

Revisión bibliográfica

Instituto Nacional de Endocrinología

Andropausia

Dr. Manuel E. Licea Puig¹ y Dra. Lizet Castelo Elías-Calles²

RESUMEN

Actualmente se mantiene como un tema de discusión la presencia de la andropausia en el hombre, como expresión de la declinación de la secreción de testosterona. También es motivo de controversia la utilidad de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) en estas personas. Realizamos una revisión de algunos aspectos de interés relacionados con la definición, manifestaciones clínicas, impacto en la calidad de vida y tratamiento de la andropausia, un proceso de comienzo insidioso y de lenta progresión, como expresión de una lenta y gradual declinación de la secreción de testosterona. En este cuadro confluyen cambios bio-psicosociales-ambientales. La andropausia se acompaña de alteraciones hormonales, las que han sido responsabilizadas con los síntomas y signos clínicos. La andropausia tiene efectos adversos sobre la salud física, mental y social, lo que se traduce como un deterioro de la calidad de vida. Para algunos, la terapia de reemplazo hormonal puede revertir las manifestaciones clínicas y mejorar significativamente la calidad de vida. Sin embargo, otros investigadores discuten cuál es la verdadera indicación de este proceder terapéutico, así como sus ventajas y desventajas. Se concluye que el término andropausia y la terapia hormonal de reemplazo en los hombres es un tema de discusión en la actualidad para lo que se necesita realizar estudios a largo plazo con el fin de definir con precisión su cuadro clínico y las ventajas y desventajas de la THR.

Palabras clave: Andropausia, climaterio masculino, disfunción sexual, menopausia masculina, terapia hormonal de reemplazo, andrógenos, testosterona.

El término *andropausia* se utiliza para describir los síntomas y signos asociados a una declinación gradual de la secreción de testosterona (T), lo que ocurre durante el envejecimiento en los hombres. A este fenómeno se le ha llamado también climaterio masculino, climaterio viril, menopausia masculina, viropausia o síndrome de declinación de andrógenos en el envejecimiento masculino, deficiencia androgénica en el envejecimiento masculino (ADAM), deficiencia parcial de andrógeno en el envejecimiento masculino (PADAM) o deficiencia androgénica en el envejecimiento masculino (DAEM).^{1,2} En la andropausia confluyen cambios bio-psicosociales-ambientales, que se acompañan de alteraciones hormonales, las que se ha responsabilizado con la presencia de los síntomas y signos clínicos.³ La andropausia presenta similitud con la menopausia en la mujer; sin embargo, existen diferencias significativas entre estas 2 condiciones, lo que ha originado numerosos debates en la aceptación del término andropausia.⁴ A diferencia de la menopausia, es un proceso de comienzo insidioso de lenta progresión. Los hombres experimentan una lenta y gradual declinación de los niveles de T, y es muy difícil determinar el momento exacto de su comienzo.⁵ Por el contrario, la menopausia está asociada con una brusca declinación en los niveles de estrógeno y progesterona, lo que determina una supresión de la menstruación y un compromiso de la fertilidad, la cual –a diferencia del hombre– puede

persistir hasta edades muy avanzadas. La andropausia tiene efectos adversos sobre la salud física y mental, así como sobre la calidad de vida.

El objetivo de esta revisión está dirigido a discutir algunos aspectos de interés en relación con la andropausia, entre los que se incluyen aspectos clínicos, el diagnóstico, su impacto en la calidad de vida y su tratamiento.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

La tendencia actual de la población mundial se dirige hacia el envejecimiento.⁴ Informes procedentes de Estados Unidos indican que el número de personas con una expectativa de vida de 75 años se incrementará y llegará a la cifra de 1 billón, mientras todo parece indicar que esta tendencia proseguirá hasta alcanzar los 2 billones en los próximos 25 años.¹ Estas afirmaciones ponen en evidencia que el número de ancianos se triplicará en los próximos años, lo que obliga a desarrollar programas de salud dirigidos a enfrentar esta realidad, y Cuba no está exenta de estos cambios mundiales.

La andropausia comienza alrededor de los 40 años de edad y los síntomas y signos clínicos no son tan evidentes. Unido a la declinación de los niveles de T, aumentan los de globulinas transportadoras de andrógenos (SHBG), las que se unen a la T y limitan la cantidad y eficiencia de la T a medida que el hombre envejece. A lo anterior se une el descenso de los niveles de hormona del crecimiento (GH), entre otras relacionadas con la edad, lo que contribuye al aumento de la grasa abdominal y a la reducción del tono muscular a partir de la mediana edad.⁵ Desde el punto de vista clínico se puede comprobar la pérdida de la energía y/o la motivación, con disminución concomitante de la actividad intelectual, de la memoria y de la orientación espacial. Es común la presencia de fatiga, depresión, cambios emocionales, irritabilidad y debilidad muscular. Se observa también disminución del deseo sexual y dificultad en lograr y mantener una erección eficiente, reducción de las erecciones nocturnas, disminución de la satisfacción sexual, reducción del volumen y fuerza del eyaculado, así como disminución del vello corporal y alteraciones en la piel. Se describe reducción de la masa muscular corporal, de la fortaleza, del vigor físico, de la densidad ósea, osteoporosis, dolores osteoarticulares y disminución de la estatura.^{1,3-6} El aumento de la grasa abdominal se asocia a la reducción de la masa muscular y a un desbalance hormonal. Este último se responsabiliza con la disminución de la sensación de bienestar, la que se expresa en ocasiones como depresión.⁷ El cáncer de próstata, así como la enfermedad cardíaca, se relacionan directamente con este desbalance hormonal. La terapia de reemplazo hormonal (TRH) y los cambios del estilo de vida en relación con la dieta y la actividad física podría corregirlo.⁸⁻¹⁰ Una serie de factores pueden aisladamente o de forma combinada precipitar el inicio de la andropausia, los que se describen en el anexo 1.

Manifestaciones bioquímicas de la andropausia

Los hombres de mayor edad tienen niveles de T más bajo que los jóvenes.¹¹ La variabilidad en las concentraciones de T está determinada por factores genéticos, ambientales, hormonales, metabólicos y psicológicos, entre otros.¹²⁻¹⁶ En los hombres, la T se produce primariamente por la célula de Leydig en los testículos, y es regulada a nivel de hipotálamo-hipofisario. Existen alteraciones asociadas al envejecimiento por disrupción del funcionamiento del eje hipotálamo-hipofiso-testicular. La declinación de las concentraciones de T puede ser parcialmente mediada por inadecuados mecanismos

compensatorios neuroendocrinos o variaciones en los adipocitos, lo que se ha relacionado con la edad.¹³ Los cambios que ocurren en los testículos son el principal factor en la declinación de los niveles de T asociados con la edad. El estrés, la existencia de enfermedades crónicas concomitantes relacionadas con la edad, así como el empleo de algunos medicamentos, pueden disminuir los niveles plasmáticos de T.^{1,17,18}

Los valores de T decrecen en un 1,6 % anualmente después de los 50 años de edad; sin embargo, pueden existir diferencias individuales.¹⁹ Los valores de T total disminuyen en un 35 % en los hombres de 20 a 80 años de edad, en tanto la T libre (TL) disminuye en un 50,0.²⁰ Se ha demostrado que con la edad ocurre una pérdida del ritmo circadiano de la secreción de la T en el adulto mayor, así como una elevación de las SHBG. La mayor parte de la T circulante está unida a la SHBG y constituye la fracción no biológicamente activa, en tanto solo el 2,0 circula en forma libre para ser utilizada por las células del organismo. Los niveles de SHBG aumentan con la edad, por tanto cuando existen mayores concentraciones de SHBG circulante hay menos TL circulante.²¹ Se le ha dado gran valor clínico a la determinación del índice andrógeno libre (FAI) el cual se determina de la siguiente forma: $T/SHBG \times 100$. Cuando los valores de FAI disminuyen en un 50 %, generalmente se observan las manifestaciones clínicas de la andropausia.²¹

La dihidrotestosterona (DHT) es un producto metabólico de la T, que contribuye al desarrollo de la hiperplasia benigna de la próstata. La DHT se produce en el cerebro, la piel y las glándulas suprarrenales y es la hormona esteroidea más abundante en el organismo. A medida que el hombre envejece las concentraciones de DHT disminuyen. A los 45 años de edad la producción de DHT es la mitad de la que tiene un sujeto de 20 años. Esta hormona es importante para mantener la función inmune y el bienestar general, mientras la disminución de sus concentraciones aumenta el riesgo de enfermedad cardíaca y de disfunción sexual eréctil.²²

La dihidroepiandrostenodiona (DHEA) también disminuye a medida que avanza la edad en los hombres. Las concentraciones de DHEA sulfato (DHEAS) son independientes y se relacionan inversamente con las muertes por causa cardiovascular en hombres mayores de 50 años de edad.²² El *Massachusetts Male Aging Study*²³ plantea la hipótesis de que la disminución de la DHEA y la DHEAS pueden constituir marcadores de predicción de enfermedad cardíaca isquémica en los hombres.

La disminución de las concentraciones de la GH, del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1), de la melatonina y de la dehidroepiandrosterona adrenal también sucede con la edad.^{4,5} Los valores de leptina están aumentados en los hombres con hipotestosteronemia, lo que podría explicar en parte los cambios encontrados en la distribución de la grasa corporal.²⁴ Algunos estudios comunican que las concentraciones de leptina se correlacionan positivamente en los hombres con la edad, el índice de masa corporal (IMC) y los niveles de insulina.^{1,25} Los niveles de leptina son elevados en los hombres de edad avanzada y se asocia a concentraciones disminuidas de T. En estos casos se ha comprobado que la THR normaliza los valores de leptina.^{26,27} Algunos investigadores han enunciado la hipótesis de que el incremento del tejido adiposo, en particular el abdominal, en el hombre viejo se asocia a un aumento de la actividad de la enzima aromatasa, la cual convierte la T en estradiol (E2), lo que se traduce en una disminución de los valores de T y un aumento de los de E2. Los niveles disminuidos de T pueden contribuir, de forma significativa, al aumento de la acumulación de la grasa visceral.^{27,28} El mantenimiento y progresión de la insulinoresistencia puede conducir al

desarrollo de una diabetes mellitus tipo 2, al aumento de los niveles de triglicéridos plasmáticos y a la disminución de los valores de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), lo que contribuye al establecimiento de un síndrome metabólico, el cual aumenta el riesgo cardiovascular.²⁹

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de la andropausia han sido objeto de debate. El Consenso Anual sobre Andropausia, efectuado en los Estados Unidos de Norteamérica en el año 2000, aceptó basar su diagnóstico en la presencia de manifestaciones clínicas, conjuntamente con la determinación de los niveles de T, y que estos niveles están disminuidos cuando son inferiores a 2 desviaciones estándar de los valores normales observados en los jóvenes, con preferencia los de TL.

No existe unanimidad de criterio en relación con el cuadro clínico de la andropausia. Este suele instalarse de una forma gradual y progresiva, aunque la mayoría acepta los señalados en párrafos anteriores.^{12,13,30-35} No es necesaria la totalidad de estas manifestaciones para realizar el diagnóstico clínico. Se han desarrollado diversos cuestionarios para el diagnóstico de la andropausia;^{19,36,37} el más popular es el recomendado por la Universidad de San Louis, Missouri, el que consta de 10 preguntas; se considera positivo de andropausia cuando se contesta afirmativamente las preguntas 1 y 7, y también cuando se contestan afirmativamente 3 de cualquiera de las otras preguntas. El diagnóstico bioquímico de esta entidad ya fue descrito en párrafos anteriores (anexo 2).

Impacto de la andropausia en la calidad de vida

Cuando se analizan los síntomas y signos de la andropausia, se hace evidente que esta afecta significativamente la calidad de vida de estas personas, si tenemos en consideración el grado de compromiso de su capacidad física, sexual, mental y social. Son escasas las publicaciones que hacen alusión a estos aspectos y, por tanto, el impacto de estos síntomas sobre la calidad de vida no ha sido bien precisado. Se considera que el diagnóstico de andropausia no se debe establecer en personas con edades < 40 años de edad y se discuten las razones para estandarizar los criterios diagnósticos, como son:³⁵

- Amplias variaciones de las concentraciones de T intra e inter personas.
- Diferentes valores de normalidad para la T, especialmente en relación con la edad.
- Presencia de síntomas clínicos de andropausia y otras condiciones como la depresión.

*Castelo*²⁴ realizó un estudio dirigido a identificar los conocimientos que tienen los hombres acerca de la andropausia y precisar las manifestaciones clínicas presentes, y confirmaron que más del 50 % de los participantes tenían una edad ≥ 40 , y más del 50 % un nivel de escolaridad preuniversitario y/o universitario. Sin embargo, no influyó la escolaridad ni la edad en el grado de conocimiento que poseían sobre la andropausia. La reducción o pérdida de la erección, la disminución del deseo sexual, la depresión y la pérdida de la memoria fueron los principales síntomas referidos en este estudio.

Se ha planteado mucho interés en la observación de la prevalencia de la disminución de los niveles de T y de SHBG en personas con diabetes tipo 2, la que se asocia a la obesidad, en particular la abdominal, y a edades mayores,³⁸ lo que nos hace pensar que la andropausia puede comportarse de forma diferente en las personas con diabetes tipo 2 al compararlos con sujetos no diabéticos, y podría postularse que el empleo de la terapia androgénica de reemplazo podría ser de utilidad en estas personas.

Tratamiento

- *Recomendaciones generales.*

En el anexo 1 se enumeran los factores bio-psico-sociales-ambientales que de forma aislada o combinada puede influir en la aparición y progresión de la andropausia, los que deben ser atendidos adecuadamente. Se debe indicar a estas personas ingerir una dieta saludable y nutritiva de bajo contenido en grasas saturadas, en sal y rica en fibra dietética. Además, es necesario limitar el consumo de alcohol, tabaco y cafeína. Se recomendará aumentar la actividad física sistemáticamente. De existir enfermedades concomitantes, tales como diabetes mellitus, dislipidemias e hipertensión arterial, entre otras, deben ser controladas adecuadamente. También, es importante evaluar los fármacos que están consumiendo, ya que muchos de ellos pueden desencadenar o agravar las manifestaciones clínicas de la andropausia, en particular la disfunción eréctil.

- *Terapia hormonal de reemplazo (TRH).*

Los síntomas que refieren los hombres adultos mayores, atribuidos a la disminución de las concentraciones de T, sugieren la posibilidad de utilizar terapia hormonal de reemplazo en ellos.³⁹⁻⁴⁴ Sin embargo, muchos de estos síntomas son poco específicos y vagos, y pueden presentarse tanto en aquellos hombres con niveles de T disminuidos, como en aquellos con valores normales, Lo que ha determinado que algunos autores cuestionen este tipo de terapia.⁴⁵⁻⁴⁸ Por otra parte, la THR de reemplazo puede producir efectos secundarios, entre los que se señalan: eritrocitosis, ginecomastia y apnea durante el sueño; estos efectos pueden ser nocivos en personas con reserva cardíaca disminuida y con hepatotoxicidad^{45,49} o en aquellos que residen de forma sostenida en las alturas,⁵⁰ aunque la hepatotoxicidad no es significativa con el uso de los ésteres inyectables, parches transdérmicos o gel.^{51,52} Entre otros efectos indeseables de los andrógenos se citan: alteración del perfil lipídico, enfermedad cardiovascular y trastornos emocionales.⁵³ La terapia hormonal de reemplazo está contraindicada en aquellas personas con cáncer hormono-dependientes (próstata y mama).⁵⁴ Entre las ventajas que se atribuyen a este proceder terapéutico se señala: la mejoría de la libido y de la actividad sexual, el aumento de la masa ósea y la disminución de la grasa visceral, así como la mejoría de las funciones cognitivas, lo que se traduce evidentemente en una mejor calidad de vida.^{35,36}

La forma de presentación de los andrógenos para la THR puede ser: como preparados orales, inyectables, parches cutáneos, gel e implantes. Entre las preparaciones orales se señala el undecanoato de testosterona, el cual se metaboliza rápidamente, lo que obliga a administrar varias dosis durante el día (1-4 veces/día). Se presenta en cápsulas de 40 mg. Este preparado ocasiona con frecuencia trastornos estomacales.⁵⁵⁻⁵⁷ Hong y Ahn 2 trataron con este fármaco a un grupo de hombres con ADAM, quienes presentaban

síntomas de andropausia y tenían niveles de T disminuidos ($< 2,8$ ng/mL o TL < 13 pg/mL). La dosis administrada fue de 160 mg diario por 3 semanas. Este preparado mejoró los síntomas clínicos y no produjo cambios significativos en la función hepática, en el recuento de los glóbulos rojos, ni en el perfil lipídico. Por tanto, el uso de undecanoato de testosterona puede ser una opción en el tratamiento de personas con síndrome de PADAM. Resultados similares han sido obtenidos por otros autores.⁵⁸ No se recomienda el empleo de drogas derivadas de la testosterona 17 α -alquiladas (anexo 3), como la mesterolona, la fluoximesterolona o la metiltestosterona, por poseer efectos hepatotóxico (colestasis y tumor).^{56,57}

Se han utilizado inyecciones intramusculares de éster de T en vehículo oleoso (enantato, cipronato y propionato) con efectos a largo plazo. Se administran en dosis de 200-250 mg cada 2 a 4 semanas. Estos preparados son metabolizados a T en el sitio de la inyección. Este proceder tiene el inconveniente de que cada inyección produce un nivel supranormal de T seguido de una disminución de estos niveles, lo que determina gran variabilidad en su respuesta clínica y se asocia al desarrollo de ginecomastia por conversión de T en E2. Sin embargo, tiene la ventaja de ser barato, fácil de administrar y de ser efectivo. Entre las nuevas formulaciones de andrógenos se encuentra la T ciclodextrina y el buclato de testosterona, los cuales tienen la ventaja de administrarse en intervalos más espaciados.^{55,57,59}

Los parches transdérmicos se presentan en 2 tipos, uno para ser utilizado sobre la piel del escroto y el otro sobre la piel de la espalda, brazo, abdomen y pecho. Se presentan en 2 tamaños y entregan 2,5 o 5 mg de T cada 24 h. Son efectivos en elevar los niveles de T hasta la normalidad. Mantienen concentraciones de T más estables; sin embargo, las reacciones alérgicas son frecuentes y su mayor costo determina su poca aceptación.^{57,60}

El gel cutáneo deben aplicarse (5 mg/día) en áreas del cuerpo con poco vello. Tiene la ventaja de reproducir el ciclo circadiano de la T y no tener efectos significativos sobre la eritropoyesis. Su alto costo limita su uso generalizado.⁵² Pekka⁶¹ realizó un estudio prospectivo, randomizado y a doble ciega en 120 hombres en edades comprendidas entre 50-70 años (X=58 años) con manifestaciones clínicas de andropausia y niveles de T plasmática de ≤ 15 nmol/L o niveles de SHBG > 30 nmol/L, con el objetivo de investigar el efecto de un gel de DHT, aplicado transdérmico sobre el bienestar general, la función sexual y sobre la próstata, y se comprobó una mejoría en la función sexual, lo que sugiere que este tratamiento puede ser una alternativa de reemplazo androgénico y puede ser más beneficiosa que la terapia con andrógenos aromatizados.

Del total de implantes subcutáneos de T (gránulos de 100 y 200 mg) se implantan entre 4 y 10 en el tejido graso, justo encima de los glúteos. Un implante de 200 mg libera aproximadamente 1,3 mg de T por día y por lo general es bien tolerado.²⁹

El empleo de los moduladores selectivos de los receptores de la CH3-nor testosterona, los que se administran cada 6 semanas, tiene la ventaja de no tener ningún efecto secundario sobre la próstata.⁶²

El uso de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5), como el sidanafil, tadalafil o verdenafil, solo o combinados con la terapia androgénica de reemplazo, puede ser otra alternativa terapéutica. Se impone una mayor información de los aspectos relacionados

con la andropausia, tanto en la población general como en los profesionales de salud, como una forma de enfrentar este problema y manejarlo integralmente de forma adecuada, con el propósito de mejorar la calidad de vida de estas personas.^{63,64}

Consideraciones previas y seguimiento de la THR

Cuando se indica la THR se debe hacer previamente una evaluación del estado de la próstata (tacto rectal, ultrasonido prostático y dosificación de antígeno específico prostático), perfil lipídico, conteo de eritrocitos, función hepática y presencia de apnea del sueño. Una vez instituida la THR debe realizarse un seguimiento trimestral durante el primer año y posteriormente anualmente, con los indicadores antes señalados.

Se concluye que el término andropausia continúa siendo un motivo de discusión. Por tanto, se necesita realizar nuevos estudios prospectivos para definir con precisión su cuadro clínico, si tenemos en consideración que estos síntomas pueden estar presentes en personas con niveles de T bajos, pero también en otras que tienen niveles normales. Es necesario precisar con exactitud cuál es el valor de la T circulante que justifique indicar la THR. Sin embargo, las personas que han recibido esta terapia consideran que mejoran su energía, la libido, la calidad de la erección y las funciones cognitivas, lo que se traduce evidentemente en una mejor calidad de vida. Este tratamiento no se debe utilizar en personas con cáncer hormodependiente (próstata y mama). Nuevos preparados androgénicos están en diferentes etapas de ensayos clínicos con el objetivo de mejorar la calidad de vida de estas personas y ofrecer una mayor seguridad. Se impone realizar estudios a largo plazo con la THR en personas con andropausia para evaluar con mayor precisión los riesgos y beneficios reales de este proceder.

Anexos

1. Andropausia: factores bio-psicosociales-ambientales precipitantes

- Término de la actividad laboral o dificultad en conseguir trabajo.
- Disminuye la actividad social.
- Aumento de las presiones económicas.
- Cambios familiares (los hijos abandonan el hogar o se casan).
- Sedentarismo.
- Descuido en la nutrición.
- Factores hereditarios, constitucionales, enfermedades no cuidadas.
- Aumento del consumo de alcohol y tabaco.
- Presencia de enfermedades crónicas degenerativas (cardíaca, hipertensión arterial, aterosclerosis, diabetes mellitus, entre otras).
- Consumo de fármacos.

2. Diagnóstico clínico de la andropausia. Cuestionario aplicado en la Universidad de San Louis, Missouri

1. ¿Ha disminuido su deseo sexual?	SI	NO
2. ¿Siente falta de energía?		
3. ¿Ha disminuido su fortaleza y resistencia física?		
4. ¿Ha perdido estatura?		

5. ¿Ha notado una disminución en sus ganas de vivir?		
6. ¿Se siente triste e irritable?		
7. ¿Son sus erecciones menos potentes?		
8. ¿Ha notado una disminución en su habilidad para los deportes?		
9. ¿Se queda dormido después de la cena (comida)?		
10. ¿Ha notado una disminución en su capacidad para el trabajo?		

3. Terapia androgénica de reemplazo

Contraindicaciones absolutas :

- Cáncer de próstata.
- Cáncer de mama.

Contraindicaciones relativas :

- Hiperplasia benigna de la próstata.
- Policitemia.
- Apnea de sueño.
- Ginecomastia.
- Alteraciones de la función hepática.

SUMMARY

Andropause

The presence of andropause in man as an expression of the decline of testosterone secretion is still a topic of discussion. The usefulness of hormone replacement therapy in these persons is also a cause of controversy. A review is made of some aspects of interest related to the definition, clinical manifestations, impact in the quality of life, and treatment of andropause, which is an insidious and slow process resulting from a gradual reduction of testosterone secretion. Biological, psychological, social, and environmental changes converge in this picture. Andropause is accompanied with hormonal alterations that are considered as responsible for the symptoms and clinical signs. Andropause has adverse effects on physical, mental and social health that bring about a deterioration of the quality of life. For some individuals, the hormone replacement therapy may revert the clinical manifestations and significantly improve the quality of life. However, other researchers discussed about the real indication of this therapeutic procedure, its advantages and disadvantages. It is concluded that the terms andropause and hormone replacement therapy are a topic of discussion nowadays, and it is necessary to conduct a long term study to accurately define its clinical picture and the advantages and disadvantages of hormone replacement therapy.

Key words: Andropause, male climacteric, sexual dysfunction, male menopause, hormone replacement therapy, androgens, testosterone.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tan RS, Pu SJ. Impact of obesity on hypogonadism in the andropause. *Intern J Andrology*. 2002;25:195-201.
2. Hong JH, Ahn TY. Oral testosterone replacement in Korean patients with PADAM. *Aging Male*. 2002;5:52-6.
3. Juul A, Skakkeback NF. Androgen and the aging male. *Hum Reprod Update*. 2002; 8:423-33.
4. Morales A, Heaton JP, Carson CC. Andropause, a misnomer for a true clinical entity. *J Urol*. 2000;163:705-12.
5. Anawalt BD, Merriam GL. Neuroendocrine aging in men. Andropause and somatopause. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:647-69.
6. Weider W, Altwein J, Hauck E, Beutel M, Braehler E. Sexuality of the elderly. *Urol Int* 2001;66:181-4.
7. Tan RS, Philip PS. Perceptions of risk factors for andropause. *Arch Andrology*. 1999; 43:97-103.
8. Heaton JP. Andropause: coming of age for and old concept? *Curr Opin Urol*. 2001; 11:597-601.
9. Boianov M, Khristov V, Petkova M, Protich M. Andropenia and hormone-replacement therapy in men. *Vutr Boles*. 2000;32:5-9.
10. Klotz LH. Andropause (Editorial). *Can J Urol*. 2001; 8:1211.
11. Denti L, Pasolini G, Sanfelici L. Aging related decline of gonadal function in healthy men: correlation with body composition . *J Am Geriatric Soc*. 2000;48:51-8.
12. Couillard C, Gagnon J, Bergeron J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, et al. Contribution of body fatness and adipose tissue distribution to the age variation in plasma steroid hormone concentrations in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1026-31.
13. Rieder A. Sexual medicine aspects of the aging man. *Wien Med Wochenschr*. 2001; 15:412-21.
14. Tapanainen J. Andropause. *Duodecim*. 2001;117:1974-9.
15. Tan RS. Andropause: introducing the concept of relative hypogonadism in aging males (letter). *Intern J Impot Res*. 2002;14:319.
16. Maier U. Hormone profile in the aging man. *Wien Med Wochenschr*. 2001;151:422-5.
17. Goodman-Gruen D, Barret-Connor E. Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women. *Diabetes Care*. 2000;23:912-8.
18. Lalarus R, Sparrow D, Weiss S. Temporal relation between obesity and insulin: longitudinal data from the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol*. 1998;147:173-9.
19. Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB. Construction and field validation of a self administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol*. 2000;53:703-11.
20. Vermeulen A, Kaufman JM. Ageing of hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res*. 1995;43:25-8.
21. Vermeulen A, Gomemaere S, Kaufman JM. Testosterone, body composition and aging. *J Clin Invest*. 1999;22 (Suppl 5):110-6.
22. Barrett-Connor E. Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin -dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1992;117:870-1.

23. Feldman HA, Johannes CB, Araújo AB, Mohr BA, Longcope C, McKinlay JB. Low dehydroepiandrosterone and ischemic heart disease in middle-aged men: perspective results from the Massachusetts male aging study. *Am J Epidemiol.* 2001;513:79-89.
24. Castelo L, Aramburu E, Martínez R, Machado MC. Conocimientos de los hombres acerca de la andropausia en un área de salud. *Rev Cubana Sal Públ.* 2003;29(Supl 1): en prensa .
25. Saffele JKV, Goemaere S, Bacquer DD. Serum leptin levels in healthy ageing men: are decreased serum testosterone and increased adiposity in elderly men the consequence of leptin deficiency? *Clin Endocrinol.* 1999;55:81-8.
26. Perry HM, Miller DK, Morly PP. Testosterone and leptin in older African-American men: relationship to age, strength, function and season. *Metabolism.* 2000;49:1085-91.
27. Cohen PG. Aromatase, adiposity, aging and disease. The hypogonadal metabolic atherogenic disease and aging connection. *Medical Hypoth.* 2001;56:702-8.
28. Marin P, Arver S. Androgen and abdominal obesity. *Bellieres Clin Endocrinol Metab* 1998;13:441-51.
29. Licea ME. Hiperinsulinismo como factor de riesgo cardiovascular. *Rev Cubana Endocrinol.* 1998;9:40-6.
30. Tenover JL. Testosterone replacement therapy in older adult men. *Int J Androl.* 1999; 22:30-6.
31. Chávez GM, Tserotas K. La andropausia y el envejecimiento en el varón. *Rev Med IMSS.* 1998;36:479-85.
32. Ferrini RL, Barret-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;147:750-4.
33. Tan RS, Pu SJ. The andropause and memory loss: is there a link between androgen decline and dementia in the aging male? *Asian J Androl.* 2001;3:169-74.
34. Seftel A. Memory loss as reported symptom of androgenopause. *J Urol.* 2002; 168:862-5.
35. Novák A, Brod M, Elbers J. Andropause and quality of life: Findings from patient focus groups and clinical experts. *Maturitas.* 2002;43:231-7.
36. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser F, Cadeau P, McCready D, et al. Validation of screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism.* 2000; 49:1239-42.
37. Gooren L. Quality of life issue in the aging male. *The aging male* 2000; 3:185-9.
38. Betancourt-Albrecht M, Cunningham GR. Hypogonadism and diabetes. *Inte J Impot Res* 2003;15 (Suppl 4):S14-S20.
39. Sternon J. Rejuvenating hormone. *Rev Med Brux.* 1999;20:A386-A391.
40. Brain J. Andropause. Testosterone replacement therapy for aging men. *Can Fam Physician.* 2001;47:91-7.
41. Raivio T, Tapanainen JS, Kunelius P, Janne OA. Serum androgen bioactivity during 5-alpha-dihydrotestosterone treatment in elderly men. *J Androl.* 2002;23:919-21.
42. Tenovers JS. Prevalence and management of mild hypogonadism: Introduction. *Int J Impot Res.* 2003;15(Suppl 4):S1-S2.
43. Morley JE, Perry HM. Androgen treatment of male hypogonadism in older men. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003;85:367-73.

44. Tenover JS. Declining testicular function in aging men. *Int J Impot Res.* 2003;15 (Suppl 4):S3-S8 .
45. Basaria S, Dobs AS. Risk versus benefits of testosterone therapy in elderly men. *Drug Aging.* 1999;15:131-42.
46. Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risk. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:101-15.
47. Delhez M, Hansenne M, Legros JJ. Testosterone and depression in men age over 50 years. *Andropause and psychopathology minimal systemic work up. Ann Endocrinol.* 2002;64:162-9.
48. Carbone DJ, Hodges S. Medical therapy for benign prostate hyperplasia: sexual dysfunction and impact on quality of life. *Int J Impot Res.* 2003;15(Suppl 4):299-306.
49. Bhasin S, Buckwalter JG. Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not yet come. *J Androl.* 2001;22:718-31.
50. González GF. Endocrinología en las grandes alturas. *Acta Andina.* 1994;3:83-112.
51. Hajjar RR, Kaiser FE, Morle JE. Outcomes of longterm testosterone replacement in older hypogonadalmale: retrospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:3793-6.
52. Wang C, Swerdloff RS, Iramanesh A, Dobs A, Synder PJ, Cunning G, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:2839-53 .
53. Wespes E, Schulman CC. Male andropause: myth, reality, and treatment. *Int J Impot* 2002;14 (Suppl 1):S93-S98.
54. Juul A, Skakkebaek NE. Testosterone treatment of elderly man. The so called andropause doesn't exist. *Ugeskr Laeger.* 2002;14:4941-2.
55. Comhaire FH. Andropause: hormone replacement therapy in aging male. *Eur Urol.* 2000;38:655-62.
56. Rain J. Andropause. Testosterone replacement therapy for aging men. *Ca Fam Physian.* 2001;47:91-7.
57. Morales A, Heaton J. Hormonal erectile dysfunction- evaluation and management. *Urol Clin North Am.* 2001;28:278-9.
58. Wang C, Swerdloff RS. Should the nonaromatizable androgen dihydrotestosterone be considered as an alternative to testosterone in treatment of andropause? *J Clin Endocrinol.* 2002;87:1462-6.
59. Matsumoto AM. Clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol Biol SCI Med Sci.* 2002;57:M76-M99.
60. Wespes E, Schulman CC. Male andropause: myth, reality and treatment. *Int J Impot Res.* 2002;14(Suppl. 1):S93-S98.
61. Pekka K, Lukkarinen O, Hannuksela M, Itkonen O, Tapanawinen J. The effects of transdermal dehydrotestosterone in the aging male: A prospective, randomized, double blind study. *J Endocrinol.* 2002;87:1467-72.
62. Anderson JK, Faulkner S, Cranor C, Briley J, Gevirtz F, Robert S. Andropause: Knowledge and perceptions among the general public and health care professionals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57:M793-M796.
63. Shabasigh R, Hypogonadism and erectile dysfunction: the role for testosterone therapy. *Int J Impot Res.* 2003;15 (Suppl 4):S9-S13.
64. Allan CA, Mc Lachlan RI. Age related in testosterone and the role of replacement therapy in older men. *CLIN endocrinol* 2004; 60:653-670.

Recibido: 21 de mayo de 2005. Aprobado: 7 de octubre de 2005.

Dr. *Manuel E. Licea Puig*. Instituto Nacional de Endocrinología. Zapata y D, Vedado,
Ciudad de La Habana, Cuba. Email: luisa@infomed.sld.cu

¹Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Titular. Profesor Auxiliar.

²Especialista de I Grado en Endocrinología. Hospital Docente "Comandante Manuel Fajardo".