

Insuficiencia androgénica y disfunciones sexuales femeninas en mujeres pre y posmenopáusicas

Trastornos del deseo sexual y trastorno de la excitación sexual en mujeres pre y posmenopáusicas y la insuficiencia de andrógenos

Uso clínico de los andrógenos en mujeres con disfunciones sexuales

J. Díaz Morfa

Psiquiatra-Psicoterapeuta. Presidente de la Asociación Española de Sexología Clínica (AESC). Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia de andrógenos en las mujeres es un tema que la comunidad médica ha tardado en aceptar. Esto se ha atribuido parcialmente al hecho de que uno de los síntomas más comunes es la disminución del deseo sexual, una queja sexual que ha estado asociada a problemas psicológicos, como el estrés o la depresión, o a conflictos en las relaciones de pareja.

Lo cierto es que la primera publicación donde se relacionaba la disminución de testosterona con la reducción del deseo sexual proviene de 1959 (Waxenberg et al, 1959), y el hecho de que los andrógenos desempeñen un papel en el impulso sexual femenino desde hace 60 años (Greenblatt, 1942).

La función sexual normal implica un juego complejo entre diferentes factores hormonales, psicológicos y físicos, y la función sexual satisfactoria está basada en una evaluación realizada por el individuo en el contexto de sus propias expectativas y deseos personales. Esto último se encuentra influido por el entorno social del individuo, por sus conocimientos personales, por sus experiencias pasadas, por las expectativas actuales y por factores culturales, de modo que el significado de la sexualidad humana va mucho más allá de los aspectos puramente biológicos.

PUBERTAD ADRENAL Y ATRACCIÓN SEXUAL

Por “atracción sexual” se entiende el estado subjetivo, en la persona adulta, de sentimientos de deseo o fantasías acerca de otra persona, conocida o imaginada, que pueden o no conducir a la intimidad sexual con otra persona. La definición marca la experiencia adulta como madura y separa el estado subjetivo de la conducta sexual real que podría resultar de esto.

La “atracción sexual” sigue al inicio de la pubertad adrenal, denominada adrenarquía, precipitando el desarrollo de la atracción hacia otros aproximadamente a la edad de 10 años (Herdt y McClintock, 2000).

La inferencia de que la atracción sexual –así indicada por la atracción romántica y erótica íntima hacia otro– llega a ser estable y recordable a la edad de los 10 años fue previamente formulada por McClintock y Herdt (1996). En un estudio de adolescentes gays y lesbianas autoidentificados en Chicago, Herdt y Boxer (1993) habían observado que la edad significativa de la primera conciencia de atracción fue entre los 9,5 y los 10 años para los chicos y las chicas, respectivamente. Como resultado de esto, McClintock y Herdt revisaron la evidencia para descubrir patrones similares en otros estudios. Se argumentó que los niños americanos típicamente llegan a ser conscientes de una nueva forma de pensamiento sexual acerca de sus cuerpos, imagen corporal, papeles de género y relaciones emocionales e íntimas con sus compañeros de juegos entre el cuarto y quinto grado de la escolarización (p. ej., una gama de edad cronológica normativa de 9-11 años, para la mayoría de cuarto y quinto grados). Los estudios sobre el tipo

Correspondencia: Dr. J. Díaz Morfa.
Psiquiatra-Psicoterapeuta. Presidente de la Asociación Española de Sexología Clínica (AESC).
Santa Cruz de Marcenado, 12. 1.º 5.ª. 28015 Madrid.
Correo electrónico: josediazmorfa@apdo.com

de sexo en las relaciones de juego, y la popularidad entre los niños, también apoyan la importancia de estos cambios sexuales y de género alrededor del cuarto grado (Moller et al, 1992).

El concepto de “pubertad” todavía es ampliamente entendido en las mentes de muchos investigadores y del público como “adolescencia” o como cambios morfológicos –incorrectamente catalogados como cambios sexuales “secundarios”– (Money y Ehrhardt, 1972) de la adolescencia. En modelos anteriores de la psicología sexual del desarrollo, la gonadarquía fue típicamente entendida como un tipo de fuerza interna que cambiaba la atracción en acción sexual, culminando en la secuela del desarrollo de la sexualidad adulta, especialmente en la reproducción. Sin embargo, la “pubertad” biopsicosocial debe ser ampliada para englobar dos distintos procesos secuenciales de la pubertad; la pubertad adrenal seguida de la pubertad gonadal, cada una de las cuales es independiente, pero procesada temporalmente por mecanismos diferentes del desarrollo (McClintock et al, 1998; Hopper, 1975; Korth-Schutz, 1989). Más que entender la atracción sexual como siguiendo la gonadarquía, este modelo conceptualiza la subjetividad de la atracción como una secuencia más larga de los desarrollos que “comienza endocrinológicamente a la edad de 6 años, como promedio” (McClintock et al, 1998).

Tradicionalmente, en la población en general, las gónadas son entendidas como la causa de la pubertad gonadal, anticipando la reproducción, en la actualidad alrededor de los 10,75 años de edad para las mujeres (McClintock et al, 1998). Money y Lewis (1990) encuentran que, para los varones, la evidencia visible de la pubertad gonadal es el aumento de los testículos, el escroto y el pene, cambios que comienzan a la edad promedio de 11,5 años. La eyaculación y las emisiones nocturnas de esperma viable completan el proceso. Sin embargo, estos cambios pueden comenzar tan temprano como a los 9 años, y tan tarde como a los 15 años, y todavía ser considerados dentro de la gama normal. La duración del proceso característica es de 2-4,5 años hasta su finalización, que culmina en la consecución de la altura adulta y la distribución del bello púbico. Para las mujeres, los cambios visibles e invisibles comienzan a la edad de 9-13 años, con el crecimiento acompañado del bello púbico y el crecimiento del pecho. La edad promedio del aumento súbito del crecimiento es justo después de los 12 años, con el promedio de la primera ovulación y menstruación, que ocurre entre los 13 y los 13,5 años, con una variación de los 11,5-15,5 años. El proceso de la mujer puede durar sólo 1,5 años o tanto tiempo como 6 años.

Entre las edades de 5 y 15 años, las hormonas del desarrollo del niño cambian e influyen tanto el desarrollo físico como psicológico (interpersonal e intrapsíquico).

Ambos géneros comienzan el desarrollo neonatal con valores adultos de testosterona y estrógeno. Sin embargo, las concentraciones de hormona sexual comienzan a descender y permanecen disminuidas hasta la maduración de las glándulas adrenales, por ejemplo, a las edades de 6-8 años (McClintock y Herdt, 1996; McClintock et al, 1998). La actividad adrenal y la producción de hormonas comienza a incrementarse exponencialmente hasta que llega a los límites inferiores adultos alrededor de los 10 años, alcanzando entonces la meseta, tanto en los chicos como en las chicas. Los andrógenos liberados durante la preadolescencia continúan elevándose desde la secreción de la glándula adrenal hasta las edades de 12 y 13 años, cuando la maduración de las gónadas continúa para aumentar la producción de andrógeno.

Los niños/as entre las edades de 6 a 8 comienzan a experimentar un incremento de la función adrenal. Las glándulas adrenales (específicamente el córtex adrenal) segregan bajas concentraciones de andrógenos (típicamente identificados como hormonas sexuales masculinas), en primer lugar de dehidroepiandrosterona (DHEA). El andrógeno específico liberado por las glándulas adrenales se encuentra en las mismas vías metabólicas que la testosterona y el estrógeno. No hay diferencias de sexo en la tasa o inicio, aunque la tasa de conversión puede variar entre sexos, hasta el comienzo de la gonadarquía. Los valores de estas hormonas comienzan a ascender constantemente hasta que se alcanzan los valores de adulto de DHEA, a la edad de 12 años para las chicas y los 13 años para los chicos, respectivamente. A los 10 años de edad, alcanzan el límite inferior de los adultos. Aunque estos valores son bajos comparados con los de los adultos normales, muchas veces (10-20) son los que presentan los niños más pequeños. Más aún, aunque los valores hormonales requeridos para un efecto organizativo (a largo plazo, permanente) son desconocidos, a esta edad se producen cambios en el cerebro que son indicativos de la proliferación y escultura neuronal; se produce una sobreproducción de neuronas seguida de una pérdida selectiva, presumiblemente de conexiones no funcionales, que “esculpen” las redes neuronales del córtex (Blumenthal et al, 1999). Los valores experimentados entre las edades de 6 y 10 años se encuentran dentro de la gama de activación (a corto plazo, temporalmente). Así, es muy probable que los valores de hormonas secretados durante estas gamas de edades tengan una influencia significativa en los cerebros preadolescentes.

Algo antes de la pubertad se produce una transformación del cuerpo del niño/a y de la psique que se dirige a la excitación sexual. ¿Cuál podría ser el precursor biológico –porque se puede presuponer otros precursores psicológicos– de este desarrollo? La adrenarquia es el mejor candidato para la conceptualización del desarrollo de la

atracción en este modelo hipotético. Además de los factores ya señalados, cuatro influencias del desarrollo adicionales estimulan el desarrollo de la atracción: *a)* las glándulas suprarrenales liberan hormonas que ya han sido identificadas como relevantes en los adultos para la atracción sexual; *b)* no parece haber una diferencia significativa de edad en el desarrollo de la pubertad adrenal para chicas y chicos; *c)* las mismas hormonas continúan elevando su concentración durante la gonadarquía. Si las gónadas constituyen la estructura para la “imprimación” biológica en el desarrollo de la atracción sexual, entonces intuitivamente resulta que las mismas hormonas en edades más tempranas tienen un efecto similar, y *d)* la DHEA es la hormona sexual liberada en primer lugar por las glándulas suprarrenales. Sólo hay dos pasos metabólicos que se separan de la testosterona, pero otros tres pasos que se alejan del estradiol –las principales hormonas sexuales adultas–. Se postula que estos cambios hormonales estimulan la conciencia del cuerpo y las sensaciones cuando se interactúa con otros, intensificando las percepciones de la atracción sexual y/o romántica y sus indicios antes de la pubertad gonadal (McClintock y Herdt, 1996). Eventualmente, estas subjetividades del desarrollo tienen la suficiente fuerza como para llegar a ser recordables en la experiencia del niño.

RESPUESTA SEXUAL HUMANA

Riley (1996, 1997) hace una diferenciación entre lo que él llama impulso sexual, que describe “como una fuerza biológica que hace que una persona busque o acepte una conducta sexual de cualquier naturaleza, y el deseo sexual, por otro lado, que es una forma de focalizar el impulso sexual. Si una persona presenta una pérdida de su deseo sexual hacia un compañero, pero necesita masturbarse o puede experimentar fantasías sexuales, entonces tiene intacto su impulso sexual. Si esta paciente con pérdida del deseo sexual, además, nunca siente necesidad de ninguna forma de contacto sexual, entonces tiene un trastorno de su impulso sexual. Por tanto, etiológicamente, el trastorno del deseo sexual no puede ser orgánico. Por otro lado, tanto los factores orgánicos como psicológicos deben tenerse en cuenta en la posible etiología del trastorno del impulso sexual”.

La evolución del ciclo de respuesta sexual humana

El modelo unisexual, de cuatro fases, progresivamente secuenciado, lineal, EMOR (excitación, meseta, orgasmo y resolución) del ciclo de respuesta sexual humana fue enteramente desarrollado por Master y Johnson

(1966). El modelo, aunque didácticamente resultaba muy útil, estaba abierto a la crítica sobre varios puntos. Robinson (1976) argumentó de manera convincente que la denominada fase de meseta (M) estaba mal llamada, ya que es poco más que una fase de excitación tardía (E). Esto redujo las fases del modelo a tres: EOR.

La adición de una fase de deseo

Una debilidad adicional estaba en su foco sobre la función física, ignorando virtualmente lo psicológico, lo que quedaba ejemplificado en la falta de una fase donde ocurriese la necesidad de iniciar o participar en la excitación sexual. Pocas personas cambian de manera inmediata desde una ausencia completa de excitación sexual hasta tal excitación *per se*. Se propuso que la denominada fase de deseo (D) ocurre antes de la fase de excitación. Esto fue propuesto por Kaplan (1979), basándose principalmente en pacientes de su clínica de New York. Esta autora observó que varios pacientes, especialmente las mujeres, sufrían de una falta completa de deseo sexual incluso por sus otros significantes, y que simplemente no habían deseado emprender la actividad sexual. Kaplan argumentó que esto era diferente de la experiencia normal en la vida, así que debería haber una fase antes de la excitación sexual donde las personas sentían deseo para experimentar la estimulación sexual, bien con otro o por sí mismos (Kaplan, 1979). La evolución de este modelo DEOR fue ampliamente aceptado. El problema con el prefijo simple de esta fase D a las fases EOR es que existían claras evidencias procedentes de encuestas realizadas a poblaciones no clínicas de mujeres que indicaban que un 30% de mujeres orgásmicas, sexualmente experimentadas, nunca habían experimentado deseo sexual espontáneo (Garde y Lunde, 1980; Michael, Gagnon, Laumann y Kolata, 1994). Por tanto, está claro que existía una gran minoría de mujeres que no tuvieron una fase de deseo sexual espontáneo. Esto no parece ser el caso de los varones. Una reciente encuesta de una muestra estadísticamente válida de varones y mujeres americanos (Michael et al, 1994) reveló que un 33% de mujeres no estaban interesadas en el sexo, frente a sólo un 16,5% de los varones; el 20% de las mujeres afirmó que el sexo no les proporcionaba placer, frente a sólo el 10% de los varones que informaron que el sexo no era placentero. Además, en un estudio de mujeres estudiantes universitarias americanas (n = 86), el 97% con edades de 25 años o más, informaron que se comprometían en la conducta sexual sin deseo (Beck, Bozman y Qualtrough, 1991). La centralidad de una fase de deseo espontáneo para el modelo de respuesta sexual femenina es así más cuestionable que para los varones. En muchas mujeres, y más en relaciones prolonga-

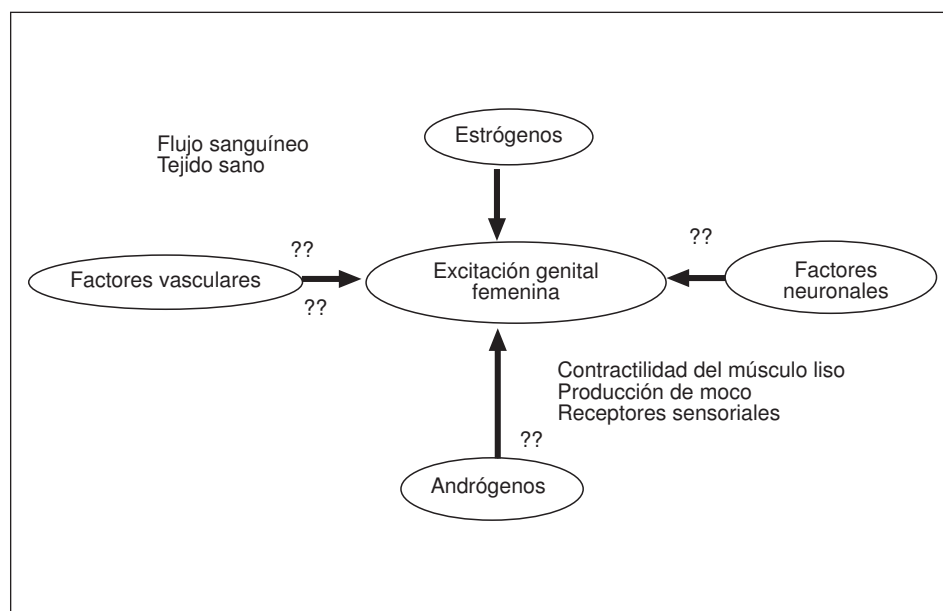


Fig. 1. Factores fisiológicos que modulan la excitación genital femenina.

das, en primer lugar aparece la excitación, seguida de la fase de deseo, mientras que en otras surge antes el deseo y posteriormente entran en la fase de excitación. La falta de deseo sexual espontáneo en un tercio de las mujeres no clínicas indica que la fase de D debe escindirse en D1 (la activación –endógena– espontánea del deseo) y D2 (deseo activado por la excitación sexual durante la fase E). Los intentos por vincular la fase D1 con la reproducción en estudios monitorizados sobre el ciclo menstrual revelaron un pico de D1 justo antes o en la ovulación, pero su fiabilidad fue criticada a causa de la escasa identificación del momento de la ovulación.

De hecho, el modelo trifásico de Kaplan (deseo-excitación-orgasmo) ha sido, por lo dicho anteriormente, cuestionado. Basson (2000) presentó un modelo en el que una mujer podía establecer o ser receptiva a una conducta sexual debido a otros factores diferentes del deseo, como sentimientos de proximidad, apego, compromiso, amor, afecto y aceptación, que podían desencadenar la excitación, lo cual podía, a su vez, dar paso al deseo y al orgasmo.

La excitación sexual inicia el incremento del flujo sanguíneo genital, conduciendo a la formación de un trasudado neurogénico que lubrica la vagina, mediando parcialmente su acidez e incrementando su tensión de oxigenación. Todas estas características incrementan la función y supervivencia de los espermatozoides. El orgasmo ocurre con las contracciones vaginales y uterinas (Levin, 2002). Son diferentes los factores que influyen en la excitación sexual femenina, que se manifiestan por la lubricación vaginal, otras respuestas somáticas (aumento del diámetro y longitud del canal vaginal, del

cuerpo cavernoso del clítoris, etc.) y la sensación subjetiva de placer (fig. 1).

PREVALENCIA DE LAS DISFUNCIONES SEXUALES FEMENINAS

El número de mujeres que presentan una disminución del deseo sexual se ha incrementado en las últimas dos décadas, y es la queja más frecuente entre las mujeres que acuden a terapia sexual. Aunque es un problema sexual frecuente, el deseo sexual hipoactivo es un problema complejo de evaluar y tratar y, en general, se han informado de resultados a largo plazo no muy satisfactorios. Una razón de esto es que la comprensión de la fisiología del deseo sexual normal y de los factores psicológicos que influyen en él es todavía escasa, e incluso se podría decir que la terminología es aún confusa (Bancroft, et al, 2001; Basson, 2002).

Laumann et al (1999) informaron que la proporción de mujeres americanas entre los 18 y 59 años con disfunciones sexuales era del 43%. El porcentaje de mujeres, categorizadas por edad, educación y sustrato étnico, que se quejaban de disminución del deseo sexual en las diferentes categorías oscilaba entre un 22 y un 44%, con una media del 32%. Esto supone que alrededor de 10.000.000 de mujeres en los EE.UU. padecen un trastorno del deseo sexual.

Segraves y Segraves (1991) informaron que el 41% de su muestra de mujeres que presentaban deseo sexual hipoactivo tenían al menos otro trastorno sexual concomitante, generalmente trastorno de la excitación sexual

y disfunción orgásmica. En el estudio de Laumann (1999), la prevalencia del trastorno de la excitación sexual femenina fue del 14%.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ALGUNAS DISFUNCIONES SEXUALES FEMENINAS

El DSM-IV-TR define el deseo sexual hipoactivo según los siguientes criterios:

Criterios para el diagnóstico de F52.0 Deseo sexual hipoactivo [302.71]

A. Disminución (o ausencia) de fantasías y deseos de actividad sexual de forma persistente o recurrente. El juicio de deficiencia o ausencia debe ser efectuado por el clínico, teniendo en cuenta factores que, como la edad, el sexo y el contexto de la vida del individuo, afectan a la actividad sexual.

B. El trastorno provoca malestar acusado o dificultades de relación interpersonal.

C. El trastorno sexual no se explica mejor por la presencia de otro trastorno del eje I (excepto otra disfunción sexual) y no se debe exclusivamente a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., drogas, fármacos) o a una enfermedad médica.

Especificar tipo:

- De toda la vida.
- Adquirido.

Especificar tipo:

- General.
- Situacional.

Especificar:

- Debido a factores psicológicos.
- Debido a factores combinados.

Asimismo, define el trastorno de la excitación sexual en las mujeres según los siguientes criterios diagnósticos:

Criterios para el diagnóstico de F52.2. Trastorno de la excitación sexual en la mujer [302.72]

A. Incapacidad, persistente o recurrente, para obtener o mantener la respuesta de lubricación propia de la fase de excitación hasta la terminación de la actividad sexual.

B. El trastorno provoca malestar acusado o dificultades en las relaciones interpersonales.

C. El trastorno sexual no se explica mejor por la presencia de otro trastorno del eje I (excepto otra disfun-

ción sexual) y no es debido exclusivamente a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., drogas o fármacos) o a una enfermedad médica.

Especificar tipo:

- De toda la vida.
- Adquirido.

Especificar tipo:

- General.
- Situacional.

Especificar:

- Debido a factores psicológicos.
- Debido a factores combinados.

A estos criterios diagnósticos podríamos añadir 5 subtipos clínicos de trastorno de la excitación sexual en la mujer, según describe Basson (2002): generalizada, genital, falta de excitación subjetiva, excitación disfórica y excitación anhedónica.

HORMONAS SEXUALES Y MECANISMOS NEURONALES

Las hormonas esteroides sexuales incluyen la progesterona, el estrógeno y el andrógeno. En las mujeres, los valores de andrógenos son más altos que los de estrógenos. Las hormonas esteroides sexuales van disminuyendo con la edad (Notelovitz, 2001). Estas hormonas desempeñan papeles importantes modelar la función neuronal y la conducta a lo largo de todos los estadios de la vida. Los esteroides sexuales actúan sobre los tejidos, incluyendo el cerebro, tanto a través de los mecanismos mediados por el receptor nuclear como de los mecanismos independientes del receptor (O'Malley y Schrader, 1997). Los receptores de las hormonas esteroides constituyen una familia de estructuras de proteínas relacionadas que residen dentro de las células, incluyendo el tejido neuronal, donde se dimerizan cuando se unen a otra hormona esteroide específica. El complejo receptor esteroide se vincula y regula la transcripción de los genes respondedores esteroides sexuales. Algunos receptores (p. ej., el estrógeno y la progesterona) contienen áreas denominadas funciones de activación de la transcripción, que vinculan a otras moléculas en la célula y modifican la actividad transcripcional de los receptores esteroides. La actividad de algunos receptores esteroides sexuales (p. ej., los receptores de la progesterona) también es modificada por la fosforilación.

El cerebro es un órgano que sufre ante la retirada o la ausencia de los estrógenos ováricos –estrógeno, proges-

terona y testosterona-. Se ha demostrado la presencia de receptores de hormonas ováricas en el cerebro, en la médula espinal y en el sistema nervioso periférico. Las acciones de las hormonas ováricas en el cerebro y a través del sistema nervioso están mediadas por mecanismos receptores, así como por acciones no genómicas en las membranas neuronales (Sarrel, 1994). Estas acciones proporcionan una base biológica para la comprensión del desarrollo de disfunciones psicológicas asociadas con la deficiencia de las hormonas ováricas, y de los efectos positivos sobre la función psicológica y sexual, informada en los estudios de sustitución hormonal.

Los efectos de los andrógenos sobre el cerebro son mediados a través de los receptores androgénicos, pero también por la aromatización de la testosterona a estradiol. Las acciones corticales y pituitarias de los andrógenos son mediadas a través del receptor androgénico. Los receptores de andrógeno han sido identificados en el córtex, la pituitaria, el hipotálamo, la región preóptica, el tálamo, la amígdala y el tallo cerebral. La aromatización del hipotálamo y del sistema límbico conduce a las acciones del estradiol mediadas por el receptor. Los efectos de los andrógenos en el cerebro influyen en la conducta sexual, la libido, el control de la temperatura, el control del sueño, la asertividad, la función cognitiva y las capacidades de aprendizaje, incluyendo las habilidades visuoespaciales y la fluidez del lenguaje. Algunos de los efectos más ampliamente reconocidos de los andrógenos, como la agresividad, ocurren de manera característica como resultado de un exceso de éstos, pero no con valores normales.

Las hormonas sexuales tienen profundos efectos sobre la función neuronal a lo largo de toda la vida. En los roedores, durante la vida prenatal los esteroides sexuales modelan irreversiblemente las estructuras del cerebro en el sistema límbico responsable del control de la conducta sexual y la secreción de gonadotropina. Estas estructuras residen en partes filogenéticamente antiguas del cerebro, incluyendo el hipotálamo y la amígdala, y regulan conductas esenciales para la supervivencia, incluyendo el apetito, la sed, la agresión y la reproducción. Los receptores esteroides sexuales han sido identificados a lo largo de todo el sistema límbico, y el número de neuronas positivas receptoras de esteroides sexuales difiere entre los roedores machos y hembras en regiones del cerebro denominadas áreas sexualmente dimórficas. Los estudios farmacológicos y psicofisiológicos han demostrado los profundos efectos de organización de los esteroides sexuales durante la vida prenatal. En los roedores machos, los andrógenos secretados durante la vida pre y perinatal son convertidos dentro del cerebro en estrógenos, lo que diferencia al cerebro masculino en fenotipo masculino. En los roedores hembras, el estrógeno secretado de los ovarios se vincula a la alfafetoproteína

TABLA 1. Valores promedio de esteroides en mujeres*

Esteroides	Edad reproductiva	Menopausia natural	Menopausia quirúrgica
Estradiol	100-150	10-15	10
Testosterona	400	290	110
Androstenediona	1.900	1.000	700
DHEA	5.000	2.000	1.800
DHEA-S	3.000.000	1.000.000	1.000.000

*Valores convertidos a pg/ml. Tomada de Notelovitz, 2001.

circulante y a la albúmina, y no puede entrar al cerebro para diferenciar el cerebro femenino (Keefe, 2002).

El efecto más ampliamente estudiado de las hormonas esteroides sexuales sobre la conducta es el estro de los roedores. El cerebro reproductivo de los roedores hembra está programado para responder a valores elevados de estrógeno, exhibiendo una conducta receptiva característica. Durante la fase de estro periovulatoria del ciclo ovárico, el roedor hembra se situará ella misma en una postura receptiva con su pelvis elevada cuando se presentaba a un macho. En contraste, después del estro, la hembra no actuará durante más tiempo receptivamente hacia un macho pero, en cambio, actuará de una manera hostil. La base biológica de esta conducta ha sido extensamente estudiada, utilizando las aproximaciones experimentales neuroendocrinas clásicas de la observación conductual durante las medidas hormonales, la ablación hormonal, la sustitución hormonal y la estimulación neuronal. Estos estudios han demostrado el papel crítico de los esteroides sexuales en modelar la conducta reproductiva, externalizando estructuras sexualmente dimórficas del cerebro que también se encuentran influidas por los esteroides sexuales durante la vida perinatal. Los humanos están claramente afectados por la actividad del sistema límbico, aunque el aspecto primitivo de la conducta se encuentra en gran manera moderado por funciones de orden más elevado, modulado por el neocórtex, los lóbulos frontales y el córtex (Keefe, 2002).

Aunque se ha estudiado menos, los esteroides sexuales pueden afectar a la senectud neuronal, así como al nacimiento y a la función neuronales. En el roedor, el estrógeno preovulatorio repetido emerge alterando las neuronas que regulan la oleada de LH, probablemente a través de la plasticidad sináptica, eventualmente convirtiendo el fenotipo femenino en fenotipo masculino. El estrógeno parece ejercer un efecto neuroprotector en los humanos. Los varones que continúan produciendo estrógenos en el cerebro durante toda la vida, a través conversión de andrógenos a estrógenos, tienen un riesgo significativamente más bajo de desarrollar enfermedad de Alzheimer que las mujeres menopáusicas. De manera similar, las mujeres sometidas a terapia de sustitución hormonal pueden estar parcialmente protegidas contra la

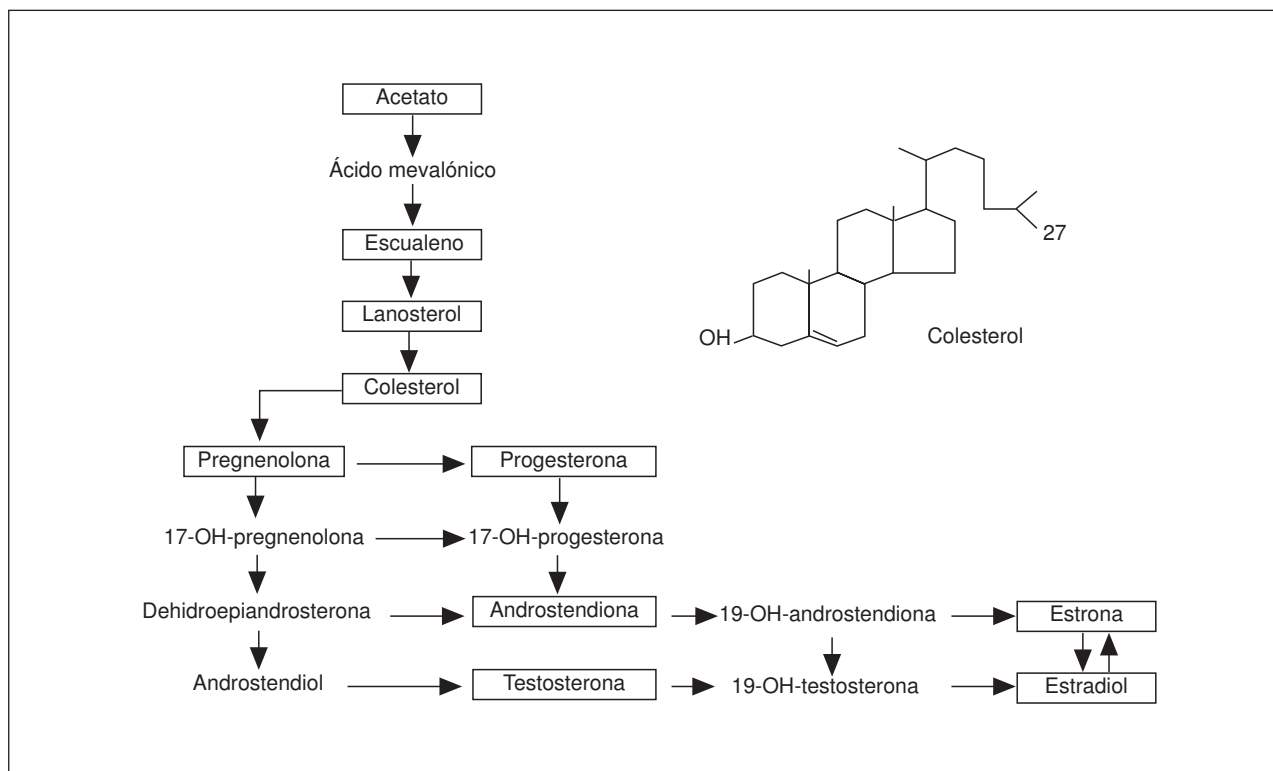


Fig. 2. Biosíntesis de los esteroides sexuales. Tomado de Usandizaga, 1990.

enfermedad de Alzheimer. Debido a que estos hallazgos proceden de estudios observacionales, en este momento no sabemos en qué extensión los estrógenos son neuroprotectores y si los efectos neuroprotectores del estrógeno son mediados por efectos específicos sobre las funciones del neurotransmisor o por acciones no específicas (p. ej., antioxidante) (Keefe, 1996) (tabla 1).

BIOSÍNTESIS DE LOS ANDRÓGENOS EN LA MUJER

Las hormonas androgénicas son una clase de componente con varias actividades biológicas. En bioensayos fisiológicos, la testosterona, la $\delta 4$ androstenediona, la 5α dehidrotestosterona (DHT), la DHEA, la 5α androstenediol y la androsterona, han demostrado que poseen diferentes grados de actividad androgénica.

Las hormonas androgénicas, una clase de esteroide C 19, son producidas por las gónadas y por las glándulas adrenales (Labrie et al, 1997). Aproximadamente el 50% de la biosíntesis androgénica tiene lugar en los ovarios, y el remanente es producido por la glándula adrenal (Luu-The 2001). El colesterol es metabolizado en pregnenolona, la cual sirve como precursor para la síntesis de los esteroides sexuales. La biosíntesis de tes-

tosterona desde la pregnenolona procede, a través de la participación de diferentes llaves, en dos vías interrelacionadas ($\delta 5$ o $\delta 4$). En la vía $\delta 5$, la hidroxilación de pregnenolona por la 17α -hidroxilasa y el subsecuente cribado de la C-17, 20 del lado de la cadena por la C-17, 20 liasa, produce la DHEA. Esta última es convertida en la $\delta 5$ -androstenediol vía 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17β -HSD). Esta derivación es convertida en testosterona por la enzima compleja 3β -hidroxi $\delta 5$ esteroide deshidrogenasa (3β -HSD, $\delta 4$, 5 isomerasa). En la vía $\delta 4$, la pregnenolona es convertida en progesterona por la 3β -HSD, $\delta 4$, 5 isomerasa. La progesterona es entonces hidroxilada en la posición C-17 por la 17α -hidroxilasa y convertida en el sustrato para la C-17-20-liasa, la cual convierte la 17α -hidroxiprogesterona en androstenediona. Este último producto es metabolizado en testosterona por acción de la 17β -HSD (fig. 2).

Conversión periférica de los andrógenos en los tejidos diana

La conversión de los precursores de esteroides deriva, de su origen en los ovarios y en las glándulas adrenales, en andrógenos activos en los tejidos periféricos en una vía importante de metabolismo androgénico (Labrie et al, 2000). Así, la 4 -androstenediona y la DHEA pueden

ser convertidas en testosterona y en la 5α -DHT en los tejidos diana (Labrie, 1997; Luu-The et al, 2001).

Labrie et al (1997) sugieren que, en las mujeres posmenopáusicas, casi el 100% de las hormonas sexuales activas derivan de la conversión periférica de los precursores esteroides, la DHEA y el sulfato de DHEA en estrógenos y en hormonas androgénicas activas. Este concepto sugiere que la hormona androgénica activa podría efectuarse según la demanda de los tejidos diana desde los precursores originarios en los ovarios y en las adrenales. Estos autores también sugirieron que los tejidos genitales femeninos pueden convertir la DHEA y la α 4-androstenediona en testosterona y estradiol. Recientemente, Hayashi et al (2000) han sugerido que la DHEA retarda la formación de la aterosclerosis a través de su conversión en estrógenos y en remanentes de andrógenos por determinar. Asimismo, la naturaleza de los metabolitos hormonales activos media la respuesta fisiológica en varios tejidos genitales femeninos que permanecen bajo investigación.

La conversión de DHEA en metabolitos específicos en los tejidos diana periféricos está catalizada por tejidos específicos de manera unidireccional 17β -HSD (Luu-The et al, 2001). Hasta el momento, se ha clonado y caracterizado a una familia de diferentes enzimas. Éstas pueden desempeñar un papel importante en proporcionar tejidos diana con las hormonas esteroides sexuales activas a través de una bien controlada vía intracelular. Así, la conversión local de DHEA y el sulfato de DHEA en δ 4-androstenediol (vía 3β -HSD) o δ 5-androstenediol (vía 17β -HSD) conduce a la producción de testosterona. Ésta puede ser convertida localmente en 5α -DHT (vía 5α -reductasa) o en estradiol (vía aromatasa), y la δ 4-androstenediona puede ser convertida localmente en estrona vía aromatasa y en estradiol vía 17β -HSD (Luu-The et al, 2001). Desde los tejidos diana específicamente expresados y las isoformas selectivas de la 17β -HSD, es probable la conversión del precursor del esteroide adrenal en derivados hormonales sexuales activos, regulados por requerimientos fisiológicos específicos del tejido. La investigación de la expresión y la distribución celular de las isoformas 17β -HSD en el clítoris y en los tejidos vaginales, junto con el análisis de los metabolitos celulares de la DHEA en estos tejidos, es crítica para definir el papel de la DHEA y de otras hormonas sexuales en la modulación fisiológica en la función vaginal y clitorídea.

Sourla et al (1998) demostraron que la aplicación vaginal de DHEA en un modelo animal ovariectomizado prevenía completamente la atrofia vaginal. Este tratamiento también promovió la proliferación celular y la mucificación epitelial vaginal. Además, el tratamiento de la DHEA restauró el peso vaginal de los animales ovariectomizados. Se ha demostrado que el δ 5-androstenediol, unido específicamente y con una alta afinidad

a los tejidos vaginales de la rata, está y promueve la queratinización epitelial (Shao et al, 1974). Así, es probable que los efectos observados de la DHEA sean debidos a la transformación de este esteroide dentro de la vagina por la 17β -HSD selectiva en δ 5-androstenediol. Esta última puede provocar la respuesta biológica observada.

Efectos de los andrógenos en el flujo sanguíneo genital femenino

Existen pocos estudios sobre los efectos de los andrógenos sobre el flujo sanguíneo genital y la vasocongestión. Los experimentos en modelos animales han demostrado que la administración de estrógenos a animales ovariectomizados incrementan el flujo sanguíneo en los tejidos genitales, según se ha evaluado por los cambios observados en las concentraciones de oxihemoglobina mediante oximetría láser. El tratamiento con andrógenos solos, sin embargo, no aumentó el flujo sanguíneo (Min et al, 2001). Permanece por determinar si los andrógenos median en los acontecimientos bioquímicos específicos que contribuyen a la excitación genital independiente del incremento del flujo sanguíneo del clítoris y la vagina.

Efectos de los andrógenos sobre la contractilidad de la musculatura lisa vaginal

Algunas observaciones sugieren que la testosterona incrementa la relajación de la musculatura lisa vaginal a VIP. Sin embargo, el estradiol atenúa esta respuesta. Aún no se ha determinado si estos efectos son mediados por la regulación de los receptores de VIP localizados en las células de la musculatura lisa o por la influencia de la estructura de los tejidos (Min et al, 2001).

Efectos de los andrógenos en la mucificación vaginal

Diferentes estudios han indicado que la testosterona y la 5α -DHT en el tratamiento de los animales ovariectomizados causa un incremento del peso vaginal y de la mucificación, en ausencia de la sustitución de estrógenos, según se evalúa por análisis histoquímicos y bioquímicos (Kennedy y Astrom, 1976). Sourla et al (1998) sugirieron que la DHEA aplicada tópicamente en la vagina de ratas ovariectomizadas presentaba efectos significativos sobre el epitelio vaginal. Los efectos fueron atribuidos a la conversión de DHEA a estrógenos por las células vaginales.

Receptores androgénicos en los tejidos vaginal y clitorídeo

Es importante delinear el papel de las proteínas unidas a los andrógenos en los tejidos vaginales y la comprensión de cómo los andrógenos influyen sobre la función bioquímica y fisiológica de los tejidos genitales y, a su vez, la excitación sexual femenina.

Se dispone de escasos estudios sobre la identificación, caracterización y localización de receptores androgénicos en el tejido clitorídeo y vaginal. Además, la conversión periférica de las hormonas sexuales esteroideas en los tejidos genitales sugiere que diferentes andrógenos pueden actuar a través de receptores androgénicos clásicos (Labrie et al, 2000), o a través de proteínas de receptores androgénicos putativos únicos en los tejidos clitorídeo y vaginal. Shao et al (1974) sugirieron que el tejido vaginal expresa una proteína, un receptor nuclear, que se une específicamente y con una alta afinidad al $\delta 5$ -androstenediol. Esta proteína no estaba expresada en otros tejidos diana femeninos. Estas observaciones sugieren que el tejido vaginal puede responder a diferentes andrógenos o a través de interacciones con distintas proteínas.

El estudio fisiológico de la fase de excitación en la respuesta sexual femenina incluye, en parte, una comprensión de diferentes mecanismos reguladores locales, los cuales modulan el tono del tejido eréctil del clítoris y de la musculatura lisa vaginal (Levin, 1998). El papel de los estrógenos en el mantenimiento y función de los genitales femeninos ha sido bien documentado (Graziottin, 1998; Sarrel, 1990). Se ha demostrado que el espesor y la rugosidad de la pared vaginal, así como la lubricación vaginal, dependen de los estrógenos (Sarrel, 1990). Aunque la producción de fluido ha demostrado ser hormono-dependiente tanto en el estado de reposo como durante la excitación sexual, los cambios cuantitativos aparentemente no ocurren durante el ciclo menstrual (Wagner, 1992). Los estrógenos enriquecen y mejoran las sensaciones genitales, y también mantienen el flujo sanguíneo (Laan y Van Lunsen, 1997; Sarrel, 1998).

La terapia sustitutiva con estrógenos incrementa el flujo sanguíneo pélvico en las mujeres menopáusicas y en aquellas con una ovariectomía médica o quirúrgica. La deficiencia de estrógenos resulta en un adelgazamiento de las paredes vaginales, que son más fácilmente susceptibles a un traumatismo, con una disminución de la capacidad de curación, así como un ambiente vaginal más seco y menos ácido, que es más vulnerable a la infección (Stenberg et al, 1995).

La sequedad vaginal está asociada con un fallo ovárico y es controlada de manera efectiva con la terapia de sustitución de estrógenos (Coope, 1996; Laan y Van Lunsen, 1997).

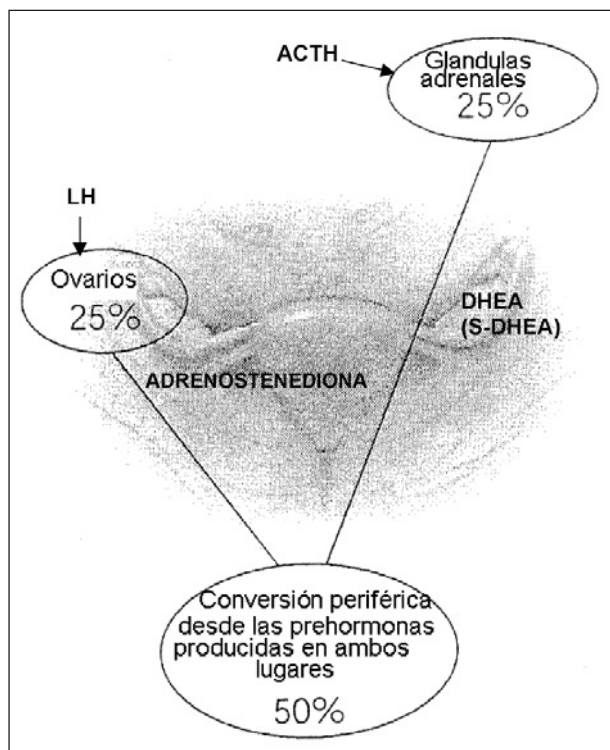


Fig. 3. Lugares de producción de testosterona en la mujer.

Los estrógenos pueden afectar al crecimiento celular de la musculatura lisa en la vagina y en el clítoris, regular el metabolismo del tejido conectivo y la síntesis del óxido nítrico, y desempeñan un importante papel en el mantenimiento de la integridad funcional de la vagina y de la función de la musculatura lisa del clítoris.

FISIOLOGÍA Y BIOQUÍMICA DE LOS ANDRÓGENOS EN LA MUJER

Los andrógenos en la mujer provienen de las glándulas adrenales (25%), de los ovarios (25%) y de la conversión periférica de los precursores hormonales (50%) (Yen, 1999) (fig. 3).

La contribución hormonal a la variabilidad terapéutica y clínica puede ser explicada por al menos 4 factores:

1. La distribución, heterogeneidad y función de los receptores de estrógenos (RE) alfa y beta.
2. La aromatización de los andrógenos a estrógenos en varios órganos diana.
3. La biodisponibilidad del estrógeno y la testosterona endógenos (y exógenos).
4. La actividad biológica de los metabolitos esteroideos sexuales.

Distribución y activación de los RE

Los RE están ampliamente distribuidos a lo largo del cuerpo, y especialmente en aquellos órganos relevantes para la terapia hormonal (p. ej., el cerebro, el corazón, las mamas, los huesos y el tracto genital). La inducción de una respuesta estrogénica varía con el órgano diana, pero en cada caso tiene lugar a través un proceso molecular multiescalones que involucra al receptor alfa o beta, o a ambos. Cada uno existe como una miosis multi-proteína, incluyendo la proteína del shock de calor. El RE puede estar situado dentro del núcleo (resultando en una respuesta genómica más lenta cuando se activa) o en la membrana celular (que resulta en una respuesta rápida no genómica). Además, aunque los receptores son usualmente activados por el estrógeno biodisponible, ligandos no estrogénicos, como la hormona del crecimiento, también pueden iniciar la respuesta de transcripción. La duración de la ocupación del complejo receptor-hormona por el ligando (p. ej., estradiol) determinará la actividad biológica y, con respecto a la terapia hormonal, la potencia de la hormona prescrita.

Otra variable que determina la respuesta del tejido al estrógeno es el proceso de dimerización del receptor, que tiene lugar después de que el receptor ha sido dissociado de la proteína del shock de calor. Un dímero consiste en un complejo de RE alfa2, Res beta2, o un alfa/beta-RE que se vincula a los elementos específicos de la respuesta de la hormona ADN. Estos vínculos disparan los reguladores de la proteína conocidos como co-activadores y correpresores que, además, modificarán la expresión final de los genes en el tejido estimulado. Esto, a su vez, variará de acuerdo con la homogeneidad o heterogeneidad de la composición de los RE del tejido. El receptor de progesterona (RP), aunque muy similar en estructura al RE, tiene poco en común funcionalmente. Se han identificado 2 formas de RP: RP-A y RP-B. El RP también tiene un dominio vinculado a la hormona y parece experimentar cambios conformacionales similares, como se ha observado para el estrógeno. La progesterona, y especialmente las progestinas androgénicas, también se vinculan a los receptores de andrógeno y a los RE infrarregulados. Clínicamente, la relativa androgenicidad de las progestinas puede ser evaluada midiendo los valores plasmáticos de la globulina vinculada a la hormona sexual (SHBG). Los valores de SHBG son elevados por el estrógeno y disminuidos por los andrógenos.

La testosterona –pero no la androstenediona– tiene receptores específicos en los tejidos diana, como el cerebro (especialmente en el hipotálamo y el hipocampo) y, en una extensión menor, los huesos (osteoblastos). La dehidrotestosterona (DHT), producida por la reducción 5 alfa de testosterona tiene, con mucho, mayor afinidad

con el receptor androgénico que la testosterona. Asimismo, la DHT es no aromatizable, amplificando así su potencia androgénica. Así, otra variable clínica es la capacidad individual para convertir la testosterona en DHT en los tejidos diana relevantes. La testosterona, junto con su metabolito, la DHT, es el andrógeno endógeno más potente, tanto en los varones como en las mujeres. Es también el precursor principal de los estrógenos. La testosterona es secretada por los ovarios y es formada periféricamente desde los precursores, como la androstenediona.

Tanto los ovarios como las glándulas adrenales sintetizan androstenediona, y la dehidroepiandrosterona (DHEA) y las glándulas adrenales también sintetizan el sulfato de DHEA (DHEA-S). Después de una ovariectomía, tanto la testosterona como la androstenediona disminuyen cerca del 50%. Los andrógenos ováricos son producidos por las células decales bajo el control de la hormona luteinizante (LH). La secreción de DHEA es estimulada por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH); el sulfato de DHEA, el cual tiene una vida media plasmática larga, no se incrementa exactamente con la administración de ACTH (Vaitukaitis et al, 1969; Hanning et al, 1989).

El control de la secreción de los andrógenos corticales está a cargo de la ACTH hipofisiaria y el CRF hipotalámico. Si aumenta la ACTH se incrementarán los andrógenos corticales. Las elevaciones de cortisol plasmático, por el contrario, ocasionan una disminución de CRF y de ACTH, con la consiguiente reducción de la secreción de andrógenos corticales (Palacios Mateos, 1981).

La testosterona está vinculada a la albúmina y a la (SHBG).

Bajo condiciones fisiológicas normales, más del 98% de la testosterona circulante total en las mujeres está unida a la SHBG, que es la hormona sexual unida a la globulina (*sex hormone binding globuline*) o a albúmina, con la SHBG unida al 66% de la testosterona circulante total (Rannevik et al, 1986).

Durante el momento de transición de la perimenopausia, según están declinando los valores de andrógenos, las mujeres también experimentan una disminución en la SHBG que deja más testosterona biodisponible. En contraste, algunas mujeres premenopáusicas que utilizan anticonceptivos orales pueden incrementar sus valores de SHBG y, por tanto, disminuir sus concentraciones de testosterona libre, por lo que pueden comunicar una disminución en el deseo sexual.

La SHBG también se une, en un orden decreciente de afinidad, a la dihidrotestosterona ↓ testosterona ↓ androstendiol ↓ estradiol ↓ estrona. La SHBG está débilmente vinculada a la DHEA, pero no al sulfato de DHEA (Bunn et al, 1981). Así, fluctuaciones en los valores circulantes de la SHBG afectan a la cantidad de

testosterona libre o biodisponible. Los incrementos en el estradiol, según se observa con la terapia estrogénica exógena, el embarazo y la tirosina, aumentan la SHBG y, por tanto, reducen la testosterona biodisponible. Sin embargo, la testosterona en sí misma, los glucocorticoides, la hormona del crecimiento y la insulina suprimen la SHBG. Durante el ciclo menstrual normal, tanto la testosterona como la androstenediona se incrementan en el tercio medio del ciclo, de manera concomitante con el surgimiento del estrógeno en la fase media folicular (Judd et al, 1973). Se produce también una segunda elevación de la producción de androstenediona por el cuerpo lúteo durante la fase lútea tardía (Judd, 1973). Debido a que los niveles de SHBG son relativamente constantes a lo largo del ciclo menstrual, el aumento en la testosterona observado durante la parte media del ciclo está asociado con un incremento de la testosterona libre (Mushayandebu et al, 1996).

La concentración de testosterona circulante disminuye con la edad en la mujer premenopáusica, y en la media de los 40 años los valores de testosterona circulante son aproximadamente la mitad de aquellos de las mujeres en la veintena (Zumoff et al, 1995). Los valores del sulfato de DHEA también disminuyen de manera lineal con la edad, lo que es debido a que la testosterona circulante en la mujer normal deriva parcialmente de los precursores de DHEA y del sulfato de DHEA; este declive probablemente contribuya a la reducción de la testosterona con la edad (Meldrum et al, 1997). La producción androgénica ovárica en la mitad del ciclo en las mujeres en edad reproductiva mayores es menor que en sus contrapartes más jóvenes. Mushayandebu et al (1996) observaron un fallo en la elevación en la mitad del ciclo de la testosterona libre circulante en las mujeres mayores con una menstruación regular, a pesar de preservar los valores de la testosterona libre normal en otras fases del ciclo. Aunque algunos investigadores no han observado ningún cambio en la testosterona o en la androstenediona sobre los 18 meses siguientes al final del período menstrual, otros han documentado una pequeña pero significativa disminución de la testosterona y de la androstenediona, dentro del período de 6 meses que acompañan a la finalización del período menstrual (Rannevik et al, 1986). En este último estudio, la SHBG también declinaba después de la finalización del período menstrual. Así, el ratio de testosterona-SHBG, un indicador de la testosterona biodisponible, no estaba afectado (Rannevik, 1986).

De acuerdo con la creencia de que el declive de los valores de andrógenos en la mujer parece estar principalmente asociado con el incremento de la edad, más que con la menopausia, Longcope et al (1986) destacaron que la concentración de testosterona en las mujeres que transitaban la menopausia era significativamente

menor que la de un grupo de mujeres jóvenes normales, con ciclos menstruales regulares.

Después de la menopausia, la secreción directa de testosterona ovárica parece explicar más del 50% de la producción de este esteroide sexual; las glándulas adrenales son una fuente menos importante (Judd, 1974). La conversión periférica de androstenediona permanece como la fuente principal de la testosterona circulante en los años posmenopáusicos.

La DHEA en las mujeres es derivada de la 17-OH pregnenolona en el córtex adrenal a través de la acción de la enzima 17, 20 liasa (Grumbach y Conte, 1998). Ésta es parte de la enzima P-450 C17, la cual es realmente una enzima con dos actividades separadas. La porción P-450 17 regula el metabolismo del cortisol y permanece estable a lo largo de la vida. La porción liasa P-450, 17-20, convierte la 17-OH-pregnenolona en DHEA, la cual entonces se convertirá en testosterona (Heeller y col, 1997). La acción de la liasa 17-20 varía durante la vida de la persona.

PAPEL DE LOS ANDRÓGENOS EN LA SEXUALIDAD FEMENINA

Se ha reconocido ampliamente que los andrógenos tienen un papel fisiológico importante en el deseo sexual, en la presencia de fantasías y pensamientos sexuales y en el deseo por o la receptividad para la actividad sexual (Davis, 1999; Mazer, 2000). Estudios fisiológicos recientes han sugerido que los andrógenos también desempeñan un papel crítico en completar la relajación de la musculatura lisa de los genitales. Los andrógenos también ejercen un papel fundamental en la preservación de la sensación genital y/o en la integridad de los receptores sensoriales. Por tanto, la insuficiencia androgénica puede afectar de manera adversa a la fisiología sexual multidimensional del deseo, la excitación y el orgasmo. A diferencia de la testosterona, los estrógenos no parecen estar directamente relacionados con el deseo sexual en la mujer; su papel en el funcionamiento sexual parece estar más estrechamente asociado con la excitación sexual. Los estrógenos son responsables del mantenimiento de la elasticidad y lubricación vaginal, y se cree que están asociados con el flujo sanguíneo pélvico (Barbasch, 1996). La disminución de la lubricación vaginal y del flujo sanguíneo es lo que define el trastorno de la excitación sexual femenina, que puede conducir a un coito doloroso y, desde aquí, a una disminución del deseo sexual; asimismo, también podría estar asociado con dificultades orgásmicas.

Traish et al (2002) sugieren que los andrógenos son importantes para el mantenimiento de la estructura y la

integridad funcional metabólica de los tejidos genitales femeninos, lo que estaría en desacuerdo con la respuesta fisiológica de la excitación sexual. Además, estos autores creen que los andrógenos pueden desempeñar un papel en el mantenimiento de la función de los receptores de los neurotransmisores en los tejidos vaginal y clitorídeo, lo cual podría ser esencial para la responsividad de los tejidos a la neuromodulación. Dentro de los diferentes objetivos de los tejidos genitales femeninos, sería esperable que la respuesta a los andrógenos variara dependiendo del tipo de célula y de la expresión del receptor androgénico en estas células. Afirman, sin embargo, que el papel de las hormonas esteroides en la excitación sexual femenina es aún rudimentario. Añaden también que permanece sin determinar si los andrógenos y los estrógenos no solamente mantienen la salud del tejido genital femenino, sino que también modulan las señales de los neurotransmisores involucrados en la mediación o iniciación de los acontecimientos hemodinámicos responsables de la vasocongestión, sensación, lubricación vaginal y engrosamiento genital.

Los andrógenos modulan el funcionamiento de los ovarios, el útero, la vagina, el oviducto, el clítoris y las glándulas mamarias, y regulan las características sexuales secundarias (Dorfman y Chipley, 1956). Los andrógenos no solamente son esenciales para el desarrollo de la función reproductiva en la mujer y de la homeostasis hormonal, sino que también representan los precursores inmediatos para la síntesis de los estrógenos. En consecuencia, un desequilibrio en la biosíntesis de andrógenos o en su metabolismo puede tener efectos no deseables en la salud general de la mujer, así como en sus funciones sexuales y reproductivas (Brewer, 1980). El papel bioquímico y fisiológico exacto de los andrógenos en la función de la excitación sexual genital femenina permanece controvertido. Laan y Lunsen (1997) informaron que, en mujeres posmenopáusicas, no había asociación entre la función sexual y los valores de testosterona libre. Diferentes investigadores sugieren que los andrógenos no tienen un efecto sobre la excitación sexual *per se*, pero pueden influir tanto en los aspectos del deseo sexual como en los pensamientos y fantasías sexuales (Kaplan, y Owett, 1993). Otros estudios señalan que los andrógenos pueden desempeñar un importante papel en la excitación sexual femenina; Davis (1998, 1999, 2000) y Davis y Tran (2001) sugieren que la deficiencia de andrógenos en las mujeres está asociada con un deterioro de la función sexual. Arlt et al demostraron que la sustitución de la DHEA en mujeres con insuficiencia adrenal mejora el bienestar general y la sexualidad (Arlt et al, 2000; Arlt et al, 1999). Sherwin et al (1999) sugirieron que los andrógenos son críticos para el mantenimiento de la función sexual en las mujeres posmenopáusicas y que pueden tener un impacto

fundamental sobre la motivación sexual. Myer y Morocoff (1986) informaron de que los valores de testosterona en el suero estaban significativa y positivamente relacionados con la sensación física subjetiva (que es lubricación vaginal y sensación en las mamas), en respuesta a la estimulación visual erótica. La respuesta genital también estaba correlacionada con los valores de testosterona en el suero. Estas observaciones indican que la testosterona puede desempeñar un papel mayor de lo que previamente se creía en la experiencia de la sensación física durante la excitación sexual. Sin embargo, los valores de testosterona no han sido significativamente correlacionados con la amplitud del pulso vaginal. Sarrel (1990) sugiere que los estrógenos regulan los hechos hemodinámicos asociados con la excitación sexual genital femenina, y que la suplementación androgénica enriquece o aumenta esta respuesta. La producción de moco y la proliferación de las células epiteliales vaginales también se cree que están reguladas por los andrógenos (Sourla et al, 1998). Se precisan más estudios para definir la fisiología y los mecanismos bioquímicos por los que los andrógenos modulan la excitación genital femenina.

La naturaleza y los determinantes del deseo sexual en la mujer no se comprenden muy bien, pero existe un incremento de la evidencia que involucra a los andrógenos. Esta evidencia procede fundamentalmente desde tres tipos de estudios u observaciones.

En primer lugar, estudios correlacionales, en los cuales los índices del deseo sexual en la mujer se han correlacionado positivamente con los valores de andrógenos endógenos (Persky et al, 1978; Dadds et al, 1992; Van Eoozen, 1997). Segundo, la disminución del deseo sexual se ha observado en mujeres en las cuales la producción de andrógenos había estado significativamente reducida por una ooforectomía y una adrenalectomía (Waxenberg et al, 1960) o quimioterapia (Kaplan y Owett, 1993). En tercer lugar, después de suministrar andrógenos exógenos se observó un aumento del deseo sexual (Kaplan y Owett, 1993; Sherwing et al, 1987).

Por tanto, parece ser que el deseo sexual en la mujer es andrógeno-dependiente, por lo que la reducción de los valores de andrógenos podría ser un factor etiológico en el deseo sexual disminuido. Aunque la mayoría de las mujeres con trastornos hipotálamo-pituitarios informan de problemas sexuales significativos, incluyendo el trastorno del deseo sexual o la disminución del deseo sexual (Hulter y Lundberg, 1994), el estatus endocrino no ha sido investigado adecuadamente en mujeres con una disminución del deseo sexual sin otras razones para sospechar una anomalía endocrina. Muchos de los informes se han centrado en la testosterona.

Riley y Riley (2000), en un estudio con 15 mujeres premenopáusicas con ausencia del deseo sexual de toda

la vida, comparado con un grupo control, encontraron que el índice de testosterona libre era significativamente más bajo en el grupo de pacientes que en el grupo control.

Guay (2001) observó que mujeres premenopáusicas que se quejaban de una disminución del deseo sexual, a pesar de tener su ciclo menstrual regular, tenían unos valores de testosterona libre muy bajos. Guay (2002) encontró que estas mujeres con valores de testosterona bajos y ciclos menstruales regulares podrían tener un defecto en la glándula adrenal como causa de su deficiencia de testosterona, considerando que en las mujeres menopáusicas también es posible encontrar este defecto adrenal cuando hay una queja de disminución del deseo sexual.

Sherwing (1996) revisó la observación de que la sustitución de testosterona más estrógenos tenía un efecto más positivo sobre la energía, el bienestar general y deseo sexual en mujeres posmenopáusicas que en las que recibían solamente estrógenos. Wilson (1999) revisó la relación de los andrógenos y la conducta, y observó que las mujeres con deficiencia estrogénica previamente experimentaban una disminución del deseo sexual tras una adrenalectomía o hipofisectomía, enfatizando el efecto primario de los andrógenos sobre la libido. Más recientemente, síntomas similares de fatiga, de disminución de la libido y disminución del sentimiento de bienestar han sido observados en mujeres premenopáusicas con insuficiencia androgénica relacionada con enfermedades (Davis, 1999). Se ha reconocido ampliamente que la pérdida de andrógenos en mujeres resulta en una disminución de la libido, sugiriendo un papel estimulante de los andrógenos en la generación del impulso sexual. Kaplan y Owett (1993) proporcionaron una evidencia de que la reducción iatrogénica en la circulación de los valores de andrógenos estaba asociada con la disfunción sexual femenina. En sus estudios, las mujeres que tenían unos valores de testosterona sérica de 10 µg/ml o más bajos eran incapaces de experimentar ningún tipo de sentimiento de deseo sexual o de experiencia o de potencial erótico, y experimentaban una pérdida o una disminución del placer y de las sensaciones orgásmicas. Adler et al (1986) informaron de que las mujeres lactantes que habían tenido una disminución aguda del interés sexual tenían valores significativamente más bajos de androstenediona y testosterona que las mujeres lactantes sin esta queja sexual.

Shifren et al (2000) encontraron, en mujeres que habían sido sometidas a ooforectomía e histerectomía, que el tratamiento con testosterona transdérmica mejoraba el funcionamiento sexual y el bienestar psicológico general. En mujeres premenopáusicas, la tasa de producción de testosterona es cercana a los 300 µg (1.040 nmol) por día, de los cuales cerca de la mitad provienen de los

ovarios y la otra mitad de las glándulas adrenales. En las mujeres que han estado sometidas a una ooforectomía bilateral antes de la menopausia natural, las concentraciones de testosterona y de estradiol sérica disminuyen aproximadamente un 50 y un 80%, respectivamente. Estas mujeres son comúnmente tratadas con estrógenos para prevenir o disminuir las ráfagas de calor, la atrofia vaginal, la osteoporosis y los problemas cardíacos. A pesar de la terapia estrogénica, muchas mujeres posmenopáusicas quirúrgicamente han tenido una disminución del deseo sexual, de la actividad y el placer sexual y una disminución del sentimiento general de bienestar. Estos síntomas se cree que son resultado de la falta de producción del andrógeno ovárico.

En un estudio de mujeres en las cuales la menopausia había sido inducida por cirugía, altas dosis de enantato de testosterona por vía intramuscular, sola o en combinación con estrógeno, incrementaron el deseo sexual, las fantasías y la excitación sexual más que el placebo o el estrógeno solo (Sherwin et al, 1987). La insuficiencia androgénica en las mujeres está caracterizada por un deterioro de la función sexual y del bienestar general, una pérdida de energía y unos efectos negativos sobre la masa ósea. Debido a que los valores circulantes de andrógenos realmente disminuyen en la década precedente a la menopausia, no es sorprendente que muchas mujeres experimenten estos síntomas en los últimos años reproductivos. Varios estudios han fracasado en el intento de demostrar una asociación entre la menopausia y los síntomas atribuibles a la insuficiencia de andrógenos, y esto es probablemente debido a la naturaleza gradual del declive de andrógenos con la edad. Los síntomas de la insuficiencia androgénica con frecuencia se desarrollan insidiosamente, en contraste con los síntomas abruptos de la deficiencia estrogénica que ocurre en la menopausia, y con frecuencia no es identificada ni tratada. Alternativamente, no es infrecuente para las mujeres acudir al médico con una queja de disminución de la libido so-

ESQUEMA 1. Papel de los andrógenos en la sexualidad femenina

1. Son los precursores inmediatos en la síntesis de estrógenos
2. Intervienen en:
 - El deseo sexual
 - Fantasías y pensamientos sexuales
 - Receptividad para la actividad sexual
3. En la relajación de la musculatura lisa, en la preservación de las sensaciones genitales, en la integridad de los receptores sensoriales y los receptores de los neurotransmisores en los tejidos vaginal y clitorídeo. Modulan (juntamente con los estrógenos) las señales de los neurotransmisores involucrados en los acontecimientos hemodinámicos responsables de la vasocongestión, sensación, lubricación vaginal y engrosamiento genital
4. En la producción de moco y la proliferación de las células epiteliales vaginales

lamente después de haber sido informadas de que es consistente con el estrés ambiental y que no se ha descartado una causa fisiológica subyacente.

También se han encontrado valores elevados de prolactina en mujeres que se quejan de una disminución del deseo sexual. Buvat et al (1978) informaron de 133 mujeres que presentaban una "frigidez" idiopática: el 5,6% tenía unos valores plasmáticos de prolactina moderadamente elevados (18-50 ng/ml).

Un reducido grupo, 11 de las mujeres, que se presentaron con pérdida del deseo sexual tenían valores de prolactina significativamente más altos que un grupo de 12 mujeres de un grupo control por edad, que negaban tener cualquier tipo de dificultad sexual (Riley, 1984).

SÍNDROME DE INSUFICIENCIA DE ANDRÓGENOS EN LA MUJER

Durante décadas se ha estudiado a mujeres que se presentaban con acné, hirsutismo, alopecia o infertilidad, intentando encontrar un exceso de andrógenos. Sin embargo, recientemente se ha empezado a reconocer la necesidad de disponer de una guía de actuación clara para medir los valores de andrógenos disminuidos. En realidad, las mujeres pueden desarrollar síntomas de insuficiencia androgénica a cualquier edad, desde la adolescencia hasta la edad adulta tardía.

En respuesta a la controversia sobre si la deficiencia androgénica existe en las mujeres, en junio de 2001, un grupo de expertos revisó la bibliografía existente en esta área. Este grupo de expertos propuso que existe un síndrome clínico que ha denominado "insuficiencia androgénica femenina" (IAF). La IAF es definida como un patrón de síntomas clínicos con la presencia de una disminución de la testosterona biodisponible y un estatus de estrógeno normal. Los síntomas clínicos incluyen función sexual deteriorada, alteraciones de humor y una disminución de la energía y el bienestar (Bachman et al, 2002).

El grupo de expertos utilizó el término "insuficiencia" y no "deficiencia", ya que aún no se conoce lo suficiente acerca de los valores normales de andrógenos en las mujeres para ser capaces de afirmar qué es considerado una deficiencia. Todavía no hay una clara variación por debajo para que una deficiencia pueda ser diagnosticada. No se dispone de evaluaciones de laboratorio consistentes. La mayoría de los métodos comercialmente disponibles son inexactos o no fiables. La diálisis del equilibrio es el prototipo más seguro actualmente, pero no está aún disponible en la mayoría de los laboratorios. Además de la dificultad para la determinación de los valores normales, existe una considerable variabilidad en-

tre las mujeres con valores bajos de testosterona libre. No todas las mujeres experimentan los síntomas, incluso ante un declive de los valores de testosterona libre.

De hecho, incluso cuando la insuficiencia de andrógeno puede estar involucrada, existen otros factores psicosociales que son al menos tan importantes, si no más, en la comprensión de las disfunciones sexuales femeninas y su tratamiento.

Es importante tener presentes los síntomas de la insuficiencia androgénica en las mujeres, ya que estos síntomas pueden recordar otras condiciones o enfermedades médicas.

La queja principal de la insuficiencia androgénica en las mujeres es la disminución del deseo sexual, el cual está con frecuencia caracterizado por una reducción en los pensamientos y fantasías sexuales, así como en la actividad sexual. La debilidad muscular es otra queja frecuente, especialmente en las personas atléticas. Parece también que la excitación genital y la respuesta orgásmica pueden estar afectadas negativamente y la lubricación vaginal disminuida, incluso en mujeres que tienen un ciclo menstrual regular.

Otro de los síntomas comunes en este síndrome es la fatiga, un síntoma que puede estar asociado a otras muchas condiciones médicas y que, por tanto, probablemente no incrementa las sospechas de una insuficiencia androgénica.

Munarriz et al (2002), en un estudio sobre 113 mujeres diagnosticadas con insuficiencia androgénica y disfunción sexual femenina, utilizaron los siguientes criterios para el diagnóstico de inclusión en este estudio:

1. Quejas de disminución del deseo, excitación y respuesta orgásmica.
2. Valores estrogénicos normales definidos por el ciclo normal en mujeres premenopáusicas o en mujeres posmenopáusicas con valores de estrona y estradiol en los valores fisiológicos.
3. Unos valores de testosterona biodisponible o libre y de testosterona total y de sulfato de DHEA que estaban por debajo o en los valores más bajos del rango normal de estos valores, según los laboratorios (tabla 2).

Es útil proponer algunos casos clínicos, en los que podemos observar algunas manifestaciones de este síndrome de insuficiencia androgénica en mujeres.

Riley (1999) cita el caso de una mujer de 32 años que se quejaba de ausencia de deseo sexual durante toda su vida, que presentaba unos valores de DHEA bajos y que mejoró con la aplicación de un gel con dihidrotestosterona aplicada en su vulva, al principio diariamente y luego 2 veces a la semana. En esta paciente se podía sospechar algún factor psicológico, ya que informaba de haber sufrido abusos sexuales en su infancia, pero con

TABLA 2. Sintomatología clínica en mujeres con insuficiencia androgénica

1. Disminución del deseo sexual, incluyendo las fantasías y pensamientos sexuales
2. Disminución de los niveles de energía
3. Disminución de la fuerza muscular
4. Disminución parcial de la lubricación vaginal incluso en mujeres premenopáusicas
5. Disminución de la excitación genital (vaginal y clitorídea), incluyendo la tumefacción de la sensación placentera y cálida
6. Disminución de la capacidad orgásmica, vaginal y clitorídea, la respuesta tarda mucho más de lo "normal" y la intensidad también está disminuida
7. Fatiga
8. Disminución del bienestar general
9. Tendencia a los cambios de humor o a la depresión

Tomada de Guay, 2001; Díaz Morfa, 2002.

los diferentes enfoques terapéuticos a los que fue sometida no se encontró ninguna mejoría.

Guay (2001) cita el caso de una mujer de 58 años que se quejaba de disminución del deseo sexual y de energía en los últimos 2 años. Ella no tenía su menstruación desde hacía 3 años. También se quejaba de sequedad vaginal y de malestar durante el coito. Recibió tratamiento sustitutivo con estrógeno y progesterona. Después de un año de tratamiento notó menos sequedad vaginal y menor dispareunia, pero todavía se quejaba de disminución del deseo sexual. Sus valores de testosterona plasmática eran bajos, y el tratamiento con estrógenos más metiltestosterona mejoró su sintomatología sexual 6 meses más tarde.

Un segundo caso es el de una mujer de 42 años premenopáusica que se quejaba de disminución de la energía y del deseo sexual. Estaba siendo tratada por un problema somático agudo con altas dosis de corticoides. Sus valores de sulfato de DHEA y de testosterona plasmática libre y total eran muy bajos. El componente de producción androgénica adrenal desde la DHEA fue suprimido por el tratamiento con cortisona. Esta mujer respondió a un tratamiento local de gel de testosterona al 2% aplicado diariamente en sus genitales. Con esta terapia con testosterona mejoró parcialmente, pero la mejoría fue total cuando se suspendió el tratamiento con corticosterona.

Un tercer caso citado por Guay (2001) es el de una mujer de 32 años que se quejaba de disminución de energía y del deseo sexual durante los últimos 6 años, sintomatología que empezó después del nacimiento de su segundo hijo. Sus períodos menstruales eran normales. Llevaba un año tomando la píldora anticonceptiva; durante el último año la suspendió pero sus quejas no mejoraban. La evaluación psicológica descartó cualquier etiología psicológica o emocional. La paciente no estaba tomando ninguna medicación. La evaluación de los valores de testosterona plasmática total era suma-

mente bajo, y también de los valores de sulfato de DHEA. Estas quejas causadas por unos valores bajos de andrógenos estaban asociadas con el período posparto. Para corregir sus valores de sulfato de DHEA, la paciente fue tratada con 50 mg diarios de DHEA, demostrando una mejoría en pocos meses.

Díaz Morfa (2002) cita el caso de dos pacientes, una de ellas de 33 años de edad que, periódicamente, después de un período de relaciones sexuales satisfactorias con su pareja, empezaba un declive en su deseo sexual con ese compañero, pero rápidamente aparecía una disminución del deseo sexual generalizado. En la historia de esta paciente destacaban algunos patrones de apego inseguro que podrían ofrecernos una comprensión psicológica de su disminución del deseo sexual. Sin embargo, al evaluar los valores de testosterona libre y de sulfato de DHEA en sangre, éstos eran sumamente bajos. Esta paciente mejoró con la aplicación local de testosterona al 2% en sus genitales.

La otra paciente, de 35 años, presentaba una queja global de disminución del deseo sexual desde hacía 2 años. Tenía una relación de pareja estable y en la evaluación no se encontró ninguna causa psicológica u orgánica que explicara su sintomatología. En este caso, también tenía unos valores de testosterona libre y de DHEA-S bajos, encontrando también mejoría de sus síntomas con la aplicación local de testosterona al 2% en su vagina.

ETIOLOGÍA

Como se ha descrito, los valores de testosterona disminuyen sustancialmente durante los años reproductivos, con poca variación posterior, en la época de la menopausia espontánea. Después de una ovariectomía bilateral se produce un mayor descenso de la testosterona circulante y de la androstenediona, cerca de un 50% de su valor de la testosterona circulante.

Causas iatrogénicas de la insuficiencia androgénica incluyen la ovariectomía química, por ejemplo, con el uso del antagonista de la gonadolibarina (GnRH), y la quimioterapia o la radioterapia para el tratamiento de la malignidad.

La disponibilidad biológica de la testosterona está determinada por los valores de la SHBG; por tanto la administración de estrógenos exógenos, que incrementan la SHBG, puede precipitar una insuficiencia androgénica relativa. Específicamente, se ha observado que los estrógenos sintéticos, en forma de la píldora anticonceptiva o los estrógenos administrados para la terapia hormonal sustitutiva, suprimen los valores de testosterona libre circulante (Tazuke et al, 1992; Mathur et al, 1985; Krug et al, 1994). Según Davis (1998), no es infrecuente que las mujeres en los últimos años de su vida reproductiva

informen de síntomas que incluyen pérdida de la libido, fatiga general y disminución del bienestar general mientras toman la píldora anticonceptiva, lo que puede ser debido a una insuficiencia de la testosterona libre inducida por el fármaco. De manera similar, muchas mujeres describen síntomas atribuibles a la insuficiencia androgénica después de haber empezado una terapia de sustitución hormonal posmenopáusica. Una vez más, estos síntomas pueden ser debidos al incremento de la SHBG, pero también pueden ser el resultado de la disminución de la secreción de LH en la pituitaria y, por tanto, de una reducción los estímulos de la producción de la testosterona ovárica en mujeres posmenopáusicas (Bran-croft y Cawood, 1996).

Aunque los glucocorticoides reducen la SHBG, la terapia con glucocorticoides también suprime la corticotropina (ACTH) y, por tanto, la producción androgénica adrenal (Abraham, 1974). Esto se manifiesta con la supresión de los valores de andrógenos adrenales circulantes con la administración de glucocorticoides, y puede parcialmente subyacer en la patogenia de la osteopenia y la osteoporosis, que son efectos secundarios bien conocidos de este tratamiento.

El hecho de que tanto la testosterona como el sulfato de DHEA estén disminuidos en pacientes con reducción del deseo sexual (Guay y Jacobson, 2002) indica la posibilidad de que podría haber una disminución en la conversión de DHEA desde su precursor esteroide la 17-OH-pregnenolona. Esto podría ser un defecto hereditario, debido a que muchas mujeres más jóvenes tienen una historia en la que manifiestan no haber tenido ningún tipo de deseo sexual desde el inicio de la pubertad. En estas pacientes, en este estudio de Guay (2002), el interrogatorio cuidadoso no revelaba ninguna historia de abuso sexual. Cerca de la mitad de las mujeres informaron de una disminución de la libido que coincidía con un fallo ovárico en la menopausia. Debido a que la mitad de la testosterona en las mujeres proviene del ovario, una deficiencia leve de la producción androgénica adrenal podría estar enmascarada hasta la menopausia por una producción ovárica adecuada.

Otro grupo de mujeres notificaba el inicio de la disminución de la libido después de un parto de uno o dos hijos (Munarriz et al, 2000). Es conocido que el embarazo causa problemas hormonales (como, por ejemplo, el empeoramiento o el abatimiento de la superproducción androgénica que ocurre en la enfermedad del ovario poliquístico).

En un estudio de Guay (2002) sobre 74 mujeres, 36 de ellas premenopáusicas entre 24 y 50 años, y 38 posmenopáusicas con edades entre 47 y 78 años, los valores de andrógenos estaban por debajo de los valores normales y tenían disminución de los valores de testosterona total y libre y del sulfato de DHEA. Este autor concluye que

la disminución de los valores de sulfato de DHEA sugiere un defecto en la esteroidogénesis adrenal, lo cual es muy importante, en mujeres tanto pre como posmenopáusicas. El 70% de estas mujeres tenían los andrógenos bajos, eran premenopáusicas, no estaban tomando la píldora anticonceptiva y seguían con un ciclo menstrual normal, lo que indica una función ovárica normal. Esto refuerza la teoría de que el problema de la disminución de la libido descansa en la glándula adrenal, por tanto, donde se produce el sulfato de DHEA. La cronicidad de los síntomas podría sugerir un defecto congénito parcial en la conversión de los precursores androgénicos a andrógenos activos. Aunque los datos son escasos, el radio elevado del sulfato de DHEA/testosterona total podría sugerir un bloqueo metabólico en la conversión de los andrógenos activos. Ésta es, sin embargo, una observación clínica que debe ser replicada.

En un estudio reciente de Guay et al (2002) la DSF ha sido atribuida a la insuficiencia de andrógeno. Tanto los valores bajos del precursor andrógeno adrenal, DHEA-S, y el precursor de andrógeno ovárico, la androstenediona, estaban implicados. Para clarificar, además, el papel relativo de los precursores de los andrógenos adrenales y del ovario, midieron estas hormonas en la línea base y después de la estimulación de la ACTH en mujeres con DSF y normales. Se estudió a mujeres premenopáusicas de 20-49 años con DSF (n = 18) y un grupo similar con función sexual normal (n = 18). Todas tenían períodos menstruales regulares y ninguna estaba tomando anovulatorios ni corticoides. El estatus de la función sexual fue verificado mediante una entrevista y un cuestionario sexual. Las mujeres con DSF presentaban síntomas durante al menos un año y tenían relaciones estables prolongadas. Se midieron los valores hormonales AM a las pacientes y los controles en la línea base y 60 min post-ACTH. No hubo una diferencia significativa en las edades ni en los valores de cortisol en la línea base. Los valores de testosterona y de las hormonas precursoras del andrógeno adrenal fueron significativamente más bajos en las mujeres con DSF. Esto no fue así para los precursores de andrógeno del ovario. Se encontró que las mujeres con DSF tenían una disminución en los valores de la línea base de T y todos los precursores de andrógeno adrenal, pero ningún defecto en su respuesta esteroide a la ACTH. Esto sugiere una regulación defectuosa alta en la cadena de producción de esteroides.

Otros autores tienen en cuenta el período de la adrenarquia, donde la porción 17, 20 liasa de la P450 C17 se activa para producir un incremento de la DHEA (Yen, 1999), lo cual ocurre sin la estimulación de la ACTH o las gonadotropinas (Miller, y Styne, 1999). El estímulo, actualmente se cree que es una hormona pituitaria específica que aún no ha sido encontrada.

Algunos autores han focalizado el tema sobre las masas adrenales, el flujo sanguíneo o en otros factores. Zhang et al (1995) encontraron que se requieren particularmente aminoácidos específicos para la actividad de la liasa 17, 20. Más específicamente, la fosforilación serina puede incrementar la actividad de la enzima.

También se ha considerado que la edad puede acompañar a la disminución de la actividad de la liasa 17, 20 (Tsagarakis y Grossman, 1992), lo cual es consistente con la disminución de la DHEA con la edad. Parker et al (2000) demostraron esto observando la estimulación de ACTH en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, y Liu et al (1990) también lo demostraron observando la proporción entre la DHEA y la 17-OH-pregnenolona en mujeres posmenopáusicas. La disminución de la esteroidogénesis con la edad también ha sido demostrada por Liu et al (2001), que consideran que está relacionada con una disminución en los mensajeros del ARN en las células de Leidig en los varones, lo cual también podría ocurrir en el metabolismo esteroideo femenino.

Debido a los cambios en la enzima liasa 17, 20 durante la vida de las personas, no es irrazonable postular que algunas mujeres podrían presentar una vejez prematura en la producción de DHEA, como resultado de una disminución en la actividad de la enzima. Los defectos tardíos o iniciales y parciales en la 21 hidroxilasa, que es la causa más común de hiperplasia adrenal congénita, también han sido documentados (Bachega et al, 2000). Los defectos parciales al inicio o tardíos, en el sistema enzimático de la 17, 20 liasa, también podrían tener características similares.

Se conocen los defectos congénitos de la enzima P450 C-17; el más común es el defecto de la 17 α -hidroxilasa, que se traduce en la mujer con hipertensión y sobreproducción de andrógenos (Yanase et al, 1991). Los defectos puros de la 17, 20 liasa son raros; sin embargo, defectos mixtos de la 17, 20 liasa y de la 17 α -hidroxilasa son prevalentes (Yanase, 1995). Un defecto completo de la enzima 17, 20 liasa se manifestará, asimismo, como un infantilismo sexual femenino.

Diferentes enfermedades médicas pueden disminuir los valores de testosterona en la mujer como, por ejemplo, la salpingoovarectomía bilateral, la adrenalectomía, la enfermedad de Addison, etc.

También diferentes condiciones médicas que causen hiperprolactinemia pueden conducir indirectamente a la disminución de testosterona como, por ejemplo, los adenomas hipofisarios secretores de prolactina, el hipotiroidismo, la cirrosis hepática, etc. (Maurice, 1999).

Además, hay que tener en cuenta los diferentes medicamentos que pueden disminuir los valores de testosterona, como la ciproterona, la depoprovera y la flutamida, así como los análogos de la hormona liberadora de la gonadotropina. Lo mismo ocurre con los medicamentos

ESQUEMA 2. Etiología de la insuficiencia androgénica femenina

1. Causas iatrógenicas: ovariectomía química (uso del antagonista de Gn-RH)
 - Quimioterapia/radioterapia
2. Administración de estrógeno exógeno
 - La píldora anticonceptiva
 - Terapia de sustitución con estrógenos (Mecanismo por aumento de SHBG o por supresión de LH y disminución del estímulo de producción de testosterona ovárica)
3. Administración de glucocorticoides (suprime la ACTH y, por tanto, la producción de andrógenos adrenales)
4. Defecto hereditario: por ejemplo, en la 17 OH pregnenolona precursor de la DHEA
 - Defecto en la esteroidogénesis adrenal
 - Defecto en la enzima 17-20 liasa
 - Defecto en la 21 hidroxilasa (causa común de hiperplasia adrenal congénita)
5. Enfermedades que causan estados de insuficiencia de testosterona
 - Salpingoovarectomía bilateral, adrenalectomía, hipofisectomía, lesiones hipotálamo-pituitarias, enfermedad de Addison, síndrome de insensibilidad androgénica, etc.
6. Condiciones que causan hiperprolactinemia
 - Adenoma hipofisario, otros tumores de la pituitaria, hipotiroidismo, cirrosis hepática, estrés, etc., y enfermedades que requieren medicación que eleve la prolactina
7. Otras condiciones (cuyo mecanismo de disminución de andrógenos se desconoce):
 - Hipertiroidismo, epilepsia del lóbulo temporal, diálisis renal
8. Después del parto
9. Masas adrenales
10. La edad: con la edad disminuyen la esteroidogénesis, la enzima 17-20 liasa, la DHEA y la testosterona
11. Fármacos antiandrógenos:
 - Ciproterona, depoprovera, flutamida, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina
12. Fármacos que se vinculan con la testosterona:
 - Tamoxifeno, anovulatorios, etc.

que se vinculan a la testosterona, como el tamoxifeno y los ya mencionados anovulatorios.

EVALUACIÓN

Se debería preguntar regularmente acerca de la actividad sexual de las pacientes, sobre sus deseos y fantasías sexuales, porque muchas de estas mujeres espontáneamente no hablan de estos problemas con sus médicos. En muchos casos, el médico adscribe estas quejas a problemas de ansiedad, de depresión, síndrome premenstrual o a la falta de sueño, especialmente durante los años de crianza de los hijos.

Es necesario investigar acerca de tratamientos previos para algunas enfermedades o condiciones médicas, que podrían sugerir un síndrome de insuficiencia androgénica.

Además de evaluar el valor de lípidos en sangre, también es adecuado investigar la presencia de algún trastorno lipídico.

TABLA 3. Pruebas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento (cada 2-3 meses) de la terapia con andrógenos en mujeres con insuficiencia androgénica

Hematocrito
Glucosa
Perfil hepático
Colesterol (HDL-LDL)
Triglicéridos
LH-FSH
Testosterona total
Testosterona libre
DHEA
DHEA-S
Estrógenos
Prolactina
Cortisol
T ₃ -T ₄ -TSH

Tomada de Díaz Morfa, 2002.

De forma sistemática, a las pacientes en las que se sospecha una insuficiencia androgénica se les debe realizar una serie de pruebas sanguíneas que ayuden a confirmar el diagnóstico, así como a descartar otras posibles enfermedades médicas (tabla 3).

La mujer perimenopáusica puede quejarse de disminución del deseo sexual al inicio de los cambios de su ciclo de vida, atribuyendo esto a esos cambios. Éste puede ser el momento para evaluar una posible insuficiencia androgénica.

También, en la mujer posmenopáusica, la prueba sobre los valores de testosterona debe llevarse a cabo si su dimensión del deseo sexual no mejora después de 6 meses de terapia de sustitución con estrógeno o si rechaza esta terapia.

La mayor parte de la experiencia clínica actual con los andrógenos y con la insuficiencia androgénica se ha realizado en mujeres posmenopáusicas aquejadas de una disminución del deseo sexual, después del cese de su menstruación y que no encuentran mejoría con la terapia de sustitución estrogénica sola.

El trastorno del deseo sexual hipoactivo también es la disfunción sexual que ha sido más a menudo vinculada a la menopausia, a causa del declive de los valores de testosterona que ocurre durante ese período. Sin embargo, estudios recientes a gran escala no apoyan esta creencia largamente mantenida. En cambio, es la edad, mucho más que el estatus de la menopausia, lo que está relacionado con la disminución del impulso sexual. De hecho, uno de los cambios más significativos y universales que ocurren con la edad es un declive en el componente del impulso del deseo sexual. La falsa asunción de que la menopausia automáticamente resulta en pérdida del impulso sexual a menudo ha resultado en tratamientos fortuitos e inapropiados. Desafortunadamente, muchos profesionales sanitarios y las mismas mujeres no comprenden con exactitud la complejidad del deseo.

La cultura también influye sobre las percepciones de las mujeres sobre la menopausia y su impacto sobre la salud, la autoimagen y la sexualidad. Pharmacia Corporation recientemente encuestó a 1.200 mujeres para determinar cómo la etnicidad impactaba en estas percepciones de la menopausia, y encontraron que las mujeres afroamericanas eran las más optimistas, las mujeres caucásicas eran las más ansiosas, las mujeres asiáticas eran las más calladas acerca de los síntomas y las mujeres hispanas fueron las más estoicas (Pharmacia Corporation, 2001).

En mujeres premenopáusicas, la cuestión de la insuficiencia androgénica ha sido largamente ignorada y, actualmente, genera mucha controversia. Los valores de testosterona han sido usualmente medidos en esta población solamente cuando se buscaba un exceso en la producción hormonal en mujeres que se quejaban de hirsutismo, alopecia, infertilidad o acné. Actualmente, existen diferentes estudios donde se pone de manifiesto que las mujeres premenopáusicas tienen una disminución del deseo sexual concomitante con una reducción de los niveles de testosterona total y libre, así como, en los valores de sulfato de DHEA (Davis, 1998; Riley, 1999; Guay, 2000, 2002; Munnarriz, 2002).

Los trastornos sexuales con frecuencia son complejos y multifactoriales. En la evaluación diagnóstica, hay que tener en cuenta diferentes factores psicológicos y fisiológicos como posibles causas de la disfunción sexual, que incluyen el deseo sexual hipoactivo y trastornos en la excitación y en el orgasmo. Generalmente, estas mujeres con insuficiencia androgénica tienen una disminución de la sensación genital y un menor flujo sanguíneo después de la estimulación sexual. Las pruebas de laboratorio revelan unos valores de estrógenos normales y unos valores androgénicos bajos.

Establecer los valores normales de testosterona en las mujeres es difícil. Los ensayos para la evaluación de la testosterona libre y biodisponible son nuevos y existen numerosas variaciones en la técnica. Los valores normales creados por las compañías con frecuencia han sido utilizados en un número limitado de personas. El problema principal es que las mujeres reclutadas para determinar los valores normales para estos equipos diagnósticos nunca han sido cribadas para ver si tenían una dificultad sexual. Si en el estudio de Laumann et al (1999) había un porcentaje del 43% de todas las mujeres entre 18 y 59 años que tenían problemas sexuales, y un 32% que tenían problemas de disminución del deseo sexual, es probable que muchas de las mujeres que han sido utilizadas para establecer los valores normales de la testosterona tengan también dificultades sexuales y, probablemente, muchas de ellas puedan haber tenido unos valores de testosterona bajos.

La sangre para obtener los valores plasmáticos de los andrógenos suele extraerse en la tercera mitad del ciclo

TABLA 4. Valores aceptables de testosterona en suero en las mujeres

Testosterona total
Por encima del límite de los valores respecto a la edad
75-100 ng/dl utilizado por la mayoría de los laboratorios
Por debajo del límite de los valores, por edad
≤ 50 años de edad, 25 ng/dl
> 50 años de edad, 20 ng/dl
Testosterona libre
Radioinmunoanálisis ^a directo
≤ 50 años de edad, 1,5-3,3 pg/ml
> 50 años de edad, 1,0-2,2 pg/ml
Diálisis de equilibrio ^b
Mujeres premenopáusicas, 1,0-8,5 pg/ml
Mujeres posmenopáusicas sin TSH, 0,6-6,7 pg/ml
Testosterona biodisponible
Mujeres premenopáusicas, 0,6-5,0 ng/dl
Mujeres posmenopáusicas sin TSH, 0,22-4,3 ng/dl
Sulfato de DHEA ^b
La vida media del sulfato de DHEA es más larga que la de la DHEA; el S-DHEA es la hormona preferida para medir estos valores
18-30 años, 125-619 µg/dl
31-50 años, 59-452 µg/dl
51-60 años, 20-413 µg/dl
61-83 años, 10-285 µg/dl

^aLaboratorio: DCP Corporation^bLaboratorio: Quest Diagnostic, Nichols Institute. Tomada de Guay, 2001.

menstrual, ya que muchos investigadores creen que los andrógenos tienen un pico de elevación cerca de la mitad del ciclo; sin embargo, otros no están de acuerdo con esto y, más recientemente, Sinha-Hikim et al (1998) y Anttila et al (1991) no opinan lo mismo. La controversia puede ser indicativa de la insuficiencia de las muestras tomadas entre las fases folicular y lútea. Massafra et al (1999), sin embargo, han demostrado que los valores realmente se elevan en el tercio medio del ciclo, cuando los andrógenos son monitorizados en los estadios tempranos, medio y tardío, tanto en la fase lútea como en la folicular.

Hasta que se disponga de unos valores más exactos, Guay (2001) sugiere desde su experiencia clínica que un valor de testosterona total plasmática menor de 25 ng/dl en mujeres por debajo de 50 años, y por debajo de 20 ng/dl en mujeres con 50 años o mayores, es indicativo de insuficiencia androgénica. Para la prueba de testosterona libre por radioinmunoanálisis directo, su equipo utiliza la norma de que en mujeres por debajo de 50 años un valor menor de 1,5 pg/ml, y en mujeres sobre los 50 años, un nivel menor de 1,0 pg/ml, es indicativo de insuficiencia androgénica.

Si los valores se encuentran ligeramente por encima de los mencionados, deben ser considerados límite, y el ensayo clínico con andrógenos puede estar indicado si los síntomas sugieren una insuficiencia androgénica.

Se ha aceptado ofrecer un ensayo clínico con testosterona a los varones con unos valores límite, de acuerdo con la American Association of Clinical Endocrinology Guidelines para el tratamiento del hipogonadismo en los varones. Por tanto, un ensayo similar en las mujeres debería ser también igualmente aceptable.

Concentraciones de sulfato de DHEA

Más exactos y consistentes son los datos disponibles para la medición del sulfato de DHEA, otra hormona que disminuye con la edad. Un análisis reciente ha sugerido dos curvas relacionadas con la edad, una para las mujeres delgadas y otra para las mujeres obesas (Macario et al, 1999). De acuerdo con la experiencia clínica de Guay (2001), en una mujer por debajo de los 50 años con unos valores de sulfato de DHEA menores de 150 ng/dl se puede establecer un diagnóstico apropiado de disminución adrenal en la producción de DHEA. De manera similar, el diagnóstico de disminución adrenal en la producción de DHEA debe ser considerado en las mujeres con 50 o más años cuyas concentraciones de sulfato de DHEA sean menores de 100 ng/dl.

Como un punto separado, en la evaluación de las mujeres con trastornos del impulso sexual es importante tener en cuenta las alteraciones de la glándula tiroidea, fundamentalmente el hipotiroidismo, por lo que debemos evaluar la función de dicha glándula. Asimismo, deben evaluarse los valores de prolactina y cortisol en la sangre, porque disminuyen las concentraciones de andrógenos (tabla 4).

TRATAMIENTO

Evidencia del papel de los andrógenos en la sexualidad femenina y razonamiento para la sustitución con andrógenos

La terapia de sustitución hormonal en la forma de estrógenos mejora los síntomas vasomotores, la sequedad vaginal y el bienestar general, pero en la mayoría de los casos tiene poco efecto sobre la libido. La sustitución estrogénica mejora la dispareunia en mujeres con vaginitis, pero aquellas con disfunción sexual sin este síntoma parecen beneficiarse poco o nada (Sherwin et al, 1997). De hecho, el inicio de la terapia de sustitución con estrógenos podría precipitar la pérdida de la libido, como resultado de un incremento de la SHBG y, por tanto, una disminución de la testosterona libre.

Los andrógenos parecen ser importantes en la sexualidad femenina; la reducción de los valores de andrógenos en los años posmenopáusicos contribuye al declive del interés sexual experimentado por muchas mujeres. En un estudio con mujeres sexagenarias, la única hormona que se encontró positivamente relacionada con el incremento del deseo sexual fue la testosterona libre circulante (Bachmann, 1991). Diferentes estudios ahora han demostrado una mejoría en la sexualidad de las mujeres posmenopáusicas tratadas con la terapia de sustitución con testosterona, superior a los efectos de la terapia de sustitución sólo con estrógenos. El estradiol y la testosterona se encuentran ambos en el cerebro humano. La mayor concentración de estradiol está en el hipotálamo y el área preóptica y la de testosterona en la sustancia nigra, el hipotálamo y en el área preóptica (Bixo et al, 1995). Se desconoce si los andrógenos actúan directamente sobre el cerebro o si lo hacen después de la conversión por la enzima aromatasa a estrógenos dentro del sistema nervioso central.

Aunque lo último es altamente probable, hay también alguna evidencia de la acción directa de los andrógenos dentro del cerebro. Esto se deduce de estudios sobre los efectos de la terapia hormonal sexual cruzada en transexuales. La administración de andrógenos a transexuales de mujer a varón resulta en un incremento de la motivación sexual y la excitabilidad, mientras la combinación de antiandrógenos y altas dosis de estrógenos en el tratamiento de los transexuales de varón a mujer tienen el efecto opuesto (Van Goozen et al, 1995). Estos investigadores también observaron una mejoría en la capacidad visuoespacial, con una reducción de la fluidez verbal y un incremento de la agresividad directa en los transexuales de mujer a varón tratados con andrógenos, así como una disminución de la capacidad visuoespacial y un incremento de la tendencia hacia la conducta agresiva indirecta en los transexuales de varón a mujer. La sustitución de testosterona parenteral incrementa la motivación sexual, con una mejoría en la intensidad del impulso sexual, la excitación, la frecuencia de fantasías sexuales, la satisfacción, el placer y la relevancia sexual (Davis et al, 1995).

A pesar de la consistencia hallada en la bibliografía respecto a los efectos beneficiosos de la sustitución con testosterona en las mujeres postmenopáusicas con pérdida del deseo sexual, se debe tener en cuenta que la mayoría de los estudios ha incluido solamente a mujeres a las que se han extirpado los ovarios.

Davis et al (1995) compararon durante 2 años los efectos del estradiol con los implantes de estradiol y testosterona en 33 mujeres posmenopáusicas, e informaron de mejorías en la actividad sexual, la satisfacción, el placer y el orgasmo en las mujeres que recibieron testosterona, que fueron superiores que en aquellas mujeres

que recibieron sólo estradiol. Solamente dos de las mujeres de este estudio habían sido sometidas a ovariectomía. Sin embargo, la sustitución de testosterona sólo es beneficiosa, en términos de la sexualidad, en las mujeres con un componente hormonal significativo respecto a su disfunción sexual.

Terapia de sustitución androgénica en la práctica clínica

Las indicaciones para la terapia de sustitución con testosterona incluyen el fallo ovárico prematuro, causas iatrogénicas premenopáusicas de insuficiencia androgénica, la sintomatología de la insuficiencia de testosterona que sigue a una menopausia espontánea, así como la menopausia quirúrgica y posquimioterápica o por irradiación. Las indicaciones potenciales incluyen el manejo del síndrome premenstrual, la pérdida ósea inducida por los glucocorticoides, la pérdida ósea premenopáusica, la pérdida de libido premenopáusica y el manejo del síndrome debilitante secundario a la infección por el VIH. En relación con la disfunción sexual, aunque algunas mujeres acuden a la consulta buscando específicamente asistencia para la pérdida de su deseo sexual o para restaurar un inadecuado bienestar general, a pesar de una terapia de sustitución estrogénica correcta, muchas sólo pedirán esta información mientras en realidad acuden al médico por otras razones (Davis, 1998). Desafortunadamente, muchas mujeres se sienten incómodas discutiendo temas relacionados con su pérdida del deseo sexual, en particular aquellas que han experimentado un tratamiento para algún tipo de malignidad y sienten que el tema será considerado por su médico como algo trivial si lo relaciona con su pasada enfermedad y su buena suerte por haberse recuperado de ésta.

Es común que los síntomas de la menopausia iatrogénica, incluyendo fatiga, pérdida del bienestar general,

ESQUEMA 3. Indicaciones de la terapia de sustitución androgénica

1. Disfunción sexual femenina con insuficiencia androgénica femenina
2. Fallo ovárico prematuro
3. Causas iatrogénicas premenopáusicas
4. Insuficiencia androgénica femenina que sigue a una menopausia espontánea
5. Menopausia quirúrgica o posquimioterápica o por irradiación

Indicaciones potenciales

1. Manejo del síndrome premenstrual
2. Pérdida ósea inducida por glucocorticoides
3. Pérdida ósea premenopáusica
4. Pérdida de la libido premenopáusica
5. Síndrome debilitante secundario a la infección por VIH

depresión y pérdida de la libido, sean atribuidos a efectos secundarios de la terapia contra el cáncer y, con frecuencia, a una menopausia prematura en las supervivientes de un cáncer, mientras que generalmente la insuficiencia androgénica asociada no es diagnosticada ni tratada. La terapia de sustitución de testosterona es en la actualidad un componente aceptado de la terapia de sustitución hormonal que tiene como objetivo restaurar el bienestar sexual y general en las mujeres que han sido sometidas a ovariectomía. A las que tienen una menopausia espontánea, y particularmente en los años perimenopáusicos, el uso de la sustitución de testosterona permanece controvertido. Aunque la mayoría de las mujeres, después de una menopausia natural, no experimenta una pérdida significativa de la libido, un subgrupo de mujeres experimenta un claro declive en su sexualidad que, según Davis (1998), parece ser más frecuente en mujeres que experimentan una menopausia espontánea a una edad más temprana.

La testosterona está disponible en comprimidos, implantes subcutáneos, cremas e inyecciones. La testosterona natural se absorbe escasamente en el tracto gastrointestinal. Es importante conocer que todas las medicaciones de sustitución de testosterona, excepto la combinación oral del estrógeno esterificado y la metiltestosterona, han sido desarrolladas específicamente para los varones y han sido adaptadas a las mujeres. Actualmente, no hay ninguna forma de sustitución de testosterona que sea aprobada en los EE.UU. para el manejo de la pérdida de libido en la mujer, pero la metiltestosterona oral puede ser prescrita para los síntomas menopáusicos que no responden a la terapia de sustitución estrogénica sola. Esta combinación de estrógeno y metiltestosterona no es universalmente efectiva, probablemente porque es un derivado metilado de testosterona y no la hormona natural. La metiltestosterona por vía oral puede ser prescrita de dos formas: el estrógeno esterificado, 0,625 mg, con metiltestosterona, 1,25 mg, o el estrógeno esterificado, 1,25 mg, más metiltestosterona, 2,5 mg. Debido a que se ha informado de que el uso de esta medicación a altas dosis causa daño hepático, durante un período prolongado este fármaco no ha estado disponible en muchos países fuera de los EE.UU. Sin embargo, datos más recientes y con un uso más breve aseguran que no tiene un efecto deletéreo sobre las enzimas hepáticas o sobre la presión arterial (Barrett-Connor, 1996).

El undecanoato de testosterona oral en una base de aceite, que es absorbido a través del sistema linfático, sólo se encuentra disponible en dosis para la sustitución masculina (en Canadá y en Europa). Ha sido estudiada su absorción en mujeres. A menudo es recomendado en días alternos a dosis de 40 mg (1/8 de la dosis de sustitución masculina); no obstante, está asociado con valores de testosterona anormalmente altos (radio masculi-

no) durante un número variable de horas después de la ingestión.

Los implantes de testosterona subcutánea se utilizan en la actualidad de manera habitual, en Inglaterra y Australia, como terapia de sustitución de testosterona en mujeres. Los implantes son de aproximadamente 4,5 mm de diámetro y contienen testosterona como ingrediente activo. Una dosis de 50 mg, que se consigue disecionando un implante de 100 mg bajo condiciones estériles, ha demostrado ser efectiva clínicamente. Esta dosis no causa efectos secundarios de virilización ni cambios adversos en la lipoproteína ni en el perfil lipídico (Davis, 1995). El implante se inserta subcutáneamente, bajo anestesia local, en la parte baja de la pared abdominal anterior o en la parte alta del muslo, utilizando un trocar y una cánula. Los implantes de 50 mg proporcionan una liberación lenta de la testosterona durante aproximadamente 3-6 meses. Es importante destacar que hay una marcada variación individual en la duración de los efectos de cualquier dosis del implante. Por tanto, las mujeres tratadas con implantes de testosterona deben ser monitorizadas cuidadosamente y los valores séricos de testosterona medidos antes de la administración de cada implante. Se recomienda no insertar nuevos implantes a menos que los valores de testosterona total estén dentro de los valores normales de una mujer joven. Debido a los efectos secundarios de virilización, los implantes de una dosis mayor de 100 mg deben ser evitados.

También se ha utilizado con eficacia un parche de testosterona transdérmico diseñado específicamente para la sustitución de andrógenos en las mujeres ovariectomizadas. Este parche ha sido diseñado para liberar 150 µg de testosterona por día, durante un período de 3-4 días, con pocos efectos secundarios, para restaurar la función sexual en las mujeres ovariectomizadas (Shifren et al, 2000).

En el estudio de Simon (2001), 75 mujeres con función sexual deteriorada después de una menopausia quirúrgica fueron evaluadas tras recibir inicialmente, al menos durante 3 meses, estrógeno equino conjugado antes de la administración de, ya fuese un parche de placebo, un parche de 150 µg de testosterona o un parche de 300 µg, en orden aleatorio durante 12 semanas cada uno. La SHBG se elevó a 210 nmol/l (radio normal, 36-105), lo cual es un efecto secundario de la administración de estrógenos. La testosterona total para ambas dosis se situaba por encima de los valores normales. Sin embargo, la T libre y biodisponible se incrementó al valor normal en ambos tratamientos. La estrona, el estradiol, las pruebas de la función hepática, aspartato aminotransferasa (AST), gammaglutamil transferasa (GGT), los lípidos, la glucosa y los valores de insulina no estaban alterados. La función sexual y el bienestar general fueron mejora-

dos con el parche de testosterona. Las tasas de depilación facial sólo se incrementaron ligeramente en mujeres que recibieron el parche de 300- μ g. Se necesitan muestras prospectivas de más duración que involucren a un grupo más amplio de pacientes para evaluar mejor si se trata una opción beneficiosa para el tratamiento de la disfunción sexual, especialmente cuando está asociada con la menopausia posquirúrgica. Será importante ajustar la dosis para lograr el máximo beneficio con los mínimos efectos secundarios androgénicos.

La testosterona en crema a veces se fabrica en las farmacias en forma de gel al 1 o 2%, con resultados prometedores, aunque sobre todos estos productos hacen falta estudios doble ciego, controlados, que pongan de manifiesto la efectividad y los posibles efectos secundarios de estas formas de administración de la testosterona en mujeres.

El uso de la inyección de testosterona que se ha utilizado en los varones no es aplicable en la mujer debido, al elevado valor de testosterona en sangre, lo que causa un elevado número de posibles efectos secundarios. La testosterona intramuscular, incluso a dosis de 25 mg, conlleva que, durante algunos días, las concentraciones de testosterona sean suprafisiológicas.

Desde hace unos años también se está utilizando la dehidroepiandrosterona para el tratamiento del síndrome de la insuficiencia androgénica.

El principal precursor androgénico en la mujer, la dehidroepiandrosterona o su producto conjugado, el sulfato de dehidroepiandrosterona, también disminuye con la edad. La DHEA exógena es convertida en el organismo en testosterona, en un grado mayor en las mujeres que en los varones. La DHEA también incrementa los productos esterificados de la dihidrotestosterona (DHT), el principal derivado de la testosterona, lo cual indica la formación intracrina de los andrógenos en los tejidos diana (Labrie et al, 1997). Esto es congruente con los resultados de un estudio de Guay (2001) con terapia con DHEA realizado en una muestra de 8 mujeres con valores bajos de testosterona en sangre, y podría explicar la respuesta clínica de la conversión periférica de DHEA a otros andrógenos activos tisulares. Incluso se ha demostrado que dosis bajas de DHEA, como 50 mg, conducen a unos valores sustanciales de esteroides sexuales y a sus productos biotransformados.

La administración breve de la DHEA no ha producido buenos resultados clínicos, pero la administración prolongada de la DHEA por vía oral, durante 6-8 semanas, sí ha dado resultados positivos, sugiriendo que se debe esperar al menos 3 meses para obtener una respuesta clínica adecuada. El uso durante un período prolongado, más de un año, de DHEA ha producido alguna mejoría en la función sexual (Baulieu et al, 2000). Arlt et al (1999) han comunicado que la sustitución de DHEA en

mujeres con una insuficiencia adrenal clínica aumentó los andrógenos hasta los valores normales y mejoró el bienestar general, así como la sexualidad. Algunas de estas pacientes eran mujeres jóvenes premenopáusicas.

En un reciente estudio de Munarriz et al (2002), cuyo objetivo fue informar de los datos del cuestionario sexual en la línea base y postratamiento en mujeres con IA y DSF, los andrógenos fueron elevados hasta la mitad superior del radio fisiológico. Estos autores revisaron retrospectivamente los registros de aquellas mujeres que se sometieron a la evaluación por DSF, que satisficieron los criterios de inclusión para la IA y fueron tratadas con eficacia con DHEA utilizando la dosis necesaria para lograr valores de andrógenos dentro de la mitad superior del radio fisiológico durante un mínimo de 6 meses. Las pacientes cumplieron cuestionarios sexuales validados. Se identificó a una cohorte de 136 mujeres (media de edad $37,3 \pm 9,5$ años) que satisfacían los criterios de inclusión. La duración promedio de los síntomas clínicos hasta la presentación fue de 8 años. El 91% utilizó 50 mg/día de DHEA. El promedio de duración del tratamiento de DHEA fue de 8 ± 2 meses. Los efectos secundarios incluyeron acné (9%), vello facial (8%) y aumento de peso (4%). La terapia de sustitución de andrógeno con DHEA se objetivó al restaurar los valores de andrógenos a la mitad superior del radio fisiológico, mejorando significativamente la función sexual en conjunto en las mujeres con IA y DSF. Estos datos sugieren que los andrógenos facilitaron el deseo sexual, la excitación y el orgasmo.

Como ya hemos comentado, la DHEA y el sulfato de DHEA disminuyen con la edad, desde los 20 años hasta el final de la vida, por lo que es posible que la administración de DHEA facilite la respuesta sexual solamente en aquellas mujeres con una disminución de los valores basales de esta hormona o en mujeres que cumplen los criterios clínicos de disfunciones sexuales específicas. Esto sería consistente con los hallazgos de otros dominios, que sugieren, por ejemplo, que la DHEA facilita la ejecución de la memoria y del estado de ánimo en pacientes ancianos deprimidos (Wolkowitz et al, 1997), pero no tiene ningún efecto sobre estos aspectos en adultos jóvenes sanos (Wolf et al, 1997).

Esto es congruente con la investigación que indica que la terapia de sustitución con testosterona mejora el funcionamiento sexual en mujeres con una disminución en los valores de testosterona, debido a menopausia o a una ovariectomía, pero que no tiene ningún efecto destacable en mujeres con valores de testosterona normales (Meston y Heiman, 2002).

Guay (2001) aplicó la terapia de sustitución androgénica con DHEA por vía oral, con la idea de que proporcionando al paciente este precursor hormonal permitiría que el cuerpo convirtiera lo en testosterona.

na. En los EE.UU., la DHEA está disponible en farmacias y supermercados sin necesidad de receta médica.

Guay inició el tratamiento por vía oral con una dosis de 50 mg cada mañana, y monitorizó a la paciente midiendo la testosterona total y libre cada 2 o 3 meses, así como el sulfato de DHEA, para verificar la absorción del producto. Si los valores de testosterona libre se situaban entre 1,8 y 2,2 ng/ml, se mantuvo esta dosis terapéutica. Si la medida era más baja, la dosis se incrementaba a 75 mg de DHEA al día. A los 2 meses, efectuó un nuevo control de los valores de testosterona y, en caso necesario, se incrementaba la dosis hasta 100 mg de DHEA por día.

Estos autores utilizan esa pauta terapéutica, tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas, e informaron, por ejemplo, de una mejoría en siete de 8 mujeres que recibieron DHEA por vía oral. Otras opciones que suelen utilizar son la combinación de estrógeno/metiltestosterona y la testosterona en gel al 1%.

Munarriz et al (2002) también han utilizado la DHEA a dosis de 50 mg diarios en mujeres que cumplían los criterios de insuficiencia androgénica incluidas en una población de 113 mujeres, con una edad media de $43,5 \pm 10$ años. El tratamiento duró un mínimo de 3 meses y el uso de la píldora anticonceptiva o de la terapia de sustitución hormonal concomitante no fue un criterio de exclusión. En este estudio, hubo un incremento significativo en la función sexual en los dominios del deseo, la excitación, la lubricación, la satisfacción y el orgasmo, así como en la normalización de los valores entre los rangos fisiológicos de las medidas de los siguientes andrógenos: testosterona total, testosterona libre o biodisponible, DHEA, sulfato de DHEA y androstenediona. Observaron muy pocos efectos secundarios, entre los que se incluían el incremento del vello facial en un 11% de los casos, ganancia de peso en el 7% de los casos, acné en el 5%, tensión temporal en las mamas en el 1%, caída del pelo en el 1% y cierto exantema cutáneo en el 1%. Estos autores concluyen que la terapia de sustitución androgénica con DHEA es segura y efectiva como tratamiento para la insuficiencia androgénica y la disfunción sexual femenina, aunque se requieren estudios prospectivos, placebo, doble ciego y cruzados. Del total de las 113 mujeres, 111 recibieron una dosis de 50 mg diarios de DHEA y dos permanecieron con 25 mg. La media de duración del tratamiento fue de 4 ± 2 meses. En este estudio, estos autores intentaron normalizar la anormalidad bioquímica de estas pacientes, que estuvieron de acuerdo en participar en una terapia de sustitución androgénica con la dehidroepiandrosterona. Como hemos comentado, la DHEA es un precursor de andrógenos que incluyen la $\delta 5$ -androstenediol, androstenediona y la testosterona, aunque desconocemos si tiene algún recep-

TABLA 5. Manejo de la insuficiencia de andrógeno en las mujeres

1. Observar señales y síntomas comunes
 - Disminución de la libido, incluyendo disminución de las fantasías
 - Disminución de la energía
 - Tendencia a oscilaciones de humor o a la depresión
 - Disminución leve en la lubricación vaginal
 - Disminución de la excitación genital (variable)
 - Capacidad orgásmica disminuida (variable)
2. Evaluar posibles cofactores médicos
 - Diabetes mellitus, incluyendo neuropatía diabética
 - Hipertensión
 - Enfermedad arterial coronaria
 - Hiperlipidemia
 - Ansiedad y/o depresión
 - Múltiples medicaciones, especialmente fármacos para el SNC
 - Menopausia con falta de sustitución hormonal
3. Petición de pruebas de laboratorio
 - Testosterona libre, testosterona total o testosterona biodisponible
 - DHEA-S
 - LH y/o FSH, si está en duda la menopausia
4. Considerar las siguientes opciones terapéuticas
 - Tratamiento adecuado de cualquier condición médica asociada
 - Sustitución de estrógeno en mujeres menopáusicas si no está contraindicado
 - Prescribir DHEA oralmente si es apropiado: monitorizar cuidadosamente el tratamiento
 - Tratamiento de testosterona:
 - Agentes orales
 - Parental: inyecciones, parches, píldoras, gel, crema

DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona estimulante del folículo; SNC: sistema nervioso central. Tomada de Guay, 2001.

tor en algún órgano del cuerpo. En este estudio, a esta dosis con DHEA los valores androgénicos no tuvieron un valor suprafisiológico, a diferencia de los valores suprafisiológicos que se obtienen con la terapia con testosterona, que tiene al inicio de la administración un pico en los valores de testosterona relacionado con el modo de administración por vía oral de la metiltestosterona (tabla 5).

EFFECTOS SECUNDARIOS Y RIESGOS POTENCIALES.

CONTRAINDICACIONES

Los efectos secundarios en las mujeres premenopáusicas parecen ser los mismos que en las mujeres posmenopáusicas. Entre los principales efectos no deseados se encuentran el acné y el hirsutismo. Esto ocurre si los valores de testosterona se sitúan por encima de lo normal. Sin embargo, algunas mujeres sensibles pueden presentar estos efectos con un valor normal de testosterona.

TABLA 6. Evaluación y seguimiento de posibles efectos del tratamiento con andrógenos en mujeres

1. Hirsutismo
2. Acné
3. Frecuencia de depilación: labios, axilas, piernas
4. Caída de pelo
5. Tono voz
6. Ráfagas de calor (sofocos)
7. Descarga rosácea de los pezones
8. Tensión temporal en las mamas
9. Temperatura de la piel
10. Exantema cutáneo
11. Olor corporal
12. Sudación
13. Retención de líquidos
14. Aumento de peso
15. Debilidad-fortaleza muscular
16. Tamaño clítoris
17. Presión arterial
18. Frecuencia cardíaca
19. Lubricación y sensibilidad vaginal
20. Estado de ánimo
21. Sensación de bienestar

Tomada de Díaz Morfa, 2000.

Ocasionalmente puede producirse retención de líquido. Si la testosterona alcanza valores superiores a los fisiológicos, también puede aparecer un perfil lípido aterogénico. No existen efectos secundarios a la DHEA en sí misma, debido a que no hay receptores en el organismo para la DHEA; todos los efectos secundarios proceden de los productos de conversión de la DHEA, como la testosterona.

En todos los pacientes en tratamiento con la DHEA o testosterona es importante realizar un seguimiento cuidadoso, determinando los valores de andrógenos, los cambios en las lipoproteínas, el hematócrito, la función hepática, los efectos cardiovasculares, el acné y el hirsutismo (Davis, 1999).

En todas las pacientes en tratamiento con andrógenos realizamos un seguimiento sistemático, controlando posibles efectos deseados y efectos secundarios no deseados, según se expone en la tabla 6 (Díaz Morfa, 2002).

La DHEA y la androstenediona como “aditivos alimentarios” no están rigurosamente regularizados y pueden ser metabolizados en estrógeno, así como en andrógeno. Los médicos que propugnan el suplemento de DHEA deben comunicar estos datos, dado el porcentaje de mujeres que desean o necesitan evitar el estrógeno adicional (Basson et al, 2001).

Parece que los implantes de testosterona no afectan el colesterol unido a lipoproteínas de densidad alta (cHDL) (Davis, 1995). Sin embargo, el cHDL se encuentra disminuido con la administración oral de metiltestosterona. Los efectos secundarios virilizantes son raros si la sustitución con testosterona no supera los valores suprafisiológicos. Aunque los implantes de testosterona usual-

mente resultan al inicio en un pico suprafisiológico postimplante, éste suele ser breve y los síntomas son raros. Sin embargo, debe tenerse en cuenta los potenciales efectos secundarios cosméticos, que incluyen el desarrollo de acné e hirsutismo, gravedad de la voz y cliritomegalia.

La existencia de hirsutismo o acné son contraindicaciones relativas para la terapia de sustitución androgénica. Las contraindicaciones serían historia de cáncer de mama, enfermedad hepática aguda o una flebitis venosa profunda aguda; estas mujeres no deben tomar andrógenos, ya que cierta cantidad de testosterona se convertirá en estrógenos. Este tratamiento también está contraindicado durante el embarazo, ya que la testosterona, incluso su precursor, la DHEA, atraviesa la placenta y puede causar virilización en el feto. El resultado puede ser un recién nacido con genitales ambiguos (Barret y Connor, 1990).

CONCLUSIONES

A la luz de los datos actuales y teniendo en cuenta la necesidad de estudios adicionales, se puede sospechar la existencia de un síndrome de insuficiencia androgénica femenino susceptible de evaluación y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:340-6.
- Adler EM, Cook A, Davidson D, West C, Bancroft J. Hormones, mood and sexuality in lactating. *British Journal of Psychiatry* 1986;148:75-9.
- Anttila L, Koskinen P, Irjala K, Kaihola H. Reference intervals for serum sex steroids and gonadotropins in regularly menstruating women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991;70:475-81.
- Arlt W, Justi H, Callies F, Reincke M, Huhler D, Oettel M, et al. Oral dehydroepiandrosterone for adrenal androgen replacement: pharmacokinetics and peripheral conversion to androgens and estrogens in young healthy females after dexamethasone suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1928-34.
- Arlt W, Callies F, Van Vlijmen JC, Koehler L, Reincke M, Bidlingmaier M, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999;341:1013-20.
- Arlt W, Callies F, Allolio B. DHEA replacement in women with adrenal insufficiency-Pharmacokinetics, bioconversion and clinical effects on well-being sexuality, and cognition. *Endocrinol Res* 2000;26:505-11.
- Arlt W, Callies F, Van Vlijmen JC, Koehler L, Reincke M, Bidlingmaier M, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999;341:1013-20.
- Bachega TASS, Billerbeck AEC, Marcondes JAM, Madureira G, Arnold IJP, Mendonça BB. Influence of different genotypes of 17-hydroxyprogesterone levels in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol* 2000;52:601-7.
- Bachman GA, Leiblum SR. Sexuality in sexagenarian women. *Maturitas* 1991;13:45-50.

- Bachman G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002;77:660-5.
- Bancroft J, Cawood EHH. Androgens and the menopause: study of 40-60 year-old women. *Clin Endocrinol* 1996;45:577-58.
- Bancroft J, Graham CA, McCord C. Conceptualizing Women's Sexual Problems. *J Sex Marital Therapy* 2001;27.
- Barhach L. Sexuality through menopause and beyond. *Menopause Manag* 1996;5:18-21.
- Barnhart KT, Freeman E, Grisso JA, Rader DJ, Sammel M, Kapoor S, et al. The effect of dehydroepiandrosterone supplementation to symptomatic perimenopausal women of serum endocrine profiles, lipid parameters, and health-related quality of life. *J Endocrinol Metabol* 1999;84:3896-902.
- Barrett-Connor E, Friedlander NJ, Khaw KT. Dehydroepiandrosterone sulfate and breast cancer risk. *Cancer Res* 1990;50:6571-4.
- Barrett-Connor E, Timmons MC, Young R, Wiita B, Estratest Working Group. Interim safety analysis of a two-year study comparing oral estrogen-androgen and conjugated estrogens in surgically menopausal women. *J Women's Health* 1996;5:593-602.
- Barret-Connor E, Young R, Notelovitz M, Sullivan J, Wiita B, Yang HM, et al. A Two-year, double-blind comparison of estrogen-androgen and conjugated estrogens in surgically menopausal women. Effects on bone mineral density, symptoms and lipid profiles. *J Reprod Med* 1999;44:1012-20.
- Barrington E. *Endocrinología general y comparada*. Madrid: H. Blume Ediciones, 1997.
- Basson R. The female sexual response: a different model. *J Sex Marital Ther* 2000;26:51-65.
- Basson R, et al. Androgen "deficiency" in women is problematic. *Medical Aspects of Human Sexuality* 200; 145-7.
- Basson R. Human Sex-Response Cycles. *J Sex Marital Ther* 2002;27:33-43.
- Basson R. Are the complexities of women's sexual function reflected in the new consensus definitions of dysfunction? *J Sex Marital Ther* 2001;27:105-12.
- Basson R. Are our definitions of women's desire, arousal and sexual pain disorders too broad and our definition of orgasmic disorder too narrow? *J Sex Marital Ther* 2002;28:289-300.
- Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;97:4279-84.
- Beck JG, Bozman AW, Qualtrough BA. The experience of sexual desire: psychological correlates in a college sample. *J Clin Endocrinol* 1991;1:992-5.
- Bixo M, Backstrom T, Winblad B, Andersson A. Estradiol and testosterone in specific regions of the human female brain in different endocrine states. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 55:297-303.
- Breuer H. Androgen production in the women. En: Harnmerstein J, Lachnit-Fixson U, Newmann F, Plewig G, editors. Princeton: Princeton University Press, 1980.
- Briken P, Nika E, Berner W. Treatment of paraphilia with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *J Sex Marital Ther* 2001;27:45-55.
- Burger H, Davis S. Should women be treated with testosterone? *Clin Endocrinol* 1998;49:159-60.
- Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002;85:H22-3.
- Buvat J, Buvat-Herbaut M, Lemaire A, Racadot A, Fossati P. La prolactinemia dans 845 cas de dysfonctions sexuelles cliniquement idiopathiques. *Nouvelle Presse Medecine* 1978;11:3543-6.
- Carlson KJ. Outcomes of hysterectomy. *Clin Obstet Gynaecol* 1997;40:939-946.
- Casson PR, Elkind-Hirsch KE, Buster JE, Hormsby PJ, Ceurson SA, Smaber MC. Effect of post-menopausal estrogen replacement on circulating androgens. *Obstet Gynecol* 1997;90:995-8.
- Cawood EHH, Bancroft J. Steroid hormones, the menopause, sexuality and well-being of women. *Psychological Med* 1996; 26:925-36.
- Coope J. Hormonal and nonhormonal interventions for menopausal symptoms. *Maturitas* 1996;23:159-68.
- Dadds JM, Mohammed S. Male and female salivary levels testosterone concentrations before and after sexual activity. *Psychophysiology Behavior* 1992;52:195-7.
- Davis SR, McCloud PI, Strauss BJG, Burger HG. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995;21:227-36.
- Davis SR, Burger HG. Clinical review 82: androgens and the post-menopausal woman. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996; 81:2759-63.
- Davis SR. The clinical use of androgens in female sexual disorders. *J Sex Marital Ther* 1998;24:153-63.
- Davis SR. Androgen replacement in women: A commentary. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999;84:1886-91.
- Davis SR. Androgen treatment in women. *Med J Australia* 1999;170:545-9.
- Davis SR. The therapeutic use of androgens in women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999;69:177-84.
- Davis SR. Testosterone and sexual desire in women. *J Sex Education Ther* 2000;25:25-33.
- Davis SR, Tran J. Testosterone influences libido and well being in women. *Trends Endocrinol Metabol* 2001;12:33-7.
- Dennerstein L, Smith A, Morse Burger H. Sexuality and the menopause. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1994;15:56-9.
- Díaz Morfa J. Insuficiencia androgénica y disfunciones sexuales femeninas en mujeres pre y posmenopáusicas. Trastornos del deseo sexual y trastorno de la excitación sexual en mujeres pre y posmenopáusicas y la insuficiencia de andrógenos. Uso clínico de los andrógenos en mujeres con disfunciones sexuales [en prensa].
- Dorfman RL, Shipley RA. *Androgens: biochemistry, physiology and clinical significance*. New York: Wiley, 1956.
- Dow MGT, Hart DM, Forrest CA. Hormonal treatments of sexual unresponsiveness in postmenopausal women: a comparative study. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:361-6.
- Dow MGT, Gallagher J. A controlled study of combined hormonal and psychological treatment for sexual unresponsiveness in women. *Br J Clin Psychol* 1989;28:201-12.
- DSM-IV-TR. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Masson, 2002.
- Dunn JF, Nisula BC, Rodboard D. Transport of steroid hormones. Binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and cortico-steroid-binding globulin in human plasma. *Clin Endocrinol Metab* 1981;53:58-68.
- Feldman HA, Goldstein L, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKimley JB. Impotence and its medical and psychological correlates results of the Massachusetts Aging Study. *J Urol* 1994;151: 54-61.
- Garde K, Lunde I. Female sexual behaviour: a study in a random sample of 40-year-old women. *Maturitas* 1980;2:225-40.
- Geller DH, Auchus RJ, Miller WL. The role of P450 c17 in adrenal biosynthesis. En: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, editors. *Androgen excess disorders in women*. New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997; p. 315-25.
- Gordon K, Baucom D. A multitheoretical intervention for promoting recovery from extramarital affairs. *Clin Psychol Sci Practice* 1999;6:382-99.
- Greenblatt RB. Hormone factors in libido. *J Clin Endocrinol Metab* 1942;3:305.
- Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and Benefits of Estrogen plus progesterone in Healthy Postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized. *Jama* 2002;288.
- Grumbach M, Cante F. Disorders of sexual differentiation. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen RP, editors. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998; p. 1303-425.
- Graziotin A. The biological basis of female sexuality. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(Suppl 6):S15-22.

- Guay AT. Premenopausal and postmenopausal women with low libido have decreased testosterone and dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-SJ levels Presented at the Female Sexual Function Forum. Boston, octubre de 2002.
- Guay AT. Decreased testosterone in regularly menstruating women with decreased libido: a clinical observation. *J Sex Marital Ther* 2001;27:513-9.
- Guay AT. Advances in the management of androgen deficiency in women. *Medical Aspects Human Sexuality* 2001;3:32-38.
- Guay AT. Decreased free testosterone and dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) levels in women with decreased libido. *J Sex Marital Ther* 2002;28(Suppl): 129-42.
- Guay AT. Decreased testosterone in regularly menstruating women with decreased libido a clinical observation (in press). *J Sex Marital Ther*.
- Guay AT, Munarriz R, Spark R, Jacobson J. Women with and without sexual dysfunction. 10th World Congress of the International Society for Sexual and Impotence Research. Montreal, Sept 22-26, 2002. *Int J Impotence Res* 2002;14(Suppl 3):
- Haning RV Jr, Cabot M, Flood CA, Hackett R, Longcope C. Metabolic clearance rate (MCR) of dehydroepiandrosterone sulfate (DS) its metabolism to dehydroepiandrosterone, androstenedione testosterone and dihydrotestosterone, and the effects of increased plasma DS concentration on DS MCR in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1047-52.
- Hayashi T, Esaki T, Muto E, Kano H, Asai Y, Thakur NK, et al. Dehydroepiandrosterone retards atherosclerosis formation through its conversion to estrogen: The possible role of nitric oxide. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 200;20:782-92.
- Herdt G, Boxer A. *Childrend of horizons*. Boston: Beacon Press, 1993.
- Herdt G, McClintock M. The magical age of 10. *Arch Sexual Behav* 2002;29:
- Hofmeyr DR, Greeff P. The influence of a vasectomy on the marital relationship and sexual satisfaction of the married man. *J Sex Marital Ther* 2002;28:339-51.
- Hopper BR, Yen SS. Circulating concentrations of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate during puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:458-61.
- Hutle B, Lundberg PO. Sexual function in women with hypohalampituitary disorders. *Arch Sexual Behav* 1994;23: 171-82.
- Judd HL, Yen SSC. Serum androstenedione and testosterone levels during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36:475-81.
- Judd HL, Lucas WE, Yen SSC. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:793-8.
- Kaplan HS. *Disorders of sexual desire*. New York: Simon and Schuster, 1979.
- Kaplan HS. *Trastornos del deseo sexual*. Barcelona: Ed. Grijalbo, 1982.
- Kaplan HS, Owett T. The female androgen deficiency syndrome. *J Sex Marital Ther* 1993;17:3-24.
- Keefe DL. Sex hormones and Neural Mechanisms. *Arch Sexual Behav* 2002;31:401-3.
- Kennedy TG. Vaginal mucification in the ovariectomized rat in response to 5alpha-pregnan-3,20-dione, testosterone and 5alpha-androstan-17beta-ol-3-one: Test for progestogenic activity. *J Endocrinol* 1974;61:293-300.
- Kennedy TG. Vaginal mucification in the ovariectomized rate in response to 5alpha-pregnan-3,20-dione, testosterone and 5 alpha-androstan-17beta-ol-3-one: Test for progestogenic activity. *J Reproduction Fertil* 1974;36:488-9.
- Kennedy TG, Armstrong DT. Induction of vaginal mucification in rats with testosterone and 17beta-hydroxy-5alpha-androstan-3-one. *Steroids* 1976;27:423-30.
- Kingsberg SA. The impact of aging on sexual function in women and their partners. *Arch Sexual Behav* 2002;31:431-7.
- Korth-Schutz S. Precocious adrenarche. En: FMG, editor. *Pediatric adolescent endocrinology*. New York: Karger, 1989; p. 226-35.
- Krug R, Psych D, Pietrowsky R, Fehm HL, Born B. Selective influence of menstrual cycle on perception of stimuli with reproductive significance. *Psychosomatic Med* 1994;56:410-7.
- Laan E, van Lunsen RH. Hormones and sexuality in postmenopausal women: a psychophysiological study. *J Psycosomatics, Obstet Gynaecol* 1997;18:126-33.
- Labrie F, Belanger A, Cusan L, Gomez JL, Candas, B. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2396-402.
- Labrie F, Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Candas B. Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3498-505.
- Labrie F, Luu-The V, Lin SX, Simard J, Labrie C, El-Alfy, et al. Intracrinology: role of the female of 17b-hydroxysteroid dehydrogenases in human physiology and disease. *J Molecular Endocrinol* 2000;25:1-16.
- Labrie F, Luu-The V, Lin S, Simard J, Labrie C. Role of 17beta Hydroxysteroid Dehydrogenases in Sex Steroid Formation in Peripheral Intracrine Tissues. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2000;11:421-7.
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors. *J Am Med Assoc* 1999; 281:537-44.
- Leirain S, Massien C, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Diquet B. Dehydroepiandrosterone replacement administration pharmacokinetic and pharmacodynamic studies n healthy elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3208-17.
- Levin RJ. The physiology of sexual arousal in the human female: a recreational and procreational synthesis. *Arch Sexual Behav* 2002;31:405-11.
- Levie MD. Update in Gynecology from the American College of Obstetricians and Gynecologists Annual Clinical Meeting, 2001. The American College of Obstetricians, 50th Anniversary Annual Clinical Meeting. April 28-May 2, 2001.
- Levin RJ. Sex and the human female reproductive tract-what really happens during and after coitus. *Int J Impotence Res* 1998;10(Suppl):14-21.
- Levine S. Intrapsychic and individual aspects of sexual desire. En: Leiblum SR, Rosen RC, editors. *Sexual desire disorders*. New York: Guildford Press, 1988; p. 107-44.
- Liu CH, Laughlin GA, Fischer UG, Yen SSC. Marked attenuation of ultradian and circadian rhythms of dehydroepiandrosterone in postmenopausal women: evidence for a reduced 17, 20-desmolase enzymatic activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:900-6.
- Longcope C, Franz C, Morello C, Baker K, Johnson CC Jr. Steroid and gonadotropin levels in women during the peri-menopausal years. *Maturitas* 1986;8:189-96.
- Luo L, Chen H, Zirkin BR. Leyding cella aging: Steroidogenic acute regulatory protein (StAR) and cholesterol side-chain cleavage enzyme. *J Androl* 2001;22:149-56.
- Luu-The Y, Dufort L, Pelletier G, Labrie F. Type 5 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase: its role in the formation of androgens in women. *Molecular Cell Endocrinol* 2001;171:77-82.
- Maccario M, Mazza E, Ramunni J, et al. Relationships between dehydroepiandrosterone-sulfate and anthropometric, Metabolic, and hormonal variables in large cohort of obese women. *Clin Endocrinol* 1999;50:595-600.
- Massafra C, De Felice C, Agnusdei DP, Gioia D, Bagnoli F. Androgens and osteocalcin during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:971-4.
- Master WH, Johnson VE. *Human Sexual Response*. Boston: Little, Brown and Company, 1966.
- Maurice WL. *Sexual Medicine in Primary Care*. St. Louis: Mosby, 1999.
- Mazer N. New clinical applications of transdermal testosterone delivery in men and women. *J Controlled Release* 2000; 65:303-15.
- Mathur RS, Landgreve SC, Moody LO, Semmens JP, Williamson HO. The effects of estrogen treatment on plasma concentrations of steroid hormones, gonadotropins, prolactin and sex hormone-binding globulin in post-menopausal women. *Maturitas* 1985;7:129-33.

- McCarthy BW. Sexual secrets, trauma, and dysfunction. *J Sex Marital Ther* 2002;28:353-9.
- McClintock M, Herdt G. Rethinking puberty: the development of sexual attraction. *Curr Direc Psychol Sci* 1996;5:178-83.
- McClintock M, Herdt G, Rosenfield R. Preadolescent determinants of sexuality. *Pediatr Update* 1986;19:1-10.
- Meldrum D. Changes in circulating steroids with aging in post menopausal women. *Obstet Gynecol* 1997;57:624-8.
- Meston CM, Heiman JR. Acute dehydroepiandrosterone effects on sexual arousal in premenopausal women. *J Sex Marital Ther* 2002;28:53-60.
- Michael RT, Gagnon JH, Lauman EO, Kolata G. Sex in America: a definitive survey. London: Little Brown, 1994.
- Miller WL, Styne DM. Female puberty and its disorders. En: Yen SCC, Jaffe Rb, Barbieri RL, editors. Reproductive endocrinology: pathology, pathophysiology, and clinical management. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999; p. 338-409.
- Min K, Munarriz R, Kim N, Goldstein L, Traish AM. Sex steroid hormone modulation of vaginal hemodynamics in the female rabbit model. *Int J Impotence Res* 201;13(Suppl):17.
- Moller CC, Hymel S, Rubin K. Sex typing in play and popularity in middle childhood. *Sex Roles* 1992;26:331-53.
- Money J, Ehrhardt A. Man and woman, boy and girl. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1972.
- Money J, Lewis VG. Puberty: precocious, delayed and incongruous. En: Perry ME, editor. Handbook of Sexology, 7: Childhood and Adolescence. 1990; p. 236-262.
- Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Ven SSC. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1360-7.
- Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SSC. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;78:1360-7.
- Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JV. The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition, and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol* 1998;49:421-32.
- Munarriz R, Flaherty E, Leahy N, Berman L, Lehrfeld T, Chudnovsky A, et al. A syndrome of low testosterone in women who have noted a consistent (> 1 year) decline in sexual functioning after childbirth who were otherwise healthy, premenopausal and menstruating. Third Conference of the Female Sexual Function Forum, Boston, MA, 2000. Abstract P5.
- Munarriz R, Talakoub L, Flaherty E, Gioia M, Hoag L, Kim NN, et al. Androgen Replacement Therapy with Dehydroepiandrosterone for Androgen Insufficiency and Female Sexual Dysfunction: Androgen and Questionnaire Results. *J Sex Marital Ther* 2002;28(Suppl):165-73.
- Munarriz R, Talakoub L, Sarkissian E, Kim N, Traish A, Goldstein I. DHEA treatment for female androgen insufficiency and FSD: baseline and post-treatment sexual questionnaire outcome data in those patients with restored androgen values. 10th World Congress of the International Society for Sexual and Impotence Research. Montreal, Sept. 22-26, 2002. *Int J Impotence Res* 2002;14(Suppl 3).
- Mushayandebvu T, Castracane DV, Gimpel T, Adel T, Santoro N. Evidence for diminished midcycle ovarian androgen production in older reproductive aged women. *Fertil Steril* 1996; 6:721-3.
- Myers LS, Morokoff PJ. Physiological and subjective sexual arousal in pre- and postmenopausal woman taking replacement therapy. *Psychophysiology* 1986;23:283-92.
- Notelovitz M. Individualizing hormone therapy: principles and practice. Medscape. Women's health clinical management modules; 2001.
- O'Malley BW, Schrader WT. The receptors of steroid hormones. *Scientific American* 1997;234:32-4.
- Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogenman JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations through-out adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:551-5.
- Palacios Mateos JM. Endocrinología y metabolismo. Madrid: Editorial Paz Montalbo, 1998.
- Parker CR, Slayden SM, Azziz R, Crabbe SL, Hines GA, Boots LR, et al. Effects of aging on adrenal function in the human. Responsiveness and sensitivity of adrenal androgens and cortisol to adrenocorticotropin in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:48-54.
- Persky H, Lief HJ, Struss D, Miller WR, O'Brien CP. Plasma testosterone levels and sexual behavior of couples. *Arch Sexual Behavior* 1978;7:157-73.
- Pharmacia Corporation. New research on menopause and sexuality finds women are not seeking medical help for chronic symptoms affecting intimate relationships (Press release). Peapack, NJ. Author. Disponible en:
- Phillips NA. Female sexual dysfunction: Evaluation and treatment. *American Family Physician* 2001;62:127-36.
- Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1986;8:189-96.
- Read S, King M, Watson J. Sexual dysfunction in primary medical care: prevalence, characteristics and detection by the general practitioner. *J Public Health Med* 1997;19:387-91.
- Regan PC. Hormonal correlates and causes of sexual desire: A review. *Canadian J Human Sexuality* 1999;8:1-16.
- Riley A. Prolactin and female sexual function. *Br J Sexual Med* 1984;11:14-7.
- Riley AJ. A new editorial structure for Sex and Marital Therapy [editorial]. *J Sex Marital Ther* 1996;11:5-7.
- Riley AJ. Problems of the sexual response cycle. The Diplomatic Journal of the Diplomate of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists 1997;4:270-5.
- Riley AJ. Life-Long absence of sexual drive in a woman associated with 5-dihydrotestosterone deficiency. *J Sex Marital Ther* 1999;25:75-8.
- Riley AJ, Riley E. Controlled studies on women presenting with sexual drive disorder: I. Endocrine status. *J Sex Marital Ther* 2000;26:269-83.
- Robinson P. The modernization of sex. London: Paul Elek, 1976.
- Roselli CE, Resko JA. Aromatase activity in the rat brain: Hormone regulation and sex differences. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;44:499-508.
- Sarrel P, Lufkin E, Oursler M, Keefe D. Estrogen actions in arteries, bone and brain. *Sci Am Med* 1994;1:44-53.
- Sarrel PM. Sexuality and menopause. *Obstet Gynecol* 1990;5 (Suppl):S26-30.
- Sarrel PM. Ovarian hormones and vaginal blood flow using Laser Doppler velocimetry to measure effects in a clinical trial in post-menopausal women. *Int J Impotence Res* 1998;10:S91-3.
- Sarrel PM. Role of androgens in the menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:
- Shain RN, Miller WB, Holden AEC, Rosenthal M. Impact of tubal sterilization and vasectomy on female marital sexuality: results of a controlled longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:763-71.
- Shao TC, Castaneda E, Rosenfield RL, Liao S. Selective retention and formation of a delta 5 androstenediol-receptor complex in cell nuclei of the rat vagina. *J Biol Chem* 1974;250:3095-100.
- Segraves K, Segraves RT. Hypoactive sexual desire disorder. Prevalence and comorbidity in 906 subjects. *J Sex Marital Ther* 1991;17:55-8.
- Shain RN, Miller WB, Holden AEC, Rosenthal M. Impact of tubal sterilization and vasectomy on female marital sexuality: Results of a controlled longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:763-71.
- Sherwin BB, Gelfand MM. Sex steroids and affect in the surgical menopause: a double-blind cross-over study. *Psychoneuroendocrinology* 1985;10:325-35.
- Sherwin BB, Gelfand MM, Brender W. Androgen enhances sexual motivation of females: a prospective cross-over study of sex steroid administration in the surgical menopause. *Psychosomatic Medicine* 1985;47:339-51.

- Sherwin BB, Gelfand MM. The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomised women. *Psychosomatic Medicine* 1987;49:397-409.
- Sherwin BB. Androgen use in women. En: Bhasin S, et al, editors. *Pharmacology, biology, and clinical applications of androgens*. New York: WileyLiss Inc., 1996.
- Sherwin BN, Gelfand MM, Brender W. Androgen enhances sexual motivation in females: a perspective, crossover study of sex steroid administration in surgical menopause. *Psychosom Med* 1997;47:339-51.
- Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000;343:682-8.
- Simon JA, Mazer NA, Wekselman K. Safety profile: transdermal testosterone treatment of women after oophorectomy. *Obstet Gynecol* 2001;97(Suppl 1):S10-1.
- Sinha-Hikim I, Arvaer S, Beall G, Shen R, Guerrero M, Sattler F, et al. The use of sensitive equilibrium dialysis method for the measurement of free testosterone levels in healthy, cycling women and in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1312-8.
- Sourla A, Flamand M, Belanger A, Lanrie F. Effect of mehydroepiandrosterone on vaginal and uterine histomorphology in the rat. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998;66:137-49.
- Sternberg A, Heimer G, Ulmsten U. The prevalence of urogenital symptoms in post-menopausal women. *Maturitas* 1995;2(Suppl.):S17-22.
- Tazuke S, Khaw K, Barrett-Connor E. Exogenous estrogen and endogenous sex hormones. *Medicine* 1992;71:44-51.
- Traish AM, Kim N, Min K, Munarriz R, Goldstein I. Androgens in Female Genital Sexual Arousal Function: A Biochemical Perspective. *J Sex Marital Ther* 2002;28(Suppl):233-44.
- Tsagarakis S, Grossman A. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in senescence. En: Morley JE, Korenman SG, editors. *Endocrinology and metabolism in the elderly*. London: Blackwell Scientific Publications, 1992; p. 70-91.
- Tuiten A, Van Honk J, Kippeschaar H, Bermaards C, Thijssen J, Verbaten P. Time course of effects of testosterone administration on sexual arousal in women. *Arch Gen Psych* 2000;57:149-53.
- Van Lankveld JJ, Brewaeys AMA, Ther Kuile MM, Weijnenborg P. Difficulties and the differential diagnosis of vaginismus, dyspareunia an mixed sexual pain disorder. *J Psychosomatic Obstet Gynecol* 1995;16:201-9.
- Van Goozen SHM, Cohen-Kettens PT, Gooren UG, Frijda NH, Van de Poll NE. Gender differences in behaviour: activating effects of cross-sex hormones. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:343-63.
- Van Goozen SHM, Wiegant VM, Endert E, Helmond FA, Van de Poll NE. Psychoendocrinological assessment of the menstrual cycle: The relationship between hormones, sexuality and mood. *Arch Sexual Behav* 1997;26:359-82.
- Vaitukaitis JL, Dale SL, Melby JC. Role of ACTH in the secretion of free DHA and its sulphate ester in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1969;29:1443-7.
- Wagner G. Aspects of genital physiology and pathology. *Seminars Neurology* 1992;12:87-97.
- Waxenberg SE, Drellich MG, Sutherland AM. The role of hormones in human behavior. I. Changes in female sexuality after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol* 1959;19:193-202.
- Waxenberg SE, Finkbeiner JA, Drellich MG, Sutherland AM. The role of hormones in human behaviour. *Psychosomatic Medicine* 1960;22:442.
- Weijmar Schultz WCM, Van de Wiel HBM, Hahn DEE. Psychosexual functioning after treatment for gynecological cancer –An integrated model, review of determinant factors and clinical guidelines. *Int J Gynecol Cancer* 1992;2:281-90.
- Wilson JD. The role of androgens in male gender role behavior. *Endocrine Reviews* 1999;20:726-37.
- Wolf OT, Neumann O, Hellhammer DH, Geiben AC, Sttrasburger CJ, Dressendorfer RA, et al. Effects of a two-week physiological dehydroepiandrosterone substitution on cognitive performance and well-being in health elderly women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2363-7.
- Wolf OT, Koster B, Kirschbaum D, Pietrowsky R, Kem W, Hellhammer DH, et al. A single administration of dehydroepiandrosterone does not enhance memory performance in young healthy adults, but immediately reduces cortisol levels. *Biological Psychiatry* 1997;42:845-8.
- Wolkowitz OM, Reus VL, Roberts E, Manfredi F, Chan T, Raum WJ, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biological Psychiatry* 1997;41:311-8.
- Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: etiological symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999;353:1959-64.
- Wouda JC, Hartman PM, Bakker RM, Bakker JO, Van de Wiel H, Schultz WCMW. Vaginal plethysmography in women with dyspareunia. *J Sex Res* 5:141-7.
- Yanase, T. 17 α -hydroxylase/17,20-lyase defects. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999;53:153-7.
- Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. *Endocrine Rev* 1991;12:81-100.
- Yen SSC. Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. E: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, editors. *Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1999; p. 479-515.
- Zhang L, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increased 17,20-lyase activity: Implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Nat Acad Sci* 1995;92:10619-23.
- Zumoff B, Strain G, Miller L, Rosner W. Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995;80:1429-30.