

Juan E. Blumel\*

Los andrógenos han estado ligados a la idea de juventud y sexualidad desde los trabajos de Brown-Séquard en el siglo pasado. Estas hormonas, que definen la condición masculina, son también claves en la fisiología femenina y no sólo por sus efectos sobre la calidad de vida, sino que también por ser los precursores metabólicos de los estrógenos.

Los andrógenos más potentes son la testosterona, que actúa como tal en la hipófisis, hipotálamo y músculos; y la dihidrotestosterona, que deriva en su totalidad de la testosterona por acción de la 5 alfa reductasa, y actúa en los huesos y folículos pilosos. En la mujer fértil, cincuenta por ciento de la testosterona proviene de la conversión periférica y otro cincuenta, en porcentajes equivalentes de los ovarios y de las suprarrenales; al producirse la menopausia hay una disminución de su producción total debido fundamentalmente a una menor conversión periférica, por lo que el ovario incrementa su participación porcentual en la síntesis de testosterona, produciendo el 40% del total.

La androstenediona, otro andrógeno importante, es sintetizada mayoritariamente por el ovario en la mujer fértil; tiene una acción biológica equivalente a 10 a 20% de la testosterona y por conversión periférica se convierte en testosterona y al aromatizarse ésta, en estradiol. La síntesis de androstenediona disminuye en la postmenopausia a la décima parte y su origen, que era principalmente ovárico, pasa a ser suprarrenal; en ese período el estrógeno principal es la estrona, que proviene de la conversión periférica de la androstenediona. Finalmente, otro esteroide androgénico que hay que mencionar es la dehidroepiandrosterona y su sulfato, que tienen actividades biológicas menores que 5% en comparación con la testosterona. Después de la menopausia la síntesis de los andrógenos ováricos y suprarrenales continuará cayendo progresivamente con la edad 1-2.

La sintomatología clínica del déficit androgénico en la mujer se ha deducido de los síntomas observados en las pacientes ooforectomizadas, las cuales por la cirugía han perdido una de las principales fuentes de producción de andrógenos. Con la suplementación estrogénica presentan mejoría de la sintomatología vasomotora y de la sequedad vaginal, pero persisten con algunos síntomas como adinamia, depresión, cefaleas y trastornos de la sexualidad, lo que ha llevado a plantear que éstos se deben al déficit de andrógenos 3.

Numerosas evidencias clínicas parecen indicarnos que los andrógenos pueden ser un arma terapéutica valiosa en la mujer postmenopáusica para mejorar los trastornos del ánimo y la sexualidad. Un meta-análisis realizado por Zweifer muestra que los andrógenos solos o combinado con estrógenos, mejoran el ánimo deprimido más de lo que lo hacen

los estrógenos 4. Igualmente, Davis encuentra que los implantes dérmicos de testosterona también mejoran más que los estrógenos la actividad sexual, la satisfacción, el placer y la frecuencia de orgasmo 5. Otro efecto importante de los andrógenos es en el metabolismo óseo. Asociados con estrógenos no cambian el positivo efecto de éstos sobre la reabsorción ósea, pero si lo hacen en la formación, aumentándola significativamente 6. Raisz observó que las mujeres que recibían estrógenos conjugados asociados con metiltestosterona tenían un aumento de los marcadores bioquímicos de formación ósea, como ser fosfatasas alcalinas óseas, osteocalcina y del péptido procolágeno C-terminal. Esto puede explicar la observación de Davis 5 que comunica que las mujeres con implantes de estrógenos y testosterona mejoran su masa ósea más rápidamente que las que reciben sólo estrógenos.

El efecto de los andrógenos sobre los lípidos es dudoso. Se ha descrito que la administración de metiltestosterona con estrógenos conjugados tiene efectos positivos sobre el perfil lipídico, en el sentido de reducir los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos, pero también tiene consecuencias negativas, como bajar el HDL-colesterol 6. Por otra parte, Wagner muestra que la metiltestosterona no afecta la mejoría que producen los estrógenos conjugados en la lipoperoxidación y en el metabolismo del LDL-colesterol en la pared arterial 7.

Las inquietudes en relación con las consecuencias cardiovasculares del uso de andrógenos se han visto reforzadas con la observación que la administración de testosterona a monjas alimentadas con una dieta rica en colesterol dobla la extensión de la aterosclerosis coronaria 8. ¿Será consecuencia de la baja del HDL?. Estas dudas deberán aclararse para poder usar con seguridad los andrógenos.

La testosterona se ha relacionado también con la diabetes no insulino-dependiente, un fuerte factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Se ha observado que situaciones de mayor androgenicidad, como aumento de los niveles plasmáticos de testosterona libre o la administración de anabólicos con propiedades androgénicas, aumentan la glicemia, insulinemia y la resistencia a la insulina. Sin embargo, la visión tradicional que la testosterona aumenta la resistencia a la insulina ha sido complicada por la observación que la insulina estimula la producción de andrógenos en el ovario 9.

Los efectos de los andrógenos en la coagulación parten de la observación que los hombres hipogonádicos tienen mayor riesgo de enfermedad tromboembólica e infarto, lo que se ha atribuido a la menor actividad fibrinolítica que presentan estos pacientes. En mujeres, la administración de andrógenos tiene efectos positivos 10, ya que aumenta los inhibidores

de la coagulación y disminuye los de la fibrinólisis (PAI I).

En vista que los niveles plasmáticos de dehidroepiandrosterona disminuyen con el envejecimiento y tienden a correlacionarse con un buen estado de salud ha surgido la idea de la terapia de reemplazo de este andrógeno en los ancianos. La dehidroepiandrosterona se ha vinculado con el bienestar general, las funciones cognitivas y el sistema inmune I I. Sin embargo, a la fecha no hay estudios controlados a largo plazo que confirmen estas observaciones, sólo comunicaciones preliminares, por lo que esta modalidad de terapia de reemplazo androgénica permanece aún en el campo de la investigación.

El uso de andrógenos en la mujer tiene efectos adversos<sup>12</sup> como hirsutismo, acné, cambios del tono de la voz y alopecia. Todos estos efectos virilizantes son dosis y duración dependiente y así una dosis de metiltestosterona de 10 mg día usada por más de seis meses producirá estos efectos secundarios, los cuales desaparecerán al suspender el fármaco.

En relación con la toxicidad hepática, con las dosis habituales, estas complicaciones son extremadamente raras y van a depender de susceptibilidades individuales. Tampoco se han descrito cambios en la presión arterial en las mujeres con terapia de andrógenos. Un potencial efecto adverso podría ser el aumento del riesgo de cáncer de mama, originado por una acción indirecta del andrógeno, al aumentar la cantidad de estrógeno biodisponible<sup>13</sup>. En general, el uso de andrógenos solos o en combinación con estrógenos es bien tolerado y los efectos adversos severos sólo se asocian con dosis suprafisiológicas en varones, y no son aplicables a las bajas dosis usadas en mujeres postmenopáusicas.

Podríamos concluir que, comparados con los estrógenos solos, la terapia de andrógenos y estrógenos mejora la sensación de bienestar; el ánimo, aumenta la libido y protege contra la osteoporosis. El principal efecto adverso es la virilización, que se puede evitar usando dosis bajas y por períodos cortos. Se desconocen los efectos cardiovasculares en el largo plazo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Adashi E. The climacteric ovary: an androgen-producing gland. En Reproductive endocrinology, surgery and technology. Vol 2, 1996. Lippincott-Raven. New York.
2. Goldfien A, Scott M. Ovaries. En Basic and clinical endocrinology. 1991. Appleton & Lange, California.
3. Sands R, Studd J. Exogenous androgens in postmenopausal women. Am J Med 1995; 98: 76s-79s.
4. Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. Psychoneuroendocrinology 1997; 22(3): 189-212.
5. Davis SR, McCloud P, Strauss BJ, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. Maturitas 1995; 21(3): 227-236.
6. Raisz LG, Wiita B, Artis A, Bowen A, Schwartz S, Trahiotis M, Shoukri K, Smith J. Comparison of the effects of estrogen alone and estrogen plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81(1): 37-43.
7. Wagner JD, Zhang L, Williams JK, Register TC, Ackerman DM, Wiita B, Clarkson TB, Adams MR. Esterified estrogens with and without methyltestosterone decrease arterial LDL metabolism in cynomolgus monkeys. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16(12): 1473-1480.
8. Adams MR, Williams JK, Kaplan JR. Effects of androgens on coronary artery atherosclerosis and atherosclerosis-related impairment of vascular responsiveness. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15(5): 562-570.
9. Haffner SM. Sex hormone-binding protein, hyperinsulinemia, insulin resistance-and noninsulin-dependent diabetes. Horm Res 1996; 45(3-5): 233-237.
10. Winkler UH. Effects of androgens on haemostasis. Maturitas 1996; 24(3): 147-155.
11. Khorram O. Dhea: a hormone with multiple effects. Curr Opin Obstet Gynecol 1996; 8(5): 351-354.
12. Gelfand MM, Wiita B. Androgen and estrogen-androgen hormone replacement therapy: a review of the safety literature, 1941 to 1996. Clin Ther May-Jun 1997; 19(3): 383-404.
13. Zeleniuch-Jacquotte A, Bruning PF, Bonfrer JM, Koenig KL, Shore RE, Kim MY, Pasternack BS, Toniolo P. Relation of serum levels of testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate to risk of breast cancer in postmenopausal women. Am J Epidemiol 1997; 145(11): 1030-1038.