



## Artículo de revisión

# Cambios fisiológicos durante el envejecimiento del sistema reproductor masculino

Luis Lamm Wiechers,\* Hans Porias Cuéllar\*\*

\* Médico Urólogo. Hospital Ángeles de las Lomas, México D.F.

\*\* Médico Endocrinólogo. Nuevo Sanatorio Durango, México D.F.

## Correspondencia:

Luis Lamm Wiechers  
Durango 290-Int. 607,  
Col. Roma, México D.F.  
Tel/Fax: 5553-8634/5256-2823  
Correo electrónico:  
luislamm@yahoo.com

Fecha de recepción: 22-October-2007

Fecha de aceptación: 7-Enero-2008

## Resumen

Los avances en la investigación médica han proporcionado hoy en día una mayor expectativa de vida tanto en el hombre como la mujer, y han traído consecuentemente un mejor entendimiento de los procesos fisiológicos y degenerativos que acompañan al envejecimiento. Recientemente, se ha generado más interés en este campo, particularmente en el hombre anciano. Son diversas las afectaciones resultantes en órganos y sistemas por estos procesos, y gran parte de éstos son consecuencia de los cambios experimentados del aparato reproductor masculino. Todas las alteraciones descritas involucran cambios que ocurren en cualquier nivel del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal. Sin embargo, el testículo indudablemente es el que mayores cambios degenerativos presenta, resultando en alteraciones estructurales, deficiencia en su producción hormonal, calidad del semen y función sexual. El pene, por otro lado, experimenta cambios en la calidad de su función eréctil que más allá de ser una consecuencia de comorbilidades y de una deficiencia hormonal relativa, es también el resultado de cambios degenerativos propios de su envejecimiento.

**Palabras clave:** Envejecimiento, aparato reproductor masculino, testosterona, disfunción eréctil, hiperplasia prostática benigna.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(4): 207-216.

## Abstract

*The advances in the medical research have provided a greater life expectancy as much in men and women, and consequently it has brought a better understanding of the physiological and degenerative basis for the aging process. Recently, interest has been gained in this field, particularly in elderly men. There are too many alterations in different organs and systems as a result of the ageing process and great part of these are consequence of the experienced changes in the male reproductive system. All the described alterations involve changes that can occur at any level of the hypothalamic-hypophysis - gonadal axis. Nevertheless, it is the testicle which displays the greatest degenerative changes resulting in structural alterations, deficient hormonal production, semen quality and sexual function. On the other hand, the penis also experiences changes related to the erectile function, that beyond being a consequence of associated co-morbidities and relative hormonal deficiency, it is also the result of its own degenerative process due to aging.*

**Key words:** Aging, male reproductive system, testosterone, erectile dysfunction, benign prostate hyperplasia.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(4): 207-216.

## INTRODUCCIÓN

El proceso del envejecimiento está regulado por disfunciones que ocurren en diversos sistemas y desde un nivel celular. Es difícil precisar cuándo inicia este proceso; mu-

chos afirman que el proceso de envejecimiento inicia desde antes del nacimiento. Sea cual sea el momento de su inicio, sin duda alguna, el sistema hipotalámico-hipofisario-gonadal tiene un papel fundamental, ya que el declive en su función hormonal es el resultado de un evento

degenerativo que se relaciona con la edad y es entonces cuando se considera que el proceso de envejecimiento está bien establecido.

La evidencia más clara que hay en relación a la existencia de un envejecimiento relacionado con el aparato reproductor masculino es la disminución progresiva de la actividad sexual desde la adolescencia hasta la edad adulta. Esta situación ha sido relacionada con la disminución lenta pero progresiva, y hasta cierto punto relativa, de los niveles circulantes de testosterona (T) necesarios en el sistema reproductor masculino para el mantenimiento de diversas funciones, entre las que se incluyen la regulación de la espermatogénesis en el testículo, el mantenimiento de los órganos sexuales accesorios (próstata, vesículas seminales y conductos deferentes), y la función eréctil.<sup>1,2</sup> Si bien no es totalmente indispensable, la T también es requerida para el buen funcionamiento de otros órganos y sistemas, como en el caso del encéfalo (donde influye en la libido y el estado de humor), la piel (para el crecimiento de pelo y actividad de las glándulas sebáceas), el sistema muscular (para incrementar su fuerza y volumen), la médula ósea (para estimular las células primordiales), y el riñón (para estimular la eritropoyetina).<sup>1,3</sup>

Los cambios en el sistema gonadal masculino incluyen alteraciones que se inician desde la producción hormonal del eje hipotalámico-hipofisario, la mala respuesta frente a la estimulación testicular y consecuentemente una deficiente producción testicular de T. Aunado a esto, es frecuente encontrar alteraciones en la función sexual (entre las que se incluyen disfunción eréctil y alteraciones en la calidad del semen) así como trastornos de los órganos sexuales accesorios como la hiperplasia prostática. Estos trastornos, hasta cierto punto esperados, son el resultado del proceso de envejecimiento gonadal.

## CAMBIOS POR ENVEJECIMIENTO EN EL SISTEMA HIPOTALÁMICO-HIPOFISARIO

Los cambios por envejecimiento que se acompañan a este nivel reflejan patrones anormales en la secreción pulsátil de gonadotropinas, tanto de la hormona foliculo estimulante (FSH) como de la hormona luteinizante (LH). Estas alteraciones suelen emerger en el hombre anciano incluso en presencia de concentraciones séricas de LH y T total consideradas dentro de parámetros normales, y similares a las encontradas incluso en hombres jóvenes.<sup>1,2</sup> Además, existe un deterioro concomitante de la sincronía entre la secreción de LH, T, FSH y prolactina, así como de las oscilaciones durante el ciclo del sueño y las erecciones nocturnas.<sup>4-8</sup>

Estas múltiples alteraciones observadas en el flujo neurohormonal reproductivo indican una mayor erosión en el control del sistema nervioso central. De hecho, el enveje-

cimiento también está marcado por la disrupción de la secreción ordenada de hormona de crecimiento, ACTH, cortisol e insulina.<sup>3,4</sup>

Mientras que la amplitud y frecuencia de los impulsos secretores de LH se ven disminuidos con el envejecimiento, la estimulación de LH mediante la aplicación exógena de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) se mantiene preservada. De hecho, la infusión intravenosa de GnRH durante 14 días normaliza la secreción rítmica y pulsátil de LH en hombres ancianos, pero no restaura las concentraciones de T total y/o biodisponible hasta niveles comparables con los de hombres jóvenes.<sup>3-5</sup> Este defecto relacionado con la edad denota una respuesta esteroideogénica gonadal alterada frente a la estimulación con LH. Incluso la inyección de gonadotropina coriónica humana (una hormona placentaria que asemeja fuertemente a la LH) también falla para evocar una respuesta máxima de las células de Leydig para la biosíntesis androgénica en el hombre anciano.<sup>5,6</sup> Debido a lo anterior, los estudios clínicos disponibles centran sus investigaciones en una estimulación hipotalámica alterada de GnRH sobre la secreción de LH y una respuesta reducida de las células de Leydig frente a su estimulación (*Cuadro I*).

Comparado con hombres jóvenes, los ancianos tienen disminución en la amplitud y frecuencia de la secreción pulsátil de LH; sin embargo, un tema fundamental pero aún inconcluso, es el precisar cómo y cuáles son las bases por las que ocurre dicha disrupción de la función neuroreguladora de GnRH y su extensión hacia las células de Leydig.<sup>7</sup>

En algunos hombres ancianos, la hipoandrogenemia evoluciona sin incrementos evidentes de hipergonadotropismo. El declive promedio en los niveles séricos de T biodisponible es de 16% durante un período de 15 años. Sin embargo, durante este mismo período de tiempo, los

**Cuadro I.** Resumen de los cambios en la secreción hipotalámica-hipofisaria por envejecimiento.

Cambios por envejecimiento del sistema hipotalámico-hipofisario

- Disfunción neuroreguladora de GnRH
- Disminución en amplitud y frecuencia de los impulsos secretores de LH
- Se mantiene conservada la respuesta de LH frente a la estimulación con GnRH
- Respuesta esteroideogénica gonadal alterada frente a la estimulación con LH
- Hipoandrogenemia sin hipergonadotropismo

Otros cambios hipofisarios relacionados

Secreción inadecuada de hormona de crecimiento, ACTH, cortisol e insulina

incrementos en las concentraciones de LH tan sólo son del 10%.<sup>8</sup> Otro hecho relacionado es la amplificación pulsátil de la secreción de LH de 100 a 200% tras la deprivación androgénica en hombres jóvenes en un período tan sólo de 2 a 5 días. Este mismo fenómeno trasplado a hombres ancianos sólo ocasiona incrementos de LH de 50 a 100% tras la deprivación androgénica. En general, los estudios experimentales que emplean deprivación androgénica demuestran que la depleción de T no estimula incrementos absolutos en la amplitud pulsátil de LH en los hombres ancianos<sup>5-7</sup> (Figura 1).

### CAMBIOS TESTICULARES POR ENVEJECIMIENTO

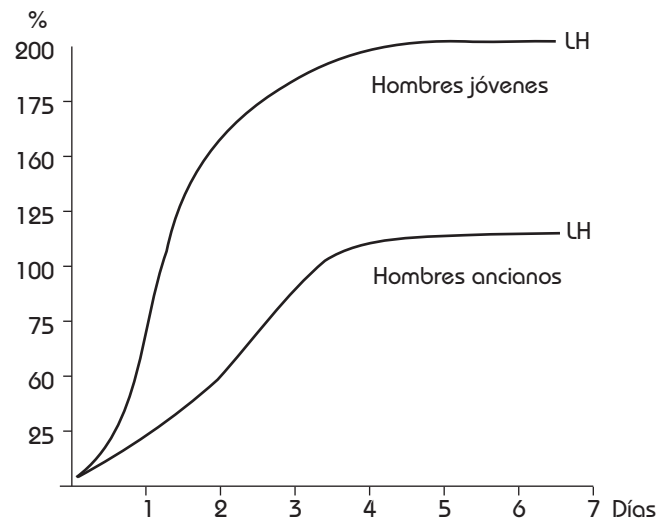
Evidentemente, los principales cambios relacionados con el aparato reproductor masculino recaen directamente sobre el testículo. Los primeros cambios clínicos, y los más pronunciados, son los estructurales. Durante la etapa prepuberal, el volumen testicular promedio es de 11 g. Este volumen se va incrementando progresivamente hasta alcanzar su máximo tamaño para la edad de 25 años, con un volumen promedio de 30 g. Posterior a este período de edad, se observa una lenta pero significativa disminución del volumen testicular relacionada con la edad.<sup>4,6</sup>

Los hombres ancianos con edad promedio de 78 años suelen tener volumen testicular promedio de 20.6 mL detectado por ultrasonografía, equivalente a una disminución del 30% comparado con hombres jóvenes. Se ha observado una correlación existente de este volumen con ligera disminución en los niveles de inhibina B, T biodisponible, y de la relación T/LH.<sup>5</sup>

Un estudio multivariado encontró que un volumen testicular de 14.3 mL puede proporcionar una sensibilidad de 46% y una especificidad de 79% para predecir niveles bajos de T biodisponible en los ancianos. Niveles disminuidos en la relación inhibina B/FSH son compatibles con una reducción en la masa celular de Sertoli. Sin embargo, aunque el hallazgo de un volumen testicular bajo puede contribuir al diagnóstico de hipogonadismo, éste suele ser un criterio de poca sensibilidad para afirmar que con dicho volumen existe una producción baja de T.<sup>6</sup>

Al realizar tomografía por emisión de positrones con F-fluorodeoxiglucosa (PET-F-FDG) con el objeto de analizar y demostrar la actividad testicular metabólica durante toda la etapa de la vida, se observa un pronunciado incremento de la misma hasta la edad de 35 años, se mantiene una meseta hasta la edad de 65 años, y posterior a ésta, se inicia una ligera disminución.<sup>4</sup>

Mucha atención se ha centrado sobre el papel de la inhibina B y su influencia en la espermatogénesis, tanto en los casos de infertilidad como en el envejecimiento.



**Figura 1.** Porcentaje en la amplificación pulsátil de la secreción de LH tras la deprivación androgénica en hombres jóvenes versus ancianos.

La inhibina B secretada a partir de las células de Sertoli controla la secreción de FSH por mecanismos de retroalimentación. La producción de inhibina B no sólo depende de la FSH, sino también del estado de la espermatogénesis y se desconoce en qué forma las células germinales contribuyen a la producción de la misma.<sup>7,8</sup>

Durante el período neonatal, la inhibina B presenta un pico sérico y de la misma forma se observa un incremento de la FSH sérica, reflejando así la actividad proliferativa de las células de Sertoli durante esta fase de la vida.<sup>9,10</sup> Posteriormente, los niveles de inhibina B disminuyen y permanecen así hasta la pubertad donde nuevamente vuelven a incrementarse, primero como consecuencia de la elevación de la estimulación de FSH, y posteriormente como resultado de la regulación combinada por FSH y una espermatogénesis en progreso.<sup>11</sup> La inhibina B en el adulto muestra una variación diurna estrechamente relacionada con el de la T. Los niveles de inhibina B se correlacionan con el volumen testicular y el recuento espermático.<sup>12</sup> En los hombres infértiles, la inhibina B disminuye y los niveles de FSH incrementan. Esto traduce una muy buena correlación del grado de daño espermatogénico. Esta situación es muy similar en el envejecimiento, donde también se observa un incremento de la FSH, aunque los niveles de inhibina B tan sólo disminuyen moderadamente.<sup>13</sup>

A pesar de las observaciones en el incremento en los niveles de FSH y la disminución en la población de las células de Sertoli, la concentración espermática suele mantenerse y sólo suele observarse una disminución en la motilidad y morfología espermática, así como del volumen del semen.<sup>14</sup>

El declive de la función esteroideogénica a partir de las células de Leydig es otro proceso observado de los cam-

bios testiculares relacionados con el envejecimiento. Este es un evento progresivo, variable y correlacionado a una disminución aproximada del 50% de los niveles séricos de T biodisponible y T total entre las edades de 25 a 75 años.<sup>15,16</sup> Aunado a estos cambios, se observa disminución en la respuesta secretora testicular frente a la estimulación gonadotrópica, especialmente de LH<sup>17,18</sup> (Cuadro II).

Se desconoce por qué a pesar de esta sobreestimulación de LH, la respuesta y disminución de las células de Leydig es pobre. Sin embargo, es probable que las hormonas tiroideas tengan una relación importante con respecto a estos cambios.

Las hormonas tiroideas son fundamentales para la diferenciación celular, pero tienen todavía mayor importancia en el proceso de diferenciación de las células precursoras de Leydig durante la etapa postnatal.<sup>19,20</sup> A pesar de que no se sabe cuál es el efecto específico de las hormonas tiroideas en las células de Leydig maduras, se ha reportado que en los casos de hipotiroidismo se observa reducción en el número de células de Leydig e incremento en la relación de células mesenquimatosas y tejido conectivo. Esto también suele observarse en testículos de hombres ancianos.<sup>21</sup> Por lo tanto, pudiera suponerse que durante el envejecimiento la falta de diferenciación celular observada, el número reducido de células de Leydig, y el resultante potencial esteroidogénico disminuido, pudiera ser en parte consecuencia de una inadecuada producción de hormonas tiroideas que frecuentemente se observa durante el envejecimiento.

Estas investigaciones han sido apoyadas por estudios realizados en ratas en las que se ha empleado el uso de LH y tiroxina *in vitro* con el objeto de estimular la función testicular esteroidogénica. Un estudio reportó que si bien estos cambios no ocasionan alteraciones específicas en el volumen y los elementos intersticiales testiculares, sí incrementan el volumen de las células

de Leydig por encima del promedio correspondiente a esa misma edad. Estos hallazgos sugieren que los niveles de LH y tiroxina son los principales factores responsables de la hipotrofia e hipofunción testicular observada durante el envejecimiento.<sup>22</sup>

El declive en la actividad espermatogénica en relación con la edad sugiere que las células madre germinales, a pesar de tener un elevado potencial regenerativo, no están exentas de los efectos del envejecimiento y por el contrario a lo que se pensaba, su vida es finita. Si además las mutaciones espontáneas son inevitables como consecuencia de la continua división celular, entonces las células tienen un final en su ciclo de vida, y las células madre germinales no son la excepción, ya que éstas eventualmente transmiten información genética hacia la siguiente generación.<sup>23</sup>

Este argumento, sin embargo, ha sido contradictorio debido a varias investigaciones en las que se afirma que las células madre en general no entran al ciclo celular con frecuencia y reducen así las posibilidades de sufrir mutaciones.<sup>24,25</sup>

Otros estudios realizados en células madres del epitelio intestinal sugieren que éstas continuamente retienen una cadena específica de DNA como un patrón de la división celular, protegiéndose así de las mutaciones, y las células germinales no serían excepción.<sup>26,27</sup>

Independientemente de esto, la muerte de una célula puede ser ocasionada no sólo por la presencia de mutaciones, sino también por el acortamiento de sus telómeros durante la división celular.<sup>28</sup> De cualquier manera, se ha observado la presencia de actividad de telomerasas en las espermatogonias, lo que sugiere que estas células pueden mantener una apropiada longitud de su telómero requerida para una supervivencia prolongada.<sup>29</sup>

Por lo tanto, si las células madre no envejecen, entonces la atrofia testicular sería el resultante de un envejecimiento del medio ambiente donde las células madres residen para nutrirse.<sup>30</sup>

Indudablemente, la hipofunción testicular relacionada con el envejecimiento y la consecuente disminución de la población germinal e intersticial, tiene también un origen multifactorial ya que existe evidencia de numerosos cambios histológicos.

En primer lugar, el proceso del envejecimiento suele acompañarse de enfermedad aterosclerótica, la cual se considera una patología vascular sistémica, progresiva, degenerativa y oclusiva. Los vasos inicialmente afectados suelen ser los de pequeño calibre; por ello, no es inusual encontrar una obstrucción progresiva, ya sea parcial o total, de los vasos sanguíneos testiculares. Esto, además de obstaculizar el aporte de nutrientes y oxígeno, dificulta el arribo de las gonadotropinas a su órgano diana, cuya frecuencia de impulsos hipofisarios ya de por sí, se ve disminuida con la edad.<sup>31</sup>

#### **Cuadro II.** Resumen de los cambios testiculares por envejecimiento.

##### Cambios testiculares por envejecimiento

- Disminución del 30% del volumen testicular
- Reducción de la población celular de Sertoli
- Disminución moderada de los niveles de inhibina
- Disminución de la morfología, motilidad y volumen del semen
- Reducción del número de células de Leydig
- Incremento de células mesenquimatosas y tejido conectivo
- Declive de la respuesta secretora de las células de Leydig frente a estímulos de LH
- Obstrucción progresiva de vasos sanguíneos testiculares y consecuentemente pobre aporte de gonadotropinas

Por otro lado, son bien conocidos los estudios realizados en necropsias que reportan diversos cambios propios de la edad, entre los que se incluyen el estrechamiento y la esclerosis de la luz de los túbulos seminíferos. Esto, independientemente de los cambios hormonales, disminuye aún más la actividad espermatogénica, incrementa la degeneración de las células germinales y disminuye el número y función de las células de Leydig.<sup>32</sup>

Otros cambios observados describen una longitud tubular reducida con engrosamiento de sus paredes, orquitis focal mononuclear, dilatación de la rete testis, y una disminución de las células de Sertoli.<sup>33</sup>

Por último, la suma de todos estos hallazgos finalmente tendrá una profunda alteración sobre la calidad del semen.

## **CAMBIOS POR ENVEJECIMIENTO DE LOS ÓRGANOS SEXUALES ACCESORIOS**

Sin lugar a dudas, la glándula prostática es el mejor ejemplo de los cambios experimentados que ocurren con el envejecimiento.

La próstata tiene como finalidad proporcionar los nutrientes necesarios y así mantener un ambiente ideal para el desempeño espermático. La próstata normal de un individuo de 21 a 30 años es aproximadamente de 20 g, y puede mantenerse así de no desarrollarse una hiperplasia prostática benigna (HPB) sin embargo, a pesar de desconocer con certeza por qué algunos hombres desarrollan esta patología con mucho más frecuencia que otros, se estima que la HPB se encuentra presente en el 20% de los hombres en su 4ª década de la vida y suele progresar en el 70% para la sexta década de la vida; de hecho, las probabilidades en la vida de un hombre de tener que someterse a un tratamiento quirúrgico por este padecimiento son de 25% a 30%.<sup>34</sup>

Estudios retrospectivos han analizado, mediante técnicas de imagen con resonancia magnética, los cambios estructurales de los diferentes órganos pélvicos en diversas edades. De todas las estructuras estudiadas, la próstata es la que se presenta con cambios clínicos muy evidentes. Se ha observado que el volumen prostático a partir de la segunda década de la vida comienza a incrementar de 23 a 47 g para el final de la octava década de la vida. La porción central de la glándula prostática, la cual es la responsable de la transformación hiperplásica y de los síntomas urinarios obstructivos, incrementa de 10 a 30 g durante el mismo periodo de tiempo.<sup>4</sup>

La HPB es el resultado de un sinnúmero de alteraciones y cambios complejos relacionados con la edad. A nivel celular se ha evidenciado la hiperplasia de las células basales, un depósito sobreestimulado de matriz extracelular, disminución en el tejido elástico, incremento en el

infiltrado linfocitario periductal, hipertrofia acinar, y la formación de cuerpos amiláceos y calcificaciones en forma de cálculos prostáticos, junto con incremento de la masa estromal, particularmente de las células musculares lisas.<sup>35</sup>

Además de que el papel de los andrógenos puede ser un factor etiológico muy importante en el desarrollo de la hiperplasia prostática, se han observado alteraciones en el sistema nervioso autónomo en la próstata en proceso de envejecimiento, incluyendo aquellos que median la relajación de las células musculares lisas. De aquí la explicación que tiene el empleo de alfabloqueadores para la relativa mejoría de los síntomas urinarios obstructivos.<sup>34-37</sup>

Entre los cambios más complejos, pero sin duda los más interesantes, resaltan observaciones relacionadas con un incremento en los niveles de estradiol en el tejido prostático,<sup>38,39</sup> así como la actividad de la dehidrotestosterona en fibroblastos estromales y células epiteliales basales y la cual evidentemente es mucho mayor que en los pacientes sin hiperplasia prostática. La explicación a esto pudiera radicar en que los hombres con HPB probablemente tienen un incremento en la actividad de la 5 $\alpha$  reductasa.<sup>40</sup>

Por otro lado, se sabe que las interacciones celulares entre el componente epitelial y estromal de las próstatas de hombres sin HPB suele mantenerse en equilibrio, y que finalmente con la edad dicha homeostasis se altera y se favorece la producción de factores de crecimiento y mediadores proinflamatorios, resultando en hiperplasia del tejido prostático.<sup>34</sup>

Más allá de un simple crecimiento de la glándula prostática, la HPB es la principal enfermedad manifestada en los hombres ancianos, que si bien no pone en peligro la vida, sí afecta de manera profunda su calidad.

Independientemente de las alteraciones hormonales del envejecimiento, son diversos los factores responsables de los cambios en la calidad del semen. La atrofia del músculo liso y la disminución en el contenido de agua y proteínas que ocurre en la glándula prostática también contribuyen a la disminución del volumen y motilidad espermática.

El epidídimo, el cual es también un tejido hormonodependiente y encargado de la maduración espermática al proporcionarles motilidad a los espermatozoides, también está sujeto a cambios que se relacionan con la disminución de la motilidad espermática observada con el envejecimiento.<sup>41</sup>

## **CAMBIOS HORMONALES RESULTANTES DEL ENVEJECIMIENTO DEL SISTEMA REPRODUCTOR MASCULINO**

A pesar de que la producción de T se incrementa rápidamente al inicio de la pubertad y se mantiene estable

desde entonces, a partir de los 50 años ésta comienza a disminuir entre un 20 a 50% sus niveles picos ya para la edad de 80 años.<sup>42</sup> Estudios longitudinales han demostrado que la concentración total de T disminuye 1% por año.<sup>43</sup>

El resultante de esta alteración hormonal, los niveles de T total y T libre comienzan a disminuir, y por el contrario, inicia la elevación de LH, FSH, estradiol y globulinas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG).<sup>44</sup>

La consecuencia clínica de esto se traduce en una andropausia mal entendida, manifestada por disminución en la libido y de la función eréctil, una pérdida de la masa magra, disminución en la sensibilidad de la insulina, tendencia a la osteoporosis por incremento en la actividad de resorción ósea, depresión, irritabilidad, pérdida de la memoria, anorexia, síntomas vasomotores y fatiga<sup>45-49</sup> (Cuadro III).

Una verdadera andropausia sería clínicamente más evidente, más pronunciada y frecuentemente observada en pacientes que reciben una castración química o quirúrgica, como en los casos de cáncer de próstata avanzado.

Sin embargo, las alteraciones en los esteroides sexuales y sus niveles hormonales no siempre se encuentran evidentemente alterados de manera constante. Se han realizado estudios en hombres de distintas edades a partir de la 6ª década de la vida donde se han medido las concentraciones tanto intratesticulares como séricas de diversos esteroides (pregnanolona, progesterona, dihidroepiandrosterona, testosterona, y estradiol), sin encontrar diferencias significativas, excepto una elevación de hasta tres veces los niveles de globulinas transportadoras de esteroides sexuales.<sup>50-59</sup>

A pesar de que se cree que los niveles de T permanecen estables durante el envejecimiento en algunos hom-

bres con buen estado de salud,<sup>51</sup> lo que ha propiciado que se cuestione si los padecimientos crónico-degenerativos y otros factores propios del envejecimiento son los responsables de los cambios de los andrógenos observados con el envejecimiento. Es un hecho que existen complejas interrelaciones de las hormonas sexuales con otros sistemas hormonales, enfermedades comunes, con el envejecimiento *per se*, y con condiciones asociadas, así como condiciones relacionadas hasta con el comportamiento.<sup>54,58,60-62</sup> Por citar algunos ejemplos, se ha observado que la hormona de crecimiento, el factor 1 de crecimiento (IGF-I), la insulina y los niveles de hormonas tiroideas parecen ser determinantes en los niveles de T y de SHBG.<sup>52,55</sup> Así mismo, las enfermedades críticas, el insulto quirúrgico o la instalación de un infarto agudo al miocardio ocasionan una profunda disminución en los niveles de T.<sup>53,54</sup> También se ha observado que la disminución de los niveles de T durante el envejecimiento puede estar influenciada por trastornos endocrinológicos, falla renal, neoplasias malignas, aterosclerosis coronaria y diabetes mellitus.<sup>55,56</sup> Es posible, también, que factores relacionados con ciertos estilos de vida, como tabaquismo, consumo de alcohol y el ejercicio, influyan sobre los niveles de andrógenos, aunque los resultados generalmente son inconsistentes.<sup>57</sup>

## DISFUNCIÓN ERÉCTIL POR ENVEJECIMIENTO DEL PENE

La disfunción eréctil (DE) se define como la incapacidad para poder conseguir y/o mantener una erección suficiente para poder completar una actividad sexual satisfactoria. A partir de los 45 años, muchos hombres empezarán a experimentar algún grado de DE debido al desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas. Se estima que alrededor de 152 millones de hombres en todo el mundo la padecen.<sup>63</sup> De cualquier manera, debido a diferencias en su fisiopatología, resulta fundamental el poder diferenciar una DE propia del envejecimiento y una DE que ocurre como resultado de comorbilidades crónicas y factores de riesgo que se presentan desde etapas tempranas en la vida y que finalmente predisponen al desarrollo de la misma.

La incidencia de DE en el anciano es variable y se estima que oscila entre el 15% a 54%. Esta incidencia se va incrementando gradualmente a partir de los 70 años<sup>64</sup> (Figura 2). Esto puede ser explicado, en parte, por una serie de alteraciones que ocurren en la estructura y función del pene durante el envejecimiento, independientemente de la presencia de otras enfermedades que pudieran acelerar la aparición de una DE; o bien, puede ser la consecuencia de comorbilidades que se van acumulando durante años y que finalmente afectarán de manera negativa la función eréctil.<sup>65</sup>

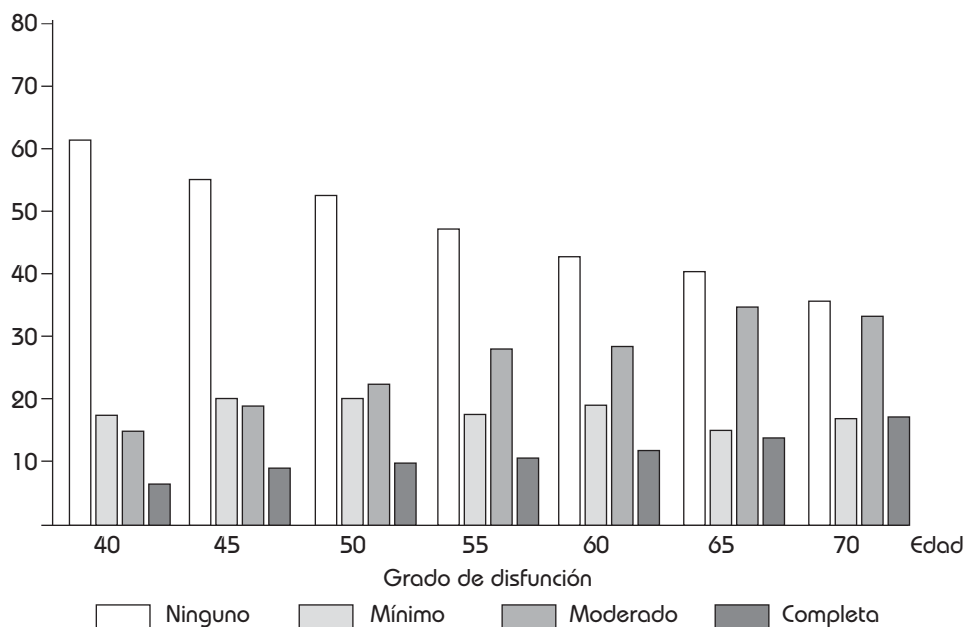
### Cuadro III. Cambios hormonales resultantes y manifestaciones del envejecimiento gonadal.

Cambios hormonales resultantes del envejecimiento del sistema reproductor masculino gonadal

- Disminución de 1% anual de los niveles de T
- Disminución de 16% a 50% de los niveles de T biodisponible
- Leves incrementos en los niveles de LH y FSH
- Incremento en niveles de estradiol y SHBG

Consecuencias clínicas

- |                            |                         |
|----------------------------|-------------------------|
| • Disminución de la libido | • Irritabilidad         |
| • Pérdida de masa magra    | • Pérdida de la memoria |
| • Resistencia insulínica   | • Anorexia              |
| • Osteoporosis             | • Fatiga                |
| • Depresión                | • Síntomas vasomotores  |



**Figura 2.** Prevalencia de grados de DE de acuerdo a grupos de edad (Massachusetts Male Aging Study).

Por lo tanto, la DE en el anciano puede clasificarse como DE propia del envejecimiento y la DE secundaria a la presencia de comorbilidades.

Se entiende por comorbilidad asociada, la presencia de enfermedades que ocurren con la edad avanzada y cuya incidencia se incrementa progresivamente con el envejecimiento, ocasionando aceleración en los cambios degenerativos sobre el pene. Tal es el caso de enfermedades cardiovasculares, endocrinopatías, trastornos metabólicos, emocionales y prostáticos, principalmente (Cuadro IV).

El envejecimiento por sí solo suscita cambios fisiológicos con repercusión sobre la estructura y función sexual del pene, a pesar de que en muchos hombres de edad avanzada no se encuentre la presencia de comorbilidad o factores de riesgo asociados.

Ya se han mencionado los cambios hormonales que ocurren durante el envejecimiento, particularmente en relación a la T. Las consecuencias del hipoandrogenismo relativo se ven reflejadas en lo que a función sexual se refiere, en disminución de la libido, aunque su contribución a la DE pudiera ser una situación mínima.<sup>66</sup> Es evidente la observación realizada en pacientes orquiectomizados por cáncer de próstata que a pesar de la castración es posible conseguir la erección mediante ciertos estímulos.<sup>66</sup> De cualquier manera, la presencia de hipogonadismo absoluto o relativo ocasiona reducción en la frecuencia de los pensamientos y relaciones sexuales, así como del volumen y calidad del eyaculado.<sup>67</sup>

Las investigaciones realizadas en los últimos años han proporcionado un mejor entendimiento del proceso del en-

vejecimiento y sus repercusiones sobre diferentes sistemas. Los cambios experimentados en la estructura del pene no son la excepción, los elementos de colágeno y las fibras elásticas de la túnica albugínea son estructuras que le permiten al pene engrosarse y alargarse durante la fase de tumescencia. De esta manera, el pene se adapta a los cambios ocurridos durante el proceso de la erección. Se ha observado que con el envejecimiento estas fibras elásticas van disminuyendo progresivamente, lo que resultará, con el transcurso de los años, en una disminución de la respuesta elástica del pene frente al proceso de la erección. Finalmente, esto será un factor contribuyente para el desarrollo de una DE.<sup>68</sup>

Así mismo, se ha observado disminución del músculo liso cavernoso de hasta 35% a partir de los 60 años. Esta disminución puede afectar al proceso eréctil de dos maneras. En primer lugar, ocasionará el desarrollo de fuga venosa difusa y no se podrá conseguir el mecanismo compresivo de los vasos subalbugíneos necesarios para mantener una erección sostenida. En segundo lugar, la disminución del músculo liso ocasionará disminución simultánea en la producción de GMPc a pesar de la estimulación a partir del óxido nítrico (ON).<sup>68</sup>

Otras observaciones en relación a los cambios degenerativos del pene incluyen la sustitución de colágeno tipo III por colágeno tipo I. El colágeno tipo III es el responsable de la complianza de los cuerpos cavernosos, confiriéndole y facilitándole al pene los procesos adaptativos a los diferentes cambios experimentados durante la erección. De tal manera, que al presentarse esta sustitución de colágeno, dicha complianza se perderá y consecuentemente los es-

**Cuadro IV.** Resumen de los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de una DE en el envejecimiento, tanto los relacionados con el proceso del envejecimiento como las diferentes comorbilidades asociadas que se presentan con más frecuencia.

| Factores de riesgo sin comorbilidad asociada (Cambios fisiológicos)   | Factores de riesgo con comorbilidad asociada   |
|---|--|
| <p>A) Hipogonadismo relativo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de T y TL</li> <li>• Disminución de amplitud y frecuencia de los impulsos de FSH y LH</li> </ul> <p>B) Cambios en la estructura del pene</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de fibras elásticas</li> <li>• Sustitución de colágeno III por colágeno I</li> <li>• Disminución de músculo liso cavernoso</li> <li>• Disminución en la producción de GMPc y ON</li> </ul> <p>C) Cambios en la función peneana</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución en sensibilidad mecánica</li> </ul> | <p>A) Enfermedades cardiovasculares</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión arterial</li> <li>• Aterosclerosis</li> <li>• Cardiopatía isquémica</li> </ul> <p>B) Diabetes mellitus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesión microvascular</li> <li>• Lesión neurológica</li> <li>• Acúmulo de productos de glicación</li> </ul> <p>C) Trastornos depresivos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de T, hormona de crecimiento, melatonina, dehidroepiandrosterona</li> </ul> <p>D) Anormalidades endocrinas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperprolactinemia secundaria a antipsicótico</li> </ul> <p>E) Tratamiento del cáncer de próstata</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de antiandrógenos y análogos LHRH para cáncer avanzado</li> <li>• Prostatectomía radical</li> </ul> <p>F) Otras cirugías pélvicas</p> |

pacios serán más limitados y reducidos para el llenado vascular. Esto, a su vez, puede resultar en isquemia crónica y la consecuente pérdida de más células musculares lisas.<sup>69</sup>

Es de resaltar la disminución en la sensibilidad mecánica que se presenta progresivamente con el envejecimiento. Se desconoce si esta hiposensibilidad es el resultado de una disminución en el aporte de nervios aferentes al pene, o si se debe a un incremento en el umbral de sensibilidad de ciertas fibras nerviosas.<sup>70</sup>

En general, este campo ha sido poco estudiado y aún más complejo de entender. Sin embargo, la mayoría de los estudios se han centrado sobre el papel del ON y su enzima, la óxido nítrico sintetasa. Todas las alteraciones y cambios descritos tanto en su síntesis como mecanismo de acción han sido evaluadas en estudios de animales y difícilmente podrían ser comparables al hombre en proceso de envejecimiento. Sea cual sea la alteración exacta, es un hecho que durante el envejecimiento la actividad del ON va disminuyendo.<sup>71</sup>

## CONCLUSIONES

En resumen, podemos afirmar que todos los estudios, hasta la fecha, apoyan el hecho de que el sistema re-

productor masculino durante el proceso del envejecimiento experimenta cambios anatómicos, moleculares y celulares en diferentes niveles que normalmente se verán reflejados en la calidad de la función sexual. Todos estos cambios progresivos, y hasta cierto punto fisiológicos, es posible que puedan revertirse con alguna de las tantas opciones terapéuticas con las que hoy en día tenemos disponibles. De cualquier manera, todos explicarían la DE que ocurre en hombres ancianos, pero sobre todo, en aquellos que no presentan comorbilidades asociadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Morales A, Bain J, Ruijs A, Chapdelaine A, Remblay RR. Clinical practice guidelines for screening and monitoring male patients receiving testosterone supplementation therapy. *Int J Impotence Res* 1996; (8): 95-97.
2. Anderson FH, Francis RM, Faulkner K. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis-effects of 6 months of treatment on bone mineral density and cardiovascular risks factors. *Bone* 1996; (18): 171-177.
3. Gooren LJG. The age related decline of androgen levels in men: clinically significant? *Br J Urol* 1996; (78): 763-768.



4. Well D, Yang H, Houseni M. Age-related structural and metabolic changes in the pelvic reproductive end organs. *Semin Nucl Med* 2007; (37): 173-184.
5. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, Vellas B, Baumgartner RN, Garry PJ. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997; (46): 410-413.
6. Mahmoud AM, Goemaere S, El-Garem Y. Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function in community-dwelling elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; (88): 179-184.
7. Handelsman DJ, Spaliviero JA, Phippard AF. Highly vectorial secretion of inhibin by primate Sertoli cells *in vitro*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990; (71): 1235-1238.
8. Risbridger GP, Clements J, Robertson DM. Immuno- and bioactive inhibin and inhibin alpha-subunit expression in rat Leydig cell cultures. *Molecular and Cellular Endocrinology* 1989; (66): 119-122.
9. Meachem SJ, Nieschlag E, Simoni M. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance. *European Journal of Endocrinology*. 2001; (145): 561-571.
10. Byrd W, Bennett MJ, Carr BR. Regulation of biologically active dimeric inhibin A and B from infancy to adulthood in the male. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; (83): 2849-2854.
11. Crofton PM, Illingworth PJ, Groome NP, Stirling HF, Swanton I, Gow S et al. Changes in dimeric inhibin A and B during normal early puberty in boys and girls. *Clinical Endocrinology* 1997; (46): 109-114.
12. Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simell T, Simell O et al. Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; (83): 675-681.
13. Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM, Groome NP, Illingworth PJ, McNeill AS et al. Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; (81): 3341-3345.
14. Kidd SA, Eskenazi B, Wyrubek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertil Steril* 2001; (75): 237-248.
15. Ferrini RL, Barrett-Connor E. Sex hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am J Epidemiol* 1998; (147): 750-754.
16. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; (86): 724-731.
17. Vermeulen A, Kaufman JM. Role of the hypothalamo-pituitary function in the hypoandrogenism of healthy aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; (75): 704-706.
18. Kaufman JM, Vermeulen A. Declining gonadal function in elderly men. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997; (11): 289-309.
19. Ariyaratne HBS, Mills N, Mason JI, Mendis-Handagama SMLC. Effects of thyroid hormone on Leydig cell regeneration in the adult rat following ethane dimethane sulfonate treatment. *Biol Reprod* 2000; (63): 1115-1123.
20. Mendis-Handagama SMLC, Ariyaratne HBS, Teunissen van Manen KR, Haupt RL. Differentiation of adult Leydig cells in the neonatal rat testis is arrested by hypothyroidism. *Biol Reprod* 1998; (59): 351-357.
21. Teerds KJ, Rooij DG, de Jong FH, van Haaster LH. The development of the adult type Leydig cell population in the rat testis is affected by neonatal thyroid hormone levels. *Biol Reprod* 1998; (59): 344-350.
22. In-shik K, Ariyaratne HBS, Mendis-Handagama Ch. Changes in the testis interstitium of brown norway rats with aging and effects of luteinizing and thyroid hormones on the aged testes in enhancing the steroidogenic potential. *Biology of Reproduction* 2002; (66): 1359-1366.
23. Weissman IL, Anderson DJ, Gage F. Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; (17): 387-403.
24. Weissman IL. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities. *Science* 2000; (287): 1442 -1446.
25. Brinster RL. Germline stem cell transplantation and transgenesis. *Science* 2002; (296): 2174-2176.
26. Potten CS, Owen G, Booth D. Intestinal stem cells protect their genome by selective segregation of template DNA strands. *J Cell Sci* 2002; (115): 2381-2388.
27. Cairns J. Somatic stem cells and the kinetics of mutagenesis and carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; (99): 10567-10570.
28. Holliday R. Senescence of dividing somatic cells. In: Mars-hak DR, Gardner RL, Gottlieb D, (eds.). *Stem cell biology*. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2001: 95-109.
29. Dolci S, Levati L, Pellegrini M, Faraoni I, Graziani G, Di Carlo A, Geremia R. Stem cell factor activates telomerase in mouse mitotic spermatogonia and in primordial germ cells. *J Cell Sci* 2002; (115): 1643-1649.
30. Xiangfan Z, Kevin TE, Bernard R. *Biology of reproduction*. 2006; (74): 119-124.
31. Vermuelen A, Rubens R, Verdonck AL. Testosterone secretion and metabolism in male senescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; (34): 730-735.
32. Neaves WB, Johnson L, Porter JC et al. Leydig cell numbers, daily sperm production, and serum gonadotropin levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; (59): 756-763.
33. Johnson L, Zane RS, Petty CS et al. Quantification of the human Sertoli cell population: Its distribution, relation to germ cell numbers, and age-related decline. *Biol Reprod* 1984; (31): 785-795.
34. Untergasser G, Madersbacher S, Berger P. Benign prostatic hyperplasia: Age-related tissue-remodeling. *Exp Gerontol* 2005; (40): 121-128.
35. Bostwick DG, Cooner WH, Denis L et al. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer* 1992; (70): 291-301.
36. Jungblut T, Aumuller G, Malek B et al. Age-dependency and regional distribution of enkephalinergic nerves in human prostate. *Urol Int* 1989; (44): 352-356.

37. Takeda M, Tang R, Shapiro E et al. Effects of nitric oxide on human and canine prostates. *Urology* 1995; (45): 440-446.
38. Roberts RO, Jacobson DJ, Rhodes T et al. Serum sex hormones and measures of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2004; (61): 124-131.
39. Shibata Y, Ito K, Suzuki K et al. Changes in the endocrine environment of the human prostate transition zone with aging: simultaneous quantitative analysis of prostatic sex steroids and comparison with human prostatic histological composition. *Prostate* 2000; (42): 45-55.
40. Silver RI, Wiley EL, Thigpen AE et al. Cell type specific expression of steroid 5 alpha-reductase 2. *J Urol* 1994; (152): 438-442.
41. Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J et al. Sperm concentration and normal sperm morphology decrease and follicle stimulating hormone level increases with age. *BJU Int* 2005; (96): 1087-1091.
42. Tenover JS. Declining testicular function in aging men. *Int J Impot Res* 2003; (4): S3-S8 (Suppl 15).
43. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; (86): 724-731.
44. Auger J, Jouannet P. Age and male fertility: biological factors. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005; (53): 25-35.
45. Forbes GB. Longitudinal changes in adult body composition: Influence of body weight. *Appl Radiat Isot* 1998; (49): 571-573.
46. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O et al. Testosterone, sex hormone binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middleaged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 2000; (23): 490-494.
47. Meier DE, Orwoll ES, Keenan EJ et al. Marked decline in trabecular bone mineral content in healthy men with age: Lack of association with sex steroid levels. *J Am Geriatr Soc* 1987; (35): 189-197.
48. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; (343): 604-610.
49. Wilson MM, Morley JE. Invited review: Aging and energy balance. *J Appl Physiol* 2003; (95): 1728-1736.
50. Carreau S, Bourguiba S, Marie E. Testicular and blood steroid levels in aged men. *Reprod Biol* 2004; (4): 299-304.
51. Nieschlag E, Lammers U, Freischem CW, Langer K, Wickings EJ. Reproductive function in young fathers and grandfathers. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1982; (55): 676-681.
52. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; (81): 1821-1826.
53. Turner HE, Wass JAH. Gonadal function in men with chronic illness. *Clinical Endocrinology* 1997; (47): 379-401.
54. Spratt DI, Cox P, Orav J, Moloney J, Bigos T. Reproductive axis suppression in acute illness is related to disease severity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; (76): 1548-1554.
55. Kaufman JM, Vermeulen A. Declining gonadal function in elderly men. *Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; (11): 289-309.
56. Matsumoto AM. Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2002; (57): 76-99.
57. Allen NE, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Lifestyle and nutritional determinants of bioavailable androgens and related hormones in British men. *Causes and Control* 2002; (13): 353-363.
58. Muller M, Tonkelaar I, Thijssen J. Endogenous sex hormones in men aged 40-80 years. *European Journal of Endocrinology* 2003; (149): 583-589.
59. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB et al. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; (73): 1016-1025.
60. Feldman HA, Longcope C, Derby CA et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: Longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; (87): 589-598.
61. Sagel J, Distiller LA, Morley JE et al. Myotonia dystrophica: Studies on gonadal function using luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH). *J Clin Endocrinol Metab* 1975; (40): 1110-1113.
62. Veldhuis JD, Jonson ML, Iranmanesh A. The ensemble male hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *Physiological basis of aging and geriatrics*. 2<sup>nd</sup> ed. 2004; (12): 225-235.
63. McKinlay JB. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2000; Suppl., 12: S6.
64. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-56.
65. Allen D. Seftel. Erectile dysfunction in the elderly: Epidemiology, etiology and approaches to treatment. *J Urol* 2003; 169: 1999-2007.
66. McVary KT. Erectile dysfunction. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. Edited by Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al. New York: McGraw-Hill Publishers, chapt. 51, in press, 2001.
67. Burriss AS, Banks SM, Carter CS et al. A long-term prospective study of the physiologic and behavioural effects of hormone replacement in untreated hypogonadal men. *J Androl* 1992; 13: 297-304.
68. Akkus E, Carrier S, Baba K, Hsu GL, Padma-Nathan H, Nunes L et al. Structural alterations in the tunica albuginea of the penis: impact of Peyronie's disease, aging and impotence. *Br J Urol* 1007; (79): 47-55.
69. Vanegas JP, Raviv G, Kiss R, Petelin M, Louis L, Danguy A et al. Intracavernous collagen analysis in impotence. *Acta Urol Belg* 1996; (64): 7-13.
70. Rowland DL, Greenleaf W, Mas M, Myers L, Davidson JM. Penile and finger sensory thresholds in young, aging, and diabetic males. *Arch Sex Behav* 1989; (18): 1-8.
71. Garban H, Vernet D, Freedman A, Rajfer J, Gonzalez-Cavada N. Effect of aging on nitric oxide-mediated penile erection in rats. *Am J Physiol* 1995; (268): H467-474.