

Hospital Docente Universitario "Manuel Fajardo"

## Algunas consideraciones sobre el síndrome de PADAM

Dra. Lizet Castelo Elías-Calles<sup>1</sup> y Dra. María C. Machado Porro<sup>2</sup>

### RESUMEN

A diferencia de la mujer, en la que existe un acontecimiento perceptible (cese de la menstruación) que marca cronológicamente el fin de la función gonadal, en el hombre que envejece la declinación androgénica no ocurre de una forma clara y definida en tiempo y su progreso no es uniforme. Esta ha tomado identidad bajo el nombre de síndrome de declinación parcial androgénica en el envejecimiento masculino (PADAM), caracterizado por manifestaciones clínicas, bioquímicas y psicológicas que pueden confluir con intensidad variable sin existir ningún elemento que marque cronológicamente su momento de aparición. Diferentes estudios han demostrado la existencia de una disminución en los niveles de testosterona total y libre durante el envejecimiento. A pesar de no estar bien definidos dichos niveles, se ha utilizado la terapia de reemplazo hormonal como alternativa terapéutica, y en especial de su principal queja sintomática: la disfunción sexual eréctil (DSE). A la luz de los conocimientos y evidencias actuales, se realiza una revisión del tema *declinación de la función gonadal masculina durante el envejecimiento*, que abarca la fisiología testicular durante el envejecimiento, manifestaciones clínicas, diagnóstico, arsenal terapéutico e impacto en la calidad de vida. Se concluye que el síndrome de PADAM requiere especial atención por los médicos, especialmente urólogos y endocrinólogos. Existen muchos factores que influyen en la declinación androgénica. Se impone realizar estudios longitudinales en poblaciones sanas, con el objetivo de precisar cómo se comporta el eje hipofisotesticular por grupos de edades y su correlación con la aparición de las manifestaciones clínicas.

*Palabras clave:* Envejecimiento, andrógenos, disfunción sexual eréctil.

Las tendencias actuales de la población mundial van hacia el envejecimiento. Cuba no está exenta de estos cambios mundiales, incluso está dentro de los países más envejecidos de la región en el momento actual. De los 11 millones de habitantes, el 14,25 tiene 60 años y más, lo que sobrepasa los 1,5 millones (MINSAP. Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario Estadístico 2002). Según cifras de la primera Conferencia Regional Intergubernamental sobre Envejecimiento, de la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), se espera que en 50 años 1 de cada 4 latinoamericanos será mayor de 60 años, lo que representa 184 millones de personas con un cuadro de morbilidad diferente dentro del cual la terapia de reemplazo hormonal constituirá una de las demandas terapéuticas.

El envejecimiento es un proceso que tiene múltiples definiciones que varían de acuerdo con las perspectivas del autor, quien otorga relevancia conceptual a cada uno de los 4 rasgos distintivos del fenómeno:

- *Universal*: común a todas las especies.
- *Progresivo e irreversible*: de comienzo en el momento de la concepción, cuyos cambios de estructura y función suelen ocurrir o se hacen más evidentes, después de alcanzada la madurez reproductiva.
- *Individual y asincrónico*: acorde con la carga genética, modo de vida y entorno social, tanto para el individuo como para los diferentes órganos y sistemas.
- *Carácter perjudicial*: que a través de la disminución de las capacidades adaptativas lo conduce a la muerte (Peláez MI. Conferencia Regional Intergubernamental sobre Envejecimiento. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL). Santiago de Chile. 2003).

El envejecimiento humano es un proceso dialéctico que puede ser enfocado desde diferentes puntos de vista: como fenómeno biológico o a través del estudio de los problemas que de él se derivan, es decir, de los aspectos médicos y psicosociales de la vejez. Cualquiera que sea la aproximación, la cuestión fundamental gira en torno a la salud con su marcador principal: su funcionalidad, y la calidad de vida.

El sistema neuroinmunoendocrino en el hombre sufre cambios relacionados con el envejecimiento. Esto determina cambios en todos los órganos y sistemas de la economía, que no envejecen por igual, incluso dentro de un mismo sistema, lo que nos da la medida de la complejidad de este proceso.<sup>1</sup>

Es evidente que en el hombre que envejece ocurren alteraciones progresivas de la función gonadal y aparecen manifestaciones cuyo origen, en ocasiones, no puede precisarse. Dichos cambios tienen una influencia negativa en la calidad de vida, que nos obliga a profundizar en el conocimiento de esta, así como en el modo de intervenir satisfactoriamente.

Desde 1934, *Werner* trata de dar entidad a la declinación gonadal masculina y a las manifestaciones clínicas en busca de paralelismo con el climaterio femenino, a pesar de las reconocidas diferencias.

La búsqueda de un término apropiado para denominar el envejecimiento masculino como entidad clínica ha originado múltiples debates, por lo que podemos encontrarlo en la literatura con las siguientes denominaciones:<sup>2,3</sup>

- *ADAM* (de las siglas en inglés *Androgen Decline of Aging Male*): declinación androgénica en el hombre maduro.
- *PADAM* (de las siglas en inglés *Partial Androgen Decline of Aging Male*): disminución parcial androgénica en el hombre maduro.
- *PEDAM* (de las siglas en inglés *Partial Endocrine Deficiency of the Aging Male*): declinación endocrina parcial en el hombre maduro.
- *LOH* (de las siglas en inglés *Late Onset Hypogonadism*): hipogonadismo de inicio tardío.

En el manifiesto de Ginebra, publicado en febrero de 1998 por la Sociedad Internacional para el Estudio del Envejecimiento Masculino, se pone especial atención sobre lo impropio del término “andropausia”, pues se trata de un proceso de comienzo insidioso y de lenta progresión, que acompaña a la lenta y gradual declinación en los niveles de testosterona, lo que hace difícil determinar el momento preciso en que estos niveles

caen por debajo del umbral para el normal funcionamiento. En contraste, la menopausia está asociada a una brusca declinación en los niveles de estrógeno y progesterona con cese de la fertilidad que, a diferencia del hombre, persiste hasta edades muy avanzadas.<sup>4,5</sup>

Los términos aceptados en la actualidad son: síndrome de PADAM y ADAM. El hipogonadismo de inicio tardío LOH es un término reciente propuesto por la Sociedad Latinoamericana para el Estudio del Hombre Maduro,<sup>3</sup> que representa una combinación de síntomas clínicos y marcadores bioquímicos:

- Disminución de la concentración intelectual y de la memoria, así como cambios en el humor, depresión y ansiedad.
- Disminución de la masa corporal con la consecuente disminución en la fuerza y de la masa muscular.
- Incremento de la grasa visceral.
- Disminución de la densidad mineral ósea con la consecuente osteopenia y osteoporosis.
- Disminución del volumen testicular.
- Disminución de la libido y alteraciones de la erección. El síntoma más comúnmente reportado es la disfunción eréctil y ha sido tomada como el eje fundamental de la fisiopatología del envejecimiento en el varón. El hallazgo de laboratorio más encontrado es la disminución en los niveles de testosterona.<sup>3-6</sup>

### Diagnóstico

Se considera prudente precisar inicialmente todos los elementos que existen en torno al diagnóstico, pues cuando se revisa la literatura es evidente que la mayoría de los autores analizan, de forma aislada y de acuerdo con su perfil profesional, los diferentes aspectos que intervienen en este complejo proceso y, por tanto, en la calidad de vida en los seres humanos (fig).



FIG. Aspectos que intervienen en el síndrome de PADAM.

### Marcadores bioquímicos

Cambios hormonales:

*Disfunción y disminución de las células de Leydig.* La disfunción testicular relacionada con la edad, a pesar de la disparidad de criterios, es un hecho probado aunque se desconocen con precisión sus causas, quizás por los diferentes factores que interactúan y la variabilidad interindividual. Fisiológicamente, con el progresivo envejecimiento gonadal masculino, se reportan los siguientes aspectos: a) disminución en el número de células de Leydig en el testículo por degeneración y disolución, 2) esclerosis arteriolar progresiva que reduce, a partir de los 40 años, el flujo sanguíneo testicular, con disminución de la red de capilares en torno a los tubos seminíferos que hacen inevitable la disminución del aporte de oxígeno al tejido testicular, así como infiltrados inflamatorios perivasculares y peritubulares autoinmunes y c) disminución en la actividad enzimática en las vías metabólicas de la síntesis de la testosterona en respuesta a la estimulación con gonadotropina.<sup>7-12</sup>

*Disfunción de los mecanismos de retroalimentación del eje hipotálamo-hipofisotesticular.* La conocida existencia del mecanismo regulador de retroalimentación negativo, mediante el cual se produce un aumento de FSH y LH en respuesta al fallo de la espermatogénesis y la caída en los niveles de testosterona respectivamente, se hace más complejo. En el anciano, el efecto supresor de los andrógenos sobre las gonadotropinas es mayor, tanto en el cerebro como en el hipotálamo.<sup>13,14</sup>

*Hormona luteinizante (LH).* En el estudio de *Baltimore*, se observó cómo con la edad aumentaba la LH, aún con testosterona normal.<sup>14</sup> Dicho aumento se caracteriza por la disminución de la amplitud del pulso de secreción con conservación de la frecuencia del pulso y respuesta deficiente a estímulos como el clomifeno y la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH), lo que se explicaría por: a) cambios en el número y afinidades los receptores a LHRH, b) disminución en la producción de neurotransmisores, c) disminución en el aclaramiento metabólico de las gonadotropinas (vida media prolongada) y d) cambios en la estructura de LH, con aumento del contenido de ácido siálico y por la presencia de otras sustancias que afectan o interfieren con el efecto de la LH.

*Hormona folículo estimulante (FSH).* Se produce elevación de esta hormona pero de forma variable, con una mayor elevación de la LH. Su elevación está asociada a la atrofia de los túbulos seminíferos.<sup>14</sup> La reducción de la concentración intratubular de testosterona puede afectar la espermatogénesis, que junto al proceso de envejecimiento en las células germinales, tienen como resultado la elevación de los niveles de FSH.

*Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).* Como la sensibilidad de las gonadotropinas a la GnRH permanece inalterada, se puede asumir que la cantidad de GnRH liberada con cada pulso está también reducida, posiblemente como consecuencia de una reducción de la masa celular de neuronas de GnRH. Los niveles de LH y GnRH aumentan con la edad, pero no lo suficiente para superar los niveles de testosterona.<sup>4,7,8,14-19</sup>

*Ritmo circadiano.* De concentración de testosterona total, disminuye con la edad.<sup>20-23</sup> Se produce pérdida de los patrones de ritmo circadiano de secreción de testosterona del hombre joven (con niveles pico diurnos y lenta caída de un 35 % durante el día,<sup>5</sup> por lo que se recomienda para evitar las fluctuaciones circadianas que las determinaciones se

realicen entre las 8 y las 11:00 am, y si el nivel de testosterona está por debajo o en el límite inferior, es prudente realizar una segunda determinación con evaluación de LH y FSH.<sup>3,4,8,14</sup>

*Otras hormonas.* El síndrome de PADAM se caracteriza no solo por la disminución de andrógenos séricos, sino por la disminución de los niveles de dehidroepiandrosterona (5,2 por año), de sulfato de dehidroepiandrosterona (adrenopausia), de hormona de crecimiento (especialmente los picos de secreción durante el sueño, los cuales tienden a desaparecer, pero los valores basales y la respuesta a estímulos fisiológicos y farmacológicos se mantienen), así como del factor de crecimiento similar a la insulina (somatopausia) y de la melatonina.<sup>4,8,14,24-29</sup>

### **Biodisponibilidad de los andrógenos**

La testosterona total circulante corresponde a la sumatoria:

- Testosterona ligada a la globulina transportadora (SHBG): 30,0.
- Ligada a la albúmina: 60,0-45,0.
- Fracción libre: 1,0-3,0.

La fracción de testosterona biodisponible para los tejidos corresponde a aquella no ligada a la SHBG (inactiva). La dehidrotestosterona se encuentra elevada, sobre todo en los pacientes con hiperplasia prostática benigna.<sup>14</sup>

Los niveles de SHBG se elevan por aumento en la producción periférica de estrógenos. Se informa un incremento de 1,3 % por año con disminución de testosterona libre.<sup>1,4,14,30</sup> La obesidad es frecuente durante el envejecimiento y produce incremento en la aromatización de andrógenos a estradiol. Además, se producen alteraciones en el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal.<sup>3,5,9,11,15,32</sup> La mejor aproximación al potencial androgénico se obtiene al comparar la testosterona libre y la SHBG.<sup>4,14,17,19,30</sup>

Se ha enfatizado en la importancia del índice de andrógeno libre (IAL), que es el nivel de testosterona en sangre dividido por la SHBG y multiplicado por 100. Cuando los niveles caen por debajo de 50, se plantea por algunos autores que pueden aparecer los síntomas del PADAM.<sup>2,30</sup> La mayoría,<sup>24,29,30,32</sup> pero no todos los estudios transversales, han demostrado disminución de los niveles de testosterona.<sup>33,34</sup> *Zmuda* siguió a 66 hombres (41-62 años de edad) por 13 años,<sup>35</sup> *Morley* a 77 hombres (61-87) por 15 años<sup>36</sup> y el más extenso, de *Baltimore*, con 180 participantes,<sup>13</sup> coincide en el efecto de la edad en la disminución de testosterona tanto total como su biodisponibilidad. Este estudio demostró que dicha disminución ocurre a una frecuencia relativamente constante e independiente de factores externos y que una significativa proporción de hombres mayores de 60 años tiene una concentración de testosterona en el rango considerado como hipogonadal.<sup>37</sup>

Los niveles de testosterona decrecen con la edad 1,6 anualmente a partir de los 40 años de edad; sin embargo, existen diferencias interindividuales.<sup>4</sup> Así se reporta 7,0 por debajo de los niveles normales para el grupo 40-60, 20,0 para 60-80 y 35,0 en mayores de 80 años.<sup>12</sup>

### **Otros factores**

*Interleukina (IL-6).* Es una citokina proinflamatoria. Se eleva durante infecciones, traumas u otras situaciones de estrés. Entre los numerosos factores que contribuyen a mantener una baja expresión del gen se encuentran los estrógenos y la testosterona. En el envejecimiento gonadal, los niveles de interleukina aumentan aún en ausencia de infecciones, traumas y estrés. La IL-6 elevada está relacionada con desórdenes linfoproliferativos, mieloma múltiple, osteoporosis y enfermedad de Alzheimer, que pudieran explicar algunos de los cambios que ocurren en el envejecimiento en general y el gonadal en particular, tras la caída de los niveles de las hormonas sexuales.<sup>38,39</sup>

*Alcohol.* El consumo de alcohol, aún sin cirrosis hepática asociada, puede intensificar la disminución de los niveles de testosterona asociado con la edad, por disminuir la testosterona libre y aumentar la unida a la globulina transportadora.<sup>40-44</sup>

*Factores ambientales.* Las enfermedades crónicas están relacionadas con déficit de testosterona. Así se ha encontrado en pacientes ancianos con diversas categorías de intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes mellitus tipo 2, correlación inversa entre los niveles de testosterona y la glicemia plasmática.<sup>3,45,46</sup> Las afecciones crónicas hepáticas se acompañan por disminución de la testosterona libre y aumento de la SHBG.<sup>8,45,46</sup> La insuficiencia renal crónica generalmente induce a hipogonadismo hipogonadotrópico por fallo en la liberación de LH por la hipófisis.<sup>8,45</sup> La aterosclerosis coronaria también se ha reportado asociada con niveles bajos de testosterona.<sup>8,47</sup>

*Marcadores clínicos.* Para el diagnóstico es imprescindible hacer una historia clínica completa, un examen físico y aplicar un cuestionario de envejecimiento masculino recomendado por la Sociedad Internacional para el Estudio de Envejecimiento Masculino. Esta herramienta diagnóstica se ha usado también para evaluar la respuesta al tratamiento.<sup>48-50</sup> La función eréctil se evalúa por el cuestionario de salud sexual para hombres (IEF-5)<sup>51</sup> Además de las manifestaciones clínicas mencionadas, existen otros cambios que se producen en el hombre sano al envejecer:<sup>49-52</sup> tardan más en alcanzar una erección, requieren estimulación física directa para conseguir una erección, es posible que la contemplación o la fantasía sexual no les excite como antes, la necesidad de eyacular no es tan persistente como cuando eran más jóvenes y ni siquiera experimentan el deseo de tener un orgasmo, la potencia de la eyaculación no es tan pronunciada como en el pasado y expulsan una menor cantidad de esperma, el deseo y la frecuencia de masturbación puede disminuir aunque en algunos varones se incrementa y durante la erección las bolsas escrotales se retraen menos que en la juventud.

*Factores psicológicos.* Tanto el envejecimiento como la enfermedad pueden producir desequilibrio o déficit en el funcionamiento óptimo del organismo, pero es importante diferenciarlos. El envejecimiento no se trata de una enfermedad. El hombre le teme más al envejecimiento que a la enfermedad, pues esta se puede curar y del envejecimiento no. Con frecuencia, entre los 40-55 años aparece la llamada crisis de la media vida, en la que el varón es particularmente vulnerable en el plano sexual, lo que alcanza a la familia, y a su vez recibe de ella, así como del medio, estímulo no siempre positivo. En algunos casos, la crisis de la pareja en esta etapa coincide con la partida de los hijos, quienes abandonan el hogar, y con la menopausia en su cónyuge. La actividad laboral ya termina o es difícil conseguir trabajo. Como ejemplo, tenemos la crisis posjubilación. También disminuye la actividad social y las presiones económicas aumentan. Hay descuido de una dieta balanceada necesaria para esta etapa. Si a esto le adicionamos la presencia de enfermedades crónicas y la vida sedentaria, el ingreso a la adultez tardía se

produce con una crisis psicológica acompañada por cambios biopsicosociales que afectarán su sexualidad.<sup>1,3,22,27,48,52,53</sup>

El diagnóstico clínico debe confirmarse de manera bioquímica. Por la existencia de las variaciones circadianas, la muestra de testosterona debe ser tomada entre las 8:00 am y las 11:00 am;<sup>3,4</sup> sin embargo, la correlación del cuadro clínico con los niveles hormonales es difícil,<sup>13</sup> aunque se aceptan como anormales 2 desviaciones estándar por debajo de los valores normales de testosterona para el hombre joven (11 nmol/L de testosterona total o 0,225 nmol de testosterona libre). Cuando los valores plasmáticos de testosterona estén bajos, es prudente la repetición del examen. Con su confirmación es necesario dosificar LH y FSH.<sup>3,4,48,49</sup>

En cuanto a la calidad de vida, el hecho de mantener la actividad sexual con cierta frecuencia favorece que se conserven las respuestas fisiológicas necesarias para una sexualidad normal. La salud sexual es parte de la salud total, los problemas sexuales son capaces de producir empobrecimiento emocional y, por tanto, empeoran la calidad de vida del anciano. El auge de la evaluación geriátrica y el continuo perfeccionamiento de instrumentos y conceptos ha repercutido en la valoración de la calidad de vida. Para el logro de un envejecimiento exitoso es necesario acciones de promoción de salud tales como: incrementar la conciencia del fenómeno, prevención y promoción de un ambiente sano, cambios en el estilo de vida que incluya una nutrición adecuada, práctica de ejercicios, eliminar el tabaquismo y evitar el empleo de drogas y alcoholismo, además del control de enfermedades crónicas no transmisibles.<sup>3,53,54</sup> Si se realizan estas acciones de salud, disminuirán sus costos y también los sociales, mientras se incrementará la esperanza y la calidad de vida del hombre, quien se mantendría activo y contribuiría al bienestar de la sociedad.

### **Tratamiento**

Es necesario someter a reposición hormonal a hombres con manifestaciones clínicas y con valor de testosterona subnormal, así como precisar forma de instauración y tiempo de evolución, acontecimientos precipitantes (medicamentos, alcohol, café y enfermedades crónicas). No se deben tratar pacientes asintomáticos o con evaluación de laboratorio normal.<sup>2,3,6,11,14,18</sup>

El objetivo principal de la terapia de reemplazo hormonal (THR) es mejorar la calidad de vida de estos pacientes al restablecer la libido, la función sexual y la sensación de bienestar, así como optimizar la densidad ósea y restaurar la fuerza muscular.<sup>4,54</sup> No existe límite en la edad para la reposición hormonal. La respuesta clínica es el principal marcador de éxito terapéutico. Es preciso el seguimiento mensual durante el primer trimestre y después cada 6 meses. Si durante el tratamiento se produce elevación de antígeno prostático (PSA) se debe interrumpir el tratamiento y la evaluación prostática. La elección del medicamento, la dosis y la vía de administración es individual en cada paciente.

### **Recomendaciones previas para el empleo de THR**

La historia sexual deberá formar parte de la historia clínica general, con especial énfasis en el tacto rectal y la dosificación de PSA (previo al tacto rectal) para evaluación prostática:

- Hemograma.
- Lipidograma.
- Evaluación de la función hepática.

### **Presentaciones más empleadas**

Orales:

- *Undecanoato de testosterona*. Dosis: 120-200 mg diario.
- *Mesterolona*. Dosis: 25-75 mg diario.

No deben ser utilizadas las drogas derivadas de 17-alfa-alquiladas, por su hepatotoxicidad como fluoximesterolona y la metiltestosterona.

Inyectable intramuscular:

- *Cipronato de testosterona*. Dosis: 200 mg cada 3 a 4 semanas.
- *Enantato de testosterona*. Dosis: 200-400 mg cada 2 a 4 semanas.
- *Esteres mezclados de testosterona*. Dosis: 250 mg cada 3 semanas.

Este método es confiable y flexible, pero su empleo produce picos de elevación de testosterona que disminuyen gradualmente. La dosis debe ajustarse en función de la clínica y los niveles séricos de testosterona.

Implantes:

- *Testosterona*: 1 200 mg cada 6 meses.

Mantienen un nivel más estable pero existe el riesgo de infección en el sitio de implante.

Parches:

- *Androderm*: 2,5 a 7,5 mg diarios.
- *Testoderm*: 10 a 15 mg diarios (de mayor aceptación aunque pueden aparecer reacciones alérgicas).

Gel:

- *Androgel*: 5-10 mg diarios (puede provocar cambios en la absorción y su alto costo es un factor a considerar).

### **Contraindicaciones**

- Cáncer de próstata.
- Alteraciones de la función hepática.
- Hiperplasia prostática.
- Policitemia.
- Cáncer de mama.
- Apnea del sueño.

Se concluye que el síndrome de PADAM requiere especial atención por los servicios de salud. Existen muchos factores que influyen en la declinación de los niveles de testosterona. Se impone realizar estudios longitudinales en poblaciones sanas, con el objetivo de precisar cómo se comporta el eje hipofisotesticular por grupo de edades y su correlación con la aparición de las manifestaciones clínicas.

## **SUMMARY**

### **Some considerations on the PADAM syndrome**

Unlike women, among whom there exists a perceptible event (cessation of menstruation) chronologically marking the end of the gonadal function, in the aging men the androgen decrease does not occur in a clear time-defined way and its progress is not uniform. It is known as partial androgen deficiency in aging male (PADAM) syndrome, which is characterized by clinical, biochemical and psychological manifestations that may converge with variable intensity without any element that chronologically marks its moment of appearance. Different studies have proved the existence of a reduction in the levels of total and free testosterone during aging. In spite of the fact that these levels are not well defined, hormone replacement therapy has been used as a therapeutic alternative and, specially, for males' chief complaint: erectile sexual dysfunction (ESD). To the light of the current knowledge and evidences, it is made a review of the topic on the decline of gonadal function in men during aging that covers the testicular physiology in the aging process, clinical manifestations, diagnosis, therapeutic arsenal and impact on the quality of life. It is concluded that the PADAM syndrome requires special attention on the part of the doctors, mainly urologists and endocrinologists. There are many factors influencing on androgen deficiency. It is necessary to conduct longitudinal studies in sound populations aimed at determining how the hypophysotesticular axis behaves by age groups and its correlation with the appearance of clinical manifestations.

*Key words:* Aging, androgens, erectile sexual dysfunction.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Cruz AJ. Cambios producidos por el envejecimiento En: Ribera JM. Madrid. Editorial URIACH.1999:15-7.
2. Sociedad Latinoamericana para el estudio de la impotencia y la sexualidad. Deficiencia androgénica en el envejecimiento masculino. I Consenso Latinoamericano de Disfunción Eréctil. Brasil. Editorial BG Cultural. 2003;25-32.
3. Pérez C, Ureta S, Vargas IB, Gómez L, Zegarra L, Fragas R, et al. Proyecto de las recomendaciones de prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la andropausia o hipogonadismo de inicio tardío, de la Sociedad Latinoamericana para el Estudio del Hombre Maduro (LASSAM).Andrología. 2005;3(1):38-46.
4. Morales A, Jeremy PW, Culley C. Andropause: A misnomer for true clinical entity. Urology. 2000;163:3.
5. Lunenfeld B. Aging men-challenges ahead. Asian J Androl. 2001;3(6):161-8.
6. Shill WB. Fertility and sexual life of men after their forties and in older age. Asian J Andrology 2000;3:1-7.
7. Lunenfeld B.Aging men-challenges ahead. Asian J Andrology 2001;3:161-8.

8. Wespes E, Schulman CC. Male andropause: Myth: reality and treatment. *Int J Impot Res.* 2002;14(4):319.
9. Rubens R, Dhont M, Vermeulen A. Further studies on Leydig cell function in old age. *Clin Endocrinol Metab.* 1984;39:40-5.
10. Kessenich CR, Cichon MJ. Hormonal decline in elderly men and male menopause. *Geriatric Nurse.* 2001;22:24-7.
11. Tenover JS. Declining testicular function in aging men. *International Journal of Impotence Research.* 2003;(Suppl 4):3-7.
12. Vermulen A, Kaufman JM. Aging of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res.* 1995;43(1-3):25-8.
13. Harman SM. Longitudinal effects of aging on serum total free testosterone levels in healthy men. Baltimore longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:724-31.
14. Navarro D. Envejecimiento del sistema endocrino. En: Rocabruno JC. La Habana. Editorial Académica y Científico-Técnica. 1999;77-83.
15. Vermeulen A. Andropause. *Maturitas.* 2000;34:5-15.
16. Qian S-Z, Xu YC, Zhang J. Hormonal deficiency in elderly males. *Int J Androl* 2000;23(Suppl 2):1-3.
17. Harman SM, Metter J, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore longitudinal study of aging. *Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724.
18. Lignieres B. Andropause and its management in the aged male. *Presse Med.* 2002;31(37):1750-9.
19. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1278-81.
20. Anawalt BD, Merriam GR. Neuroendocrine aging in men Andropause and somatopause. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(3):647-69.
21. Hafez B. Recent advances in clinical/molecular andrology. *Arch Androl* 1998;40(3):187-210.
22. Seidman SN. Testosterone deficiency and mood in aging men: pathogenic and therapeutic interactions. *World J Biol Psychiatry.* 2003;4(1):14-20.
23. Basaria S, Dobs AS. Risks versus benefits of testosterone therapy in elderly men. *Drugs Aging* 1999;15(2):131-142.
24. Vermeulen A, Rubens R, Verdonck L. Testosterone secretion and metabolism in male senescence. *Clin Endocrinol Metab.* 1972;34:730-5.
25. Purifoy FE, Koopmans LH, Mayes DM. Age differences in serum androgen levels in normal adult males. *Human Biol.* 1981;53:499-511.
26. Gray A, Berlin JA, McKinlay JB, Longcope C. An examination of research design effects on the association of testosterone and male aging: results of a meta-analysis. *Clin Epidemiol.* 1991;44:671-84.
27. Shill WB. Fertility and sexual life of men after their forties and in older age. *Asian J Andrology.* 2000;3:1-7.
28. Sjoen G, Feyen E, De Kuyper P, Comhaire F, Kaufman JM. Self-referred patients in aging male clinic much more than androgen deficiency alone. *The Aging Male.* 2003;6:157-65.
29. Hansen TK, Conceicao FL, Christiansen JJ, Kristiansen MT. Somatopause and body composition. In: Lunenfeld B. *Textbook of Men's Health.* London: The Parthenon Publishing Group. 2002;235-40.

30. Ternover JS, Masumoto AM, Plymate SR, Bremner WJ. The effects of aging in normal men on bioavailable testosterone and luteinizing hormone secretion: Response to clomiphene citrate Clin Endocrinol Metab.1987;65:1118-26.
31. Ferrini RL, Barret 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.
32. Tan RS, Pu SI. Impact of obesity on hypogonadism in the andropause. Int J Androl. 2002;25(4):195-201.
33. Harman SM, Tsitouras PD. Reproductive hormones in aging men. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin. J Clin Endocrinol Metab. 1980;51:35-41.
34. Nieschalag E, Lammer U, Freischem CW, Langer K, Wickings EJ. Reproductive function in young father and grandfathers. Clin Endocrinol Metab.1982;51:675-8.
35. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A. Longitudinal relations between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-age men. A 13 years follow-up of former multiple risk factor intervention trial participants. Am J Epidemiol. 1997;146:609-17.
36. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM. Longitudinal changes in older men. Metabolism. 1997;146:609-17.
37. Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB. Constructions and field validation of a self administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in aging men. Clin Endocrinol. 2000;53(6):703-11.
38. Heaton JP. Andropause: coming of age for and old concept? Curr Opin Urol. 2001;11(6):597-601.
39. Ershler WB, Keller ET. Age associated increased interleukin-6 gene expression, late life diseases and frailty. Annu Rev Med. 2000;51:245-70.
40. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle age: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. Clin Endocrinol Metab. 2002;87:589-98.
41. Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: modifiable risk factors and erectile dysfunction among U.S male health professional free of chronic diseases. J Urol. 2000; 163(4)Suppl:15.
42. Tan RS, Phillip PS. Perceptions and risk factors for andropause. Arch Androl.1999;43:227-33.
43. Comhaire FH. Andropause: Hormone replacement therapy in the aging male. European Urology. 2000;38:655-8.
44. Corrales J, Burgo R. Mito y verdades de la andropausia. Endocrinol Nutr. 2004;51(3):90-4.
45. Goodman D, Barret 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..
46. Makinen J, Hutaniemi I, Raitakari OT . Increased carotid atherosclerosis in andropausal middle-aged men. J Urol. 2005;173(6):2058-9.
47. American Association of clinical endocrinologist. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of male sexual dysfunction: a couple problem 2003 updates. Endocrine Prac. 2003;9:84-5.

48. Morales A, Lunenfeld B. Guidelines and recommendations of ISSAM. The aging male 2002;5:74-86.
49. Heinemann LAJ, Zimmerman T, Vermeulen A. A new aging male' symptoms rating scale. The Aging Male. 1999;2:105-14.
50. Morales A. Andropause (or symptomatic late-onset hypogonadism): facts, fiction and controversies. Aging Male. 2004;7(4):297-303.
51. Díaz O. El hombre llega a la ancianidad. Rev Sexol Soc. 1995;2:16.
52. Hargreave TB, Meuleman EJH, Weidner W. Hormonal replacement therapy for aging Men? The debate goes on. Eur Urol. 2004;46:1551-61.
53. Kaplan SA. Andropause: endocrinology, erectile dysfunction and prostate pathophysiology. J Urol. 2005;173(6):2058-9.
54. Morales A. Testosterone treatment for the aging man: the controversy. Curr Urol Rep. 2004;5(6):472-7.

Recibido: 8 de septiembre de 2005. Aprobado: 12 de diciembre de 2005.

Dra. *Lizet Castelo Elías-Calles*. Hospital "Manuel Fajardo". Zapata y D, Vedado, Ciudad de La Habana , Cuba.

<sup>1</sup> **Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesora Auxiliar.**

<sup>2</sup> **Especialista de II Grado en Geriátría. Asistente.**