



Prof. Dra. Blanca M. Campostrini

Prof. Titular Cátedra Ginecología "A". UNLP.

Maestro de la Medicina.

Especialista Consultor en Ginecología.

Especialista Consultor en Climaterio.

Jefe de Servicio de Ginecología HIGA Gral San Martín La Plata.

Jefe del Centro de referencia de Fertilidad de Alta Complejidad de la Prov. de Buenos Aires.

Directora Científica de la Escuela Argentina de Climaterio. AAPEC.

Miembro de la International Menopause Society. IMS.

Ex Presidente de la Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio. AAPEC.

Ex Presidente de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de La Plata. SOGLAP.

Terapia androgénica. A quién , cuándo y como...

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
Facultad de Ciencias Médicas





Declaro no poseer conflicto de interes.



Prof.Dra. Blanca.M.Campostrini

Prof. Titular Cátedra Ginecología "A".UNLP.

Maestro de la Medicina.

Especialista Consultor en Ginecología.

Jefe de Servicio de Ginecologia HIGA Gral San Martín La Plata.

Jefe del Centro de referencia de Fertilidad de Alta Complejidad de la Prov. de Buenos Aires.

Ex-Presidente de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de La Plata. SOGLAP.

Ex-Presidente de la Asociación Argentina de Estudios para el Climaterio. AAPEC.

Directora Académica de la Escuela Argentina de Estudio para el Climaterio. AAPEC.

Directora del Entorno Educativo de la Asociación Argentina de Estudios para el Climaterio. AAPEC

Miembro Delegado zona C. de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia. FIASCYM.

Miembro de International Menopause Society. IMS.

ANDROGENOS EN EL CLIMATERIO

¿Quién produce los andrógenos en la mujer?

ovario

Gland.suprarrenal

Conversión periférica a partir de DHEA-S

ANDROGENOS EN EL CLIMATERIO

¿Quién produce los andrógenos en la mujer?

**zona reticular
de la glándula adrenal**

DHEA-S

**Producción modulada
por la ACTH e influenciada
por la PRL, el IGF 1 y el E2**



HIGA Gral. San Martín
La Plata

ANDROGENOS EN EL CLIMATERIO



¿Quién produce los andrógenos en la mujer?

DHEA

Zona reticular de glándula adrenal (50%)

Teca ovárica (20%).

30% restante: conversión periférica a partir de DHEA-S

ANDROGENOS EN EL CLIMATERIO

¿Quién produce los andrógenos en la mujer?

TESTOSTERONA

Zona fascicular de la glándula adrenal (25%)

Estroma ovárico (25%).

50% restante: conversión periférica partir de **Androstenediona**

ANDROGENOS EN EL CLIMATERIO

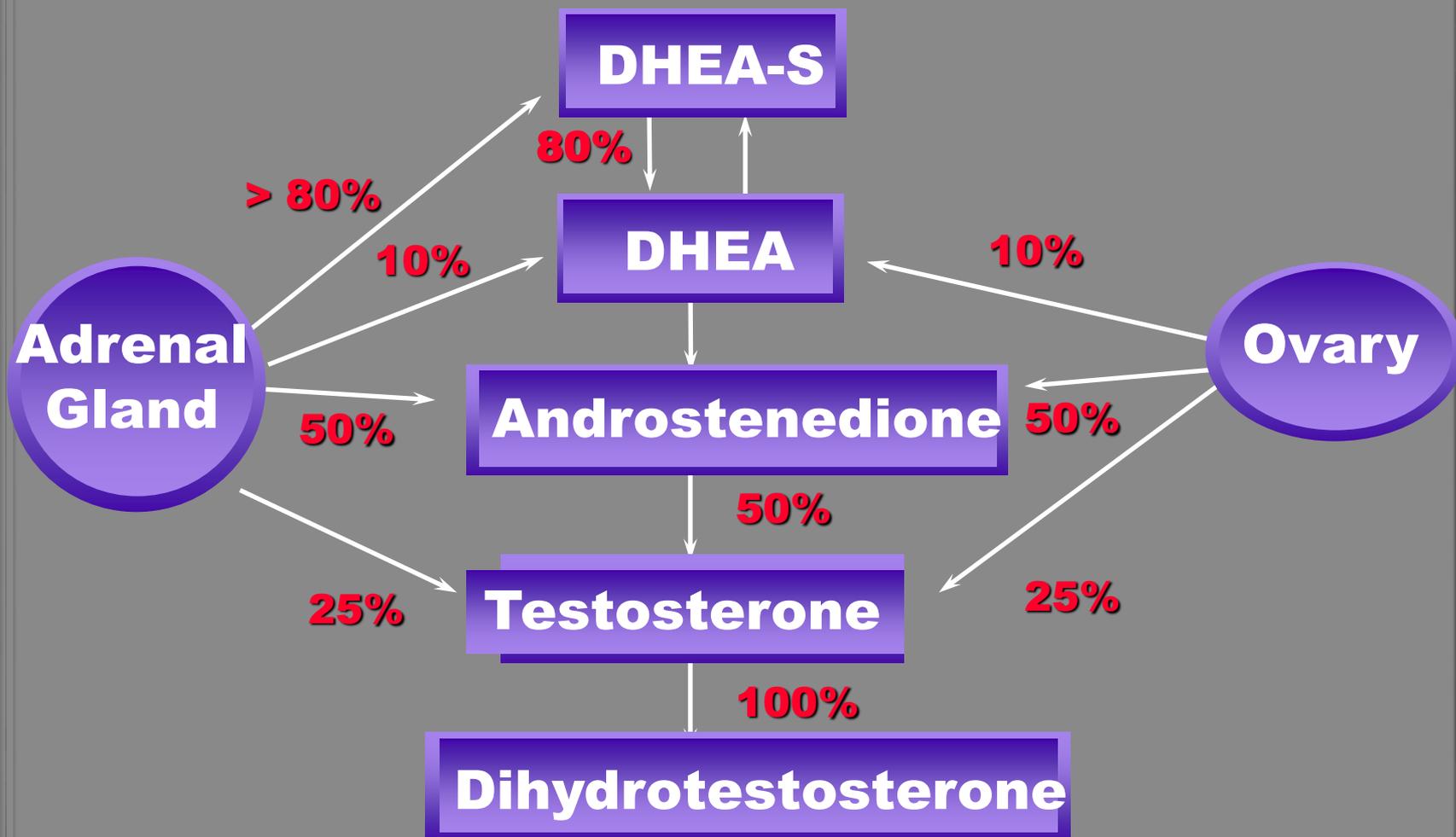
¿Quién produce los andrógenos en la mujer?

ANDROSTENEDIONA

Zona fascicular de glándula adrenal (50%)

Estroma ovárico (50%).

Fuentes de Androgenos circulantes mujeres premenopausicas



ANDROGENOS EN EL CLIMATERIO

¿Quién produce los andrógenos en la mujer?

Testosterona:

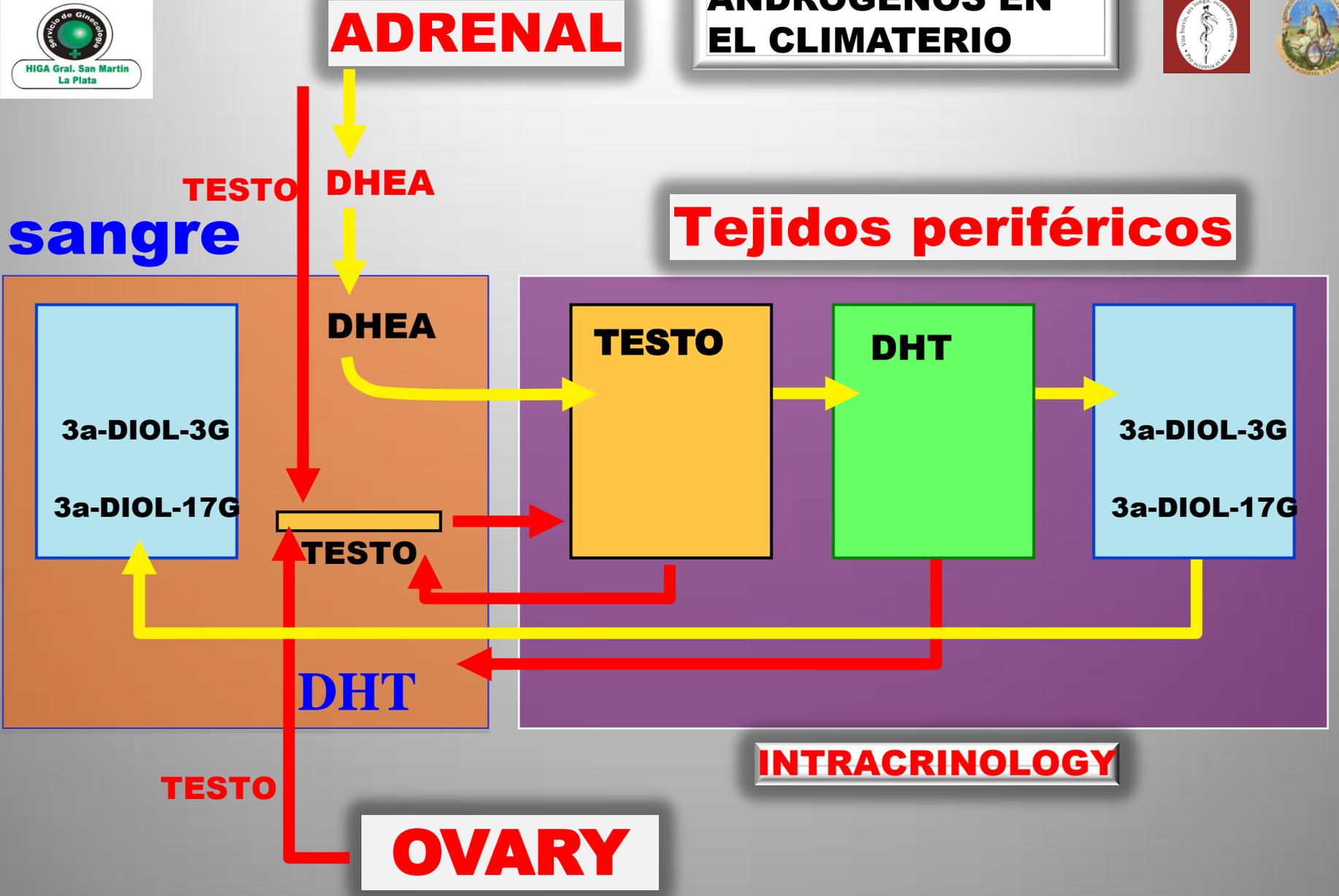
➤ Especial significación ...

... precursor esencial para conversión de E2 y DHT en sitios extragonadales.

ANDROGENOS EN EL CLIMATERIO



Simpson, Fert. Steril. 2002



Considerar que

Intracrinology of DHEA

Tejido adiposo

**Gland.mamaria \neq Breast
cancer**

Tejido endometrial

Piel

Hueso

Sistema cardiovascular

Cerebro

Considerar que

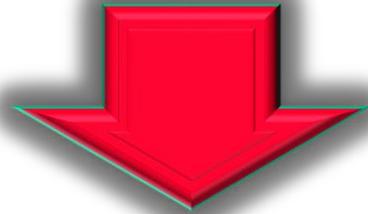


HIGA Gral. San Martín
La Plata



DHEA

- ◆ **podría también actuar en el SDSH, a través de una vía alternativa (no andrógena), activando el F-aminobutírico ácido y / o Receptores de N-metil-D-aspartato**



para mejorar potencialmente el humor y con ello mejorar la función sexual....

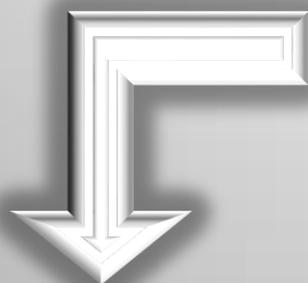
Menopause: Vol. 17, No. 5, pp. 000<000

DOI: 10.1097/gme.0b013e3181d59765

* **2010 Role of androgens in women's sexual dysfunction**

R Basson, MD, FRCP(UK),¹ LA. Brotto, PhD,² A. J Petkau, PhD,³ and **F Labrie, MD, PhD**

B.M.C



andrógenos:
importante rol fisiológico
en postmenopáusia

principal acción:

metabolito precursor
para formación de
DHT y E2 en sitios
extragonadales.

- ◆ **etapa reproductiva:** andrógenos y los estrógenos actúan de manera sinérgica.
- ◆ el cambio hormonal mas importante en climaterio :
 - ✓ pérdida de Es. y andrógenos.
 - ✓ Se producen niveles significativamente menores de andrógenos.
- ◆ La menor producción de SHBG permite mayor disponibilidad de andrógenos endógenos.
- ◆ sin embargo: la $<$ de los Es. resulta en $<$ de la producción de SHBG.

Cambios documentados luego de ooforectomía y en mayores de > 60 años

Adrenarca

Aumento en :

- **Vello sexual**
- **Libido**
- **Densidad ósea**
- **Estatura**
- **Masa muscular**
- **Función inmune**

Menopausia y vejez

Disminución de:

- **Vello sexual**
- **Libido**
- **Densidad ósea**
- **Estatura**
- **Masa muscular**
- **Función inmune**

Signos de Insuficiencia Androgénica



Reducción :

- **Motivación sexual.**
- **Fantasías sexuales.**
- **Disfrute del sexo.**
- **Excitación sexual.**
- **Vascongestión vaginal.**
- **Vello Púbico.**
- **Masa muscular.**
- **Calidad de vida (humor, afectividad, energía, cognición)**

Más frecuente :

- **SVM.**
- **Insomnio.**
- **Depresión.**
- **Dolor de cabeza.**

GA Bachmann .2002

exceso de andrógenos

Acné

Alopecia

Hirsutismo

Irregularidad menstrual

Infertilidad

Resistencia a la insulina

Anormal tolerancia a la glucosa

Obesidad de tipo androide

Dislipidemia

Franca virilización

Cambios en el tono de voz

Hipertrofia del clítoris

Hipertensión arterial

ANDROGENOS EN EL CLIMATERIO

↑ producción de SHBG

Estrógeno terapia (oral)
ACO
Embarazo
Tirotoxicosis
Terapia excesiva por hipotiroidismo
Cirrosis hepática
Hipogonadismo
Drogas antiepilépticas

↓ producción de SHBG

Terapia con andrógenos
Obesidad
Insulinoterapia
HiperPRL
Hiperinsulinemia
Hipotiroidismo
Terapia antitiroidea excesiva
Acromegalia

ANDROGENOS EN EL CLIMATERIO

◆ **Los niveles de Testosterona** reflejan el estado general androgénico de la mujer.

◆ **Los niveles de DHEA-S** ponen de relieve el índice de producción androgénica suprarrenal.

ANDROGENOS EN EL CLIMATERIO

➤ El mejor indicador de los niveles de Testosterona es la medición de la **Testosterona Libre**.

El mejor método para medir Testosterona Libre : **dialisis equilibrada**.

consiste en medir la Testosterona Total por inmunoensayo y un porcentaje de la fracción dializable de la Testosterona.

Otra alternativa: medición de Testosterona Libre por inmunoensayo empleando lignados análogos.

ANDROGENOS EN EL CLIMATERIO

➤ **con ooforectomía:**

los niveles de Testosterona se reducen en un **50%**.

y....si, además, se administran Es. orales para tratar los síntomas carenciales :

↑ la SHBG, disminuyendo aún más las concentraciones de Testosterona libre, biodisponible.

ANDROGENOS EN EL CLIMATERIO

Controversia

Si bien distintos estudios pretenden afirmar que **existe una directa correlación entre la carencia de andrógenos y las disfunciones sexuales....**

... otros no han podido demostrar la relación entre los niveles de Testosterona circulantes y la función sexual.

Se necesitan más investigaciones a los fines de poder demostrar esta asociación.

Susan Davies demostró que la insuficiencia androgénica es responsable de ↓ de la libido, fatiga y disminución de la sensación de bienestar general.

Otros estudios han comprobado que los andrógenos

- ✓ mejoran la sensación de bienestar.
- ✓ aumentan la energía general.
- ✓ disminuyen las somatizaciones.
- ✓ Disminuyen los síntomas depresivos.
- ✓ aumentan la hostilidad.

ANDROGENOS EN EL CLIMATERIO

Vías de administración :

- ✓ Oral
- ✓ Sublingual
- ✓ implantes subcutáneos
- ✓ via transdermal
(cremas, gel, parches)

al igual
que con el **E2**,
la vía
TRANSDERMAL
parece ser la
mas elegible.

ANDROGENOS EN EL CLIMATERIO

Efectos colaterales de la terapia androgénica

Acné
hirsutismo
virilización
retención hídrica
policitemia
daño hepático
apnea del sueño
hostilidad
↓ de la HDL

**monitorear cada
2 -3 meses:**

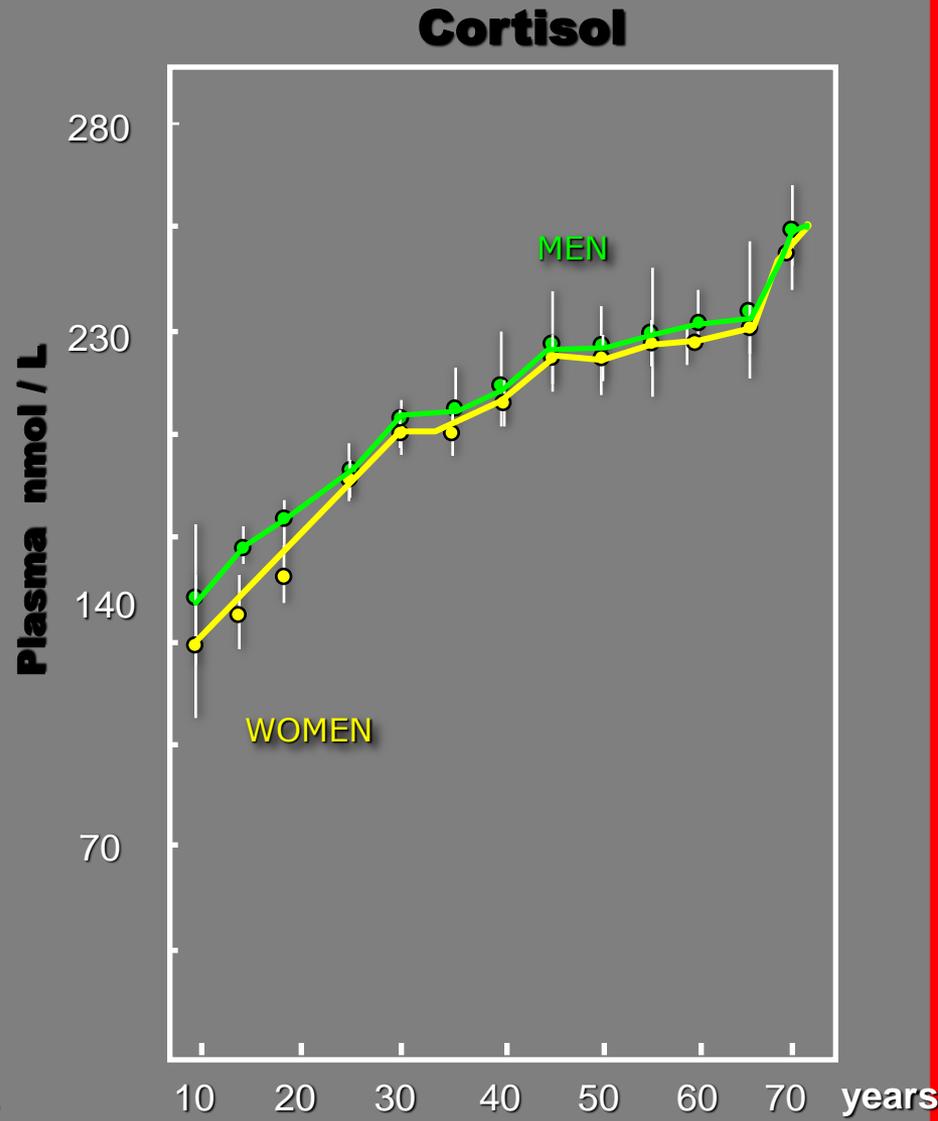
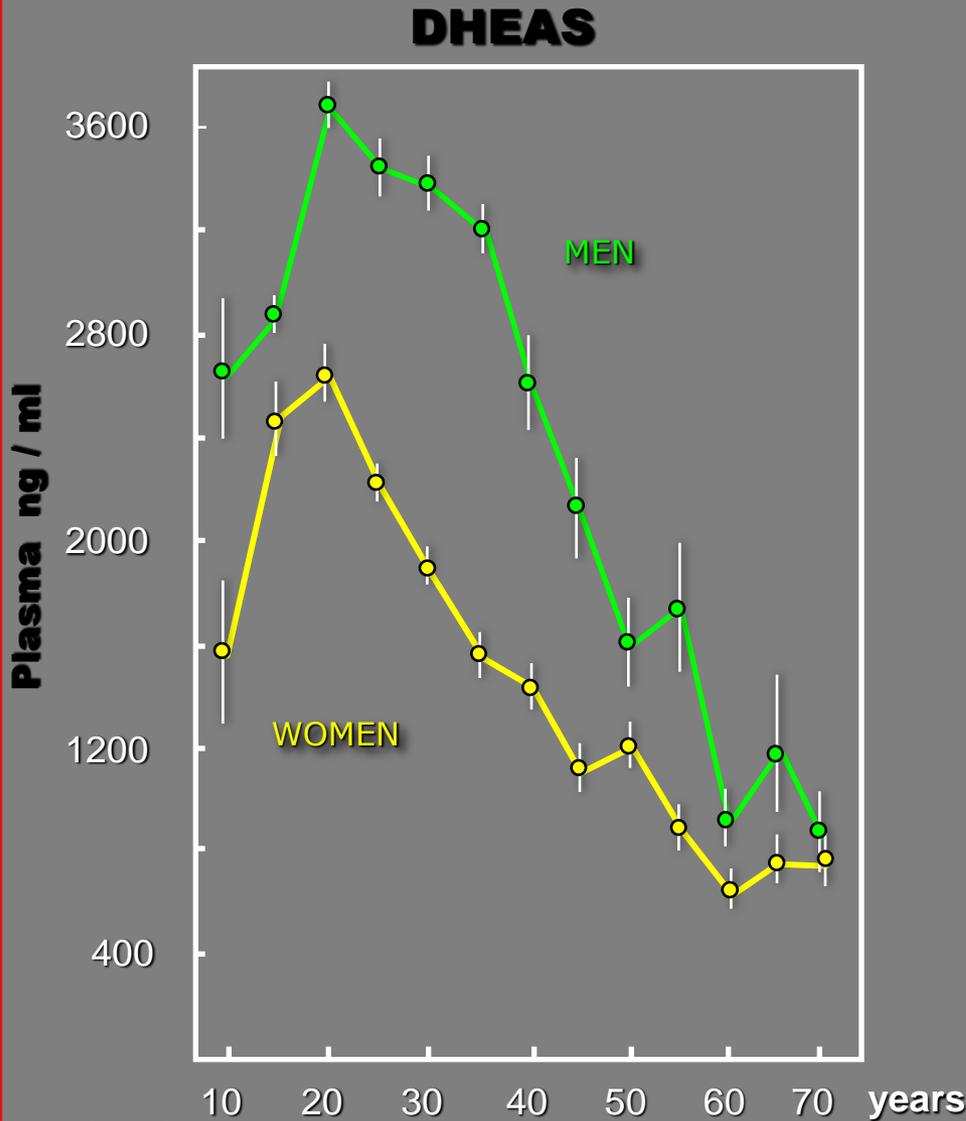
**lípidos
hemoglobina
enzimas hepáticas**

DHEA : la controversia...

- **1931: Adolf Buternandt** consigue aislar **DHEA** en orina humana.
- **1951: Mijeon y Plager**: aislan en plasma y descubren su origen suprarrenal.
- **1951** se confirma en laboratorio que los niveles de **DHEA** disminuyen con la edad.
- **En los 70** : beneficios de **DHEA** en ratones (machos y hembras): vivían más tiempo, en mejores condiciones físicas y más delgados a la vez que con más vigor.
- **1994: Samuel Yen** publica resultados positivos: el efecto antienvjecimiento .
- **Yen** constata en pacientes de edad madura: cambios positivos y muy beneficiosos a nivel biológico, físico y psicológico propios de una edad más joven.
- presentada ante los medios como : **“hormona de la juventud”...**
- **2000:** se comienza a comercializar en **Francia (fórmula magistral)10mg, 25 y 50 mg.**



Cambios de DHEAS y Cortisol en relación con edad.



testosterona libre: declina con la edad

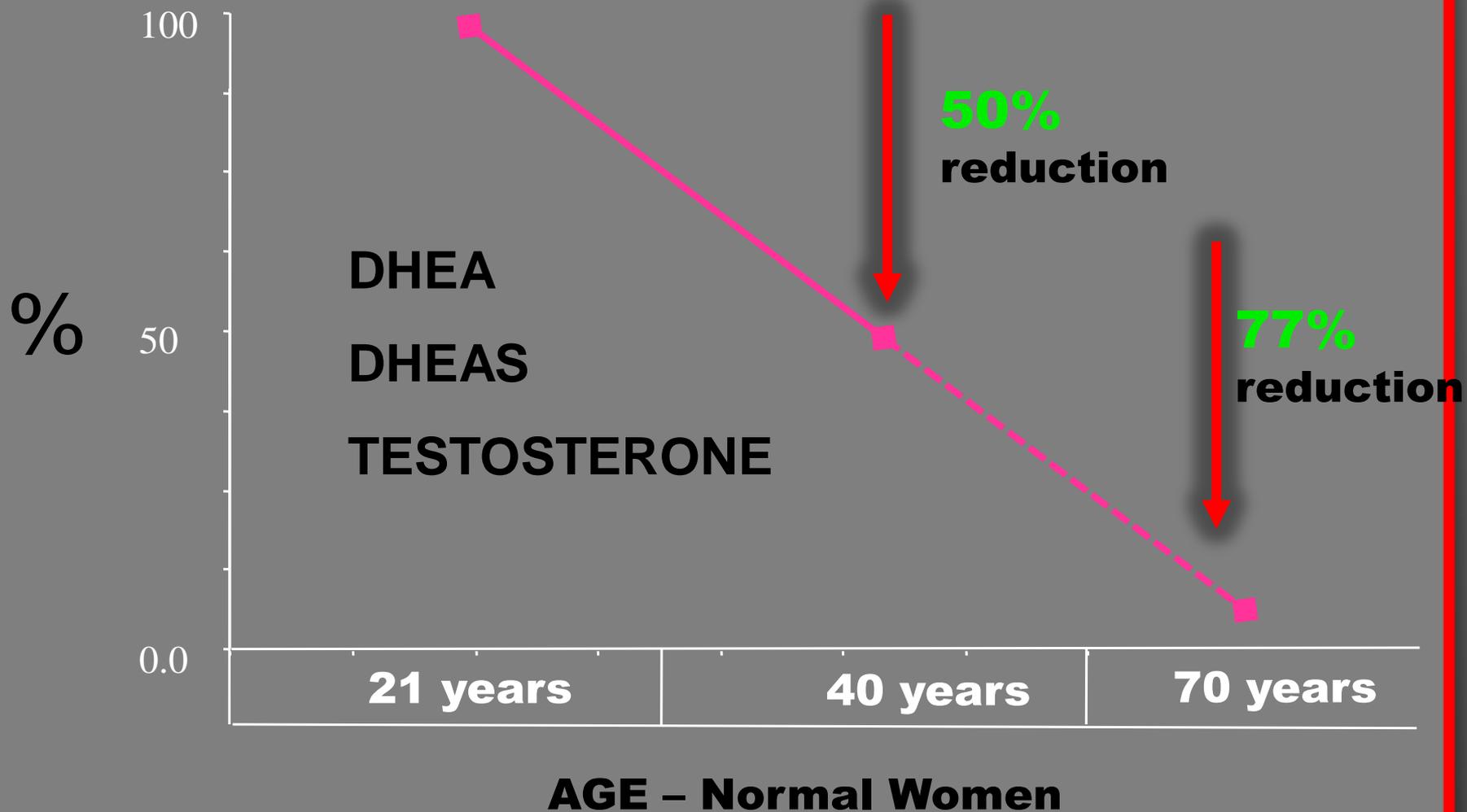
No se pudo cargar la imagen en este momento.

- **Androgen levels decline from the age of 20.**

n= 595 women

Davison SL et al. (2005) *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 90 (7): 3847-3853

Androgenos y edad.



Balance de SHBG

Estrogenos aumentan SHBG

CEE



100%

Oral E₂

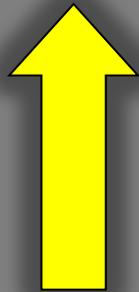


>45%

TTS E₂



>12%



SHBG



Free T



excitación sexual



Libido



humor



Satisfacción emocional



Función cognitiva

Causas de insuficiencia androgénica

ENVEJECIMIENTO NORMAL.

- ◆ Symptomatic pre/postmenopausal women ***with low bioavailable testosterone***

Insuficiencia ovárica

- ◆ Uni/bilateral oophorectomy
- ◆ Premature menopause
- ◆ Post chemo/radiotherapy
- ◆ Hypothalamic Amenorrhea

Insuf. adrenal

- ◆ Adrenal failure/surgery

combinadas

- ◆ Hypopituitism/Polyendocrine deficiency syndrome

iatrógenas

- ◆ Treatment with exogenous oral estrogen
- ◆ Chronic glucocorticosteroid therapy
- ◆ Oral Contraceptives/GnRH agonist therapy

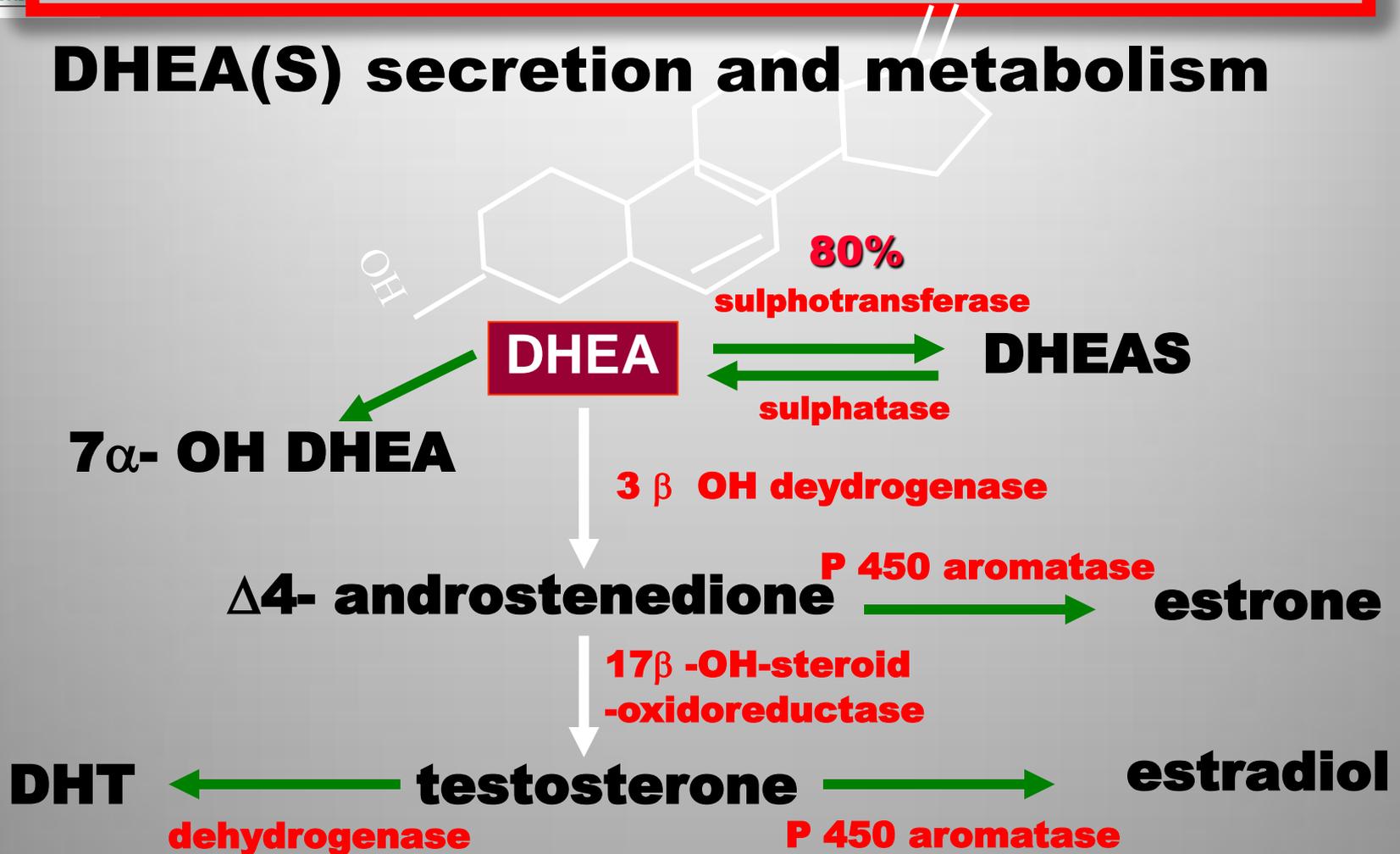
Androgenos, Menopausia y Aging

**Hay un lugar para el
reemplazo
androgénico ?**

DHEA y DHEAS



DHEA(S) secretion and metabolism



□ **5-androgens: ejercen efectos estrogénicos y androgénicos sobre los tejidos diana**

DHEAS levels and Cognitive Function



MIGA Gral. San Martín
La Plata

Cross-Sectional Study (295 women aged 55±12)

Altos niveles endógenos de DHEAS asociados favorablemente y en forma independiente con :

- **Brain executive function**
- **Simple concentration**
- **Working memory**
- **General better cognitive performance**
- **Living with other people, doing crosswords, playing a musical instrument**

Davis SR, JCEM Dec 2007



Parche de testosterona



Desarrollo del Programa: RESULTADOS DE ESTUDIOS CLINICOS

• 9 estudios Farmacocinéticos

Rango de dosis y duración de la dosis.

• 3 Estudios que utilizan instrumentos de validación

- Seguidos por estudio de confirmación de validación

• 3 Estudios en Fase II

- Rango de dosis, diferentes rutas de administración de E

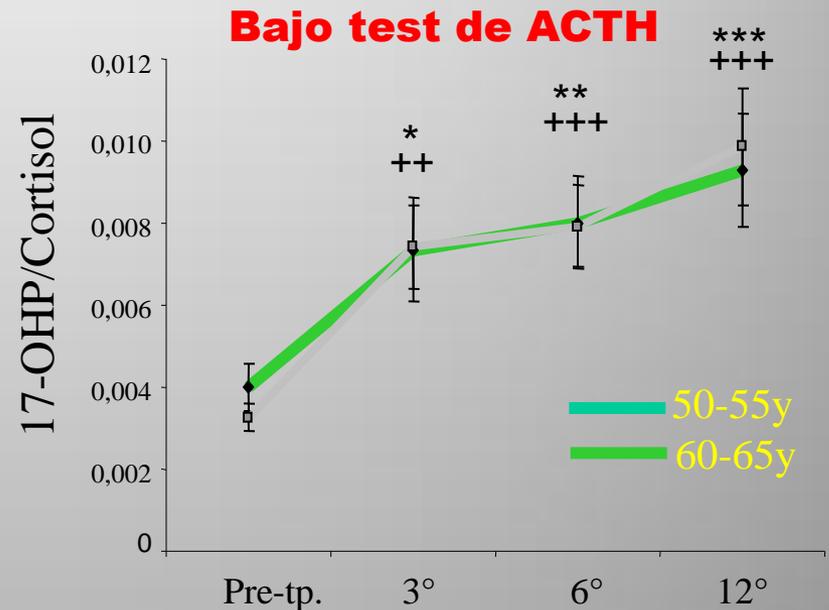
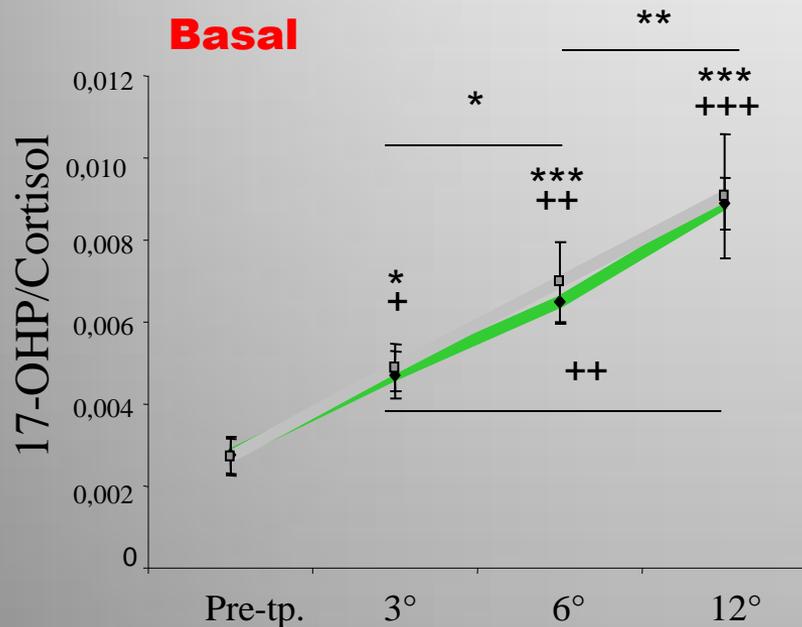
• 6 Estudios en fase III: controlados / comparable

- 2 en pacientes con Menopausia quirúrgica (MQ)
- 2 en mujeres con Menopausia fisiológica (MF)
- 1 con solo Testosterona (MQ y MF, no estrógeno)
- 1 en Menopausia fisiológica con Estrógenos transdérmicos.

Alcohol-free, translucent matrix patch

- 2 veces x semana
- 8,4mg testosterona
- entrega: 300mcg/día de testosterona

Terapia con DHEA y función adrenal



DHEA (25mg/day) afecta la actividad de 21-hydroxylase and 11 β -hydroxylase , ambas enzimas responsables de la síntesis de cortisol y sus precursores: 17-OHP y 11-deoxycortisol.

Genazzani AR. et al. Gynecol Endocrin 2006

Vaginal DHEA in PMW

- **12-week daily intravaginal administration of 0.25%, 0.5%, and 1.0% DHEA 1.3 mL ovules (3.25-13 mg)**
- **The serum levels of DHEA and 11 of its metabolites measured at screening, day 1, and weeks 2, 4, 8, and 12 in women showed no or minimal changes**
- **Correccion de todos los signos y sintomas de atrofia vaginal**
- **Efectos positivos sobre :disfunción sexual, deseo/interes, fantasias, orgasmo, and algopareunia usando 13 mg/dia.**

- ✓ **Resultados conflictivos entre estudios.**
- ✓ **Espectro de las mujeres que se podrían beneficiar con terapia con DHEA no está claramente definido: (sintomáticas o no sintomáticas).**
- ✓ **Tipo de síntomas sexuales (ej. disminución de la f. sexual o Sind. de deseo hipoactivo). Los cambios en el estado de ánimo podrían ser responsables de la respuesta al trat**
 -
- ✓ **Partiendo del dosaje de DHEA vs gradación de los síntomas , niveles basales de DHEAS concomitante con TE.**



**... CUÁNDO SUPLEMENTAR
CON ANDRÓGENOS
A LA MUJER POSTMENOPÁUSICA??**

Consenso SOCHICLIM

En el marco del XXXIV Congreso Chileno de Obstetricia y Ginecología, la Sociedad Chilena de Climaterio (SOCHICLIM),

Se presentó la *información y evidencia disponible en relación a la **controversia de la existencia** de un **síndrome de deficiencia androgénica en la mujer**, su relevancia y su tratamiento.*

Dr. René Montaña .10-02-2014

Deficiencia de andrógenos en la mujer



- La mujer produce naturalmente andrógenos en cantidades variables y *la producción declina constantemente a lo largo de la vida.*
- *No se ha logrado definir criterios diagnósticos precisos para deficiencia androgénica.* Sería sugerente de hipoandrogenismo la presencia de una causa establecida junto a disfunción sexual.
- *La menopausia no conlleva necesariamente deficiencia androgénica.*
- *La ooforectomía cuando es causante de menopausia quirúrgica, se asocia con una pérdida brusca de la síntesis de andrógenos, que puede ser muy sintomática.*
- *El reemplazo con andrógenos es una opción terapéutica en mujeres y debería reservarse para mujeres que tienen deficiencia androgénica severa por una causa precisa.*
- *La alteración de libido es multifactorial en su origen y en la mayoría de los casos no se asocia con deficiencia de andrógenos, por lo tanto **no constituye una justificación automática para indicar terapia androgénica.***
- *Todas las opciones de terapia androgénica han demostrado mejorías significativas, en particular en libido y ánimo, mientras que los efectos comparables sobre la composición corporal y la función muscular no se encuentran suficientemente documentados.*

Tratamientos

- La **evidencia actual** sugiere que es razonable proyectar un eventual tratamiento *a tres meses* y reevaluar de acuerdo a los resultados.
- *No se ha llegado a consenso para seleccionar a quien tratar, con qué y por cuánto tiempo.*
- El número de estudios prospectivos controlados y aleatorizados es todavía limitado y *ninguna de las preparaciones disponibles está aprobada ni desaprobada oficialmente para su uso en mujeres, por lo que su uso clínico requiere de la evaluación cuidadosa, adecuada información comprensible para la paciente que la recibe y seguimiento médico.*
- Se necesitan más estudios con poder estadístico y plazo suficiente para acumular mejor evidencia sobre beneficios potenciales y efectos adversos.
- *La FDA de los EEUU negó recientemente la aprobación de una forma de tratamiento con testosterona para mujeres por considerar insuficientes los datos de seguridad a largo plazo, a pesar de demostrar beneficios a corto plazo.*

Gel de testosterona

- **Dos geles transdérmicos que están aprobados en Estados Unidos y Canadá** ellos son: **Androgel y Testim** (en Chile existen como Actiser-T y Testovital).
- La dosis apropiada es **testosterona gel al 1%** la cual debe liberar entre **5-10 mg/día de testosterona micronizada**.
- En **Chile** *no existe aprobación para la utilización de Testosterona en gel para uso en la mujer.*
- **Estados Unidos:** está en desarrollo un gran **estudio fase III** con un *gel para uso femenino* (LibiGel®, BioSante Pharmaceuticals), que *libera 300 mcg/día de Testosterona*.
- ✓ estudios de seguridad con más de un año de uso sin observar mayor riesgo de eventos cardiovasculares ni cáncer de mama.
- ✓ se espera su evaluación por la FDA cuando se concluyan los análisis.

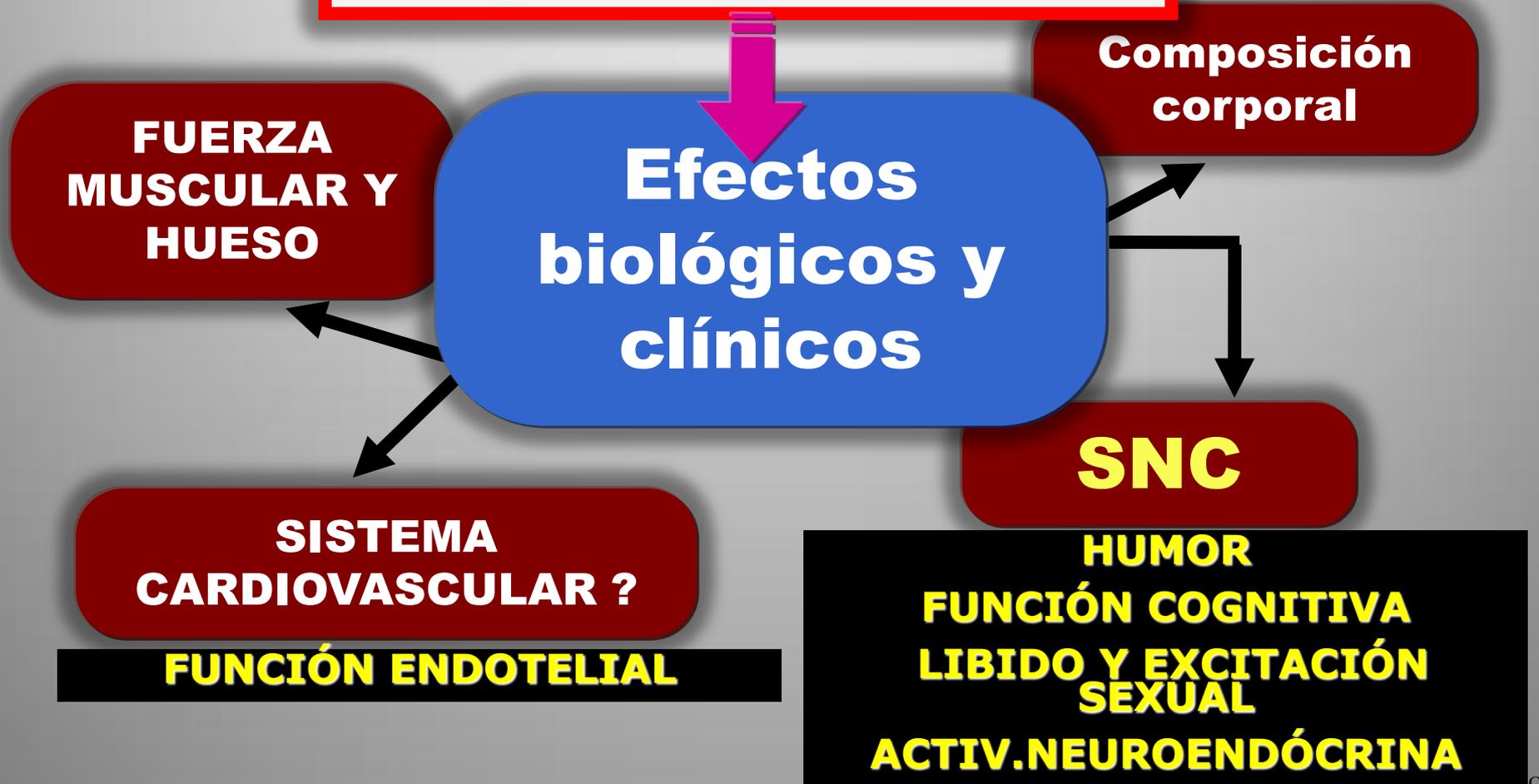
Efectos adversos potenciales versus seguridad de la Terapia Androgénica

- **Sistema Cardiovascular, Alteración de los lípidos, viscosidad, coagulación, policitemia.**
- **Hirsutismo(4-6 %)**
- **Acné (3-8%)**
- **Virilización (raro, con dosis bajas)**
- **Hepatotoxicidad (con dosis orales altas y con disfunción hepática previa)**
- **Cáncer de Endometrio (No se ha demostrado)**
- **Cáncer de Mama (No se ha demostrado)**

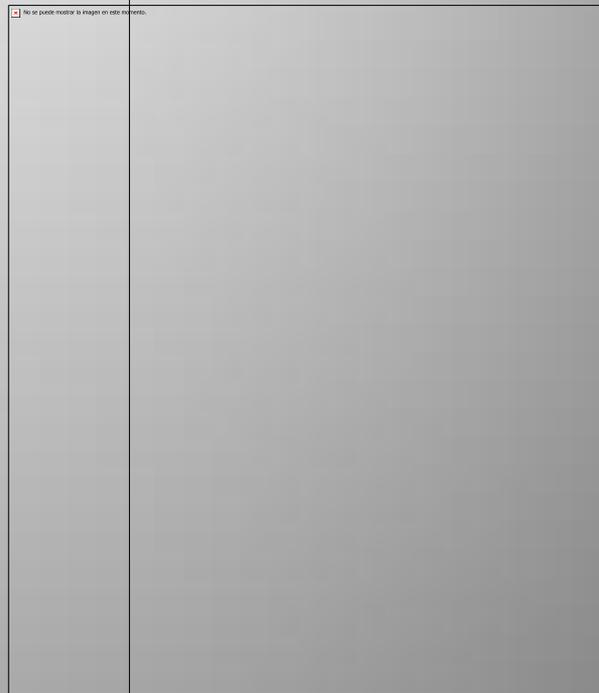


Terapia con Δ -5 and Δ -4 Androgenos en mujeres Pre y Postmenopausicas:

El gran desafío



No se puede mostrar la imagen en este momento.



No se puede mostrar la imagen en este momento.

muchas gracias!!!