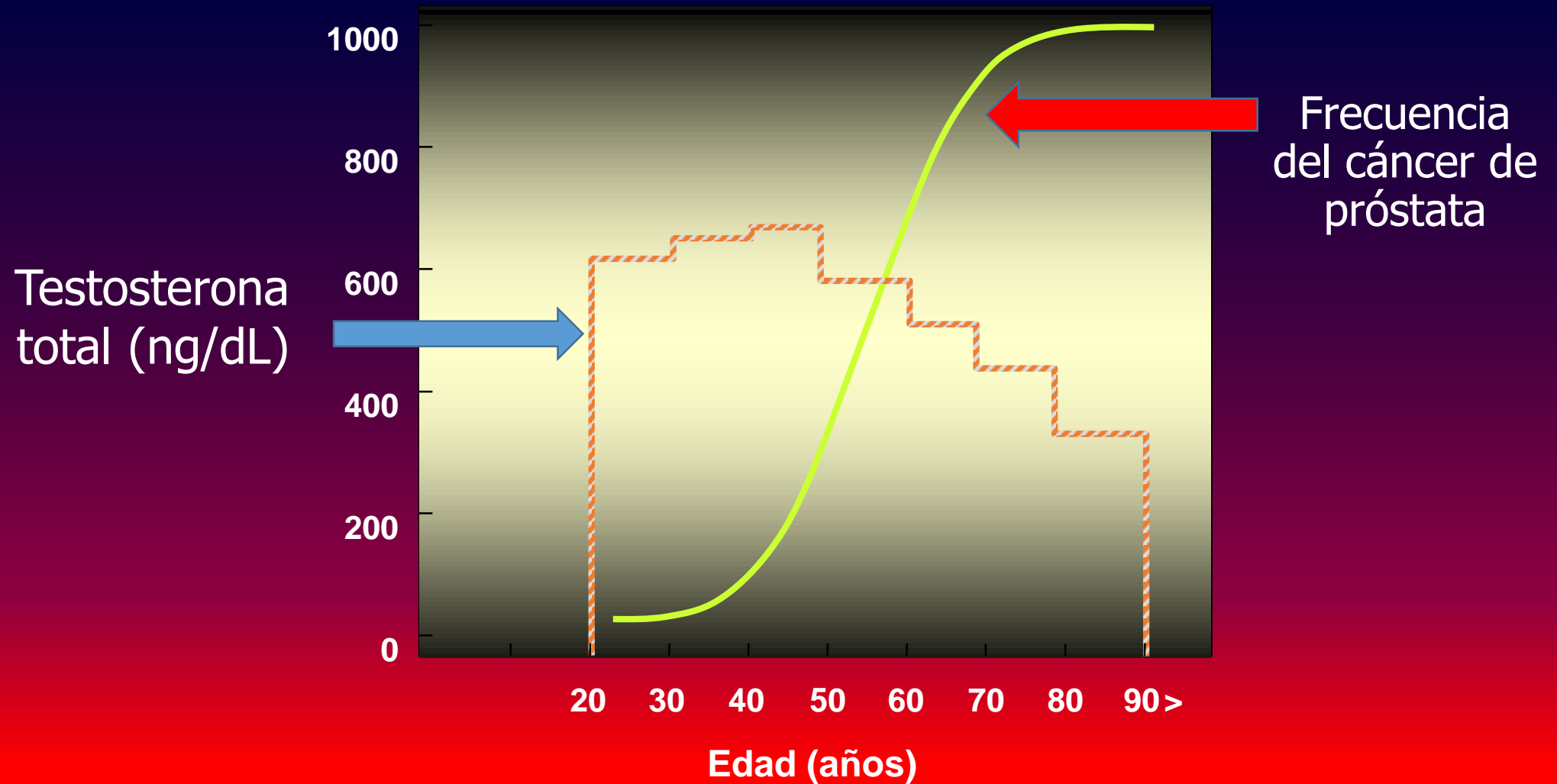
# **EPIDEMIOLOGICAL DATA**

**>80% of men develop microscopic BPH by age 80**

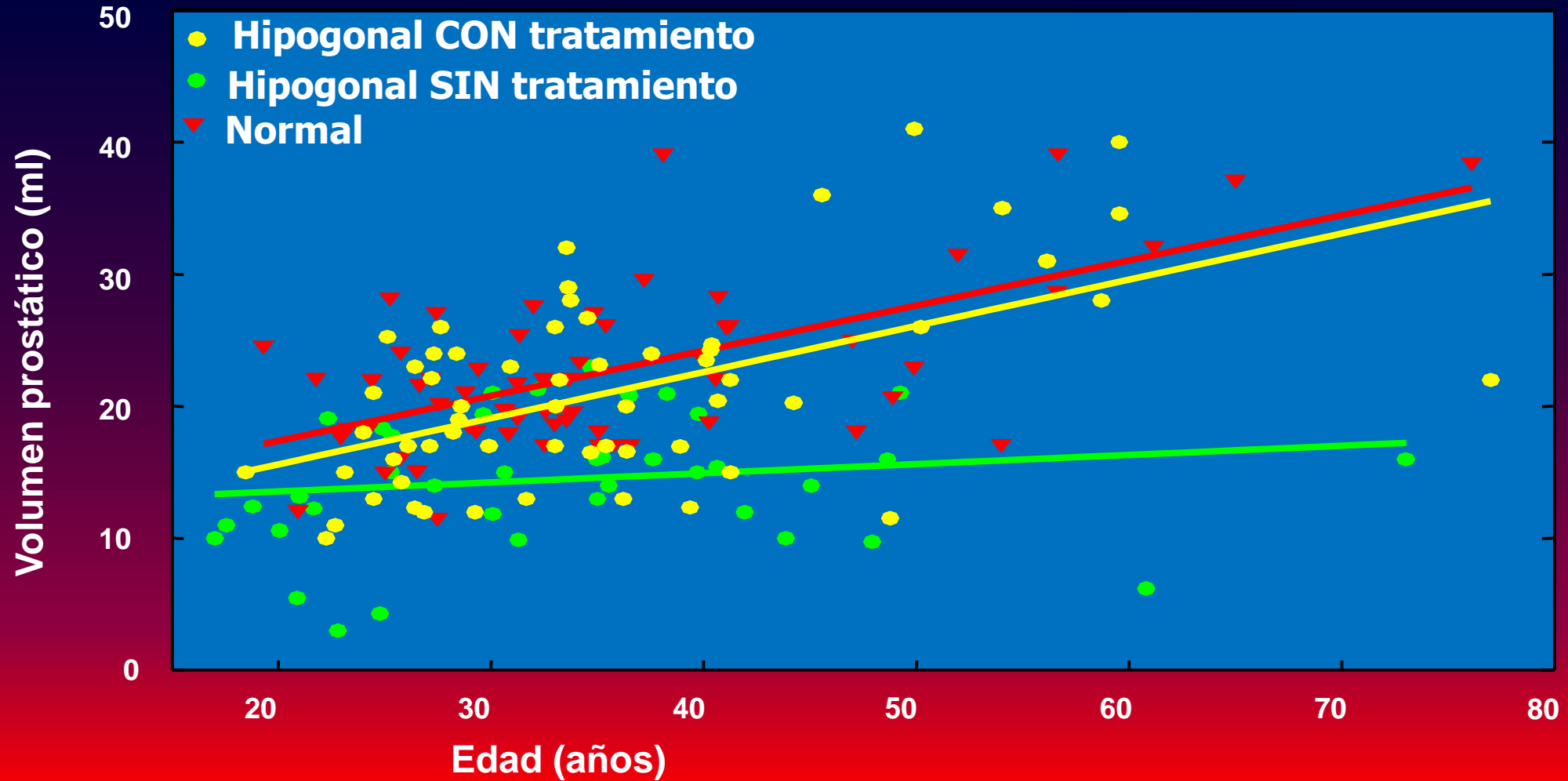
**50% of men develop macroscopic BPH**

**25% of men develop BPH which requires treatment by age 80**

# Relación inversa entre disminución de testosterona en sangre y creciente prevalencia del cáncer de próstata con la edad



# Volumen prostático medido por ecografía transrectal



# Terapia de reemplazo con Testosterona a largo plazo: efectos beneficiosos



Función Sexual



Humor



Energía



Masa Magra Corporal



Densidad Mineral Osea



Irritabilidad



Ira



Masa Grasa Corporal

# Riesgos de la terapia androgénica en hombres añosos

- ✓ Agravamiento de enfermedad prostática
- ✓ Alteración del metabolismo lipídico
- ✓ Inducción/agravamiento de apnea del sueño
- ✓ Incremento de la eritropoyesis / Poliglobulia
- ✓ Retención de líquido y sales
- ✓ Aumento de la tensión arterial



*Muchas gracias*

*DED*



## **Cuál es el enunciado correcto sobre los cambios hormonales asociados a Andropausia:**

- a) aumento de testosterona y gonadotrofinas
- b) descenso de testosterona con aumento de DHEA-S
- c) aumento de estradiol sin cambios en SHBG y DHEA-S
- d) descenso de testosterona y DHEA-S con incremento de SHBG