

Declinación androgénica o Andropausia

– Análogo fisiológico de la menopausia en el hombre –

Dr. Santiago CEDRÉS*. Dr. Carlos ARROYO**

- En el hombre, también la función gonadal declina con la edad. Está actualmente reconocido que tanto la función endócrina como reproductiva del testículo experimenta un descenso con los años.
- A diferencia de la población femenina, en el hombre este cese de funciones es lento y gradual.



* Médico Internista. Prof. Adj. Clínica Médica 2.
Sexólogo Clínico.

** Ex Prof. Adj. Clínica Urológica.
Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay

Introducción

El proceso de envejecimiento es una condición que la literatura e investigación médica han jerarquizado cada vez más este último tiempo; por el aumento de las expectativas de vida, y por la demanda de los pacientes de lograr un rendimiento físico, psicológico y sexual con estándares de calidad cada vez más altos.

Hay diferencias importantes en la comparación de este hecho en el hombre y la mujer. La función gonadal en la mujer declina paulatinamente hasta el momento de la menopausia. Se instala entonces un déficit absoluto de la función endócrina y reproductiva del ovario, que se expresa en la caída del nivel de estrógenos y la ausencia de actividad ovulatoria.

En el hombre, también la función gonadal declina con la edad. Está actualmente reconocido que tanto la función endócrina como reproductiva del testículo experimenta un descenso con los años. A diferencia de la población femenina, en el hombre este cese de funciones es lento y gradual.

Esto ha tomado identidad bajo el nombre de andropausia, LOH (“*Late Onset Hypogonadism*”), luego se denominó por las siglas en inglés PADAM (*Partial Androgen Declination in Aging Male*), pero la palabra “parcial” no diferenciaba si hacía referencia a que afectaba sólo

a algunos hombres, o se trataba de una deficiencia relativa frente a niveles previos de testosterona en etapas de la vida. Es por todo esto que se definió un nuevo término: **ADAM** (*Androgen decline in the aging male*) o hipogonadismo asociado al envejecimiento. Se caracteriza por manifestaciones clínicas, sexuales, psicoemocionales y bioquímicas que se presentan con intensidad variable en cada hombre.

Fisiología de la secreción de testosterona

Luego de la pubertad masculina, el hipotálamo produce el factor liberador de gonadotropinas (GnRH), que estimula la producción y liberación hipofisaria de LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona foliculoestimulante). Este estímulo no es permanente sino pulsátil (se conoce que la frecuencia es de un pulso de secreción cada 90 minutos). Las gonadotropinas actúan sobre el testículo: la LH en los compartimientos intersticiales en las células de Leydig para la producción de testosterona y la FSH en los compartimientos tubulares en las células de Sertoli para el proceso espermatogénico. Esto es el eje hipotálamo-hipofiso-gonadal. La disminución en la actividad de cualquiera de estos niveles (hipotalámico, hipofisario o gonadal), se traduce en una menor producción de testosterona.

Síntomas de ADAM

Generales:

- Bochornos similares a aquellos del climaterio femenino
- Episodios de sudoración
- Insomnio
- Nerviosismo

Psicoemocionales:

- Síndrome de Irritabilidad Masculina
- Disminución de la sensación de bienestar
- Pérdida de motivación, ansiedad, enojo, impaciencia
- Dificultades con la memoria reciente
- Síntomas depresivos, sentimiento de fracaso
- Baja autoestima
- Aplanamiento afectivo

Osteomusculares:

- Disminución de energía física
- Disminución de fuerza y masa muscular
- Aumento de grasa abdominal y mamaria
- Osteoporosis

Hematológicos:

- Eritropenia

Sexológicos:

- Disminución del interés o deseo sexual
- Reducción de la actividad sexual
- Disminución de las erecciones espontáneas
- Disfunción eréctil de mantenimiento
- Baja calidad del orgasmo
- Menor volumen del eyaculado

Tabla I

La testosterona a nivel sanguíneo es transportada aproximadamente en un 60% por una globulina (SHBG) cuya unión es poco disociable, un 38% ligada a albúmina fácilmente disociable y un 2% circula en forma libre.

A nivel de anatomía patológica, se demostró en edades avanzadas la presencia de atrofia testicular en los compartimientos tubulares e intersticiales, cuya etiología fue atribuida por autores japoneses a un menor flujo sanguíneo por aterosclerosis.⁽¹⁾ El aumento de FSH y LH se debe a un menor feedback negativo por disminución de la testosterona por un menor número y funcionalidad Leydigiana.⁽²⁾

Si la testosterona basal es menor que el valor esperado para la edad, se define el hipogonadismo; si cursa con LH aumentada es un hipogonadismo hipergonadotropo o falla testicular primaria, y si lo hace con LH baja o inapropiadamente normal para el valor de testosterona, se trata de un hipogonadismo hipogonadotropo. En el hombre mayor se plantea que el sector hipotálamo hipofisario perdería la capaci-

dad de compensar este déficit, que sería por tanto gonadal,⁽³⁾ hipotalámico hipofisario.⁽⁴⁾

Prevalencia

Hay hombres que no sufren el proceso de declinación androgénica parcial, y otros que sí lo hacen, no contando hasta el momento actual con cifras de prevalencia de la población uruguaya. Estudios en varones de 50 a 80 años encuentran cifras variables de hipogonadismo, 11,4% en Austria,⁽⁵⁾ 19,7% en Seattle y 19,1% en Atlanta.⁽⁶⁾ Vermeulen en varones sobre 75 años diagnóstica un 30% de hipogonadismo.⁽⁷⁾ Al separar los pacientes por tramos de edades, Harman encuentra 20% de hipogonadismo sobre los 60 años, 30% sobre los 70 y 50% sobre los 80 años midiendo testosterona total.⁽⁸⁾ Basados en estudios con testosterona libre las cifras de hipogonadismo asociado al envejecimiento son de 30% sobre 60 años y 80% sobre los 80.⁽⁹⁾

Clínica

• Repercusiones físicas de la declinación androgénica

A nivel general están documentados en estos pacientes episodios de aumento de la calorificación, sofocos y calores, junto a irritabilidad e insomnio.⁽³⁾

A nivel osteomuscular el hipogonadismo crónico se considera una causa de **osteoporosis**⁽¹⁰⁾ y un factor de riesgo para las fracturas.⁽¹¹⁾ Datos histomorfométricos de hueso en hombres jóvenes hipogonádicos sugieren que los andrógenos tienen un impacto sobre la formación ósea y la reabsorción. Los hombres jóvenes hipogonádicos tienen una densidad ósea cortical y trabecular menor que los hombres de edad similar eugonádicos.⁽¹²⁾ Con respecto a músculos y tejido adiposo, los estudios transversales y longitudinales muestran que en hombres mayores existe un **incremento de la grasa corporal central y superior**, una **disminución en la masa muscular**, un **incremento en el tejido muscular fibroso** y una **disminución en el estiramiento muscular** asociados con la declinación hormonal.^(13, 14)

A nivel hematológico está bien documentado el efecto estimulante de la testosterona sobre la hematopoyesis.⁽¹⁵⁾ Se sabe que estimula la secreción renal de eritropoyetina, y está también documentado un efecto directo sobre la célula madre de la médula ósea, produciendo la proliferación de otras líneas celulares.^(8, 16) Los hipogonádicos tienen niveles más bajos de gló-

bulos rojos que los correspondientes a su edad y esto es corregible con el tratamiento hormonal.

• Repercusiones sexológicas

En hombres mayores sanos, niveles más altos de testosterona se asocian con mayor actividad y satisfacción sexual. Si bien fue muy controvertido el rol de la testosterona en la función eréctil, hoy se sabe que esta hormona mantiene la actividad de la óxido nítrico-sintetasa, enzima que mantiene en los cuerpos cavernosos los niveles de óxido nítrico, el cual actúa como sustancia relajante del músculo liso para permitir la erección.^(17, 18) Cuando se instala este síndrome, el paciente nota la desaparición o descenso en frecuencia de las **erecciones espontáneas matinales**, la **disfunción eréctil de mantenimiento** (más que de conciliación), pero fundamentalmente la **pérdida de libido** (deseo sexual hipoaactivo).⁽¹⁹⁾ También presenta orgasmos menos intensos y de menor duración, se alarga el período para una segunda erección luego del coito (**período refractario**).⁽²⁰⁾ Todo esto es muchas veces causa de importantes repercusiones en la autoestima, la seguridad y el vínculo de pareja.

• Repercusiones psicoemocionales: "Síndrome de Irritabilidad Masculina"

Ya en el 2002 el científico escocés Gerald Lincoln, trabajando en la Unidad de Reproducción Humana del Medical Research Council investigó esta nueva condición. Realizó una investigación por varios años a animales machos midiéndoles el nivel de testosterona y determinó que el mismo disminuía progresivamente, tornándolos más irascibles, sensibles y poco comunicativos en el aspecto sexual, el cual denominó **Síndrome de Irritabilidad Masculina**.

En el 2004, el psicoterapeuta estadounidense Jed Diamond publicó el libro "**El Síndrome de Irritabilidad Masculina**". Anteriormente ya había publicado "**Menopausia masculina**", ambos libros tuvieron gran repercusión, exhibiendo una problemática que se veía desde hacía tiempo en la consulta médica de varones de 40 o 50 años. Todos consultaban por falta de energía, poca motivación, disminución del deseo sexual y cambios importantes del humor: más irritabilidad, depresión y más agresividad. Se puso como ejemplo de este estado de ánimo a uno de los 7 enanitos que acompañaban a Blancanieves, siempre gruñón, malhumorado,

Causas testiculares e hipotalámico hipofisarias

1. Factor testicular:

- Disminución de la cantidad de células de Leydig
- Disminución de la respuesta de las células de Leydig a la gonadotropina coriónica
- Alteraciones de enzimas de la esteroidogénesis
- Alteraciones de la circulación arterial del testículo

2. Factor hipotálamo-hipofisario:

- Pérdida del ritmo circadiano de testosterona
- Disminución de frecuencia y amplitud de pulsos de LH
- Disminución de la bioactividad de LH
- Disminución del umbral hipotálamo hipofisario a la acción frenadora de los andrógenos.

Fuente: Devoto C., Aravena C. Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Tabla II

irritable, por lo que se asignó el nombre de: "**Grumpy man**".

El Dr. R. Petty, Director de la Wellman Clinic de Londres, Inglaterra, destaca que el 50% de los hombres a los 45 años presentan algunos de los síntomas del Síndrome de Irritabilidad, porcentaje que aumenta al avanzar la edad y dice que el tratamiento de sustitución hormonal en poco tiempo va a ser tan popular como los que se aplican en las mujeres.

El Síndrome de Irritabilidad Masculina es un cuadro **depresivo** con cuatro características distintivas: exagerada **sensibilidad**, **cólera**, **frus-**

Condiciones clínicas asociadas a alta prevalencia de ADAM

- Estrés, Trastornos adaptativos
- Sedentarismo
- Fármacos que interfieren en producción o metabolismo de la testosterona: glucocorticoides, ketoconazol, opioides, hipnóticos, ansiolíticos.
- Tóxicos: alcoholismo, tabaquismo, drogadicción (marihuana, heroína, cocaína, morfina)
- Adelgazamiento asociado al VIH
- EPOC moderado o severo
- Infertilidad
- Osteoporosis
- Insuficiencia Renal Crónica
- Trastornos Depresivos
- Fatiga inexplicada
- Cardiopatías
- Diabetes mellitus no insulino requiriente
- Deficiencia de minerales y vitaminas (Zinc)

Fuentes: Bhasin S, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2000
Laaksonen DE et al. Eur J Endocrinol 2003, 149: 601-608

Tabla III

Test screening ADAM

Cuestionario Androgen Deficiency in Aging Male (ADAM) (deficiencia de andrógenos en hombres de edad) fue diseñado por el Dr. J. E. Morley, Saint Louis University School of Medicine, División de Medicina Geriátrica y GREEC, Saint VA Medical Center.

1. ¿Tiene disminución de la libido (deseo sexual)?
2. ¿Tiene falta de energía?
3. ¿Tiene una disminución de la fuerza, resistencia o ambas?
4. ¿Ha perdido talla?
5. ¿Ha notado que ha perdido la alegría de vivir?
6. ¿Está triste, malhumorado, o las dos cosas?
7. ¿Son sus erecciones menos firmes?
8. ¿Ha notado un deterioro en su capacidad para practicar deportes?
9. ¿Se queda dormido después de cenar?
10. ¿Ha habido un deterioro reciente en su desempeño laboral?

Contestar que "SI" a las preguntas 1 ó 7, o a 3 cualquiera de las demás preguntas es altamente sugestivo de PADAM⁽²¹⁾.

Figura 1

tración y angustia. Otros síntomas habituales de la depresión del hipogonadismo son los siguientes: hostilidad (con pérdidas del control de la agresividad), rencor (no perdona, pero generalmente luego se arrepiente), ansiedad, enojo, impaciencia, aplanamiento afectivo (disminuyen las demostraciones de los senti-

mientos), impenetrabilidad (cara de piedra), desesperanza, sentimiento de fracaso, aumenta el consumo de alcohol y tabaco, refugio en la televisión, rabiets, práctica excesiva de deportes o por el contrario decaimiento total, exigencia excesiva en la relación con los miembros de su familia y desconfianza. A todo esto lo acompaña una conducta demandante y desafiante.

• **Repercusiones en la pareja**

Estas circunstancias amargan al que las padece y a quien lo soporta. Muchos hombres perciben estos cambios pero no consiguen entender lo que les ocurre, y terminan creyendo que la culpa es de la pareja, los hijos, del dolor de espalda, o cualquier otra excusa. Su vida doméstica, social y afectiva puede llegar a deteriorarse mucho.

A nivel emocional se cambia la forma de entender la vida, la siente poco placentera y le resulta un clima de pareja, de familia o de vida poco eficaz, en el que no se ha sabido encontrar la tranquilidad o el entendimiento con el otro. Cuando la pareja presenta las alteraciones emocionales propias de la menopausia simultáneamente con el varón, el fracaso en la relación es la regla.

• **Causas de la declinación androgénica parcial**

Estudios realizados en monjes por Vermeulen⁽¹⁰⁾ y posteriormente el estudio epidemiológico de Rancho Bernardo⁽¹¹⁾ demostraron que la edad era el factor determinante en la disminución progresiva de la testosterona.

La variabilidad en las concentraciones de testosterona en el anciano está determinada por muchas causas descritas, algunas sin posibilidad de ser evitadas. Se describen factores testiculares e hipotálamo hipofisarios, (Tabla II) junto con determinados hábitos de vida y condiciones comórbidas (Tabla III).

El cuestionario Androgen Deficiency in Aging Male (ADAM) (deficiencia de andrógenos en hombres de edad) fue diseñado por el Dr. J. E. Morley, Saint Louis University School of Medicine, División de Medicina Geriátrica y GREEC, Saint VA Medical Center para tratar de medir objetivamente los síntomas y relacionarlos con los niveles de andrógenos (Figura 1). Se comprobó en hombres entre 40 y 62 años, correlación entre síntomas y niveles de testosterona libre y biodisponible.⁽²¹⁾

En nuestra práctica clínica diaria conocer las manifestaciones de la citada entidad permitirá proponer un tratamiento adecuado durante el envejecimiento con el objetivo de lograr una mejor calidad de vida de nuestros pacientes.

Diagnóstico bioquímico

El acto de realizar una medición de testosterona total no nos informa sobre la testosterona biológicamente activa, que es la que se encuentra disponible para actuar sobre el efector. La testosterona biodisponible o biológicamente activa está formada por la testosterona libre más la ligada a la albúmina. Con la edad aumenta la SHBG y disminuye la testosterona libre y por lo tanto la actividad biológica o acción de la testosterona en los efectores.^(2, 10)

Para realizar un correcto diagnóstico de hipogonadismo asociado al envejecimiento, es preciso dosificar **testosterona total, libre, y calcular la biodisponible.**

Con la dosificación de **gonadotrofinas** es que podemos clasificar, y así acercarnos a la etiología del cuadro clínico, en hiper o hipo gonadotropo.

En 1997, se formó en Gran Bretaña una nueva sociedad, para el estudio y tratamiento del hombre con envejecimiento, llamada ISSAM (International Society for the Study of the Aging Male). El fin es promover la investigación y el estudio de las enfermedades por el envejecimiento, y estimula a la población médica a hacer abordajes multidisciplinarios sobre estas enfermedades, para promover el concepto de "envejecimiento saludable". En la página web: www.issam.ch, hay una calculadora de testosterona libre y bio disponible (Figura 2).

Tratamiento

La sustitución hormonal en hombres que tienen bajos niveles de andrógenos produce bienestar general, aumenta la fuerza y masa muscular, restablece la masa ósea y mejora la función sexual.^(5, 6, 7)

Quienes reciban el tratamiento de reemplazo deben realizar controles médicos periódicos para detectar posibles **efectos adversos**, como el aumento del hematocrito, los cambios en el perfil lipídico o el crecimiento prostático anormal. Es de elección realizarlo mediante equipo interdisciplinario, donde deben integrarse las diferentes especialidades: urología, endocrinología, medicina interna, sexología médica, hematología y psiquiatría. La terapia médico sexológica ocupa un lugar fundamental, para la evaluación y tratamiento mediante enfoques terapéuticos focalizados de las disfunciones sexuales detectadas, que en la mayoría de los casos, es lo que lleva al paciente a la demanda de sustitución hormonal.

Al mismo tiempo es fundamental asistir a los dos miembros de la pareja, para realizar enfoque terapéutico tendiente a sanar el vínculo, renovar el compromiso, abrir la puerta al renamamiento y aportar técnicas de enriquecimiento sexual para la pareja rutinaria.

Los primeros mitos y falsas creencias a aclarar previo al comienzo del tratamiento, son los efectos del mismo sobre la salud prostática.

• **Sustitución androgénica y próstata**

Son dos los aspectos a considerar: la presencia previa o aparición intratratamiento de uropatía obstructiva baja (UOB) asociada a hiperplasia prostática benigna (HPB); y la relación entre el tratamiento y el desarrollo de cáncer de próstata.

En el grupo etario que nos ocupa, la UOB es de alta incidencia y debe ser evaluada y eventualmente tratada previo al inicio del tratamiento sustitutivo, frente a la posibilidad de verse agravada por el mismo.

En cuanto al desarrollo de cáncer de próstata, no hay evidencia significativa de un aumento de su incidencia en la población tratada siendo de primordial importancia su pesquisa pre tratamiento con tacto rectal y dosificación de PSA. El ingreso a terapia sustitutiva no constituye per se indicación para realización de biopsia prostática.

Calculadora web

Free & Bioavailable Testosterone calculator - Microsoft Internet Explorer

Free & Bioavailable Testosterone calculator

These calculated parameters more accurately reflect the level of bioactive testosterone than does the sole measurement of total serum testosterone. Testosterone and dihydrotestosterone (DHT) circulate in plasma unbound (80-90% approximately), bound to specific plasma proteins (sex hormone binding globulin (SHBG) and weakly bound to nonspecific proteins such as albumin). The SHBG-bound fraction is biologically inactive because of the high binding affinity of SHBG for testosterone. Free testosterone measures the free fraction, bioavailable testosterone includes free plus weakly bound to albumin.

Albumin	4.3	g/dL	Calculate	Explanation and examples
SHBG	50	nmol/L		
Testosterone	13.1	nmol/L		

Free Testosterone 0.202 nmol/L = 1.54 %

Bioavailable Testosterone 4.74 nmol/L = 36.2 %

Disclaimer: Results from this calculator should NOT be solely relied upon in making (or refraining from making) any decision in any case/ circumstances without the prior consultation of a expert or professional persons. No responsibility whatsoever is assumed for its correctness or suitability for any given purpose.

WARNING: The calculated free and bioavailable testosterone are reliable in most clinical situations, but should not be relied upon in situations with potential massive interference by steroids binding to SHBG (e.g. in women during pregnancy, in men during treatment inducing high levels of DHT (e.g. transdermal DHT, oral testosterone) or mestrolone).

This calculator was developed at the Hormonology department, University Hospital of Ghent, Belgium. If you have suggestions to improve this calculator, or for further questions or help contact us on: Tom.Diers@UGhent.be

Figura 2

Duración de la Acción 36 horas

Geropoten®

Tadalafil 10mg. 20mg.

Tu potencia en la medida justa

Es un producto de EMIPA

Geropoten 10 mg de 2 y 10 comprimidos

Geropoten 20 mg de 2 y 10 comprimidos

Es de destacar que las líneas de trabajo más recientes no incluyen a la neoplasia intraepitelial prostática (PIN) como contraindicación absoluta para el tratamiento; y que incluso se está realizando ya en ciertas condiciones, tratamiento sustitutivo post prostatectomía radical, con buenos resultados (si bien se trata por el momento, de estudios de bajo nivel de evidencia).

● Beneficios de la sustitución androgénica

1- Sobre la composición corporal

En varios estudios se ha demostrado que este tratamiento consistentemente **incrementa la masa muscular y disminuye la grasa corporal** (sobre todo el perímetro abdominal). La masa corporal total se mantiene incambiada. Los efectos sobre la fuerza muscular, son variables, dependiendo de cada estudio.⁽²³⁾

2- En pacientes cardiopatas

Se ha comprobado que mejoran los síntomas de angina, reduce la isquemia cardíaca inducida por el ejercicio, mejora la capacidad y tolerancia al ejercicio en insuficiencia cardíaca moderada a severa.^(24, 26) Tanto la deficiencia como el exceso androgénico se relacionan con alteraciones desfa-

vorables del lipidograma e incremento en el riesgo cardiovascular. Mantener una normalidad en las concentraciones de andrógenos promueve estabilidad del metabolismo lipídico.⁽²⁴⁾

3- Sobre la densidad mineral ósea

Se ha comprobado que disminuye la resorción, aumenta la formación ósea y **mejora la densidad mineral** en cadera y columna. Los efectos son mayores a menores niveles de testosterona previos.⁽²⁷⁾

4- Sobre la función cognitiva y el humor

Los efectos son variados, reportándose aumento de la sensación de bienestar, mejoría en los parámetros de depresión y alguna mejora en memoria visual en hombres con hipogonadismo sin otra comorbilidad.⁽²⁸⁾

5- Sobre el funcionamiento sexual

Restaura la libido y mejora el funcionamiento sexual general, con aumentos de score en test de deseo sexual, mejoría en la performance y motivación sexual,⁽²⁹⁾ aumenta el número de erecciones matinales espontáneas⁽³⁰⁾ y gran aumento en frecuencia de las relaciones sexuales.⁽³¹⁾ La testosterona reestablece la capacidad de relajación de los cuerpos cavernosos peneanos y controla la expresión de la

PDE-5 a dicho nivel, por lo que con el tratamiento el paciente evidencia mejoría en la respuesta a los inhibidores de la PDE-5 (Sildenafil).⁽³²⁾

Necesidad de realizar tratamiento

El no realizar tratamiento de sustitución hormonal siendo el paciente hipogonadal, aumenta los riesgos de fracturas por osteoporosis, enfermedad cardiovascular, diabetes, reduce la calidad de vida por menor sensación de bienestar, depresión, menor fuerza muscular y fundamentalmente por alta prevalencia de disfunciones sexuales y peoría en la performance sexual en general.

Conclusiones

La deficiencia androgénica, entidad de presentación insidiosa y alta prevalencia constituye un importante desafío diagnóstico. Tiene importantes consecuencias orgánicas y sexuales que han sido enumeradas.

El tratamiento de sustitución ha demostrado grandes efectos sobre diferentes órganos y sistemas pero fundamentalmente, mejora la calidad de vida de nuestros pacientes. Los benefi-

Riesgos del tratamiento

Efectos Adversos	Comentarios (33-38)
Lipidograma	No hay efectos consistentes sobre las consecuencias en el metabolismo lipídico.
Próstata	No hay evidencia clara de que aumente el riesgo de HPB o cáncer de próstata, se necesita monitoreo a largo plazo para sacar conclusiones.
Policitemia	Aumenta el riesgo en bajo grado, depende de la forma de administración, de la dosis y la edad del paciente.
Apneas del sueño	Infrecuente, potencia condiciones preexistentes.
Hepatotoxicidad	Sólo asociados con los andrógenos 17-alkylated, no disponibles en Sud América ni Europa.
Otros	Ginecomastia, acné, cambios testiculares.

Tabla IV

cios del mismo predominan notoriamente frente a los riesgos, lo que lo ha hecho una terapia de vanguardia y gran popularidad en muchos centros del mundo.

Es fundamental tener claro los requisitos de inclusión, realizar un abordaje interdisciplinario y controlar y monitorizar los elementos adversos.

Bibliografía

- Nieschlag E, Freischmen C W, Wickings E J, Schürmeyer Th. A new look at testicular functions in old age. In D'Agata R, Lipsett M B, Polosa P, Van der Molen H J, ed. Recent advances in male reproduction: molecular basis and clinical implications. New York: Raven Press, 1983;145 - 149.
- Harman SM, Tsitouras PD. Reproductive hormones in aging men. I. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin. J Clin Endocrinol Metab 1980; 51: 35 - 40.
- Vermeulen A, Deslypere J P. Leydig cell function in normal men: effect of age, life-style, residence, diet and activity. J Clin Endocrinol Metab 1984; 59: 955 - 962.
- Weinbauer G F, Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E. Physiology of testicular function. In: Nieschlag E, Behre HM, ed. Male reproductive health and dysfunction. Berlin: Springer-Verlag, 1997; 25 - 57.
- Lunglmayr G. Trial on androgen supplementation in aging man. In: Waites G F H, Frick J, Baker G W H, ed. Current Advances in Andrology. Bologna: Moduzzi Editore, 1997; 289 - 292.
- Tenover J. Androgen therapy in aging men. In: Bhasin S, Gabelnick H L, Spieler J M, Swerdloff R S, Wang C, Kelly C, ed. Pharmacology, biology, and clinical applications of androgens. New York: Wiley - Liss, 1996; 309 - 318.
- Vermeulen A. Androgen replacement therapy in the aging male. A critical evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2380 - 2390.
- Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 724 - 731.
- Tenover J. Declining testicular function in aging men. Int J Impot Res 2003; 15: 3 - 8.
- Winters SJ, Troen P. Episodic luteinizing hormone (LH) secretion and the response of LH and follicle-stimulating hormone to LH-releasing hormone in aged men: evidence for coexistent primary testicular insufficiency and an impairment in gonadotropin secretion. J Clin Endocrinol Metab 1982; 55: 560 - 565.
- Kaufman JM, Deslypere JP, Giri M, Vermeulen A. Neuroendocrine regulation of pulsatile luteinizing hormone secretion in elderly men. J Steroid Biochem Molec Biol 1990; 37: 421 - 430.
- Tenover J, Matsumoto AM, Plymate SR, Bremner WJ. The effects of aging in normal

- men on bioavailable testosterone and luteinizing hormone secretion: response to clomiphene citrate. J Clin Endocrinol Metab 1987; 65: 1118 - 1126.
- Tsitouras PD. Effects of age on testicular function. Endocrinol Metab Clin North Am 1987; 16: 1045 - 1059.
- Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease and changing sex hormone levels in middle-age men: results of the Massachusetts male aging study. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 1016 - 1025.
- Steams EL, Mc Donnell JA, Kaufman BJ, Lucman TS, Winter JSD, Fairman C. Declining testicular function with age. Am J Med 1974; 57: 761 - 766.
- Nieschlag E, Lammers U, Freischem CW, Langer K, Wickings EJ. Reproductive functions in young fathers and grandfathers. J Clin Endocrinol Metab 1982; 55: 676 - 681.
- Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE. Sexual behavior in the human male. Philadelphia: W B Saunders, 1948; 236 - 237.
- Davidson JM, Chen JY, Crapo L, Gray GD, Greenleaf WJ, Catania JA. Hormonal changes and sexual function in aging men. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 71 - 77.

Bibliografía

- Morley JE, Kaiser FE. Sexual function with advancing age. Med Clin North Am 1989; 73: 1483 - 1495.
- Jorenman SG, Morley JE, Mooradian AD, Davis SS, Kaiser FE, Silver J et al. Secondary hypogonadism in older men: its relation to impotence. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 963 - 969.
- Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. Metabolism 2000; 49: 1239 - 1242.
- Brawer MK. Androgen supplementation and prostate cancer risk: strategies for pretherapy assessment and monitoring. Rev Urol. 2003;5(suppl 1):S29-S33.
- Urban RJ, Bodenberger YH, Gilkinson C, et al. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. Am J Physiol. 1995;269:E820-E826. [PubMed]
- Barrett-Conner E, Khaw RT, Yen SS. Testosterone and risk factors for cardiovascular disease in men. Diabetes Metab. 1995;21:156-161.
- Mack CM, McNeill JG, Hayward CS, et al. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary artery disease. Circulation. 1999;100:1690-1696. [PubMed]
- Webb CM, Adamson DL, deZeijl D, Collins P. Effect of acute testosterone on myocardial ischemia in men with coronary artery disease. Am J Cardiol. 1999;83:437-439. [PubMed]
- Behre HM, Kliesch S, Leifke E, et al. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:2386-2390. [PubMed]
- Tenover JS. Androgen administration to aging men. Endocrinol Metab Clin North Am. 1994;23:877-892. [PubMed]
- Lunglmayr G. Trial on androgen supplementation in aging man. In: Waites G F H, Frick J, Baker G W H, ed. Current Advances in Andrology. Bologna: Moduzzi Editore, 1997; 289 - 292.
- Tenover J. Androgen therapy in aging men. In: Bhasin S, Gabelnick H L, Spieler J M, Swerdloff R S, Wang C, Kelly C, ed. Pharmacology, biology, and clinical applications of androgens. New York: Wiley - Liss, 1996; 309 - 318.
- Mack R, Rodzvilla J, Secret, A, Smith, T. Testosterone supplementation improves sexual function in the most severely impaired patients. American Society of Andrology Annual Meeting; April 2004; Baltimore, MD.
- Morales A, Heaton JPW. Hormonal erectile dysfunction: evaluation and management. Urol Clin North Am. 2001;28:279-288.
- Rhoden EL, et al. Testosterone therapy. N Engl J Med. 2004;350:482-92
- Margo K, et al. Risk of supplementation of testosterone in aging man. Am Fam Physician. 2006;73:1591-8
- Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. J Am Geriatr Soc. 2003;51:101-115.
- Tenover J. Risks and benefits of testosterone in older men. In: Robaire B, Chemes H, Morales C R, ed. Andrology in the 21st Century. Englewood: Medimond Medical Publication, 2001; 395 - 405
- Vermeulen A. Androgen replacement therapy in the aging male. A critical evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2380 - 2390.
- Matsumoto AM, Sandblom RE, Schoene RB, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnea, respiratory drives, and sleep. Clin Endocrinol (Oxf). 1985;22:713-721.