

ENVEJECIMIENTO Y SISTEMA ENDOCRINO

Dr. M. López de la Torre C.

S. Endocrinología. Hospital Universitario "Virgen de las Nieves" de Granada

El **sistema endocrino** es un mecanismo biológicos ideado para la elaboración, transmisión y recepción de información sustentado en un sistema químico de hormonas, imprescindible para la regulación de los tejidos. Está constituido por (1) **células que sintetizan hormonas**, generalmente agrupadas en las llamadas "*glándulas de secreción interna*", (2) **hormonas**, productos químicos sintetizados generalmente por una glándula endocrina, capaz de transmitir la información, (3) **un sistema de transporte de hormonas**, que habitualmente es la sangre, (4) **un sistema receptor del mensaje**, localizado en las células que han de recibir la información, (5) **Un tejido capaz de ejercer una respuesta al activar sus sistemas receptores**, y (6) **un sistema de regulación del efecto conseguido**

PROBLEMAS ENDOCRINOS EN LA VEJEZ

Pasamos a exponer un decálogo de problemas endocrinológicos ante los que nos encontramos cuando nos enfrentamos al individuo anciano

Primer problema.- Los sistemas endocrinos envejecen con la edad

Los sistemas endocrinos envejecen, de tal forma que las glándulas alteran la secreción hormonal. También lo hacen los sistemas de transporte (vasos sanguíneos, capacidad de síntesis de proteínas de transporte), y la respuesta tisular cambia. Por tanto empeora la capacidad de comunicación entre los tejidos, de adaptación al medio y de respuesta a las agresiones externas.

Una solución para la falta de secreción hormonal sería aportar las hormonas deficitarias, como hacemos con la insulina en la diabetes mellitus tipo 2. Pero no siempre ello es factible: No disponemos de todas las hormonas en el mercado, en otras ocasiones pueden aparecer efectos perjudiciales cuando las administramos a los ancianos

Pero como venimos explicando el problema radica en muchas ocasiones en un problema de respuesta tisular a las hormonas. Es conocido que la diabetes mellitus del adulto (o tipo 2) aparece con más frecuencia a medida

que la edad avanza en individuos cuyos tejidos responden mal a la acción de la insulina. Esto fuerza al páncreas a segregar más insulina, produciendo un "hiperinsulinismo". El transcurso del tiempo hace que el páncreas "agote" sus reservas y se llegue progresivamente a un déficit de insulina, momento en que debuta la enfermedad. Otro ejemplo es el "hipertiroidismo apatético", que es una forma de presentación de la hiperfunción tiroidea en la que la alteración de la respuesta tisular a las hormonas tiroideas conduce a enmascarar la sintomatología, de tal forma que puede confundirse con otras patologías o manifestarse con una clínica atípica (fibrilación auricular con apatía). La tendencia a la arritmia en el anciano hipertiroides es expresión de que el corazón de un anciano es especialmente sensible a la tiroxina. Por eso al iniciar un tratamiento con tiroxina en una situación de hipotiroidismo hemos de hacerlo de forma progresiva para evitar una arritmia o isquemia cardíaca.

Conseguir niveles hormonales plasmáticos normales no nos asegura que dichas hormonas consigan sobre todos los órganos diana los mismos efectos que a edades más juveniles, ya que también dichos órganos envejecen, y no siempre de forma homogénea.

Segundo problema.- La situación de otros tejidos influye sobre la sustitución hormonal

Como las hormonas modifican múltiples aspectos metabólicos, la situación de otros tejidos es otro factor a considerar. Intentar mantener a toda costa un estricto control metabólico en un paciente con diabetes mellitus tipo 2 aumenta el riesgo de hipoglucemia, que en individuos de edad puede empeorar una isquemia coronaria o cerebral, o puede llevar a una alteración de conciencia y traumatismo con los riesgos inherentes. Otros riesgos surgen cuando activamos con tiroxina el metabolismo energético, aumentando las exigencias tisulares. Por eso frecuentemente tratamos los problemas tiroideos o la diabetes con mayor precaución en el anciano que en el joven.

Tercer problema.- Los sistemas endocrinos se alteran por fármacos, enfermedades y ritmos circadianos

Se ha calculado que las personas mayores de 65 años toman diariamente en promedio 4 a 6 fármacos prescritos y de 3 a 4 fármacos no prescritos. La toma de medicamentos se convierte en el anciano en un problema muy importante por varias razones:

- **Algunos fármacos pueden alterar los niveles hormonales**, y por ello la interpretación de los resultados hormonales o la acción hormonal. Es conocido que algunos fármacos aumentan el metabolismo de la tiroxina, como la fenitoina y la rifampicina. Un paciente con hipofunción tiroidea en

tratamiento con tiroxina que empieza a tomarlos puede necesitar cambiar las dosis de ésta, por lo que es necesario una determinación de hormonas tiroideas más frecuentemente de lo previsto.

- **Algunos fármacos pueden alterar la respuesta tisular a las hormonas.** La cimetidina y la espironolactona alteran la respuesta de los tejidos a la testosterona, lo que puede conducir a disminución de la libido y en ocasiones ginecomastia en pacientes varones.

- **Algunos fármacos pueden desencadenar enfermedades endocrinológicas.** El contenido de yodo de la amiodarona, muy utilizado como antiarrítmico en la frecuente fibrilación auricular del anciano, es causa frecuente de alteración tiroidea, a vigilar en todos los pacientes que la tomen.

- **Algunos fármacos pueden alterar la interpretación de pruebas hormonales.** El yodo de un contraste usado para una prueba diagnóstica, el que contenga un mucolítico, o la misma amiodarona interfieren la captación de Tc-99m cuando se realiza una gammagrafía tiroidea. En este caso una captación disminuida de Tc-99m puede hacernos pensar en una tiroiditis cuando en realidad se trata de una interferencia medicamentosa.

- **Algunos fármacos pueden simular enfermedades endocrinas:** La teofilina puede producir taquicardia y pérdida de peso que simulan un hipertiroidismo, con más frecuencia en los pacientes ancianos en quienes nuestro grado de sospecha está alto por mostrar una respuesta tisular peculiar a la tiroxina.

- **Algunos fármacos pueden interferir con otros fármacos,** que a su vez actúan sobre las hormonas: Algunos fármacos pueden alterar la acción de los antidiabéticos orales usados en la diabetes mellitus tipo 2, o de los antitiroideos usados en el hipertiroidismo. Son típicas las interacciones entre anticoagulantes cumarínicos y los antitiroideos, de tal forma que cuando aparece un hipertiroidismo en un individuo anticoagulado y hemos de administrar antitiroideos vigilamos estrechamente la coagulación sanguínea.

- **Los ancianos no siempre toman bien la medicación para solucionar un problema hormonal,** por sus fallos de memoria o por la demencia. Un mayor número de fármacos representa más irregularidad de administración.

Cuarto problema.- El aspecto de algunos pacientes seniles recuerdan enfermedades endocrinas, como el hipotiroidismo, en el que una cierta palidez, bradipsiquia, estreñimiento, edematización, etc pasan desapercibidos hasta estadios avanzados

Quinto problema.- Muchas enfermedades endocrinas pasan desapercibidas o son atípicas en el anciano

La menor respuesta a las hormonas de muchos tejidos da lugar a cuadros clínicos poco floridos o atípicos, como el hipertiroidismo apatético al que

ya nos hemos referido. El delirio, la depresión o la demencia, tan frecuentes en ancianos, pueden ser debidas a enfermedades endocrinas y no a la vejez, como por ejemplo enfermedades tiroideas, hipoglucemias, hiper o hipoparatiroidismo, hiper o hipocortisolismo, o hipopituitarismo. El interés por descartar estas enfermedades radica en que algunas de ellas son tratables, con mejorías en ocasiones espectaculares.

Sexto problema- La labilidad de muchos tejidos en el anciano hace peligrosas algunas enfermedades hormonales.

Son frecuentes las arritmias cardíacas como primera manifestación de un hipertiroidismo en el anciano. La hipertensión arterial y la diabetes mellitus pueden asociarse como manifestación inicial de un hipercortisolismo.

Séptimo problema.- Con el envejecimiento se alteran algunos fenómenos de autoinmunidad,

El hipotiroidismo autoinmune es más frecuente a partir de edades medias de la vida. Cada vez se da más importancia al sistema inmune en la patogenia de muchas enfermedades propias de la vejez (arteriosclerosis, osteoporosis). Mas adelante comentaremos la relación de algunas hormonas (DHEAS, cortisol) con dichos procesos

Octavo problema.- No siempre hay referencias estandarizadas de niveles hormonales para poblaciones ancianas

Los niveles hormonales deben considerarse en función de la edad de los individuos. Los niveles de dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEAS), testosterona y hormona de crecimiento disminuyen con la edad, y no es fácil discernir si en realidad se trata de una adaptación fisiológica a las condiciones de la edad o hay que intentar llevar sus niveles a los habituales en edades más tempranas. Los buenos resultados experimentados mediante la sustitución hormonal en un paciente severamente deficiente de la hormona no son necesariamente extrapolables a un individuo sano con un descenso discreto de los niveles hormonales, coincidente con su edad.

Noveno problema.- Las enfermedades neoplásicas son más frecuentes en la vejez

Algunos tumores de las glándulas endocrinas adquieren especial malignidad. Es el caso de los tumores anaplásicos tiroideos o de la transformación de una tiroiditis de Hashimoto en un linfoma tiroideo. También son más frecuentes las enfermedades derivadas de la secreción de hormonas por otros tumores no propiamente glandulares, lo que se llama "secreción ectópica de hormonas".

Décimo problema.- Hay enfermedades endocrinas características de la vejez.

Un ejemplo característico es la osteoporosis, que es el estadio final de un proceso largo de desmineralización. Otro ejemplo es la Diabetes mellitus tipo 2.

EJE TIROIDEO

Desde el hipotálamo es segregada una hormona llamada TRH u Hormona liberadora de tirotropina que llega a la hipófisis a través de los vasos sanguíneos porta-hipofisarios. Allí estimula la secreción y liberación de TSH o tirotropina, que a su vez pasa al torrente sanguíneo. Desde la sangre alcanza la glándula tiroidea, se acopla a sus receptores y la estimula. Ésta aumenta la captación de yodo desde la sangre para sintetizar tiroxina (T4 o tetrayodotironina) y pequeñas cantidades de triyodotironina (T3). Estas "hormonas tiroideas" son segregadas en última instancia a la sangre. En su tránsito a través de la sangre la T4 es transportada en gran parte unida a proteínas, y al llegar a los diferentes tejidos donde va a actuar es transformada en T3, que es la hormona verdaderamente activa. La información que transportan las hormonas tiroideas es la "activación metabólica". Este eje hormonal tiene un sistema perfecto de autorregulación: Las hormonas tiroideas disminuyen la síntesis y liberación de TSH ("feed back negativo"), que frenará el "circuito" cuando dichas hormonas tiroideas se segregan en cantidades excesivas.

En **el anciano** la glándula tiroidea disminuye de tamaño por contener menos células foliculares secretoras y verse infiltrada por tejido fibroso y linfoide, tendiendo en general a formar nódulos. En consecuencia se sintetizan menos hormonas tiroideas pero no cambian los niveles de T4 ni de T3 en la sangre, porque también disminuye su eliminación.

El hipotiroidismo primario

Es el fracaso de la glándula tiroidea en su función de sintetizar las hormonas tiroideas necesarias para equilibrar un metabolismo tisular. Es más frecuente en el anciano. La causa más habitual no es propiamente el envejecimiento natural de la glándula al que nos hemos referido, sino una enfermedad autoinmune, lo que viene demostrado por la presencia en sangre de anticuerpos antitiroideos ("antiperoxidasa") en la mayoría de estos pacientes (Figura 1). Se produce un cuadro clínico característico, que puede pasar desapercibido en el anciano, con un inicio insidioso e inespecífico de los síntomas hipotiroideos (Figura 2): piel seca, áspera y

fría, estreñimiento, intolerancia al frío, bradipsiquia, depresión, intolerancia al ejercicio, debilidad muscular, etc... El diagnóstico definitivo se realiza mediante determinación en sangre de hormonas tiroideas, prueba que no es de rutina en la clínica general, si bien está al alcance de cualquier laboratorio. Hasta el 5,9% de mujeres con más de 60 años y el 2,4% de varones con igual edad pueden ser hipotiroideos, según datos del Estudio Framingham. Es importante sospechar un hipotiroidismo cuando se presenten síntomas sugerentes en el anciano, aunque es mucho más frecuente tener un tiroides normo-funcionante y "parecer" hipotiroideo, que ser realmente un paciente hipotiroideo.

El hipertiroidismo

La función aumentada de la glándula tiroidea es más rara, y en este caso su origen suele estar en un bocio multinodular, en el que la glándula tiroidea forma nódulos capaces de sintetizar y liberar hormonas a la sangre en mayor cantidad de lo normal (Figura 3). Las consecuencias más importantes a estas edades son la descompensación de problemas cardíacos (arritmias, insuficiencias cardíaca) y la pérdida de masa ósea (Figura 4).

El bocio nodular

Entendiendo por bocio el aumento de tamaño de la glándula tiroidea, existe una tendencia del tiroides a formar nódulos con la edad, y a partir de edades medias de la vida a crecer en tamaño los nódulos existentes. Aunque la malignización tiroidea es poco frecuente en relación al número de pacientes que padecen bocio nodular, la mayor edad conlleva mayor grado de malignidad de los tumores. El ejemplo característico es el cáncer anaplásico del tiroides, muy raro pero extraordinariamente maligno.

Los cambios de hormonas tiroideas en otras patologías y con medicaciones

Las hormonas tiroideas se ven sometidas a cambios durante las enfermedades graves y la desnutrición, que hacen descender los niveles plasmáticos de T3 ("Estado de T3 baja"), y en casos graves también de T4 ("Estado de T4 baja"), no relacionándose dichos cambios con enfermedad tiroidea alguna. Más bien son consecuencia de mecanismos de adaptación para conseguir un menor gasto metabólico en momentos difíciles. Confundir estas situaciones con verdaderos hipotiroidismos puede llevarnos a administrar T4 suplementario, lo que aumentaría los riesgos (por ejemplo cardiovasculares) de un paciente que ya se encuentra grave por la otra patología

Cambios de índole diversa se producen sobre el eje hormonal tiroideo en pacientes sometidos a medicaciones tan habituales como los corticoides, ciertos contrastes radiográficos, algunos antiarritmicos cardíacos, etc.

La interpretación de las enfermedades tiroideas en pacientes seniles con enfermedades graves, desnutrición o sometidos a múltiples medicamentos es difícil incluso para los endocrinólogos.

EL EJE SUPRARRENAL

La corteza suprarrenal tiene capacidad para sintetizar hormonas esteroideas (glucocorticoides, mineralcorticoides y andrógenos) a partir del colesterol sanguíneo.

Los glucocorticoides

Los glucocorticoides (cortisol) son hormonas capaces de regular el metabolismo hidrocarbonado. Su secreción está regulada por el eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal. La CRH (Corticotropin Releasing Hormone) y la AVP (Arginine Vaso-Pressin u hormona antidiurética) liberadas por neuronas del hipotálamo llegan a la hipófisis para estimular la síntesis y liberación a la sangre de la ACTH (Adreno-Cortico-Tropin Hormone), que a su vez estimula la síntesis y secreción de cortisol (y en menor medida otros esteroides) al llegar a la glándula suprarrenal. Los niveles de cortisol frenan la liberación de CRH y ACTH para así mantener un control muy fino de su secreción. La secreción de CRH y consecuentemente de ACTH y cortisol mantiene un ritmo circadiano, siendo alta durante la mañana y mínima por la tarde. Estos ritmos se modifican por la alimentación (aumentando con el ayuno y disminuyendo con el alimento) y los ritmos luz/oscuridad y sueño/vigilia, de tal manera que el ritmo circadiano se establece en la infancia y no cambia con la vejez, modificándose lentamente sólo después de semanas de cambios permanentes en los ritmos biológicos (viajes transoceánicos por ejemplo). El estrés psicológico u orgánico suficientemente intenso (cirugía, traumatismos, enfermedades importantes, etc), o el miedo aumentan la secreción de cortisol "preparando" al organismo para lo que se avecine, así como cuando se fuma tabaco y con ejercicios físicos intensos.

La función de los glucocorticoides es aumentar la disponibilidad de glucosa para ser almacenada (glucogenogénesis) o liberada a la sangre. Dicha glucosa proviene de otros sustratos no hidrocarbonados (ácidos grasos, glicerol o aminoácidos) procedentes de los tejidos donde se produce una lipólisis y proteólisis. Para facilitar aún más la disponibilidad de glucosa a tejidos como el cerebro, los glucocorticoides también dificultan la captación y metabolismo de la glucosa en otros tejidos. La asociación de ambos procesos (aumento de liberación de glucosa a la sangre y disminución de su utilización tisular) conlleva la necesidad de mayor síntesis de

insulina que impida la hiperglucemia. El que aparezca o no diabetes en casos de hipercortisolismo suficientemente prolongado depende de la capacidad del páncreas para sintetizar insulina ante dicho aumento de sus demandas. Existen otras muchas acciones de los corticoides a nivel vascular (aumento de tensión arterial, retención hídrica, modulación del metabolismo calcio-fósforo, inmunosupresión, etc). Es de destacar el sinergismo en muchos aspectos entre glucagón, adrenalina, hormona del crecimiento y cortisol (las llamadas "hormonas de estrés"); y el antagonismo del cortisol con la insulina.

En el anciano el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal sufre pocas alteraciones. Se ha descrito que la hipófisis disminuye su volumen y sufre procesos de fibrosis, necrosis focal, alteraciones vasculares y depósito de hierro, sin grandes cambios de contenido hormonal. Las glándulas suprarrenales aumentan la fibrosis, formación de nódulos y el depósito de lipofucsina.

El ritmo circadiano del cortisol se mantiene pero los individuos mayores de 40 años adelantan el horario, probablemente por los cambios del ritmo de sueño.

Tanto la síntesis como el catabolismo del cortisol disminuyen por lo que los niveles de cortisol en sangre se mantienen, e incluso aumentan.

La respuesta de cortisol ante el estrés en el anciano es normal, por lo que no es necesario suplementarlo en condiciones habituales.

La patología de la secreción de glucocorticoides cuando aparece en el anciano es rara, insidiosa en su aparición y difícil de diagnosticar.

En situaciones de falta los corticoides se produce un grave cuadro de insuficiencia suprarrenal que puede conducir a la muerte. Aunque la administración aislada de mineralcorticoides mejore las expectativas de vida, la muerte sobreviene ante estrés diversos para los que son imprescindibles los glucocorticoides (cirugía, traumatismos, enfermedades graves, quemaduras amplias). Hemos de sospechar insuficiencia suprarrenal ante sospecharla ante ancianos con hipotensión, astenia, y decaimiento general progresivo, afectación del estado general, hiponatremia e hiperpotasemia. No suele encontrarse la causa, aunque en ocasiones es tuberculosa o por un tumor hipofisario que destruye las células secretoras de ACTH. Aquellos enfermos que hayan recibido tratamiento con dosis altas de corticoides durante largo tiempo por cualquier otra enfermedad han tenido su secreción endógena de cortisol frenada (por disminución de la ACTH) y pueden tener suprarrenales hipotróficas. Por tanto son incapaces de sintetizar glucocorticoides adecuadamente ante una suspensión brusca del tratamiento corticoideo, o ante un estrés. Por esto la suspensión de un tratamiento corticoideo debe ser paulatina (tanto más cuanto más prolongado haya sido), y se debe advertir a todo paciente bajo dicho tratamiento que duplique o triplique la dosis habitual de corticoides en situaciones de

estrés físico, médico, quirúrgico, traumatológico o psíquico de suficiente entidad, volviendo a sus dosis habituales de forma paulatina tan pronto como sea posible.

El aumento de glucocorticoides (Síndrome de Cushing) ha de sospecharse en pacientes que asocien diabetes, hematomas de fácil aparición, hipertensión arterial y obesidad de distribución troncular (e hirsutismo en mujeres), todo lo cual es frecuente en población anciana sin que por ello padezcan en general esta patología. Gran parte de los casos se deben a la ingesta de glucocorticoides (indicados por otra patología), y en menor medida a la existencia de un tumor suprarrenal, hipofisario o ectópico.

Los mineralcorticoides

Los **mineralcorticoides** (aldosterona) regulan la retención renal de sodio y la excreción de potasio, cumpliendo por tanto funciones importantes en la regulación de la tensión arterial y el volumen intravascular. El exceso de mineralcorticoides puede producir hipertensión arterial e hipopotasemia; y su deficiencia hiponatremia, hipotensión arterial, hiperpotasemia, e incluso shock.

La secreción de aldosterona es directamente dependiente de la presencia de Angiotensina-II, que es un octapéptido vasoconstrictor que proviene de la ruptura del decapeptido Angiotensina-I por la enzima ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina). La Angiotensina-I proviene a su vez de la ruptura del péptido angiotensinógeno gracias al enzima Renina, cuya síntesis es renal. En definitiva la cascada Renina-Angiotensina-Aldosterona se inicia en la síntesis renal de renina en respuesta a estímulos como la disminución de sodio y de líquido extrarrenal y otros. Estos estímulos llevan a la vasoconstricción (ejercida por la Angiotensina II) y la recuperación de sodio (ejercida por la Aldosterona).

A partir de los 40 años la aldosterona es producida y eliminada en menor cantidad, y responde menos de lo esperado a la restricción de sodio, lo que parece consecuencia de una disminución de la activación de la renina. Esto debería conducir a una TA arterial baja en el anciano, lo cual no es cierto: la hipertensión arterial (HTA) es una patología muy prevalente. En realidad las alteraciones de la TA secundarias a alteraciones de la secreción de aldosterona representa sólo una pequeña parte de las causas de hipertensión arterial.

Los andrógenos suprarrenales

Los andrógenos suprarrenales (DHEA y DHEAS) cumplen una función androgénica débil, apenas noticable en el varón. En la mujer los andrógenos suprarrenales colaboran normalmente en el inicio de la pubertad para la aparición del vello axilar y pubiano. La mayor parte de los

estrógenos en la mujer postmenopausica son de origen suprarrenal. En estas últimas la regulación de los esteroides sexuales es similar a los glucocorticoides, si bien podrían existir otros factores reguladores todavía desconocidos.

Cuando los andrógenos adrenales son segregados en exceso en la mujer pueden llevar a una androgenización con hirsutismo, alteraciones menstruales e infertilidad. En la mujer postmenopausica no se evidencian estos síntomas, y en el caso del hirsutismo muchas veces se considera fisiológico, lo que puede retrasar el diagnóstico de un problema suprarrenal, que puede ser un tumor secretor de andrógenos.

La DHEA es una hormona que se sintetiza en la corteza suprarrenal, como metabolito intermediario en la formación de cortisol, al que dedicaremos unas palabras más adelante

La médula suprarrenal y las catecolaminas

La médula suprarrenal segrega las catecolaminas (dopamina, noradrenalina, adrenalina) que son productos derivados del aminoácido tirosina, ampliamente distribuidas en el organismo, como neurotransmisores en el sistema nervioso central, como neurotransmisores de las neuronas postganglionares simpáticas, y como hormonas producidas y liberadas por la glándula suprarrenal al torrente sanguíneo. Sus receptores se encuentran en la membrana plasmática. Estos receptores son de dos tipos para la adrenalina y noradrenalina: alfa y beta, que a su vez tienen subtipos. La respuesta de cada tejido depende del tipo de receptor que tenga, su cantidad, y del tipo de catecolamina que le llega. Estos receptores además vienen regulados por otras hormonas, por ejemplo las tiroideas y esteroides.

Los efectos de las catecolaminas son muy variados, y facilitan la respuesta al ejercicio físico y al estrés. Producen HTA por acción vasoconstrictora (efecto alfa) y aumento de contractilidad miocárdica (efecto beta), pero en algunos lechos vasculares producen vasodilatación (músculo esquelético), lo que facilita la derivación de sangre hacia tejidos funcionantes en situaciones de ejercicio y "huida" ante un estrés. En este sentido también son útiles la broncodilatación (efecto beta), midriasis (efecto alfa), disminución de motilidad gastrointestinal (efecto beta), y otras acciones metabólicas que incluyen estimulación de la producción hepática de glucosa (glucogenolisis y gluconeogénesis) y disminución de su utilización periférica en general. Como por otro lado inhiben la síntesis de insulina, promueven un aumento de los niveles de glucosa, para poder ser utilizado en el músculo, donde aumenta su metabolismo. También aumenta la lipólisis para proveer de sustratos energéticos, y la termogénesis.

La gran descarga adrenérgica que involucra tanto adrenalina como noradrenalina sólo se dará ante un estrés importante en condiciones de poder actuar, de poder "hacer algo útil" (por ejemplo huir o luchar). En caso de necesitar un esfuerzo sin sufrimiento, sin angustia, se segregaría más noradrenalina; en el caso de un esfuerzo con angustia se segregaría adrenalina y cortisol; y si existe distress sin esfuerzo (rendición, desesperación) sólo aumentaría la secreción de cortisol, no de adrenalina.

En la vejez se ha demostrado una disminución del sistema beta-adrenérgico en cuanto a la presencia y respuesta de este tipo de receptores. Este defecto podría disminuir la respuesta al frío y al stress y disminuir la liberación de cortisol y adrenalina ante el estrés. Pero también podría tratarse de un mecanismo de defensa del organismo para evitar acciones excesivas sobre órganos que, como el corazón, podrían no soportar un estímulo tan importante.

Como patología rara de hipersecreción de catecolaminas destacamos el feocromocitoma, tumor secretor de catecolaminas, que se sospecha en pacientes con hipertensión y crisis de cefalea, palpitaciones, sudoración, ansiedad, temblor, etc. Como planteábamos al hablar del hipermineralcorticismo, la mayor parte de la HTA del anciano no tiene por origen una secreción de catecolaminas.

HORMONAS EN EL SINDROME DE FRAGILIDAD DEL ANCIANO

Los compartimentos de tejido corporal pueden ser divididos en:

1.- **La masa corporal magra** que representa el contenido en tejido noble corporal, imprescindible para las funciones vitales. El tejido muscular, miocárdico, vísceras, piel, entre otros son masa magra. En su constitución juega un papel fundamental las proteínas.

2.- **La masa ósea** es necesaria para un adecuado sustento físico del esqueleto. Sobre una estructura proteica cristalizan minerales de calcio y fósforo. En su adecuada regulación interviene multitud de elementos químicos, cobrando especial trascendencia la hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D.

3.- **La masa grasa** es un almacén calórico, cuyo excesivo acúmulo es fuente frecuente de enfermedades. Se compone fundamentalmente de lípidos.

El envejecimiento natural se asocia a una síntesis proteica disminuida y por tanto a una pérdida de masa corporal magra y de masa ósea. Con la edad aumenta además de forma relativa el contenido graso corporal.

El anciano es un individuo "frágil", entendiéndose por tal una reducida capacidad de respuesta al medio que le rodea. Los factores más frecuentemente relacionados con este síndrome fragilidad son:

1.- Disminución de la masa muscular y la coordinación neuromotora

- 2.- Disminución de la masa ósea
- 3.- Disminución de la visión y audición
- 4.- Disminución del proceso cognitivo.

El sistema endocrino adquiere protagonismo en el mantenimiento de una adecuada masa ósea y muscular, y en concreto:

- La hormona del crecimiento (hGH o human-Growth-Hormone)
- La IGF-I o factor de crecimiento parecido a la insulina de tipo I
- La DHEA (De-Hidro-Epi-Androsterona)
- La Testosterona, en el varón
- El Estradiol en la mujer
- La Vitamina D y PTH

La hGH: Somatopausia

Es una hormona sintetizada y liberada por la hipófisis de manera pulsátil. Actúa directamente sobre los tejidos y además estimula la secreción en el hígado del IGF-I. Durante la infancia tanto la hGH como la IGF-I inducen el crecimiento del hueso y cartílago. Aunque en la edad adulta no se creía que fuesen importantes, se están subrayando otras acciones metabólicas en los últimos años, fruto de su aplicación a individuos con déficit severo de dichas hormonas:

- Acción lipolítica que lleva a una disminución del contenido graso corporal.
- Acción anabólica en la mayoría de los tejidos, lo que lleva a un aumento de la masa celular y el tejido magro corporal.
- acción antinatriurética que lleva a una retención de sodio y por tanto a un aumento del agua corporal extracelular.
- Acción psicoestimulante, mejorando la calidad de vida relacionada con la salud.

Se sabe que los niveles sanguíneos de hGH y de IGF-I descienden con el envejecimiento. Las deficiencias de estas hormonas pueden influir en las alteraciones corporales del envejecimiento que acabamos de señalar. Si esto fuera así la administración de hGH o de IGF-I podría ser beneficiosa, como ya ha demostrado serlo en pacientes severamente deficientes. Rudman y sus colaboradores en 1990 administraron farmacológicamente hGH durante 6 meses a 12 varones sanos de 61 a 81 años cuyos niveles de IGF-I eran bajos comparando los resultados con 9 varones controles no sometidos a tratamiento. Encontraron una disminución de la masa grasa corporal, aumento de la masa magra y aumento discreto de la masa ósea en vértebras lumbares al final del estudio, además de una cierta tendencia al aumento de grosor de la piel. Efectos parecidos puede tener el uso farmacológico de IGF-I. Pero no están exentos de riesgos (artralgias, hinchazón, HTA y alteraciones

del metabolismo hidrocarbonado). Disponemos todavía de pocos estudios que puedan avalar su uso. Por el momento se limita a pacientes con déficit severo asociado a otro déficit hormonal hipofisario y a ensayos clínicos, en condiciones especiales:

- Ancianos con situación nutricional muy deficiente
- Ancianos con deficiencia de hGH y/o IGF-I
- Pacientes en la recuperación de ciertas cirugías y quemaduras.

La DHEA: adrenopausia

La DHEA es una hormona que se sintetiza en la corteza suprarrenal, como un metabolito intermediario en la formación de cortisol. Al sulfatarse se transforma a DHEAS, pasando generalmente como tal a la sangre. Puede transformarse en los tejidos periféricos en andrógenos y estrógenos, y en esteroides neuroactivos en el cerebro. No se le había concedido gran importancia en la fisiología humana del envejecimiento, a pesar de disminuir sus niveles con el paso del tiempo y de tener menores niveles los individuos con peor estado de salud, hasta que se empezó a utilizar farmacológicamente. Altas dosis de DHEA consiguen disminuir el colesterol plasmático, aumentar la masa corporal magra y disminuir la grasa sin cambiar el peso (Nestler y cols, 1988). Morales y sus colaboradores en 1994 administraron dosis más bajas de DHEA (las mínimas necesarias para conseguir en el anciano niveles similares al joven), tanto en varones como en mujeres, durante 6 meses, y consiguieron un mejor bienestar psicológico sin cambios de la libido y sin efectos adversos de importancia. Aunque inicialmente todas ellas parecían razones para usar la DHEA como una "hormona de la juventud", otra vez hemos de ser prudentes hasta no disponer de resultados en poblaciones más amplias. No hemos de olvidar que la DHEA es un andrógeno, por lo que su uso en las mujeres es problemático. En ellas además puede que tenga un efecto negativo sobre la masa magra. Los buenos resultados sobre todo a nivel psicológico encontrado en mujeres severamente deficientes de dicha hormona cuando se le sustituye no nos autoriza a generalizar su uso en todo individuo anciano. En el estudio Baltimore el nivel cognitivo fue independiente de los niveles de DHEAS (Yen, 2001). La polémica ha resurgido con algunos estudios recientes: El programa PAQUID que sigue a una población de ancianos en Francia mostró que los niveles bajos de DHEAS era predictor de mortalidad en varones ancianos fumadores. Un interesante hallazgo es la relación inversa que mantienen los niveles de DHEAS con la IL-6, una citoquina implicada en el proceso inmune, que aumenta con la vejez, por lo que la DHEAS podría jugar un papel en la inmunomodulación. (Straub y cols, 1998; Poynter y Daynes, 1998). Por último la DHEA podría jugar un papel en el eje hGH-IGF-I por cuanto la administración de DHEA aumenta los niveles de IGF-I sin aumentar la

secreción de hGH (Yen , 2001). En esta problemática se involucran por tanto muchos factores que hacen más difícil aún su interpretación.

La testosterona: andropausia

Aunque es evidente que los niveles de testosterona en sangre disminuyen lentamente con la edad en los varones y que la actividad sexual también declinan con la edad, no se sabe hasta qué punto depende de la disminución de testosterona. Y aunque la testosterona tiene importantes efectos sobre la masa y fuerza muscular, densidad ósea, e incluso sobre el estado cognitivo, tampoco se sabe su verdadera influencia sobre la pérdida de estas capacidades en la vejez.

Cuando se administra testosterona en pacientes hipogonadales con deficiencia severa de testosterona, como son los que sufren S. De Klinefelter, mejora la fuerza muscular y masa magra, disminuye la pérdida de densidad ósea, aumenta la libido y el estado de ánimo. Pero esto no tiene por qué ser extrapolable al anciano que sólo tiene una discreta disminución de testosterona, en rango fisiológicos. Los riesgos son elevados en los ancianos, fundamentalmente por la posibilidad de aumentar el riesgo de cáncer de próstata, cuyo crecimiento puede ser estimulado por el uso de testosterona. La TST también aumenta el hematocrito y la viscosidad sanguínea, que son otros inconvenientes a esta edad. Se están llevando a cabo estudios amplios que pretenden recoger un número suficiente de casos. Hasta entonces no se debe usar testosterona en el anciano si no es por un hipogonadismo evidente, y aún así tras una información completa de riesgos y beneficios al paciente y un seguimiento por el urólogo.

Los Estrógenos: La menopausia

La brusca caída de los niveles de estrógenos con la menopausia originan en muchas mujeres sintomatología climatérica que puede llegar a ser muy molesta (sofocos, alteraciones del sueño, cambios de la piel y composición corporal y del humor), y mejora al al sustituir con estrógenos esta deficiencia hormonal.

Recientemente están cambiando las ideas sobre la utilización de estrógenos durante un plazo más largo (5 a 10 años) en mujeres a partir de la menopausia. Hasta hace poco se abogaba por la terapia estrogénica sustitutiva en la menopausia por disminuir la mortalidad general y la de enfermedades cardiovasculares, mejorar el perfil lipídico sanguíneo, mejorar los síntomas climatéricos, disminuir el ritmo de pérdida ósea mejorando la osteoporosis, aumentar la fuerza muscular y mejorar la función cognitiva. Incluso se sugiere que su uso puede prevenir la enfermedad de Alzheimer, aunque no modifique el curso de la enfermedad una vez establecida (Lamberts y cols, 2002). Ultimamente se está cuestionando la validez de

algunos de estos estudios, que se han llevado a cabo sobre poblaciones concretas (por ejemplo enfermeras), que pueden no ser aplicables a la población general (Barret-Conner y Stuenkel, 2001). Se duda que estos beneficios superen los inconvenientes, entre los que se encuentran el aumento del riesgo de cáncer de mama, el aumento de la tendencia trombótica, aumento del riesgo de ACVA, y la molesta persistencia de menstruaciones. Hasta que estos aspectos puedan definitivamente ser aclarados venimos tratando a las pacientes con una patología concreta de la menopausia (por ejemplo menopausia precoz) o alteraciones que justifiquen su uso (osteoporosis), haciendo un seguimiento estrecho particularmente de las mamas.

La vitamina D

La deficiencia de Vitamina D predispone a la osteomalacia y alteración de la masa ósea.

Se ha descrito que la vejez se asocia a bajos niveles de vitamina D sanguíneos y de la actividad de su metabolito activo, la 1-25-(OH)₂D. Las razones de esta hipovitaminosis D son la menor irradiación solar, menor síntesis de vitamina D en la piel del viejo a igual irradiación solar, fallo de la síntesis renal de 1-25-(OH)₂D, menor ingesta de vitamina D por desnutrición, menor número de receptores óseos e intestinales para la vitamina D, etc.

Por tanto debe recomendarse que las personas mayores tomen al menos 400 UI de vitamina D diarias, junto a un mínimo de 1 gr de calcio. Estos mínimos se pueden ofrecer con un litro a litro y medio de leche (o derivado lácteo) al día, preferiblemente de leche enriquecida en calcio, y un paseito diario al aire libre.

El planteamiento de un tratamiento hormonal a partir de cierta edad ha venido siendo motivo de debate en los últimos años, y no se ha subrayado suficientemente las ventajas derivadas de hábitos saludables de vida, entre los que destaca el ejercicio físico, que aumenta la secreción de hGH, así como la expresión de IGF-I a nivel muscular, y ha demostrado conseguir en el anciano sano un aumento de fuerza, actividad y bienestar tan bueno o mejor que cualquier tratamiento hormonal y a un coste mucho menor.

BIBLIOGRAFIA

1. Barret-Connor E, Stuenkel CA. Hormone replacement therapy (HRT): risks and benefits. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 423-426.
2. Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone (DHEA) : a fountain of youth ?. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996 ; 81 : 1-4.
3. Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *New England Journal of Medicine* 1994 ; 330 : 1062-1071.
4. Chevalier VM. Importancia del reloj circadiano en la patología humana. *Presse Medicale* 1995 ; 24 : 1041-1046.
5. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E, Meunier PJ, Bréart G y grupo EPIDOS. Factores relacionados con las caídas y riesgo de fractura de cadera : estudio prospectivo EPIDOS. *The Lancet (Ed Esp)* 1996 ; 29 : 328-333.
6. Gurnell EM, Chatterjee VK. Dehydroepiandrosterone replacement therapy. *Eur J Endocrinol.* 2001 Aug;145(2):103-6.
7. Hershman JM. Effect of nonthyroid illness on thyroid function. *Syllabus*; 222 (1993).
8. Kalmijn S, Jansen JAMJL, Pols HAP, Lamberts SWJ, Breteler MMB. A prospective study on circulating insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding proteins, and cognitive function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4551-4555.
9. Lamberts SWJ. The endocrinology of aging and the brain. *Arch Neurol.* 2002 Nov;59(11):1709-11.
10. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SSC. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994 ; 78 : 1360-1367
11. Moreno Esteban B y López de la Torre C. *La Diabetes Mellitus y sus complicaciones.* Madrid 2000.
12. Moreno Esteban B, Gargallo Fernandez MA, López de la Torre C. "Diagnostico y Tratamiento en Endocrinología". Diaz de Santos S. A., Eds. Madrid 1994
13. Poynter ME, Daynes RA. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activation modulates cellular redox status, represses nuclear factor-kappaB signaling, and reduces inflammatory cytokine production in aging. *J Biol Chem* 1998; 273; 32833-32841.

14. Rudman D, Feller AB, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, Schlenker RA, Cohn L, Rudman IW, Mattson DE. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *New England Journal of Medicine* 1990 ; 323 : 1-6.
15. Shetty Kr y Duthie EH. Anterior pituitary function and growth hormone use in the elderly. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1995 ; 24 : 213-232.
16. Straub RH, Konecna L, Hrach S, et al. Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate are negatively correlated with serum interleukin-6 (IL-6), and DHEA inhibits IL-6 secretion from mononuclear cells in man in vitro: possible link between endocrinosenescence and immunosenescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83; 2012-2017
17. Thompson JL, Butterfield GE, Marcus R, Hintz RL, Van Loan M, Ghiron L, Hoffman AR. The effects of recombinant human insulin-like growth factor-I and growth hormone on body composition in elderly women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; 80: 1845-1851.
18. Tsitouras PD, Bulat T. The aging male reproductive system. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1995 ; 24 : 297-316.
19. Wich BK, Carnes M. Menopause and the aging female reproductive system. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1995 ; 24 : 273 :296.
20. Yen SCC. Dehydroepiandrosterone sulfate and longevity: New clues for an old friend. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 8167-8169.

Figura 1.- Causas de hipotiroidismo en el anciano

| |
|--------------------------------|
| Autoinmune e idiopática |
| Farmacológica : |
| Antitiroideos |
| Administración de I-131 |
| Amiodarona |
| Litio |
| Otros |
| Otras : |
| Cirugía |
| Congénita |
| Lesiones hipofisarias |
| Otras |

Figura 2.- Clínica de hipotiroidismo en el anciano

Piel fría, seca, áspera, edematosa, cara abotargada, aspecto pálido-amarillento

Pelo seco, quebradizo, caída de vello axilar y cola de cejas

Voz ronca, lengua grande

Pérdida de audición

Sistema nervioso : Bradipsiquia, somnolencia, cefalea, depresión, ansiedad, parestesias, neuropatía

Sistema cardiovascular : Intolerancia al ejercicio físico, fatiga, cardiomegalia, derrame pericárdico y pleuoral, hipertensión, alteraciones electrocardiográficas

Aparato digestivo : Estreñimiento

Metabolismo : Intolerancia al frío, anorexia, aumento de LDL-colesterol, ligero aumento de peso

Músculo y articulaciones Dolor y debilidad muscular, deficiente relajación muscular, calambres, dolor y rigidez articular

Figura 3.- Causas de hipertiroidismo en el anciano**Tiroideas :**

Frecuentes :

Bocio multinodular tóxico

Adenoma tiroideo tóxico

Raras :

Tiroiditis

Tumores secretores de TSH

Ectópica :

Tumor secretor de hormona tiroidea

Metástasis de cáncer tiroideo

Facticia o medicamentosa

Figura 4.- Clínica de hipertiroidismo en el anciano

Sistema Cardiovascular : Taquicardia,
palpitaciones, fibrilación auricular, angina,
vasodilatación cutánea, insuficiencia
cardiaca.

Sistema Nervioso : Irritabilidad, nerviosismo,
insomnio, psicosis, temblor fino de manos,
hiperreflexia, hipercinesia

Aparato locomotor : Debilidad y atrofia muscular,
osteoporosis

Piel fina, caliente y sudorosa, **pelo** fino y frágil

Pérdida de peso a pesar de polifagia

Intolerancia al calor