

Motivos de consulta y cuadros clínicos causantes de hipogonadismo masculino. Elevada frecuencia del hipogonadismo hipogonadotropo funcional del adulto

Enzo Devoto C.¹, Lucía Aravena C.¹ y Marcia Madariaga A.²

Clinical picture and causes of male hypogonadism in a specialized andrology clinic

Background: Congenital hypogonadotropic hypogonadism (HH), Klinefelter syndrome and pituitary tumors are the causes of male hypogonadism or testosterone deficiency most commonly referred to endocrinologists. Functional HH, hyperprolactinemia caused by pituitary micro adenomas and aging associated hypogonadism are seldom referred to the specialist. **Aim:** To report the causes and clinical picture of male hypogonadism cases attended in a special clinic devoted to andrology. **Material and Methods:** Review of medical records of patients consulting for male hypogonadism in an andrology clinic between 1990 and 2010. We reviewed 237 patients aged 16 to 84 years, referred for sexual dysfunction, male infertility, gynecomastia or suspicion of male hypogonadism. Hypogonadism was confirmed with two serum testosterone values below normal. The cause of consultation was registered and the causing condition was classified according to Swerdloff algorithm. **Results:** Fifty five percent of the 208 patients aged 20 years or more consulted for sexual dysfunction, whereas 76% of the 29 patients aged less than 20 years consulted for a delayed puberal development. On physical examination, 40% of patients had cryptorchism and 14% had micro orchidism. The causes of hypogonadism were HH in 71.8% of patients (functional HH in 61%, congenital HH in 20%, hyperprolactinemia in 6.5%, non prolactinoma pituitary tumors in 6.5% and aging associated hypogonadism in 5.9%). Twenty eight percent of patients had a hypergonadotropic hypogonadism (Klinefelter syndrome in 50.7%, oncologic therapy in 16.4%, idiopathic post pubertal hypogonadism in 13% and others in 19.5%). Congenital HH predominated in patients aged less than 20 years (48.3%) and functional HH predominated in patients aged 20 years or more. **Conclusions:** There are a high percentage of patients with functional HH in this series of patients consulting a specialized andrology clinic.

Key words: Male hypogonadism, male functional hypogonadotropic hypogonadism, male sexual dysfunction.

¹Sección Endocrinología, Servicio de Medicina, Hospital Clínico San Borja Arriarán.

²Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina Campus Centro, Universidad de Chile.

Correspondencia:
Dr. Enzo Devoto C.
Hernando de Aguirre 194, Of 62.
Fax: 2314407
E-mail: edevoto@vtr.net

Recibido: 09 de Julio de 2012
Aceptado: 31 de Agosto de 2012

Introducción

Hipogonadismo (H) masculino es la insuficiencia de testosterona (T) y/o de espermatogénesis, su clínica varía según la etapa de la vida del varón.

El eugonadismo depende del funcionamiento integrado de los niveles del eje hipotálamo hipófisis testicular (HHT).

1. Nivel hipotalámico: una red neuronal produce hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), liberada en cantidad y frecuencia horaria (pulsatilidad); modulada por neurotransmisores, neuropéptidos, esteroides, leptina, ghrelina, kisspeptina (Tabla 1).

2. Nivel hipofisiario: los gonadotropos estimulados por GnRH sintetizan y liberan en forma pulsátil FSH y LH.

3. Nivel testicular: I) intersticial (célula de Leydig) : secreción de T estimulada por LH y modulada por insulina, leptina, interleukinas, etc. y II) tubular: espermatogénesis estimulada por FSH y altas concentraciones de T intratesticular; célula de Sertoli: secretora de inhibina y hormona inhibidora mülleriana¹.

El daño testicular determina H primario (hipergonadotropo) y en hipotálamo y/o hipófisis, H secundario (hipogonadotropo).

Artículo Original

Tabla 1. Modulación del GnRH hipotalámico

Factores estimulantes	Factores inhibitorios
Aminoácidos excitatorios:	Grhelina
Glutámico, aspártico	CRF
Kisspeptina	GABA
Insulina	Serotonina
Leptina	Opioides
Acetilcolina	Dopamina
Adrenalina	Citoquinas inflamatorias :
Nordrenalina	IL1 , IL6, TNF alfa
	Endocannabinoides

Existen tipos de H fácilmente reconocibles y habitualmente referidos al endocrinólogo: H congénito con alteración fenotípica genital y ausencia o desarrollo puberal incompleto, o de causa tumoral hipotalámica hipofisiaria que produce notoria sintomatología,

Hay otros tipos de H como el H hipogonadotropo funcional (HHF), algún tipo de hiperprolactinemia y el H asociado al envejecimiento, con menor expresión fenotípica, determinando subdiagnóstico y postergando referencia al especialista.

Para aumentar el diagnóstico de H a nivel hospitalario implementamos un policlínico de andrología (1990-2002), donde además de pacientes con evidente clínica de H, fueran referidos consultantes por espermograma alterado, disfunción sexual o ginecomastia. Complementamos este universo con pacientes atendidos por los mismos motivos en la consulta privada de los autores (1990-2010).

Objetivos

En una cohorte de H reclutado por un sistema que amplió su detección y estudiados con similar metodología, investigamos en forma retrospectiva el motivo de consulta y el cuadro clínico causante de H.

Pacientes y Método

Durante el período 1990-2010 cumplieron con los criterios exigidos para este estudio 237 pacientes (rango de edad: 16-84 años) 29 menores de 20 años y 208 de 20 años y más. Cien pacientes (42%) fueron referidos desde atención primaria por sospecha de H, y del Instituto de Desarrollo Materno Infantil de la Universidad de Chile (IDIMI) por espermograma alterado. En la consulta privada atendimos a 137 pacientes (58%) por los mismos motivos que el grupo hospitalario.

Criterio de inclusión: clínica de H con 2 mediciones de T plasmática matutina bajo el límite inferior normal². Solicitamos LH y FSH conjuntamente con la primera determinación de T ante déficit de virilización, microrquia o si el paciente ya disponía de una T previa disminuida.

Criterio de exclusión

1. H normotestosteronémico con alteración exclusiva de la espermatogénesis.
2. Diagnóstico de otra endocrinopatía o enfermedad sistémica en cuyo estudio se encontró hipotestosteronemia.
3. Resistencia periférica a andrógenos.

Realizamos anamnesis enfocada en desarrollo puberal, genital, vida sexual, fertilidad y síntomas generales de hipandrogenismo (fatigabilidad, menor energía, somnolencia, etc); examen físico general y genital: desarrollo de vello pubiano y pene (micropene: < de 2,5 cm de longitud), palpación y medición de volumen testicular con orquidómetro de Prader (volumen normal 15-30 ml)³.

En menores de 20 años consideramos ausencia de desarrollo puberal la no aparición de caracteres sexuales secundarios después de los 18 años, y detención puberal a la aparición de algún carácter sexual secundario sin progresión posterior. En 20 años o más llamamos déficit de virilización total a aquellos sin desarrollo puberal y, déficit parcial a aquellos con algún desarrollo sin evolución posterior.

La consulta por disfunción sexual (DS) incluyó deseo sexual hipoactivo (DSH): ausencia persistente de fantasía y deseo de actividad sexual; disfunción eréctil (DE): incapacidad persistente de lograr y mantener una erección suficiente para una actividad sexual satisfactoria (DSM IV)³.

Laboratorio

RIA de T, LH y FSH realizado en IDIMI y en laboratorio privado que utilizaba las mismas técnicas según programa OMS. Excepcionalmente solicitamos SHBG (globulina transportadora de andrógenos).

Diagnosticamos los cuadros causantes de H aplicando el algoritmo de Swerdloff⁴ modificado por nosotros (Figura 1).

Consideramos HHF al H sin causa orgánica hipotalámico hipofisiaria, normoprolactinémico, debido a: 1) enfermedad general y fármacos; 2) a endocrinopatía diagnosticada en el curso del estudio del H y 3) idiopático: H sin causa demostrable hasta los 59 años y de duración mayor de 6 meses.

Diagnosticamos H asociado al envejecimiento o “late onset hypogonadism” (LOH), al H hipo o hipergonadotropo en varones sanos de 60 años y más^{5,6}.

Pruebas funcionales

a) prueba de gonadotropina coriónica (HCG): T basal y a las 72 horas de una dosis de 5.000 U im de HCG (VN alza de 100% de T basal)⁷, utilizada para diferenciar criptorquidea de anorquia, en H hipogonadotropo sin respuesta al clomifeno y ante sospecha de H mixto (daño hipofisiario y testicular, ejemplo Hemocromatosis); b) prueba de clomifeno: T basal y al día siguiente de 10 días con 100 mg diarios de clomifeno (VN: alza > del 60% de T basal alcanzando el rango normal), que en HHF distinguió aquellos con respuesta normal de los sin respuesta⁸⁻¹⁰.

No realizamos prueba aguda ni estimulación prolongada con GnRH.

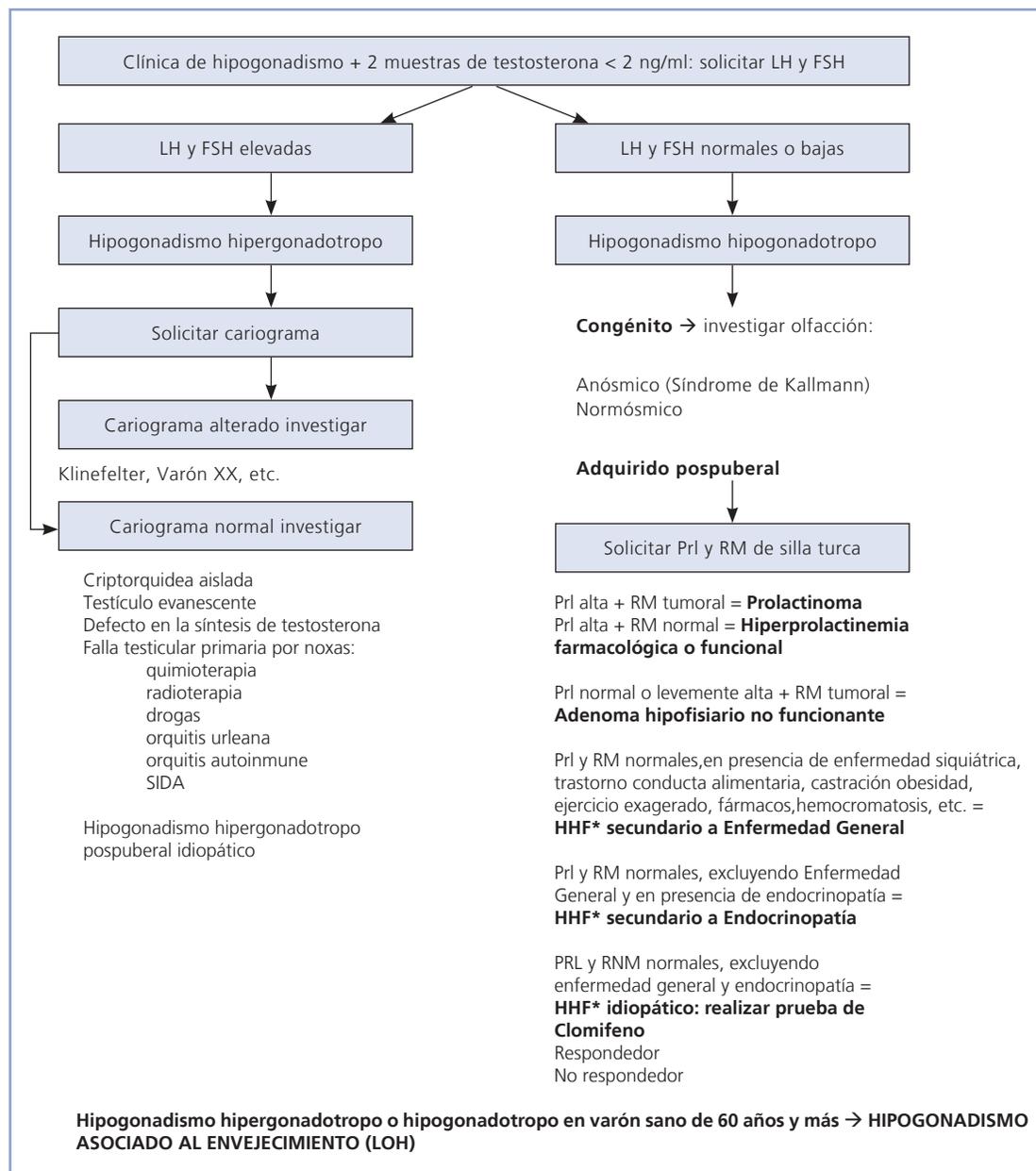


Figura 1. Algoritmo de estudio en hipogonadismo masculino. *HHF: hipogonadismo hipogonadotropo funcional.

Prueba estadística

Test de t para comparación de medias de una cola y para muestras con igual y diferente varianza según corresponda, test F de Fisher para verificar igualdad de varianza.

Resultados

El motivo mayoritario de consulta en H menor de 20 años fue ausencia del desarrollo puberal y en H de 20 años y más, disfunción sexual (Tabla 2).

Criptorquidea como motivo de consulta, antecedente o

hallazgo se presentó en 8,4% (20/237). De estos 20 casos, 12 ocurrieron en menores de 20 años (5 hallazgo de examen físico, 6 antecedente quirúrgico y 1 motivo de consulta) y 8 en los de 20 años y más (3 hallazgo de examen físico, 4 operados y 1 motivo de consulta). Criptorquidea fue hallazgo de examen físico en el 40% (8/20).

Microrquia se presentó en el 14,3% (34/237); en menores de 20 años (n = 8) todas hallazgo de examen. En los de 20 años y más (n = 26): 9 motivo de consulta y 17 hallazgo de examen físico.

Predominó el HHF sobre otros tipos de H hiper o hipogo-

Artículo Original

Tabla 2. Motivo de consulta según edad en 237 varones con hipogonadismo

	De 20 años o más			Menores de 20 años	
	n	%		n	%
Disfunción sexual	114	54,8	Alteración del desarrollo puberal	22	75,9
Deseo sexual hipoactivo (27/114)			Ausencia (18/22)		
Disfunción eréctil (25/114)			Detención (4/22)		
DSH + DE (62/114)			Ginecomastia	3	10,3
Infertilidad	31	14,9	Micropene	3	10,3
Azoospermia (28/31)			Criptorquidea	1	3,5
Oligospermia (3/31)			Total	29	100
Síntomas generales de H	31	14,9			
Portadores de osteoporosis (8/31)					
Déficit de androgenización	11	5,3			
Total (8/11)					
Parcial (3/11)					
Ginecomastia	10	4,8			
Microrquia	9	4,3			
Criptorquidea	1	0,5			
Micropene	1	0,5			
Total	208	100			

Tabla 3. Cuadros clínicos causantes de hipogonadismo según nivel de gonadotropinas en 237 varones

H Hipogonadotropo	n = 170	(71,8 %)	H Hipergonadotropo	n = 67	(28,2 %)
	n	%		n	%
Funcional:	104	61,1	Klinefelter	34	50,7
Idiopático 53/104			Por terapia oncológica	11	16,4
Por Enfermedad general 36/104*			Pospuberal idiopático	9	13,4
Por Endocrinopatía 16/104**			Testículo evanescente	4	6,0
Congénito	34	20,0	Orquitis urleana	4	6,0
Anósmico (Kallmann) 21/34			Asociado al envejecimiento	2	3,0
Normósmico 10/34			Varon XX	1	1,5
Sindromático 3/34***			Autocastración	1	1,5
Hiperprolactinemia	11	6,5	Varicocele	1	1,5
Macroprolactinoma 4/11			Total	67	100
Farmacológica 3/11					
Microprolactinoma 2/11					
Funcional 2/11					
Tumoral no prolactinoma	11	6,5			
Adenoma cromóforo 9/11					
Craneofaringeoma 2/11					
Asociado al envejecimiento	10	5,9			
Total	170	100			

*HHF por enfermedad general (n = 36): 12/36 depresión; 10/36 obesidad mórbida; 5/36 síndrome metabólico; 4/36 fármacos; 2/36 anorexia nerviosa; 3/36 Otros: Hemocromatosis, SIDA, alcoholismo. **HHF por endocrinopatía (n = 16): 9/16 diabetes mellitus; 2/16 hipotiroidismo; 2/16 hipopituitarismo; 3/16 Otros: Cushing, acromegalia, diabetes insípida. ***Sindromático (n = 3): Síndrome de Noonan, Síndrome de Pfiffer e Hipoplasia suprarrenal congénita.

Tabla 4. Clasificación de cuadros clínicos causantes de hipogonadismo (H) según edad en 237 varones

	Menores de 20 años			De 20 años o más	
	n	%		n	%
H Hipogonadotropo congénito	14	48,3	H Hipogonadotropo funcional	99	47,6
H Hipogonadotropo funcional	5	17,3	Síndrome de Klinefelter	31	14,9
Síndrome de Klinefelter	3	10,4	H Hipogonadotropo congénito	17	8,2
Testículo evanescente	3	10,4	H asociado al envejecimiento	12	5,7
Varon XX	1	3,4	Hiperprolactinemia	11	5,3
Síndrome de Noonan	1	3,4	H por terapia oncológica	11	5,3
Hipoplasia suprarrenal congénita	1	3,4	Tumor no prolactinoma	11	5,3
Síndrome de Pfeiffer	1	3,4	H Hipergonadotropo	9	4,3
Total	29	100	pospuberal idiopático		
			Oquitis urleana	4	1,9
			Autocastración	1	0,5
			Testículo evanescente	1	0,5
			Varicocele	1	0,5
			Total	208	100

nadotropo, excepto en menores de 20 años donde lo supera el HHC (Tablas 3 y 4). La causa tumoral (prolactinoma y no prolactinoma) representa el 7,2% (17/237) de esta casuística, rango etáreo: 23-79 años, siendo 47% (8/17) mayores de 50 años.

El HHH idiopático provenía mayoritariamente 50/53 (94,3%) de la consulta privada, correspondiendo a pacientes de mejor nivel socioeconómico con responsabilidades ejecutivas o empresariales. El 29,3 % (12/41) de los respondedores al clomifeno (Tabla 5) presentó eventos vitales significativos (stress laboral, separación, etc.) relacionados con el inicio del cuadro vs el 8,3% (1/12) de los no respondedores ($p < 0,01$). Ambos grupos tuvieron similar volumen testicular (promedio 25 ml) e IMC (promedio 26 k/m^2).

Cuando el motivo de consulta fue alteración del espermiograma, predominó el H hipergonadotropo (Tabla 6).

Encontramos mayor hipotestosteronemia en HHC y tumor no prolactinoma. Observamos valores de T sobre 1 ng/ml (disminución menor del 50% del valor inferior normal) en 3/11 tumor no prolactinoma y en 5/6 prolactinoma (Tabla 7).

Discusión

Las normas de la Endocrine Society (ES) del 2006 y 2010 recomiendan 2 mediciones de T bajo el rango normal para diagnóstico de H, ya que la segunda muestra resulta normal en el 30%². Con ambas T bajas solicitamos LH y FSH, con la excepción señalada en pacientes y método. Seguimos a la ES utilizando la T total como diagnóstico de H, midiendo SHBG solamente ante cuadros asociados con su disminución

Tabla 5. Clínica y laboratorio del hipogonadismo hipogonadotropo funcional idiopático y respuesta a la prueba de clomifeno

	Con respuesta	Sin respuesta
n	41	12
Promedio de edad (años)	48,9 ± 8,1	49,3 ± 9,1 NS (p = 0,28)
Promedio duración de los síntomas	1,5 años (6 meses - 7 años)	3 años (1 - 10 años)
Motivo de consulta		
Deseo sexual hipoactivo (DSH)	17/41	1/12
Disfunción eréctil (DE)	4/41	3/12
DSH + DE	11/41	6/12
Síntomas generales de H	3/41	1/12
Alteración del espermiograma	4/41	1/12
Ginecomastia	2/41	-
LH (VN: 1 - 9 mIU/ml)	2,8 (0,8 - 6,59)	2,6 (0,6 - 5) NS (p = 0,32)
Prueba de clomifeno:		
Testosterona (T) basal ng/ml	1,49 ± 0,31	1,42 ± 0,30 NS (p = 0,66)
T pos Clomifeno	3,72 ± 3,82	
% de alza de T pos Clomifeno	149,7%	
Prueba de HCG:	No realizada	
T basal		1,50 ± 0,28
T pos HCG		4,5 (3,2 - 5,5)
% de alza de T pos HCG		200%

Artículo Original

Tabla 6. Alteración del espermograma y cuadro causante en 31 pacientes cuya consulta por infertilidad condujo al diagnóstico de hipogonadismo

H Hipogonadotropo		H Hipergonadotropo	
Oligospermia n = 3	- Funcional hipotalámico 2° a Enferm. general (obesidad mórbida) = 1 - Funcional hipotalámico idiopático con respuesta al clomifeno = 2	-	
Azoospermia n = 28	- Funcional hipotalámico idiopático con respuesta al clomifeno = 2 - Funcional hipotalámico idiopático sin respuesta al clomifeno = 1 - Congénito con anosmia = 1 - Por tumor hipofisiario (cromóforo) = 1 - Funcional hipotalámico 2° a endocrinopatía (acromegalia) = 1	- Síndrome de Klinefelter = 19 - Pospuberal idiopático = 3	

Tabla 7. Testosteronemia de los principales cuadros clínicos causantes de hipogonadismo (H)

Cuadro clínico	n	Testosteronemia promedio ± DS
I. H Hipogonadotropo congénito	34	0,37 ± 0,81*
II. Tumor hipofisiario no prolactinoma	11	0,82 ± 0,48**
III. Prolactinoma	6	1,31 ± 0,18
IV. H Hipogonadotropo funcional	104	1,36 ± 0,43
V. H asociado al envejecimiento	12	1,52 ± 0,27
VI. Klinefelter:	34	
a) Hipotestosteronémico	22	1,71 ± 0,15
b) Normotestosteronémico	12	3,02 ± 0,36

*Grupo I vs II,III,IV,V,Vla : p = 0,00. **Grupo II vs III,IV,V,VI a (excluido grupo I): p < 0,01. De los 11 pacientes del grupo II, 3 presentaron un descenso de T menor del 50 % del límite inferior normal : 1,14 – 1,5 – 1,63 ng/dl.

(hipotiroidismo, obesidad, hipercortisolismo, etc.) o aumento (envejecimiento, hepatopatía, hipertiroidismo, etc.)^{2,11}.

El alto porcentaje de consulta por DS en H de 20 años y más, se debe al déficit del rol activador de T en núcleos cerebrales relacionados con el deseo sexual (área media preóptica, etc.) produciendo DSH, y/o a alteración del mecanismo central de la erección. Fisiológicamente T estimula la secreción de dopamina que libera ocitocina del núcleo hipotalámico paraventricular, la que activa el centro erector sacro. El estímulo neurológico vía nervios cavernosos, induce síntesis de óxido nítrico y cGMP relajándose vasos sanguíneos y sinusoides peneanos desencadenando la erección. La mayor frecuencia encontrada de DSH concomitante con DE se explica por la alteración de este efecto dual de T en libido y erección^{3,12,13}.

La consulta por infertilidad permitió diagnosticar causas tratables como H hipogonadotropo e hiperprolactinemia y en síndrome de Klinefelter, indicar reemplazo con T y sugerir recuperación espermática testicular.

Los síntomas generales de hipoandrogenismo, aunque inespecíficos, condujeron al diagnóstico de un porcentaje significativo de pacientes con H y sospechar la etiología secundaria de osteoporosis presente en algunos de ellos.

Sorprende el alto porcentaje de hallazgo al examen de criptorquidea, coincidente con el 43% que encontramos en un estudio de infertilidad masculina¹⁴; hecho similar ocurrió con microrquia. Ambos signos ignorados por el paciente reflejan desconocimiento de su genitalidad normal y/o probable omisión de examen testicular en anteriores consultas médicas.

Ginecomastia fue un signo que permitió sospechar H; en otro trabajo investigando etiología de ginecomastia encontramos H en el 50% de ginecomastia patológica¹⁵.

Para diferenciar alteración hipotalámica de hipofisiaria en H hipogonadotropo se ha usado la prueba de GnRH aguda; actualmente no recomendable por no ser diagnóstica¹⁶, siendo útil la infusión pulsátil con bomba de GnRH por varios días, con repetidas mediciones de LH y T⁷. No la realizamos por no disponer en nuestro medio de GnRH, sumado al elevado costo de determinaciones seriadas de hormonas. La recomendación de la ES¹¹ no incluye realizar esta prueba, concordando con lo señalado por otros autores¹⁷⁻¹⁹.

En HHC encontramos mayoría del anósmico (síndrome de Kallmann) sobre el normósmico. El primero ocurre en 1/10.000 varones por alteración del gen KAL1 o del FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1)²⁰. La etiología del HHC normósmico es idiopática, habiéndose identificado en algunos casos, alteraciones de genes como los del receptor del GnRH²¹ y kisspeptina (GPR54)²². Llama la atención que pacientes con HHC consulten después de los 20 años de edad. ¿Dependerá también de factores culturales del paciente y/o ausencia de semiología gonadal en la atención médica?

En H hipogonadotropo adquirido normo o hiperprolactinémico descartamos tumor hipofisiario por RM de acuerdo al algoritmo; algunos sugieren sólo solicitarla bajo los 50 años de edad ya que el tumor sería poco frecuente sobre esa edad²³, indicándola solamente ante clínica neurológica y se-

vera hipotestosteronemia (T bajo el 50% del rango inferior normal)¹¹. Encontramos un porcentaje importante de tumor hipofisiario en mayores de 50 años y en otros la T no alcanzó el 50 % de descenso, por lo cual pese a la recomendación anterior realizamos estudio de imagen en todo H hipogonadotropo.

El tumor hipofisiario no prolactinoma causante de H hipogonadotropo adquirido fue de baja frecuencia (4,6%) comparado con 7,8% de Rhoden²⁴ y 12% de Citron²⁵.

El macroprolactinoma es la causa más frecuente de hiperprolactinemia en el varón, existiendo un porcentaje de microprolactinoma, hiperprolactinemia farmacológica, por hipotiroidismo e hiperprolactinemia funcional idiopática, diagnóstico de exclusión de las anteriores.

La hiperprolactinemia tumoral y no tumoral altera la frecuencia de pulsos de GnRH, LH y T, además el prolactinoma puede comprimir gonadotropos y tallo hipofisiario. En el varón se manifiesta por DSH, DE e infertilidad²⁶. La DS se debe a la hipotestosteronemia y a un efecto inhibitorio de la Prl en centros cerebrales vinculados a libido y erección; sugiriéndose además un efecto directo antiereectivo peneano de Prl²⁷.

La mayoría del H hipogonadotropo adquirido correspondió a HHF²⁸. En el HHF por enfermedad general y fármacos se altera la regulación del GnRH (Tabla 1) debido a stress, cambios en el tejido adiposo, balance energético, citoquinas inflamatorias y desbalance de neurotransmisores^{1,29-32}. En el HHF por endocrinopatía, el exceso o déficit hormonal (Ej. hormona tiroidea, cortisol, etc.) alteran al eje HHT, transporte y metabolismo de T³³⁻³⁵. Por síndrome metabólico, resistencia insulínica y diabetes mellitus se altera la pulsatilidad del GnRH o se inhibe directamente la secreción Leydigiana³⁶ determinando un HHF; a su vez los efectos metabólicos de la deficiencia androgénica podrían agravar el síndrome metabólico, aumentando grasa visceral, disminuyendo sensibilidad insulínica, etc.

Recientemente se ha descrito el HHF idiopático, constituyente del mayor porcentaje del HHF de nuestra casuística. Aparece en adultos previamente sanos, en quienes se excluye toda otra causa de H; por ejemplo, el HHF por obesidad o diabetes mellitus tipo 2 son HHF secundarios a estos cuadros sistémicos, por lo cual no pueden ser denominados idiopáticos.

En HHF idiopático existe una forma reversible y otra de evolución crónica no reversible llamada por Crowley AHH (adult onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism)^{37,38}.

Para diferenciar ambas formas de HHF idiopático creemos que la prueba de clomifeno permite identificar al:

a) **Respondedor:** Sugiere una disfunción del GnRH potencialmente reversible. En otra publicación describimos la evolución de este grupo de pacientes y su respuesta a terapia con clomifeno¹⁰; esta utilidad diagnóstica y terapéutica del clomifeno también ha sido comunicada por otros³⁹⁻⁴¹.

La mayor frecuencia de eventos vitales significativos al inicio del cuadro del grupo respondedor sugiere una génesis psiconeuroendocrina, alterándose factores señalados en la Tabla 1, que al regularse explicarían la reversibilidad.

b) **No respondedor:** Indistinguible clínicamente y por laboratorio del grupo respondedor. Corresponderían al AHH debido a insuficiencia de la secreción del GnRH, tratable con bomba de GnRH y gonadotrofinas³⁷.

Un porcentaje del varón de 60 años o más, puede presentar LOH por falla primaria testicular (células de Leydig) y/o central neuroendocrina; esta última impide el alza de gonadotrofinas esperable por el déficit Leydigiano⁴². En nuestra casuística la mayor frecuencia de H hipogonadotropo en LOH se explicaría por predominio del defecto neuroendocrino⁶.

Existe un problema diagnóstico ante un varón sano sin otra causa de H cercano a los 60 años con defecto neuroendocrino que produce H hipogonadotropo, ¿corresponderá a un LOH hipogonadotropo o a la evolución de un HHF idiopático? Nos parece que separarlos en entidades diferentes sólo por un límite arbitrario de edad debería perfeccionarse.

En H hipergonadotropo la causa principal fue síndrome de Klinefelter presente en el 1% de la población general, 3,1% de la infértil y 8% en una publicación de infertilidad masculina de nuestro grupo¹⁴. La mayoría consultó después de los 20 años, seguramente diagnosticable más tempranamente de realizarse de rutina examen testicular. El daño Leydigiano y tubular es evolutivo, lo que explica que más del 50% de nuestros pacientes presentarían gonadotrofinas elevadas con T normal (insuficiencia Leydigiana compensada) al momento del diagnóstico⁴³.

El efecto gonadotóxico (radio y quimioterapia) y quirúrgico del tratamiento oncológico fue la segunda causa del H hipergonadotropo; la mayoría consultó espontáneamente, siendo deseable que hubiesen sido referidos⁴⁴.

El H hipergonadotropo pospuberal idiopático puede ser autoinmune y presentarse aisladamente como en falla ovárica prematura⁴⁵ o formando parte del síndrome poliglandular autoinmune, asociación ausente en esta serie y en una publicación anterior.⁴⁶

Que el HHF fuese la principal causa de H de nuestra casuística, creemos que resultó de la investigación de H en pacientes con poca o ninguna alteración fenotípica y síntomas generalmente no referidos al endocrinólogo.

Los resultados sugieren la ventaja de ampliar el espectro de pacientes en quienes se debe investigar H. Confirmado el H, diagnosticar cuadro causante para indicar si procede terapia específica previa al reemplazo con T.

Una limitación de esta publicación es el perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas de laboratorio y de imagen utilizadas en 20 años de estudio que creemos no afecta significativamente los resultados.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Sra. María Luisa Aravena Santolaya, bioestadística Pontificia Universidad Católica de Chile, su contribución en el análisis estadístico de los resultados y al Dr. Patricio Contreras por facilitarnos la última

Artículo Original

edición del *Andrology Male Reproductive Health and Dysfunction*.

Referencias

- Weinbauer GF, Luetjens CM, Simoni M, Nieschlag E. 2010. Physiology of testicular function. In Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S, ed. *Andrology. Male Reproductive Health and Dysfunction*. Springer Verlag Berlin Heidelberg 3th ed, 11-54.
- Bhasin S, Cunningham G, Hayes FJ, Matsumoto A, Snyder P, Swerdloff RS, Montori V. 2006. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1995-2010.
- Kandeel FR, Koussa VKT, Swerdloff RS. 2001. Male sexual function and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation and treatment. *Endocrin Rev* 22: 342-388.
- Swerdloff RS, Boyers SP. 1982. Evaluation of the male partner of an infertile couple: an algorithmic approach. *JAMA* 247: 2418.
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, Behre H, Hellstrom W, Gooren L, et al. 2009. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol* 55: 121-130.
- Devoto E, Aravena L. 2004. Hipogonadismo asociado a la senilidad en el varón (climaterio masculino –andropausa–ADAM). *Rev Chil Obstet Ginecol* 69: 392-398.
- Simoni M, Nieschlag E. 2010. Endocrine laboratory. In Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S, ed. *Andrology. Male Reproductive Health and Dysfunction*. Springer Verlag Berlin Heidelberg 3th ed, 111.
- Bardin CW, Ross GT, Lipsett MB. 1967. Site of action of clomiphene citrate in men: a study of the pituitary-Leydig cell axis. *J Clin Endocrinol Metab* 27: 1558-1563.
- Tenover JS, Matsumoto AM, Plymate SR, Bremner WJ. 1987. The effects of aging in normal men on bioavailable testosterone and luteinizing hormone secretion: response to clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 65: 1118-1126.
- Devoto E, Aravena ML. 2008. Hipogonadismo hipogonadotrópico funcional hipotalámico idiopático pospuberal en el varón. *Rev Int Androl* 6: 89-96.
- Bhasin S, Cunningham G, Hayes FJ, Matsumoto A, Snyder P, Swerdloff RS, et al. 2010. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 2536-2559.
- Soran H, Wu F CW. 2005. Endocrine causes of erectile dysfunction. *Int J Androl* 28: 28-34.
- Traish AM, Guay AT. 2006. Are androgens critical for penile erections in humans? Examining the clinical and preclinical evidence. *J Sex Med* 3: 382-407.
- Devoto E, Madariaga M, Lioi X. 2000. Factores causales de infertilidad masculina. Contribución del factor endocrino. *Rev Med Chile* 128: 184-192.
- Devoto E, Madariaga M, Aravena ML, Lioi X. 2007. Etiología de la ginecomastia. Importancia de no subdiagnosticar una ginecomastia patológica. *Rev Med Chile* 135: 189-197.
- Crowley WF. 1985. Pulsatil LHRH therapy of the male. In Wagner TOF, ed. *TM Verlag-Hamelig*, 58.
- Griffin JE, Wilson JD. 2009. *Capítulo Testículo*. In Kronenberg H M, Reed L P, Melmed Sch, Polonsky K S. *Williams Tratado de Endocrinología Vol I*. Elsevier Esp SA Madrid 11ª ed, 793.
- Bhasin S, Basaria S. 2011. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25: 251-276.
- Young J. 2012. Approach to the male with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 707-718.
- Cadman M, Kim S H, Hu Y, González-Martínez S, Bouloux PM. 2007. Molecular pathogenesis of Kallmann Syndrome. *Horm Res* 67: 231-242.
- Beranova M, Oliviera LMB, Bedecarrats GY, Schipani E, Vallejo M, Ammini AC, et al. 2001. Prevalence, phenotypic spectrum and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutation in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1590-1596.
- De Roux N. 2006. Receptor and GPR54 inactivation in isolated gonadotropic deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 20: 515-528.
- Korenman SG. 1998. Therapeutic perspective. Issues in testosterone replacement in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3435-3443.
- Rhoden EL, Estrada C, Levine L, Morgentaler A. 2003. The value of pituitary magnetic resonance imaging in men with hypogonadism. *J Urol* 170: 795-798.
- Citron JT, Ettinger B, Rubinoff H, Ettinger VM, Minkoff J, Hom F, et al. 1996. Prevalence of hypothalamic-pituitary imaging abnormalities in impotent men with secondary hypogonadism. *J Urol* 155: 529-534.
- Danila DC, Klibanski A. 2001. Prolactin secreting pituitary tumors in men. *The Endocrinologist* 11: 105-111.
- Buvat J. 2003. Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review. *Int J Impot Res* 15: 373-377.
- Santen RJ. 1999. The testis: function and dysfunction. In Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, eds. *Reproductive Endocrinology 4th edition*, W B Saunders Company Philadelphia, 632-668.
- Casanueva FF, Dieguez C. 1999. Neuroendocrine regulation and actions of leptin. *Front Neuroendocrinol* 20: 317-363.
- Tena-Sempere M. 2005. Ghrelin: novel regulator of gonadal function. *J Endocrinol Invest* 28: 26-29.
- Tena-Sempere M. 2006. KISS-1 and reproduction: focus on its role in the metabolic regulation of fertility. *Neuroendocrinology* 83: 275-281.
- Wolf P, Hamill R, Mc Donald J, Lee L, Nelly M. 1985. Transient Hypogonadotropic Hypogonadism Caused by Critical Illness. *J Clin Endocrinol Metab* 60: 444-450.
- Donnelly P, White C. 2000. Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism; reversal of hypogonadotropic hypogonadism with replacement thyroxine. *Clinical Endocrinol* 52: 197-201.
- Luton J. 1977. Reversible gonadotropin deficiency in male Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab* 45: 488-501.
- Veldhuis JD, Sowers JR, Rogol AD, Dufau ML. 1985.

- Pathophysiology of male hypogonadism associated with endogenous hyperestrogenism: evidence for dual defects in the gonadal axis. *N Engl J Med* 312: 1371-1375.
36. Shabsigh R, Arver S, Channer K S, Eardley I, Fabbri A, Gooren L, et al. 2008. The triad of erectile dysfunction, hypogonadism and the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract* 62: 791-798.
 37. Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP, Crowley WF. 1997. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism- a treatable form of male infertility. *N Engl J Med* 336: 410-415.
 38. Dwyer AA, Hayes FJ, Plummer L, Pitteloud M, Crowley WF. 2010. The long-term clinical follow-up and natural history of men with adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4235-4243.
 39. Guay AT, Jacobson J, Pérez JB, Hodge MB, Velásquez E. 2003. 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.
 40. Whitten SJ, Nangia AK, Kolettis PN. 2006. Select patients with hypogonadotropic hypogonadism may respond to treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 86: 1664-1668.
 41. Silicani Ribeiro R, Abucham J. 2009. Recovery of persistent hypogonadism by clomiphene in males with prolactinomas under dopamine agonist treatment. *Eur J Endocrinol* 161: 163-169.
 42. Morales A, Lunenfeld B. 2002. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. *The Aging Male* 5: 74-86.
 43. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. 2004. Klinefelter syndrome. *Lancet* 364: 273-283.
 44. Lackner JF, Mark I, Schatzl G, Marberger M, Kratzig C. 2007. Hypogonadism and androgen deficiency symptoms in testicular cancer survivors. *Urology* 69: 754-758.
 45. Betterle C, Zanchetta R. 2003. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Bio Medica* 74: 9-33.
 46. Devoto E, Aravena L, Corvalan L, Lioi X, Munizaga F, Soto N, et al 1990. Síndrome poliglandular autoinmune. Experiencia clínica en 21 casos. *Rev Med Chile* 118: 635-642.