

Simposio de Endocrinología Obstétrica y Ginecología-- No. 5

TERAPIA ANDROGENICA EN LA MUJER

Dr. EDWIN C. HAMBLEN (Traducción del Dr. E. Archila)

Desde que la constitución hormonal de la mujer, normalmente incluye la secreción de andrógenos por la suprarrenal, con 17 cetosteroides oscilando en la orina entre 4 y 14 mgrs. en las 24 horas, parece lógico asignar un papel especial a estos andrógenos en la fisiología endocrina. A manera de colorario se puede presumir que pueden aparecer estados patológicos en la mujer en los cuales la terapéutica andrógena este indicada.

Este trabajo delinea las limitaciones y efectos secundarios de esta terapia, se estudia la función fisiológica de los andrógenos en la mujer y se consideran las indicaciones de su terapéutica. Por otra parte la terapia andrógena empírica también será considerada y criticada en general.

Swyer de Londres, en un artículo de hace ya un tiempo, escribió lo siguiente: "No se ha descrito ninguna acción fisiológica de los andrógenos sobre el aparato genital femenino y no parece que exista". En vista de la acción "desfeminizante" o masculinizante que los andrógenos producen en la mujer, parece que la función feminizante se lleva a cabo a pesar de la producción de andrógenos en la mujer misma mas bien que por efectos de los mismos" (Hamblen-1945) "Los andrógenos son tan importantes en la fisiología femenina como lo son los estrógenos (Loeser - 1951) Swyer comentaba entonces "Es de presumir que la verdad se encuentre en un término medio entre estos dos puntos de vista extremos. En todo caso, los andrógenos (unos) pueden tener un valor potencial en el tratamiento de la mujer".

La yustaposición de los puntos de vista de Hamblen y Loeser por Swyer es lógica en gran parte; desde luego que los citados autores fueron los primeros en emplear la terapéutica andrógena en mujeres tan pronto como el propionato de testosterona fue dado al uso clínico.

Hamblen en 1937 dio a conocer pequeñas series de casos de pacientes tratadas con andrógenos para hemorragias uterinas funcionales. La aparición precoz de signos de virilización en algunas de las pacientes tratadas con propionato de testosterona, lo llevó a no continuar este tratamiento y a dedicarse a hacer una intensa campaña de oposición a la terapéutica androgénica en la mujer.

Loeser, en 1938, también hizo algunas publicaciones en relación con este tema. Aunque, al comienzo de sus ensayos, notó cierta virilización con el uso de grandes dosis de propionato de testosterona, ha continuado propagando su uso.

Swyer enunció la posibilidad del valor potencial de la terapéutica androgénica en la mujer en la forma siguiente: "1) por sus efectos "contra-estrogénicos", p.e. en el tratamiento de varios desórdenes menstruales y en la llamada mastopatía fibroquistica y como paliativo del carcinoma del seno; 2) por su efecto sinérgico con los estrógenos; p.e. tratamiento del climaterio; 3) por su efecto sobre la libido, aumentándola en casos de deficiencia y 4) por su efecto anabólico sobre el nitrógeno, p.e. aumentando el peso en la anorexia y otros estados similares, y estimulando el crecimiento en niños bajos de estatura".

El observaba que el obvio regreso de la terapéutica androgénica fue por su posible efecto desfeminizante y virilizante y por que estos efectos "pueden ser irreversibles" en algunas pacientes aunque "relativamente poco importantes" cuando se usan como "paliativos del carcinoma". Anotaba por otra parte que es reconfortante el saber que, tanto la menarquia, como la concepción pueden tener lugar mientras las pacientes estan sometidas a la terapia andrógena. Hasta aquí hemos presentado someramente los puntos de vista de Swyer sobre la eficacia de la terapéutica andrógena.

Parece poco dudoso que "los andrógenos, puedan tener algún valor en gran número de desórdenes, aunque es igualmente dudoso anticipar un resultado favorable en cada caso".

Se juzga que los andrógenos son de poco valor en las hemorragias y de respuesta poco impresionante en las "hemorragias uterinas irregulares".

„Algunas pacientes con dismenorrea pueden responder favorablemente a los andrógenos".

"El malestar de la mastopatía fibroquística se puede esperar con confianza que responda a los estrógenos".

"Un aumento de la libido puede seguir al tratamiento en mujeres que se quejan de frigidez".

La superioridad de las preparaciones con andrógenos y estrógenos sobre los estrógenos solos en el tratamiento del climaterio no es invariable, siendo cierto lo opuesto en muchos casos.

"Para el aumento de peso en pacientes con deficiencia de él, los andrógenos coadyuvan en algunos casos".

"El valor de los andrógenos, ya sean solos, ya asociados a la hormona tiroidea, para favorecer el crecimiento de los niños es incierto.

VIRILIZACION IATROGENICA

Cualquier tratamiento de una mujer con andrógenos, la expone a la propensión virilizante característica de la droga. Este hecho, como Crispell y sus asociados lo han hecho notar lo debieran hacer detener a uno antes de prescribir andrógenos a cualquier mujer por cualquier motivo. La respuesta específica y buscada con los andrógenos, debe por lo tanto compensar los peligros de virilización.

Dosis específicas virilizantes. No hay acuerdo respecto a las dosis específicas virilizantes de los andrógenos. Una dosis total de 300 mgrs. o menos de propionato de testosterona, aplicados por vía parenteral, produjeron según Geist (1941) cambios de la voz en un 4% de los casos, hirsutismo en 8% y acné en 20%. El hirsutismo y los cambios de la voz parecen depender de la dosis de andrógenos, presentándose usualmente cuando se administran 500 mgrs. o más de propionato de testosterona al mes. Algunas pacientes presentan el acné después de dosis tan pequeñas como 150 mgrs. mensuales (Salmon 1941). Algunas mujeres, dice Gordan (1958) se masculinizan con 25 mgrs. diarios de metil testosterona, por vía oral, otras pueden tolerar dosis de 20 mgrs. al día en forma de lengüetas. De acuerdo con Gordan, la metiltestosterona es de 2 a 4 veces más potente en forma de lengüetas que en comprimidos y alrededor de 1/5 más potente en forma de tabletas que el propionato de testosterona por vía inyectable.

Susceptibilidad individual a la virilización. Estamos de acuerdo que muy pequeñas dosis de andrógenos, como lo ha dicho Gordan, pueden en algunas mujeres, producir virilización. La propensión de

las mujeres a la virilización varia de una a otra y la susceptibilidad puede ser impredecible. De acuerdo con esto, cuando una mujer es tratada con andrógenos, debe mantenerse una supervisión meticulosa, y una vigilancia estricta sobre la aparición precoz de signos de virilización. Si ésta aparece, el tratamiento debe suspenderse a menos que los efectos deseados con la terapéutica exijan correr el riesgo de la virilización. La dosis total de andrógenos no es el único factor en la virilización; otros factores, entre los cuales se incluye, la tolerancia individual, la edad de la paciente y la tendencia inherente hacia la virilización. Las morenas, p.e. con tendencia al hirsutismo parecen ser más susceptibles (Geist). Nuestros estudios preliminares habían indicado que las morenas tienen niveles más altos de 17 cetosteroides que las rubias. Por lo tanto, el nivel de secreción suprarrenal de andrógenos en estos casos es otro factor para tener en cuenta.

La terapia andrógena, a las dosis virilizantes en mujeres con función ovárica normal, puede no tener tal efecto en pacientes castradas, o post-menopáusicas, debido posiblemente, a la conversión de andrógenos en estrógenos por estas pacientes carentes de estos últimos. Los niveles normales de estrógenos, sin embargo, no protegen a las mujeres contra la virilización.

La cantidad de andrógenos administrados, convertidos en estrógenos varían de una mujer a otra aparentemente. Esto no depende de la presencia de las suprarrenales o los avarios. La conversión de andrógenos en estrona y estradiol puede explicar por qué el 50% aproximadamente de las mujeres con carcinoma del seno, y buena actividad estrogénica, no responden al tratamiento con andrógenos, algunas, por el contrario presentan una reactivación de la lesión.

Signos de virilización. Estos aparecen primordialmente en los genitales y en otros órganos sensibles al efecto de los andrógenos. Las grandes dosis pueden aumentar estos efectos suprimiendo la producción de gonadotropinas por la pituitaria, resultando, como consecuencia una reducción en la secreción de estrógenos por los ovarios. El efecto anabólico de los andrógenos sobre los tejidos óseos y los ricos en proteínas pueden también contribuir, debido a la retención de nitrógeno, fósforo, potasio, azufre, calcio, sal y agua. Algunos, por no decir todos, los signos siguientes pueden ocurrir en la virilización; la piel se torna más grasosa, el acné aumenta, hirsutismo facial y/o hirsutismo generalizado; engrosamiento de la voz y aumento de la prominencia laringea, calvicie frontal, regresión de los senos y disminución del tejido celular subcutáneo, crecimiento marcado del vello genital y distribución androide del mismo; aumento de los músculos y de los ángulos de la silueta; policitemia y enrojecimiento de tipo masculino de la cara y el cuello; congestión e hipertrofia del clítoris, con aumento de la sensibilidad y del poder de erección, regresión

de la mucosa vulvar y vaginal, lo mismo que de la cervical y uterina; disminución de la menstruación, llevando hasta la amenorrea, aumento de la densidad y espesor de los huesos. El enronquecimiento de la voz, aumento de tamaño del cricoides, la hipertrofia del clitoris, el aumento de la densidad y espesor de los huesos son por lo general, cambios irreversibles; no regresan cuando el exceso de andrógenos deja de actuar. El exceso de vello se pierde lentamente una vez que el tratamiento ha sido suspendido. En la mujer no se desarrolla vello auricular ni aún siquiera en los casos más intensos de virilización.

Cuáles son los signos precoces de virilización? Estos son variables: algunas veces es el aumento de la grasa de la piel y/o el acné, otras veces lo es el hirsutismo facial, y en otras ocasiones lo es el enronquecimiento de la voz. La hipertrofia del clitoris generalmente aparece tarde.

Otros efectos secundarios no deseados. La terapia andrógena, frecuentemente produce rápido aumento de peso en relación probablemente con la retención de nitrógeno, electrolitos y agua. Este aumento de peso es reversible generalmente, una vez que el tratamiento se suspende.

El edema generalizado, edema pulmonar y la insuficiencia cardíaca congestiva se pueden presentar cuando los andrógenos se administran en grandes dosis en pacientes de edad como tratamiento paliativo del carcinoma metastásico del seno. Se aconseja la restricción de sodio y líquidos durante la terapia intensiva androgénica en estas pacientes y en aquellas con enfermedad cardiovascular y renal.

Una hipercalcemia no deseada puede seguir al tratamiento con andrógenos de las metastasis osteolíticas del carcinoma del seno.

Whedon ha notado que se pueden presentar efectos psicosexuales durante la terapia con andrógenos y que pueden ser bastante serios. Sueños oníricos, y aumento de la libido pueden ser muy molestos en pacientes de edad avanzada. Tales respuestas pueden ser suficientemente serias para no permitir la continuación del tratamiento.

PREVENCIÓN DE LA VIRILIZACIÓN IATROGÉNICA

Esteroides anabólicos "no androgenizantes". El deseo de usar andrógenos de acción anabólica ha hecho que se haya intentado "Desandrogenizarlos" sin que pierdan sus efectos anabólicos. Sin embargo, esto no se ha llevado a cabo todavía.

La stanolona (también conocida como la dihidrotestosterona, androstanolona, androstono - 17 - beta - 01 - 3 - cna) y el medrol

producen virilización. Tratando 26 pacientes de carcinoma metastásico del seno, 21 sufrieron efectos secundarios a la stanolona, predominantemente virilización y no se observaron ventajas cuantitativas o cualitativas sobre el propionato de testosterona. El Methandriol (metilandrostenediol) es menos androgenizante que el propionato de testosterona, pero también es menos efectivo en el tratamiento sintomático del carcinoma metastásico del seno. El metilandrostenediol remedia solamente una ligera separación de los efectos andrógeno-anabolizantes. La andostalona (Metilandrostano-3-ona-17-01) puede causar virilización. La nortestosterona (19-nortestosterona) es debilmente androgenizante y tiene una amplia separación entre los efectos androgenizantes y anabolizantes. El 17-alfa-etil-17-hidroxi-19-nort-4-androsten-3-ona (Nilevar) tiene una muy amplia separación entre las actividades androgénica y anabólica; relación 1:16.

El tratamiento de 10 mujeres con este esteroide dió como resultado hirsutismo en 6 casos, tres cambiaron de voz y en una hubo crecimiento del clítoris. Por otra parte, este esteroide ha causado hemorragias postmenopáusicas.

Hay una necesidad clínica por un esteroide anabólico que carezca de efecto androgenizante, estrogenizante, luteinizante, o con actividad adrenocortical no deseada. Como ya se notó, la nortestosterona y algunos de sus derivados, aunque están provistos de considerable disminución de actividad manteniendo aún la acción anabólica no están desprovistos completamente del factor androgenizante. Efectivamente, uno de estos (el Nilevar) se ha descrito como poseedor de cierto efecto estrogénico demostrable clínicamente. En efecto, este esteroide, químicamente recuerda más al estradiol que la testosterona, progesterona, o cortisona puesto que carece del grupo metil C-19.

Por otra parte sin embargo su estructura química tiene ciertas similitudes a la testosterona y a la progesterona. Del Nilevar se ha dicho que ejerce efectos prostaglandínicos sobre el endometrio.

Otro derivado de la nortestosterona, la 17-alfa-etinil-19-nortestosterona (Noretisterona) se ha descrito como poseedora de un efecto prostaglandínico aproximadamente dos veces mayor al de la testosterona y sin embargo no produce cambios significativos en la excreción urinaria de 17-cetosteroides y 17 corticosteroides de las mujeres tratadas con este esteroide. La noretisterona se ha dicho que tiene muy poca actividad anabólica.

Estas y otras diferencias en la actividad biológica en relación con la acción anabólica, se presumían de los derivados sintéticos de los esteroides que los químicos están produciendo actualmente a través de alteraciones en el núcleo fenantreno-ciclopentano y en la cadena lateral.

Terapéutica andrógeno-estrogénica combinada. La base de esta teoría es que cuando se administran juntos los andrógenos y los estrógenos se atenúan o neutralizan mutuamente sus efectos secundarios sobre el aparato genital permitiendo sin embargo que se ejerza su efecto anabólico. Esto es lo que se ha llamado administración hormonal paradójica.

Mucho se ha escrito respecto a la relación ideal entre andrógenos y estrógenos en estos compuestos combinados. Esta relación ha sido basada por Masters en miligramos de propionato de testosterona y benzoato de alfa-estradiol.

Muchas preparaciones combinadas se encuentran en el comercio. Son para uso oral y contienen metiltestosterona y estrógenos orales, como por ejemplo Premarin; 1.25 miligramos y metil testosterona 10 miligramos.

Masters ha reportado que, una relación de 10 a 1 entre andrógenos y estrógenos ordinariamente causa tensión dolorosa de los senos y produce hemorragias postmenopaúsicas, pero que una relación de 20 a 1 evita los efectos desagradables de cada esteroide solo, siendo el tratamiento excesivo casi imposible. El describe sin embargo episodios ocasionales de hemorragia uterina que desaparece después de varios meses de tratamiento.

También ha notado que 10 a 20 por ciento de las pacientes presentan cierto estímulo de la mucosa vaginal. No describe signos de virilización cuando los esteroides se han usado en esta relación.

Whedon sin embargo ha reportado casos de virilización aún con relaciones de 5 a 1 o de 12 a 1 entre andrógenos y estrógenos, si más de 10 miligramos de metiltestosterona se administran diariamente por 3 o 4 meses.

Papel fisiológico de los andrógenos de origen suprarrenal. La fisiología hormonal femenina incluye la secreción de andrógenos por las suprarrenales. Este hecho se pone de manifiesto por la excreción de los mismos andrógenos urinarios que en el hombre, pero en una proporción que aproximadamente se cree ser la mitad de los niveles urinarios de los 17 cetosteroides, esto parece tener un propósito. Sin embargo aunque el papel fisiológico de los andrógenos en la mujer no está suficientemente delineado, las siguientes generalizaciones se pueden garantizar: No hay evidencia nítida hasta la fecha de que los andrógenos tengan una función sobre el aparato genital de la mujer. Los andrógenos sin embargo, sirven de monitor para el crecimiento del vello axilar y del pubis siendo la forma ginecoide de este último debida a modificaciones por la secreción de estrógenos por el ovario.

La acción anabólica de los andrógenos sobre los tejidos óseos y ricos en proteínas es aceptada hoy día.

Los andrógenos pueden ser una fuente biológica para la producción de estrógenos por el ovario. La conversión de testosterona-3-C14 en C14-estradiol-17-beta por el tejido del ovario humano ha sido descrita. Sin embargo, el papel de esta conversión en la biosíntesis normal de los estrógenos no está clara. La conversión de testosterona en estradiol y en estrona se ha descrito en mujeres castradas y adrenalectomizadas.

Elección del andrógeno para el tratamiento de la mujer. Desde que la virilización lo mismo que los efectos secundarios se presentan en cualquier mujer sin sintomatología previa, cuando es sometida a la terapia androgénica, deben usarse andrógenos de acción rápida lo mismo que de eliminación pronta de manera que el tratamiento pueda suspenderse en cualquier momento en caso de que se presente alguna secuela desagradable.

Es así como la metiltestosterona por vía oral o en lingüetas o el propionato de testosterona en aceite administrado por vía parenteral, reúne estos requisitos. Preferimos la metiltestosterona porque no necesita ser administrada por vía parenteral y porque la metiltestosterona administrada por vía sublingual es tan efectiva, como el propionato de testosterona inyectado. Desde que la metiltestosterona no se metaboliza en 17 cetosteroides, el estudio de los niveles urinarios de los 17 cetosteroides durante el tratamiento no dan idea de su actividad clínica.

La implantación de "pellets" de testosterona o el uso de ésteres de testosterona de acción prolongada (ciclopentilpropionato, enantato, fenil acetato y hexahidrobenzoato) o de fluoximesterona (Halotestin) no es aconsejable en la mujer.

Actualmente, la metiltestosterona es preferible a los esteroides de baja androgenicidad, aún en el caso en que lo que se busca es el efecto anabólico únicamente, hasta cuando la eficacia y efectos secundarios de estos últimos se conozcan mejor.

INDICACIONES DE LA TERAPIA ANDROGENA EN LA MUJER

Cuando se desea acción androgénica local per se. Hay muy pocas indicaciones para esta acción de los andrógenos en la mujer; en realidad los fenómenos de virilización generalmente no son bien recibidos.

Algunas pacientes con apubescencia o hipopubescencia debida a aplasia congénita de las gonadas o a hipoplasia, no desarrollarán el vello axilar ni el del pubis a pesar de una adecuada terapia estrogénica.

En estas pacientes, con frecuencia los niveles urinarios de 17 cetosteroides son bajos, lo que indica una deficiencia en la secreción de andrógenos por las suprarrenales. La adición de 5 o 10 mgrs. de metiltestosterona a la administración cíclica diaria de estrógenos, produce generalmente, el desarrollo normal del vello.

En casos de deficiencia en la libido, la terapéutica andrógena ha sido aconsejada; se dice que los andrógenos "aumentan la susceptibilidad a la excitación sexual y producen hipertrofia y aumento de la sensibilidad del clitoris, Swyer ha dejado notar su falta de entusiasmo por este tratamiento. Nosotros no vemos en él una forma establecida de tratamiento. No se ha demostrado que estas pacientes tengan una baja secreción de andrógenos. Tampoco se ha encontrado una correlación entre la libido y el tamaño del clitoris. Pacientes con síndromes de virilización pueden presentar depresión de la libido, la cual mejorará cuando los fenómenos virilizantes sean corregidos. El comportamiento sexual de la mujer es un instinto multifacético que no depende de la estimulación del clitoris por los andrógenos.

Cuando se desea la presumida acción estrógeno-negativa. No creemos que los andrógenos y los estrógenos se neutralicen su acción mutuamente. El hecho ya conocido de la conversión de andrógenos en estrógenos se opone a tal tesis. Estrógenos y andrógenos pueden tener acción similar como estimulantes de los senos por ejemplo o como estimulantes de la proliferación endometrial o como productores o mantenedores de la cornificación de la mucosa vaginal o como estimulantes del crecimiento del miometrio. Efectivamente, se ha dicho más de una vez que la terapia andrógena tiene más tendencia a producir virilización en mujeres con función ovárica normal que en pacientes castradas o postmenopáusicas. Sin embargo, la terapia con andrógenos puede alterar el "ambiente hormonal" de las células y los tejidos, cambiando la relación andrógeno-estrógeno de los líquidos circulantes. Esto puede ser beneficioso en algunas ocasiones, p.e. en el tratamiento de la endometriosis y de las ciclomastopatías, también como paliativo del carcinoma metastásico del seno.

Las grandes dosis de andrógenos, que sin lugar a dudas son masculinizantes, pueden ser efectivas para controlar casos de endometriosis inoperables, por acción regresiva local sobre el endometrio y por supresión de la producción de gonadotropinas por la pituitaria y como consecuencia reducir la producción de estrógenos a pesar de la conversión de cierta cantidad de andrógenos de los administra-

dos en estrógenos. Posteriormente se discutirá otro tratamiento conservador para la endometriosis.

Los benéficos resultados de los andrógenos en las molestias de las mastopatías fibroquísticas no son debidos a su acción antiestrogénica, desde que la androstalona (esteroide que se supone tener un bajo poder androgénico) da buenos resultados. La progesterona también da buenos resultados.

La terapéutica andrógena en el carcinoma metastásico del seno se discutirá en capítulo aparte ya que el modo de acción de la droga no se conoce claramente.

Cuando se busca presunta acción sinérgica de los estrógenos. No creemos que exista una clara acción estrogeno-sinérgica de los andrógenos aplicable clínicamente a menos que se incluya la acción de los andrógenos en el crecimiento del vello axilar y pubiano ya discutido, la similitud de acción de los andrógenos y los estrógenos sobre ciertos tejidos tales como la glándula mamaria, el endometrio, el miometrio y la mucosa vaginal, la conversión de andrógenos en estrógenos de que ya se habló, el poder depresor de los andrógenos sobre la secreción de gonadotropinas por la pituitaria y la acción anabólica similar de los andrógenos y los estrógenos.

Dudamos de que si se logra algún beneficio en el climaterio con la terapéutica combinada, este se pueda achacar al "alegado" efecto sinérgico de las drogas y no más bien al efecto anabólico combinado o sumado de las dos drogas o a la conversión de andrógenos en estrógenos o a la acción específica de reemplazo o sustitución de los estrógenos. Los andrógenos en general no se usan en suficientes dosis como para normalizar la hipergonadotropiuria del climaterio.

No obstante, la mujer castrada o la menopáusica a quien no se le puede administrar o que no puede recibir estrógenos, se beneficiará de la terapéutica andrógena a pequeñas dosis.

Cuando se desea la acción gonadotropico depresora. Los andrógenos son mucho menos efectivos que los estrógenos para deprimir o suprimir la secreción de gonadotropinas por la pituitaria especialmente de la hormona foliculo estimulante (FSH). De acuerdo con esto se requieren grandes dosis y subsecuentemente a este tratamiento se debe esperar una intensa virilización, Cuando parece aconsejable la abolición de la secreción de estrógenos por los ovarios (en caso de carcinoma metastásico del seno o de endometriosis inoperable) el efecto inhibitorio del ovario es mayor que el efecto virilizante que se puede obtener al tratar estos casos con andrógenos. Aún más cuando la secreción de estrógenos por los ovarios es abolida por el efecto de-

presor de los andrógenos sobre la secreción de gonadotropinas por la pituitaria, la conversión de cierta cantidad de los andrógenos administrados en estrógenos y la secreción intrínseca de estrógenos por las suprarrenales puede dar como resultado, apreciables niveles de estos últimos.

Cuando se desea una acción paliativa en el carcinoma metastásico. Los andrógenos pueden dar un alivio temporal del carcinoma metastásico del seno cuando el tumor es "estrógeno-dependiente". Se requieren grandes dosis, por ejemplo 40 miligramos de metil testosterona al día por vía sublingual o 100 mgrs. de propionato de testosterona en solución oleosa por vía parenteral 3 veces por semana.

La virilización se acepta de antemano como precio por su efecto paliativo. Aproximadamente, el 50% de mujeres con este tipo de tumores no presentan mejoría alguna. En otros casos la situación empeora. Estos fracasos se pueden explicar por medio de una indebida conversión de andrógenos en estrógenos; no obstante, a pesar de esta conversión algunas pacientes responden favorablemente.

Los andrógenos son mucho más efectivos en los casos de metástasis osea y en caso de metástasis sobre otros tejidos, especialmente sobre la pleura. El dolor se alivia notoriamente. El modo de acción es aún desconocido, sin embargo se puede decir que no es debido a una acción estrógeno-negativizante. Puede ser debido al cambio del medio hormonal celular y a la acción anabólica. En todo caso la mejoría es de corta duración. En algunos casos se han visto mejorías subsiguientes a la supresión de la medicación. Gordan ya había dicho: "No se puede esperar de ningún agente hormonal o de alguna intervención quirúrgica (castración, hipofisectomía o adrenalectomía) que esterilice a un paciente con cáncer".

Cuando se desea un tratamiento conservador para la endometriosis. En 1950 Creadick, colaborador nuestro, reportó excelentes resultados en el tratamiento conservador de la endometriosis, usando por vía oral, 10 miligramos de metiltestosterona al día por dos ciclos menstruales y después suspendiendo la droga por un ciclo. El ha continuado obteniendo buenos resultados con este régimen terapéutico. En su trabajo original él presenta 25 mujeres cuya edad media es de 31 años, 15 de ellas posteriormente quedaron embarazadas, a pesar de la conocida reducción de la fertilidad que caracteriza la endometriosis. Algunos de los embarazos se presentaron durante el tratamiento. De todas las mujeres solamente 2 obtuvieron alivio de dolor. Las lesiones visibles regresaron en todas menos en una. Las lesiones palpables también mejoraron menos en una paciente que tenía un quiste "de chocolate" que medía 8 x 10 cms. y que necesitó de la cirugía.

La manera de actuar tan beneficiosamente de la metil-testosterona no es conocida. Es cierto sí, que no es a través de una inhibición del ovario ya que la menstruación no se alteró, como tampoco la citología vaginal, ni la ovulación, puesto que se presentaron embarazos durante el tratamiento. No se observaron marcados efectos virilizantes. Se notó en forma ocasional un aumento del vello facial así como también de la grasa de la piel. Este tipo de tratamiento merece intentarse cuando se desea preservar la fertilidad en las mujeres con endometriosis.

Para la dismenorrea esencial no aconsejamos la terapéutica andrónica. Los estrógenos sin embargo, pueden producir algún alivio del dolor suprimiendo la ovulación y subsecuentemente la menstruación de un endometrio progestacional. El uso de estrógenos evita exponer a la paciente a una posible virilización causada por los andrógenos.

Cuando se desea una acción anabólica. Tanto los andrógenos como los estrógenos son anabólicos. Reifenstein ha expuesto lo siguiente: En tejidos ricos en proteínas los andrógenos son más activos que los estrógenos. En los tejidos óseos, lo contrario, los estrógenos son más activos que los andrógenos. La terapia combinada de andrógenos y estrógenos es más efectiva sobre cualquier tejido que la terapia con andrógenos o estrógenos sola. Los corticoides suprarrenales tienen una acción antianabólica.

Es de desear la acción anabólica de los andrógenos y de los estrógenos en una paciente de las siguientes condiciones: 1) Cuando la secreción de andrógenos por las suprarrenales está reducida o es nula, asociada ordinariamente con una deficiencia o una ausencia de secreción de estrógenos por el ovario como en el caso de la aplasia congénita de las gonadas o de la hipoplasia de las mismas en la enfermedad de Addison, en pacientes adrenalectomizadas o hipofisectomizadas y en el panhipopituitarismo de origen diverso incluyendo el síndrome de Sheehan. 2) Cuando hay un exceso absoluto o relativo de corticoides suprarrenales antianabólicos, como en el síndrome de Cushing, en pacientes sometidos a terapia corticoide permanente, en mujeres castradas o menopáusicas, en el hipoovarismo con función adreno-cortical normal y en geriatría y 3) Cuando se presume de casos que requieren acción anabólica adicional, como en el caso de la fase catabólica post-traumática sin tener en cuenta el origen, incluyendo fracturas, quemaduras, etc., la enfermedad de Paget y en la debilidad general incluyendo la anorexia y el enflaquecimiento, y para garantizar el crecimiento de las personas de baja estatura. Otras causas en las cuales algunos clínicos han aconsejado el uso del esteroide anabólico incluyen: La tuberculosis, el hipertiroidismo, para acelerar la cicatrización de las heridas y como tratamiento post-

operatorio de pacientes que son un riesgo quirúrgico por su falta de proteínas.

Cuando sea posible y cuando se puedan obtener resultados satisfactorios con la administración oral de estrógenos en lugar de los andrógenos, aquellos deben usarse en las mujeres en las cuales se busca un efecto anabólico. Cuando este no se puede obtener en forma total con solo estrógenos, se debe agregar la metil-testosterona pero la dosis no debe ser mayor de 5 a 10 miligramos diarios con el objeto de minimizar la posibilidad de una virilización. La obtención de efectos anabólicos satisfactorios no debe requerir de la mujer como precio la virilización al menos que esto sea necesario. Una mujer con una osteoporosis avanzada puede voluntariamente correr el riesgo aunque esto no es necesario puesto que se pueden obtener resultados con los solos estrógenos. Uno no debe desconcertarse ante el hecho de que los signos radiológicos no desaparezcan a pesar de una mayoría clínica dramática en la mayoría de los pacientes sometidos al tratamiento con esteroides.

Cuando los estrógenos se administran para buscar su efecto anabólico se deben administrar en forma cíclica. Se deben administrar por 20 días y luego discontinuarlos por 8 o 10 días. La dosis media diaria es generalmente bastante baja, por ejemplo 1,25 miligramos de Premarin como dosis media oral con oscilaciones desde 0,625 a 2,5 miligramos. La aparición de hemorragia uterina por cese de administración de la droga, "de acuerdo con el plan previsto" no debe alarmar; cuando esto tienda a suceder es bueno administrar ocasionalmente progesterona durante los últimos 10 días de cada ciclo de terapia estrogénica con el objeto de asegurar una buena descamación del endometrio y así evitar la formación de una hiperplasia endometrial.

Uso de los andrógenos como paliativo en geriatría. Masters ha descrito a mujeres y hombres "oscilando alrededor de los 60" como un "tercer sexo" y como una "población esencialmente vegetante" que requiere una terapéutica combinada, andrógeno-estrogénica en una relación de 20 a 1 hasta la "sepultura". No estamos de acuerdo con estos conceptos. Las repercusiones psicológicas de su creencia son una acusación grave contra esta zona de población. La aceptación de estos puntos de vista por los médicos haría ignorar los hechos bien conocidos de que muchos de estos individuos tienen una conducta sexual normal, que hay persistencia de la espermatogenesis y de la fertilidad en hombres mayores de 60 años y que algunas mujeres pueden presentar muy poca evidencia de deplección estrogénica muchos años después de la menopausia. En realidad, el tratamiento rutinario de estos individuos con andrógenos y estrógenos combinados parecería innecesario y puede llevar a una desaparición de sus características sexuales.

La evidencia clínica de la deficiencia estrógenica varía ampliamente en las mujeres postmenopáusicas. Una cornificación vaginal normal puede persistir por muchos años y la regresión genital posponerse. Rakoff observó que el 25% de muchos miles de mujeres entre los 50 y los 60 años tienen frotis vaginales que demuestran una función estrógenica normal. El ha encontrado también niveles urinarios de estrógenos comparables a los de mujeres durante los años activos de reproducción, en mujeres más allá de los 55 años de edad que tenían hiperplasia endometria¹, y que tales niveles descendían bruscamente en la mayoría de las mujeres después de la histerec-tomía y oforectomía bilateral, lo que indica que, los ovarios eran la fuente principal de producción de estrógenos después de la menopausia.

Struthers, quien estudió la citología vaginal de 389 mujeres post-menopáusicas concluyó que es "la excepción para una mujer no secretar estrógenos después de la menopausia". Encontró que la producción de estrógenos no se afectaba por la forma como la menopausia ocurría, es decir si era de ocurrencia natural, por castración quirúrgica, o por radioterapia. El concluyó que ni los ovarios ni las suprarrenales eran fuente significativa de producción de estrógenos después de la menopausia, desde que encontraba una buena citología vaginal en algunas mujeres después de una oforectomía y adrenalectomía bilateral. La fuente de producción principal de estrógenos después de la menopausia no la analiza en sus estudios.

Pincus ha reportado que la excreción de estrógenos en la mujer muestra una caída brusca que se inicia alrededor de los 40 años esto es seguido por una nivelación alrededor de las constantes masculinas en toda edad. Información sobre la androgenicidad de la orina, indica sin embargo una caída súbita comenzando en ambos sexos a los 20 años que progresa hasta los 90, nivelándose entonces con los promedios de la mujer a los 60.

Estamos de acuerdo con Shelton que la terapia-estrogénica es una herramienta "fisiológico-gerontológica" para posponer los cambios regresionales en la glándula mamaria, los genitales, y para prevenir la osteoporosis. Este tratamiento debe ser individualizado y cuidadosamente supervisado.

Los andrógenos "per se", como Shelton lo ha anotado, no son sustitutos de los estrógenos en la mujer de edad. La terapéutica estrogénica está indicada primordialmente en la mujer castrada o en la que ha tenido una menopausia prematura con hipoestrogenismo de cualquier otra causa. Como Shelton lo dice "hay dos tipos de mujeres —fisiológicamente hablando— al presentarse el climaterio. Un tipo que sufre en forma más bien rápida y completa la desaparición de los estrógenos seguida por rápidos cambios de la piel y de los huesos,

atrofia de los senos y de los órganos genitales y una inestabilidad muy marcada. El otro tipo puede dejar de menstruar pero, como lo demuestra la buena cornificación de la vagina, continúa elaborando niveles de estrógenos por debajo de los anteriores al climaterio, o por unos diez o 15 años más". El primer tipo de mujeres necesita la terapia estrógena precozmente; el segundo tipo puede no requerirla sino hasta los sesenta años cuando los síntomas insidiosos de falta de estrógenos comienzan a aparecer. La mujer postmenopáusicas de hoy día como Shelton lo anota, por "razón de la ausencia de enfermedades degenerativas, mejor nutrición, mejores cosméticos, más libertad desde el punto de vista social, etc., puede mantener su posición con mujeres 20 años más jóvenes, con tal de que ella permanezca en buenas condiciones desde el punto de vista fisiológico". La terapia estrogénica le puede asegurar esto.

Las dosis de estrógenos en Geriatria deben ser más bajas que las usadas ordinariamente para producir hemorragia uterina, por ejemplo, de 0,625 a 0,3 mgrs. de estrógenos conjugados al día. El tratamiento debe hacerse en forma cíclica. El temor de cancerogenesis por esta medicación se ha sobreestimado. Como lo ha dicho Shelton, "no hay razón porque mujeres que se benefician con los estrógenos (y su número es ya una legión) deban vivir continuamente atemorizadas por artículos y conversaciones irresponsables respecto a la espada de Damocles del cáncer colgando sobre sus cabezas constantemente".

El uso empírico de los andrógenos en la mujer. Muchas de las indicaciones para la terapéutica andrógena en la mujer en años anteriores no tuvieron un criterio clínico seguro, por lo tanto su uso era en forma empírica. No recomendamos tal terapia en los siguientes casos: en la prematurez, en el retardo del crecimiento, en las hemorragias uterinas funcionales excesivas, con o sin hiperplasia del endometrio, en la frigidez o en la disminución de la libido, en las ciclomastopatías, en las hipermastias, en la tensión premenstrual, en la jaqueca menstrual, en la dismenorrea, en la fibromatosis uterina, en los casos de enflaquecimiento esencial, en el acné vulgar, en la congestión de los senos lactantes, para la supresión de la lactancia, en la galactorrea, en los síntomas subjetivos del climaterio, o en los casos de lesiones malignas del aparato genital (vulva, vagina, cuello, cuerpo uterino y ovarios) con la posible excepción del corioepitelioma metastásico.