

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Acción de la testosterona en mujeres posmenopáusicas

María Paz Henríquez V¹, Óscar González C².

RESUMEN

Los andrógenos son cuantitativamente las hormonas sexuales más comunes en la mujer, circulando en concentraciones plasmáticas micromolares y nanomolares, a diferencia de la concentración picomolar de los estrógenos. Los andrógenos tienen roles fisiológicos importantes, tanto indirectamente, siendo precursores de la biosíntesis de estrógenos, como directamente, a través del receptor andrógeno (RA). Se ha observado que las concentraciones circulantes de andrógenos, principalmente testosterona, androstenediona y dehidroepiandrosterona, disminuyen paulatinamente en las mujeres a medida que se acerca la menopausia. No hay consenso acerca del significado clínico de esta disminución androgénica en las mujeres. Sin embargo, la terapia hormonal con testosterona se está haciendo cada vez más común. En la presente revisión, se explora el rol de los andrógenos en la mujer, el efecto de su deficiencia, el raciocinio detrás de su reemplazo y la farmacología de los preparados comerciales.

Palabras clave: Andrógenos, TRH, climaterio.

SUMMARY

Androgens are quantitatively the most common sex hormones in women, circulating in micromolar and nanomolar plasma concentrations, a difference in the picomolar concentration of estrogens. Androgens have important physiological roles, both indirectly, being precursors of estrogen biosynthesis, and directly, through the androgen receptor (RA). It has been observed that circulating concentrations of androgens, mainly testosterone, androstenedione and dehydroepiandrosterone, gradually decrease in women as menopause approaches. There is no consensus on the clinical significance of androgenic decline in women. However, hormone therapy with testosterone is becoming more and more common. This review explores the role of androgens in women, the effect of their deficiency, the reasoning behind their replacement, and the pharmacology of commercial preparations.

Key words: Androgens, TRH, Climaterium.

¹ Médico Becado. Hospital Luis Tisné Brousse, Universidad de Chile.

² Académico. Hospital Clínico Universidad de Chile.

Correspondencia: mariapacita@gmail.com

Recibido el 10 de marzo, 2017. Aceptado el 3 de abril, 2017.

INTRODUCCIÓN

Fisiología de los andrógenos en la mujer

Todas las mujeres producen andrógenos, incluso, en cantidades superiores respecto a estrógenos. Los andrógenos más comunes en la mujer, en orden decreciente de concentraciones plasmáticas, son sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), dehidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona y testosterona¹. Los tres primeros pueden ser considerados prohormonas, dado que requieren conversión a testosterona o dihidrotestosterona DHT para activar el RA y producir efectos celulares. Los sitios más importantes de producción androgénica son el ovario y la glándula suprarrenal. La producción periférica de andrógenos ocurre en la grasa mayoritariamente. Se metabolizan en el hígado e intestino².

- Reproducción: El rol fisiológico de los andrógenos es crítico en el desarrollo y función del aparato reproductor masculino; en el femenino es menos claro. En cuanto a su rol reproductivo, los andrógenos son precursores bioquímicos en la síntesis ovárica y adrenal de estrógenos³.

Por otro lado, se ha demostrado que los ratones hembra *knock-out* para RA presentan defectos reproductivos importantes, incluyendo desarrollo folicular anormal, anovulación, falla ovárica prematura e infertilidad, asociado a importante apoptosis de la granulosa y fase lútea con menor producción de progesterona⁴. Posteriormente, el estudio de ratones hembra *knock-out* para el RA específico de las células de la granulosa reveló que presentaban exactamente el mismo fenotipo⁵. Por tanto, los andrógenos ejercerían sus efectos reproductivos en las células de la granulosa. Promueven el crecimiento folicular preantral y la fertilidad, atenuando la atresia folicular a través de vías moleculares de señalización como paxilina, Akt, MAPK3/1, que causarían sobreexpresión de microARNs como miR-125b, entre otros⁶. El rol de los andrógenos en el ovario está aún en estudio.

- Función sexual: Está claro que la concentración plasmática de andrógenos está directamente relacionada con la libido en hombres⁷, pero esta asociación es menos clara en mujeres.

Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico, que tienen más andrógenos circulando, específicamente testosterona, refieren incluso menos libido en algunos trabajos⁸. Un estudio de 30 mujeres con síndrome de ovario poliquístico demuestra que al ser tratadas con 2 mg de clormadinona y 30 µg de etinilestradiol, la frecuencia de orgasmo y coito aumentó significativamente, pese a haber una disminución

plasmática de androstenediona y testosterona⁹. En la misma línea, un metaanálisis que reúne 13.673 mujeres en tratamiento con anticonceptivos combinados demostró que el 85% reportaba libido aumentada o sin cambios¹⁰.

De manera inversa, las pacientes con síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA) completo, una rara enfermedad genética donde la ausencia de RA funcionales resulta en feminización total de un individuo XY, algunas cohortes reportan libido y frecuencia de orgasmo normales respecto de controles¹¹. Con respecto a las mujeres premenopáusicas que reportan baja libido, un estudio¹² no encontró diferencias significativas en concentraciones plasmáticas de DHEA, DHEAS, testosterona y globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG) respecto de controles ajustadas para estatus marital y edad. En este estudio particular, sí se encontró asociación con depresión, problemas psicosociales y disfunción sexual en la pareja¹². La testosterona exógena tampoco parece revertir la libido disminuida en mujeres premenopáusicas según un metaanálisis de 13 cohortes entre 1995 y 2015¹³.

- Sistema cardiovascular: Debido al mayor riesgo cardiovascular que tienen las mujeres con síndrome de ovario poliquístico¹⁴, tradicionalmente se ha sostenido que los andrógenos tienen un efecto aterogénico. Un posible mecanismo sería la dislipidemia que inducirían los andrógenos, al comparar mujeres con síndrome de ovario poliquístico y ajustar controles con insulino-resistencia¹⁵.

- Densidad ósea: Tanto estrógenos como andrógenos regulan la remodelación ósea¹⁶. La disminución de andrógenos circulantes se ha asociado a menor densidad ósea y mayor riesgo de fracturas¹⁶. Un estudio prospectivo¹⁷ encontró asociación de menor densidad ósea y menor cantidad de andrógenos circulantes sólo en mujeres premenopáusicas, mientras que en las menopáusicas y posmenopáusicas los estrógenos estarían más asociados.

Un estudio doble ciego randomizado, realizado en 73 mujeres con falla ovárica primaria, demostró que agregar testosterona transdérmica a un tratamiento de 3 años de medroxiprogesterona oral más estradiol transdérmico, aumenta la densidad mineral ósea del cuello femoral respecto del grupo sin testosterona, de manera no estadísticamente significativa ($p = 0,13$)¹⁸. Por tanto, este fármaco no aportaría beneficio en cuanto a salud ósea.

- Ánimo y cognición: No se ha estudiado la asociación de síntomas psiquiátricos y deficiencia de an-

drógenos. Un estudio randomizado doble ciego en 128 mujeres con falla ovárica primaria tratadas con anticonceptivos combinados, comparó el efecto de testosterona exógena respecto de placebo en síntomas cognitivos y anímicos, y no encontró diferencias estadísticamente significativas¹⁹.

Andrógenos en el climaterio

Se ha descrito que los niveles de andrógenos plasmáticos disminuyen conforme aumenta la edad de la mujer, con mayores caídas en los años premenopáusicos²⁰. Después de la menopausia clínica, los niveles de andrógenos alcanzan un mínimo estable, sin nueva disminución²¹. Es más, la evidencia indica que la disminución de los andrógenos circulantes en la mujer se correlaciona más con la edad que con la fecha de última regla²².

Otro hallazgo importante es que la cantidad de andrógenos de mujeres posmenopáusicas es mayor al compararlas con mujeres ooforectomizadas bilateralmente²¹, lo que indica que los ovarios son una fuente permanente de andrógenos en la mujer, aún después de la menopausia clínica.

Es más, la producción androgénica del ovario posmenopáusicos parece ser dependiente de gonadotropinas²³. Desde hace más de 40 años que se observa que después de la administración de LH, FSH y hCG a mujeres posmenopáusicas, hay aumento de los andrógenos circulantes (y no los estrógenos)²⁴. Por lo tanto, la “falla ovárica” estaría relacionada con los estrógenos, y no con los andrógenos.

Deficiencia de andrógenos

Pese a que el hiperandrogenismo es una entidad clínica bien definida en las mujeres, la deficiencia de andrógenos no es un diagnóstico que tenga criterios establecidos.

A la fecha, no existen criterios bioquímicos para hacer el diagnóstico de deficiencia de andrógenos, puesto que los valores de las concentraciones plasmáticas varían según la técnica ocupada²⁵. El primer estudio que intenta determinar la concentración normal de andrógenos según edad en las mujeres fue en 2012, y usó una cohorte de 985 mujeres entre 20 y 80 años²⁶ con técnica de cromatografía líquida y espectrometría de masa en tándem.

Además, los síntomas de la deficiencia de andrógenos son inespecíficos y poco caracterizados²⁷. Por tanto, la Sociedad Endocrina (*Endocrine Society*), la Sociedad Europea de Endocrinología (*European Society of Endocrinology*, ESE), el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, ACOG), la Sociedad Internacional de la Menopausia (*International Menopause Society*, IMS) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (*American Society for Reproductive Medicine*, ASRM)

recomiendan no hacer el diagnóstico de deficiencia androgénica, debido a que no hay síndrome clínico claro y no hay rangos de referencia de andrógenos en mujeres²⁷.

Sin embargo, hay algunas condiciones clínicas que pueden representar un síndrome por deficiencia de andrógenos, como ooforectomía bilateral²⁷, insuficiencia suprarrenal primaria²⁷, hipopituitarismo²⁸, anorexia nervosa²⁹, anticonceptivos hormonales e infección por HIV²⁷.

Reemplazo de andrógenos

Las recomendaciones internacionales actuales según la Sociedad Endocrina, la Sociedad Europea de Endocrinología, el Congreso Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG), la Sociedad Internacional de la Menopausia y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva son²⁷:

- No tratar de rutina con testosterona a mujeres con infertilidad, disfunción sexual, cognitiva, cardiovascular, metabólica, ósea, o de bienestar general.
- No tratar de rutina con testosterona a mujeres con niveles bajos de andrógenos, ya sea por hipopituitarismo, ooforectomía bilateral, insuficiencia suprarrenal primaria, tratamiento con anticonceptivos combinados, anorexia nervosa, infección por HIV o cualquier otra condición asociada.
- No solicitar de rutina testosterona plasmática para estudio de hipopituitarismo, porque no hay correlación entre niveles y clínica.
- No solicitar de rutina DHEA plasmática para estudio de insuficiencia suprarrenal, porque no hay correlación entre niveles y clínica.
- Se recomienda tratar con testosterona a mujeres posmenopáusicas que tengan diagnóstico de trastorno de deseo sexual hipoactivo (TDSH) según criterios DSM-V.
- Se sugiere medir niveles plasmáticos de testosterona en 3 ó 6 semanas después de iniciado el tratamiento, para evaluar sobredosis. En caso de continuar terapia, se sugiere controlar cada 6 meses para evaluar sobredosis.
- Se recomienda suspender tratamiento con testosterona a mujeres posmenopáusicas que tengan diagnóstico de TDSH según DSM-V, y que lleven 6 meses de terapia sin efecto.
- Se recomienda no usar preparados farmacológicos para hombres en mujeres, y usar sólo preparados no orales, como geles, cremas y parches.

Aunque las guías no lo recomiendan, hay evidencia de beneficio de tratamiento en mujeres con hipopituitarismo que involucre deficiencia de gonadotropinas (FSH y LH) y corticotropina (ACTH), y que además presenten TDSH³⁰.

Respecto a la evidencia de las recomendaciones, un metaanálisis de 23 ensayos clínicos con un total de 1.957 pacientes perimenopáusicas, no encontró beneficio en síntomas vasomotores, anímicos y cognitivos, ni en densidad mineral ósea³¹. Por tanto, sería razonable no tratar con testosterona a mujeres menopáusicas sin TDSH. Es más, en el estudio anterior, hubo efectos adversos importantes, como disminución de HDL plasmático, aparición de acné e hirsutismo.

En cambio, se ha acumulado evidencia en la literatura sobre los efectos en la salud sexual femenina en mujeres posmenopáusicas, que tiene la terapia con testosterona³². Aumentaría la frecuencia de coito, orgasmos y satisfacción en las pacientes. El efecto también se extiende a pacientes que sufrieron menopausia quirúrgica³².

Al margen de lo anterior, un metaanálisis de 10 ensayos clínicos encontró beneficio del uso de DHEA en insuficiencia suprarrenal (ya sea primaria o secundaria), en caso de persistencia de mala calidad de vida pese a la sustitución con mineralocorticoides y glucocorticoides. Pero este efecto no se extendió al bienestar sexual, a la depresión o a la ansiedad³³.

EFFECTOS ADVERSOS DE LA TESTOSTERONA EXÓGENA

Los principales efectos adversos reportados son acné e hirsutismo³¹, en el 7% y 10% de las pacientes recibiendo

terapia con testosterona. Complicaciones raras son virilización y profundización de la voz. Es controversial si esto último es reversible.

La testosterona oral, pero no la parenteral, se asocia a disminución de HDL sérico³¹. Sin embargo, un metaanálisis reciente no encontró asociación con hipertensión arterial, anemia, coagulopatía o resistencia a la insulina³⁴.

Debido a que la testosterona se metaboliza a estradiol, hay controversia acerca de los efectos mamarios y endometriales que tiene la terapia. Sin embargo, los estudios no han encontrado asociación³¹.

CONSIDERACIONES FINALES

Los estudios recientes que se han examinado en esta revisión, han arrojado nueva información acerca del rol de los andrógenos en la mujer. Sin embargo, los ensayos clínicos son poco concluyentes en cuanto a sus beneficios.

Aunque la evidencia es escasa, los andrógenos tendrían utilidad en las pacientes posmenopáusicas y con hipopituitarismo, que tengan asociado trastorno de deseo sexual hipoactivo. Faltan estudios con un mayor número de pacientes que evalúen parámetros farmacológicos, como dosis, vía de administración y efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. BERGER H (2002). Androgen production in women. *Fertil Steril*, 77(4): S3-5.
2. LONGCOPE, C (1986). Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab*, 15(2): 213-28.
3. HILLIER, S., WHITELAW, P., SMYTH, C. (1994). Follicular oestrogen synthesis: the 'two-cell, two-gonadotrophin' model revisited. *Mol Cell Endocrinol*, 100(1-2): 51-4.
4. HU Y, WANG P, YEH S ET AL. (2004). Subfertility and defective folliculogenesis in female mice lacking androgen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101(31): 11209-14.
5. SEN, A., HAMMES, S. (2010). Granulosa cell-specific androgen receptors are critical regulators of ovarian development and function. *Mol Endocrinol*, 24(7): 1393-403.
6. SEN A, PRIZANT H, LIGHT A ET AL. (2014). Androgens regulate ovarian follicular development by increasing follicle stimulating hormone receptor and microRNA-125b expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111(8): 3008-13.
7. MANTZOROS C, GEORGIADIS E, TRICHOPOULOS D. (1995). Contribution of dihydrotestosterone to male sexual behaviour. *BMJ*, 310(6990): 1289-91.
8. ELSENBRUCH S, HAHN S, KOWALSKY D ET AL. (2003). Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(12): 5801-7.
9. CARUSO S, RUGOLO S, AGNELLO C ET AL. (2009). Quality of sexual life in hyperandrogenic women treated with an oral contraceptive containing chlormadinone acetate. *J Sex Med*, 6(12): 3376-84.
10. PASTOR Z, HOLLA K, CHMEL R (2013). The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 18(1): 27-43.
11. WISNIEWSKI A, MIGEON C, MEYER-BAHLBURG H. (2000). Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(8): 2664-9.
12. NYUNT A, STEPHEN G, GIBBIN J ET AL. (2005). Androgen status in healthy premenopausal women with loss of libido. *J Sex Marital Ther*, 31(1): 73-80.
13. REED B, BOU NEMER L, CARR B (2016). Has testosterone passed the test in premenopausal women with low libido? A systematic review. *Int J Womens Health*, 8: 599-607.

14. DAHLGREN E, JANSON P, JOHANSSON S (1992). Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 71(8): 599.
15. PHELAN N, O'CONNOR A, KYAW-TUN T ET AL. (2010). Lipoprotein subclass patterns in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) compared with equally insulin-resistant women without PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(8): 3933-9.
16. LONGCOPE C, BAKER R, HUI S, JOHNSTON C (1984). Androgen and estrogen dynamics in women with vertebral crush fractures. *Maturitas*, 6(4): 309-18.
17. SLEMENDA C, LONGCOPE C, PEACOCK M ET AL. (1996). Sex steroids, bone mass, and bone loss. A prospective study of pre-, peri-, and postmenopausal women. *J Clin Invest*, 97(1): 14-21.
18. POPAT V, CALIS K, KALANTARIDOU S ET AL. (2014). Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(9): 3418-26.
19. GUERRIERI G, MARTINEZ P, KLUG S ET AL. (2014). Effects of physiologic testosterone therapy on quality of life, self-esteem, and mood in women with primary ovarian insufficiency. *Menopause*, 21(9): 952-61.
20. BURGER H, DUDLEY E, CUI J ET AL. (2000). A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(8): 2832-8.
21. DAVISON S, BELL R, DONATH S ET AL. (2005). Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(7): 3847-53.
22. ROTHMAN M, CARLSON N, XU M ET AL. (2011). Reexamination of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol and estrone levels across the menstrual cycle and in postmenopausal women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Steroids*, 76(1-2): 177-82.
23. ADASHI E (1995). The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. *Fertil Steril*, 62(1): 20-7.
24. VERMEULEN A (1976). The hormonal activity of the postmenopausal ovary. *J Clin Endocrinol Metab*, 42(2): 247-53.
25. MILLER K, ROSNER W, LEE H ET AL. (2004). Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(2): 525-33.
26. HARING R, HANNEMANN A, JOHN U ET AL. (2012). Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(2): 408-15.
27. WIERMAN M, ARLT W, BASSON R ET AL. (2014). Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(10): 3489-510.
28. MILLER K, SESMILO G, SCHILLER A ET AL. (2001). Androgen deficiency in women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(2): 561-7.
29. MILLER K, LAWSON E, MATHUR V ET AL. (2007). Androgens in women with anorexia nervosa and normal-weight women with hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(4): 1334-9.
30. MILLER K, BILLER B, BEAUREGARD C ET AL. (2006). Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(5): 1683-90.
31. SOMBOONPORN W, DAVIS S, SEIF M, BELL R (2005). Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 19;(4): CD004509.
32. KINGSBERG S (2007). Testosterone treatment for hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med*, 4(3): 227-34.
33. ALKATIB A, COSMA M, ELAMIN M ET AL. (2009). A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(10): 3676-81.
34. SPOLETINI I, VITALE C, PELLICCIA F ET AL. (2014). Androgens and cardiovascular disease in postmenopausal women: a systematic review. *Climacteric*, 17(6): 625-34.