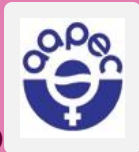


Dra. Claudia Rey
Médica Ginecóloga

Especialista en
Climaterio (AAPEC)

Miembro CD de AAPEC,
Secretaria General

Coordinadora Entorno
Educativo AAPEC



Directora 3º Curso
Presencial AAPEC 2016

Miembro de IMS



Fellow American College

AAPEC 2016
3º Curso Universitario
de Postgrado de
Formación en Climaterio.
Presencial Anual

“Terapia Androgénica”

¿Cuándo recomendar Terapia Androgénica (TA) en el Climaterio?

2

HAY UN LUGAR PARA LA TERAPIA ANDROGÉNICA?

¿A QUIENES VAMOS INDICAR ANDRÓGENOS?

TA: INDICACIONES. ¿Cuándo tratar?

3

Síndrome de Insuficiencia Androgénica (IA)

Consenso de Princeton (2001-2005. USA) → definió la IA:

- **Conjunto de signos y síntomas clínicos**, en presencia de **descenso de Andrógenos**: ↓ ToL o ToB, con **correcta estrogenización**.
- Habiéndose **excluido otras etiologías**: Alteraciones tiroideas. Alteraciones del metabolismo o nutricionales (déficit de Fe, Vit. D, TAC: AN). Otras causas de fatiga crónica (Fibromialgia). Alteraciones psiquiátricas (Depresión mayor).
- Exista una **causa comprobada para la ↓ A** como: Edad; Ooforectomía bilateral; Enf. Suprarrenal - Hipot. - Hipof. O el uso de ciertos medicamentos (corticoides, ACO).

Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S. *Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification and assessment* ". Fertility and Sterility 2002;77:660.

TA-INDICACIONES - Síndrome IA -

4

Síntomas de IA

- Fatiga y cansancio inexplicable persistente
- Pérdida de la sensación de bienestar
- ↓ **libido y del placer sexual**
- Ausencia de motivación
- ↓ de masa y la F. muscular
- Cambios en la memoria y función cognitiva

Signos de IA

- Pérdida de vello púbico
- Osteopenia / Osteoporosis

SeDIM Volumen2. Córdoba 2003. Andrógenos y menopausia.

TA - INDICACIONES - Síndrome IA -

5

- Los niveles de Testosterona Libre (ToL) son bajos.
¿Qué determinación bioquímica refleja mejor el estado androgénico de la mujer?

Los niveles séricos de ToL/ ToB son los que mejor reflejan el estado androgénico de la mujer

Pero ...NO existe consenso respecto del cuadro bioquímico.!!!

¿Porque?

IA: NO es posible establecer un valor de corte que defina la existencia de IA ***

6

➤ **Medición clínica de los niveles circulantes de Testosterona en las mujeres es poco fiable. !!!**

➤ **Los dosajes de ToT y ToL x kits comerciales → No han sido considerados como válidos, por lo que el diagnóstico bioquímico *per se*, no es suficiente para confirmar la IA.**

2º Consenso Argentino sobre Patologías Endocrinológicas.
Buenos Aires, Agosto 2007,

En cambio, dosaje de S-DHEA

7

por su larga vida media

por no presentar ritmo circadiano

→ es muy útil para el Dg de IA

Suprarrenal

TA: Síndrome de IA *

8

El s
conf
sier

Las pruebas de Laboratorio de los niveles de To sólo debe utilizarse para controlar los niveles suprafisiológicas, antes y durante la terapia, no para diagnosticar la insuficiencia de To. !!!

ede
nico,
ado

disminución de la libido y del placer sexual.

IA - Causas -

9

Aging

- **Edad:** La ↓ A es **edad dependiente**. Las A **declinan con la edad y no con la menopausia natural**. El ovario continúa produciendo andrógenos durante 10 años post menopausia.

I. O.

- **Insuficiencia Ovárica:** Cx: Ooforectomía bilat, FOP, Qt, Rt.

I.A

- **Insuficiencia Adrenal**

Ttos

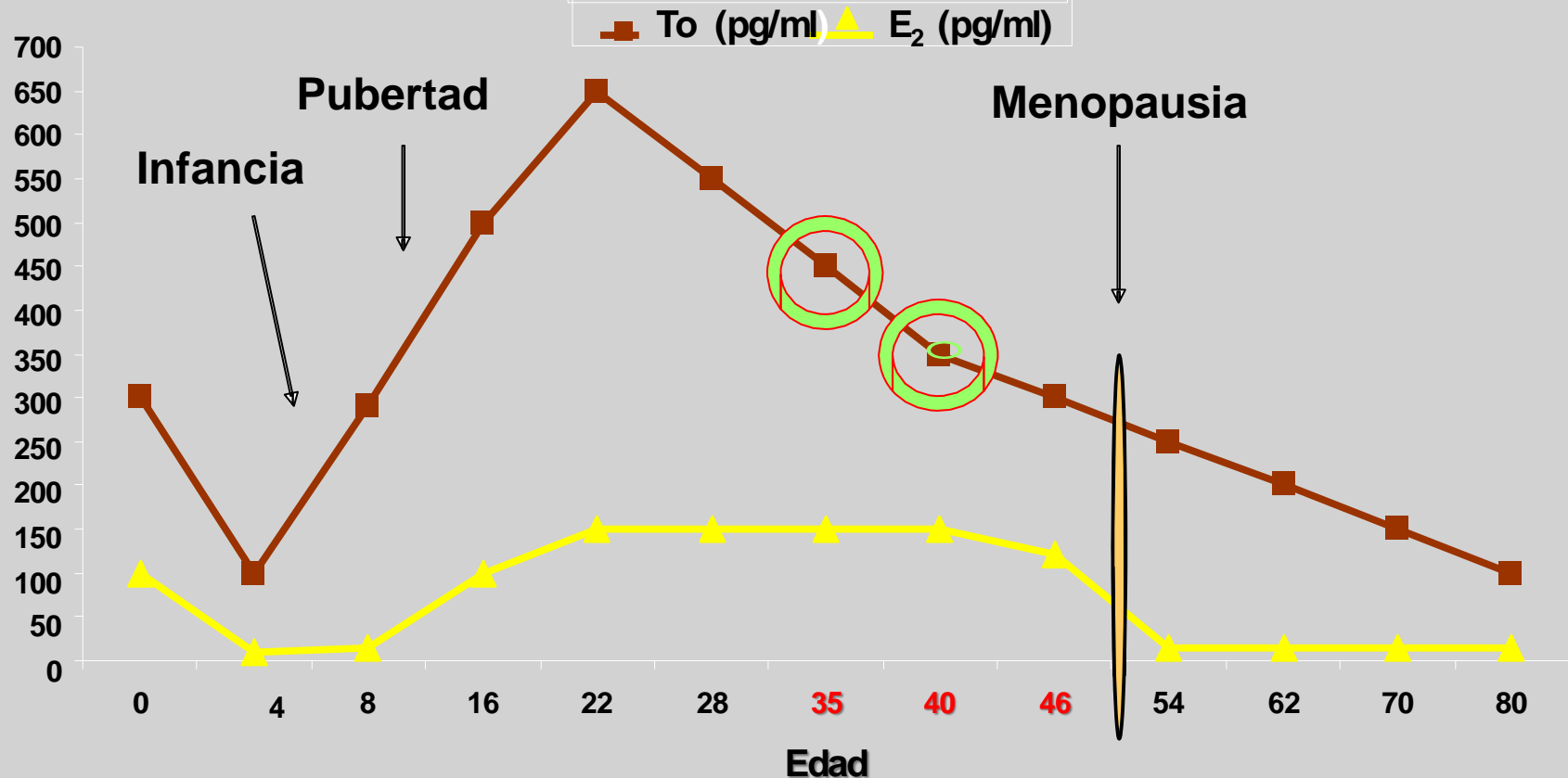
- **Supresión exógena de andrógenos:** corticoides, ACO, THM, antiandrógenos, GnRH.

Otras

- **Otras Causas:** AN, AR, Lupus, SIDA.

Andrógenos: Tasa de Declinación "edad dependiente"

10



No se asocia con la menopausia natural

Andrógenos: fuentes de prod. en la Mujer

	S-DHEA	Ovarios	Suprarrenal	Conv.Perif .
Premenopausia		0 %	90%	10%
Postmenopausia		0 %	90%	10%
DHEA				
Premenopausia		10%	60%	30%
Postmenopausia		10%	60%	30%
Androstenediona				
Premenopausia		40%	50%	10%
Postmenopausia		20%	70%	10%
Testosterona				
Premenopausia		25%	25%	50%
Postmenopausia		50%	10%	40%

INDICACIONES TA:

12



NAMS

THE NORTH AMERICAN
MENOPAUSE SOCIETY

North American Menopausal Society: Position Statement of NAMS. *Menopause* 2005; 12 (5):496-511.

Tratar con Andrógenos:

- La **evidencia** publicada de EAC, aunque **limitada**, indica que la **To Exógena** → tiene un **efecto positivo** sobre la **Función Sexual** (Deseo, Excitación y Resp. Orgásmica) en **MPM** (Mp. espontánea o inducida quirúrg).
- Los datos son **insuficientes** para apoyar la recomendación de **Uso de To** para cualquier otra indicación: preservación o ↑ **DMO**, ↑ **masa corporal magra**, o mejorar el **bienestar general**.
- **Hirsutismo y acné** → **ef. Adversos** asociados con la **Terapia de To**, pero los riesgos reales no están bien definidos.
- Hay **pocos datos** sobre la **seguridad y eficacia** de la **Tpia de To** durante **> 6 meses**.
- Clínicamente **ensayos de laboratorio disponibles**, no detectan con **precisión** las **concentraciones de To** en los valores que se encuentran típicamente en las **Muj**, y ningún nivel de **To** ha sido claramente vinculado a un **Síndrome clínico de Hipoandrogenismo** o **Insuficiencia de To**.

POSICIÓN NAMS - *

13



Nams:

No existe una relación precisa entre los niveles circulantes de T_o y la función sexual femenina.

NAMS Position Statement. Menopause 2005;12:497-511 Clinical Practice Guideline. JCEM 2006;91:3697-3710

T.A.: POSICIÓN DE LA IMS. *



14

INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY

THE SOCIETY FOR THE STUDY OF ALL ASPECTS OF THE CLIMACTERIC IN MEN AND WOMEN

Position Statement **Menopause and aging, quality of life and sexuality**
IMS EXPERT WORKSHOP 1-4 December 2006, Pisa, Italy Edited by
A. R. Genazzani, M. Gambacciani and T. Simoncini .
Climateric 2007; 10:88-96.

- **En las mujeres posmenopáusicas con Deseo Sexual Hipoactivo (DSH), la To administrada por parche transdérmico (300 mg/día) → ↑ deseo, el N° de eventos sexuales satisfactorios y la Func. Sex.**
- **La terapia con To a esta dosis se asocia con un ↓ riesgo de Ef. 2º**
- **No hay datos indican un ↑ del riesgo de Ca Mama, ECV o efectos perjudiciales del endometrio hasta la fecha.**

T.A.: POSICIÓN DE LA IMS.

15

Position Statement Menopause and aging, quality of life and sexuality
IMS EXPERT WORKSHOP 1-4 n Statement December 2006, Pisa, Italy.

Edited

A. R. Genazzani, M. Gambacciani and T. Simoncini .

CLIMATERIC 2007; 10:88-96.

En las mujeres, **los niveles de To sérica y ToL ↓ progresivam con la edad**, independientemente de la ocurrencia de la transición menopáusica.

Niveles bajos de To y bajo deseo sexual NO están correlacionados, aunque **la medición** clínica de los **niveles circulantes de testosterona en las mujeres sigue siendo poco fiable.**

No hay relación entre la To total / libre, el bienestar y la función cognitiva.

T.A.: POSICIÓN DE LA IMS. *



16

INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY

THE SOCIETY FOR THE STUDY OF ALL ASPECTS OF THE CLIMACTERIC IN MEN AND WOMEN

Position Statement Menopause and aging, quality of life and sexuality
IMS **EXPERT WORKSHOP 1-4 December 2006**, Pisa, Italy Edited by
A. R. Genazzani, M. Gambacciani and T. Simoncini .
CLIMATERIC 2007; 10:88-96.

- **La tibolona** es un tratamiento integral, control de los síntomas climatéricos y mejorar la calidad de vida, así como también **mejorar la función sexual en mujeres postmenopáusicas**.
- **La tibolona mejora la función sexual y el deseo**, especialm. la **excitación y la satisfacción**, con más eficacia que transdérmico de E2/P.
- **La tibolona** tiene efectos androgénicos indirectos → x ↓ **niveles SHBG** y ↑ **los niveles séricos de To L**.

INDICACIONES TA: POSICIÓN DE LA IMS.



INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY

THE SOCIETY FOR THE STUDY OF ALL ASPECTS OF THE CLIMACTERIC IN MEN AND WOMEN

Principios para la TA:

- La terapia de reemplazo con andrógenos debe reservarse para **aquellas mujeres con síntomas y signos clínicos de insuficiencia androgénica.**
- Esta terapia de reemplazo androgénico **ofrece beneficio significativo en mujeres con ooforectomía bilateral o fallo adrenal**, particularmente en su **función sexual y la calidad de vida.**

Updated IMS Recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. IMS. Climacteric 2011;14:302-20.

ANDRÓGENOS EN EL CLIMATERIO

18

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.

Consenso 2014 - Uso Terapéutico de los A. *

Participantes: Un grupo de trabajo formado por Expertos designados por la **Sociedad de Endocrinología, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), la Sociedad Europea de Endocrinología (ESE), y la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS).**

Objetivo: Actualizar las guías prácticas para el uso terapéutico de los andrógenos en mujeres.

Androgen Therapy in Women: A Reappraisal: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Margaret E. Wierman, Wiebke Arlt, Rosemary Basson, Susan R. Davis,
Karen K. Miller, Mohammad H. Murad, William Rosner, and Nanette Santoro*

Resumen de las Recomendaciones:

NO RECOMIENDAN !!! Generalizar el Tratamiento de Testosterona (To) o DHEA.

- **NO RECOMIENDAN** el uso generalizado de To para las **sgtes indicaciones**: Disfunción sexual (**a excepción del Trastorno de Deseo Sexual Hipoactivo (TDSH)**). Alteraciones de las funciones cognitiva, cardiovascular y metabólica. Salud ósea. Bienestar general: calidad de vida. Dado que **NO** hay indicaciones claras para estos usos, y se carece de pruebas de seguridad a largo plazo.
- **NO RECOMIENDAN** el uso rutinario de DHEA, debido a que hay datos limitados respecto a su eficacia y seguridad en mujeres normales, y en mujeres que presentan insuficiencia suprarrenal.

Terapia Androgénica en la mujer: Una Reevaluación. Guía de Práctica Clínica de la Sociedad de Endocrinología.

SÍ RECOMIENDAN:!!!!

Tratamiento a corto plazo con To para las Mujeres con Disfunción Sexual: Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo (TDSH).

- Sugieren Tto de 3 a 6 meses, con una dosis de To para mujeres post menopáusicas, adecuadamente diagnosticadas.
- Recomiendan medir los niveles de To, al inicio y después de 3 a 6 semanas de Tto.
- Sugieren revisar los niveles de To cada 6 meses, para vigilar signos de exceso de andrógenos.
- Sugieren la suspensión del Tto en aquellas mujeres que no han respondido al mismo al cabo de los 6 meses.
- No hay datos de seguridad y eficacia para el Tto con To más de 24 meses.

- Terapia Androgénica -

22

*¿Qué Andrógenos
indicamos?
Tipo / Dosis?*

La preparación androgénica "ideal" debería cumplir los siguientes requisitos:

23

Ser fácil de administrar

Evitar el 1° paso hepático → < impacto metabólico y toxicidad hepática

Proporcionar concentraciones plasmáticas de A. en el rango normal para el grupo etario.

***North American Menopausal Society: position statement of NAMS
Menopause 2005; 12 (5):496-511***

- Terapia Androgénica -

24

TA → Dosis: Hay 3 rangos de dosis que pueden ser utilizadas:

Fisiológicas

Suprafisiológicas (de uso habitual)

Supra-suprafisiológicas (atletas)

Andrógenos acciones generales

25



Neuroprotección + humor , bienestar, y función sexual (DHEA antidepresivo)

CVC: vasodilatación- poliglobulia- + función endotelial (Ox Nítrico)

Mama: efecto antiproliferativo

Endometrio: Testosterona ?. Neutro DHEA

Trofismo vaginal: estimulantes

⊖ la pérdida de MO y fracturas > a Estrógenos

Inmunomodulador: DHEA

Piel: aumentan la secreción sebácea e hidratación

Terapia Androgénica y Ca Mama

26

- El tejido mamario normal y aún el de **cáncer mamario** contienen **Receptores Androgénicos**, que están co-expresados con los R. de E_2 y P_4 .
- La grasa mamaria periglandular contiene actividad aromatasa que, podría transformar T_o en E_2 , estimulando potencialmente el tejido glandular mamario.
- Somboonporn y Davis resumen la acción de los **andrógenos** como **Antiproliferativos.!!** → **inhibidores de la proliferación mediada por estrógenos en las células de cáncer de mama y, además, postulan que los andrógenos estimularían la apoptosis de estas células.** (Somboonporn W, Davis SR. Testosterone effects on the breast: Implications for testosterone therapy for women. *Endocr Rev* 2004;25:374-88)
- El Estudio de las Enfermeras → reveló un RR de Cáncer Mamario de 1.77 en las mujeres que usaron estrógenos asociados a T_o , comparación con las no usuarias. **Este RR es > que el ocasionado por el uso de E. sólo (1.15), pero no diferente del uso de E. asociado a Progestágenos (1.58).**
- A pesar de esta información, la mayoría de los trabajos publicados sostienen que el uso de T_o no aumenta el riesgo de cáncer de mama !!! y, aún, podría realmente reducir el riesgo al antagonizar los efectos de los estrógenos sobre el tejido **mamario.** (Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA. Safety and efficacy of testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: A randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005;165: 1582-9

Terapia Androgénica y Endometrio

27

Efectos sobre Endometrio.!!!:

Las dosis farmacológicas de andrógenos se asocian con estimulación endometrial en tratamientos que utilizan conjuntamente estrógenos.

Sin embargo, 53 mujeres que recibieron E./Prog. después de la menopausia natural, enroladas en un protocolo doble ciego, randomizado y cruzado con To transdérmica versus placebo por 3 meses, no mostraron diferencias significativas en el grosor endometrial.

Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA. Safety and efficacy of testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: A randomized, placebo-controlled trial. Arch Intern Med 2005;165: 1582-9

- Terapia Androgénica - To -

28

La siguiente tabla muestra las características farmacocinéticas de los diferentes preparados de To; sin embargo, cabe aclarar que **Ninguna de estas preparaciones está aprobada oficialmente para su uso en la mujer**

Androgenoterapia en la mujer. Leiderman S. Fernández G. SAEGRE. 2009.

- Terapia Androgénica - To -

29

Preparación	Vía	Comentarios
<i>Metiltestosterona</i>	Oral	Vida $\frac{1}{2}$ corta. Se requieren dosis diarias. Se absorbe rápidam. y declina rápidam. x eso no correlaciona bien con To plasmática.
<i>Implantes de To</i>	Subcutánea	Acción prolongada. Induce niveles suprafisiológicos de To, aún en bd. Se inserta cada 4-6 meses.
<i>Parches de To</i>	Transd	Es la To de farmacocinética más favorable. Se aplica 2 veces por semana
<i>Gel de To</i>	Percut.	De absorción irregular, sin dosis adecuadas para uso en la mujer hasta la fecha. Mala correlación sérica.

Terapia Androgénica - To - Dosis sugeridas para la mujer.

30

<i>Vía de adm./ Compuesto</i>	<i>Dosis</i>	<i>Frecuencia</i>
<i>Oral</i>		
Metiltestosterona	1,25-2,5 mg Diaria	en 3 tomas
Undecanoato T 40 mg (Arg)	20-40	en 3 tomas
DHEA(Arg. Receta magistral)	25-50 mg Diaria	
<i>Transdérmico</i>		
Parches T	150-300 mg	2 por semana
Gel T 1% regla dosif.	3-10 mg	Diaria
Gel 1% Sobres de 50 mg (Arg)	3-10 mg	Diaria
Gel 1% en pulso 12,5 mg (Arg). NO	3-10 mg	Diaria
<i>Subcutánea</i>		
Implantes Subc. T depósito	50mg	3-6 meses
<i>Inyección IM</i>		
Undecanoato nandrolona	25-50 mg	6-12 semanas
Mezcla de ésteres T	50-100 mg	4-6 semanas
Enantato T	25-50 mg	4-6 semanas
DHEA 200 mg (E + Prasterona)	100-200 mg	4-6 semanas

- TIBOLONA -

31

Esteroides sintéticos con efectos tejido-específicos a través de una acción dual:



Unión a Receptores

- ❖ Estrógenicos
- ❖ Andrógenicos
- ❖ Progestacionales



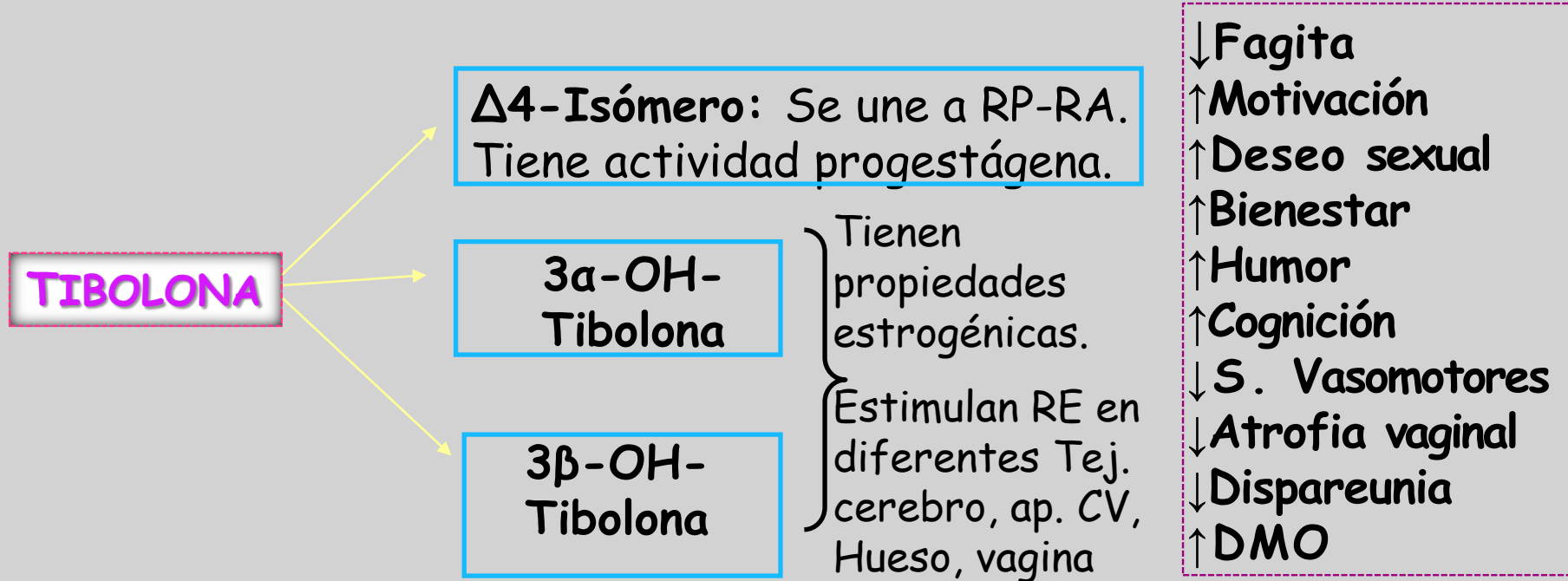
Modulación enzimática intracrina

NUEVA CLASIFICACIÓN PRESENTADA en EMAS 2003 → **STEAR:** Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator. Regulador Tisular Selectivo de la Actividad Estrogénica.

CONVERSIÓN METABÓLICA DE LA TIBOLONA

32

Tibolona se convierte en sus 3 metabolitos activos, con diferentes capacidad para unirse a distintos receptores.



- Terapia Androgénica - DHEA -

33

- A pesar de la existencia de preparados de venta libre que contienen DHEA no asociado a otras hormonas, en la actualidad ninguna preparación cumple con los requisitos estándares de la "Good Pharmaceutical Practice". (GPP).
- En EE.UU → la DHEA se vende sin prescripción, como "suplemento dietario". Inconveniente: su elaboración NO es controlada oficialmente (las concentraciones muestran una amplia variabilidad).
- En Argentina la DHEA se prescribe como "receta magistral. Y hay 2 medicamentos autorizados como "enegizantes" en dosis de 5 mg y 20 mg.

Uso de DHEA

34



R. Genazzani, N. Pluchinob. *Climacteric* 2015, Vol. 18, N° 5. October. INVITED EDITOR
DHEA replacement for postmenopausal women: have we been looking in the right direction?

Estudios transversales sugieren que los niveles más bajos se asocian con insuficiencia cardiovascular, deterioro cognitivo y deterioro sexual en las mujeres. Los **ensayos clínicos de reemplazo con DHEA por vía oral, no han demostrado beneficios.**

Sin embargo, la evidencia actual es demasiado imprecisa para extraer conclusiones definitivas

Terapia Androgénica

35

Vía Transdérmica parece ser la **más efectiva** para la **administración de To**

300 mcg/24 horas parche transdérmico

TA Vía Transdérmica - Parches -

36



- Terapia Androgénica -

37

Contraindicaciones

- ECV- HTA- Antecedentes de TEV
- Poliglobulia
- Dislipidemias no corregidas
- Cáncer de mama
- Cáncer de ovario
- Hepatopatías

Efectos Adversos

- Acné, seborrea, hirsutismo virilización
- Retención hídrica
- ↑ peso
- Policitemia
- Daño hepático H
- Hostilidad
- ↓ HDL

Andrógenos Conclusiones

38

- Los andrógenos cumplen importantes funciones fisiológicas en la mujer, sin embargo, en general son considerados como un elemento "nocivo" sobre la belleza y salud femeninas.
- Aunque cumplen importantes roles, y en la posmenopausia constituyen el principal sustrato a partir del cual se sintetizan los estrógenos, los escasos o antiguos conocimientos sobre el rol de los andrógenos en la mujer, son uno de los problemas para optimizar el Dg y Tto.
- El síndrome de IA difícil de caracterizar.

Andrógenos Conclusiones

39

➤ **Controversia en los estudios RDCC:**

- tamaño muestra insuficiente
- Insuficiente seguimiento a largo plazo.

➤ Faltan en nuestro país productos de calidad que cumplen con las recomendaciones de la OMS

➤ El Tratamiento

➤ **DHEA:** Su preparación no cumple con las normas de los preparados farmacéuticos y resulta incierta su biodisponibilidad.

➤ Seguimos en la búsqueda para optimizar el tratamiento del déficit androgénico en la mujer y brindarle así más opciones para mejorar su calidad de vida.

Muchas Gracias por su atención. !!!

