

---

## Androgenoterapia en la mujer

Dra. Susana M. Leiderman <sup>1</sup>, Dra. Gladys I. Fernández <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Co-Directora de la Carrera de Especialista en Endocrinología Ginecológica y de la Reproducción de la Fundación Universitaria Dr. René Favaloro. Miembro de Arkhën (Grupo de Docencia, Asistencia e Investigación en Medicina).

<sup>2</sup> Docente de la Carrera de Especialista en Endocrinología Ginecológica y de la Reproducción de la Fundación Universitaria Dr. René Favaloro. Miembro de Arkhën (Grupo de Docencia, Asistencia e Investigación en Medicina).

### Resumen

El objetivo de esta presentación es revisar la terapia androgénica en la mujer, para lo cual consideramos esencial revisar previamente la fisiología de los andrógenos. Éstos son producidos por los ovarios ( $\Delta_4$ Androstenediona, testosterona, dehidroepiandrosterona) y las glándulas suprarrenales ( $\Delta_4$ Androstenediona, testosterona, dehidroepiandrosterona y su sulfato) y circulan unidos a proteínas transportadoras o en forma libre (activos). En los tejidos periféricos los andrógenos débiles pueden transformarse en andrógenos más potentes y aún en estrógenos.

Los receptores androgénicos son activados sólo por la testosterona y la dihidrotestosterona y la respuesta del receptor varía según el número de repeticiones CAG del dominio N-terminal. Actúan principalmente a nivel muscular, óseo, piel y sistema nervioso central (libido).

Las situaciones que cursan con déficit de andrógenos son la insuficiencia ovárica, la insuficiencia adrenal primaria o secundaria, la administración exógena de corticoides y de anticonceptivos orales, la anorexia nerviosa, los pacientes HIV de bajo peso y *¿el envejecimiento?* La sospecha de insuficiencia androgénica en la mujer no se puede confirmar por laboratorio, siendo el síntoma más publicado y aceptado en el consenso de Princeton la disminución de la libido y del placer sexual.

Los mayores esfuerzos para incorporar el tratamiento androgénico en la mujer se han observado con la administración de dehidroepiandrosterona en la insuficiencia adrenal y en el hipopituitarismo y con la admi-

nistración de testosterona en las mujeres con ooforectomía bilateral. La administración de DHEA oscila entre 25-50 mg/día en pacientes con insuficiencia suprarrenal e hipopituitarismo. La administración de testosterona por vía transdérmica (analizada puntualmente en esta revisión) presenta buenos resultados sobre libido y placer sexual con pocas manifestaciones adversas referidas sólo a la piel. Sin embargo, no disponemos en nuestro país de preparados farmacéuticos para su empleo en la mujer.

### Abstract

The purpose of this article is to review androgen therapy in women, for which we consider it is essential to provide first an overview of androgen physiology. Androgens are produced by the ovaries ( $\Delta_4$ Androstenedione, testosterone, dehydroepiandrosterone) and adrenal glands ( $\Delta_4$ Androstenedione, testosterone, dehydroepiandrosterone [DHEA] and DHEA sulfate) and circulate either bound to proteins or free (active). In peripheral tissues, weak androgens may be converted into more potent androgens or even into estrogens.

Androgen receptors are activated only by testosterone and dihydrotestosterone and their response varies depending on the number of CAG repeats in the N-terminal domain. They act mainly on muscle, bone, skin and the central nervous system (libido).

Conditions that present with androgen deficiency include ovarian failure, primary or secondary adrenal insufficiency, the exogenous administration of corticosteroids and oral contraceptives, anorexia nervosa, HIV with low body weight, and *aging?* Suspected androgen

deficiency in women cannot be confirmed by laboratory testing, and the most widely published symptom, accepted by the Princeton Consensus, is decreased libido and sexual pleasure.

The greatest efforts to institute androgen therapy in women have included the administration of dehydroepiandrosterone in adrenal insufficiency and hypopituitarism, and testosterone administration in women with bilateral oophorectomy. DHEA doses range from 25 to 50 mg/day in patients with adrenal insufficiency and hypopituitarism. Transdermal testosterone administration (discussed in detail in this review) shows benefits on libido and sexual pleasure, with few adverse reactions, only related to skin. However, in our country there are no pharmaceutical preparations available for women.

*¿Dónde se producen los andrógenos?*

*¿Cómo circulan los andrógenos?*

*¿Cómo se transforman los andrógenos?*

*¿Dónde se transforman los andrógenos?*

*¿Cómo actúan los andrógenos?*

*¿Cuál es el rol fisiológico de los andrógenos en la mujer?*

*¿Cuáles son las situaciones que cursan con déficit de andrógenos?*

*¿Cuándo se sospecha insuficiencia androgénica en una mujer?*

*¿Qué determinación refleja mejor el estado androgénico de la mujer?*

*¿Cuáles son los objetivos del tratamiento en las distintas situaciones?*

*¿Cuáles serían las opciones terapéuticas?*

*¿Qué se publicó sobre estos tratamientos?*

### ¿Dónde se producen los andrógenos?

Los andrógenos se producen en tejidos que cuentan con la maquinaria enzimática necesaria para su síntesis. La mayoría de las enzimas involucradas pertenecen a la familia del citocromo P450. Éstas transfieren electrones a partir del NADPH al oxígeno molecular para oxidar sustratos, en este caso, los átomos de carbono del colesterol. Las enzimas que participan en la esteroidogénesis pueden localizarse en las mitocondrias (CYP11A1, CYP11B1) o en el retículo endoplásmico liso (CYP17, CYP21A2). Los principales tejidos productores de esteroides sexuales, son la capa fascicular y reticular de las glándulas suprarrenales y la teca de los ovarios. También se reconoce al sistema nervioso central (SNC) como capaz de sintetizar esteroides sexuales.<sup>1</sup>

Las glándulas suprarrenales estimuladas por adenocorticotrofina (ACTH) secretan en especial

dehidroepiandrosterona (DHEA), y tienen capacidad de sulfatarla (SDHEA). La secreción se inicia entre los seis y ocho años con la adrenarca, y continúa incrementándose hasta la juventud temprana (25 años). Luego comienza a declinar, resultando en sólo el 10-20% de sus niveles máximos en el envejecimiento (70-80 años). La DHEA se considera una prehormona porque no reconoce receptor propio pero, en cambio, puede convertirse en los tejidos blancos tanto en testosterona (To) y en dihidrotestosterona (DHT) como en estradiol (E2). Su conversión depende de las enzimas del tejido blanco, y es un mecanismo que regula la acción esteroidea a nivel prereceptor. Este mecanismo es conocido como "Intracrinología".<sup>2</sup>

La secreción de las glándulas suprarrenales contribuye con el 90% del nivel circulante de DHEAS, participa en un 50% de los niveles séricos de androstenediona ( $\Delta_4$ A) y de un 25% de los niveles de To circulantes en la edad fértil de la mujer. En la postmenopausia, las suprarrenales participan en un 80% de la secreción de  $\Delta_4$ A y en un 25 % de la producción de To.<sup>3</sup> No se ha descubierto un estimulador específico de la secreción adrenal de andrógenos, ni existe un mecanismo de feedback reconocido. Figura 1.

Las células de la teca de los ovarios estimulados por LH secretan  $\Delta_4$ A que representa el 50% de los niveles circulantes, To que representa el 25% de los niveles séricos y 10% de la DHEA circulante. En la postmenopausia, los ovarios son responsables de alrededor del 40% de la To circulante y del 20% de la  $\Delta_4$ A.<sup>3</sup> Se ha observado un descenso de los niveles de To del 50% desde los 20 a los 40 años<sup>4</sup> y, en cambio, no se ha demostrado en el estudio SWAN (Study of Women's health Across the Nation) ni en el Melbourne Healthy Women's Study, descenso significativo de este andrógeno durante la transición a la menopausia.<sup>5-6</sup> Hay una mínima evidencia que asegura un descenso de testosterona en la transición a la menopausia.<sup>7</sup>

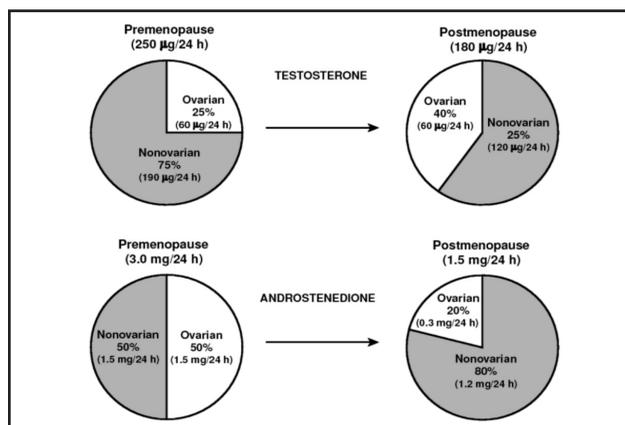


Figura 1. Producción androgénica en pre y postmenopausia

### ¿Cómo circulan los andrógenos?

Los andrógenos circulan en plasma en forma libre o bien unidos a la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG), la globulina transportadora de corticosteroides (CBG) o a la albúmina. Tabla 1.

### ¿Cómo se transforman los andrógenos?

La conversión de DHEA a  $\Delta_4$ A se realiza a través de la enzima  $3\beta$ ol DH, enzima que no se encuentra en la capa reticular de la glándula suprarrenal. La conversión de  $\Delta_4$ A a To requiere la actividad de la enzima  $17\beta$  HSD mientras que la transformación de To a DHT se produce por la presencia de la enzima  $5\alpha$  reductasa.

Finalmente,  $\Delta_4$ A y To originarán E1 y E2, respectivamente, gracias a la actividad de la enzima aromataza.<sup>8</sup> Figura 2.

### ¿Dónde se transforman los andrógenos?

Los andrógenos se transforman en los tejidos blancos donde ejercen su acción a través de receptores específicos. En tejidos como el cerebro, las mamas, los genitales externos, el hígado y el músculo, lo hacen a

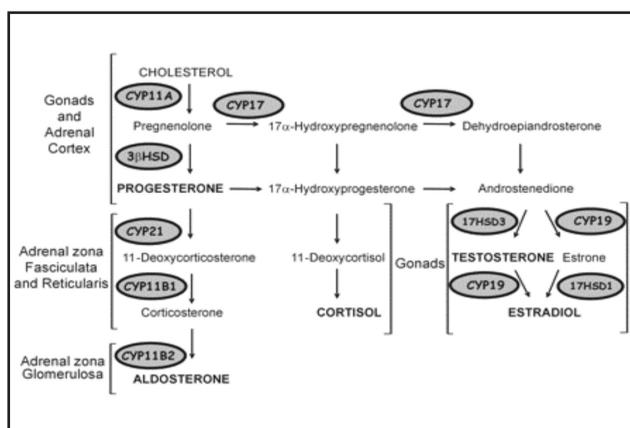


Figura 2. Esteroidogénesis

través de receptores de T. En cambio, en los genitales externos en etapa intrauterina, el folículo piloso y la glándula sebácea actúan sobre receptores de DHT.<sup>9</sup>

### ¿Cómo actúan los andrógenos?

Los receptores androgénicos pertenecen a la familia de receptores de factores de transcripción nuclear. El gen que lo codifica se localiza en el cromosoma X (q11-12) y posee 8 exones. Estos exones codifican los 4 dominios principales del receptor: un dominio N-terminal codificado por el exón 1, un dominio de unión al DNA codificado por el exón 2 y 3, una región bisagra codificada por el exón 4 y un dominio de unión al ligando codificado por los exones 5 a 8. El dominio N-terminal contiene la repetición variable de trinucleótidos cisteína, adenina y guanina (CAG), que son elementos necesarios para la actividad transcripcional. Figura 3.

### ¿Cuál es el rol fisiológico de los andrógenos en la mujer?

Los andrógenos actúan en diversos tejidos. En el cerebro la To, asociada a los estrógenos, es responsable de la libido. En el hígado, en concentraciones suprafisiológicas, antagoniza los efectos de los estrógenos sobre la producción de globulinas transportadoras SHBG y TBG (Thyroid Binding Globulin), pero no tienen efecto sobre la CBG. En la glándula mamaria los andrógenos antagonizan los efectos de los estrógenos. Además, la testosterona es el principal andrógeno hallado en el músculo, y la variabilidad de sus niveles contribuyen a la diferencia del desarrollo muscular observada entre el sexo femenino y el masculino. Se asume que los andrógenos son responsables de la aceleración del crecimiento óseo durante la pubertad y mejoran la densidad mineral ósea.<sup>9</sup>

En la piel, en cambio, el principal andrógeno es la DHT resultante de la acción de la  $5\alpha$  reductasa sobre la testosterona. La DHT estimula la producción de sebo, tanto en la piel como en el cuero cabelludo, el

	Libre %	CBG %	Albúmina %	SHBG %
<b>Cortisol</b>	3,9	89	6,6	0,1
<b>DOC</b>	3,4	77	19	0,7
<b>Aldosterona</b>	37	21	41	0,1
<b>DHEA</b>	4	< 0,1	92	3,4
<b>Androstenediona</b>	8	1,4	88	2,8
<b>Testosterona</b>	2,2	3,6	50	44
<b>Dihidro To</b>	1	0,2	39	60
<b>Estradiol</b>	2,3	< 0,1	78	19,6
<b>Progesterona</b>	2	17	80	0,3

Tabla 1. Transporte de esteroides en plasma

crecimiento de pelo terminal heterosexual y la caída de pelo en el cuero cabelludo.<sup>9</sup>Tabla 2.

**Tabla 2.** Tejidos blanco de andrógenos

<b>Mediados por testosterona</b>	<b>Mediados por dihidrotestosterona</b>
Cerebro	Folículo piloso
Mama	Glándula sebácea
Hígado	
Músculo	
Hueso	

**¿Cuáles son las situaciones que cursan con déficit de andrógenos?**

Como los ovarios y las adrenales son las principales fuentes de producción de andrógenos, las enfermedades o las intervenciones iatrogénicas que comprometan la función de estas glándulas resultarán en hipoandrogenemia. Así, las situaciones asociadas con déficit de andrógenos son:

1. Insuficiencia ovárica:
  - a) Quirúrgica: Se ha demostrado que la ooforectomía bilateral resulta en una reducción del 60% de la testosterona sérica en la premenopausia y del 50% en la posmenopausia.<sup>10-11</sup>
  - b) Falla ovárica prematura
  - c) Síndrome de Turner
  - d) Terapia radiante
  - e) Quimioterapia
  
2. Insuficiencia adrenal:

Como el SDHEA es secretado exclusivamente por las glándulas suprarrenales, la insuficiencia 1° o 2° de estas glándulas cursará con hipoandrogenemia.<sup>12</sup>

3. Hipopituitarismo:

Las pacientes con hipopituitarismo que presentan compromiso de la función adrenal y ovárica, tienen las más bajas concentraciones de andrógenos circulantes (SDHEA, Tot, Tol y  $\Delta_4A$ ).<sup>13</sup>

4. Anorexia nerviosa:

Si bien no existen muchas publicaciones que hagan referencia a la deficiencia androgénica en estas pacientes, sin embargo, la ausencia de función ovárica y el desvío de la secreción adrenal privilegiando la secreción de cortisol sobre la de andrógenos justifican el hipoandrogenismo reportado en mujeres con anorexia nerviosa.<sup>14</sup>

5. Supresión exógena de andrógenos:

La administración crónica de corticoides reduce la producción androgénica adrenal, así como los anticonceptivos orales y el tratamiento con GnRH inhiben la síntesis de andrógenos por los ovarios.<sup>15-16</sup> Las mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal vía oral, presentan aumento de los niveles de SHBG y descenso de los andrógenos libres.

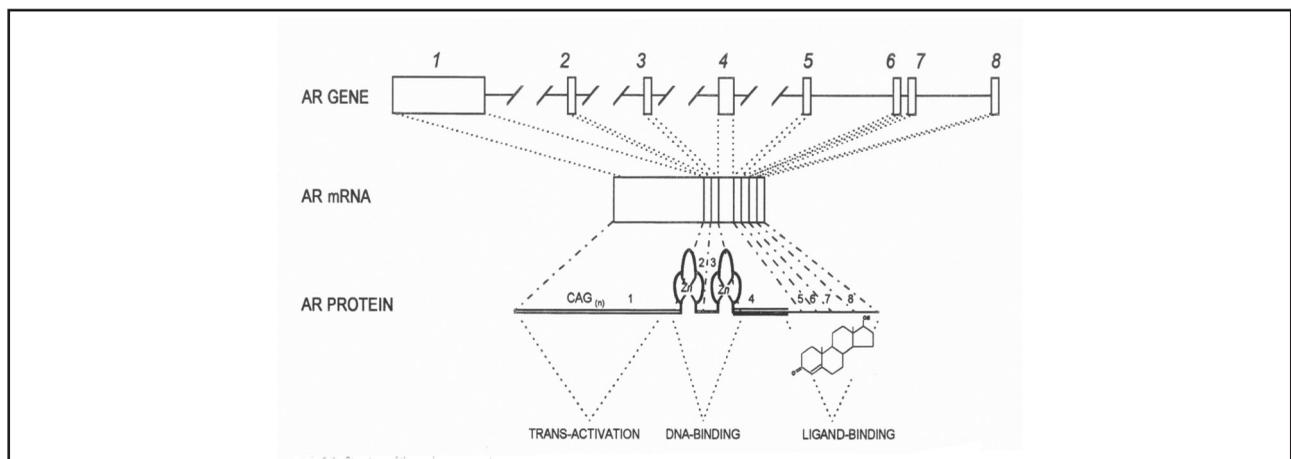
6. Pacientes HIV con bajo peso:

En dos estudios se han observado bajos niveles de andrógenos en mujeres HIV positivas en comparación con controles sanas.<sup>17-18</sup>

7. Aging:

Diversos estudios indican un progresivo y sustancial descenso de los niveles de SDHEA con la edad. Esta es una situación fisiológica y no condicionaría un diagnóstico de hipoandrogenismo.

Se ha publicado que los ovarios mantienen la capacidad de secretar testosterona hasta los 10 años de la posmenopausia<sup>19</sup>. Si las hormonas que circulan son indicadores de actividad biológica, entonces la menopausia natural no puede ser conceptualizada como un estado de deficiencia androgénica.



**Figura 3.** Receptor androgénico

## ¿Cuándo se sospecha insuficiencia androgénica en una mujer?

El consenso de Princeton definió insuficiencia androgénica (FAI-Female Androgen Deficiency)<sup>20</sup> al conjunto de signos y síntomas clínicos en presencia de descenso de testosterona libre o biodisponible y correcta estrogenización.

Los síntomas clínicos que la paciente puede referir son:

- Fatiga y cansancio inexplicable y persistente
- Pérdida de la sensación de bienestar
- Ausencia de motivación
- Disminución de la libido y del placer sexual
- Disminución de la masa y fuerza muscular
- Cambios en la memoria y función cognitiva

Objetivamente, el signo clínico asociado al hipoandrogenismo que puede observarse es la pérdida del vello púbico.

## ¿Qué determinación refleja mejor el estado androgénico de la mujer?

El diagnóstico de insuficiencia androgénica en la mujer es difícil debido, tanto a la falta de ensayos validados para rangos tan bajos como posee el sexo femenino (valores 10-20 veces más bajo que el de los hombres), como por la falta de datos de normalidad en los diferentes grupos etarios. Los dosajes confiables de testosterona se realizan por los métodos de<sup>21</sup>:

- 1) Diálisis de equilibrio
- 2) Ley de acción de masas.

Estos métodos no son accesibles en nuestro medio y los diferentes ensayos por kits de To total, libre o biodisponible existentes no permiten hacer diagnóstico de insuficiencia androgénica.

El dosaje de SDHEA, en cambio, por su larga vida media y por no presentar ritmo circadiano, es muy útil para el diagnóstico de insuficiencia androgénica suprarrenal. En este caso, la medición de  $\Delta_4$ A también se hallará descendida al igual que la de cortisol. Por otro lado, la  $\Delta_4$ A que en general acompaña al dosaje de testosterona, podría ayudar al diagnóstico de hipoandrogenismo ovárico.

## ¿Cuáles son los objetivos del tratamiento en las distintas situaciones?

### 1) Insuficiencia adrenal:

En la insuficiencia adrenal primaria o secundaria, además del reemplazo con corticoides, correspondería reparar la insuficiencia androgénica con la administración oral de DHEA. La deficiencia de glucocorticoides

y mineralocorticoides en la enfermedad de Addison, requieren indefectiblemente su reemplazo durante toda la vida. En cambio, la deficiencia de DHEA en estos pacientes ha sido sólo recientemente investigada en cuanto a su significado clínico. Los pacientes con Addison correctamente reemplazados con glucocorticoides y mineralocorticoides reportan una reducida calidad de vida cuando son comparados con controles del mismo sexo y edad, en especial con los tests que miden bienestar.<sup>12</sup>

La publicación más reciente con mayor número de pacientes corresponde al trabajo de Eleanor Gurnell y col.<sup>12</sup>, estudio doble ciego, randomizado, con 106 pacientes (44 hombres y 62 mujeres) con enfermedad de Addison, que recibieron 50 mg/día de DHEA micronizada o placebo por 12 meses para evaluar sus efectos a largo plazo sobre la densidad mineral ósea, la composición corporal, la función cognitiva, el bienestar y la fatiga. Los niveles circulantes de SDHEA y  $\Delta_4$ A aumentaron significativamente en ambos sexos, la To llegó en las mujeres a niveles normales o ligeramente bajos. Observaron que la administración de DHEA revirtió la pérdida evolutiva de la densidad mineral ósea sólo en el cuello femoral, mejoró la masa magra total y troncular, pero no hubo cambios en la masa grasa. Antes del inicio del tratamiento con DHEA, las subescalas de bienestar psicológico por cuestionarios (SF-36, GHQ-30) eran más bajas en los pacientes con enfermedad de Addison que en la población control, y luego del tratamiento androgénico una subescala SF-36 mejoró significativamente. Sin embargo, no hubo ningún beneficio del tratamiento con DHEA sobre la fatiga, la función cognitiva y la función sexual. Algunas mujeres de mayor edad experimentaron leves efectos colaterales androgénicos.

Johannsson y col.<sup>22</sup> reportaron en 38 mujeres de 25 a 65 años con hipoadrenalismo secundario, que la administración de 20-30 mg/día de DHEA oral por 6 meses resultó en mejoría de la sensación de bienestar (alerta, energía e iniciativa) y aumento del interés y de la actividad sexual referidas en cuestionarios por sus parejas. Hubo descenso de HDLc y de la apo A-1, y en la piel se observó recuperación del vello pubiano y axilar.

Como ejemplo de la administración de DHEA en la insuficiencia adrenal iatrogénica está el trabajo publicado por Nordmark G y col.<sup>23</sup> en el 2005, en el que a 41 mujeres portadoras de lupus eritematoso sistémico (LES) que recibían prednisona se les adicionó DHEA 30 mg en las mayores de 46 años, o 20 mg en las menores de 45 años durante 12 meses. Este fue un estudio doble ciego, randomizado, placebo controlado por 6 meses seguido de 6 meses de tratamiento con DHEA. Los resultados que se registraron fueron mejoría significativa de la calidad de vida constatada por cuestionario HRQOL (Health related quality of life), y de la función sexual por Mc Coy's

sex scale durante el uso de DHEA. Además, observaron aumento de los niveles de IGF-I (Insulin-like Growth Factor-I) y descenso de HDL colesterol. Durante el año del tratamiento no hubo aumento de la actividad del LES.

## 2) Insuficiencia ovárica:

Si bien la insuficiencia ovárica refleja hipotes-trogenismo, se asocia sin duda al déficit de secreción de testosterona. También desciende la secreción ovárica de  $\Delta_4A$ , así se disminuye la conversión de este andrógeno a testosterona en tejidos periféricos. La mayoría de los trabajos publicados no tuvieron como objetivo el uso de testosterona por diversas vías para lograr sus niveles fisiológicos, sino que el objetivo principal ha sido mejorar la función sexual.

## ¿Cuáles serían las opciones terapéuticas?

A pesar de la existencia de numerosos preparados de venta libre que contienen DHEA no asociado a otras hormonas, en la actualidad ninguna preparación cumple con los requisitos estándares de la "Good Pharmaceutical Practice" (GPP).

La Tabla 3 refleja las características farmacocinética de los diferentes preparados de testosterona, sin embargo, cabe aclarar que ninguna de estas preparaciones está aprobada oficialmente para su uso en la mujer.<sup>24</sup>

## ¿Qué se publicó sobre estos tratamientos?

Los tratamientos con testosterona se iniciaron en 1950 con Greenblatt y col.<sup>25</sup> en 102 mujeres postmenopáusicas naturales o quirúrgicas, a quienes se les administró 5 mg de metiltestosterona vía oral conjuntamente con estrógenos durante 4 semanas. Este grupo documentó incremento de la libido asociado con el uso de andrógenos.

Algunos de los estudios comunicados randomizados, controlados, que utilizaron testosterona, se resumen en la Tabla 4.<sup>24</sup>

De los resultados de laboratorio se desprenden algunas preocupaciones con respecto al uso terapéutico de testosterona.

- Efecto androgénico sobre la piel: el hirsutismo es el principal efecto adverso de este tratamiento. Entre el 1-36% de pacientes usando To refieren hirsutismo, que se manifiesta entre 4-6 meses luego del inicio del tratamiento.<sup>25</sup> El acné apareció entre el 1-45% de las pacientes tratadas. Ambas manifestaciones se hicieron más evidente con el uso de To intramuscular y con el implante de To. Las dosis bajas con crema o parches redujeron este efecto adverso. Ocasionalmente se reportaron signos de virilización como alopecia temporal, clitoromegalia, cambios en el humor y en el tono de la voz.

- Efecto cardiovascular: Hay muy pocos datos en relación a la seguridad cardiovascular con el tratamiento a largo plazo con andrógenos en la mujer.<sup>26</sup>

- Presión arterial: Ninguno de los tratamientos que utilizaron To vía oral, transdérmica o subcutáneo mostraron elevaciones de la presión arterial.<sup>27</sup>

- Lípidos: El efecto de la testosterona exógena sobre el perfil lipídico depende de la dosis, de la ruta de administración y de si se asocian a estrógenos o estrógenos-progestágenos. La Tabla 5 muestra los resultados revelados por diversos estudios.<sup>25</sup>

- Reactividad vascular: La asociación de estrógenos con testosterona indica que el tratamiento con andrógenos no disminuye el efecto vasodilatador del estrógeno en las mujeres postmenopáusicas.<sup>28</sup>

- Viscosidad sanguínea y factores de coagulación: Dosis fisiológicas y, aún suprafiológicas sólo produjeron leve incremento de hemoglobina en algunas pacientes sin consecuencias clínicas. Todos los resultados demuestran que el tratamiento con testosterona no incrementa el riesgo cardiovascular a través de cambios adversos en la viscosidad sanguínea, en la coagulación, en los factores fibrinolíticos ni en la inducción de policitemia.<sup>25</sup>

- Insulino-resistencia: Estudios de fase II y III que administraron Testosterona transdérmica a mujeres ooforectomizadas por más de 6 meses, no mostraron cambios significativos en los niveles de glucemia e insulinemia.<sup>27</sup>

- Efectos sobre endometrio: Las dosis farmacológicas de andrógenos se asocian con estimulación endometrial en tratamientos que utilizan conjuntamente estrógenos. Sin

**Tabla 3.** Farmacocinética de los diferentes preparados

Preparación	Ruta de administración	Comentarios
<b>Metiltestosterona</b>	oral	Vida media corta. Se requieren dosis diarias. Se absorbe rápidamente y declina rápidamente, por eso no correlaciona bien con To plasmática
<b>Implantes de To</b>	subcutánea	Acción prolongada. Induce niveles suprafiológicos de To, aún en bajas dosis. Se inserta cada 4-6 meses
<b>Parches de To</b>	transdermal	Es la To de farmacocinética más favorable. Se aplica 2 veces por semana
<b>Gel de To</b>	transdermal	De absorción irregular, sin dosis adecuadas para uso en la mujer hasta la fecha. Mala correlación sérica

Tabla 4. Estudios controlados randomizados de tratamiento con testosterona en mujeres

REFERENCIA	PACIENTES	DISEÑO DE ESTUDIO	DURACIÓN	DOSIS	RESULTADOS	PORCENTAJE (SOBRE LÍMITE SUPERIOR DE REFERENCIA)
<b>Shenwin &amp; Gelfand (1985)</b>	Mujeres con menopausia quirúrgica (n=53)	Randomizado, doble ciego, placebo-control, estudio cruzado	3 meses	Grupo 1: sólo estrógeno Grupo 2: ET 150 mg Grupo 3: estrógeno+ET 150 mg Grupo 4: placebo al I.M. mensual	Incremento del deseo sexual, excitación y fantasías	+133% nivel de Tot
<b>Davis y col. (1995)</b>	Mujeres con menopausia fisiológica (n=34)	Randomizado, placebo controlado, simple ciego, estudio paralelo	12 meses	Grupo 1: implantes 50 mg T+implantes 50 mg estradiol Grupo 2: sólo implantes de estradiol	Incremento de la densidad mineral ósea, incremento de la actividad sexual, satisfacción, placer y orgasmo	+96% nivel de Tot
<b>Raisz y col. (1996)</b>	Mujeres con menopausia fisiológica (n=28)	Randomizado, doble ciego, placebo-control, estudio paralelo	9 semanas	Grupo 1: EEC 1.25 mg+MT 2.5 mg/día (n=13) Grupo 2: sólo EEC (n=15)	Aumento de marcadores de formación ósea, descenso HDLc y de TG	+47% nivel de Tot
<b>Miller y col. (1998)</b>	Mujeres con SIDA cáncericas (n=53) (37±1 años)	Randomizado, doble ciego, placebo-control, estudio paralelo	12 semanas	Grupo 1: parche T 150 µg/día (n=14) Grupo 2: parche T 300 µg/día (n=18) Grupo 3: placebo (n=13)	Leve pero significantes mejoras en peso corporal y en percepción subjetiva de salud en grupo 2	+171% nivel Tot y 87% en Tol en grupo 1 +307% nivel Tot y 182% en Tol en grupo 2
<b>Shifren y col. (2000)</b>	Mujeres con ooforectomía bilateral y alteración de la sexualidad (n=75) (35-56 años)	Randomizado, doble ciego, placebo-control, estudio cruzado	12 semanas	Grupo 1: EEC 0.625 mg+parche T 150 µg/día Grupo 2: EEC 0.625 mg+parche T 300 µg/día Grupo 3: EEC 0.625 mg+placebo	Incremento en actividad sexual, placer, orgasmo, fantasías y percepción de bienestar en el grupo 2	+118% nivel Tot (+57% Tol y +56% To bio) grupo 1 +199% nivel Tot (+87% Tol y +90% To bio) grupo 2
<b>Dobs y col. (2002)</b>	Mujeres con menopausia fisiológica (n=36)	Randomizado, doble ciego, placebo-control, estudio paralelo	16 semanas	EE 1.25 mg/día (n=18) vs EE+MT 2.5 mg/día (n=18)	Incremento de la actividad sexual y placer; aumento de masa muscular corporal (DEXA); aumento del peso corporal	+96% nivel de Tot
<b>Braunstein y col (2005)</b>	Mujeres con menopausia quirúrgica (n=447)	Randomizado, doble ciego, placebo-control, estudio paralelo	24 semanas	Grupo 1: THE+ parche T 150 µg/día (n=107) Grupo 2: THE+ parche T 300 µg/día (n=110) Grupo 3: THE+ parche T 450 µg/día (n=111) Grupo 4: THE+ placebo (n=119)	Incremento significativo de la frecuencia de actividad sexual satisfactoria y deseo sexual en grupo 2 y 3; incremento de efectos adversos androgénicos en piel en grupo 3	+89% nivel Tot (-29% Tol y +24% To bio) grupo 1 +182% nivel Tot (+51% Tol y +50% To bio) grupo 2 +245% nivel Tot (+81% Tol y +62% To bio) grupo 3
<b>Buster y col. (2005)</b>	Mujeres con menopausia quirúrgica (n=447)	Randomizado, doble ciego, placebo-control, estudio paralelo	24 semanas	<b>DOSIS</b> Grupo 1: THE+ parche T 300 µg/día Grupo 2: THE+ placebo	Incremento significativo de la frecuencia de actividad sexual satisfactoria y deseo sexual; aumento significativo de efectos adversos androgénicos en piel; ningún evento adverso serio	+131% nivel de Tot (+42% Tol y 56% To bio)
<b>Simon y col. (2005)</b>	Mujeres con menopausia quirúrgica (n=447)	Randomizado, doble ciego, placebo-control, estudio paralelo	24 semanas	Grupo 1: THE+ parche T 300 µg/día Grupo 2: THE+ placebo	Incremento significativo de la frecuencia de actividad sexual satisfactoria y deseo sexual; aumento significativo de efectos adversos androgénicos en piel; ningún evento adverso serio	+140% nivel de Tot y 55% en Tol

T: Testosterona; ET: Enantato de Testosterona; MT: Metiltestosterona; EEC: Estrógenos equinos conjugados; EE: Estrógeno esterificado; THE: Terapia de reemplazo estrogénica.

embargo, 53 mujeres que recibieron estrógenos/progestágenos después de la menopausia natural enroladas en un protocolo doble ciego, randomizado y cruzado con testosterona transdérmica versus placebo por 3 meses, no mostraron diferencias significativas en el grosor endometrial.<sup>25</sup>

- **Cáncer de mama:** El tejido mamario normal y aún el de cáncer mamario contienen receptores androgénicos, que están coexpresados con los receptores de estrógenos y progesterona.<sup>29</sup> La grasa mamaria periglandular contiene actividad aromatasa que, teóricamente, podría transformar testosterona en estradiol, estimulando potencialmente el tejido glandular mamario. Somboonporn y Davis resumen la acción de los andrógenos como inhibidores de la proliferación mediada por estrógenos en las células de cáncer de mama y, además, postulan que los andrógenos estimularían la apoptosis de estas células.<sup>8</sup>

El estudio de las enfermeras reveló un riesgo relativo de cáncer mamario de 1.77 en las mujeres que usaron estrógenos asociados a testosterona en comparación con las no usuarias. Este riesgo es mayor que el ocasionado por el uso de estrógenos sólo (1.15), pero no diferente del uso de estrógeno asociado a progestágenos (1.58).<sup>30</sup>

A pesar de esta información, la mayoría de los trabajos publicados sostienen que el uso de testosterona no aumenta el riesgo de cáncer de mama y, aún, podría realmente reducir el riesgo al antagonizar los efectos de los estrógenos sobre el tejido mamario.<sup>25</sup>

- **Toxicidad hepática:** La toxicidad hepática está principalmente relacionada con la dosis y la ruta de administración. Altas dosis y esteroides 17 $\alpha$ -alquilados son los mayores factores de riesgo.

- **Hostilidad:** No se ha reportado comportamiento agresivo u hostil en mujeres que recibieron preparados de testosterona resultando en concentraciones séricas fisiológicas o levemente suprafisiológicas.<sup>25</sup>

### Conclusiones

El objetivo del tratamiento androgénico en la insuficiencia suprarrenal es alcanzar niveles de SDHEA dentro de rangos fisiológicos que, junto con el reemplazo

glucocorticoideo y mineralocorticoideo, completarían el reemplazo total adrenal. El objetivo del tratamiento con testosterona en las mujeres, en cambio, fue enfocado para la esfera sexual en la mayor parte de las investigaciones. Los reportes a 2 años mostraron mejorías en el deseo sexual hipoactivo pero, en general, las dosis administradas resultaron en niveles suprafisiológicos.

Quedarían algunas indicaciones tanto para el uso de DHEA como To en síndromes como SIDA caquético y anorexia nerviosa con importante pérdida de masa muscular.<sup>31-32</sup>

Todavía es un tema de debate el uso de DHEA y testosterona en el envejecimiento fisiológico.

### Bibliografía

1. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Foster DW, Wilson JD. Williams Textbook of Endocrinology. 10<sup>th</sup> ed. Saunders. Elsevier Science. 2003;pp602-6
2. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Bélanger A, Simard J, Lin SX, Pelletier G. Endocrine and intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocr Rev.* 2003;24(2):152-82
3. Adashi EY. The climateric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. *Fertil Steril* 1994;62:20-7
4. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1429-30
5. Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L. Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res* 2002;57:257-75
6. Santoro N, Torrens J, Crawford S, Allsworth JE, Finkelstein JS, Gold EB, Korenman S, Lasley WL, Luborsky JL, McConnell D, Sowers MF, Weiss G. Correlates of circulating androgens in mid-life women: The study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4836-45

**Tabla 5.** Resumen de efectos lipídicos del uso de To

Tratamiento	Ruta de administración	Porcentaje de cambio:				
		N	CT	HDL	LDL	TG
Metiltestosterona 1.25+EEC 0.625	oral	178	-15.8	-14.3	2	-26.2
Metiltestosterona 2.5+EEC 1.25	oral	116	-9.7	-18.3	-4.6	-19.4
To parche 300 mg/día+ EEC	parche	515	-2.6	0.6	-0.4	-16.5
To gel 10 mg+E+P	gel	53	+0.7	-4.7	+3.5	+4.2
To 50 mg/3 meses+E2 50 mg	subcutanea	16	-10.7	----	-17.1	-10.5
To 150 mg+E2	IM	20	-2.4	-4.3	-4.4	----

7. Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, Bjerre B, Laurell-Borulf Y, Svanberg L. A longitudinal study of the perimenopausal transition: Altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995;21:103-13
8. Somboonporn W, Davis SR. Testosterone effects on the breast: Implications for testosterone therapy for women. *Endocr Rev* 2004;25:374-88
9. Azziz R, Nestler JE, Dewailly D. *Androgen Excess Disorders in Women*. Lippincott-Raven. 1997;53-61
10. Judd HL, Lucas WE, Yen SS. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:793-8
11. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847-53
12. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, Conway CL, Pullenayegum EM, Huppert FA, Compston JE, Herbert J, Chatterjee VKK. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: A randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:400-9
13. Miller KK, Sesmilo G, Schiller A, Schoenfeld D, Burton S, Klibanski A. Androgen deficiency in women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:561-7
14. Yen SCC, Jaffe RB. *Endocrinología de la Reproducción. Fisiología, Fisiopatología y Manejo clínico*. 3º ed. Editorial Panamericana. 1993;pp658-714
15. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 1996;156:1173-7
16. Wierman ME, Basson R, Davis SR, Khosla S, Miller KK, Rosner W, Santoro N. Androgen therapy in women: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3697-710
17. Choi HH, Gray PB, Storer TW, Calof OM, Woodhouse L, Singh AB, Padero C, Mac RP, Sinha-Hikim I, Shen R, Dzekov J, Dzekov C, Kushnir MM, Rockwood AL, Meikle AW, Lee ML, Hays RD, Bhasin S. Effects of testosterone replacement in human immunodeficiency virus-infected women with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1531-41
18. Dolan S, Wilkie S, Aliabadi N, Sullivan MP, Basgoz N, Davis B, Grinspoon S. Effects of testosterone administration in human immunodeficiency virus-infected women with low weight: A randomized placebo-controlled study. *Arch Intern Med* 2004;164:897-904
19. Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, Paulson RJ. Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3040-3
20. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, Goldstein I, Guay A, Leiblum S, Lobo R, Notelovitz M, Rosen R, Sarrel P, Sherwin B, Simon J, Simpson E, Shifren J, Spark R, Traish A. Female androgen insufficiency: The Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002;77:660-5
21. Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmilo G, Schoenfeld D, Neubauer G, Klibanski A. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: Comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:525-33
22. Johannsson G, Burman P, Wirén L, Engström BE, Nilsson AG, Ottosson M, Jonsson B, Bengtsson B, Karlsson FA. Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: A placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2046-52
23. Nordmark G, Bengtsson C, Larsson A, Karlsson FA, Sturfelt G, Rönnblom L. Effects of dehydroepiandrosterone supplement on health-related quality of life in glucocorticoid treated female patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2005;38:531-40
24. Phillips E, Bauman C. Safety of testosterone treatment in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2007;88:1-17
25. Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA. Safety and efficacy of testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: A randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1582-9
26. Sarrel PM, Wiita B. Vasodilator effects of estrogen are not diminished by androgen in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1997;68:1125-7
27. Birrell SN, Bentel JM, Hickey TE, Ricciardelli C, Weger MA, Horsfall DJ. Androgens induce divergent proliferative responses in human breast cancer cell lines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;52:459-67
28. Tamimi RM, Hankinson SE, Chen WY, Rosner B, Colditz GA. Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2006;166:1483-9
29. Abrams DI, Shade SB, Couey P, McCune JM, Lo J, Bacchetti P, Chang B, Epling L, Liegler T, Grant RM. Dehydroepiandrosterone (DHEA) effects on HIV replication and host immunity: A randomized placebo-controlled study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:77-85
30. Miller K, Corcoran C, Armstrong C, Caramelli K, Anderson E, Cotton D, Basgoz N, Hirschhorn L, Tuomala R, Schoenfeld D, Daugherty C, Mazer N, Grinspoon S. Transdermal testosterone administration in women

with acquired immunodeficiency syndrome wasting: A pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2717-25

31. Abrams DI, Shade SB, Couey P, McCune JM, Lo J, Bacchetti P, Chang B, Epling L, Liegler T, Grant RM. Dehydroepiandrosterone (DHEA) effects on HIV replication and host immunity: A randomized placebo-controlled study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:77-85

32. Miller K, Corcoran C, Armstrong C, Caramelli K, Anderson E, Cotton D, Basgoz N, Hirschhorn L, Tuomala R, Schoenfeld D, Daugherty C, Mazer N, Grinspoon S. Transdermal testosterone administration in women with acquired immunodeficiency syndrome wasting: A pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2717-25