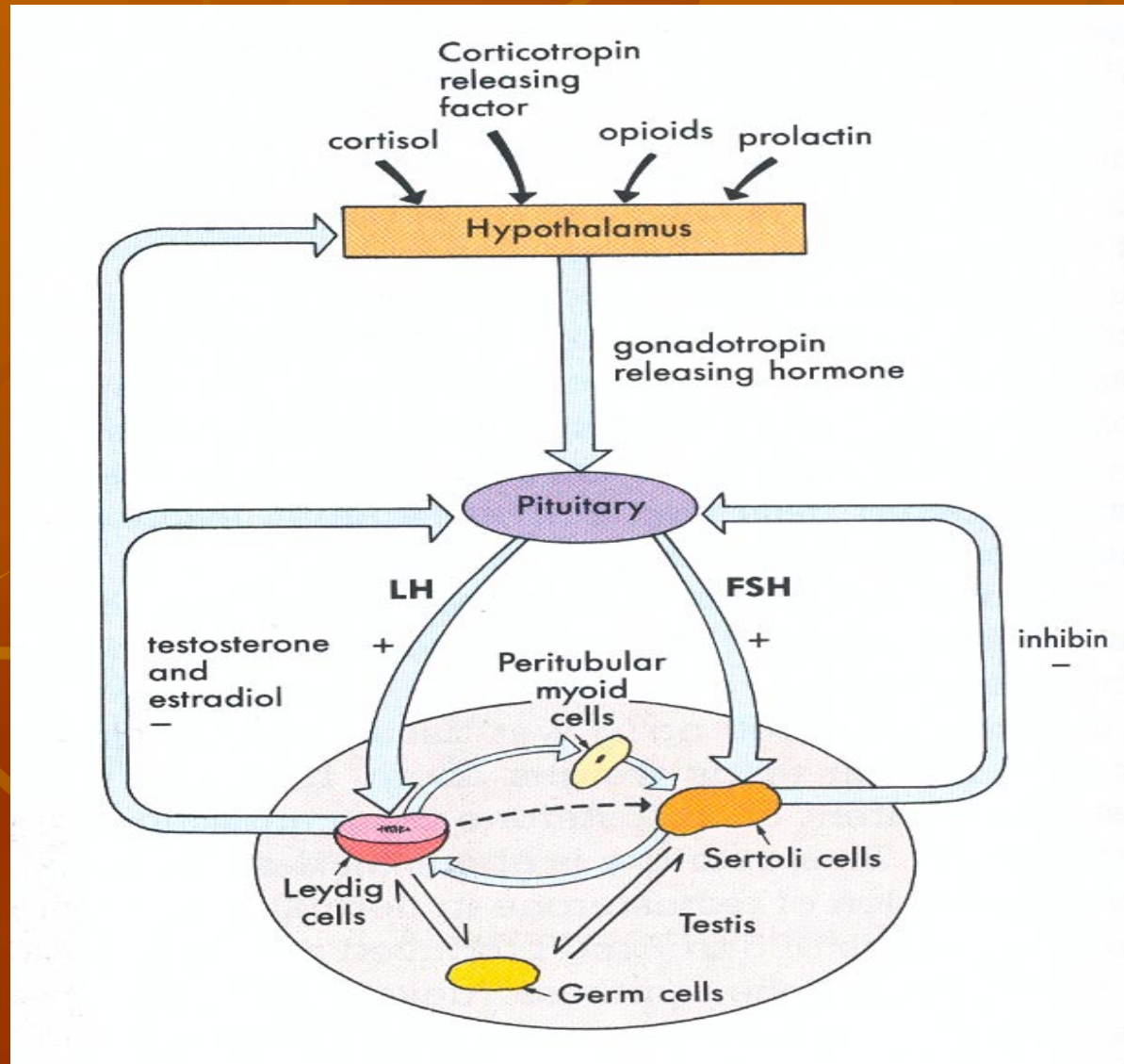


CONTROL HORMONAL DE LA FUNCIÓN TESTICULAR



PRINCIPALES FUNCIONES DE LAS CÉLULAS DE LEYDIG Y SÉRTOLI

FSH



Células de Sértoli

LH



Células de Leydig



Espermatogénesis

Inhibina ↓ FSH en hipófiis

Activina ↑ FSH en hipófisis

ABP (Androgen Binding Protein)

Secreción de Testosterona local

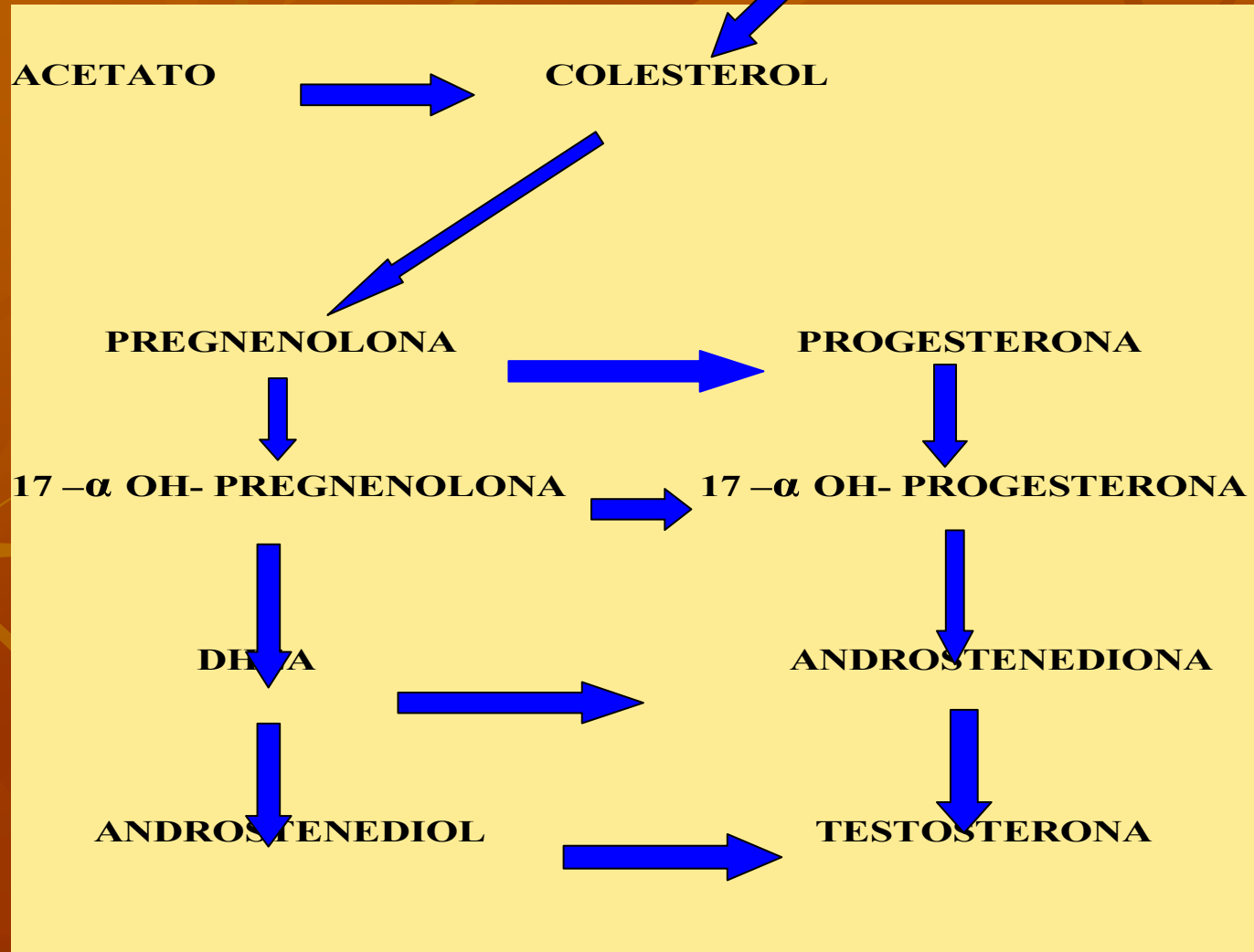
Proteínas específicas y otros del

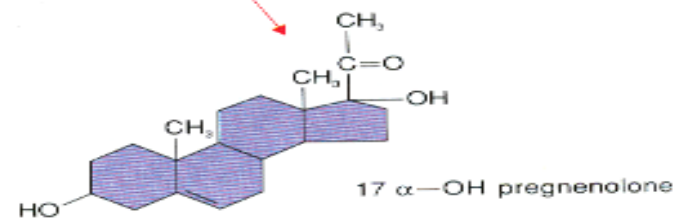
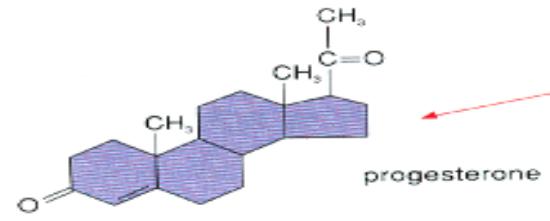
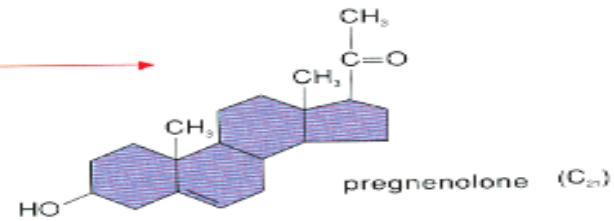
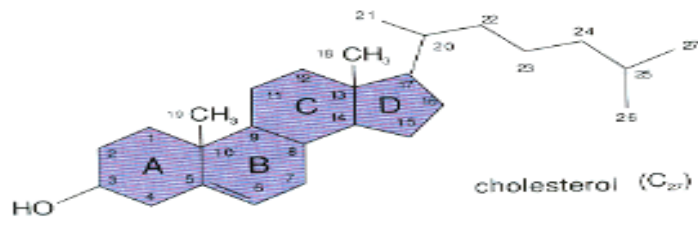
componentes del fluido seminal.

Secreción Testosterona

Síntesis de testosterona en las células de Leydig

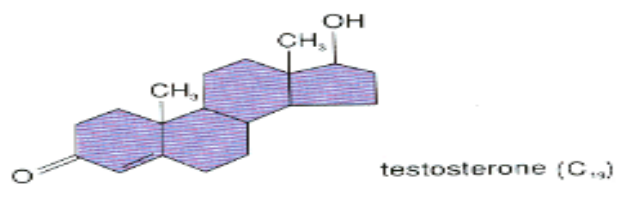
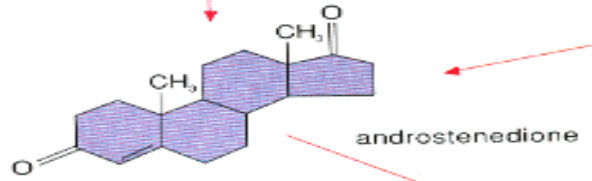
COLESTEROL PLASMÁTICO



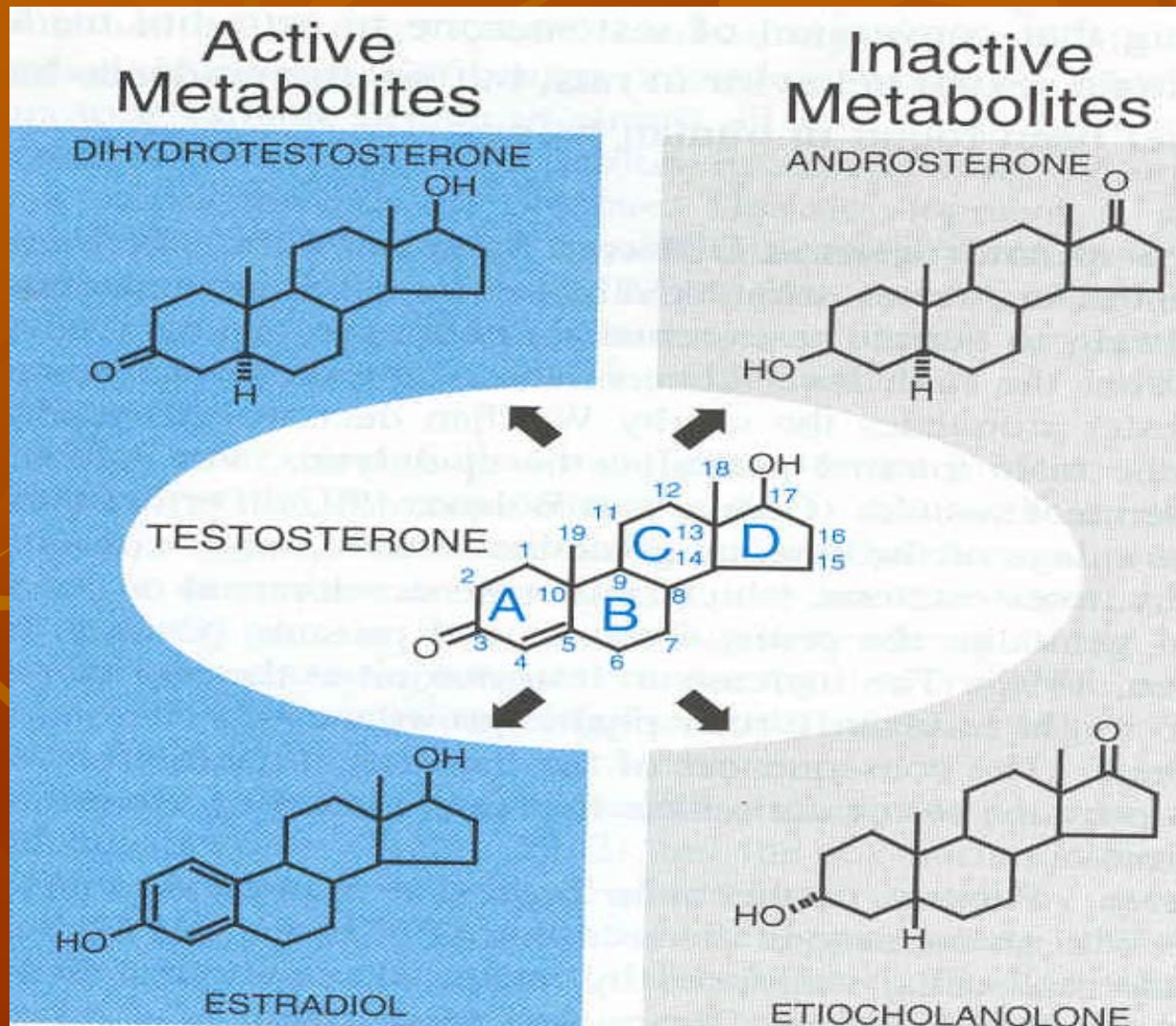


17 α -OH progesterone

dehydroepiandrosterone



TESTOSTERONA Y METABOLITOS ACTIVOS E INACTIVOS

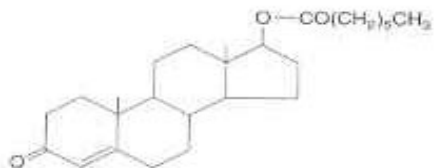


TESTOSTERONA Y DERIVADOS ANDROGÉNICOS

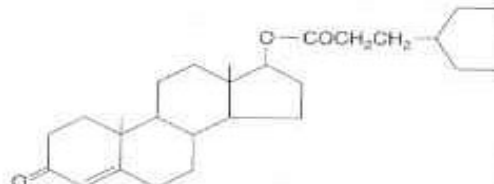
Testosterone (HISTERONE, others)



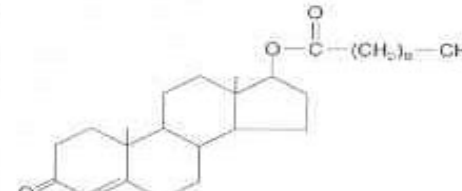
Testosterone Esters



Testosterone enanthate
(DELATESTRYL, others)

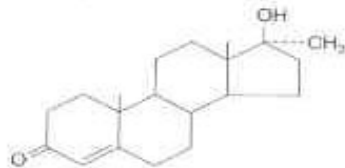


Testosterone cypionate
(DEPO-TESTOSTERONE, others)

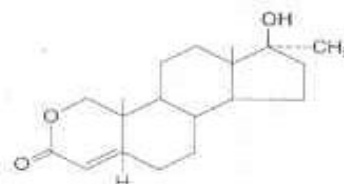


Testosterone undecanoate
(ANDRIOL)

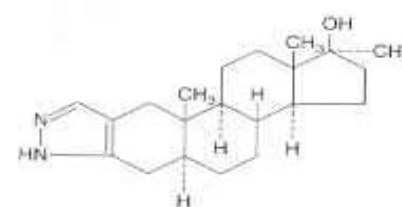
17 α -Alkylated Androgens



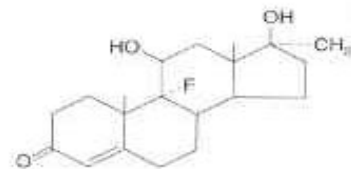
Methyltestosterone
(GETH METHYL, others)



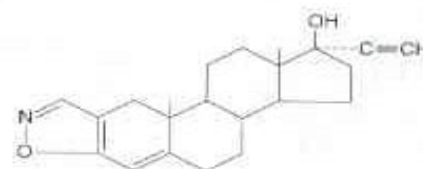
Oxandrolone
(OXANDROLIN)



Stanozolol
(WINSTROL)






Fluoxymesterone
(HALOTESTIN)



Danazol
(DANOCORRE)



SECRECIÓN DE TESTOSTERONA

- **En el primer trimestre del Embarazo: Secreción de Testosterona por los testículos del feto (células de Leydig, posiblemente estimuladas por LH coriónica):**
- **Concentración Plasmática en el feto: 250 ng/dl**
-  **Es el principal factor de Diferenciación Sexual.**
- **La secreción de Testosterona cae el final de segundo trimestre y en el nacimiento alcanza de nuevo una Concentración Plasmática de 250 ng/dl y se mantiene durante 2 o 3 meses.**
- **Posteriormente la secreción de Testosterona disminuye en la infancia y hasta la adolescencia.**
-  **Concentración Plasmática en la infancia: < 50 ng/dl.**
- **Concentración Plasmática en la Pubertad: 500 - 700 ng/dl**
-  **Es el principal Factor de los cambios masculinizantes de la pubertad.**
- **Dicha concentración se mantiene en toda la vida adulta.**



SECRECIÓN DE TESTOSTERONA -2-

- La Concentración Plasmática disminuye progresivamente con la edad, contribuyendo a la generación de signos y síntomas de la vejez.
- En la mujer: → la Concentración Plasmática se mantiene entre 30 a 50 ng/dl.
- Secreción pulsátil (c/2horas) de GnRH del Hipotálamo → Secreción de LH y FSH por células Gonadotrofas de la Hipófisis
- → LH estimula la secreción de Testosterona por las Células de Leydig y FSH la producción de espermatozoides en las Células de Sértoli.
- → Testosterona inhibe por retroalimentación negativa la secreción de LH en la Hipófisis y del GnRH en hipotálamo.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS DE LA TESTOSTERONA

- Testosterona tiene un ritmo circadiano:  la Concentración Plasmática, es máxima a las 8,00. Luego disminuye progresivamente y es mínima a las 20,00.
- Transporte Plasmático: Albúmina 60 %. SHBG (Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales): 40 %. Testosterona Libre: 2 %.
- La enzima 5 α reductasa  cataliza la conversión irreversible de testosterona a DihidroTestosterona (DHT).
- Existen 2 isoformas de 5 α reductasa: Tipo I presente en hígado y piel no genital y Tipo II presente el aparato urogenital de hombre y en la piel genital del hombre y la mujer.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS DE LA TESTOSTERONA -2-

- DHT  se liga con mayor afinidad al receptor de testosterona y activa la expresión de genes más eficientemente.
- Testosterona y DHT se unen al mismo Receptor de Andrógenos, miembro de la superfamilia de Receptores Nucleares (Para esteroides, T3-T4, Retinoides, Vit. D3).
- Testosterona y DHT se ligan al dominio aceptor del Receptor. El complejo Receptor –Andrógenos actúa como un Factor de Transcripción y estimula la expresión de genes responsivos.
- La enzima aromatasa cataliza  la conversión de Testosterona a Estradiol en numerosos tejidos y además Estradiol es también segregado por los testículos en el hombre.

TESTOSTERONA Y ANDRÓGENOS

■ TESTOSTERONA:

- Enantato 100 mg + Propionato 25 mg (Amp. i.m.) - Testoviron Depot 100
- Enantato 250 mg (Amp. i.m). - Testoviron Depot 250
- Propionato, Fenilpropionato, Isocaproato 250 mg (Amp. i.m.) - Sustanon
- Undecanoato 40 mg (oral, Cápsulas) - Undestor
- Fluoximesterona (oral, Tabletas) En combinación irracional - Cabudy, Feron.
- Metiltestosterona (oral, Tabletas) En combinación irracional - Tamvimil G
- Ciclopentilpropionato o cipionato.
- Transdérmica. (en parches, escroto).

■ DANAZOL 100 mg y 200 mg (oral, Cápsulas) – Lodogal

- Acciones progerstacionales y androgénicas. Inhibe LH y FSH.

■ ANDRÓGENOS ANABÓLICOS:

- Nandrolona Decanoato 25 mg (Amp. i.m) - DecaDurabolin 25
- Nandrolona Decanoato 50 mg (Amp. i.m) - DecaDurabolin 50
- Nandrolona Decanoato 250 mg (Amp. i.m) - DecaDurabolin 250
- Nandrolona Fenilpropionato.
- Oximetolona.
- Metenolona.
- Estanozolol.

ANTIANDRÓGENOS

1. INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE TESTOSTERONA

- Análogos GnRH. :
 - Leuprolide Acetato 3.5 mg (Amp. i.m.) - Lupron 3.5
 - Leuprolide Acetato 7.5 mg (Amp. i.m.) - Lupron 7.5
 - Buserelin Acetato 1 mg (Spray nasal . Amp. i.m.) - Suprefact
 - Buserelin Acetato 6.3 mg (Implantes s.c.) - Suprefact Depot
- (Ketoconazol, Espironolactona, Cimetidina)
- Antagonistas GnRH
-

2. INHIBIDORES 5 - α REDUCTASA

- Finasterida 5 mg. - Proscar.

3. ANTAGONISTAS COMPETITIVOS TESTOSTERONA

- Esteroides: Ciproterona Acetato 10 mg.,50 mg. (oral, Tabletas) - Androcur
- No esteroides: Flutamida 250 mg (oral, Compr.) - Eulexin.
- Bicalutamida – Nilutamida.
-

ACCIONES GENERALES DE LA TESTOSTERONA

- **EFFECTOS DEPENDIENTES DE DHT:**
- **Genitales Externos:**
- **Diferenciación “Sexual in útero”. Formación del pene, escroto y la próstata.**
- **Maduración y tropismo de los genitales externos en la pubertad.**
- **Estímulo trófico de la Próstata. Secreción. Inducción de trastornos de la próstata en la vida adulta.**
- **Folículos Pilosos:**
- **Estímulo a su crecimiento y distribución durante la pubertad.**

ACCIONES GENERALES DE LA TESTOSTERONA -2-

- **EFFECTOS DEPENDIENTES DE TESTOSTERONA:**

- **Genitales Internos:**

- **Desarrollo durante la gestación.**

- **Diferenciación de los conductos de Wolf para formar el epidídimo, vías deferentes y vesículas seminales.**

- **Músculo Esquelético:**

- **Incremento de la masa muscular, el volumen y la fuerza durante la pubertad.**

- **Estímulo de la Eritropoyesis.**

- **Huesos: Acción trófica.**

- **EFFECTOS DEPENDIENTES DEL ESTRADIOL**

- **Maduración de las epífisis.**

- **Incremento de la libido**

ACCIONES FISIO- FARMACOLÓGICAS DE TESTOSTERONA Y ANDRÓGENOS - 1-

■ 1. ACCIONES SEXUALES

■ **ETAPA EMBRIONARIA:** (desde 8ª semana): Determinación fenotipo masculino. Desarrollo y Diferenciación Tracto Urogenital masculino.

■ **ETAPA NEONATAL** Desarrollo y Diferenciación estructuras del SNC. Otras no bien definidas.

■ **ETAPA PUBERAL:** Incremento secreción LH y FSH. Desarrollo sexual masculino sobre órganos primarios y secundarios.

■ EFECTOS SOBRE ÓRGANOS SEXUALES PRIMARIOS:

- Aumento peso y crecimiento testicular.
- Crecimiento pene, escroto, glándulas sexuales.
- Estímulo de la espermatogénesis (Difunde en túbulos seminíferos pasa a circulación).

■ Estímulo maduración de las espermátides en túbulos seminíferos y completa características del semen.

■ Promueve funciones epidídimo y vasos deferentes

■ Incremento de la libido.

■ CARACTERÍSTICAS SEXUALES SECUNDARIAS:

■ Incremento de la masa muscular.

■ Aumento de estatura y peso corporal.

■ Proliferación glándulas sebáceas (acné).

■ Engrosamiento de la piel.

■ Hipertrofia laringe. Voz grave.

■ Distribución Pilosa masculina.

■ Crecimiento huesos largos en pubertad.

■ Cierre epifisario y cartílagos de conjunción.

■ Comportamiento agresivo. Mayor vigor físico y muscular que la mujer.

■ Acciones anabólicas, estímulo crecimiento corazón, hígado, riñones, médula ósea, SNC, otros.

ACCIONES FISIO- FARMACOLÓGICAS DE LA TESTOSTERONA Y ANDRÓGENOS - 2-

2. ACCIONES SOBRE HIPÓFISIS.

- LH y FSH regulan crecimiento testicular, la esteroidogénesis y la espermatogénesis
- Somatotrofina: ejerce cierta acción sinérgica.
- LH → Células de Leydig → AC → AMPc ↑ → Activación enzimas de la esteroidogénesis a partir del colesterol → Testosterona ↑
- Testosterona ⇔ LH
- Testosterona ⇔ FSH
- Inhibina e Activina ⇔ FSH

5. ESTÍMULO ERITROPOYESIS.

- Efecto indirecto por estimulación previa de la secreción de Eritropoyetina.

- Estímulo proliferación colonias eritroides CFU-E y BFU-E, in vitro. Efecto directo ?.
- Anemias aplásticas e hipoplásticas congénitas y adquiridas. Anemia de la IRC. Mielofibrosis. Anemia de Fancon

3. ACCIONES METABÓLICAS.

- Incremento síntesis proteica, balance N positivo, retención de N.
- Acción miotrófica, ↑ masa muscular.
- Aumento peso corporal y estatura, crecimiento huesos largos.
- Retención de Cl, Na y H₂O (acción mineralocorticoide). Retención de K y P.
- Acción Anabólica.

4. ACCIONES ANTINEOPLÁSICAS.

- Ca. de mama metastásico, inoperable postquimioterapia y radioterapia.

USOS TERAPÉUTICOS DE LA TESTOSTERONA Y ANDRÓGENOS

■ 1. HIPOGONADISMOS:

- Hipogonadismo primario o adquirido: orquidectomía, criptorquidia, torsión bilateral.
- Hipogonadismo hipogonadotrófico: Deficiencias de Gn o GnRh.
- Hipopituitarismo congénito o adquirido (Tumores, traumas, cirugía).
- Pubertad retrasada.
- Falla Testicular Postpuberal.
- Climaterio masculino.

■ 2. CARCINOMA DE MAMA.

- Carcinoma metastásico, inoperable, andrógeno sensible, postmenopáusico.

■ 3. EDEMA ANGIONEURÓTICO HEREDITARIO.

Esteroides 17α alquil derivados. Estímulo síntesis C1 esterasa inhibidor: Danazol, Estanozolol

■ 4. INCREMENTO DEL BALANCE DE NITRÓGENO Y MASA MUSCULAR.

- Estados catabólicos.
- Estatura reducida.
- Performance Atlético.

■ 5. OSTEOPOROSIS.

- Andrógenos Anabólicos.
- Testosterona.

■ 6. ESTIMULACIÓN DE LA ERITROPOYESIS.

- Anemia de la IRC.
- Anemias aplásicas o hipoplásicas.
- Mielofibrosis.
- Anemia de Fanconi.

EFECTOS ADVERSOS DE LA TESTOSTERONA Y ANDRÓGENOS

■ 1. EFECTOS MASCULINIZANTES.

- **En mujeres y niños: crecimiento de la barba, voz gruesa, crecimiento osteomuscular, irregularidades menstruales, hipertrofia del clítoris, cierre epifisario precoz.**

■ 2. EFECTOS FEMINIZANTES.

- **Inhibición de la secreción de Gonadotrofinas.**
- **Azoospermia, disminución tamaño testicular.**
- **Impotencia.**
- **Ginecomastia (aumento de estrógenos por aromatiozación de los andrógenos).**

■ 3. HEPATOTOXICIDAD.

- **Ictericia colestásica.**
- **Peliosis hepática.**
- **Alteraciones en el hepatograma.**

■ 4. CARCINOMA HEPÁTICO.

- **Incremento en la incidencia en pacientes con tratamiento crónico.**
- **Mayor incidencia con derivados 17 α alquil sustituidos.**

■ 5. RETENCIÓN HIDROSALINA

- **Edemas.**
- **Complicación de la insuficiencia cardíaca.**
- **Agravación de hipertensión arterial..**

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS AGENTES ANTIÁNDRÓGENOS

- **ANALOGOS DE GnRH:**
- **(Leuprolide, Buserelin)**
- **Castración química.**
- **Ca de Próstata (Metastásico, Recurrente)**
- **Ca de Mama**
- **Manejo de Infertilidad.**
- **Endometriosis**
- **Anemia de los Miomas Uterinos**
- **Manejo Pubertad Precoz**

- **ANTAGONISTAS TESTOSTERONA:**
- **Ciproterona:** Acné. Hirsutismo. Ca de Próstata.
- **Flutamida:** Ca de Próstata. Hirsutismo
- **Uso en Combinación con Análogos de GnRH (para evitar pico secretorio de LH y FSH.**
- **INHIB. 5 α REDUCTASA**
- **Finasterida:** BPH