

DEFICIENCIA ANDROGÉNICA EN LA POSMENOPAUSIA

RESUMEN

La menopausia se caracteriza por una serie de modificaciones del cuerpo femenino causado por modulaciones que ocurren en la producción de estrógenos y andrógenos. Se hace una revisión de los conocimientos sobre las variaciones de estos esteroides, principalmente de los andrógenos, en la mujer posmenopáusica. Se trata de establecer la importancia del déficit de la prohormona testosterona y otros andrógenos, sus efectos clínicos y la posibilidad de revertirlos con medidas específicas.

PALABRAS CLAVE. Menopausia, posmenopausia, andrógenos, estrógenos.

ABSTRACT

Menopause is characterized by a series of modifications of the female body caused by modulation in the production of estrogens and androgens. We review the knowledge on variations of these steroids, mainly androgens, in the post menopausal woman. We try to establish the importance of prohormone testosterone and other androgens deficit, the related clinical consequences and the possibility to revert them by specific measures.

KEY WORDS. Menopause, post menopause, androgens, estrogens.

INTRODUCCIÓN

La menopausia se caracteriza por una serie de modificaciones del cuerpo femenino causado por modulaciones que ocurren en la producción de estrógenos y andrógenos. Los ovarios tienen un lugar importante en la producción de testosterona en la mujer peri- y posmenopáusica, pero la

contribución de la prohormona testosterona de las glándulas suprarrenales disminuye de manera precipitada, de forma que los ovarios no pueden corregir el déficit.

Esto resulta en una declinación neta de los niveles de testosterona circulante. Los investigadores han notado una relación entre los efectos físicos de la menopausia y la disminución de los niveles de testosterona, pero es claro que la caída de valores de testosterona no explican todas estas modificaciones. La disminución en motivación sexual, deseo sexual, lubricación vaginal y otros han sido asociados con la disminución de niveles de andrógenos. Trataremos de revisar estos aspectos en las próximas líneas.

José Pacheco

Profesor Principal, Obstetricia y Ginecología,
Facultad de Medicina San Fernando, UNMSM
Correspondencia: Venecia 225, San Borja
Tel: 9-948-1979
Correo-e: jpachecoperu@yahoo.com

Recibido para publicación: 17 de setiembre de 2007.
Aceptado para publicación: 25 de setiembre de 2007.

Rev Per Ginecol Obstet. 2007;53:203-209

Concentraciones de andrógenos

Los andrógenos (A) son los esteroides que más circulan en el hombre y la mujer. En las mujeres, las concentraciones son varias veces mayor que los estrógenos, aún en la etapa de reproducción. La dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (DHEA-S) son fuentes de la hormona testosterona (T) y de los estrógenos (E) durante la vida de la mujer.

La testosterona también es una prohormona, que puede ser convertida a dihidrotestosterona (DHT), biológicamente activa, por la 5alfa-reductasa, o a estradiol, por la aromatasa.

En la posmenopausia, los andrógenos se convierten en la mayor fuente de estrógenos. Aún existe poca investigación en este aspecto.

Variaciones del estradiol y la testosterona

La disminución de estradiol, como ocurre en la menopausia, disminuye la hormona transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y aumenta la T disponible biológicamente.

Mientras tanto, el aumento en estradiol, como es el caso del empleo de anticonceptivos orales o de terapia estrogénica, aumenta la SHBG y la unión de testosterona, y disminuye la T disponible biológicamente.

Receptores de andrógenos

Los andrógenos actúan directamente vía sus receptores o indirectamente, luego de conversión a estrógenos. Los andrógenos son precursores de estrógenos en el ovario, hueso, cerebro y tejido adiposo. De ahí la importancia de que la mujer tenga niveles adecuados de andrógenos, para producir estrógenos.

Andrógenos en la mujer mayor

El climaterio y la menopausia se asocian a una disminución significativa de los esteroides sexuales. Mientras la disminución de estrógenos es relativamente rápida en la menopausia, los menores niveles de T y andrógenos se correlacionan más con el aumento de la edad. Los niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona y testosterona disminuyen de forma gradual. En los tejidos, la DHEA y el DHEA-S se convierten en testosterona y dihidrotestosterona, que pueden transformarse en androstenediol, que tiene efectos estrogénicos⁽¹⁾.

El estroma del ovario, en la menopausia, continúa produciendo andrógenos por un tiempo. Los an-

drógenos proporcionados por las glándulas suprarrenales disminuyen a la mitad a los 40 a 44 años, luego la disminución es menor y esta ya no se debe a la menopausia, agotando el aporte de los precursores de la conversión periférica a andrógenos y estrógenos. En esta etapa, se produce la atrofia de los genitales externos e internos de la mujer.

Varios estudios previos señalan que el ovario posmenopáusico produce andrógenos, lo que ha sido cuestionado en un grupo de mujeres con insuficiencia adrenal. Un estudio reciente muestra que el ovario posmenopáusico es activo desde el punto de vista hormonal, contribuyendo significativamente a la producción circulante de testosterona. Además, esta contribución parece persistir en las mujeres por lo menos 10 años después de la menopausia⁽²⁾.

Entonces, la menopausia fisiológica no se acompaña necesariamente con 'deficiencia androgénica'. La definición de deficiencia androgénica femenina (Consenso de Princeton) no es precisa y puede causar sobrediagnóstico, pues dice "andrógenos por debajo o en el cuartil menor del rango normal, asociado a disfunción sexual concurrente"⁽³⁾.

ANDRÓGENOS EN LA POSMENOPAUSIA

Si bien se conoce los efectos biológicos de la falta de estradiol y progesterona en las mujeres posmenopáusicas, es escasa la información sobre la importancia de la deficiencia de andrógenos.

La dehidroepiandrosterona tiene la mayor caída (\pm 75%) después de

Tabla 1. Efectos de la disminución de andrógenos, en la mujer

- Alteración de la libido, en el deseo sexual
- Disminución de la sensibilidad en pezones y clitoris
- Disminución en la excitabilidad y capacidad orgásmica
- Síntomas vasomotores
- Alteraciones en el humor y bienestar
- Modificaciones en la estructura del hueso
- Disminución de la masa muscular
- Cambios en el perfil cardiovascular, entre otros.

la menopausia. La mayor disminución de DEAH-S ocurre entre los 50 y 60 años; desde entonces, la disminución es menor. La testosterona empieza a disminuir 5 años después de la menopausia⁽⁴⁾.

Los efectos de la caída de andrógenos, se muestra en la Tabla 1. Se observa que están comprometidos varios órganos y sistemas.

Bochornos y andrógenos

La etiología de los bochornos aún no es clara y probablemente sea de origen multifactorial. Hay receptores de estrógenos y andrógenos en áreas del sistema nervioso central relacionados a los bochornos. Además, los andrógenos tienen efectos directos en el sistema nervioso central, que modulan otros factores endocrinos asociados con los bochornos⁽⁵⁾.

Andrógenos y cerebro

Los esteroides que llegan de las gónadas vía la circulación modulan la función cerebral, afectando la diferenciación de género y las respuestas diferenciadas de la conducta sexual, pero también la habilidad del cerebro de procesar, almacenar y recuperar información sensorial. Los andrógenos tienen un rol neuroactivo importante

durante la fase de 'organización/ desarrollo', principalmente en el periodo fetal-neonatal, cuando participa a la formación de circuitos neuronales, así como también durante el proceso de envejecimiento, cuando afecta directamente la densidad de la sinapsis de la espina del hipocampo, sugiriendo un rol fisiopatológico de los andrógenos en la modulación de la función cognitiva y el desarrollo de enfermedad neurodegenerativa⁽⁶⁾.

La expresión en el cerebro de hombres y mujeres de receptores estrogénicos y/o androgénicos en el núcleo cerebral, especialmente el hipotálamo, tiene importante participación en regular la secreción de gonadotropinas, motivación sexual y respuesta sexual, al menos en la investigación experimental en animales, y está siendo verificado en estudios de neuroimagenología funcional en humanos⁽⁷⁾.

Andrógenos y aterosclerosis

El estudio de mujeres posmenopáusicas remitidas para endarterectomía de la carótida ha mostrado menores niveles de testosterona total, testosterona libre y androstenediona, comparado con las controles. Ello fue evidencia de una asociación positiva entre los niveles bajos de andrógenos en sangre y la aterosclerosis severa de la carótida interna, en mujeres posmenopáusicas⁽⁸⁾.

Andrógenos y hueso

Los andrógenos actúan sobre el hueso por medio de receptores de andrógenos (RA). De esta manera, estimulan la proliferación y diferenciación de la célula ósea. Además, lo hacen vía los receptores de estrógenos (RE), al ocurrir la aromatización local de andrógenos a estrógenos.

Tanto las mujeres premenopáusicas como las posmenopáusicas con elevados niveles de andrógenos endógenos presentan una masa esquelética proporcionalmente aumentada. Durante la terapia androgénica, se reducen la excreción urinaria de calcio y la resorción ósea; también, puede aumentar la formación de hueso y se hacen evidentes receptores para los andrógenos en los osteoblastos⁽¹⁾.

Los niveles bajos de T y DHEA-S pudieran predecir sobre la densidad de la masa ósea (DMO) y la pérdida de hueso, en las mujeres premenopáusicas y menopáusicas⁽⁹⁾.

Andrógenos y lípidos

El riesgo de mortalidad por cardiopatías es 5 veces menor en las mujeres en edad fértil que en los varones. La deficiencia crónica de estrógenos posterior a la menopausia produce alteraciones vasculares y lipídicas que parecen contribuir a la elevada morbimortalidad cardiovascular, aunque no se sabe con certeza si estos cambios se deben al exceso relativo de andrógenos en la posmenopausia.

Existe asociación de los andrógenos con los triglicéridos, dependiente de la concentración de andrógenos, el potencial androgénico relativo y el medio hormonal. Los andrógenos solo se relacionan a VLDL-TG en el estado deficiente de estrógenos⁽¹⁰⁾. El tratamiento con testosterona y estrógenos disminuye el colesterol y aumenta el colesterol LDL, mientras el colesterol HDL y los triglicéridos no se modifican⁽¹¹⁾. En los estudios realizados con dosis suprafisiológicas de andrógenos en modelos transexuales femeninos, se informó aumentos en los niveles de coleste-

rol total, triglicéridos, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y apolipoproteína B, y reducciones en los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL)⁽¹⁾.

Los efectos de las terapias con DHEA y DHEA-S son inciertos. En humanos, la administración oral de DHEA-S tiene acción androgénica y estrogénica. Los esteroides anabólicos reducen las concentraciones plasmáticas de lipoproteína Lp(a), lo cual incrementa el riesgo de morbimortalidad cardiovascular⁽¹⁾.

Andrógenos y resistencia a la insulina

Existen evidencias de la asociación entre el aumento de actividad androgénica y la localización de tejido adiposo en el hemicuerpo superior. No obstante, en otras investigaciones se sostiene que el aumento de la secreción de insulina asociado con la obesidad es independiente del incremento de la actividad androgénica. En algunas mujeres posmenopáusicas se ha observado una correlación entre el hiperandrogenismo y la intolerancia a la glucosa, así como entre la insulinoresistencia y la hiperlipidemia⁽¹⁾.

Andrógenos y sexualidad

En las mujeres menopáusicas, los andrógenos mejoran la sexualidad, el deseo, las fantasías, el nivel de energía y la sensación de bienestar. También, puede mejorar la afectividad y disminuir la irritabilidad, el nerviosismo y el insomnio. Como tal, los andrógenos tienen importancia en el manejo de las mujeres menopáusicas con alteraciones sexuales, pues la corrección de su salud sexual beneficia su calidad de vida.

Generalmente, cuando existe pérdida de la libido, se piensa en un reemplazo con testosterona, lo cual se debe a que frecuentemente la atención de la mujer es por profesionales médicos del sexo masculino. Y si bien esto puede ser cierto, hay otros síntomas de mayor importancia.

La disfunción sexual en la mujer es de origen multifactorial. Pueden haber problemas psicológicos, como depresión o ansiedad, conflicto de relación por actuación y técnica de la pareja, historia de abuso sexual. Las enfermedades médicas diversas y las medicaciones pueden afectar el deseo sexual. Igualmente, la fatiga, el estrés y los mismos problemas ginecológicos⁽¹²⁾. Y los varios factores asociados con disfunción sexual incluyen un DHEA-S bajo, ausencia de una pareja sexual, ansiedad y niños menores de 18 años que viven en la casa (Nivel de evidencia II)⁽¹³⁾.

La terapia en sexualidad en la mujer menopáusica va a consistir en consejería, tratamiento de la depresión o de la ansiedad, disminuir el estrés y la fatiga, terapia sexual especializada, empleo de medicamentos, terapia estrogénica para la atrofia genitourinaria, posiblemente sustancias vasoactivas, así como terapia primaria con andrógenos.

La terapia primaria con andrógenos se realizará en mujeres con razón fisiológica para concentraciones reducidas de andrógenos, como son el caso del envejecimiento, el hipopituitarismo, la ooforectomía y la insuficiencia suprarrenal⁽¹²⁾. En un estudio en mujeres ooforectomizadas, en

quienes se indicó parche de testosterona transdérmico y fueron evaluadas con el Diario de Actividad Sexual (SAL), el Perfil de Función Sexual de la Mujer (PFSF) y la Escala de Distrés Personal, se encontró que dicho tratamiento fue efectivo para el trastorno de deseo sexual hipoactivo, en mujeres posmenopáusicas que recibían estrógeno concomitantemente⁽¹⁴⁾.

En la Tabla 2 se muestra la sintomatología de la mujer menopáusica que puede ser modificada con la administración de testosterona. Se observa que se le indica en los casos de bochornos rebeldes, bienestar y humor alterados, en la pérdida de energía y vigor, mala concentración y memoria, sequedad de piel y cabello, pérdida de la excitación sexual. También, es recomendado para la fuerza muscular, osteoporosis, taquicardias, problemas de cognición, algunas cefaleas y dolor cervical y de espalda.

Tabla 2. Sintomatología que mejora con testosterona, en la mujer menopáusica.

- Bochornos rebeldes
- Sensación de bienestar alterado
- Humor variable, llorosa o agresiva
- Pérdida de energía y vigor
- Mala concentración y memoria
- Sequedad de piel y cabello
- Pérdida de excitación sexual
- Mastodinia
- Sequedad / *discomfort* / escozor vulvar
- Fuerza muscular disminuida
- Osteoporosis
- Algunos problemas de la cognición
- Algunas cefaleas
- Dolor cervical y de espalda

Otros beneficios

Otros probables beneficios encontrados con la administración de testosterona son la mejoría de la masa magra –en especial en la competencia atlética– y de la calidad del sueño, aumenta la sensibilidad a la insulina y tiene un lugar complementario en el liquen escleroso, en el manejo de los síndromes de desgaste secundarios al cáncer y al sida, así como parte del tratamiento del lupus eritematoso y la artritis reumatoidea.

Es importante considerar que los síntomas achacados a deficiencia androgénica, como disminución de la libido, disminución de la respuesta sexual, disminución del bienestar, la mala concentración y la fatiga, pueden ser también síntomas de déficit estrogénico.

La producción de testosterona por el ovario permanece estable en la posmenopausia; y la ooforectomía en la mujer posmenopáusica disminuye la testosterona en 40% a 50%.

Otros aspectos a considerar en el manejo de la posible deficiencia androgénica incluyen aspectos como el que la testosterona está disminuida en las mujeres premenopáusicas positivas al virus de inmunodeficiencia humano. La administración oral de estrógenos en la terapia hormonal puede disminuir en 50% la testosterona biodisponible. Los andrógenos pueden precipitar el síndrome apnea-hipoapnea, especialmente si la persona tiene sobrepeso; este síndrome está asociado con problemas cardiovasculares.

EFFECTOS COLATERALES Y CONTRAINDICACIONES

Los más frecuentes efectos colaterales son generalmente de tipo cosmético, como acné, hirsutismo y engrosamiento de la voz. La retención de líquidos es un raro efecto idiosincrásico. La asociación de andrógenos con los triglicéridos es dependiente de la concentración. También, hay una posibilidad de disfunción hepática⁽¹²⁾.

Se considera como efectos secundarios la inquietud vespertina, exceso de libido, presencia de pesadillas, posible alteración en las relaciones sociales, grasa facial y acné, pérdida de cabello tipo masculina y presencia de vello facial.

La mujer posmenopáusica puede sufrir de problemas de cicatrización de heridas crónicas, como es el caso de ulceraciones venosas y diabéticas; en las heridas agudas, además de la lenta cicatrización hay mayor inflamación local y actividad proteolítica excesiva. Cuando se administra 17beta-estradiol, vía sistémica o tópica, se observa que se revierte los defectos de reparación de las heridas, mientras que los andrógenos retardan la reparación e interfieren con la acumulación de proteínas estructurales que reconstituyen la dermis dañada⁽¹⁵⁾.

Andrógenos y cáncer de mama

En las mujeres posmenopásicas, el incremento de estrógenos y andrógenos en sangre se asocian con aumento del riesgo cáncer de mama. En el ovario, la producción de andrógenos parece originarse en el tejido del estroma. Se ha observado marcada hiperplasia de este tejido en mujeres con cáncer mamario avanzado y los exámenes de ovarios resecados de pacientes con tumores mamarios avanzados confirman es-

tas observaciones. La presencia de niveles elevados de DHEA y DHEA-S se correlaciona con un mayor desarrollo de estas neoplasias, si bien hasta el momento no se ha podido establecer una relación causal⁽¹⁾.

Las mujeres posmenopásicas operadas de cáncer de mama con testosterona alta ($\geq 0,40$ ng/mL) tienen menor sobrevida y mayor riesgo de recaída⁽¹⁶⁾. Desde que DHEA-S y androstenediona son principalmente de origen adrenal en la mujer posmenopáusica, el aumento en la síntesis de andrógenos adrenales es factor de riesgo para cáncer de mama. Por ello, hay que tener cautela con el uso de DHEA-S u otros andrógenos en la terapia hormonal⁽¹⁷⁾.

Cáncer de ovario

Se ha observado relación entre el aumento de los andrógenos sanguíneos y la ocurrencia de cáncer de ovario. Existen receptores de andrógenos en los ovarios de primates, en todas las fases del ciclo menstrual, que incluye la foliculogénesis y la ovulación. El cáncer de ovario tiene receptores de andrógenos. Se ha encontrado que los niveles altos de andrógenos en suero se correlacionan con el riesgo de cáncer de ovario en las mujeres menopásicas⁽¹⁸⁾. Por ello, la presencia de una neoplasia sospechosa de ser dependiente de andrógenos es contraindicación absoluta de emplear testosterona.

Cáncer de endometrio

Un estudio buscó la relación entre los niveles en sangre de estrona, estradiol, andrógenos y prolactina, y el grosor endometrial y resultados histopatológicos, en mujeres posmenopásicas admitidas por sangrado uterino. Todas estas hormonas fueron indiferentes entre los grupos de cáncer endometrial y otros resultados patológicos⁽¹⁹⁾.

EFFECTOS BENÉFICOS DE ANDRÓGENOS

La administración oral de testosterona es ineficiente, debido a su metabolización en el primer paso hepático. La metiltestosterona es indicada 1,25 a 2,5 mg por vía oral, pero teniendo muy en cuenta la hepatotoxicidad, el riesgo cardiovascular, los cambios en el perfil lipídico, el hiperandrogenismo.

La metiltestosterona a dosis baja administrada con estradiol percutáneo por un año no aumenta los factores de riesgo cardiovascular; aumenta la testosterona libre y disminuye la SHBG, el índice de andrógenos libre, los lípidos, el fibrinógeno, la proteína C reactiva; disminuye la tolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina y la presión arterial; no modifica el índice de masa corporal; disminuye el colesterol HDL y hay un ligero aumento de la grasa visceral y abdominal subcutánea, cuando se observa por tomografía axial computarizada⁽²⁰⁾. Y mejora la función sexual⁽²¹⁾.

En un estudio sobre el bienestar y el tratamiento con andrógenos, en 1 224 mujeres posmenopásicas, el bienestar se asoció con la edad y el ejercicio y hubo asociación negativa con fumar, con la obesidad y la terapia hormonal. Ningún andrógeno (testosterona total y libre, DHEA-S y androstenediona) contribuyó independientemente al bienestar ($n = 603$) de las mujeres del estudio⁽²²⁾.

El empleo de andrógenos en la terapia hormonal para mujeres que no responden a estrógenos solos va en aumento, con la aprobación de la *Federal Drug Administration* (FDA) de EE UU. Se indica estrógeno esterificado 0,625 mg más metiltestosterona (MT) 1,25 mg o estrógeno esterificado 1,25 mg más MT 2,5 mg⁽²³⁾.

Tabla 3. Formulaciones androgénicas en revisión por la Federal Drug Administration

- Undecanoato de testosterona (40-80 mg)
- Decanoato de nandrolona (25 a 50 mg), administración vía oral
- Decanoato de nandrolato (25 a 50 mg), administración intramuscular
- Testosterona, implantes subcutáneos (50 mg)
- Parche de testosterona

Otras formulaciones en revisión por la FDA se muestra en la Tabla 3; y los preparados androgénicos ofertados en las farmacias norteamericanas, en la Tabla 4.

DEHIDROEPIANDROSTERONA EN LA TERAPIA DE REEMPLAZO EN LA MENOPAUSIA

Se ha encontrado que dosis bajas (25 mg) de dehidroepiandrosterona (DHEA) modulan positivamente varios parámetros endocrinos en mujeres en la posmenopausia temprana y tardía. Aumentan los ambientes androgénico, estrogénico y progestagénico y reducen los síntomas climatéricos, de manera similar a la terapia estrogénica⁽²⁴⁾.

Luego de la administración de DHEA en la menopausia, se en-

Tabla 4. Preparados androgénicos en farmacias norteamericanas.

- Vía oral
 - Andriol (undecanoato de testosterona)
- Parche
 - Androderm
- Inyección
 - Sustanon; Estandron
 - Climacterone (enantato de testosterona, benzoato de estradiol y dianantato de estradiol) 1 mL cada 4 a 8 semanas
- Implante
 - Testosterona cristalina
- Tópica
 - Crema cetomagrocol 2-5% en agua Andro-Feme/ Andromen 1-10%

cuentra que existe estímulo estrogénico en la citología vaginal, el endometrio se mantiene atrófico, disminuye el grosor subcutáneo y la grasa corporal y aumentan la glucosa y la insulina en ayunas, así como se incrementa la masa muscular. También, hay un efecto inmunoestimulante y es anti-oncogénico en animales⁽⁴⁾.

Un estudio encuentra que la DHEA (50 mg/d) tiene beneficio solo en mujeres con enfermedad de Addison o después de hipofisectomía, pero no en la menopausia natural⁽²⁵⁾.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANDRÓGENOS

El tratamiento de reemplazo androgénico en niveles suprafisiológicos produce acné, hirsutismo y disminución en el colesterol HDL.

Sobre la seguridad en el empleo de los andrógenos, aún se requiere más estudios para determinar el efecto de las modificaciones de los lípidos sobre el corazón. También, estudios a largo plazo mostrarán el efecto potencial de los andrógenos sobre la mortalidad cardiovascular, el tejido mamario y endometrial y sobre el humor, antes de indicar su empleo rutinario en las mujeres⁽²⁶⁾.

Un estudio sobre el tratamiento con testosterona en mujeres posmenopáusicas halló que disminuye la lipasa sensible a la hormona y aumenta las expresiones de fosfodiesterasa-3B en el tejido adiposo subcutáneo del abdomen, en relación a modificaciones *in vivo* de la actividad lipolítica, lo que puede promover la acumulación de grasa⁽²⁷⁾.

Otro estudio crítico sobre la seguridad de terapia con testosterona administrada a mujeres posmenopáusicas, hizo una revisión

de la literatura, así como de los transcritos de la FDA. Encontró que, aunque algunos estudios retrospectivos y observacionales proveen alguna información de seguridad de tiempo prolongado, la mayoría de estudios prospectivos tuvo una duración de dos años o menos. Además, con la excepción de transexuales mujer a hombre, la testosterona fue administrada conjuntamente con estrógenos o estrógenos y progestinas, lo que confunde la interpretación de algunos de los estudios. Las mayores reacciones adversas son los efectos colaterales androgénicos de hirsutismo y acné. No parecen aumentar los factores de riesgo cardiovascular, con la excepción de una disminución de la lipoproteína de alta densidad, con la testosterona vía oral. Existe poca información sobre la seguridad en endometrio, y la mayoría de la información experimental respalda un efecto neutro o de beneficio en relación al cáncer de mama. No parece haber un aumento del riesgo de hepatotoxicidad, anomalías de conducta neurológica, apnea del sueño o virilización fetal (en mujeres premenopáusicas), con dosis de tratamiento fisiológico de testosterona⁽²⁸⁾.

La Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS)⁽²⁹⁾ ha expresado su opinión sobre el empleo de andrógenos.

- La testosterona endógena no ha sido claramente relacionada a la función sexual en las mujeres posmenopáusicas.
- La testosterona exógena, oral y no oral, tiene efecto positivo en la función sexual, especialmente en el deseo, la libido y el orgasmo.

- Existe información inadecuada para recomendar la testosterona en otras indicaciones, incluyendo el preservar o aumentar la densidad mineral ósea, disminuir los bochornos, aumentar el índice de masa corporal o mejorar el bienestar.
- No se conoce si el tratamiento con testosterona aumenta el riesgo de cáncer de mama, la enfermedad cardiovascular o la tromboembolia.
- Existe poca información sobre la seguridad y eficacia en el uso de testosterona con terapia estrogénica, por más de 6 meses.
- Las pruebas de laboratorio actuales no detectan con precisión las concentraciones de testosterona.
- Ningún nivel de testosterona ha sido relacionado a un síndrome clínico de hipoandrogenismo o insuficiencia de testosterona.
- La mujer posmenopáusica con disminución del deseo sexual, con distrés personal y no otra causa, puede ser candidata a tratamiento con testosterona.
- No recomendar el uso de la testosterona sin terapia estrogénica concomitante (todavía existe falta de evidencia).
- Las pruebas de laboratorio para testosterona solo serán para monitorear los niveles suprafisiológicos antes y durante el tratamiento, no para diagnosticar insuficiencia de testosterona.
- Monitorear también la respuesta sexual, el deseo y la satisfacción y los efectos adversos potenciales.
- Se prefiere los parches transdérmicos y gel o crema tópicos, para evitar efectos del primer paso hepático, en las fórmulas orales.
- El tratamiento con testosterona está contraindicado en las muje-

res con cáncer de mama o útero o en la enfermedad cardiovascular o hepática.

- Administrar la menor dosis por el tiempo más corto, previa consejería sobre los pros y los contras.

El tratamiento androgénico actual en la menopausia, con indicación grado C, se reduce a lo siguiente:

- Vía oral: metiltestosterona.
- Vía inyectable: enantato y cipionato de testosterona.
- Aplicación tópica: Androderm, AndoGel, Testim
- No se encuentran disponibles en EE UU undecanoato de testosterona y *pellets* de testosterona.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Devaprabu A, Carpenter PC. Breve reseña para médicos de atención primaria. Puntos de debate sobre la terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas. *Mayo Clinic Proceedings*. 1997;72:1051-5.
2. Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, Paulson R. Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3040-3.
3. Arlt W. Androgen therapy in women. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(1):1-11.
4. Henry RA. Hormone replacement therapy and the menopause. Berlin: Schering AG, 2000:96-8.
5. Notelovitz M. Hot flashes and androgens: a biological rationale for clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2004;79(4 Suppl): S8-13.
6. Genazzani AR, Pluchino N, Freschi L, Ninni F, Luisi M. Androgens and the brain. *Maturitas*. 2007;57(1):27-30.
7. Palacios S. Androgens and female sexual function. *Maturitas*. 2007 May 20;57:61-5.
8. Debing E, Peeters E, Duquet W, Poppe K, Velkeniers B, Van den Brande P. Endogenous sex hormone levels in postmenopausal women undergoing carotid artery endarterectomy. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:687-93.
9. Kearns AE, Khosla S. Potential anabolic effects of androgens on bone. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(4 Suppl):S14-8.
10. Van Beek AP, de Ruijter-Heijstek FC, Jansen H, Erkelens DW, de Bruin TW. Sex steroids and plasma lipoprotein levels in healthy women: The importance of androgens in the estrogen-deficient state. *Metabolism* 2004;53(2):187-92.
11. Villaseca P. Andrógenos endógenos y exógenos en el climaterio. En: González O, Arteaga E, Contreras P. *Menopausia y Longevidad*. Ed. Soc Chilena de Climaterio. Santiago: Bywaters, 1999: 373-86.
12. Shifren JL. The role of androgens in female sexual dysfunction. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(4 Suppl): S19-24.
13. Gracia CR, Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Mogul M. Hormones and sexuality during tran-

sition to menopause. *Obstet Gynecol*. 2007;109(4):831-40.

14. Kingsberg S. Testosterone treatment for hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med*. 2007;4 Suppl 3:227-34.
15. Gilliver SC, Ashcroft GS. Sex steroids and cutaneous wound healing: the contrasting influences of estrogens and androgens. *Climacteric*. 2007;10(4):276-88.
16. Micheli, Meneghini E, Secreto G, Berrino F, Venturelli E, Cavalleri A, Camerini T, Di Mauro MG, Cavadini E, et al. Plasma testosterone and prognosis of postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2685-90.
17. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, Berrino F, Peeters PH, Biessy C, Dossus L, et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(4):1071-82.
18. Wang PH, Chang C. Androgens and ovarian cancers. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004;25:157-63.
19. Yildirim M, Bozkurt N, Kurdoglu M, Taskiran C, Oktem M, Dilek KU. Histopathologic findings in women with postmenopausal bleeding: implication for endometrial thickness and circulating levels of sex steroid hormones. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276(4):305-10.
20. Leao LM, Duarte MP, Silva DM, et al. Influence of methyltestosterone postmenopausal therapy on plasma lipids, inflammatory factors, glucose metabolism and visceral fat: a randomized study. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(1):131-9.
21. Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4): CD004509.
22. Bell RJ, Donath S, Davison SL, Davis SR. Endogenous androgen levels and well-being: differences between premenopausal and postmenopausal women. *Menopause*. 2006; 13(1):65-71.
23. Chu MC, Lobo RA. Formulations and use of androgens in women. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(4 Suppl):S3-7.
24. Genazzani AD, Stomati M, Bernardi F, et al. Long-term low-dose dehydroepiandrosterone oral supplementation in early and late postmenopausal women modulates endocrine parameters and synthesis of neuroactive steroids. *Fertil Steril*. 2003;80(6):1495-501.
25. Martin-Du Pan R. [Androgen deficiency in women: indication and risks of testosterone or DHEA treatment]. *Rev Med Suisse*. 2007;3 (104):792-6.
26. Basaria S, Dobs AS. Safety and adverse effects of androgens: how to counsel patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79(4 Suppl):S25-32.
27. Zang H, Ryden M, Wahlen K, Dahlman-Wright K, Arner P, Linden Hirschberg A. Effects of testosterone and estrogen treatment on lipolysis signaling pathways in subcutaneous adipose tissue of postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2007 Jul;88(1):100-6.
28. Braunstein GD. Safety of testosterone treatment in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2007; 88:1-17.
29. North American Menopause Society. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2005 Sep-Oct;12(5):496-511; quiz 649.