

XXI ENCUENTRO GRAPSIA

VALENCIA 2024

20 y 21 DE ABRIL



“Tratamiento con Testosterona en la Insensibilidad a los Andrógenos”



Marcelino Gómez Balaguer
Doctor en medicina.
Especialista en endocrinología y
nutrición
Coordinador del grupo de trabajo
de gonadas, identidad y
diferenciación sexual de la sociedad
española, de endocrinología y
nutrición.

Doctor Marcelino Gómez Balaguer
Endocrinólogo

Coordinador nacional del grupo de trabajo de
Gónada, Identidad y Diferenciación
Sexual de la SEEN

Valencia 20 de abril 2024

Introducción

¿Podría ser útil la testosterona en un proceso con insensibilidad a los andrógenos?

¿En que se fundamentaría su uso?

¿En que casos se podría usar?

¿Puede complementar a los estrógenos?

¿Hay ya experiencia?



Insensibilidad a los andrógenos-1 (CAIS/PAIS)



Proceso poco frecuente (1/20.000-1/99.000 nacidos vivos)

Herencia recesiva ligada a X

Modificación en el gen que codifica receptor de andrógenos

Pérdida de función del receptor

Pérdida de acción de la testosterona y DHT en tejidos diana

Insensibilidad a los andrógenos-2 (CAIS/PAIS)

Expresión clínica variable dependiendo de si es completa o parcial

Fenotipo femenino hasta un fenotipo masculino

Detectada en cualquier etapa de la vida

Infancia: hernia inguinal, testes no descendidos, hipospadias

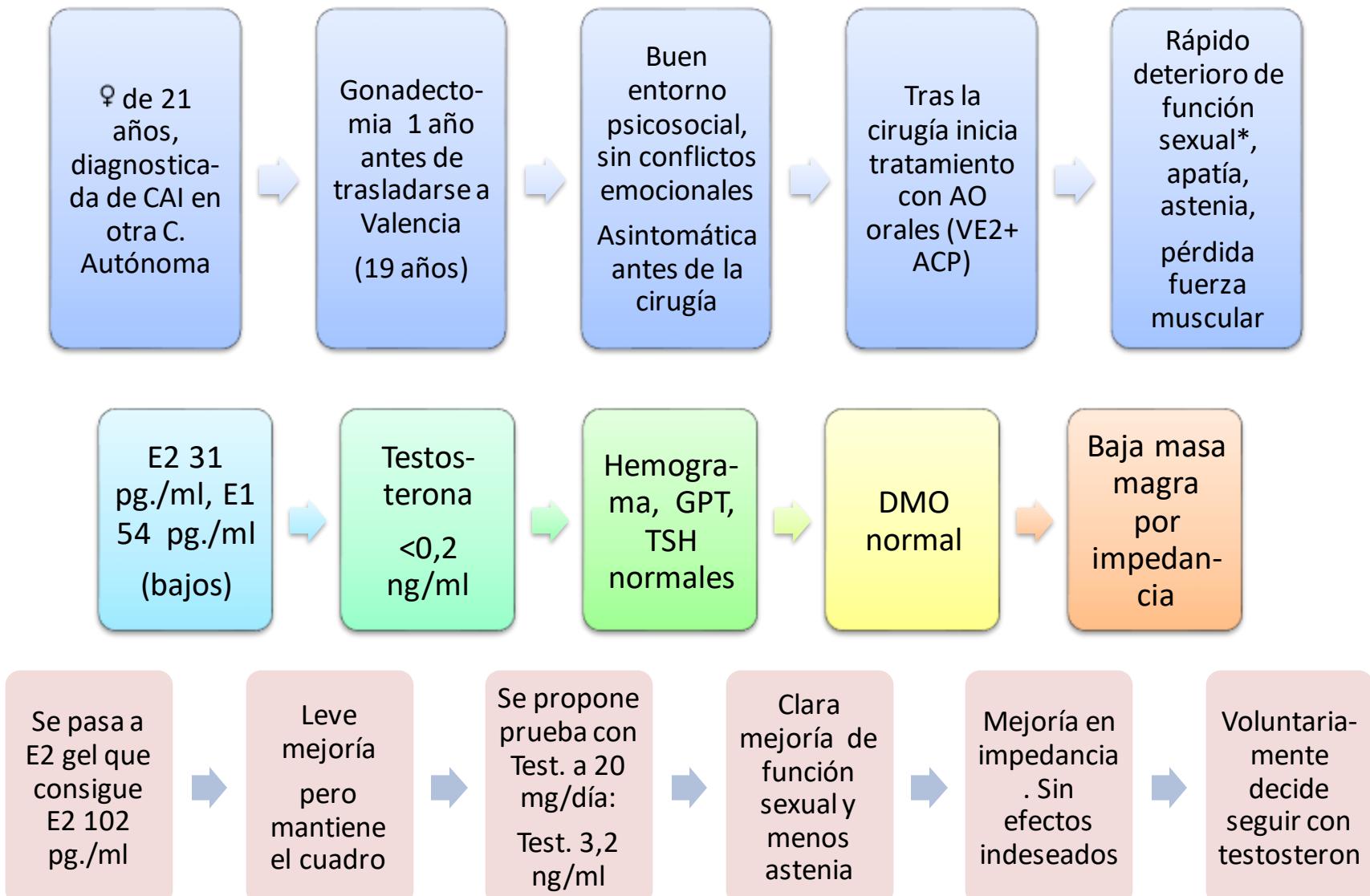
Adolescencia: amenorrea primaria, ginecomastia, micropene

Aduldez: infertilidad o subfertilidad

Tras la extirpación de las gónadas, se tratan con E2 como un hipogonadismo femenino de cualquier otra causa.

Caso clínico propio

Hospital Dr. Peset. Valencia



Sintomatología asociada en la mujer CAI

Ansiedad, irritabilidad, depresión

Cansancio y menor resistencia al esfuerzo

Disfunción sexual

Pérdida de memoria

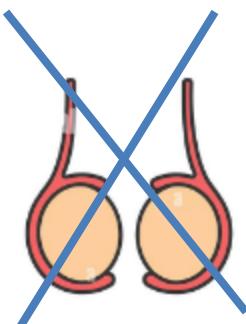
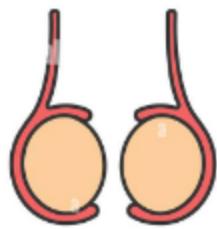
Ideación suicida y autolesiones

Peor calidad de vida

Menor masa muscular

Menor DMO

¿Qué pasa después de gonadectomia en la insensibilidad a los andrógenos?



Caída brusca y absoluta de testosterona

Caída brusca de metabolitos de testosterona

Caída de neuroandrógenos en el cerebro

Caída del E2 natural (derivados de la testosterona)

Sustitución por E2 sintético

Administrados a través de la piel o por vía oral

Concentración en tejidos diferente a la vía natural

¿Tiene consecuencias clínicas la gonadectomía?



- Peor bienestar psicológico
- Tristeza y estado de ánimo abatido
- Deterioro de la función sexual
- Menos deseo, libido y satisfacción sexual
- Cansancio y pérdida de fuerza
- Pérdida de masa muscular
- Pérdida de masa ósea



¿Porque se pueden producir estos síntomas?



Causas psicoemocionales y psicosociales

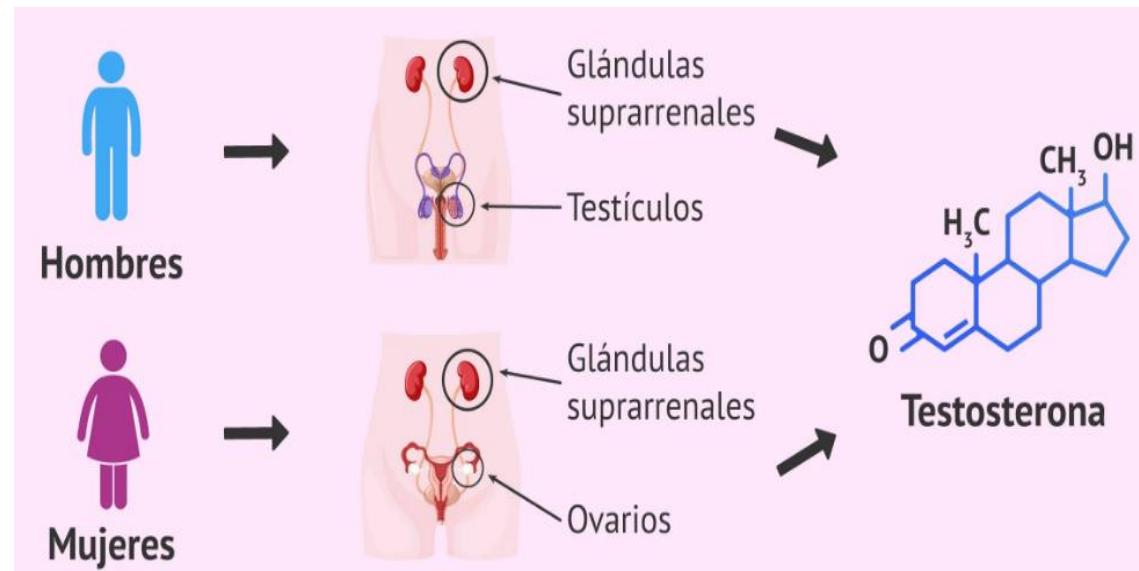
Omisión del tratamiento (30%)

Tratamientos inadecuados (AO con ACP)

Falta de testosterona

¿Es la testosterona una hormona anti femenina?

“Hormona producida por los testículos que tiene por función el desarrollo de las glándulas genitales y el mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios masculinos” (RAE)



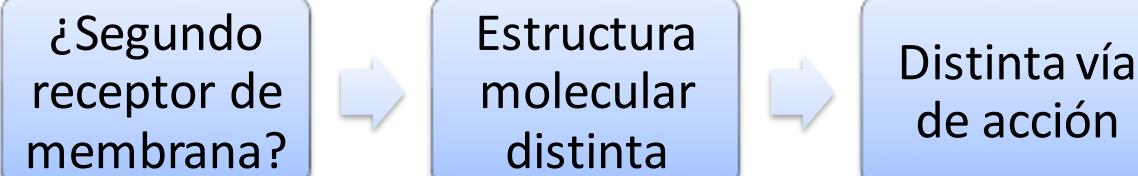
¿La testosterona solo actúa por unión al RA?

Mecanismos de acción de la testosterona



Producción neurotransmisores (neuroesteroides) y metabolitos que no requieren RA

Presencia de actividad residual del RA



¿Cual es el papel de la Testosterona y como actúa?

Acciones por unión RA

Formación de sangre, formación matriz ósea

Desarrollo muscular y fuerza

Estructura de la piel, mucosa genital

Endotelio vascular

Núcleos neurales cerebrales

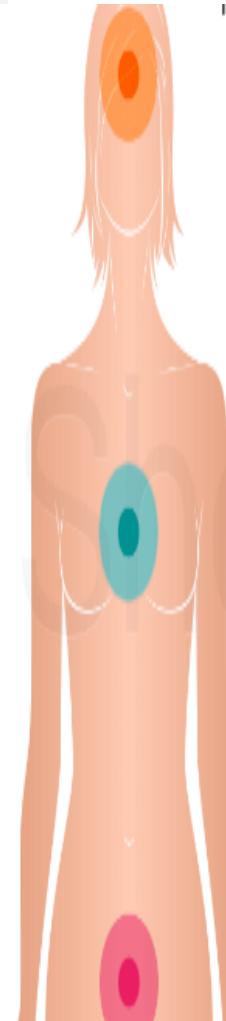
Acciones no proteómicas: sin unión RA

(Neurotransmisores y neuroandrógenos)

Ayudan en el estado anímico y función sexual

Vasodilatación arterial (vía óxido nítrico)

Relajación del músculo liso



¿POR QUÉ ES IMPORTANTE LA TESTOSTERONA?

Mente: Admite el estado de ánimo y las emociones, lo que ayuda a mantener la sensación de bienestar.

Cuerpo: Ayuda a mantener huesos, músculos y tejido cerebral sanos.

Función sexual: Promueve el impulso sexual, la lubricación vaginal y otras funciones sexuales.

Las hormonas de testosterona son producidas por las glándulas suprarrenales y los ovarios en pequeñas cantidades.

¿Que produce la falta de testosterona en la mujer?



Deseo sexual hipoactivo:

Menor deseo, menor satisfacción, anorgasmia

Pérdida del bienestar general y calidad de vida

Cambios de humor, pérdida de memoria

Sofocos y crisis de sudor pese a los estrógenos

Cansancio, pérdida de masa muscular y ósea

Wierman ME et al. Androgen therapy in women: A Reappraisal: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *J Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 99:3489-3510

Sturde DW and Pines A. Update IMS recommendation on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011 ; 14: 302-20

¿Quien puede padecer el síndrome de insuficiencia androgénica femenina: grupos de riesgo?

Insensibilidad a los andrógenos tras gonadectomia

Síndrome de Turner

Menopausia precoz, extirpación ovarios

Déficits hipofisarios de gonadotrofinas

Tratamientos para hirsutismo con antiandrógenos

Toma de algunos anticonceptivos

¿Cuando pensar en el síndrome insuficiencia androgénica en la mujer con CAI?

Sintomatología presente y niveles bajos de testosterona



Correcta reposición hormonal estrogénica



Adecuado nivel de estrógenos



Sin otra causa psicosocial o física que lo condicione

Wierman ME et al. Androgen therapy in women: A Reappraisal: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *J Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 99:3489-3510

Wierman ME, el al. Androgen therapy in women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3697-3710

Ideas a retener

La mujer con CAI puede presentar deterioro de calidad de vida

Que empeora o puede aparecer tras gonadectomia

La testosterona no es solo una hormona masculina

No solo actúa por unión al RA

La falta de testosterona en mujer CAI deteriora su calidad de vida, produce DSHA y ± osteopenia y pérdida muscular

Los 10 “mitos” sobre el uso de la testosterona en mujeres

La testosterona es una hormona “masculina”.

La única función en la mujer es el deseo sexual y la libido

La testosterona masculiniza a las mujeres

La testosterona causa ronquera y cambios en la voz.

La testosterona causa pérdida de cabello.

La testosterona tiene efectos adversos en el corazón.

La testosterona daña al hígado.

La testosterona causa agresividad.

La testosterona puede aumentar el riesgo de cáncer de mama.

No se ha establecido la seguridad del uso de la testosterona en mujeres.

¿Existe experiencia en el tratamiento con testosterona en la mujer?



Mujeres con menopausia

Mujeres jóvenes con castración
quirúrgica

Síndrome de Turner

Hipopituitarismo

Insensibilidad completa a los
andrógenos

The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2005; 12:497-511

Androgen deficiency in the oophorectomized woman. Shifren JL. Fertil Steril 2002;77:60-2

Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study. Zuckerman-Levin N et al. JCEM 2009; 94:4820-7

Effects of testosterone replacement in androgen deficient women with hypopituitarism: a randomized double-blind placebo-controlled study. Miller KK et al. JCEM 2006;91:1683-90

Oestrogen versus androgen in hormone-replacement therapy for complete androgen insensitivity syndrome: a multicentre, randomised, double-dummy, double-blind crossover trial

Wiebke Birnbaum, MD • Louise Marshall, MS • Ralf Werner, PhD • Alexandra Kulle, PhD •

Prof Paul-Martin Holterhus, MD • Katharina Rall, MD • et al. Show all authors

Published: July 31, 2018 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30197-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30197-9) •

Endocrine (2022) 76:722–732

<https://doi.org/10.1007/s12020-022-03017-8>

ORIGINAL ARTICLE



Metabolic effects of estradiol versus testosterone in complete androgen insensitivity syndrome

Matthias K. Auer¹ • Wiebke Birnbaum² • Michaela F. Hartmann³ • Paul-Martin Holterhus⁴ • Alexandra Kulle⁴ • Anke Lux⁵ • Luise Marshall² • Katarina Rall⁶ • Annette Richter-Unruh⁷ • Ralf Werner^{2,8} • Stefan A. Wudy³ • Olaf Hiort¹⁰²

Estudio alemán con 3 hospitales con 26 mujeres CAI, 18-54 años

Estradiol transdérmico 1,5 mg/día y testosterona 50 mg/día

Cruzado, doble ciego, con placebo; duración 12 MESES

Análisis y Resultados

Calidad de vida relacionada con salud

Calidad de vida relacionada con la salud mental

Bienestar psicológico, físico y emocional

Dolor corporal, vitalidad y función social

Función Sex: deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción, dolor

Un 29% no llevaban un tratamiento adecuado

Situación basal con satisfacción sexual más baja que las mujeres control

La función sexual mejora globalmente pero algo más con la testosterona

Mejora sobre todo el deseo sexual

Mejora la calidad de vida relacionada con la salud sexual

El perfil metabólico es semejante y mejora el Hto.

Mínimos efectos indeseables

Experiencia con testosterona en la mujer CAI y condiciones relacionadas: serie propia

Atendidos: mujeres 8 + 1 hombre trans + 1 hombre + 1 estudio (11)

Errores frecuentes: Tto con AO (Diane©, Microdiol©, Climen©)

E2 transdérmico dosis insuficiente

Sin ningún tratamiento: 2

Se les ha ofrecido añadir testosterona al 100%; aceptan 4

En tratamiento actualmente con testosterona 4

Las 4 satisfechas con el resultado sin efectos secundarios

Otras mujeres en tratamiento con testosterona: 2 Turner, 3 menopausias <45 años, 1 ovariectomia, 1 SPGA

Conclusiones: CAI y condiciones relacionadas



- 1- Sigue viéndose con “secretismo”, “ocultación” y “Tabú”.
- 2- La gonadectomía puede deteriorar la calidad de vida
- 3- Los estrógenos siguen siendo el pilar fundamental del tratamiento
- 4- Es frecuente omisión del tratamiento, dosis y vía inadecuada
- 5- En algunos casos la testosterona puede mejorar la calidad de vida
- 6- La testosterona no es antifemenina y no solo actúa vía RA
- 8- Abordaje multidisciplinar, más formación y mejores registros
- 9- Fundamental el asociacionismo y buena comunicación
- 10- Se requieren aún mejores tratamientos y más investigación

¡Gracias por vuestra atención!



¿Cuando diagnosticar síndrome por falta de testosterona?

Deseo Sexual Hipoactivo ± clínica general

En presencia de niveles normales de estrógenos

Con niveles bajos de testosterona o falta de acción

Excluyendo otra patología (Hipotiroidismo, depresión/stress, fármacos...)

Wierman ME et al. Androgen therapy in women: A Reappraisal: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *J Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 99:3489-3510

Wierman ME, el al. Androgen therapy in women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3697-3710