

DEFICIENCIA DE ANDRÓGENOS EN LA MUJER

Conferencia presentada en el VII Curso de Actualización en Endocrinología, Mérida, Noviembre 2003.

Jesús Alfonso Osuna C.

Laboratorio de Andrología, Unidad de Endocrinología. Centro de Microscopía Electrónica, Escuela de Medicina. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela.

INTRODUCCIÓN

Con el aumento de la esperanza de vida la mujer permanece cerca de un tercio de su existencia en la posmenopausia, etapa durante la cual la morbilidad está dominada por enfermedades crónicas. La terapia hormonal de reemplazo (THR) con estrógenos, con o sin progestágenos, ha dominado el escenario terapéutico de la posmenopausia en las últimas cinco décadas. Sin embargo han aflorado muchas interrogantes en torno a esta modalidad terapéutica y se ha generado una gran controversia en relación con sus beneficios y sus riesgos^{1,2}.

En la última década ha ocurrido un creciente interés por el uso de los andrógenos en la posmenopausia, habiéndose planteado que su deficiencia relativa constituye una alteración endocrina que puede afectar la calidad de vida de la mujer^{3,4}. El problema con esta alternativa terapéutica es semejante al planteado con la THR en la posmenopausia, cuando se evalúan sus beneficios y sus riesgos, lo cual a su vez está relacionado con el andrógeno que se vaya a administrar.

En la Conferencia Internacional de Consenso sobre Insuficiencia de Andrógenos en la Mujer, realizada en Princeton, New Jersey el 29 de Julio del año 2001^{5,6}, se evaluaron las evidencias en favor y en contra de la insuficiencia de andrógenos como causa de alteración en la función sexual y otros problemas de salud de la mujer. En dicha conferencia se revisaron la definición, el diagnóstico, la evaluación y la clasificación de los estados de hipoandrogenismo en la premenopausia y en la posmenopausia.

El interés por este tema surge por la poca importancia que se le ha asignado a los andrógenos en la mujer, a pesar de que ellos actúan como prohormonas a nivel ovárico para la síntesis del estradiol. Además, en las dos últimas décadas son numerosas las investigaciones sobre los cambios en los niveles séricos de andrógenos en la pre y en la posmenopausia⁷⁻⁹ y sobre el tratamiento con

andrógenos o las combinaciones de estrógenos + testosterona, para aliviar los síntomas del climaterio resistentes a la terapia hormonal de reemplazo convencional¹⁰⁻¹².

DEFINICIONES

La insuficiencia de andrógenos en la mujer (IAM) ha sido definida como el conjunto de síntomas clínicos que se presentan como consecuencia de la disminución de la testosterona biodisponible, en presencia de niveles normales de estrógenos⁶. La insuficiencia de andrógenos en la mujer no es una consecuencia específica de la menopausia natural, pero puede ser una alteración secundaria a la disminución en la producción de andrógenos tanto de origen adrenal como ovárico que ocurre con la edad. No existen manifestaciones clínicas características de la insuficiencia de andrógenos en la mujer, puesto que muchas de las reportadas en diferentes estudios pueden ser consecuencia de cambios endocrinos diversos o por alteraciones de otra naturaleza. A este factor se suma la limitada sensibilidad de los métodos actuales para medir andrógenos en los rangos más bajos usualmente encontrados en el sexo femenino. Por lo tanto, en ausencia de manifestaciones clínicas, los niveles séricos de testosterona no son suficientes para hacer el diagnóstico.

DIAGNÓSTICO

Debido a la carencia de datos epidemiológicos y por las limitaciones para medir la testosterona libre, la definición adoptada para esta alteración fue aceptada con base a tres criterios: (1) los síntomas clínicos de la IAM deben estar claramente expresados; entre ellos, la pérdida de la sensación de bienestar, astenia física persistente y alteraciones diversas en la esfera sexual tales como disminución de la libido con disminución global del deseo sexual, junto con trastornos en la esfera cognitiva y/o de la

Recibido: Agosto 2003; Aceptado: Octubre 2003

Dirigir correspondencia a: Dr. Jesús Alfonso Osuna C. Apartado N° 156, Mérida 5101-A. Venezuela. e-mail: josunac@cantv.net

memoria, pérdida de la masa ósea y de la fuerza muscular; (2) el diagnóstico de la IAM solamente debe plantearse en una mujer con niveles normales de estrógenos⁶; y (3) en presencia de los síntomas mencionados, el nivel de testosterona libre debe estar en el cuartilo más bajo del rango normal para la edad reproductiva. Esta última es una de las mayores limitantes para establecer el diagnóstico, hasta que dispongamos de técnicas con mayor sensibilidad para medir la fracción libre de la testosterona. De allí la importancia de la relación entre las manifestaciones clínicas y la expresión bioquímica del problema.

Antes de iniciar una prueba terapéutica, debe realizarse una evaluación clínica integral para diagnosticar alteraciones psicosomáticas usuales en la perimenopausia; los exámenes paraclínicos permitirán descartar otras afecciones con síntomas parecidos a los de IAM. Recordemos que la mujer adulta produce varios andrógenos: la testosterona (T), la dihidrotestosterona (DHT), la dihidroepiandrosterona (DHEA), el sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEA-S) y la androstenediona (A).^{14,15} Aproximadamente 78% de la testosterona circular unida a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y 2 % en su forma libre (Tl). Todos estos andrógenos disminuyen en la perimenopausia y posmenopausia. La acción androgénica está determinada por los niveles circulantes de andrógenos y por su capacidad de unión a la SHBG y a la albúmina. Los estrógenos y los anticonceptivos orales aumentan los niveles de la SHBG provocando disminución de los niveles de testosterona libre¹⁶. En relación con los exámenes de laboratorio, surge la pregunta: ¿Cuál andrógeno medir?. Hasta disponer de métodos confiables y accesibles para medir la fracción activa de la testosterona, se debe medir la testosterona libre (Tl) o en su defecto, calcular el Índice de Testosterona Libre, también denominado Índice Androgénico Libre (IAL)¹⁵ mediante la fórmula: **testosterona total (T) x 100/concentración de SHBG**, lo cual obliga a medir la globulina transportadora. En la premenopausia, mujeres aun menstruando, la testosterona debe medirse en la primera semana de la fase folicular, alrededor del día 8^o - 9^o, siempre en horas de la mañana. Los niveles de referencia deben ser establecidos por cada laboratorio para cada uno de los esteroides mencionados.

La ooforectomía es una de las causas más importantes de la IAM, reduciendo drásticamente los niveles de testosterona y de androstenediona. Además, se deben tener presente otras causas primarias de insuficiencia de andrógenos en la mujer:

la insuficiencia ovárica prematura, la disfunción hipotálamo-hipofisiaria, la insuficiencia córtico-adrenal y la terapia crónica con corticoesteroides, entre otras.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA ANDROGÉNICA EN LA MUJER

En la paciente con manifestaciones clínicas sugestivas de insuficiencia androgénica, se debe comprobar la normalidad de los estrógenos circulantes. De no ser esta la situación, se debe administrar estrógenos (THR) siempre que no existan contraindicaciones. Si los síntomas persisten en presencia de niveles normales de estrógenos, se deben descartar otras causas de los síntomas, como depresión, anemia, hipotiroidismo, insuficiencia córticoadrenal o enfermedades sistémicas. Si no hay una explicación de los síntomas una vez descartadas estas alteraciones, entonces se deben medir Tl o el IAL y eventualmente la DHEA-S¹⁵. Las manifestaciones clínicas junto con los niveles de testosterona libre anormalmente bajos, permiten iniciar un tratamiento de prueba con andrógenos. Surge entonces la pregunta: ¿Cuál andrógeno se puede administrar?.

La administración del andrógeno puede ser por vía oral, percutánea (cremas, geles o parches), inyectada o mediante implantes subcutáneos. Hay diferentes estudios en curso con resultados preliminares mostrando los efectos beneficiosos de los andrógenos^{11,12,16-18}: La mezcla de estrógenos + testosterona son los esquemas más probados, midiendo sus efectos con particular énfasis sobre la función sexual. Los resultados más exitosos se han reportado en mujeres ooforectomizadas en quienes mejoró la función sexual, la sensación psicológica de bienestar y la autoestima^{12,16}. En el estudio de Flöter y cols.¹² la mezcla de 2 mg de valerato de estradiol + 40 mg de undecanoato de testosterona, que podría ser usada en nuestro medio, mostró mejores resultados que el uso exclusivo de estrógenos en mujeres ooforectomizadas. También se ha comprobado aumento de la densidad mineral ósea en la posmenopausia con el tratamiento de andrógenos¹⁹, o con la combinación estrógenos + andrógenos²¹. La DHEA-S es otro andrógeno usado para el tratamiento de IMA. Estudios de diferentes investigadores han demostrado efectos beneficiosos de la DHEA-S (50 mg/día) sobre la función sexual y sobre el tejido óseo, restaurando además la sensación de bienestar psicológico en la posmenopausia^{10,21,22}.

El tratamiento con andrógenos en la mujer no está exento de efectos adversos, entre ellos el acné, el hirsutismo con virilización, retención hídrica,

policitemia, daño hepático, comportamiento agresivo, apnea del sueño y alteración de las lipoproteínas particularmente la disminución del C-HDL e incremento del C-LDL, creando riesgo para enfermedad aterosclerótica^{3,23}. Por estas razones se deben realizar estudios previos al tratamiento para evitar o minimizar tales efectos.

En conclusión, los andrógenos son importantes para mantener la homeostasis del sistema endocrino en la mujer, su disminución antes de la menopausia y en la posmenopausia, puede dar origen a alteraciones que afectan su calidad de vida, con manifestaciones clínicas diversas a pesar de mantener niveles normales de estrógenos. El diagnóstico de la IAM debe tener un soporte clínico y bioquímico. El inicio del tratamiento con andrógenos debe hacerse después de una evaluación integral, considerando sus beneficios y sus riesgos potenciales. Las mujeres jóvenes con menopausia prematura o inducida mediante ooforectomía, es el grupo que se puede beneficiar más con esta modalidad terapéutica. Aun queda mucho por conocer sobre la fisiopatología de la insuficiencia de andrógenos en la mujer y sobre el tratamiento con andrógenos cuando se sospecha su existencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hulley S, Grady D, Bush TL, Furberg C, Herrington DM, Riggs B, Viitinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary artery disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280:605-613.
- Roosouw JE, Anderson GL, Prentice RL, Lacroix AZ, Koopberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Writing Group for Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
- Davis SR, Burger HG. Androgens and the postmenopausal Woman. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2759-2763.
- Sands R, Studd J. Exogenous androgens in postmenopausal women. *Am J Med*. 1995;98 (Suppl 1A):76S-79S.
- Rosen R, Bachmann G, Leiblum S, Goldstein I (eds). Androgen Insufficiency in Women: The Princeton Conference. *Fertility and Sterility* 2002 (Suppl 4):77.
- Bachmann G, Bancroft J, Braunstein GD, Burger H, Davis S, Dennerstein L, Goldstein I, Guay A. Female androgen insufficiency: The Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002;77:660-665.
- Orentreich M, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:551-555.
- Longcope C. Adrenal and gonadal, androgen secretion in normal females. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;15:213-227.
- Burguer HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2832-2838.
- Buster JE, Casson PR. En *Fertility and Reproductive Medicine: R.D. Kempers, J. Cohen, A.F. Haney and Younger J.B (eds)*. 1998 Elsevier Science B.V. pp 563-574.
- Sherwin BB. Randomized clinical trial of combined estrogen-androgen preparations: effects on sexual functioning. *Fertil Steril (Suppl 4)* 2002;77 (4):S49-S54.
- Flöter A, Nathorst-Böös, Carlström K, von Shoultz B. Addition of testosterone to estrogen replacement therapy in oophorectomized women: effects on sexuality and well-being. 2002;5:357-365.
- Cason PR, Elkind-Hirsch KE, Buster JE, Hornsby PJ, Carson SA, Snabes MC. Effect of postmenopausal estrogen replacement on circulating androgens. *Obstet Gynecol* 1997;90:995-998.
- Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:361-376.
- Braunstein GD. Androgen insufficiency in women: summary and critical issues. *Fertil Steril* 2002;77 (Suppl 4):S94-S99.
- Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmund GP. Transdermal Testosterone Treatment in Women With Impaired Sexual Function After Oophorectomy. *N Engl J Med* 2000; 343: 682-688.
- Buckler HM, Robertson WR, Wu FCW. Which androgen replacement therapy for women?. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3920-3924.
- Davis SR, Tran J. Testosterone influences libido and well being in women. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:33-37.
- Need AG, Nordin BE, Chatterton BE. Double-blind placebo-controlled trial of treatment of osteoporosis with the anabolic nandrolone decanoate. *Osteoporosis Int* 1993;3S:218-222.
- Davis SR, McCloud P, Strauss BJG, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995; 21:227-236.
- Ebeling P, Kivisto VA. Physiological importance of dehydroepiandrosterone. *Lancet*;1994: 343:1479-81.
- Spaek RF. Dehydroepiandrosterone a springboard hormone for female sexuality. *Fertil Steril* 2002;77(suppl 4):S10-S25.
- La Rosa JC. Androgens and women's health: genetic and epidemiologic aspects of lipid metabolism. *Am J Med* 1995;98:22S-26S.